I686406

(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 I686406 B**

**(45)公告日： 中華民國 109 (2020) 年 03 月 01 日**

(21)申請案號：104103319　(22)申請日： 中華民國 104 (2015) 年 01 月 30 日

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

*A61P35/00* *(2006.01)*

(30)優先權：2014/01/31　美國　61/934,469

2014/12/19　美國　62/094,912

(71)申請人：美商達納　法伯癌症協會 (美國) DANA-FARBER CANCER INSTITUTE, INC. (US)

美國

美商兒童醫療中心公司 (美國) CHILDREN'S MEDICAL CENTER CORPORATION (US)

美國

瑞士商諾華公司 (瑞士) NOVARTIS AG　(CH)

瑞士

(72)發明人：巴妮緹　巴芭拉 BRANNETTI, BARBARA (IT)；哈利斯　艾倫 S HARRIS, ALAN S. (US)；胡伯　湯瑪斯 HUBER, THOMAS (CH)；沛卓卡　湯瑪士 PIETZONKA, THOMAS (CH)；瑪塔拉薩　珍妮佛　瑪麗 MATARAZA, JENNIFER MARIE (US)；薩巴透斯　佩頓　凱薩琳　安妮 SABATOS-PEYTON, CATHERINE ANNE (US)；布萊特兒　華特 A BLATTLER, WALTER A. (US)；希克林　丹尼爾 J HICKLIN, DANIEL J. (US)；法斯庫斯　梅西米里諾 VASQUEZ, MAXIMILIANO (US)；迪克洛菲　蘿絲瑪麗 H DEKRUYFF, ROSEMARIE H. (US)；悠魅蘇　戴爾 T UMETSU, DALE T. (US)；費里曼　高登　詹姆士 FREEMAN, GORDON JAMES (US)；胡天岑 HU, TIANCEN (CN)；塔拉斯加　約翰 A TARASZKA, JOHN A. (US)；許方敏 XU, FANGMIN (CN)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

CN　103079644A　　EP　2417984A1

審查人員：劉建宏

申請專利範圍項數：35 項　　圖式數：23　　共 469 頁

(54)名稱

# 結合ＴＩM-３之抗體分子及其用途

(57)摘要

本發明揭示特異性結合至 TIM-3 的抗體分子。抗 TIM-3 抗體分子可用於治療、預防及/或診斷免疫、癌性或感染性病狀及/或病症。

Antibody molecules that specifically bind to TIM-3 are disclosed. The anti-TIM-3 antibody molecules can be used to treat, prevent and/or diagnose immune, cancerous, or infectious conditions and/or disorders.

指定代表圖：

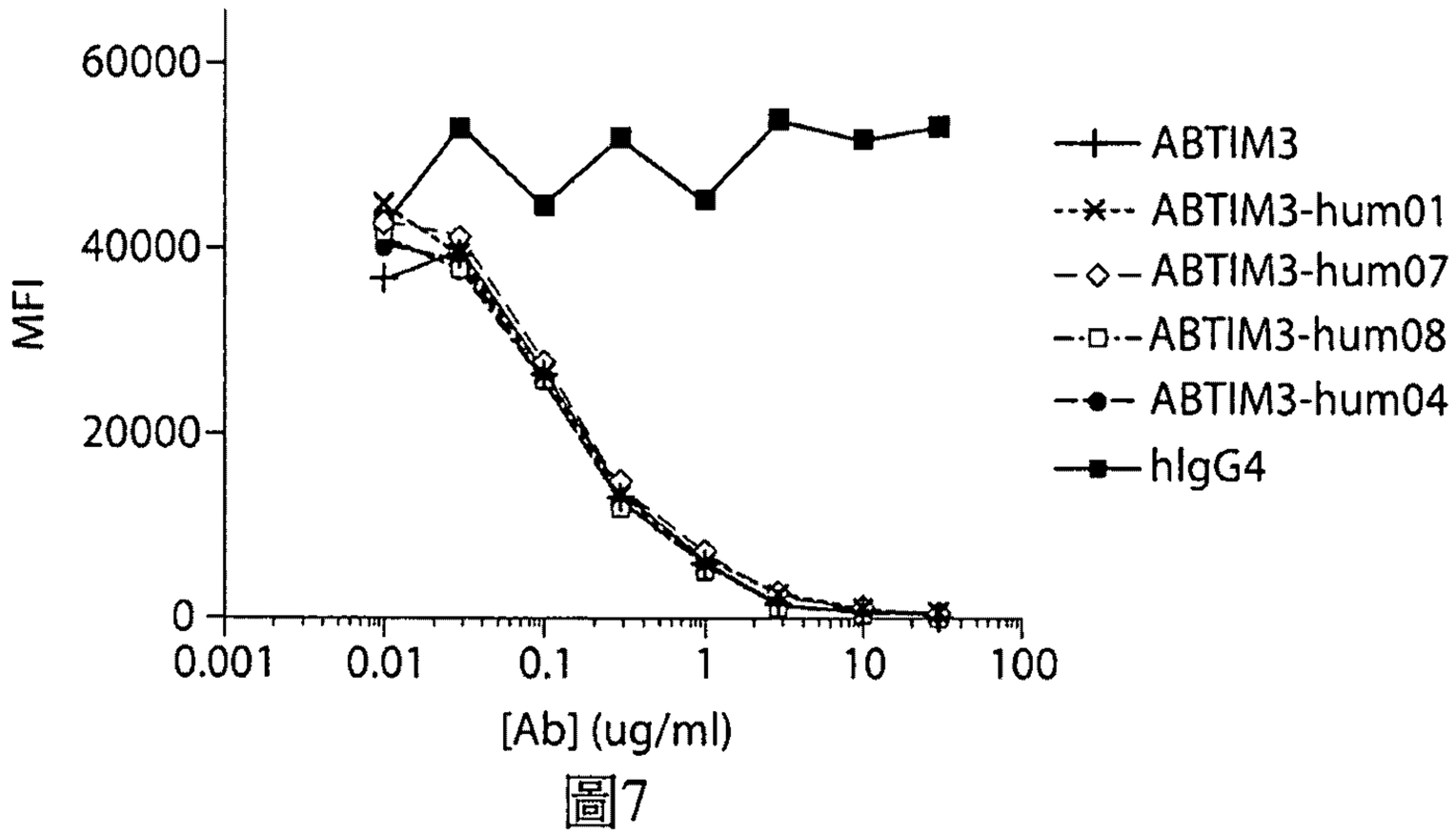

FACS競爭結合
60000
40000
20000
0
MFI
0.001
0.01
0.1
1
10
100
[Ab] (ug/ml)
ABTIM3
ABTIM3-hum01
ABTIM3-hum07
ABTIM3-hum08
ABTIM3-hum04
hIgG4

圖7

公告本

# 發明摘要

I686406

※ 申請案號：

※ 申請日：　　※IPC 分類：C07K; A61K

**【發明名稱】**

結合TIM-3之抗體分子及其用途

ANTIBODY MOLECULES TO TIM-3 AND USES THEREOF

**【中文】**

本發明揭示特異性結合至TIM-3的抗體分子。抗TIM-3抗體分子可用於治療、預防及/或診斷免疫、癌性或感染性病狀及/或病症。

**【英文】**

Antibody molecules that specifically bind to TIM-3 are disclosed. The anti-TIM-3 antibody molecules can be used to treat, prevent and/or diagnose immune, cancerous, or infectious conditions and/or disorders.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（7）圖。

【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】

結合TIM-3之抗體分子及其用途

ANTIBODY MOLECULES TO TIM-3 AND USES THEREOF

## 相關申請案之交叉參考

本申請案主張2014年1月31日申請之美國臨時申請案第61/934,469號及2014年12月19日申請之美國臨時申請案第62/094,912號的權益，前述申請案之內容以全文引用的方式併入本文中。

## 序列表

本申請案含有序列表，該序列表已以ASCII格式、以電子方式提交且以全文引用的方式併入本文中。該ASCII複本，創建於2015年1月26日，命名為C2160-7002WO_SL.txt且大小為208,625個位元組。

## 【先前技術】

未處理CD4+T輔助細胞之活化引起至少兩種不同效應群體(Th1細胞及Th2細胞)發展。參見US 7,470,428, Mosmann T R等人 (1986) *J Immunol* 136:2348-57；Mosmann T R等人 (1996) *Immunol Today* 17:138-46；Abbas A K等人 (1996) *Nature* 383:787-793。Th1細胞產生通常與以下有關之細胞激素(例如干擾素γ、介白素-2、腫瘤壞死因子α及淋巴毒素)：細胞介導之針對細胞內病原體之免疫反應、遲發型過敏反應(Sher A等人 (1992) *Annu Rev Immunol* 10:385-409)及器官特異性自體免疫疾病之誘發(Liblau R S等人 (1995) *Immunol Today* 16:34-38)。Th2細胞產生對於控制細胞外蠕蟲感染及而言至關重要且引起特應性及過敏性疾病的細胞激素(例如IL-4、IL-10及IL-13)(Sher A等人 (1992) *Annu Rev Immunol* 10:385-409)。Th1及Th2細胞除其在疾病中

不同作用之外，亦交叉調節彼此的擴增及功能。因此，優先誘導Th2細胞可抑制自體免疫疾病(Kuchroo V K等人 (1995) *Cell* 80:707-18；Nicholson L B等人 (1995) *Immunity* 3:397-405)，及主要誘導Th1細胞可調節哮喘、特異性及過敏之誘發(Lack G等人 (1994) *J Immunol* 152:2546-54；Hofstra C L等人 (1998) *J Immunol* 161:5054-60)。

TIM-3為跨膜受體蛋白，其表現於例如分泌IFN-γ的Th1 (T輔助細胞1) CD4+細胞及細胞毒性CD8+ T細胞上。TIM-3一般不表現於未處理T細胞上，而是在活化的效應T細胞上上調。TIM-3具有活體內調節免疫性及耐受性的作用(參見Hastings等人, *Eur J Immunol.* 2009年9月;39(9):2492-501)。此項技術中需要調節TIM-3功能及表現TIM-3之細胞之功能的新穎分子。

**【發明內容】**

本文揭示以高親和力及特異性結合至TIM-3 (T細胞免疫球蛋白域及黏蛋白域3)的抗體分子。亦提供編碼抗體分子的核酸分子、用於產生該等抗體分子的表現載體、宿主細胞及方法。亦提供包含該等抗體分子的免疫結合物、多特異性或雙特異性抗體分子及醫藥組合物。本文揭示的抗TIM-3抗體分子可(單獨或與其他藥劑或治療模式組合)用於治療、預防及/或診斷免疫病症、癌症、感染性疾病、克羅恩氏病(Crohn's disease)、敗血症、全身性發炎反應症候群(Systemic Inflammatory Response Syndrome，SIRS)及絲球體腎炎。因此本文揭示用於偵測TIM-3的組合物及方法，以及使用抗TIM-3抗體分子治療多種病症(包括癌症及免疫病症)的方法。

因此，在某些態樣中，本發明提供具有以下特性(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(i)、(j)、(k)、(l)、(m)、(n)、(o)、(p)或(q)中之一或多者(例如2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16種或全部)的抗體分子(例如經分離或重組抗體分子)：

(a)　以高親和力結合至TIM-3，例如人類TIM-3，例如其中解離常數($K_D$)小於約100 nM，通常為約10 nM，且更通常為約1-0.1 nM或更強，例如小於約0.2、0.16、0.15、0.1、0.075、0.05或0.042 nM，

(b)　實質上結合至非人類靈長類TIM-3，例如食蟹獼猴TIM-3，其中解離常數($K_D$)小於約100 nM，通常為約10 nM，且更通常為約3-0.3 nM或更強，例如，1-0.1 nM或更強，例如，小於約1 nM、0.75 nM或0.68 nM，

(c)　抑制TIM-3結合至TIM-3配位體，例如，磷脂醯絲胺酸(PtdSer)、HMGB-1或CEACAM-1，

(d)　增強IFN-γ及/或TNF-α於T細胞(例如CD4+或CD8+ T細胞)中、例如於在IL-12存在下經抗CD3/CD28刺激之CD4+ T細胞中或於使用抗CD3/CD28刺激之T細胞-DC自體培養分析中的分泌及/或增殖，

(e)增強針對靶細胞(例如K562細胞)的細胞毒性NK(自然殺手)細胞活性，例如在活體外分析中，

(f)　增強巨噬細胞或抗原呈遞細胞刺激T細胞反應的能力，例如增強抗原呈遞細胞分泌IL-12，

(g)　特異性結合至TIM-3上之抗原決定基，例如與本文所述抗體分子(例如如本文所述之鼠類或人類化抗TIM-3抗體分子，例如表1至4中之抗體分子)所識別之抗原決定基相同或相似的抗原決定基，

(h)　與表1至4中之抗體分子顯示相同或相似的結合親和力或特異性，或兩者，

(i)　顯示與表1至4中所述之抗體分子(例如重鏈可變區及輕鏈可變區)相同或相似的結合親和力或特異性，或兩者，

(j)　顯示與包含表1至4中所示之胺基酸序列之抗體分子(例如重鏈可變區及輕鏈可變區)相同或相似的結合親和力或特異性，或兩者，

(k) 抑制(例如競爭性地抑制)第二抗體分子結合至TIM-3，其中該第二抗體分子為本文所述之抗體分子，例如選自表1至4之抗體分子，

(l) 與針對TIM-3之第二抗體分子結合相同(或實質上相同)或重疊(或實質上重疊)的抗原決定基，其中該第二抗體分子為本文所述之抗體分子，例如選自表1至4之抗體分子，

(m) 與針對TIM-3之第二抗體分子競爭結合且/或結合相同(或實質上相同)或重疊(或實質上重疊)的抗原決定基，其中該第二抗體分子為本文所述之抗體分子，例如選自表1至4之抗體分子，例如如藉由實例11中所述之方法測定，

(n) 具有本文所述抗體分子(例如選自表1至4之抗體分子)之一或多種生物特性，

(o) 具有本文所述抗體分子(例如選自表1至4之抗體分子)之一或多種藥物動力學特性，

(p) 調節(例如增強或抑制)TIM-3之一或多種活性，例如引起以下一或多者：增強T細胞分泌IFN-γ及/或TNF-α；增強T細胞(例如CD4+或CD8+ T細胞)增殖；增強NK細胞之細胞毒活性；降低調節性T細胞(Tregs)之抑制活性；或增強巨噬細胞及/或抗原呈遞細胞之免疫刺激特性，例如增強細胞激素分泌，例如IL-12分泌；或

(q) 結合至TIM-3之與A股之N末端鄰近的兩個殘基(人類TIM-3中之殘基Val24及Glu25)、BC環、CC'環、F股、FG環及G股內的一或多個殘基，或以下兩者或所有者之組合內之一或多個殘基：TIM-3之與A股之N末端鄰近的兩個殘基(人類TIM-3中之殘基Val24及Glu25)、BC環、CC'環、F股、FG環及G股，例如其中結合係使用ELISA或Biacore分析。

在一些實施例中，抗體分子以高親和力結合至TIM-3，例如其中

$K_D$比鼠類抗TIM-3抗體分子(例如本文所述之鼠類抗TIM-3抗體分子)低至少約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%。

在一些實施例中，抗TIM-3抗體分子之表現量比鼠類抗體分子(例如本文所述之鼠類或嵌合抗TIM-3抗體分子)之表現量高，例如高至少約0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10倍。在一些實施例中，抗體分子表現於哺乳動物細胞(例如嚙齒動物細胞)中。

在一些實施例中，抗TIM-3抗體分子使TIM-3之一或多種活性降低，其中IC50 (50%抑制時之濃度)比鼠類抗TIM-3抗體分子(例如本文所述之鼠類抗TIM-3抗體分子)之IC50低，例如低至少約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%。在一些實施例中，TIM-3活性為TIM-3結合至本文所述之TIM-3配位體中之一或多者(例如一、兩、三、四者或所有者)，例如PtdSer、CEACAM-1或HMGB-1中之一者、兩者或超過兩者(全部)。

在一些實施例中，抗TIM-3抗體分子與TIM-3表面相互作用，例如結合至TIM-3表面，TIM-3表面為例如選自Val24、Glu25、Thr41、Gly56、Ala57、Cys58、Pro59、Val60、Phe61、Glu121、Lys122、Phe123、Asn124、Leu125、Lys126及/或Leu127之1、2、3、5、8、10、15或超過15個連續或非連續(例如非鄰接)胺基酸殘基。

在一些實施例中，抗TIM-3抗體分子與TIM-3表面相互作用，例如結合至TIM-3表面，TIM-3表面為例如選自Val24、Glu25、Tyr26、Phe39、Tyr40、Thr41、Gly56、Ala57、Cys58、Pro59、Val60、Phe61、Ser105、Gly106、Ile107、Asn119、Asp120、Glu121、Lys122、Phe123、Asn124、Leu125、Lys126、Leu127及/或Val128 (例如如表13中所詳列)之1、2、3、5、8、10、15、20、21、25或超過25個連續或非連續(例如非鄰接)胺基酸殘基。

在一些實施例中，抗TIM-3抗體分子與TIM-3表面相互作用，例

如結合至TIM-3表面，TIM-3表面為(例如選自Glu23、Val24、Glu25、Tyr26、Thr41、Pro42、Ala43、Ala44、Pro45、Gly46、Asn47、Leu48、Val49、Pro50、Val51、Cys52、Trp53、Gly54、Lys55、Gly56、Ala57、Cys58、Pro59、Val60、Phe61、Glu121、Lys122、Phe123、Asn124、Leu125、Lys126及/或Leu127之1、2、3、5、8、10、15、20、21、25個或超過25個連續或非連續(例如非鄰接)胺基酸殘基。

在一些實施例中，抗TIM-3抗體分子與TIM-3表面相互作用，例如結合至TIM-3表面，TIM-3表面為例如選自Val24、Glu25、Tyr26、Phe39、Tyr40、Thr41、Pro42、Ala43、Ala44、Pro45、Gly46、Asn47、Leu48、Val49、Pro50、Val51、Cys52、Trp53、Gly54、Lys55、Gly56、Ala57、Cys58、Pro59、Val60、Phe61、Ser105、Gly106、Ile107、Asn119、Asp120、Glu121、Lys122、Phe123、Asn124、Leu125、Lys126、Leu127及/或Val128之1、2、3、5、8、10、15、20、21、25個或超過25個連續或非連續(例如非鄰接)胺基酸殘基。

在其他實施例中，抗TIM-3抗體分子與CEACAM-1競爭結合至TIM-3。在一個實施例中，抗TIM-3抗體分子與TIM-3中之Cys58、Asn119及Lys122中之一者、兩者或超過兩者(全部)相互作用(例如結合)，例如置換CEACAM-1或與CEACAM-1競爭結合至此等殘基。在一個實施例中，抗TIM-3抗體分子減少或阻斷TIM-3中之Lys122與CEACAM-1中之Asn42之間的氫鍵形成，例如相較於抗TIM-3抗體分子不存在時的TIM-3中之Lys122與CEACAM-1中之Asn42之間之氫鍵形成，減少或阻斷至少約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%。

在另一個實施例中，抗TIM-3抗體分子與TIM-3之PtdSer結合環

相互作用，例如結合至TIM-3之PtdSer結合環。在一個實施例中，抗TIM-3抗體分子與TIM-3之至少兩個PtdSer結合環(例如TIM-3之FG環及CC'環)(例如金屬離子依賴性配位體結合位點(MILIBS))相互作用(例如結合)。舉例而言，PtdSer之羧基可結合至TIM-3之CC'環且PtdSer之胺基可結合至TIM-3之FG環。在一個實施例中，抗TIM-3抗體分子減少或防止PtdSer介導TIM-3滲透膜。

在另一個實施例中，抗TIM-3抗體分子與HMGB1競爭結合至TIM-3。舉例而言，相較於抗TIM-3抗體分子不存在時HMGB1與TIM-3之殘基62之結合，抗TIM-3抗體分子使HMGB1與TIM-3之殘基62 (小鼠中之Q、人類TIM-3中之E)之結合減少，例如減少至少約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%。

在又一實施例中，抗TIM-3抗體分子不與半乳糖凝集素-9 (Gal-9)配位體競爭結合至TIM-3。

在一些實施例中，相較於鼠類或人類化抗TIM-3抗體分子(例如本文所述之鼠類或人類化抗TIM-3抗體分子)，該抗TIM-3抗體分子具有改良之穩定性，例如活體內或活體外穩定性大至少約0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10倍。

在一些實施例中，抗TIM-3抗體分子包含至少一個抗原結合區(例如可變區)或其抗原結合片段，該抗原結合區或其抗原結合片段來自本文所述之抗體(例如選自ABTIM3、ABTIM3-hum01、ABTIM3-hum02、ABTIM3-hum03、ABTIM3-hum04、ABTIM3-hum05、ABTIM3-hum06、ABTIM3-hum07、ABTIM3-hum08、ABTIM3-hum09、ABTIM3-hum10、ABTIM3-hum11、ABTIM3-hum12、ABTIM3-hum13、ABTIM3-hum14、ABTIM3-hum15、ABTIM3-hum16、ABTIM3-hum17、ABTIM3-hum18、ABTIM3-hum19、ABTIM3-hum20、ABTIM3-hum21、ABTIM3-hum22、ABTIM3-hum23

中之任一者之抗體)；或如表1至4中所述；或由表1至4中之核苷酸序列編碼；或與任一前述序列實質上一致(例如至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或超過99%一致)的序列。

在某些實施例中，抗TIM-3抗體分子包含至少一個、兩個、三個或四個可變區，該等可變區來自本文所述之抗體(例如選自ABTIM3、ABTIM3-hum01、ABTIM3-hum02、ABTIM3-hum03、ABTIM3-hum04、ABTIM3-hum05、ABTIM3-hum06、ABTIM3-hum07、ABTIM3-hum08、ABTIM3-hum09、ABTIM3-hum10、ABTIM3-hum11、ABTIM3-hum12、ABTIM3-hum13、ABTIM3-hum14、ABTIM3-hum15、ABTIM3-hum16、ABTIM3-hum17、ABTIM3-hum18、ABTIM3-hum19、ABTIM3-hum20、ABTIM3-hum21、ABTIM3-hum22、ABTIM3-hum23中之任一者之抗體)；或如表1至4中所述；或由表1至4中之核苷酸序列編碼；或與任一前述序列實質上一致(例如至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或超過99%一致)的序列。

在一些實施例中，抗TIM-3抗體分子包含至少一個或兩個重鏈可變區，該等重鏈可變區來自本文所述之抗體(例如選自ABTIM3、ABTIM3-hum01、ABTIM3-hum02、ABTIM3-hum03、ABTIM3-hum04、ABTIM3-hum05、ABTIM3-hum06、ABTIM3-hum07、ABTIM3-hum08、ABTIM3-hum09、ABTIM3-hum10、ABTIM3-hum11、ABTIM3-hum12、ABTIM3-hum13、ABTIM3-hum14、ABTIM3-hum15、ABTIM3-hum16、ABTIM3-hum17、ABTIM3-hum18、ABTIM3-hum19、ABTIM3-hum20、ABTIM3-hum21、ABTIM3-hum22、ABTIM3-hum23中之任一者之抗體)；或如表1至4中所述；或由表1至4中之核苷酸序列編碼；或與任一前述序列實質上一致(例如至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或超過

99%一致)的序列。

在某些實施例中，抗TIM-3抗體分子包含至少一個或兩個輕鏈可變區，該等輕鏈可變區來自本文所述之抗體(例如選自ABTIM3、ABTIM3-hum01、ABTIM3-hum02、ABTIM3-hum03、ABTIM3-hum04、ABTIM3-hum05、ABTIM3-hum06、ABTIM3-hum07、ABTIM3-hum08、ABTIM3-hum09、ABTIM3-hum10、ABTIM3-hum11、ABTIM3-hum12、ABTIM3-hum13、ABTIM3-hum14、ABTIM3-hum15、ABTIM3-hum16、ABTIM3-hum17、ABTIM3-hum18、ABTIM3-hum19、ABTIM3-hum20、ABTIM3-hum21、ABTIM3-hum22、ABTIM3-hum23中之任一者之抗體)；或如表1至4中所述；或由表1至4中之核苷酸序列編碼；或與任一前述序列實質上一致(例如至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或超過99%一致)的序列。

在一個實施例中，抗TIM-3抗體分子包括IgG4(例如人類IgG4)之重鏈恆定區。在另一個實施例中，人類IgG4包括SEQ ID NO:108或110之位置228 (根據EU編號)或位置108之取代(例如Ser取代為Pro)。在再一實施例中，抗TIM-3抗體分子包括IgG1 (例如人類IgG1)之重鏈恆定區。在一個實施例中，人類IgG1包括SEQ ID NO:112之位置297 (根據EU編號)或位置180之取代(例如Asn取代為Ala)。在一個實施例中，人類IgG1包括SEQ ID NO:113之位置265 (根據EU編號)或位置148之取代(例如Asp取代為Ala)、SEQ ID NO:113之位置329 (根據EU編號)或位置212之取代(例如Pro取代為Ala)，或兩者。在一個實施例中，人類IgG1包括SEQ ID NO:114之位置234 (根據EU編號)或位置117之取代(例如Leu取代為Ala)、SEQ ID NO:114之位置235 (根據EU編號)或位置118之取代(例如Leu取代為Ala)，或兩者。在一個實施例中，重鏈恆定區包含表1至5中所列之胺基序列，或與其實質上一致(例如

至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或超過99%一致)的序列。

在又一實施例中，抗TIM-3抗體分子包括κ輕鏈恆定區，例如人類κ輕鏈恆定區。在一個實施例中，輕鏈恆定區包含表1至5中所列之胺基序列，或與其實質上一致(例如至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或超過99%一致)的序列。

在另一個實施例中，抗TIM-3抗體分子包括IgG4 (例如人類IgG4)之重鏈恆定區及κ輕鏈恆定區(例如人類κ輕鏈恆定區)，例如包含表1至5中所列之胺基序列或與其實質上一致(例如至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或超過99%一致)之序列的重鏈及輕鏈恆定區。在又一實施例中，抗TIM-3抗體分子包括IgG1 (例如人類IgG1)之重鏈恆定區及κ輕鏈恆定區，例如人類κ輕鏈恆定區，例如包含表1至5中所列之胺基序列或與其實質上一致(例如至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或超過99%一致)之序列的重鏈及輕鏈恆定區。在一個實施例中，人類IgG1包括位置297 (根據EU編號)之取代(例如Asn取代為Ala)。在一個實施例中，人類IgG1包括位置265 (根據EU編號)之取代、位置329 (根據EU編號)之取代，或兩者(例如位置265之Asp取代為Ala及/或位置329之Pro取代為Ala)。在一個實施例中，人類IgG1包括位置234 (根據EU編號)之取代、位置235 (根據EU編號)之取代，或兩者(例如位置234之Leu取代為Ala及/或位置235之Leu取代為Ala)。

在另一個實施例中，抗TIM-3抗體分子包括重鏈可變域及恆定區、輕鏈可變域及恆定區，或兩者，其包含ABTIM3、ABTIM3-hum01、ABTIM3-hum02、ABTIM3-hum03、ABTIM3-hum04、ABTIM3-hum05、ABTIM3-hum06、ABTIM3-hum07、ABTIM3-hum08、ABTIM3-hum09、ABTIM3-hum10、ABTIM3-hum11、

ABTIM3-hum12 、 ABTIM3-hum13 、 ABTIM3-hum14 、 ABTIM3-hum15 、 ABTIM3-hum16 、 ABTIM3-hum17 、 ABTIM3-hum18 、 ABTIM3-hum19 、 ABTIM3-hum20 、 ABTIM3-hum21 、 ABTIM3-hum22、ABTIM3-hum23之胺基酸序列；或如表1至4中所述；或由表1至4中之核苷酸序列編碼；或與任一前述序列實質上一致(例如至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或超過99%一致)的序列。

在一些實施例中，抗TIM-3抗體分子包括至少一個、兩個或三個互補決定區(CDR)，該等互補決定區(CDR)來自本文所述之抗體(例如選自ABTIM3、ABTIM3-hum01、ABTIM3-hum02、ABTIM3-hum03、ABTIM3-hum04 、 ABTIM3-hum05 、 ABTIM3-hum06 、 ABTIM3-hum07 、 ABTIM3-hum08 、 ABTIM3-hum09 、 ABTIM3-hum10 、 ABTIM3-hum11 、 ABTIM3-hum12 、 ABTIM3-hum13 、 ABTIM3-hum14 、 ABTIM3-hum15 、 ABTIM3-hum16 、 ABTIM3-hum17 、 ABTIM3-hum18 、 ABTIM3-hum19 、 ABTIM3-hum20 、 ABTIM3-hum21、ABTIM3-hum22、ABTIM3-hum23中之任一者之抗體)之重鏈可變區；或如表1至4中所述；或由表1至4中之核苷酸序列編碼；或與任一前述序列實質上一致(例如至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或超過99%一致)的序列。

在一些實施例中，抗TIM-3抗體分子包含來自重鏈可變區之至少一個、兩個或三個互補決定區(CDR)，該等互補決定區包含表1至4中所示之胺基酸序列或由表1至4之核苷酸序列編碼。在一個實施例中，相對於表1至4中所示之胺基酸序列或由表1至4中所示之核苷酸序列所編碼者，一或多個CDR (或總體上全部CDR)具有一個、兩個、三個、四個、五個或超過五個變化，例如胺基酸取代、插入或缺失。在某些實施例中，抗TIM-3抗體分子包括重鏈CDR中之取代，例如重鏈

CDR1、CDR2及/或CDR3中的一或多個取代。在一個實施例中，抗TIM-3抗體分子包括重鏈CDR2中之位於重鏈區域之位置55之取代，例如根據表1至4之重鏈區域(例如SEQ ID NO: 1或18中之任一者(鼠類或人類化、未修飾之序列)；或SEQ ID NO: 26或32中之任一者(經修飾之序列))之位置55之天冬醯胺酸取代為絲胺酸，或天冬醯胺酸取代為麩醯胺酸。

在一些實施例中，抗TIM-3抗體分子包括至少一個、兩個或三個互補決定區(CDR)，該等互補決定區(CDR)來自本文所述抗體(例如選自 ABTIM3、ABTIM3-hum01、ABTIM3-hum02、ABTIM3-hum03、ABTIM3-hum04、ABTIM3-hum05、ABTIM3-hum06、ABTIM3-hum07、ABTIM3-hum08、ABTIM3-hum09、ABTIM3-hum10、ABTIM3-hum11、ABTIM3-hum12、ABTIM3-hum13、ABTIM3-hum14、ABTIM3-hum15、ABTIM3-hum16、ABTIM3-hum17、ABTIM3-hum18、ABTIM3-hum19、ABTIM3-hum20、ABTIM3-hum21、ABTIM3-hum22、ABTIM3-hum23中之任一者之抗體)之輕鏈可變區；或如表1至4中所述；或由表1至4中之核苷酸序列編碼；或與任一前述序列實質上一致(例如至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或超過99%一致)的序列。

在某些實施例中，抗TIM-3抗體分子包括來自輕鏈可變區之至少一個、兩個或三個CDR (或總體上全部CDR)，該等CDR包含表1至4中所示之胺基酸序列或由表1至4中所示之核苷酸序列編碼。在一些實施例中，相對於表1至4中所示之CDR或由表1至4中所示之核苷酸序列編碼之CDR，一或多個CDR (或總體上全部CDR)具有一個、兩個、三個、四個、五個、六個或超過六個變化，例如胺基酸取代、插入或缺失。在一些實施例中，抗TIM-3抗體分子包括來自輕鏈可變區之至少一個、兩個或三個CDR (或總體上全部CDR)，該等CDR包含表1至4中

所示之胺基酸序列或由表1至4中所示之核苷酸序列編碼。在一些實施例中，相對於表1至4中所示之CDR或由表1至4中所示之核苷酸序列編碼之CDR，一或多個CDR (或總體上全部CDR)具有一個、兩個、三個、四個、五個、六個或超過六個變化，例如胺基酸取代、插入或缺失。

在一些實施例中，抗TIM-3抗體分子包括來自重鏈及輕鏈可變區之至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個CDR (或總體上全部CDR)，該等CDR包含表1至4中所示之胺基酸序列或由表1至4中所示之核苷酸序列編碼。在一些實施例中，相對於表1至4中所示之CDR或由表1至4中所示之核苷酸序列編碼之CDR，一或多個CDR (或總體上全部CDR)具有一個、兩個、三個、四個、五個、六個或超過六個變化，例如胺基酸取代、插入或缺失。

在某些實施例中，抗TIM-3抗體分子包括全部六個CDR，該等CDR來自本文所述之抗體(例如選自ABTIM3、ABTIM3-hum01、ABTIM3-hum02、ABTIM3-hum03、ABTIM3-hum04、ABTIM3-hum05、ABTIM3-hum06、ABTIM3-hum07、ABTIM3-hum08、ABTIM3-hum09、ABTIM3-hum10、ABTIM3-hum11、ABTIM3-hum12、ABTIM3-hum13、ABTIM3-hum14、ABTIM3-hum15、ABTIM3-hum16、ABTIM3-hum17、ABTIM3-hum18、ABTIM3-hum19、ABTIM3-hum20、ABTIM3-hum21、ABTIM3-hum22、ABTIM3-hum23中之任一者之抗體)；或如表1至4中所述；或由表1至4中之核苷酸序列編碼；或緊密相關CDR，例如一致或具有至少一個胺基酸變異、但不超過兩個、三個或四個變異(例如取代、缺失或插入，例如保守性取代)的CDR。在某些實施例中，抗TIM-3抗體分子可包括本文所述之任何CDR。在某些實施例中，抗TIM-3抗體分子包括重鏈CDR中之取代，例如重鏈CDR1、CDR2及/或CDR3中的一或多個

取代。在一個實施例中，抗TIM-3抗體分子包括重鏈CDR2中之位於重鏈區域之位置55之取代，例如根據表之重鏈區域(例如SEQ ID NO: 1或18中之任一者(鼠類或人類化、未修飾之序列)或SEQ ID NO: 26或32中之任一者(經修飾之序列))之位置55之天冬醯胺酸取代為絲胺酸或天冬醯胺酸取代為麩醯胺酸。

在一些實施例中，抗TIM-3抗體分子包括至少一個、兩個、或三個根據Kabat等人之CDR (例如至少一個、兩個、或三個根據Kabat定義、如表1至4中所列之CDR)，該等CDR來自本文所述之抗體(例如選自 ABTIM3 、 ABTIM3-hum01 、 ABTIM3-hum02 、 ABTIM3-hum03 、 ABTIM3-hum04 、 ABTIM3-hum05 、 ABTIM3-hum06 、 ABTIM3-hum07 、 ABTIM3-hum08 、 ABTIM3-hum09 、 ABTIM3-hum10 、 ABTIM3-hum11 、 ABTIM3-hum12 、 ABTIM3-hum13 、 ABTIM3-hum14 、 ABTIM3-hum15 、 ABTIM3-hum16 、 ABTIM3-hum17 、 ABTIM3-hum18 、 ABTIM3-hum19 、 ABTIM3-hum20 、 ABTIM3-hum21、 ABTIM3-hum22、 ABTIM3-hum23中之任一者的抗體)之重鏈可變區；或如表1至4中所述；或由表1至4中之核苷酸序列編碼；或與任一前述序列實質上一致(例如至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或超過99%一致)的序列；或相對於一個、兩個、或三個根據Kabat等人、如表1至4中所示之CDR，具有至少一個胺基酸變異、但不超過兩個、三個或四個變異(例如取代、缺失或插入，例如保守性取代)。

在某些實施例中，抗TIM-3抗體分子包括至少一個、兩個或三個根據Kabat等人之CDR(例如至少一個、兩個、或三個根據Kabat定義、如表1至4中所列之CDR)，該等CDR來自本文所述抗體 (例如選自 ABTIM 、 ABTIM3-hum01 、 ABTIM3-hum02 、 ABTIM3-hum03 、 ABTIM3-hum04 、 ABTIM3-hum05 、 ABTIM3-hum06 、 ABTIM3-

hum07、ABTIM3-hum08、ABTIM3-hum09、ABTIM3-hum10、ABTIM3-hum11、ABTIM3-hum12、ABTIM3-hum13、ABTIM3-hum14、ABTIM3-hum15、ABTIM3-hum16、ABTIM3-hum17、ABTIM3-hum18、ABTIM3-hum19、ABTIM3-hum20、ABTIM3-hum21、ABTIM3-hum22、ABTIM3-hum23中之任一者之抗體)之輕鏈可變區；或如表1至4中所述；或由表1至4中之核苷酸序列編碼；或與任一前述序列實質上一致(例如至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或超過99%一致)之序列；或相對於一個、兩個或三個根據Kabat等人、如表1至4中所示之CDR，具有至少一個胺基酸變異、但不超過兩個、三個或四個變異(例如取代、缺失或插入，例如保守性取代)。

在某些實施例中，抗TIM-3抗體分子包括至少一個、兩個、三個、四個、五、或六個根據Kabat等人之CDR (例如至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個根據Kabat定義、如表1至4中所列之CDR)，該等CDR來自本文所述抗體(例如選自ABTIM3、ABTIM3-hum01、ABTIM3-hum02、ABTIM3-hum03、ABTIM3-hum04、ABTIM3-hum05、ABTIM3-hum06、ABTIM3-hum07、ABTIM3-hum08、ABTIM3-hum09、ABTIM3-hum10、ABTIM3-hum11、ABTIM3-hum12、ABTIM3-hum13、ABTIM3-hum14、ABTIM3-hum15、ABTIM3-hum16、ABTIM3-hum17、ABTIM3-hum18、ABTIM3-hum19、ABTIM3-hum20、ABTIM3-hum21、ABTIM3-hum22、ABTIM3-hum23中之任一者之抗體)之重鏈及輕鏈可變區；或如表1至4中所述；或由表1至4中之核苷酸序列編碼；或與任一前述序列實質上一致(例如至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或超過99%一致)的序列；或相對於一個、兩個、三個、四個、五個或六個根據Kabat等人、如表1至4中所示之CDR，具有至少一個胺基酸變

異、但不超過兩個、三個或四個變異(例如取代、缺失或插入，例如保守性取代)。

在一些實施例中，抗TIM-3抗體分子包括所有六個根據Kabat等人之CDR (例如所有六個根據Kabat定義、如表1至4中所列之CDR)，該等CDR來自本文所述抗體(例如選自ABTIM3、ABTIM3-hum01、ABTIM3-hum02、ABTIM3-hum03、ABTIM3-hum04、ABTIM3-hum05、ABTIM3-hum06、ABTIM3-hum07、ABTIM3-hum08、ABTIM3-hum09、ABTIM3-hum10、ABTIM3-hum11、ABTIM3-hum12、ABTIM3-hum13、ABTIM3-hum14、ABTIM3-hum15、ABTIM3-hum16、ABTIM3-hum17、ABTIM3-hum18、ABTIM3-hum19、ABTIM3-hum20、ABTIM3-hum21、ABTIM3-hum22、ABTIM3-hum23中之任一者的抗體)之重鏈及輕鏈可變區；或如表1至4中所述；或由表1至4中之核苷酸序列編碼；或與任一前述序列實質上一致(例如至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或超過99%一致)的序列；或相對於表1至4中所示之所有六個根據Kabat等人之CDR，具有至少一個胺基酸變異、但不超過兩個、三個或四個變異(例如取代、缺失或插入，例如保守性取代)的序列。在一個實施例中，抗TIM-3抗體分子可包括本文所述之任何CDR。

在一些實施例中，抗TIM-3抗體分子包括至少一個、兩個或三個Chothia高變環(例如至少一個、兩個或三個根據Chothia定義、如表1至4中所列之高變環)，該等高變環來自本文所述抗體(例如選自ABTIM3、ABTIM3-hum01、ABTIM3-hum02、ABTIM3-hum03、ABTIM3-hum04、ABTIM3-hum05、ABTIM3-hum06、ABTIM3-hum07、ABTIM3-hum08、ABTIM3-hum09、ABTIM3-hum10、ABTIM3-hum11、ABTIM3-hum12、ABTIM3-hum13、ABTIM3-hum14、ABTIM3-hum15、ABTIM3-hum16、ABTIM3-hum17、

ABTIM3-hum18 、 ABTIM3-hum19 、 ABTIM3-hum20 、 ABTIM3-hum21、ABTIM3-hum22、ABTIM3-hum23中之任一者之抗體)之重鏈可變區；或如表1至4中所述；或由表1至4中之核苷酸序列編碼；或至少來自接觸TIM-3之彼等高變環的胺基酸；或相對於一個、兩個或三個根據Chothia等人、如表1至4中所示之高變環，具有至少一個胺基酸變異、但不超過兩個、三個或四個變異(例如取代、缺失或插入，例如保守性取代)。

在一些實施例中，抗TIM-3抗體分子包括至少一個、兩個或三個Chothia高變環(例如至少一個、兩個、或三個根據Chothia定義、如表1至4中所列之高變環)，該等高變環來自本文所述抗體(例如選自ABTIM3 、 ABTIM3-hum01 、 ABTIM3-hum02 、 ABTIM3-hum03 、 ABTIM3-hum04 、 ABTIM3-hum05 、 ABTIM3-hum06 、 ABTIM3-hum07 、 ABTIM3-hum08 、 ABTIM3-hum09 、 ABTIM3-hum10 、 ABTIM3-hum11 、 ABTIM3-hum12 、 ABTIM3-hum13 、 ABTIM3-hum14 、 ABTIM3-hum15 、 ABTIM3-hum16 、 ABTIM3-hum17 、 ABTIM3-hum18 、 ABTIM3-hum19 、 ABTIM3-hum20 、 ABTIM3-hum21、ABTIM3-hum22、ABTIM3-hum23中之任一者的抗體)之輕鏈可變區；或如表1至4中所述；或由表1至4中之核苷酸序列編碼；或至少來自接觸TIM-3之彼等高變環的胺基酸；或相對於一個、兩個、或三個根據Chothia等人、如表1至4中所示之CDR，具有至少一個胺基酸變異、但不超過兩個、三個或四個變異(例如取代、缺失或插入，例如保守性取代)。

在某些實施例中，抗TIM-3抗體分子包括至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個高變環(例如至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個根據Chothia定義、如表1至4中所列的高變環)，該等高變環來自本文所述抗體(例如選自ABTIM3、ABTIM3-hum01、ABTIM3-

hum02、ABTIM3-hum03、ABTIM3-hum04、ABTIM3-hum05、ABTIM3-hum06、ABTIM3-hum07、ABTIM3-hum08、ABTIM3-hum09、ABTIM3-hum10、ABTIM3-hum11、ABTIM3-hum12、ABTIM3-hum13、ABTIM3-hum14、ABTIM3-hum15、ABTIM3-hum16、ABTIM3-hum17、ABTIM3-hum18、ABTIM3-hum19、ABTIM3-hum20、ABTIM3-hum21、ABTIM3-hum22、ABTIM3-hum23中之任一者之抗體)之重鏈及輕鏈可變區；或如表1至4中所述；或由表1至4中之核苷酸序列編碼；或至少來自接觸TIM-3之彼等高變環的胺基酸；或相對於一、兩個、三個、四個、五個或六個根據Chothia等人、如表1至4中所示之高變環，具有至少一個胺基酸變異、但不超過兩個、三個或四個變異(例如取代、缺失或插入，例如保守性取代)。

在一些實施例中，抗TIM-3抗體分子包括所有六個高變環(例如所有六個根據Chothia定義、如表1至4中所列之高變環)，該等高變環來自本文所述之抗體(例如選自ABTIM3、ABTIM3-hum01、ABTIM3-hum02、ABTIM3-hum03、ABTIM3-hum04、ABTIM3-hum05、ABTIM3-hum06、ABTIM3-hum07、ABTIM3-hum08、ABTIM3-hum09、ABTIM3-hum10、ABTIM3-hum11、ABTIM3-hum12、ABTIM3-hum13、ABTIM3-hum14、ABTIM3-hum15、ABTIM3-hum16、ABTIM3-hum17、ABTIM3-hum18、ABTIM3-hum19、ABTIM3-hum20、ABTIM3-hum21、ABTIM3-hum22、ABTIM3-hum23中之任一者之抗體)；或緊密相關之高變環，例如一致或具有至少一個胺基酸變異、但不超過兩個、三個或四個變異(例如取代、缺失或插入，例如保守性取代)的高變環；或相對於所有六個根據Chothia等人、如表1至4中所示之高變環，具有至少一個胺基酸變異、但不超過兩個、三個或四個變異(例如取代、缺失或插入，例如保守性取代)。

在一個實施例中，抗TIM-3抗體分子可包括本文所述之任何高變環。

在再一實施例中，抗TIM-3抗體分子包括至少一個、兩個或三個高變環，該等高變環與本文所述抗體(例如選自ABTIM3、ABTIM3-hum01、ABTIM3-hum02、ABTIM3-hum03、ABTIM3-hum04、ABTIM3-hum05、ABTIM3-hum06、ABTIM3-hum07、ABTIM3-hum08、ABTIM3-hum09、ABTIM3-hum10、ABTIM3-hum11、ABTIM3-hum12、ABTIM3-hum13、ABTIM3-hum14、ABTIM3-hum15、ABTIM3-hum16、ABTIM3-hum17、ABTIM3-hum18、ABTIM3-hum19、ABTIM3-hum20、ABTIM3-hum21、ABTIM3-hum22、ABTIM3-hum23中之任一者之抗體)之相應高變環具有相同的典型結構，例如與本文所述抗體之重鏈及/或輕鏈可變域之至少環1及/或環2具有相同的典型結構。關於高變環典型結構之描述，參見例如Chothia等人, (1992) J. Mol. Biol. 227:799-817；Tomlinson等人, (1992) J. Mol. Biol. 227:776-798。此等結構可藉由檢查此等參考文獻中所述之表來確定。

在某些實施例中，抗TIM-3抗體分子包括根據Kabat等人及Chothia等人所定義之CDR或高變環之組合。

在一個實施例中，抗TIM-3抗體分子包括至少一個、兩個或三個CDR或高變環，該等CDR或高變環來自本文所述抗體(例如選自ABTIM3、ABTIM3-hum01、ABTIM3-hum02、ABTIM3-hum03、ABTIM3-hum04、ABTIM3-hum05、ABTIM3-hum06、ABTIM3-hum07、ABTIM3-hum08、ABTIM3-hum09、ABTIM3-hum10、ABTIM3-hum11、ABTIM3-hum12、ABTIM3-hum13、ABTIM3-hum14、ABTIM3-hum15、ABTIM3-hum16、ABTIM3-hum17、ABTIM3-hum18、ABTIM3-hum19、ABTIM3-hum20、ABTIM3-hum21、ABTIM3-hum22、ABTIM3-hum23中之任一者之抗體)之重鏈

可變區，係根據Kabat及Chothia定義(例如至少一個、兩個或三個根據Kabat及Chothia定義、如表1至4中所列之CDR或高變環)；或由表1至4中之核苷酸序列編碼；或與任一前述序列實質上一致(例如至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或超過99%一致)的序列；或相對於一個、兩個或三個根據Kabat及/或Chothia、如表1至4中所示之CDR或高變環，具有至少一個胺基酸變異、但不超過兩個、三個或四個變異(例如取代、缺失或插入，例如保守性取代)。

在另一個實施例中，抗TIM-3抗體分子包括至少一個、兩個或三個CDR或高變環，該等CDR或高變環來自本文所述抗體(例如選自ABTIM3、ABTIM3-hum01、ABTIM3-hum02、ABTIM3-hum03、ABTIM3-hum04、ABTIM3-hum05、ABTIM3-hum06、ABTIM3-hum07、ABTIM3-hum08、ABTIM3-hum09、ABTIM3-hum10、ABTIM3-hum11、ABTIM3-hum12、ABTIM3-hum13、ABTIM3-hum14、ABTIM3-hum15、ABTIM3-hum16、ABTIM3-hum17、ABTIM3-hum18、ABTIM3-hum19、ABTIM3-hum20、ABTIM3-hum21、ABTIM3-hum22、ABTIM3-hum23中之任一者之抗體)之輕鏈可變區，係根據Kabat及Chothia定義(例如至少一個、兩個或三個根據Kabat及Chothia定義、如表1至4中所列之CDR或高變環)；或由表1至4中之核苷酸序列編碼；或與任一前述序列實質上一致(例如至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或超過99%一致)的序列；或相對於一個、兩個或三個根據Kabat及/或Chothia、如表1至4中所示之CDR或高變環，具有至少一個胺基酸變異、但不超過兩個、三個或四個變異(例如取代、缺失或插入，例如保守性取代)。

抗TIM-3抗體分子可含有根據Kabat及Chothia定義之CDR或高變環之任何組合。

在一些實施例中，抗TIM-3抗體分子包括至少一個、兩個或三個

來自本文所述抗體(例如表1至4中之抗體)之重鏈可變區的Chothia高變環，或至少來自接觸TIM-3之彼等高變環的胺基酸。

在一些實施例中，抗TIM-3抗體分子包括至少一個、兩個或三個來自本文所述抗體(例如表1至4中之抗體)之輕鏈可變區的Chothia高變環，或至少來自接觸TIM-3之彼等高變環的胺基酸。

在一些實施例中，抗TIM-3抗體分子包括至少一個、兩個或三個來自本文所述抗體(例如表1至4中之抗體)之重鏈可變區的Kabat高變環，或至少來自接觸TIM-3之彼等高變環的胺基酸。

在一些實施例中，抗TIM-3抗體分子包括至少一個、兩個或三個來自本文所述抗體(例如表1至4中之抗體)之輕鏈可變區的Kabat高變環，或至少來自接觸TIM-3之彼等高變環的胺基酸。

在某些實施例中，抗TIM-3抗體分子包括至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個來自本文所述抗體(例如表1至4中之抗體)之重鏈及輕鏈可變區的高變環，或至少來自接觸TIM-3之彼等高變環的胺基酸。

在某些實施例中，抗TIM-3抗體分子包括所有六個來自本文所述抗體(例如表1至4中之抗體)之重鏈及輕鏈可變區的高變環，或至少來自接觸TIM-3之彼等高變環的胺基酸，或至少來自接觸TIM-3之彼等高變環的胺基酸，或緊密相關的高變環，例如一致或具有至少一個胺基酸變異、但不超過兩個、三個或四個變異(例如取代(例如保守性取代)、缺失或插入)的高變環。

在一些實施例中，抗TIM-3抗體分子包括至少一個、兩個或三個高變環，該等高變環與本文所述抗體(例如表1至4中之抗體)之相應高變環具有相同的典型結構，例如與本文所述抗體之重鏈及/或輕鏈可變域之至少環1及/或環2具有相同的典型結構。關於高變環典型結構之描述，參見例如Chothia等人, (1992) J. Mol. Biol. 227:799-817；

Tomlinson等人, (1992) J. Mol. Biol. 227:776-798。此等結構可藉由檢查此等參考文獻中所述之表來確定。在一個實施例(例如包含可變區、CDR (例如Chothia CDR或Kabat CDR)或本文所提及之其他序列(例如表1至4中所提及)的實施例)中，抗體分子為單特異性抗體分子、雙特異性抗體分子，或包含抗體之抗原結合片段的抗體分子，例如半抗體或半抗體之抗原結合片段。在某些實施例中，抗體分子為具有針對TIM-3之第一結合特異性及針對PD-1、LAG-3、CEACAM (例如CEACAM-1、CEACAM-3及/或CEACAM-5)、PD-L1或PD-L2之第二結合特異性的雙特異性抗體分子。

在某些實施例中，抗TIM-3抗體分子之輕鏈或重鏈可變構架(例如至少包含FR1、FR2、FR3或FR4之區域)可選自：(a)包括至少80%、85%、87%、90%、92%、93%、95%、97%、98%或較佳100%來自人類輕鏈或重鏈可變構架之胺基酸殘基的輕鏈或重鏈可變構架，例如來自人類成熟抗體、人類生殖系序列或人類共同序列之輕鏈或重鏈可變構架殘基；(b)包括20%至80%、40%至60%、60%至90%或70%至95%來自人類輕鏈或重鏈可變構架之胺基酸殘基的輕鏈或重鏈可變構架，例如來自人類成熟抗體、人類生殖系序列或人類共同序列的輕鏈或重鏈可變構架殘基；(c)非人類構架(例如嚙齒動物構架)；或(d)已經修飾(例如以移除抗原性或細胞毒性決定子，例如經去免疫或部分人類化)之非人類構架。在一些實施例中，輕鏈或重鏈可變構架區包括與人類生殖系基因之VL或VH區段之構架至少70%、75%、80%、85%、87%、88%、90%、92%、94%、95%、96%、97%、98%、99%一致或完全一致的輕鏈或重鏈可變構架序列。

在某些實施例中，抗TIM-3抗體分子包含重鏈可變域，相對於例如圖1A中所示之胺基酸序列(例如整個可變區中之FR區的胺基酸序列)，該重鏈可變域具有至少一個、兩個、三個、四個、五個、六

個、七個、十個、十五個、二十個或超過二十個變化，例如胺基酸取代、插入或缺失。在一些實施例中，抗TIM-3抗體分子包含重鏈可變域，該重鏈可變域具有以下一或多者(例如全部)：例如整個可變區中之FR之胺基酸序列(例如如圖1A中所示)之位置2之A、位置3之Y、位置7之S、位置13之R、位置37之V、位置42之R、位置72之V、位置79之A或位置95之F。在一些實施例中，抗TIM-3抗體分子包含重鏈可變域，該重鏈可變域具有2、3、4、5、6、7、8或9個選自以下之位置：例如表1至4中之抗體之胺基酸序列之位置2之A、位置3之Y、位置7之S、位置13之R、位置37之V、位置42之R、位置72之V、位置79之A或位置95之F。

在某些實施例(且視情況與本文所述之重鏈取代組合，例如在前一段中)中，抗TIM-3抗體分子包含輕鏈可變域，相對於表1至4中之胺基酸序列(例如整個可變區中之FR區之胺基酸序列，例如如圖1B中所示)，該輕鏈可變域具有至少一個、兩個、三個、四個、五個、六個、七個、十個、十五個、二十個或超過二十個胺基酸變化，例如胺基酸取代、插入或缺失。在某些實施例中，抗TIM-3抗體包含輕鏈可變域，該輕鏈可變域在表1至4中之抗體之胺基酸序列之位置89具有M。

在一些實施例中，抗TIM-3抗體分子之重鏈或輕鏈可變域或兩者包括胺基酸序列，該胺基酸序列與本文揭示之胺基酸實質上一致，例如與本文所述抗體(例如選自ABTIM3-hum01、ABTIM3-hum02、ABTIM3-hum03、ABTIM3-hum04、ABTIM3-hum05、ABTIM3-hum06、ABTIM3-hum07、ABTIM3-hum08、ABTIM3-hum09、ABTIM3-hum10、ABTIM3-hum11、ABTIM3-hum12、ABTIM3-hum13、ABTIM3-hum14、ABTIM3-hum15、ABTIM3-hum16、ABTIM3-hum17、ABTIM3-hum18、ABTIM3-hum19、ABTIM3-

hum20、ABTIM3-hum21、ABTIM3-hum22、ABTIM3-hum23中之任一者之抗體)之可變區至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或超過99%一致；或如表1至4中所述；或由表1至4中之核苷酸序列編碼；或至少1或5個殘基、但少於40、30、20或10個殘基不同於本文所述抗體之可變區。

在某些實施例中，抗TIM-3抗體分子之重鏈或輕鏈可變區或兩者包括由本文所述之核酸序列或與本文所述之核酸序列(例如如表1至4中所示之核酸序列)或其補體雜交(例如在低嚴格度、中嚴格度或高嚴格度或本文所述之其他雜交條件下雜交)之核酸所編碼的胺基酸序列。

在某些實施例中，抗TIM-3抗體分子包含至少一個、兩個、三個或四個抗原結合區(例如可變區)，該等抗原結合區具有如表1至4中所列之胺基酸序列或與其實質上一致的序列(例如與其至少約85%、90%、95%、99%或超過99%一致，或不超過1、2、5、10或15個胺基酸殘基與表1至4中所示之序列不同的序列)。在某些實施例中，抗TIM-3抗體分子包括由核酸編碼的VH及/或VL域，該核酸具有編碼表1至4中之抗體的核苷酸序列，或與該等核苷酸序列中之任一者實質上一致的序列(例如與其至少約85%、90%、95%、99%或超過99%一致，或不超過3、6、15、30或45個核苷酸與表1至4中所示之序列不同的序列)。

在某些實施例中，抗TIM-3抗體分子包含至少一個、兩個或三個(例如全部)來自重鏈可變區之CDR，該等CDR具有如表1至4中所列之胺基酸序列，或與其實質上同源的序列(例如與其至少約85%、90%、95%、99%或超過99%一致且/或具有一個、兩個、三個或超過三個取代、插入或缺失(例如保守性取代)的序列)。在一些實施例中，抗TIM-3抗體分子包含至少一個、兩個或三個(例如全部)來自輕鏈可變

區之CDR，該等CDR具有如表1至4中所列之胺基酸序列，或與其實質上同源的序列(例如與其至少約85%、90%、95%、99%或超過99%一致且/或具有一個、兩個、三個或超過三個取代、插入或缺失(例如保守性取代)的序列)。在某些實施例中，抗TIM-3抗體分子包含至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個(例如全部)來自重鏈及輕鏈可變區之CDR，該等CDR具有如表1至4中所列之胺基酸序列，或與其實質上同源的序列(例如與其至少約85%、90%、95%、99%或超過99%一致且/或具有一個、兩個、三個或超過三個取代、插入或缺失(例如保守性取代)的序列)。

在一些實施例中，抗TIM-3抗體分子包含至少一個、兩個或三個(例如全部)來自重鏈可變區之CDR及/或高變環，該等CDR及/或高變環具有本文所述抗體(例如選自ABTIM3-hum01、ABTIM3-hum02、ABTIM3-hum03、ABTIM3-hum04、ABTIM3-hum05、ABTIM3-hum06、ABTIM3-hum07、ABTIM3-hum08、ABTIM3-hum09、ABTIM3-hum10、ABTIM3-hum11、ABTIM3-hum12、ABTIM3-hum13、ABTIM3-hum14、ABTIM3-hum15、ABTIM3-hum16、ABTIM3-hum17、ABTIM3-hum18、ABTIM3-hum19、ABTIM3-hum20、ABTIM3-hum21、ABTIM3-hum22、ABTIM3-hum23中之任一者之抗體)之胺基酸序列(如表1至4中所概括)，或與其實質上一致的序列(例如與其至少約85%、90%、95%、99%或超過99%一致且/或具有一個、兩個、三個或超過三個取代、插入或缺失(例如保守性取代)的序列)。在某些實施例中，抗TIM-3抗體分子包含至少一個、兩個或三個(例如全部)來自輕鏈可變區之CDR及/或高變環，該等CDR及/或高變環具有本文所述抗體(例如選自ABTIM3-hum01、ABTIM3-hum02、ABTIM3-hum03、ABTIM3-hum04、ABTIM3-hum05、ABTIM3-hum06、ABTIM3-hum07、ABTIM3-hum08、ABTIM3-hum09、

ABTIM3-hum10、ABTIM3-hum11、ABTIM3-hum12、ABTIM3-hum13、ABTIM3-hum14、ABTIM3-hum15、ABTIM3-hum16、ABTIM3-hum17、ABTIM3-hum18、ABTIM3-hum19、ABTIM3-hum20、ABTIM3-hum21、ABTIM3-hum22、ABTIM3-hum23中之任一者之抗體)之胺基酸序列(如表1至4中所概括)，或與其實質上一致的序列(例如與其至少約85%、90%、95%、99%或超過99%一致且/或具有一個、兩個、三個或超過三個取代、插入或缺失(例如保守性取代)的序列)。在一些實施例中，抗TIM-3抗體分子包含本文所述(例如表1至4中所述)之全部六個CDR且/或高變環。

在一些實施例中，抗體分子具有序列與本文所述之可變區(例如本文揭示之FR區)一致或1、2、3或4個胺基酸不同的可變區。

在一些實施例中，抗TIM-3抗體分子為完整抗體或其片段(例如Fab、F(ab')2、Fv或單鏈Fv片段(scFv))。在某些實施例中，抗TIM-3抗體分子為單株抗體或具有單一特異性的抗體。抗TIM-3抗體分子亦可為人類化、嵌合、駱駝科、鯊魚抗體分子或活體外產生的抗體分子。在一些實施例中，其抗TIM-3抗體分子為人類化抗體分子。抗TIM-3抗體分子之重鏈及輕鏈可為全長的(例如抗體可包括至少一個或至少兩個完全重鏈，及至少一個或至少兩個完全輕鏈)或可包括抗原結合片段(例如Fab、F(ab')2、Fv、單鏈Fv片段、單域抗體、雙功能抗體(dAb)、二價或雙特異性抗體或其片段、其單域變異體，或駱駝科抗體)。

在某些實施例中，抗TIM-3抗體分子呈雙特異性或多特異性抗體分子形式。在一個實施例中，雙特異性抗體分子具有針對TIM-3之第一結合特異性及第二結合特異性，例如針對PD-1、LAG-3、CEACAM(例如CEACAM-1、CEACAM-3及/或CEACAM-5)、PD-L1或PD-L2之第二結合特異性。在一個實施例中，雙特異性抗體分子結合至TIM-3

及PD-1。在另一個實施例中，雙特異性抗體分子結合至TIM-3及LAG-3。在另一個實施例中，雙特異性抗體分子結合至TIM-3及CEACAM(例如CEACAM-1、CEACAM-3及/或CEACAM-5)。在另一個實施例中，雙特異性抗體分子結合至TIM-3及CEACAM-1。在另一個實施例中，雙特異性抗體分子結合至TIM-3及CEACAM-3。在又一實施例中，雙特異性抗體分子結合至TIM-3及CEACAM-5。在另一個實施例中，雙特異性抗體分子結合至TIM-3及PD-L1。在又一實施例中，雙特異性抗體分子結合至TIM-3及PD-L2。前述分子之任何組合可產生多特異性抗體分子，例如三特異性抗體，其包括針對TIM-3之第一結合特異性及針對以下一或多者之第二及第三結合特異性：PD-1、LAG-3、CEACAM (例如CEACAM-1、CEACAM-3及/或CEACAM-5)、PD-L1或PD-L2。

在其他實施例中，抗TIM-3抗體分子係與包含以下一或多者之雙特異性分子組合使用：PD-1、LAG-3、CEACAM (例如CEACAM-1、CEACAM-3及/或CEACAM-5)、PD-L1或PD-L2。在一個實施例中，組合使用的雙特異性抗體分子結合至CEACAM (例如CEACAM-1、CEACAM-3及/或CEACAM-5)及LAG-3。在另一個實施例中，組合使用的雙特異性抗體分子結合至CEACAM (例如CEACAM-1、CEACAM-3及/或CEACAM-5)及PD-1。在另一個實施例中，組合使用的雙特異性抗體分子結合至LAG-3及PD-1。

在某些實施例中，抗TIM-3抗體分子具有重鏈恆定區(Fc)，該重鏈恆定區選自例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgA1、IgA2、IgD及IgE之重鏈恆定區；特定而言，選自例如IgG1、IgG2、IgG3及IgG4之重鏈恆定區，更特定而言，IgG1或IgG2 (例如人類IgG1或IgG2)之重鏈恆定區。在一些實施例中，重鏈恆定區為人類IgG1。在一些實施例中，抗TIM-3抗體分子具有輕鏈恆定區，該輕鏈恆定區選

自例如κ或λ (在一些實施例中為κ (例如人類κ))之輕鏈恆定區。在一些實施例中，恆定區經變異，例如突變，以修改抗TIM-3抗體分子之特性(例如增強或降低以下一或多者：Fc受體結合、抗體糖基化、半胱胺酸殘基數目、效應細胞功能或補體功能)。舉例而言，恆定區之突變可位於位置296 (M變為Y)、298 (S變為T)、300 (T變為E)、477 (H變為K)及478 (N變為F)以改變Fc受體結合(例如突變位置對應於SEQ ID NO: 108或110之位置132 (M變為Y)、134 (S變為T)、136 (T變為E)、313 (H變為K)及314 (N變為F)；或SEQ ID NO: 111、112、113或114之位置135 (M變為Y)、137 (S變為T)、139 (T變為E)、316 (H變為K)及317 (N變為F))。在另一個實施例中，IgG4 (例如人類IgG4)之重鏈恆定區係在根據EU編號之位置228突變(例如S變為P)，例如如表5中所示。在某些實施例中，抗TIM-3抗體分子包含根據EU編號在位置228突變(例如S變為P)的人類IgG4，例如如表5中所示；及κ輕鏈恆定區，例如如表5中所示。在一些實施例中，IgG1 (例如人類IgG1)之重鏈恆定區係在以下一或多個位置發生突變：位置297 (例如N變為A)、位置265 (例如D變為A)、位置329 (例如P變為A)、位置234 (例如L變為A)或位置235 (例如L變為A)，所有位置均根據EU編號，例如如表5中所示。在某些實施例中，抗TIM-3抗體分子包含在一或多個前述位置發生突變的人類IgG1，例如如表5中所示；及κ輕鏈恆定區，例如如表5中所示。在一些實施例中，抗TIM-3抗體分子為人類化抗體分子。

在一些實施例中，抗TIM-3抗體分子包含人類或人類化構架區與CDR (互補決定區)之組合。

本發明亦描述一種與單株抗體(例如本文所述之抗體分子)競爭結合至人類TIM-3的抗體分子。

在某些實施例中，單株抗體包含：

(a) 重鏈可變區(VH)，其包含選自SEQ ID NO: 9之VHCDR1胺基酸序列、VHCDR2胺基酸序列SEQ ID NO: 10及VHCDR3胺基酸序列SEQ ID NO: 5；及輕鏈可變區(VL)，其包含VLCDR1胺基酸序列SEQ ID NO: 12、VLCDR2胺基酸序列SEQ ID NO: 13及VLCDR3胺基酸序列SEQ ID NO: 14；

(b) VH，其包含選自SEQ ID NO: 3之VHCDR1胺基酸序列、VHCDR2胺基酸序列SEQ ID NO: 4及VHCDR3胺基酸序列SEQ ID NO: 5；及VL，其包含VLCDR1胺基酸序列SEQ ID NO: 6、VLCDR2胺基酸序列SEQ ID NO: 7及VLCDR3胺基酸序列SEQ ID NO: 8；

(c) VH，其包含選自SEQ ID NO: 9之VHCDR1胺基酸序列、VHCDR2胺基酸序列SEQ ID NO: 25及VHCDR3胺基酸序列SEQ ID NO: 5；及VL，其包含VLCDR1胺基酸序列SEQ ID NO: 12、VLCDR2胺基酸序列SEQ ID NO: 13及VLCDR3胺基酸序列SEQ ID NO: 14；

(d) VH，其包含選自SEQ ID NO: 3之VHCDR1胺基酸序列、VHCDR2胺基酸序列SEQ ID NO: 24及VHCDR3胺基酸序列SEQ ID NO: 5；及VL，其包含VLCDR1胺基酸序列SEQ ID NO: 6、VLCDR2胺基酸序列SEQ ID NO: 7及VLCDR3胺基酸序列SEQ ID NO: 8；

(e) VH，其包含選自SEQ ID NO: 9之VHCDR1胺基酸序列、VHCDR2胺基酸序列SEQ ID NO: 31及VHCDR3胺基酸序列SEQ ID NO: 5；及VL，其包含VLCDR1胺基酸序列SEQ ID NO: 12、VLCDR2胺基酸序列SEQ ID NO: 13及VLCDR3胺基酸序列SEQ ID NO: 14；或

(f) VH，其包含選自SEQ ID NO: 3之VHCDR1胺基酸序列、VHCDR2胺基酸序列SEQ ID NO: 30及VHCDR3胺基酸序列SEQ ID NO: 5；及VL，其包含VLCDR1胺基酸序列SEQ ID NO: 6、VLCDR2胺基酸序列SEQ ID NO: 7及VLCDR3胺基酸序列SEQ ID NO: 8。

本發明亦描述一種與針對人類TIM-3之單株抗體(例如本文所述

之抗體分子)結合至相同(或實質上相同)或重疊(或實質上重疊)抗原決定基的抗體分子。

在某些實施例中，單株抗體包含：

(a) 重鏈可變區(VH)，其包含選自SEQ ID NO: 9之VHCDR1胺基酸序列、VHCDR2胺基酸序列SEQ ID NO: 10及VHCDR3胺基酸序列SEQ ID NO: 5；及輕鏈可變區(VL)，其包含VLCDR1胺基酸序列SEQ ID NO: 12、VLCDR2胺基酸序列SEQ ID NO: 13及VLCDR3胺基酸序列SEQ ID NO: 14；

(b) VH，其包含選自SEQ ID NO: 3之VHCDR1胺基酸序列、VHCDR2胺基酸序列SEQ ID NO: 4及VHCDR3胺基酸序列SEQ ID NO: 5；及VL，其包含VLCDR1胺基酸序列SEQ ID NO: 6、VLCDR2胺基酸序列SEQ ID NO: 7及VLCDR3胺基酸序列SEQ ID NO: 8；

(c) VH，其包含選自SEQ ID NO: 9之VHCDR1胺基酸序列、VHCDR2胺基酸序列SEQ ID NO: 25及VHCDR3胺基酸序列SEQ ID NO: 5；及VL，其包含VLCDR1胺基酸序列SEQ ID NO: 12、VLCDR2胺基酸序列SEQ ID NO: 13及VLCDR3胺基酸序列SEQ ID NO: 14；

(d) VH，其包含選自SEQ ID NO: 3之VHCDR1胺基酸序列、VHCDR2胺基酸序列SEQ ID NO: 24及VHCDR3胺基酸序列SEQ ID NO: 5；及VL，其包含VLCDR1胺基酸序列SEQ ID NO: 6、VLCDR2胺基酸序列SEQ ID NO: 7及VLCDR3胺基酸序列SEQ ID NO: 8；

(e) VH，其包含選自SEQ ID NO: 9之VHCDR1胺基酸序列、VHCDR2胺基酸序列SEQ ID NO: 31及VHCDR3胺基酸序列SEQ ID NO: 5；及VL，其包含VLCDR1胺基酸序列SEQ ID NO: 12、VLCDR2胺基酸序列SEQ ID NO: 13及VLCDR3胺基酸序列SEQ ID NO: 14；或

(f) VH，其包含選自SEQ ID NO: 3之VHCDR1胺基酸序列、VHCDR2胺基酸序列SEQ ID NO: 30及VHCDR3胺基酸序列SEQ ID

NO: 5；及VL，其包含VLCDR1胺基酸序列SEQ ID NO: 6、VLCDR2胺基酸序列SEQ ID NO: 7及VLCDR3胺基酸序列SEQ ID NO: 8。

本發明亦描述一種核酸分子，其包含編碼抗TIM-3抗體分子之重鏈及輕鏈可變區、CDR、高變環、構架區的一個或兩個核苷酸序列，如本文所述。在某些實施例中，編碼抗TIM-3抗體分子的核苷酸序列為密碼子最佳化之核苷酸序列。舉例而言，本發明描述分別編碼抗TIM-3抗體分子之重鏈及輕鏈可變區的第一及第二核酸(如表1至4中所概括)，或與其實質上一致的序列，該抗TIM-3抗體分子選自以下一或多者(例如以下任一者)：ABTIM3、ABTIM3-hum01、ABTIM3-hum02、ABTIM3-hum03、ABTIM3-hum04、ABTIM3-hum05、ABTIM3-hum06、ABTIM3-hum07、ABTIM3-hum08、ABTIM3-hum09、ABTIM3-hum10、ABTIM3-hum11、ABTIM3-hum12、ABTIM3-hum13、ABTIM3-hum14、ABTIM3-hum15、ABTIM3-hum16、ABTIM3-hum17、ABTIM3-hum18、ABTIM3-hum19、ABTIM3-hum20、ABTIM3-hum21、ABTIM3-hum22、ABTIM3-hum23。舉例而言，核酸可包含如表1至4中所列之核苷酸序列，或與其實質上一致的序列(例如與其至少約85%、90%、95%、99%或超過99%一致的序列，或不超過3、6、15、30或45個核苷酸不同於表1至4中所示之序列的序列)。

在一些實施例中，揭示包含核苷酸序列的核酸，該等核苷酸序列編碼抗TIM-3抗體分子之重鏈及輕鏈可變區及CDR，如本文所述。舉例而言，本發明根據表1至4提供分別編碼抗TIM-3抗體分子之重鏈及輕鏈可變區的第一及第二核酸，或與其實質上一致的序列。舉例而言，核酸可包含根據表1至4之編碼抗TIM-3抗體分子之核苷酸序列，或與該核苷酸序列實質上一致的序列(例如與其至少約85%、90%、95%、99%或超過99%一致的序列，或不超過3、6、15、30或45個核

苷酸不同於前述核苷酸序列的序列)。

在某些實施例中，核酸可包含編碼至少一個、兩個或三個來自重鏈可變區之CDR或高變環的核苷酸序列，該等CDR或高變環具有如表1至4中所列之胺基酸序列或與其實質上同源的序列(例如與其至少約85%、90%、95%、99%或超過99%一致且/或具有一個、兩個、三個或超過三個取代、插入或缺失(例如保守性取代)的序列)。

在某些實施例中，核酸可包含編碼至少一個、兩個或三個來自輕鏈可變區之CDR或高變環的核苷酸序列，該等CDR或高變環具有如表1至4中所列之胺基酸序列或與其實質上同源的序列(例如與其至少約85%、90%、95%、99%或超過99%一致且/或具有一個、兩個、三個或超過三個取代、插入或缺失(例如保守性取代)的序列)。

在一些實施例中，核酸可包含編碼至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個來自重鏈及輕鏈可變區之CDR或高變環的核苷酸序列，該等CDR或高變環具有如表1至4中所列之胺基酸序列，或與其實質上同源的序列(例如與其至少約85%、90%、95%、99%或超過99%一致且/或具有一個、兩個、三個或超過三個取代、插入或缺失(例如保守性取代)的序列)。

在一些實施例中，抗TIM-3抗體分子為經分離的或重組的。

在某些態樣中，本發明描述含有本文所述之核酸的宿主細胞及載體。核酸可存在於單一載體或各別載體中，該單一載體或各別載體存在於同一宿主細胞或各別宿主細胞中。宿主細胞可為真核細胞(例如哺乳動物細胞、昆蟲細胞、酵母細胞)，或原核細胞(例如大腸桿菌)。舉例而言，哺乳動物細胞可為經培養之細胞或細胞株。例示性哺乳動物細胞包括淋巴細胞性細胞株(例如NS0)、中國倉鼠卵巢細胞(CHO)、COS細胞、卵母細胞及來自轉殖基因動物之細胞，例如乳腺上皮細胞。

在一些態樣中，本發明提供一種獲得本文所述之抗體分子的方法。該方法可包括：提供TIM-3抗原(例如包含TIM-3抗原決定基之至少一部分(TIM-3之IgV域)的抗原)；獲得特異性結合至TIM-3抗原的抗體分子；及評估抗體分子是否特異性結合至TIM-3抗原，或評估抗體分子在調節(例如刺激或抑制)TIM-3活性方面的功效。該方法可進一步包括將抗體分子投與個體，例如人類或非人類動物。

在某些態樣中，本發明提供組合物，例如醫藥組合物，其包括醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或穩定劑及至少一種本文所述抗TIM-3抗體分子。在一個實施例中，組合物(例如醫藥組合物)包括抗體分子與一或多種藥劑(例如治療劑或其他抗體分子)之組合，如本文所述。在一些實施例中，抗體分子與標記或治療劑結合。在一些實施例中，組合物(例如醫藥組合物)包含抗體分子與第二藥劑(例如治療劑或兩種或超過兩種前述抗體分子)之組合，如本文進一步描述。

本文揭示之抗TIM-3抗體分子可抑制、降低或中和TIM-3之一或多種活性，例如可阻斷或減少T細胞或NK細胞之免疫檢查點，或藉由調節抗原呈遞細胞來再激活免疫反應。在一個實施例中，抗體分子引起以下一或多者：增強T細胞中之IFN-γ及/或TNFα分泌；增強T細胞(例如CD4+或CD8+ T細胞)增殖；增強NK細胞之細胞毒活性；或降低調節性T細胞(Tregs)或巨噬細胞之抑制活性；或增強巨噬細胞或樹突狀細胞刺激免疫反應的能力。因此，此等抗體分子可用於治療或預防需要增強個體之免疫反應的病症。

*抗TIM-3抗體分子之用途*

本文揭示之抗體分子可調節(例如增強、刺激、增加、抑制、降低或中和)TIM-3之一或多種活性。在一些實施例中，抗體分子引起以下一或多者：增強T細胞中之IFN-γ分泌及/或T細胞增殖或增強NK細胞之細胞毒活性。舉例而言，在一些實施例中，抗TIM-3抗體分子使

IFN-γ分泌增加至少16%、18%、20%、22%、24%、26%、28%或30%，例如在實例4之分析中。在某些實施例中，抗TIM-3抗體分子使NK細胞之細胞毒活性增強至少約10%、20%、30%、40%、60%、80%或100%，例如在實例5之分析中。舉例而言，抗TIM-3抗體分子可使NK細胞之細胞毒活性增強至殺死至少約60%或70%靶細胞(此時E/T=5)、增強至殺死至少約75%或85%靶細胞(此時E/T=12)，或增強至殺死至少約85%或95%靶細胞(此時E/T=25)，例如在實例5之分析中。

在某些態樣中，提供一種調節(例如刺激或抑制)個體之免疫反應的方法。該方法包含將本文揭示之抗TIM-3抗體分子(例如治療有效量之抗PD-1抗體分子)單獨或與一或多種藥劑或程序組合(例如與其他免疫調節劑組合)投與個體，從而調節該個體之免疫反應。在一些實施例中，抗體分子增強、刺激或增加個體之免疫反應。在一些實施例中，抗體分子抑制、降低或中和個體之免疫反應。

個體可為哺乳動物，例如猴、靈長類動物，較佳為高級靈長類動物，例如人類(例如患有或處於罹患本文所述病症之風險中的患者)。在一些實施例中，個體需要增強免疫反應，且在一些實施例中，個體需要抑制免疫反應。在一個實施例中，個體患有或處於罹患本文所述病症(例如如本文所述之癌症或感染性病症)之風險中。在某些實施例中，個體患有或處於罹患免疫功能不全之風險中。舉例而言，個體正經歷或已經歷化學治療性處理及/或輻射療法。或者，或呈組合形式，個體患有或處於因感染所致之免疫功能不全之風險中。

在一個態樣中，提供治療(例如降低、抑制或延遲進展中之一或多者)個體之癌症或腫瘤的方法。該方法包含將本文所述之抗TIM-3抗體分子(例如治療有效量之抗TIM-3抗體分子)單獨或與一或多種藥劑或程序組合投與個體。在某些實施例中，抗TIM-3抗體分子係與共刺

激分子之調節劑(例如共刺激分子之促效劑)或抑制性分子之調節劑(例如免疫檢查點抑制劑之抑制劑)組合投與，例如如本文所述。

本發明亦提供一種減少或抑制個體之癌症或腫瘤細胞生長(例如治療癌症)的方法，包含將本文所述之抗TIM-3抗體分子(例如治療有效量之抗TIM-3抗體分子)單獨或與第二藥劑(例如免疫調節劑(例如抗PD-1、PD-L1、LAG-3或CEACAM-1抑制劑(例如抗體)，或其組合))組合投與個體。

在某些實施例中，經抗TIM-3抗體分子單獨或與一或多種免疫調節劑組合治療的癌症包括(但不限於)實體腫瘤、血液癌症(例如白血病、淋巴瘤、骨髓瘤，例如多發性骨髓瘤)，及轉移性病變。在一個實施例中，癌症為實體腫瘤。實體腫瘤之實例包括惡性疾病，例如肉瘤及癌瘤，例如多種器官系統之腺癌，諸如影響肺、乳房、卵巢、淋巴、腸胃(例如結腸)、肛門、生殖器及泌尿生殖道(例如腎、尿道上皮、膀胱細胞、前列腺)、咽、CNS(例如腦、神經或膠質細胞)、頭頸部、皮膚(例如黑色素瘤)及胰臟之腺癌；以及包括惡性疾病之腺癌，諸如結腸癌、直腸癌、腎細胞癌、肝癌、非小細胞肺癌、小腸癌及食道癌。癌症可處於早期、中期、晚期或為轉移性癌症。

在一個實施例中，癌症係選自肺癌(例如肺腺癌或非小細胞肺癌(NSCLC)(例如具有鱗狀及/或非鱗狀組織學之NSCLC，或NSCLC腺癌))、黑色素瘤(例如晚期黑色素瘤)、腎癌(例如腎細胞癌)、肝癌(例如肝細胞癌)、骨髓瘤(例如多發性骨髓瘤)、前列腺癌、乳癌(例如不表現雌激素受體、孕酮受體或Her2/neu中之一者、兩者或所有者的乳癌，例如三陰性乳癌)、卵巢癌、結腸直腸癌、胰臟癌、頭頸癌(例如頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC))、肛門癌、胃食道癌(例如食道鱗狀細胞癌)、間皮瘤、鼻咽癌、甲狀腺癌、子宮頸癌、淋巴組織增生性疾病(例如移植後淋巴組織增生性疾病)或血液癌症(例如彌漫性大B細胞淋

巴瘤、T細胞淋巴瘤、B細胞淋巴瘤或非霍奇金氏(non-Hogdkin lymphoma)，或白血病(例如骨髓性白血病或淋巴性白血病)。

在另一個實施例中，癌症選自癌瘤(例如晚期或轉移性癌瘤)、黑色素瘤或肺癌瘤，例如非小細胞肺癌瘤。

在一個實施例中，癌症為肺癌，例如肺腺癌、非小細胞肺癌或小細胞肺癌。

在一個實施例中，癌症為黑色素瘤，例如晚期黑色素瘤。在一個實施例中，癌症為對其他療法無反應的晚期或不可切除性黑色素瘤。在其他實施例中，癌症為具有BRAF突變(例如BRAF V600突變)的黑色素瘤。在其他實施例中，抗TIM-3抗體分子係在抗CTLA-4抗體(例如伊匹單抗(ipilimumab))聯合或不聯合BRAF抑制劑(例如維羅非尼(vemurafenib)或達拉菲尼(dabrafenib))治療後投與。

在另一個實施例中，癌症為肝癌，例如晚期肝癌，伴有或不伴有病毒感染，例如慢性病毒肝炎。

在另一個實施例中，癌症為前列腺癌，例如晚期前列腺癌。

在又一實施例中，癌症為骨髓瘤，例如多發性骨髓瘤。

在又一實施例中，癌症為腎癌，例如腎細胞癌(RCC)(例如轉移性RCC、透明細胞腎細胞癌(CCRCC)或腎乳突狀細胞癌)。

在一個實施例中，癌症微環境具有升高之PD-L1表現量。或者，或呈組合形式，癌症微環境可具有增強之IFNγ及/或CD8表現。

在一些實施例中，個體患有或鑑定有腫瘤，該腫瘤具有以下一或多者：高PD-L1含量或表現，或呈腫瘤浸潤性淋巴細胞(TIL)+ (例如TIL數目增加)，或兩者。在某些實施例中，個體患有或鑑定有具有高PD-L1含量或表現及呈TIL+的腫瘤。在一些實施例中，本文所述之方法進一步包括基於患有具有以下一或多者之腫瘤來鑑定個體：高PD-L1含量或表現，或呈TIL+，或兩者。在某些實施例中，本文所述

之方法進一步包括基於患有具有高PD-L1含量或表現及呈TIL+之腫瘤來鑑定個體。在一些實施例中，呈TIL+之腫瘤對於CD8及IFNγ呈陽性。在一些實施例中，個體具有或鑑定有高百分比的細胞對於PD-L1、CD8及/或IFNγ中之一者、兩者或超過兩者呈陽性。在某些實施例中，個體具有或鑑定有高百分比的細胞對於所有PD-L1、CD8及IFNγ均呈陽性。

在一些實施例中，本文所述之方法進一步包括基於具有高百分比的細胞對於PD-L1、CD8及/或IFNγ中之一者、兩者或超過兩者呈陽性來鑑定個體。在某些實施例中，本文所述之方法進一步包括基於具有高百分比的細胞對於所有PD-L1、CD8及IFNγ均呈陽性來鑑定個體。在一些實施例中，個體具有或鑑定有PD-L1、CD8及/或IFNγ中之一者、兩者或超過兩者，及肺癌(例如鱗狀細胞肺癌或肺腺癌)、頭頸癌、鱗狀細胞子宮頸癌、胃癌、食道癌、甲狀腺癌、黑色素瘤及/或鼻咽癌(NPC)中之一或多者。在某些實施例中，本文所述之方法進一步描述基於具有PD-L1、CD8及/或IFNγ中之一者、兩者或超過兩者及肺癌(例如鱗狀細胞肺癌或肺腺癌)、頭頸癌、鱗狀細胞子宮頸癌、胃癌、甲狀腺癌、黑色素瘤及/或鼻咽癌中之一或多者來鑑定個體。

在一些實施例中，個體患有或鑑定有具有以下中之一者、兩者或超過兩者之腫瘤：高PD-1含量或表現、高TIM-3含量或表現及/或高含量的調節性T細胞浸潤於腫瘤中，例如存在於腫瘤中之Tregs數目或百分比增加。在某些實施例中，個體患有或鑑定有腫瘤，該腫瘤具有高含量或高表現的PD-1及TIM-3，且腫瘤中具有高含量(例如數目)調節性T細胞。在一些實施例中，本文所述之方法進一步包括基於以下一者、兩者或兩者來鑑定個體：高百分比的細胞對於PD-1呈陽性、高百分比的細胞對於TIM-3呈陽性，及/或高含量的調節性T細胞浸潤於腫瘤中，例如存在於腫瘤中之Tregs數目或百分比增加。在一些實施

例中，本文所述之方法進一步包括基於以下中之一者、兩者或超過兩者來鑑定個體：高百分比的細胞對於PD-1呈陽性、高百分比的細胞對於TIM-3呈陽性，及/或的高含量的調節性T細胞浸潤於腫瘤中，例如存在於腫瘤中之Tregs數目或百分比增加；及基於肺癌(例如非小細胞肺癌(NSCLC))、肝細胞癌(例如肝細胞癌瘤)或卵巢癌(例如卵巢癌瘤)中之一或多者來鑑定個體。

本文揭示的方法及組合物適用於治療與前述癌症有關的轉移性病變。

在其他態樣中，本發明提供一種治療個體之感染性疾病的方法，包含將治療有效量之本文所述抗TIM-3抗體或其抗原結合部分單獨或與一或多種藥劑或程序(例如一或多種免疫調節劑)組合投與個體。

再者，本發明提供增強個體之針對抗原之免疫反應的方法，包含向該個體投與：(i)抗原；及(ii)抗TIM-3抗體或其抗原結合部分，從而增強個體之針對抗原的免疫反應。抗原可為例如腫瘤抗原、病毒抗原、細菌抗原或來自病原體之抗原。

抗TIM-3抗體分子可全身性地(例如經口、非經腸、皮下、靜脈內、直腸、肌肉內、腹膜內、鼻內、經皮，或藉由吸入或腔內安設)、局部或藉由施加於黏膜(諸如鼻、喉及支氣管)來投與個體。

抗TIM-3抗體分子可以未結合形式使用，或可結合於物質，例如細胞毒性劑或部分(例如治療性藥物；發出輻射之化合物；植物、真菌或細菌來源之分子；或生物蛋白(例如蛋白毒素)或粒子(例如重組病毒粒子，例如經由病毒鞘蛋白))。舉例而言，抗TIM-3抗體可與放射性同位素(諸如α-、β-或γ-發射體，或β-及γ-發射體)偶合。

熟習此項技術者可確定抗TIM-3抗體分子之劑量及治療方案。在某些實施例中，抗TIM-3抗體分子係以約1至30 mg/kg (例如約5至25

mg/kg、約10至20 mg/kg、約1至5 mg/kg，或約3 mg/kg)之劑量藉由注射(例如皮下或靜脈內)投與。給藥時程可不同，例如一週一次至每2、3或4週一次。在一個實施例中，抗TIM-3抗體分子係以約10至20 mg/kg之劑量每隔一週投與。

本文所述之抗體分子較佳供本文所述之方法使用，然可改用其他抗TIM-3抗體，或與本發明之抗TIM-3抗體分子組合。

*組合療法*

本文所述之方法及組合物可與其他治療模式組合使用。在一些實施例中，本文所述之方法包括以有效治療或預防該病症的量將如本文所述之抗TIM-3抗體分子與細胞毒性劑組合投與個體。抗體分子及細胞毒性劑可同時或依序投與。

抗TIM-3抗體分子與其他治療模式可以任何組合及順序使用。抗TIM-3抗體分子及/或其他治療模式可在病症活躍期期間或在疾病緩解或不太活躍期期間投與。抗TIM-3抗體分子及其他治療模式可在病症治療之前投與，與治療並行投與，在治療後投與，或在病症緩解期間投與。

在某些實施例中，本文所述之方法及組合物係與以下一或多者組合投與：其他抗體分子、化學療法、其他抗癌療法(例如靶向抗癌療法、基因療法、病毒療法、RNA療法、骨髓移植、奈米療法或溶瘤藥物)、細胞毒性劑、基於免疫之療法(例如基於細胞激素或細胞之免疫療法)、手術程序(例如乳房腫瘤切除術或乳房切除術)或輻射程序，或前述任一者之組合。其他療法可呈輔助或新輔助療法形式。在一些實施例中，其他療法為酶抑制劑(例如小分子酶抑制劑)或轉移抑制劑。可組合投與的例示性細胞毒性劑包括抗微管劑、拓撲異構酶抑制劑、抗代謝物、有絲分裂抑制劑、烷基化劑、蒽環黴素(anthracyclines)、長春花生物鹼、插入劑、能夠干擾信號轉導路徑的

藥劑、促進細胞凋亡的藥劑、蛋白酶體抑制劑及輻射(例如局部或全身照射(例如γ照射)。在其他實施例中，其他療法為手術或輻射，或其組合。在其他實施例中，其他療法為靶向PI3K/AKT/mTOR路徑中之一或多者的療法、HSP90抑制劑或微管蛋白抑制劑。

或者，或與前述組合組合，本文所述之方法及組合物可與以下一或多者組合投與：免疫調節劑(例如共刺激分子之活化劑或抑制性分子之抑制劑，例如免疫檢查點分子)；痘苗，例如治療性癌症疫苗；或細胞免疫療法之其他形式。

抗TIM-3抗體分子之例示性非限制組合及用途包括以下。

在某些實施例中，抗TIM-3抗體分子與共刺激分子或抑制性分子(例如共抑制性配位體或受體)之調節劑組合投與。

在一個實施例中，抗TIM-3抗體分子與共刺激分子之調節劑(例如促效劑)組合投與。在一個實施例中，共刺激分子之促效劑係選自OX40、CD2、CD27、CDS、ICAM-1、LFA-1 (CD11a/CD18)、ICOS (CD278)、4-1BB (CD137)、GITR、CD30、CD40、BAFFR、HVEM、CD7、LIGHT、NKG2C、SLAMF7、NKp80、CD160、B7-H3或CD83配位體之促效劑(例如促效性抗體或其抗原結合片段，或可溶性融合物)。

在一個實施例中，抗TIM-3抗體分子係與選自PD-1、PD-L1、PD-L2、CTLA-4、LAG-3、CEACAM (例如CEACAM-1、CEACAM-3及/或CEACAM-5)、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4及/或TGFRβ之抑制性(或免疫檢查點)分子之抑制劑組合投與。抑制性分子之抑制可藉由在DNA、RNA或蛋白質層面的抑制來進行。在實施例中，可使用抑制性核酸(例如dsRNA、siRNA或shRNA)抑制抑制性分子之表現。在其他實施例中，抑制性信號之抑制劑為結合至抑制性分子之多肽，例如可溶配位體，或抗體或其抗原結合片段。在一個實施

例中，抑制劑為結合至PD-L1、PD-L2或CTLA-4的可溶性配位體(例如CTLA-4-Ig)，或抗體或抗體片段。舉例而言，抗TIM-3抗體分子可與抗CTLA-4抗體(例如伊匹單抗)組合投與，例如以治療癌症(例如選自以下之癌症：黑色素瘤，例如轉移性黑色素瘤；肺癌，例如非小細胞肺癌瘤；或前列腺癌)。在一個實施例中，抗TIM-3抗體分子係在抗CTLA-4抗體(例如伊匹單抗)聯合或不聯合BRAF抑制劑(例如維羅非尼或達拉菲尼)治療後投與。

在另一實施例中，抗TIM-3抗體分子與抗TIM-3抗體或其抗原結合片段組合投與。

在另一個實施例中，抗TIM-3抗體分子與抗PD-1抗體或其抗原結合片段組合投與。

在其他實施例中，抗TIM-3抗體分子與抗TIM-3抗體及抗TIM-3抗體(或其抗原結合片段)組合投與。

在另一個實施例中，抗TIM-3抗體分子與CEACAM抑制劑(例如CEACAM-1、CEACAM-3及/或CEACAM-5抑制劑)(例如抗CEACAM抗體分子)組合投與。在另一個實施例中，抗TIM-3抗體分子與CEACAM-1抑制劑(例如抗CEACAM-1抗體分子)組合投與。在另一個實施例中，抗TIM-3抗體分子與CEACAM-3抑制劑(例如抗CEACAM-3抗體分子)組合投與。在另一個實施例中，抗TIM-31抗體分子與CEACAM-5抑制劑(例如抗CEACAM-5抗體分子)組合投與。

本文所述抗體之組合可分別投與，例如以各別抗體或其抗原結合片段形式投與，或連接投與，例如以雙特異性或三特異性抗體分子形式投與。在一個實施例中，投與包括抗TIM-3抗體分子及抗PD-1、抗CEACAM (例如抗CEACAM-1、抗CEACAM -3及/或抗CEACAM -5)或抗TIM-3抗體或其抗原結合片段的雙特異性抗體。在某些實施例中，本文所述抗體之組合係用於治療癌症，例如如本文所述之癌症

(例如實體腫瘤或血液學惡性疾病)。

在其他實施例中，抗TIM-3抗體分子與細胞激素組合投與。細胞激素可以與抗TIM-3抗體分子之融合分子形式或以各別組合物形式投與。在一個實施例中，抗TIM-3抗體與一種、兩種、三種或超過三種細胞激素組合投與，例如以融合分子或各別組合物形式投與。在一個實施例中，細胞激素為選自IL-1、IL-2、IL-12、IL-15或IL-21中之一者、兩者、三者或超過三者之介白素(IL)。在一個實施例中，雙特異性抗體分子具有針對第一目標(例如TIM-3)之第一結合特異性、針對第二目標(例如LAG-3或PD-1)之第二結合特異性，且視情況連接至介白素(例如IL-12)域，例如全長IL-12或其一部分。在某些實施例中，抗TIM-3抗體分子與本文所述之細胞激素組合用於治療癌症，例如如本文所述之癌症(例如實體腫瘤)。

在某些實施例中，抗TIM-3抗體分子與具有針對HLA C之特異性的抗體(例如對殺手細胞免疫球蛋白樣受體具有特異性的抗體(在本文中亦被稱作「抗KIR抗體」))組合投與。在某些實施例中，抗TIM-3抗體分子與抗KIR抗體組合用於治療癌症，例如如本文所述之癌症(例如實體腫瘤，例如晚期實體腫瘤)。

在一個實施例中，抗TIM-3抗體分子與細胞免疫療法(例如Provenge® (例如Sipuleucel-T))組合且視情況與環磷醯胺組合投與。在某些實施例中，抗TIM-3抗體分子、Provenge®及/或環磷醯胺組合用於治療癌症，例如如本文所述之癌症(例如前列腺癌，例如晚期前列腺癌)。

在另一個實施例中，抗TIM-3抗體分子與疫苗(例如癌症疫苗(例如樹突狀細胞腎癌(DC-RCC)痘苗)組合投與。在一個實施例中，疫苗為基於肽、基於DNA、基於RNA或基於抗原之疫苗，或其組合。在實施例中，疫苗包含一或多種肽、核酸(例如DNA或RNA)、抗原或其組

合。在某些實施例中，抗TIM-3抗體分子與DC-RCC疫苗組合用於治療癌症，例如如本文所述之癌症(例如腎癌，例如轉移性腎細胞癌(RCC)或透明細胞腎細胞癌(CCRCC))。

在另一個實施例中，抗TIM-3抗體分子與佐劑組合投與。

在又一實施例中，抗TIM-3抗體分子與化學療法及/或免疫療法組合投與。舉例而言，抗TIM-3抗體分子可單獨或與以下一或多者組合用於治療骨髓瘤：化學療法或其他抗癌劑(例如沙立度胺(thalidomide)類似物，例如來那度胺(lenalidomide))、抗PD-1抗體、腫瘤抗原脈衝樹突狀細胞、腫瘤細胞與樹突狀細胞之融合物(例如電融合物)，或用惡性漿細胞產生的免疫球蛋白個體基因型進行疫苗接種。在一個實施例中，抗TIM-3抗體分子與抗TIM-3抗體組合用於治療骨髓瘤，例如多發性骨髓瘤。

在一個實施例中，抗TIM-3抗體分子與化學療法組合用於治療肺癌，例如非小細胞肺癌。在一個實施例中，抗TIM-3抗體分子聯合標準肺療法(例如NSCLC、化學療法(例如鉑雙重療法))使用以治療肺癌。在其他實施例中，抗TIM-3抗體分子與吲哚胺-吡咯2,3-雙加氧酶(IDO)抑制劑(例如INCB24360)組合用於患有晚期或轉移性癌症之個體(例如患有轉移性及反覆性NSCLC癌症之患者)。

在其他實施例中，抗TIM-3抗體分子與以下一或多者組合使用：基於免疫之策略(例如介白素-2或干擾素-α)、靶向劑(例如VEGF抑制劑，諸如針對VEGF之單株抗體)、VEGF酪胺酸激酶抑制劑(諸如舒尼替尼(sunitinib)、索拉非尼(sorafenib)、阿西替尼(axitinib)及帕佐泮尼(pazopanib))、RNAi抑制劑，或VEGF信號傳導下游介體之抑制劑，例如雷帕黴素之哺乳動物標靶(mTOR)之抑制劑，例如依維莫司(everolimus)及坦羅莫司(temsirolimus)。任一此等組合均可用於治療腎癌，例如腎細胞癌(RCC)(例如透明細胞腎細胞癌(CCRCC))或轉移

性RCC。

在一些實施例中，抗TIM-3抗體分子(例如本文所述之抗TIM-3抗體分子)與MEK抑制劑(例如如本文所述之MEK抑制劑)組合使用。在一些實施例中，抗TIM-3抗體與MEK抑制劑組合用於治療癌症(例如本文所述之癌症)。在一些實施例中，組合治療之癌症係選自黑色素瘤、結腸直腸癌、非小細胞肺癌、卵巢癌、乳癌、前列腺癌、胰臟癌、血液學惡性疾病或腎細胞癌。在某些實施例中，癌症包括BRAF突變(例如BRAF V600E突變)、BRAF野生型、KRAS野生型或活化KRAS突變。癌症可處於早期、中期或晚期。

在另一個實施例中，抗TIM-3抗體分子與奧沙利鉑、甲醯四氫葉酸或5-FU (例如FOLFOX共療法)組合使用。或者或呈組合形式，組合進一步包括VEGF抑制劑(例如如本文所揭示之VEGF抑制劑)。在一些實施例中，抗TIM-3抗體、FOLFOX共療法及VEGF抑制劑組合用於治療癌症(例如本文所述之癌症)。在一些實施例中，組合治療之癌症係選自黑色素瘤、結腸直腸癌、非小細胞肺癌、卵巢癌、乳癌、前列腺癌、胰臟癌、血液學惡性疾病或腎細胞癌。癌症可處於早期、中期或晚期。

在其他實施例中，抗TIM-3抗體分子聯合酪胺酸激酶抑制劑(例如阿西替尼(axitinib))投與以治療腎細胞癌及其他實體腫瘤。

在其他實施例中，抗TIM-3抗體分子聯合4-1BB受體靶向劑(例如經由4-1BB (CD-137)刺激信號傳導的抗體，例如PF-2566)投與。在一個實施例中，抗TIM-3抗體分子與酪胺酸激酶抑制劑(例如阿西替尼)及4-1BB受體靶向劑組合投與。

抗TIM-3抗體分子可結合於物質，例如細胞毒性劑或部分(例如治療性藥物；發出輻射之化合物；植物、真菌或細菌來源之分子；或生物蛋白(例如蛋白毒素)或粒子(例如重組病毒粒子，例如經由病毒鞘

蛋白)。舉例而言，抗體可與放射性同位素(諸如α-、β-或γ-發射體，或β-及γ-發射體)偶合。

*其他組合療法*

本文所述之方法及組合物(例如抗TIM-3抗體及使用其之方法)可與其他藥劑或治療模式(例如選自表6中所列之一或多種藥劑的第二治療劑)組合使用。在一個實施例中，本文所述之方法包括向個體投與如本文所述之抗TIM-3抗體分子(視情況與PD-1、PD-L1、PD-L2、LAG-3、CEACAM (例如CEACAM-1及/或CEACAM-5)或CTLA-4之一或多種抑制劑組合)，進一步包括以有效治療或預防病症(例如如本文所述之病症，例如癌症)投與選自表6中所列之一或多種藥劑的第二治療劑。組合投與時，抗TIM-3抗體分子、其他藥劑(例如第二或第三藥劑)或全部均可以高於、低於或同於各藥劑之個別使用量(例如單一療法)的量或劑量投與。在某些實施例中，抗TIM-3抗體、其他藥劑(例如第二或第三藥劑)或全部藥劑之投與量或劑量比各藥劑之個別使用量或劑量(例如單一療法)低(例如至少20%、至少30%、至少40%或至少50%)。在其他實施例中，引起所需效應(例如癌症之治療)的抗TIM-3抗體、其他藥劑(例如第二或第三藥劑)或全部藥劑之量或劑量更低(例如低至少20%、至少30%、至少40%或至少50%)。

在其他實施例中，第二治療劑選自表6中所列之一或多種藥劑。在一個實施例中，癌症係選自肺癌(例如非小細胞肺癌(NSCLC)(例如具有鱗狀及/或非鱗狀組織學之NSCLC，或NSCLC腺癌)，或揭示於表6所列之公開案中。在一些實施例中，第二治療劑係選自以下一或多者：1)蛋白激酶C (PKC)抑制劑；2)熱休克蛋白90 (HSP90)抑制劑；3)磷酸肌醇3-激酶(PI3K)及/或雷帕黴素標靶(mTOR)之抑制劑；4)細胞色素P450之抑制劑(例如CYP17抑制劑或17α-羥化酶/C17-20裂解酶抑制劑)；5)鐵螯合劑；6)芳香酶抑制劑；7) p53抑制劑，例如p53/Mdm2

相互作用之抑制劑；8)細胞凋亡誘導劑；9)血管生成抑制劑；10)醛固酮合成酶抑制劑；11)平滑化(smoothened，SMO)受體抑制劑；12)促乳素受體(PRLR)抑制劑；13) Wnt信號傳導抑制劑；14) CDK4/6抑制劑；15)纖維母細胞生長因子受體2 (FGFR2)/纖維母細胞生長因子受體4 (FGFR4)抑制劑；16)巨噬細胞群落刺激因子(M-CSF)之抑制劑；17) c-KIT、組織胺釋放、Flt3(例如FLK2/STK1)或PKC中之一或多者之抑制劑；18) VEGFR-2 (例如FLK -1/KDR)、PDGFRβ、c-KIT或Raf激酶C中之一或多者之抑制劑；19)生長抑素促效劑及/或生長激素釋放抑制劑；20)退行性淋巴瘤激酶(ALK)抑制劑；21)胰島素樣生長因子1受體(IGF-1R)抑制劑；22) P-醣蛋白1抑制劑；23)血管內皮生長因子受體(VEGFR)抑制劑；24) BCR-ABL激酶抑制劑；25) FGFR抑制劑；26) CYP11B2抑制劑；27) HDM2抑制劑，例如HDM2-p53相互作用之抑制劑；28)酪胺酸激酶抑制劑；29) c-MET抑制劑；30) JAK抑制劑；31) DAC抑制劑；32) 11β-羥化酶抑制劑；33) IAP抑制劑；34) PIM激酶抑制劑；35)箭豬(Porcupine)抑制劑；36) BRAF (例如BRAF V600E或野生型BRAF)之抑制劑；37) HER3抑制劑；38) MEK抑制劑；或39)脂質激酶抑制劑，例如如本文及表6中所述。

在一個實施例中，第二治療劑係選自以下一或多者：化合物A8、化合物A17、化合物A23、化合物A24、化合物A27、化合物A29、化合物A33及化合物A13。

在其他實施例中，第二治療劑係選自以下一或多者：化合物A5、化合物A8、化合物A17、化合物A23、化合物A24、化合物A29及化合物A40。

在其他實施例中，第二治療劑係選自以下一或多者：化合物A9、化合物A16、化合物A17、化合物A21、化合物A22、化合物A25、化合物28、化合物A48及化合物49。

在其他實施例中，第二治療劑係選自細胞凋亡路徑之調節劑，例如IDH1抑制劑或Bcl-2或Bcl-XL抑制劑。在一個實施例中，第二治療劑係選自化合物A21、A14或其組合。不受理論束縛，TIM-3已知可與PtdSer相互作用，其傾向於暴露於凋亡細胞表面上且可引起免疫抑止。阻斷PtdSer-TIM-3相互作用(例如使用如本文所述之抗TIM-3抗體分子)可改善或克服免疫抑止。

在其他實施例中，第二治療劑為CSF-1R抑制劑，例如抗CSF-1R抗體或小分子抑制劑(諸如化合物A15或A33)。此等第二治療劑可抑制巨噬細胞(例如M2巨噬細胞)。在某些實施例中，此等第二治療劑可促進轉變為M1巨噬細胞。

在實施例中，第二治療劑係以治療性劑量或低於治療性劑量的劑量投與。在某些實施例中，當第二治療劑與抗TIM-3抗體分子組合投與時達成抑制作用(例如生長抑制作用)所必需之第二治療劑的濃度低於當第二治療劑個別投與時的濃度。在某些實施例中，當抗TIM-3抗體分子與第二治療劑組合投與時達成抑制作用(例如生長抑制作用)所必需之抗TIM-3抗體分子的濃度低於當抗TIM-3抗體分子個別投與時的濃度。在某些實施例中，在組合療法中，達成抑制作用(例如生長抑制作用)所必需之第二治療劑的濃度低於作為單一療法之第二治療劑的治療性劑量，例如低10-20%、20-30%、30-40%、40-50%、50-60%、60-70%、70-80%或80-90%。在某些實施例中，在組合療法中，達成抑制作用(例如生長抑制作用)所必需之抗TIM-3抗體分子的濃度低於作為單一療法之抗TIM-3抗體分子的治療性劑量，例如低10-20%、20-30%、30-40%、40-50%、50-60%、60-70%、70-80%或80-90%。

*偵測*

在一些態樣中，本發明提供偵測樣品(例如活體外或活體內樣品

(例如生物樣品，例如血液、血清、精液或尿液，或組織活體檢查，例如來自過度增生性或癌性病變之組織活體檢查))中TIM-3之存在的方法。本文方法可用於評估(例如監測個體之本文所述病症(例如免疫病症、癌症或感染性疾病)之治療或進展，診斷及/或分期)。方法可包括：(i)在允許發生相互作用的條件下使樣品(及視情況存在之參考樣品，例如對照樣品)與如本文所述之抗TIM-3抗體分子接觸，或將如本文所述之抗TIM-3抗體分子投與個體；及(ii)偵測抗體分子與樣品(及視情況存在之參考樣品，例如對照樣品)之間是否形成複合物。複合物形成指示存在TIM-3，且可指示適合或需要本文所述之治療。方法可包括例如免疫組織化學、免疫細胞化學、流式細胞術、抗體分子複合化磁性珠粒、ELISA分析、PCR技術(例如RT-PCR)。

通常，活體內及活體外診斷方法中所用的抗TIM-3抗體分子經可偵測物質直接或間接標記以便於偵測所結合或未結合之結合劑。適合的可偵測物質包括多種生物活性酶、輔基、螢光物質、發光物質、順磁(例如核磁共振活性)物質及放射性物質。

其他實施例提供治療癌症的方法，包含：鑑定樣品(例如個體之樣品，其包含癌細胞及視情況存在之免疫細胞，諸如TIL)中PD-L1、CD8或IFN-γ中之一者、兩者或所有者之存在，從而得到PD-L1、CD8及IFN-γ中之一者、兩者或所有者之值。方法可進一步包括將PD-L1、CD8及/或IFN-γ值與參考值(例如對照值)比較。若PD-L1、CD8及/或IFN-γ值大於參考值(例如對照值)，則將治療有效量之抗TIM-3抗體(例如本文所述之抗TIM-3抗體)、視情況與一或多種其他藥劑組合投與個體，從而治療癌症。癌症可為例如本文所述之癌症，諸如肺癌(鱗狀)、肺癌(腺癌)、頭頸癌、子宮頸癌(鱗狀)、胃癌、甲狀腺癌、黑色素瘤、鼻咽癌或乳癌，例如TN乳癌，例如IM-TN乳癌。在一些實施例中，癌症為ER+乳癌或胰臟癌。

亦提供治療癌症的方法，包含：測試樣品(例如個體之包含癌細胞之樣品)中PD-L1之存在，從而鑑定PD-L1值，將PD-L1值與對照值比較，且若PD-L1值大於對照值，則將治療有效量之抗PD-1抗體(例如本文所述之抗TIM-3抗體)、視情況與一或多種其他藥劑組合投與個體，從而治療癌症。癌症可為例如如本文所述之癌症，諸如癌症為非小細胞肺(NSCLC)腺癌(ACA)、NSCLC鱗狀細胞癌(SCC)或肝細胞癌(HCC)。

在一些態樣中，本發明提供包括本文所述之抗TIM-3抗體分子及使用說明書的診斷性或治療性套組。

本發明涵蓋前述態樣及/或實施例之任一者或多者之全部組合，以及與實施方式中所列之實施例及實例中之任一者或多者之組合。

本文組合物及方法之其他特徵、目標及優點自實施方式及諸圖及自申請專利範圍將顯而易見。

圖式及表一併提供。

**【圖式簡單說明】**

各圖在本文中更詳細地描述。

**圖1A至1B**描繪例示性抗TIM-3抗體。圖1A提供ABTIM3之重鏈及輕鏈可變區(依出現之次序分別為SEQ ID NO: 1及2)。圖1B提供ABTIM3與鼠類(小鼠)生殖系抗體之可變區(依出現之次序分別為SEQ ID NO: 134及135)之間的序列比對。CDR加框(在優先權文件中以黑色背景白色文字描繪)。

**圖2A至2E**說明多種抗TIM-3抗體之結合及活性。圖2A概述鼠類抗體ABTIM3及另一種TIM-3結合抗體之親和性資料。圖2B顯示一組抗體針對經轉染細胞中之人類TIM-3的結合曲線。圖2C顯示第二組抗體(包括ABTIM3(三角形))針對經轉染細胞中之人類TIM-3的結合曲線。圖2D顯示ABTIM3及其他抗TIM-3抗體針對食蟹獼猴TIM-3的結合

曲線。圖2E顯示若干抗TIM-3抗體針對食蟹獼猴TIM-3之親和性。單株抗體ABTIM3具有此等實驗中所測試抗體之最高親和性，表明其與人類及猴標靶具有良好的交叉反應性。

**圖3A至3B**顯示抗TIM-3單株抗體(包括ABTIM3)結合至IgV域，而4A4結合至黏蛋白域。圖3A說明抗原決定基分析所用的重組構築體。圖3B顯示抗TIM-3單株抗體(抗TIM-3 #3)及抗PD-L1對照單株抗體(抗PD-L1 #1及#2)結合至圖3A中之嵌合蛋白，而抗TIM-3 #2及ABTIM3實質上不結合。

**圖4**說明抗TIM-3抗體抗TIM-3 #2及ABTIM3阻斷TIM-3結合至PtdSer (磷脂醯絲胺酸)。

**圖5A至5B**說明抗TIM-3抗體ABTIM3增強經IL-12刺激之CD4+ T細胞中之IFN-γ分泌及增殖。圖5A顯示代表性實驗之結果，其中使細胞暴露於抗體ABTIM3、抗TIM-3 #2、mIgG1及抗PD-L1對照抗體(自左向右)。IFN-γ含量藉由流式細胞術量測。圖5B將暴露於此等四種抗體之細胞中的IFN-γ表現量化。

**圖6**顯示ABTIM3阻斷作用使經純化之NK細胞的活體外細胞毒活性增強。

**圖7**顯示人類化抗TIM-3抗體與親本鼠類ABTIM3抗體在FACS分析中的競爭結合情況。

**圖8A至8B**說明人類化抗TIM-3抗體結合至表現人類TIM-3之細胞。圖8A顯示在FACs分析中結合於表現huTIM-3之細胞的人類化抗TIM-3抗體。圖8B顯示人類化抗TIM-3抗體與親本鼠類ABTIM3在FACS分析中競爭結合表現huTIM-3之細胞。

**圖9A至9B**說明結合至TIM-3之ABTIM3-hum21 Fab的結構。圖9A顯示結合至TIM-3之ABTIM3-hum21 Fab之整體結構。圖中標有1)人類TIM-3上之經推定的PtdSer、$Ca^{2+}$及半乳糖凝集素-9結合位點以及2) β

股及BC、FG及CC'環之名稱。圖9B顯示TIM-3上之ABTIM3-hum21抗原決定基殘基之詳細視圖(以棒形顯示且標記)。圖9B揭示作為SEQ ID NO: 136的殘基56至61 (「GACPVF」)及作為SEQ ID NO:137的殘基119至127 (「NDEKFNLKL」)。

**圖10A至10C**顯示ABTIM3-hum21抗原決定基與人類TIM-3上之CEACAM-1結合位點的比較情況。圖10A顯示TIM-3之關鍵CEACAM-1結合殘基(揭示為SEQ ID NO: 138的殘基117至120(「IMND」))(左圖，灰色表面，殘基經標記)與ABTIM3-hum21抗原決定基(右圖，灰色表面，與CECAM1結合位點重疊的殘基經標記)的比較情況。由於兩組中的TIM-3取向方式相同，因此ABTIM3-hum21抗原決定基與CEACAM-1結合位點重疊為顯而易見的。圖10B顯示TIM-3中之K122與CEACAM-1形成氫鍵(左圖)，且被ABTIM3-hum21完全阻斷(右圖)。圖10C顯示TIM-3/ABTIM3-hum21 Fab與TIM-3/CEACAM-1結構之疊置的雙視角視圖，其顯示ABTIM3-hum21與TIM-3之間存在明顯抵觸，表明ABTIM3-hum21將中斷CEACAM-1結合至TIM-3。

**圖11**說明PtdSer介導小鼠TIM-3滲透膜(左圖)及ABTIM3-hum21結合至人類TIM-3 (右圖)的比較情況。兩種TIM-3結構的取向方式相同。ABTIM3-hum21之進攻角度類似於TIM-3所滲透之膜之取向，表明ABTIM3-hum21防止PtdSer介導TIM-3滲透。

**圖12**顯示TCGA資料庫中之TIM-3表現最高的癌症指示物(HAVCR2)。

**圖13**顯示TCGA資料庫中之巨噬細胞表現記號之表現最高的癌症指示物。

**圖14**顯示在對於PD-L1/CD8/IFN-γ呈三重陽性之患者中具有相對較高比例的例示性癌症。

**圖15**顯示在對於PD-L1/CD8/IFN-γ呈三重陽性之患者中具有相對

較低比例的例示性ER+乳癌及胰臟癌。

**圖16**顯示對於PD-L1/CD8/IFN-γ呈三重陽性之例示性乳癌患者的比例。

**圖17**顯示對於PD-L1/CD8/IFN-γ呈三重陽性之例示性結腸癌患者的比例。

**圖18**顯示在針對人類TIM-3之HDx-MS實驗中所監測到之肽(殘基23至135(「SEVEYRAEVGQNAYLPCFYTPAAPGNLVPVCWGKGACPVFECGNVVLRTDERDVNYWTSRYWLNGDFRKGDVSLTIENVTLADSGIYCCRIQIPGIMNDEKFNLKLVIKPAKVT」)，其為SEQ ID NO: 139)。每個條代表肽。

**圖19**說明TIM-3 ABTIM3-hum03複合物(灰色條)與TIM-3 ABTIM3-hum11複合物(黑色條)在胺基酸22至127中、在氘吸收量上的差異。所有差異均相對於未結合TIM-3 (對照物)之氘吸收量。

**圖20**顯示ABTIM3-hum21與ABTIM3-hum03與ABTIM3-hum11競爭結合至人類TIM3的情況，如藉由流式細胞術分析所測定。

**圖21**顯示得自Biacore競爭分析之代表性感測圖，其測試第1抗體與第2抗體之間競爭結合所固定之人類TIM-3的情況。

**圖22**顯示ABTIM3使含有樹突狀細胞及T細胞之共培養物(DC-T共培養物)中的增殖增強。DC-T共培養物不與抗體一起培育，或與以下抗體之經滴定之連續稀釋液(0.01-25 μg/mL)一起培育：小鼠IgG1(對照物)、ABTIM3或抗TIM3 #3抗體。

**圖23A至23B**顯示嚙齒動物血清中隨時間所偵測之ABTIM3-hum11的濃度。將指定劑量注入小鼠或大鼠中，且計算指定時間點時的血液中抗體濃度。圖23A顯示抗體投與之後，BTIM3-hum11在小鼠中的平均血清濃度。圖23B顯示抗體投與之後，ABTIM3-hum11在大鼠中的平均血清濃度。

表之簡單說明

各表在本文中更詳細地描述。

**表1**概述鼠類抗TIM-3抗體ABTIM3之序列。

**表2**描繪ABTIM3重鏈可變域及輕鏈可變域之胺基酸序列。

**表3**描繪ABTIM3重鏈CDR及輕鏈CDR之胺基酸序列。

**表4**概述鼠類及人類化抗TIM-3抗體分子之胺基酸及核苷酸序列。抗體分子包括鼠類ABTIM3及人類化抗TIM-3抗體：ABTIM3-hum01、ABTIM3-hum02、ABTIM3-hum03、ABTIM3-hum04、ABTIM3-hum05、ABTIM3-hum06、ABTIM3-hum07、ABTIM3-hum08、ABTIM3-hum09、ABTIM3-hum10、ABTIM3-hum11、ABTIM3-hum12、ABTIM3-hum13、ABTIM3-hum14、ABTIM3-hum15、ABTIM3-hum16、ABTIM3-hum17、ABTIM3-hum18、ABTIM3-hum19、ABTIM3-hum20、ABTIM3-hum21、ABTIM3-hum22及ABTIM3-hum23。重鏈及輕鏈CDR之胺基酸及核苷酸序列、重鏈及輕鏈可變區之胺基酸及核苷酸序列以及重鏈及輕鏈之胺基酸及核苷酸序列顯示於此表中。

**表5**描繪人類IgG重鏈及人類κ輕鏈之恆定區胺基酸序列。

**表6**概述可與抗TIM-3抗體分子及本文所述之其他免疫調節劑(例如以下一或多者：共刺激分子之活化劑及/或免疫檢查點分子之抑制劑)組合投與之所選治療劑。**表6**自左向右提供以下：第二治療劑之化合物命名、化合物結構，及揭示化合物的專利公開案。

**表7**概述結合至活化PBMC之抗TIM-3抗體的$K_D$值。

**表8**概述抗TIM-3抗體結合至PD-L1 IgV/TIM-3黏蛋白構築體的$K_D$值。

**表9**概述一組人類化抗TIM-3抗體之$K_D$值，如藉由Biacore分析所量測。

**表10**概述抗TIM-3抗體結合至表現人類TIM-3之細胞的$K_D$值。

**表11**概述抗TIM-3抗體結合至TIM-3-Ig之$K_D$值。

**表12**概述晶體結構測定所用的胺基酸序列。

**表13**概述參與結合相互作用之TIM-3及抗TIM-3抗體中的胺基酸。

**【實施方式】**

T細胞免疫球蛋白域及黏蛋白域3 (TIM-3，亦稱為A型肝炎病毒細胞受體2，及HAVCR2)為細胞表面蛋白，其表現於例如活化CD4+及CD8+ T細胞、天然調節性T細胞(nTregs)、NK細胞及內生細胞，例如巨噬細胞、單核細胞及樹突狀細胞(DC)。TIM-3一般不表現於未處理T細胞上，而是在活化的效應T細胞(例如PD-1+細胞亞型)上受到上調。TIM-3亦表現於組織部位天然調節細胞上及鼠類模型中。TIM-3+ Tregs已顯示具有較強抑制性的表型，同時TIM-3+ Tregs亦顯示與NSCLC、肝細胞及卵巢癌之疾病嚴重程度相關。TIM-3組成性表現於DC、單核細胞/巨噬細胞及NK細胞上，且TIM-3之阻斷已顯示與以下相關：NK細胞之細胞毒性增強；單核細胞/巨噬細胞對IL-12/TNF-α之分泌增強；及DC中之NF-κB表現增強。在若干臨床前癌症模型(包括CT26結腸癌(Sakuishi等人, *J Exp Med.* 2010; 207(10):2187-94)、WT3肉瘤及TRAMP-C1前列腺癌(Ngiow等人, *Cancer Res.* 2011; 71(10):3540-3551))中，TIM-3之阻斷(單獨時部分地及與PD-1路徑阻斷組合時為相加地或協同地)已顯示抗腫瘤功效。近期研究已強調TIM-3為T效應細胞耗竭及抑止的重要作用者，T效應細胞耗竭及抑止發生於慢性免疫病狀，諸如感染，例如細菌或病毒感染，及人類與實驗模型中之癌症。TIM-3已描述為免疫突觸中之抑制性受體，且TIM-3之阻斷可增強針對感染及癌症的免疫反應。

TIM-3阻斷已顯示可恢復效應細胞之活性，諸如細胞激素分泌及

增殖。在病毒耗竭的細胞群(例如經HCV感染之細胞)中，表現TIM-3之細胞(TIM3+細胞)對TNF-α及IFN-γ細胞激素的表現弱於兩種效應細胞群中之TIM-3陰性細胞：CD4+及CD8+ T細胞(Golden-Mason等人, 2009, *J. Virol*, 83:9122)。TIM-3阻斷使HIV患者之CD8+ T細胞或複製病毒耗竭之細胞恢復增殖(Jones等人, 2008, *J. Exp. Med.*, 205:2763)，或使來自轉移性患者之PBMC之NY-ESO-1特異性T細胞的增殖及IFN-γ及/或TNF-α分泌恢復(Fourcade等人, 2010, *J. Exp. Med.*, 207:2175)。TIM-3阻斷亦可減小調節性T細胞之抑制活性。TIM-3+ T細胞已發現濃集於腫瘤中且促成免疫抑制性腫瘤環境(Sakuishi等人, 2013, *Oncoimmunology*, 2:e23849；Gao等人, 2012, *Plos One*；及Yan等人, 2013, *Plos One*.)。因此，TIM-3阻斷(例如藉由抑制TIM-3功能之抗體阻斷)可改良針對感染之免疫反應及抗腫瘤免疫性。

TIM-3亦已牽涉經由巨噬細胞活性調節免疫反應。TIM-3阻斷引起TLR介導之IL-12產生增強(Zhang等人, 2010, *J Leukoc Biol*, 91:189)。因此，TIM-3阻斷可增強巨噬細胞之免疫刺激特性，從而增強針對感染之免疫反應及抗腫瘤活性。

TIM-3具有五種經報導之配位體：半乳糖凝集素-9 (Gal-9)、磷脂醯絲胺酸(PtdSer)、HMGB-1、信號蛋白-4A及CEACAM-1。S型凝集素半乳糖凝集素-9可抑制TIM-3相關之Th1效應功能且在鼠類模型中誘導表現TIM-3之T細胞的細胞凋亡。PtdSer通常存在於質膜之細胞內側面，但在細胞凋亡期間翻轉至細胞外側面。PtdSer結合所有三個人類TIM家族成員(TIM-1、3、4)中之保守性間隙。抑制PtdSer結合至TIM-3可活化T細胞反應。半乳糖凝集素-9由腫瘤細胞分泌且可導致逃避抗腫瘤免疫性。TIM-3可為之充當「凹陷」的DNA報警素HMGB1可防止HMGB1/RAGE相互作用刺激先天免疫性。信號蛋白-4A及CEACAM-1(其抑制可增強免疫反應的另一種免疫檢查點分子)可與TIM-3以雜二

聚體形式在T細胞上發生順式相互作用且以配位體形式發生反式相互作用。CEACAM-1與TIM-3之間的相互作用可有助於介導免疫反應信號傳導之阻斷。將CT26結腸癌中之TIM-3與CEACAM-1共阻斷顯示與PD-L1及TIM-3共阻斷所見相似的功效。

TIM-3細胞質尾具有七個酪胺酸磷酸化位點且無已知抑制性(亦即ITIM)基元，表明TIM-3可與T細胞受體共刺激，經由增強之T細胞信號傳導引起功能耗竭。TIM-3可與Fyn相互作用且促進受體磷酸酶CD148及CD45在免疫突觸處聚集。CEACAM-1以共受體形式存在於TIM-3/CEACAM-1雜二聚體中表明此共表現可經由CEACAM-1細胞質尾中之ITIM基元在T細胞中產生抑制性信號傳導，CEACAM-1細胞質尾中之此ITIM基元已顯示與SHP1及SHP2均發生相互作用。

本文揭示以高親和力及特異性結合至TIM-3的抗體分子。在一個實施例中，揭示針對TIM-3的人類化抗體。本發明之其他態樣包括編碼抗體分子之核酸分子，亦提供用於製備抗體分子的表現載體、宿主細胞及方法。亦提供包含該等抗體分子的免疫結合物、多特異性或雙特異性抗體分子及醫藥組合物。本文揭示的抗TIM-3抗體分子可(單獨或與其他藥劑或治療模式組合)用於治療、預防及/或診斷免疫病症、癌症、感染性疾病、克羅恩氏病、敗血症、全身性發炎反應症候群(SIRS)及絲球體腎炎。因此本文揭示用於偵測TIM-3的組合物及方法，以及使用抗TIM-3抗體分子治療多種病症(包括癌症及免疫病症)的方法。

術語「TIM-3」包括人類TIM-3之同功異型物、哺乳動物(例如人類)TIM-3種同源物，及包含至少一個與TIM-3共同之抗原決定基的類似物。TIM-3 (例如人類TIM-3)之胺基酸序列在此項技術中已知，例如Sabatos等人, 2003. *Nat Immunol*, 4(11):1102。

## 定義

如本文所使用，冠詞「一(a及an)」係指該冠詞之一個或超過一個(亦即至少一個)文法對象。

術語「或」在本文中用於意謂術語「及/或」且可與術語「及/或」互換使用，除非上下文另有明確說明。

「約」及「大約」一般應意謂鑒於量測值之性質或精確度，所量測之量之誤差程度可接受。例示性誤差程度在指定值或值範圍之百分(%)之20內，通常在10%內，且更通常在5%內。

本文揭示之組合物及方法涵蓋具有指定序列或與其實質上一致或相似的序列，例如與指定序列至少85%、90%、95%或超過95%一致的序列。在胺基酸序列之上下文中，術語「實質上一致」在本文中用於指第一胺基酸含有足夠或最少數目之i)與第二胺基酸序列中之所比對胺基酸殘基一致或ii)為第二胺基酸序列中之所比對胺基酸殘基之保守性取代的胺基酸殘基，使得第一胺基酸序列與第二胺基酸序列可具有共同結構域及/或共同功能活性。舉例而言，含有與參考序列(例如本文所提供之序列)具有至少約85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之共同結構域的胺基酸序列。

在核苷酸序列之上下文中，術語「實質上一致」在本文中用於指第一核酸序列含有足夠或最少數目之與第二核酸序列中之所比對核苷酸一致的核苷酸，使得第一核苷酸序列及第二核苷酸序列編碼具有共同功能活性之多肽，或編碼共同的結構多肽域或共同的功能多肽活性。舉例而言，與參考序列(例如本文所提供之序列)具有至少約85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性的核苷酸序列。

術語「功能變異體」係指具有與天然產生之序列實質上一致之胺基酸序列的多肽，或由實質上一致之核苷酸序列編碼，且可具有天

然產生之序列之一或多種活性。

為了測定兩個胺基酸序列或兩個核酸序列之百分比一致性，根據最佳比較目的來比對序列(例如可將間隙引入第一及第二胺基酸或核酸序列中之一或兩者中用於最佳比對且為了比較目的可忽略非同源序列)。在一個較佳實施例中，為了比較目的所比對之參考序列之長度為參考序列長度之至少30%，例如至少40%、50%、60%，例如至少70%、80%、90%、100%。接著比較相應胺基酸位置或核苷酸位置的胺基酸殘基或核苷酸。若第一序列中之位置與第二序列中之相應位置由相同胺基酸殘基或核苷酸佔據，則分子在該位置處一致。

兩個序列之間的一致性百分比與該等序列共有的一致位置數目有關，且考慮為了兩個序列之最佳對準而需要引入的間隙數目及各間隙長度。

序列比較及兩個序列之間一致性百分比的測定可使用數學算法實現。在一些實施例中，兩個胺基酸序列之間的一致性百分比係使用Needleman及Wunsch ((1970) *J. Mol. Biol.* 48:444-453)算法測定，該算法已併入GCG套裝軟體之GAP程式中(可獲得於http:/www.gcg.com)，其使用Blossum 62矩陣或PAM250矩陣，及間隙權數16、14、12、10、8、6或4及長度權數1、2、3、4、5或6。在某些實施例中，兩個核苷酸序列之間的一致性百分比係使用GCG套裝軟體之GAP程式(可獲得於http://www.gcg.com)測定，其使用NWSgapdna.CMP矩陣及間隙權數40、50、60、70或80及長度權數1、2、3、4、5或6。一種適合的參數集(及應使用者，除非另外說明)為Blossum 62計分矩陣，其使用間隙罰分12、間隙擴展罰分4及讀框轉移間隙罰分5。

亦可使用E. Meyers及W. Miller ((1989) CABIOS, 4:11-17)之算法(其已併入ALIGN程式(2.0版)中)，使用PAM120權數殘基表、間隙長度罰分12分及間隙罰分4來測定兩個胺基酸或核苷酸序列之間的一致

性百分比。

本文所述之核酸及蛋白質序列可作為「查詢序列」用於對照公用資料庫執行搜尋，例如以鑑定其他家族成員或相關序列。此等搜尋可使用Altschul等人 (1990) *J. Mol. Biol.* 215:403-10之NBLAST及XBLAST程式(2.0版)進行。BLAST核苷酸搜尋可用NBLAST程序(分數=100，字長=12)進行，以獲得與如本文所述之核酸同源的核苷酸序列。BLAST蛋白質搜尋可用XBLAST程序(分數=50，字長=3)進行，以獲得與本文所述之蛋白質分子同源的胺基酸序列。為使間隙式比對達成比較目的，可如Altschul等人, (1997) *Nucleic Acids Res.*25:3389-3402中所述使用間隙式BLAST。使用BLAST及間隙式BLAST程式時，可使用對應程式(例如XBLAST及NBLAST)之預設參數。參見www.ncbi.nlm.nih.gov。

如本文所使用，術語「在低嚴格度、中嚴格度、高嚴格度或極高嚴格度條件下雜交」描述雜交及洗滌條件。用於進行雜交反應之導則可見於*Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, N.Y. (1989), 6.3.1-6.3.6，該文獻以引用的方式併入。該參考文獻中描述水性及非水性方法且可使用任一者。本文所提及的特定雜交條件如下：1)低嚴格度雜交條件為在約45℃使用6X氯化鈉/檸檬酸鈉(SSC)，隨後至少在50℃(對於低嚴格度條件而言，洗滌溫度可升高至55℃)用0.2X SSC、0.1% SDS洗滌兩次；2)中嚴格度雜交條件為在約45℃使用6X SSC，隨後在60℃用0.2X SSC、0.1% SDS洗滌一或多次；3)高嚴格度雜交條件為在約45℃使用6X SSC，隨後在65℃用0.2X SSC、0.1% SDS洗滌一或多次；及較佳地，4)極高嚴格度雜交條件為在65℃使用0.5 M磷酸鈉、7% SDS，隨後在65℃、使用0.2X SSC、1% SDS洗滌一或多次。極高嚴格度條件(4)為適合條件及應使用的條件(除非另外說明)。

應瞭解本文所述之分子可具有對其功能無實質性影響的其他保守性或非必需胺基酸取代。

「保守性胺基酸取代」為胺基酸殘基置換為具有類似側鏈之胺基酸殘基的取代。具有類似側鏈之胺基酸殘基家族在此項技術中已定義。此等家族包括具有鹼性側鏈(例如離胺酸、精胺酸、組胺酸)、酸性側鏈(例如天冬胺酸、麩胺酸)、不帶電極性側鏈(例如甘胺酸、天冬醯胺酸、麩醯胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、酪胺酸、半胱胺酸)、非極性側鏈(例如丙胺酸、纈胺酸、白胺酸、異白胺酸、脯胺酸、苯丙胺酸、甲硫胺酸、色胺酸)、β分支鏈側鏈(例如蘇胺酸、纈胺酸、異白胺酸)及芳族側鏈(例如酪胺酸、苯丙胺酸、色胺酸、組胺酸)之胺基酸。

術語「多肽」、「肽」及「蛋白質」(若為單鏈)在本文中可互換使用。

術語「核酸」、「核酸序列」、「核苷酸序列」或「聚核苷酸序列及「聚核苷酸」可互換使用。

如本文所使用之術語「分離」係指一種物質脫離其原始或天然環境(例如其天然產生之天然環境)。舉例而言，存在於活動物中之天然產生之聚核苷酸或多肽未經分離，但藉由人類干預而與天然系統中之一些或所有共存物質分離的相同聚核苷酸或多肽經分離。此等聚核苷酸可為載體之一部分且/或此等聚核苷酸或多肽可之一部分組合物之一部分，且仍經分離以使得此載體或組合物不為自然界中發現其之環境之一部分。

下文更詳細地描述本文組合物及方法之多個態樣。其他定義陳述於本說明書中。

## 抗體分子

在一些實施例中，抗體分子結合至哺乳動物(例如人類) TIM-3。

舉例而言，抗體分子特異地結合至TIM-3上之抗原決定基，例如線性或構形抗原決定基(例如如本文所述之抗原決定基)。在一些實施例中，抗原決定基為人類或食蟹獼猴TIM-3之IgV域之至少一部分。

如本文中所用，術語「抗體分子」係指蛋白質，例如免疫球蛋白鏈或其片段，其包含至少一個免疫球蛋白可變域序列。術語「抗體分子」包括例如單株抗體(包括具有免疫球蛋白Fc區之全長抗體)。在一實施例中，抗體分子包含全長抗體或全長免疫球蛋白鏈。在一個實施例中，抗體分子包含全長抗體或全長免疫球蛋白鏈之抗原結合或功能片段。

在一個實施例中，抗體分子為單特異性抗體分子且結合單一抗原決定基。例如具有多個免疫球蛋白可變域序列的單特異性抗體分子，其各結合相同或實質上相同的抗原決定基。

在一個實施例中，抗體分子為多特異性抗體分子，例如其包含多個免疫球蛋白可變域序列，其中該多者中之第一免疫球蛋白可變域序列具有針對第一抗原決定基之結合特異性且該多者中之第二免疫球蛋白可變域序列具有針對第二抗原決定基之結合特異性。在一個實施例中，第一及第二抗原決定基位於同一抗原上，例如同一蛋白質(或多聚蛋白質之亞單元)。在一個實施例中，第一抗原決定基與第二抗原決定基重疊或實質上重疊。在一個實施例中，第一抗原決定基與第二抗原決定基不重疊或實質上不重疊。在一個實施例中，第一及第二抗原決定基位於不同抗原上，例如不同蛋白質(或多聚蛋白質之不同亞單元)。在一個實施例中，多特異性抗體分子包含第三、第四或第五免疫球蛋白可變域。在一個實施例中，多特異性抗體分子為雙特異性抗體分子、三特異性抗體分子或四特異性抗體分子。

在一個實施例中，多特異性抗體分子為雙特異性抗體分子。雙特異性抗體對於不超過兩個抗原具有特異性。雙特異性抗體分子之特

徵為第一免疫球蛋白可變域序列具有針對第一抗原決定基之結合特異性及第二免疫球蛋白可變域序列具有針對第二抗原決定基之結合特異性。在一個實施例中，第一及第二抗原決定基位於同一抗原上，例如同一蛋白質(或多聚蛋白質之亞單元)。在一個實施例中，第一抗原決定基與第二抗原決定基重疊或實質上重疊。在一個實施例中，第一抗原決定基與第二抗原決定基不重疊或實質上不重疊。在一個實施例中，第一及第二抗原決定基位於不同抗原上，例如不同蛋白質(或多聚蛋白質之不同亞單元)。在一個實施例中，雙特異性抗體分子包含具有針對第一抗原決定基之結合特異性的重鏈可變域序列及輕鏈可變域序列及具有針對第二抗原決定基之結合特異性的重鏈可變域序列及輕鏈可變域序列。在一個實施例中，雙特異性抗體分子包含具有針對第一抗原決定基之結合特異性的半抗體及具有針對第二抗原決定基之結合特異性的半抗體。在一個實施例中，雙特異性抗體分子包含具有針對第一抗原決定基之結合特異性的半抗體或其片段及具有針對第二抗原決定基之結合特異性的半抗體或其片段。在一個實施例中，雙特異性抗體分子包含具有針對第一抗原決定基之結合特異性的scFv或其片段及具有針對第二抗原決定基之結合特異性的scFv或其片段。在一個實施例中，第一抗原決定基位於TIM-3上且第二抗原決定基位於PD-1、LAG-3、CEACAM（例如CEACAM-1、CEACAM-3及/或CEACAM-5)、PD-L1或PD-L2上。

在一個實施例中，抗體分子包含雙功能抗體及單鏈分子，以及抗體之抗原結合片段(例如Fab、$F(ab')_2$及Fv)。舉例而言，抗體分子可包括重(H)鏈可變域序列(本文中縮寫為VH)及輕(L)鏈可變域序列(本文中縮寫為VL)。在一個實施例中，抗體分子包含或其組成為重鏈及輕鏈(在本文中稱為半抗體)。在另一實例中，抗體分子包括兩個重(H)鏈可變域序列及兩個輕(L)鏈可變域序列，從而形成兩個抗原結合位

點，諸如Fab、Fab'、$F(ab')_2$、Fc、Fd、Fd'、Fv、單鏈抗體(例如scFv)、單一可變域抗體、雙功能抗體(Dab)(二價及雙特異性)及嵌合(例如人類化)抗體，其可藉由修飾完全抗體或使用重組DNA技術重新合成之彼等抗體產生。此等功能抗體片段保留與其對應抗原或受體選擇性結合之能力。抗體及抗體片段可來自抗體之任何類別，包括(但不限於) IgG、IgA、IgM、IgD及IgE，及來自抗體之任何子類(例如IgG1、IgG2、IgG3及IgG4)。抗體分子之製劑可為單株或多株的。抗體分子亦可為人類、人類化、CDR移植或活體外產生之抗體。抗體可具有選自例如IgG1、IgG2、IgG3或IgG4之重鏈恆定區。抗體亦可具有選自例如κ或λ之輕鏈。在本文中，術語「免疫球蛋白」(Ig)可與術語「抗體」互換使用。

抗體分子之抗原結合片段之實例包括：(i) Fab片段，一種由VL、VH、CL及CH1域組成的單價片段；(ii) F(ab')2片段，一種包含兩個在鉸鏈區經二硫橋鍵連接之Fab片段的二價片段；(iii) Fd片段，其由VH及CH1域組成；(iv) Fv片段，其由抗體之單臂中之VL及VH域組成；(v)雙功能抗體(dAb)片段，其由VH域組成；(vi)駱駝科或駱駝化可變域；(vii)單鏈Fv (scFv)，參見例如Bird等人 (1988) *Science* 242:423-426；及Huston等人 (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879-5883)；(viii)單域抗體。此等抗體片段可使用任何適合方法(包括熟悉此項技術者已知的若干習知技術)獲得，且可以與完整抗體相同之方式、根據效用來篩選此等片段。

術語「抗體」包括完整分子以及其功能片段。抗體之恆定區可經變異，例如突變，以修改抗體特性(例如以增強或降低以下一或多者：Fc受體結合、抗體糖基化、半胱胺酸殘基數目、效應細胞功能或補體功能)。

本文揭示之抗體亦可為單域抗體。單域抗體可包括互補決定區

為單域多肽之一部分的抗體。實例包括(但不限於)重鏈抗體、天然缺乏輕鏈之抗體、來源於習知4鏈抗體之單域抗體、經工程改造之抗體及除來源於抗體之骨架以外的單域骨架。單域抗體可為此項技術中之任一者，或任何未來的單域抗體。單域抗體可來源於任何物種，包括(但不限於)小鼠、人類、駱駝、大羊駝、魚、鯊魚、山羊、家兔及牛類。根據一些態樣，單域抗體為天然產生之單域抗體，稱為缺乏輕鏈之重鏈抗體。此等單域抗體揭示於例如WO 9404678中。為清楚之故，此來源於天然缺乏輕鏈之重鏈分子的可變域在本文中稱為VHH或奈米抗體，以與四鏈免疫球蛋白之習知VH區分。此VHH分子可來源於駱駝科物種(例如駱駝、大羊駝、單峰駝、羊駝及栗色駱馬)中產生之抗體。除駱駝科之外的其他物種可產生天然缺乏輕鏈之重鏈抗體；亦涵蓋此等VHH。

VH及VL區可再分成高變區，稱為「互補決定區」(CDR)，其中散置有更保守之區域，稱為「構架區」(FR)。構架區及CDR之範圍已藉由多種方法準確定義(參見Kabat, E. A.等人, (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, 第5版, 美國健康及人類服務部(U.S. Department of Health and Human Services), NIH公告號91-3242；Chothia, C.等人(1987) J. Mol. Biol. 196:901-917；及Oxford Molecular之AbM抗體建模軟體所用之AbM定義。大體參見例如Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains. 於: Antibody Engineering Lab Manual (編者: Duebel, S.及Kontermann, R., Springer-Verlag, Heidelberg)。在一些實施例中，使用以下定義：重鏈可變域之CDR1使用AbM定義且其他CDR使用Kabat定義。在某些實施例中，所有CDR均使用Kabat定義。此外，關於Kabat或AbM CDR所述的實施例亦可使用Chothia高變環建構。各VH及VL通常包括三個CDR及四個FR：自胺基端至羧基端依以下次序排列：FR1、CDR1、FR2、

CDR2、FR3、CDR3、FR4。

如本文所使用，「免疫球蛋白可變域序列」係指可形成免疫球蛋白可變域之結構的胺基酸序列。舉例而言，序列可包括天然產生之可變域之胺基酸序列之全部或一部分。舉例而言，序列可包括或可不包括一個、兩個或超過兩個N末端或C末端胺基酸，可包括與蛋白質結構形成相容的其他變異。

術語「抗原結合位點」係指抗體分子之一部分，其包含形成結合至TIM-3多肽或其抗原決定基之界面的決定子。就蛋白質(或蛋白質模擬物)而言，抗原結合位點通常包括形成結合至TIM-3多肽之界面的一或多個環(至少具有例如四個胺基酸或胺基酸模擬物)。通常，抗體分子之抗原結合位點包括至少一個或兩個CDR，或更通常至少三個、四個、五個或六個CDR。

在本文中可互換使用的術語「競爭」或「交叉競爭」係指抗體分子干擾抗TIM-3抗體分子(例如本文所提供之抗TIM-3抗體分子)結合至標靶(例如人類TIM-3)的能力。干擾結合可為直接或間接的(例如經由抗體分子或標靶之異位性調節)。抗體分子能夠干擾另一抗體分子結合至標靶的程度且因此是否可稱其競爭可使用競爭結合分析(例如FACS分析、ELISA或BIACORE分析)測定。在一些實施例中，競爭結合分析為定量競爭分析。在一些實施例中，在競爭結合分析(例如本文所述之競爭分析)中，若第一抗體分子與標靶之結合減少10%或大於10%，例如20%或大於20%、30%或大於30%、40%或大於40%、50%或大於50%、55%或大於55%、60%或大於60%、65%或大於65%、70%或大於70%、75%或大於75%、80%或大於80%、85%或大於85%、90%或大於90%、95%或大於95%、98%或大於98%、99%或大於99%，則稱第一抗TIM-3抗體分子與第二抗TIM-3抗體分子競爭結合至標靶。

如本文所使用，術語「抗原決定基」係指與抗體分子發生特異性相互作用之抗原(例如人類TIM-3)的部分。此等部分(在本文中稱為抗原決定基決定子)通常包含諸如胺基酸側鏈或糖側鏈之元件或為其一部分。抗原決定基決定子可藉由此項技術中已知或本文揭示之方法(例如結晶學或氫-氘交換)定義。抗體分子上之與抗原決定基決定子發生特異性相互作用的至少一個或一些部分通常位於CDR中。通常，抗原決定基具有特定的三維結構特徵。通常，抗原決定基具有特定的電荷特徵。一些抗原決定基為線性抗原決定基，而其他為構形抗原決定基。

在一個實施例中，抗原決定基決定子為位於抗原上之部分，例如胺基酸側鏈或糖側鏈，或其一部分，當抗原與抗體分子共結晶時，其位於抗體分子上之部分之預定距離(例如5埃(Angstroms))內，在本文中稱為「結晶學抗原決定基決定子」。抗原決定基之結晶學抗原決定基決定子統稱為「結晶學抗原決定基」。

若抗原上之與第一抗體發生特異性相互作用的抗原決定基決定子與第二或參考抗體相同(例如當抗體與第二或參考抗體之相互作用均以相同方式量測時)，則第一抗體分子與第二抗體分子(例如參考抗體分子，例如本文揭示之抗體分子，例如ABTIM3-hum21、ABTIM-hum11或ABTIM3-hum03)結合相同的抗原決定基。重疊的抗原決定基共用至少一個抗原決定基決定子。若兩種抗體分子均與共同抗原決定基決定子發生特異性相互作用，則第一抗體分子結合的抗原決定基與第二抗體分子(例如參考抗體分子，例如本文揭示之抗體，例如ABTIM3-hum21、ABTIM-hum11或ABTIM3-hum03)重疊。若發現第二或參考抗體之抗原決定基決定子中的至少一半為第一抗體之抗原決定基中的抗原決定基決定子，則第一與第二抗體分子(例如參考抗體分子，例如本文揭示之抗體分子，例如ABTIM3-hum21、ABTIM-hum11

或ABTIM3-hum03)結合實質上重疊的抗原決定基。若第一抗體分子結合第二或參考抗體之抗原決定基中之核心抗原決定基決定子之至少一半，則第一與第二抗體分子(例如參考抗體分子，例如本文揭示之抗體分子，例如ABTIM3-hum21、ABTIM-hum11或ABTIM3-hum03)結合實質上相同的抗原決定基，其中核心抗原決定基決定子係由結晶學及氫-氘交換來定義，例如包括人類TIM-3之殘基Val24、Glu25、Thr41、Glu121、Lys122、Phe123、Asn124、Leu125、Lys126、Leu127、Val128、Gly56、Ala57、Cys58、Pro59、Val60及Phe61。

如本文所使用之術語「單株抗體」或「單株抗體組合物」係指單一分子組成之抗體分子之製劑。單株抗體組合物展示針對特定抗原決定基之單一結合特異性及親和性。單株抗體可藉由融合瘤技術或藉由不使用融合瘤技術的方法(例如重組方法)產生。

「有效的人類」蛋白質為不引起中和抗體反應(例如人類抗鼠類抗體(HAMA)反應)的蛋白質。HAMA在多種情形中可為有問題的，例如在重複投與抗體分子時，例如治療慢性或復發性疾病病狀。由於抗體自血清清除增強(參見例如Saleh等人，*Cancer Immunol. Immunother.*, 32:180-190 (1990))且亦由於潛在過敏反應(參見例如LoBuglio等人，*Hybridoma*, 5:5117-5123 (1986))，因此HAMA反應可使得重複投與抗體變得潛在無效。

抗體分子可為多株或單株抗體。在其他實施例中，抗體可以重組方式產生，例如藉由任何適合的噬菌體呈現方法或組合方法產生。

用於產生抗體的各種噬菌體呈現及組合方法在此項技術中已知(如以下文獻中所述：例如Ladner等人之美國專利第5,223,409號；Kang等人之國際公開案第WO 92/18619號；Dower等人之國際公開案第WO 91/17271號；Winter等人之國際公開案第WO 92/20791號；Markland等人之國際公開案第WO 92/15679號；Breitling等人之國際

公開案第WO 93/01288號；McCafferty等人之國際公開案第WO 92/01047號；Garrard等人之國際公開案第WO 92/09690號；Ladner等人之國際公開案第WO 90/02809號；Fuchs等人(1991) *Bio/Technology* 9:1370-1372；Hay等人(1992) *Hum Antibod Hybridomas* 3:81-85；Huse等人(1989) *Science* 246:1275-1281；Griffths等人(1993) *EMBO J* 12:725-734；Hawkins等人(1992) *J Mol Biol* 226:889-896；Clackson等人(1991) *Nature* 352:624-628；Gram等人(1992) *PNAS* 89:3576-3580；Garrad等人(1991) *Bio/Technology* 9:1373-1377；Hoogenboom等人(1991) *Nuc Acid Res* 19:4133-4137；及Barbas等人(1991) *PNAS* 88:7978-7982，所有文獻之內容均以引用的方式併入本文中)。

在一些實施例中，抗體為完全人類抗體(例如已經基因工程改造以產生來源於人類免疫球蛋白序列之抗體之小鼠中產生的抗體)，或非人類抗體，例如嚙齒動物(小鼠或大鼠)、山羊、靈長類動物(例如猴)、駱駝抗體。在某些實施例中，非人類抗體為嚙齒動物(小鼠或大鼠抗體)。產生嚙齒動物抗體之方法在此項技術中已知。

人類單株抗體可使用攜有人類免疫球蛋白基因而非小鼠系統之轉殖基因小鼠產生。利用來自經所關注之抗原免疫之此等轉殖基因小鼠的脾細胞產生融合瘤，此等融合瘤分泌對來自人類蛋白質之抗原決定基具有特異性親和力之人類mAb (參見例如Wood等人之國際申請案WO 91/00906；Kucherlapati等人之PCT公開案WO 91/10741；Lonberg等人之國際申請案WO 92/03918；Kay等人之國際申請案92/03917；Lonberg, N.等人, 1994 *Nature* 368:856-859；Green, L.L.等人, 1994 *Nature Genet.* 7:13-21；Morrison, S.L.等人, 1994 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81:6851-6855；Bruggeman等人, 1993 *Year Immunol* 7:33-40；Tuaillon等人, 1993 *PNAS* 90:3720-3724；Bruggeman等人, 1991 *Eur J Immunol* 21:1323-1326)。

抗體可為其中可變區或其一部分(例如CDR)於非人類生物體(例如大鼠或小鼠)中產生的抗體。亦涵蓋嵌合、CDR移植及人類化抗體。亦涵蓋非人類生物體(例如大鼠或小鼠)中產生、接著經修飾(例如在可變構架或恆定區中經修飾)以降低在人體中之抗原性的抗體。

嵌合抗體可藉由任何適合的重組DNA技術產生。若干技術在此項技術中已知(參見Robinson等人之國際專利公開案PCT/US86/02269；Akira等人之歐洲專利申請案184,187；Taniguchi, M.之歐洲專利申請案171,496；Morrison等人之歐洲專利申請案173,494；Neuberger等人之國際申請案WO 86/01533；Cabilly等人之美國專利第4,816,567號；Cabilly等人之歐洲專利申請案125,023；Better等人(1988 *Science* 240:1041-1043)；Liu等人(1987) *PNAS* 84:3439-3443；Liu等人, 1987, *J. Immunol.* 139:3521-3526；Sun等人(1987) *PNAS* 84:214-218；Nishimura等人, 1987, *Canc. Res.* 47:999-1005；Wood等人(1985) *Nature* 314:446-449；及Shaw等人, 1988, *J. Natl Cancer Inst.* 80:1553-1559)。

人類化或CDR移植抗體中至少一個或兩個、但通常全部三個受體CDR(重鏈及/或輕鏈免疫球蛋白鏈之CDR)經供體CDR置換。抗體可經非人類CDR之至少一部分置換或僅一些CDR可經非人類CDR置換。僅需要置換為人類化抗體結合至TIM-3所必需之數目個CDR。在一些實施例中，供體為嚙齒動物抗體，例如大鼠或小鼠抗體，且受體為人類構架或人類共同構架。通常，提供CDR之免疫球蛋白稱為「供體」且提供構架之免疫球蛋白稱為「受體」。在一些實施例中，供體免疫球蛋白為非人類(例如嚙齒動物)。受體架構通常為天然產生之(例如人類)構架或共同構架，或與其約85%或高於85% (例如90%、95%、99%或高於99%)一致的序列。

如本文所使用，術語「共同序列」係指由相關序列家族中最頻

繁存在之胺基酸(或核苷酸)形成的序列(參見例如Winnaker, From Genes to Clones (Verlagsgesellschaft, Weinheim, Germany 1987)。在蛋白質家族中，共同序列中之各位置由該家族中最頻繁存在於該位置之胺基酸佔據。若兩個胺基酸存在的頻率相等，則任一者可包括於共同序列中。「共同構架」係指共同免疫球蛋白序列中之構架區。

抗體可藉由任何適合方法發生人類化，且若干此等方法在此項技術中已知(參見例如Morrison, S. L., 1985, *Science* 229:1202-1207；Oi等人, 1986, *BioTechniques* 4:214；及Queen等人之US 5,585,089、US 5,693,761及US 5,693,762，該等文獻之全部內容以引用的方式併入本文中)。

人類化或CDR移植抗體可藉由CDR移植或CDR取代來產生，其中免疫球蛋白鏈中之一個、兩個或全部CDR可經置換。參見例如美國專利5,225,539；Jones等人 1986 *Nature* 321:552-525；Verhoeyan等人 1988 *Science* 239:1534；Beidler等人 1988 *J. Immunol.* 141:4053-4060；Winter US 5,225,539，該等文獻之全部內容以引用的方式明確併入本文中。Winter描述可用於製備人類化抗體的CDR移植方法(英國專利申請案GB 2188638A，1987年3月26日申請；Winter US 5,225,539)，此案之內容以引用的方式明確併入。

亦提供其中特定胺基酸已經取代、缺失或添加的人類化抗體。用於選擇供體胺基酸的準則描述於US 5,585,089中，例如US 5,585,089之第12至16列，該文獻之內容以引用的方式併入本文中。用於使抗體發生人類化的其他技術描述於Padlan等人之EP 519596 A1 (1992年12月23日公開)中。

抗體分子可為單鏈抗體。單鏈抗體(scFV)可經工程改造(參見例如Colcher, D.等人 (1999) *Ann N Y Acad Sci* 880:263-80；及Reiter, Y. (1996) *Clin Cancer Res* 2:245-52)。單鏈抗體可為二聚合或多聚合以產

生具有針對相同靶蛋白之不同抗原決定基之特異性的多價抗體。

在一些實施例中，抗體分子具有重鏈恆定區，該重鏈恆定區選自例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgA1、IgA2、IgD及IgE之重鏈恆定區；特定而言，選自例如IgG1、IgG2、IgG3、及IgG4之(例如人類)重鏈恆定區。在另一個實施例中，抗體分子具有輕鏈恆定區，該輕鏈恆定區選自例如κ或λ之(例如人類)輕鏈恆定區。恆定區可經變異，例如突變，以修改抗體特性(例如增強或降低以下一或多者：Fc受體結合、抗體糖基化、半胱胺酸殘基數目、效應細胞功能及/或補體功能)。在一些實施例中，抗體具有效應功能且可固定補體。在其他實施例中，抗體不募集效應細胞或固定補體。在某些實施例中，抗體結合Fc受體的能力降低或無結合Fc受體的能力。舉例而言，其可為不支持結合至Fc受體的同型或亞型、片段或其他突變，例如其具有誘變或缺失之Fc受體結合區。

在一些實施例中，抗體恆定區經變異。抗體恆定區變異方法在此項技術中已知。功能改變(例如對效應配位體(例如細胞上的FcR或補體的C1組分)之親和性改變)的抗體可藉由抗體恆定部分中的至少一個胺基酸殘基經不同殘基置換來產生(參見例如EP 388,151 A1、美國專利第5,624,821號及美國專利第5,648,260號，該等文獻之全部內容以引用的方式併入本文中)。亦涵蓋人類IgG4中使抗體結構穩定化的胺基酸突變，諸如S228P (EU命名法，在Kabat命名法中為S241P)。可描述若應用於鼠類或其他物種免疫球蛋白則會降低或消除此等功能的相似變異類型。

在一些實施例中，僅抗TIM-3抗體分子中之胺基酸為典型胺基酸。在一些實施例中，抗TIM-3抗體分子包含天然產生之胺基酸；其類似物、衍生物及同種物；具有變異型側鏈之胺基酸類似物；及/或前述任一者之全部立體異構體。抗TIM-3抗體分子可包含胺基酸及肽

模擬物之D型或L型光學異構體。

抗TIM-3抗體分子之多肽可為直鏈或分支鏈，其可包含經修飾之胺基酸，且其可間雜有非胺基酸。抗體分子亦可經修飾；例如藉由以下方式修飾：雙硫鍵形成、糖基化、脂質化、乙醯化、磷酸化，或任何其他操縱方式，諸如與標記組分結合。多肽可自天然來源中分離，可藉由重組技術、自真核或原核宿主產生，或可為合成程序之產物。

抗體分子可經衍生化或連接至另一功能分子(例如另一肽或蛋白質)。如本文所使用，「衍生化」抗體分子為已經修飾之抗體分子。衍生化方法包括(但不限於)添加螢光部分、放射性核苷酸、毒素、酶或親和性配位體，諸如生物素。因此，抗體分子意欲包括本文所述抗體之衍生化且以其他方式經修飾之形式，包括免疫黏附分子。舉例而言，抗體分子可在功能上連接(藉由化學偶合、基因融合、非共價結合或以其他方式)至一或多種其他分子實體，諸如另一種抗體(例如雙特異性抗體或雙功能抗體)、可偵測劑、細胞毒性劑、藥劑，及/或可介導抗體或抗體部分與另一分子(諸如抗生蛋白鏈菌素核心區域或聚組胺酸標記)結合的蛋白質或肽。

一些類型之衍生化抗體分子係由兩種或超過兩種抗體(相同類型或不同類型之抗體，例如以產生雙特異性抗體)交聯而產生。適合交聯劑包括呈異型雙官能(具有兩個經適當間隔基(例如間順丁烯二醯亞胺基苯甲醯基-N-羥基丁二醯亞胺酯)分隔的不同反應基)或同型雙官能(例如辛二酸二丁二醯亞胺酯)的交聯劑。此等連接子可獲自Pierce Chemical Company, Rockford, Ill。

可用於衍生化(或標記)抗TIM-3抗體分子的可偵測劑包括螢光化合物、各種酶、輔基、發光物質、生物發光物質、發出螢光之金屬原子(例如銪(Eu)及其他鑭系元素)，以及放射性物質(下文描述)。例示性螢光可偵測劑包括螢光素(fluorescein)、螢光素異硫氰酸鹽、若丹

明(rhodamine)、5-二甲胺-1-萘磺醯基氯化物、藻紅素(phycoerythrin)及其類似物。抗體亦可用可偵測酶衍生化，諸如鹼性磷酸酶、辣根過氧化酶、β-半乳糖苷酶、乙醯膽鹼酯酶、葡萄糖氧化酶及其類似物。當抗體用可偵測酶衍生化時，其係藉由添加酶用於產生可偵測反應產物之其他試劑來偵測。舉例而言，當可偵測劑辣根過氧化酶存在時，添加過氧化氫及二胺基聯苯胺產生可偵測的著色反應產物。抗體分子亦可用輔基(例如抗生蛋白鏈菌素/生物素及抗生素蛋白/生物素)衍生化。舉例而言，抗體可用生物素衍生化，且經由抗生素蛋白或抗生蛋白鏈菌素結合之間接量測來偵測。適合螢光物質之實例包括傘酮(umbelliferone)、螢光素、螢光素異硫氰酸鹽、若丹明、二氯三嗪基胺螢光素、丹磺醯氯或藻紅素；發光物質之實例包括魯米諾(luminol)；且生物發光物質之實例包括螢光素酶、螢光素及水母發光蛋白(aequorin)。

可使用經標記之抗體分子，例如在多個背景下、以診斷方式及/或以實驗方式使用，包括(i)藉由標準技術(諸如親和性層析或免疫沈澱)分離預定抗原；(ii)偵測預定抗原(例如在細胞溶胞物或細胞上清液中)以便評估蛋白質之表現豐度及模式；(iii)作為臨床測試程序之一部分，監測組織中之蛋白質含量，例如以確定所指定治療方案之功效。

抗體分子可與另一分子實體(通常為標記或治療性(例如免疫調節性、免疫刺激性、細胞毒性或細胞抑制性)藥劑或部分)結合。診斷性或治療性應用中可使用放射性同位素。可與抗TIM-3抗體偶合的放射性同位素包括(但不限於) α-、β-或γ-發射體，或β-及γ-發射體。此等放射性同位素包括(但不限於)碘($^{131}$I或$^{125}$I)、釔($^{90}$Y)、鎦($^{177}$Lu)、錒($^{225}$Ac)、鐠、砹($^{211}$At)、錸($^{186}$Re)、鉍($^{212}$Bi或$^{213}$Bi)、銦($^{111}$In)、鎝($^{99}$mTc)、磷($^{32}$P)、銠($^{188}$Rh)、硫($^{35}$S)、碳($^{14}$C)、氚($^{3}$H)、鉻($^{51}$Cr)、氯($^{36}$Cl)、鈷($^{57}$Co或$^{58}$Co)、鐵($^{59}$Fe)、硒($^{75}$Se)或鎵($^{67}$Ga)。適用作治療劑

的放射性同位素包括釔($^{90}$Y)、鎦($^{177}$Lu)、錒($^{225}$Ac)、鐠、砹($^{211}$At)、錸($^{186}$Re)、鉍($^{212}$Bi或$^{213}$Bi)及銠($^{188}$Rh)。適用作標記(例如供診斷之用)的放射性同位素包括碘($^{131}$I或$^{125}$I)、銦($^{111}$In)、鎝($^{99}$mTc)、磷($^{32}$P)、碳($^{14}$C)及氚($^{3}$H)，或一或多種上列治療性同位素。

本發明提供放射性標記之抗體分子及標記抗體分子之方法。在一些實施例中，揭示標記抗體分子之方法。該方法包括使抗體分子與螯合劑接觸，從而產生所結合之抗體。所結合之抗體經放射性同位素(例如$^{111}$銦、$^{90}$釔及$^{177}$鎦)放射性標記，以藉此產生經標記之抗體分子。

如上文所述，抗體分子可與治療劑結合。治療活性放射性同位素已提及。其他治療劑之實例包括紫杉醇(taxol)、細胞鬆弛素B (cytochalasin B)、短桿菌素D (gramicidin D)、溴化乙錠(ethidium bromide)、吐根素(emetine)、絲裂黴素(mitomycin)、依託泊苷(etoposide)、特諾波賽(tenoposide)、長春新鹼(vincristine)、長春鹼(vinblastine)、秋水仙鹼(colchicine)、小紅莓(doxorubicin)、道諾黴素(daunorubicin)、二羥基炭疽菌素二酮(dihydroxy anthracin dione)、米托蒽醌(mitoxantrone)、光神黴素(mithramycin)、放線菌素D (actinomycin D)、1-去氫睪固酮、糖皮質激素、普魯卡因(procaine)、四卡因(tetracaine)、利多卡因(lidocaine)、普萘洛爾(propranolol)、嘌呤黴素(puromycin)、類美登素(maytansinoids)(例如美登醇(maytansinol)(參見美國專利第5,208,020號))、CC-1065(參見美國專利第5,475,092號、第5,585,499號、第5,846,545號)及其類似物或同源物。治療劑包括(但不限於)抗代謝物(例如甲胺喋呤(methotrexate)、6-巰基嘌呤、6-硫鳥嘌呤、阿糖胞苷(cytarabine)、5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)、達卡巴嗪(decarbazine))、烷基化劑(例如氮芥(mechlorethamine)、噻替派苯丁酸氮芥(thioepa chlorambucil)、CC-

1065、美法侖(melphalan)、卡莫司汀(carmustine)(BSNU)及洛莫司汀(lomustine)(CCNU)、環硫磷醯胺(cyclothosphamide)、白消安(busulfan)、二溴甘露醇(dibromomannitol)、鏈佐黴素(streptozotocin)、絲裂黴素C (mitomycin C)，及順-二氯二胺鉑(II)(DDP)順鉑)、蒽環黴素(anthracyclinies)(例如道諾黴素(daunorubicin)(先前為柔紅黴素(daunomycin))及小紅莓)、抗生素(例如放線菌素D (先前為放射菌素)、博萊黴素(bleomycin)、光神黴素及安麴黴素(anthramycin)(AMC))，及抗有絲分裂劑(例如長春新鹼、長春鹼、紫杉醇及類美登素)。

在一些態樣中，本發明提供一種獲得特異性結合至TIM-3受體之標靶結合分子的方法。舉例而言，標靶結合分子為抗體分子。該方法包括：提供包含非人類蛋白質之至少一部分的靶蛋白，該部分與人類靶蛋白之相應部分同源(至少70%、75%、80%、85%、87%、90%、92%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致)，但至少一個胺基酸(例如至少一個、兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個或九個胺基酸)不同；獲得特異性結合至抗原的抗體分子；及評估結合劑在調節靶蛋白活性方面之功效。該方法可進一步包括向人類個體投與結合劑(例如抗體分子)或衍生物(例如人類化抗體分子)。

在某些實施例中，抗體分子為多特異性(例如雙特異性或三特異性)抗體分子。用於產生雙特異性或雜二聚抗體分子的方案在此項技術中已知；包括(但不限於)例如「杵/臼」方法，其描述於例如US 5731168中；靜電導引Fc配對，如例如WO 09/089004、WO 06/106905及WO 2010/129304中所述；股交換工程改造域(SEED)雜二聚體形成，如例如WO 07/110205中所述；Fab臂交換，如例如WO 08/119353、WO 2011/131746及WO 2013/060867中所述；雙抗體結合物，例如藉由抗體交聯、使用具有胺反應性基團及硫氫基反應性基團

的異型雙官能試劑產生雙特異性結構，如例如US 4433059中所述；經由兩個重鏈之間二硫鍵之還原及氧化循環、藉由將來自不同抗體之半抗體(重鏈-輕鏈對或Fab)重組所產生的雙特異性抗體決定子，如例如US 4444878中所述；三功能抗體，例如經由硫氫基反應基交聯的三個Fab'片段，如例如US5273743中所述；生物合成的結合蛋白，例如經由C末端尾、較佳經由二硫化物或胺反應性化學交聯而交聯的scFvs對，如例如US5534254中所述；雙功能抗體，例如經由已置換恆定域之白胺酸拉鏈(例如c-fos及c-jun)而二聚合、具有不同結合特異性的Fab片段，如例如US5582996中所述；雙特異性及寡特異性單價及寡價受體，例如兩個抗體之VH-CH1區域(兩個Fab片段)，其為一個抗體之CH1區域與通常具有相關輕鏈之另一抗體之VH區域之間經由多肽間隔基連接而成，如例如US5591828中所述；雙特異性DNA-抗體結合物，例如抗體或Fab片段經由雙股化DNA段交聯，如例如US5635602中所述；雙特異性融合蛋白，例如含有兩個scFvs (其間具有親水性螺旋肽連接子)及一個完整恆定區的表現構築體，如例如US5637481中所述；多價及多特異性結合蛋白，例如具有含有Ig重鏈可變區之結合區之第一域及含有Ig輕鏈可變區之結合區之第二域的多肽二聚體，通常稱為雙功能抗體(亦包含針對雙特異性、三特異性或四特異性分子所產生的高階結構)，如例如US5837242中所述；其中所連接之VL及VH鏈經由肽間隔基進一步連接至抗體鉸鏈區及CH3區的微型抗體構築體，其可經二聚合而形成雙特異性/多價分子，如例如US5837821中所述；經由短肽連接子(例如5或10個胺基酸)或根本不經由連接子、呈任一取向連接的VH及VL域，其可形成二聚體以形成雙特異性雙功能抗體；三聚體及四聚體，如例如US5844094中所述；在C末端與可交聯基團經肽鍵連接之VH域(或家族成員中之VL域)串與VL域進一步結合而形成一連串FV (或scFv)，如例如US5864019中所

述；及其中VH與VL域均經由肽連接子連接的單鏈結合多肽經由非共價化學化學交聯、使用scFV或雙功能抗體型格式而組合成多價結構，以形成例如同二價、異二價、三價及四價結構，如例如US5869620中所述。其他例示性多特異性及雙特異性分子及其製備方法見於例如US5910573、US5932448、US5959083、US5989830、US6005079、US6239259、US6294353、US6333396、US6476198、US6511663、US6670453、US6743896、US6809185、US6833441、US7129330、US7183076、US7521056、US7527787、US7534866、US7612181、US2002004587A1、US2002076406A1、US2002103345A1、US2003207346A1、US2003211078A1、US2004219643A1、US2004220388A1、US2004242847A1、US2005003403A1、US2005004352A1、US2005069552A1、US2005079170A1、US2005100543A1、US2005136049A1、US2005136051A1、US2005163782A1、US2005266425A1、US2006083747A1、US2006120960A1、US2006204493A1、US2006263367A1、US2007004909A1、US2007087381A1、US2007128150A1、US2007141049A1、US2007154901A1、US2007274985A1、US2008050370A1、US2008069820A1、US2008152645A1、US2008171855A1、US2008241884A1、US2008254512A1、US2008260738A1、US2009130106A1、US2009148905A1、US2009155275A1、US2009162359A1、US2009162360A1、US2009175851A1、US2009175867A1、US2009232811A1、US2009234105A1、US2009263392A1、US2009274649A1、EP346087A2、WO0006605A2、WO02072635A2、WO04081051A1、WO06020258A2、WO2007044887A2、WO2007095338A2、WO2007137760A2、WO2008119353A1、WO2009021754A2、

WO2009068630A1、WO9103493A1、WO9323537A1、WO9409131A1、WO9412625A2、WO9509917A1、WO9637621A2、WO9964460A1。上文提及之申請案之內容以全文引用的方式併入本文中。

在其他實施例中，抗TIM-3抗體分子(例如單特異性、雙特異性或多特異性抗體分子)共價連接(例如融合)至另一搭配物(例如蛋白質，例如一個、兩個或超過兩個細胞激素)，例如呈融合分子(例如融合蛋白)形式。在其他實施例中，融合分子包含一個或多個蛋白質，例如一個、兩個或超過兩個細胞激素。在一個實施例中，細胞激素為選自IL-1、IL-2、IL-12、IL-15或IL-21中之一者、兩者、三者或三者以上之介白素(IL)。在一個實施例中，雙特異性抗體分子具有針對第一標靶(例如TIM-3)之第一結合特異性、針對第二標靶(例如LAG-3或PD-1)之第二結合特異性，且視情況連接至介白素(例如IL-12)域，例如全長IL-12或其一部分。在其他實施例中，抗TIM-3抗體分子融合至另一蛋白質(例如一個、兩個或超過兩個細胞激素)，例如呈融合分子形式。在其他實施例中，融合分子包含一個或多個蛋白質，例如一個、兩個或超過兩個細胞激素。在一個實施例中，細胞激素為選自IL-1、IL-2、IL-12、IL-15或IL-21中之一者、兩者、三者或三者以上之介白素(IL)。

「融合蛋白」及「融合多肽」係指具有至少兩個共價連接在一起之部分的多肽，其中各部分為具有不同特性之多肽。特性可為生物特性，諸如活體外或活體內活性。特性亦可為簡單化學或物理特性，諸如結合至靶分子、催化反應等。兩個部分可經單一肽鍵直接連接或經由肽連接子連接，但彼此位於閱讀框中。

***例示性抗TIM-3抗體分子***

在某些實施例中，抗TIM-3抗體包含：

(a) 重鏈可變區(VH)，其包含選自SEQ ID NO: 9之VHCDR1胺基酸序列、VHCDR2胺基酸序列SEQ ID NO: 10及VHCDR3胺基酸序列SEQ ID NO: 5；及輕鏈可變區(VL)，其包含VLCDR1胺基酸序列SEQ ID NO: 12、VLCDR2胺基酸序列SEQ ID NO: 13及VLCDR3胺基酸序列SEQ ID NO: 14；

(b) VH，其包含選自SEQ ID NO: 3之VHCDR1胺基酸序列、VHCDR2胺基酸序列SEQ ID NO: 4及VHCDR3胺基酸序列SEQ ID NO: 5；及VL，其包含VLCDR1胺基酸序列SEQ ID NO: 6、VLCDR2胺基酸序列SEQ ID NO: 7及VLCDR3胺基酸序列SEQ ID NO: 8；

(c) VH，其包含選自SEQ ID NO: 9之VHCDR1胺基酸序列、VHCDR2胺基酸序列SEQ ID NO: 25及VHCDR3胺基酸序列SEQ ID NO: 5；及VL，其包含VLCDR1胺基酸序列SEQ ID NO: 12、VLCDR2胺基酸序列SEQ ID NO: 13及VLCDR3胺基酸序列SEQ ID NO: 14；

(d) VH，其包含選自SEQ ID NO: 3之VHCDR1胺基酸序列、VHCDR2胺基酸序列SEQ ID NO: 24及VHCDR3胺基酸序列SEQ ID NO: 5；及VL，其包含VLCDR1胺基酸序列SEQ ID NO: 6、VLCDR2胺基酸序列SEQ ID NO: 7及VLCDR3胺基酸序列SEQ ID NO: 8；

(e) VH，其包含選自SEQ ID NO: 9之VHCDR1胺基酸序列、VHCDR2胺基酸序列SEQ ID NO: 31及VHCDR3胺基酸序列SEQ ID NO: 5；及VL，其包含VLCDR1胺基酸序列SEQ ID NO: 12、VLCDR2胺基酸序列SEQ ID NO: 13及VLCDR3胺基酸序列SEQ ID NO: 14；或

(f) VH，該VH包含選自SEQ ID NO: 3之VHCDR1胺基酸序列、VHCDR2胺基酸序列SEQ ID NO: 30及VHCDR3胺基酸序列SEQ ID NO: 5；及VL，該VL包含VLCDR1胺基酸序列SEQ ID NO: 6、VLCDR2胺基酸序列SEQ ID NO: 7及VLCDR3胺基酸序列SEQ ID NO: 8。

在某些實施例中，抗體分子包含VH，該VH包含選自SEQ ID NO: 9之VHCDR1胺基酸序列、VHCDR2胺基酸序列SEQ ID NO: 10及VHCDR3胺基酸序列SEQ ID NO: 5；及VL，該VL包含VLCDR1胺基酸序列SEQ ID NO: 12、VLCDR2胺基酸序列SEQ ID NO: 13及VLCDR3胺基酸序列SEQ ID NO: 14。

在某些實施例中，抗體分子包含VH，該VH包含選自SEQ ID NO: 3之VHCDR1胺基酸序列、VHCDR2胺基酸序列SEQ ID NO: 4及VHCDR3胺基酸序列SEQ ID NO: 5；及VL，該VL包含VLCDR1胺基酸序列SEQ ID NO: 6、VLCDR2胺基酸序列SEQ ID NO: 7及VLCDR3胺基酸序列SEQ ID NO: 8。

在某些實施例中，抗體分子包含VH，該VH包含選自SEQ ID NO: 9之VHCDR1胺基酸序列、VHCDR2胺基酸序列SEQ ID NO: 25及VHCDR3胺基酸序列SEQ ID NO: 5；及VL，該VL包含VLCDR1胺基酸序列SEQ ID NO: 12、VLCDR2胺基酸序列SEQ ID NO: 13及VLCDR3胺基酸序列SEQ ID NO: 14。

在某些實施例中，抗體分子包含VH，該VH包含選自SEQ ID NO: 3之VHCDR1胺基酸序列、VHCDR2胺基酸序列SEQ ID NO: 24及VHCDR3胺基酸序列SEQ ID NO: 5；及VL，該VL包含VLCDR1胺基酸序列SEQ ID NO: 6、VLCDR2胺基酸序列SEQ ID NO: 7及VLCDR3胺基酸序列SEQ ID NO: 8。

在某些實施例中，抗體分子包含VH，該VH包含選自SEQ ID NO: 9之VHCDR1胺基酸序列、VHCDR2胺基酸序列SEQ ID NO: 31及VHCDR3胺基酸序列SEQ ID NO: 5；及VL，該VL包含VLCDR1胺基酸序列SEQ ID NO: 12、VLCDR2胺基酸序列SEQ ID NO: 13及VLCDR3胺基酸序列SEQ ID NO: 14。

在某些實施例中，抗體分子包含VH，該VH包含選自SEQ ID NO:

3之VHCDR1胺基酸序列、VHCDR2胺基酸序列SEQ ID NO: 30及VHCDR3胺基酸序列SEQ ID NO: 5；及VL，該VL包含VLCDR1胺基酸序列SEQ ID NO: 6、VLCDR2胺基酸序列SEQ ID NO: 7及VLCDR3胺基酸序列SEQ ID NO: 8。

在某些實施例中，抗TIM-3抗體分子包含：

(i)重鏈可變區(VH)，其包含選自SEQ ID NO: 3或SEQ ID NO: 9之VHCDR1胺基酸序列；VHCDR2胺基酸序列SEQ ID NO: 4或SEQ ID NO: 10；及VHCDR3胺基酸序列SEQ ID NO: 5；及

(ii)輕鏈可變區(VL)，其包含VLCDR1胺基酸序列SEQ ID NO: 6或SEQ ID NO: 12、VLCDR2胺基酸序列SEQ ID NO: 7或SEQ ID NO: 13及VLCDR3胺基酸序列SEQ ID NO: 8或SEQ ID NO: 14。

在其他實施例中，抗TIM-3抗體分子包含：

(i)重鏈可變區(VH)，其包含選自SEQ ID NO: 3或SEQ ID NO: 9之VHCDR1胺基酸序列；VHCDR2胺基酸序列SEQ ID NO: 24或SEQ ID NO: 25；及VHCDR3胺基酸序列SEQ ID NO: 5；及

(ii)輕鏈可變區(VL)，其包含VLCDR1胺基酸序列SEQ ID NO: 6或SEQ ID NO: 12、VLCDR2胺基酸序列SEQ ID NO: 7或SEQ ID NO: 13及VLCDR3胺基酸序列SEQ ID NO: 8或SEQ ID NO: 14。

在其他實施例中，抗TIM-3抗體分子包含：

(i)重鏈可變區(VH)，其包含選自SEQ ID NO: 3或SEQ ID NO: 9之VHCDR1胺基酸序列；VHCDR2胺基酸序列SEQ ID NO: 30或SEQ ID NO: 31；及VHCDR3胺基酸序列SEQ ID NO: 5；及

(ii)輕鏈可變區(VL)，其包含VLCDR1胺基酸序列SEQ ID NO: 6或SEQ ID NO: 12、VLCDR2胺基酸序列SEQ ID NO: 7或SEQ ID NO: 13及VLCDR3胺基酸序列SEQ ID NO: 8或SEQ ID NO: 14。

在前述抗體分子的實施例中，VHCDR1包含胺基酸序列SEQ ID

NO: 3。在其他實施例中，包含胺基酸序列SEQ ID NO: 9。

在前述抗體分子的實施例中，VHCDR2包含胺基酸序列SEQ ID NO: 4。在其他實施例中，VHCDR2包含胺基酸序列SEQ ID NO: 10。在其他實施例中，VHCDR2包含胺基酸序列SEQ ID NO: 24。在其他實施例中，VHCDR2包含胺基酸序列SEQ ID NO: 25。在其他實施例中，VHCDR2包含胺基酸序列SEQ ID NO: 30。在其他實施例中，VHCDR2包含胺基酸序列SEQ ID NO: 31。

在其他實施例中，前述抗體分子包含胺基酸序列與SEQ ID NO: 1、16、26、32、36、44、48、52、60、68、72、76、80、84、92或100中之任一者至少85%一致的重鏈可變域。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 1、16、26、32、36、44、48、52、60、68、72、76、80、84、92或100之重鏈可變域。

在其他實施例中，前述抗體分子包含與SEQ ID NO: 2、20、40、56、64、88、96或104中之任一者至少85%一致的胺基酸序列。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 2、20、40、56、64、88、96或104之輕鏈可變域。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 1之重鏈可變域。

在其他實施例中，前述抗體分子包含包含胺基酸序列SEQ ID NO: 16之重鏈可變域。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 18之重鏈。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 26之重鏈可變域。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 28之重鏈。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 32之重鏈可變域。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 34之重鏈。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 36之重鏈可變域。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 38之重鏈。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 44之重鏈可變域。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 46之重鏈。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 48之重鏈可變域。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 50之重鏈。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 52之重鏈可變域。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 54之重鏈。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 60之重鏈可變域。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 62之重鏈。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 68之重鏈可變域。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 70之重鏈。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 72之重鏈可變域。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 74之重鏈。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 76之重鏈可變域。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 78之重鏈。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 80之重鏈可變域。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 82之重鏈。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 84之重鏈可變域。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 86之重鏈。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 92之重鏈可變域。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 94之重鏈。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 100之重鏈可變域。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 102之重鏈。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 116之重鏈。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 121之重鏈。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 2之輕鏈可變域。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 20之輕鏈可變域。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 22之輕鏈。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 40之輕鏈可變域。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 42之輕鏈。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 56之輕鏈可變域。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 58之輕鏈。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 64之輕鏈可變域。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 66之輕鏈。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 88之輕鏈可變域。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 90之輕鏈。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 96之輕鏈可變域。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 98之輕鏈。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 104之輕鏈可變域。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 106之輕鏈。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 1之重鏈可變域及含有胺基酸序列SEQ ID NO: 2之輕鏈可變域。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 16之重鏈可變域及含有胺基酸序列SEQ ID NO: 20之輕鏈可變域。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 26之重鏈可變域及含有胺基酸序列SEQ ID NO: 20之輕鏈可變域。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 32之重鏈可變域及含有胺基酸序列SEQ ID NO: 20之輕鏈可變域。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 36之重鏈可變域及含有胺基酸序列SEQ ID NO: 40之輕鏈可變域。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 44之重鏈可變域及含有胺基酸序列SEQ ID NO: 40之輕鏈可變

域。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 48之重鏈可變域及含有胺基酸序列SEQ ID NO: 40之輕鏈可變域。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 36之重鏈可變域及含有胺基酸序列SEQ ID NO: 20之輕鏈可變域。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 16之重鏈可變域及含有胺基酸序列SEQ ID NO: 40之輕鏈可變域。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 52之重鏈可變域及含有胺基酸序列SEQ ID NO: 56之輕鏈可變域。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 60之重鏈可變域及含有胺基酸序列SEQ ID NO: 56之輕鏈可變域。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 52之重鏈可變域及含有胺基酸序列SEQ ID NO: 64之輕鏈可變域。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 60之重鏈可變域及含有胺基酸序列SEQ ID NO: 64之輕鏈可變域。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 68之重鏈可變域及含有胺基酸序列SEQ ID NO: 64之輕鏈可變域。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID

NO: 72之重鏈可變域及含有胺基酸序列SEQ ID NO: 64之輕鏈可變域。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 76之重鏈可變域及含有胺基酸序列SEQ ID NO: 56之輕鏈可變域。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 80之重鏈可變域及含有胺基酸序列SEQ ID NO: 56之輕鏈可變域。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 68之重鏈可變域及含有胺基酸序列SEQ ID NO: 56之輕鏈可變域。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 72之重鏈可變域及含有胺基酸序列SEQ ID NO: 56之輕鏈可變域。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 76之重鏈可變域及含有胺基酸序列SEQ ID NO: 64之輕鏈可變域。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 80之重鏈可變域及含有胺基酸序列SEQ ID NO: 64之輕鏈可變域。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 84之重鏈可變域及含有胺基酸序列SEQ ID NO: 88之輕鏈可變域。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 92之重鏈可變域及含有胺基酸序列SEQ ID NO: 96之輕鏈可變域。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 100之重鏈可變域及含有胺基酸序列SEQ ID NO: 104之輕鏈可變域。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 18之重鏈及含有胺基酸序列SEQ ID NO: 22之輕鏈。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 28之重鏈及含有胺基酸序列SEQ ID NO: 22之輕鏈。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 34之重鏈及含有胺基酸序列SEQ ID NO: 22之輕鏈。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 38之重鏈及含有胺基酸序列SEQ ID NO: 42之輕鏈。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 46之重鏈及含有胺基酸序列SEQ ID NO: 42之輕鏈。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 50之重鏈及含有胺基酸序列SEQ ID NO: 42之輕鏈。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 116之重鏈及含有胺基酸序列SEQ ID NO: 22之輕鏈。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 121之重鏈及含有胺基酸序列SEQ ID NO: 42之輕鏈。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 54之重鏈及含有胺基酸序列SEQ ID NO: 58之輕鏈。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 62之重鏈及含有胺基酸序列SEQ ID NO: 58之輕鏈。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 54之重鏈及含有胺基酸序列SEQ ID NO: 66之輕鏈。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID

NO: 62之重鏈及含有胺基酸序列SEQ ID NO: 66之輕鏈。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 70之重鏈及含有胺基酸序列SEQ ID NO: 66之輕鏈。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 74之重鏈及含有胺基酸序列SEQ ID NO: 66之輕鏈。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 78之重鏈及含有胺基酸序列SEQ ID NO: 58之輕鏈。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 82之重鏈及含有胺基酸序列SEQ ID NO: 58之輕鏈。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 70之重鏈及含有胺基酸序列SEQ ID NO: 58之輕鏈。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 74之重鏈及含有胺基酸序列SEQ ID NO: 58之輕鏈。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 78之重鏈及含有胺基酸序列SEQ ID NO: 66之輕鏈。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 82之重鏈及含有胺基酸序列SEQ ID NO: 66之輕鏈。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 86之重鏈及含有胺基酸序列SEQ ID NO: 90之輕鏈。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 94之重鏈及含有胺基酸序列SEQ ID NO: 98之輕鏈。

在其他實施例中，前述抗體分子包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 102之重鏈及含有胺基酸序列SEQ ID NO: 106之輕鏈。

在其他實施例中，前述抗體分子選自Fab、F(ab')2、Fv或單鏈Fv片段(scFv)。

在其他實施例中，前述抗體分子包含選自IgG1、IgG2、IgG3及

IgG4之重鏈恆定區。

在其他實施例中，前述抗體分子包含選自κ或λ之輕鏈恆定區的輕鏈恆定區。

在一些實施例中，抗TIM-3抗體分子包含SEQ ID NO: 1之VH區域之CDR2（使用Kabat或Chothia之CDR定義)。在一些實施例中，抗TIM-3抗體分子包含SEQ ID NO: 1之VH區域之CDR2以及CDR1與CDR3中之一或兩者(使用Kabat或Chothia之CDR定義)。在一些實施例中，抗TIM-3抗體分子包含SEQ ID NO:1之VH區域之CDR2與SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 2中所發現之另外1、2、3、4或5個(例如總體上全部)CDR之組合(使用Kabat或Chothia之CDR定義)。在一些實施例中，抗TIM-3抗體分子包含SEQ ID NO: 4之VHCDR2。舉例而言，抗TIM-3抗體分子可包含SEQ ID NO: 4之VHCDR2與SEQ ID NO: 3之VHCDR1及SEQ ID NO: 5之VHCDR3中之一或兩者之組合。作為另一實例，抗TIM-3抗體分子可包含SEQ ID NO: 4之VHCDR2與選自SEQ ID NO: 3、5、6、7及8之另外1、2、3、4或5個(例如總體上全部)CDR之組合。

在一些實施例中，抗TIM-3抗體分子包含SEQ ID NO: 2之VL區域之CDR3（使用Kabat或Chothia之CDR定義)。在一些實施例中，抗TIM-3抗體分子包含SEQ ID NO: 2之VL區域之CDR3以及CDR1與CDR2中之一或兩者(使用Kabat或Chothia之CDR定義)。在一些實施例中，抗TIM-3抗體分子包含SEQ ID NO: 2之VL區域之CDR3與SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 2中所發現之另外1、2、3、4或5個(例如總體上全部)CDR之組合(使用Kabat或Chothia之CDR定義)。在一些實施例中，抗TIM-3抗體分子包含SEQ ID NO: 8之VLCDR3。舉例而言，抗TIM-3抗體分子可包含SEQ ID NO: 8之VLCDR3與SEQ ID NO: 6之VHCDR1及SEQ ID NO: 7之VHCDR2中之一或兩者之組合。作為另一

實例，抗TIM-3抗體分子可包含SEQ ID NO: 8之VLCDR3與選自SEQ ID NO: 3至7之另外1、2、3、4或5個(例如總體上全部)CDR之組合。

在一些實施例中，抗TIM-3抗體分子包含SEQ ID NO: 1之VH區域之CDR2及SEQ ID NO: 2之VL區域之CDR3，視情況與SEQ ID NO: 1及SEQ ID NO: 2中所發現之另外1、2、3或4個(例如總體上全部)CDR之組合(使用Kabat或Chothia之CDR定義)。在某些實施例中，抗TIM-3抗體分子包含SEQ ID NO: 4之VHCDR2及SEQ ID NO: 8之VLCDR3，視情況與選自SEQ ID NO: 3、5、6或7之另外1、2、3或4個(例如總體上全部)CDR之組合。

在一些實施例中，抗TIM-3抗體分子包含表1至4中之重鏈恆定區、輕鏈恆定區，以及重鏈及輕鏈可變區(例如SEQ ID NO: 1及SEQ ID NO: 2)。在某些實施例中，抗TIM-3抗體分子包含表1至4中之重鏈恆定區、輕鏈恆定區及1、2、3、4、5或6個(例如全部)CDR。

在一些實施例中，抗TIM-3抗體分子包含SEQ ID NO: 1之重鏈之全部或一部分之序列。舉例而言，在一些實施例中，抗TIM-3抗體分子包含SEQ ID NO: 1之胺基酸1至98、1至107或1至118。在一些實施例中，抗TIM-3抗體分子包含SEQ ID NO: 1之胺基酸1至98、hCDR3區域(例如SEQ ID NO: 5或與其實質上一致的序列)及VHFW4區域(例如人類VHFW4區域、人類D或J序列之同源區域、SEQ ID NO: 1之胺基酸108至118，或與其實質上一致的序列)。在一些實施例中，VHFW4區域相對於SEQ ID NO: 1之胺基酸108至118具有不超過1或2個不一致性位置。在一些實施例中，VHFW4區域相對於SEQ ID NO: 1之胺基酸108至118具有不超過3、4、5、6、7、8、9或10個不一致性位置。在一些實施例中，hCDR3區域相對於SEQ ID NO: 5具有不超過1或2個不一致性位置。

在其他實施例中，前述抗體分子能夠以小於0.5 nM之解離常數

($K_D$)結合至人類TIM-3。

在一些實施例中，抗TIM-3抗體分子能夠獨立地以高親和力結合至人類TIM-3及食蟹獼猴TIM-3。在一些實施例中，高親和力係指$K_D$小於5、2、1、0.5、0.4、0.3、0.2或0.1 nM，例如約0.3至0.01 nM，例如約0.2至0.05 nM，例如藉由Biacore方法所量測。

在其他實施例中，前述抗體分子以小於10、5、4、3、2或1 nM之$K_D$結合至食蟹獼猴TIM-3，例如藉由Biacore方法、FACS分析或ELISA所量測。

在其他實施例中，前述抗體分子以小於5、2、1、0.5、0.4、0.3、0.2或0.1 nM之KD結合至人類TIM-3，例如藉由Biacore方法、FACS分析或ELISA所量測。

在實施例中，前述抗體分子不結合至小鼠TIM-3。

在一些實施例中，抗體分子結合至哺乳動物(例如人類) TIM-3。舉例而言，抗體分子特異性結合至TIM-3上之抗原決定基，例如線性或構形抗原決定基(例如如本文所述之抗原決定基)。在一些實施例中，抗原決定基為人類或食蟹獼猴TIM-3之IgV域之至少一部分。在某些態樣中，其有利於鑑定以高親和力結合至所關注蛋白質之人類及食蟹獼猴同源物的抗體。此所需交叉反應性允許在動物模型中測試相同抗體(或具有相同CDR或可變區之兩種抗體)，接著作為治療劑投與人類患者。

在某些實施例中，前述抗體分子不與小鼠TIM-3交叉反應。在某些實施例中，前述抗體分子與大鼠TIM-3的交叉反應較弱。舉例而言，交叉反應性可藉由Biacore方法或結合分析、使用表現TIM-3之細胞(例如表現人類TIM-3之300.19細胞)來量測。在其他實施例中，前述抗體分子結合TIM-3之細胞外Ig樣域(例如IgV域)。

在一些實施例中，前述抗TIM-3抗體分子結合至TIM-3之與A股之

N末端鄰近之兩個殘基、BC環、CC'環、F股、FG環及G股內的一或多個殘基，或TIM-3之與A股之N末端鄰近之兩個殘基、BC環、CC'環、F股、FG環或G股中之兩者或超過兩者內的一或多個(例如兩個、五個、十個、十五個、二十個、二十五個、三十個、三十五個或全部)殘基。TIM-3之F股包含殘基G106至I112；TIM-3之G股包含殘基E121至K130；TIM-3之FG環包含F股與G股之間的殘基，例如包含殘基Q113至D120；TIM-3之BC環包含B股與C股之間的殘基，例如包含殘基P37至P50；與A股之N末端鄰近的兩個殘基包含殘基V24及E25；CC'環包含C股與C'股之間的殘基，例如包含殘基G56至N65。在其他實施例中，前述抗TIM-3抗體分子結合至A股、EF環、C股、C'C"環或C"股內之一或多個殘基。A股包含殘基Y26至E29；EF環包含E股與F股之間的殘基，例如包含殘基E98至S105；C股包含殘基V51至K55；C'C"環包含C'股與C"股之間的殘基，例如包含殘基D71至D74；且C"股包含殘基V75至W78。TIM-3之殘基編號描述於例如圖18中。在一個實施例中，抗TIM-3抗體分子結合至TIM-3之F股、G股及CC'環中的一或多個(例如兩個、五個、十個、十五個、二十個、二十五個、三十個、三十五個或全部)殘基。

在一些實施例中，前述抗TIM-3抗體分子減少或抑制TIM-3之質膜滲透或PtdSer依賴性膜滲透。在一些實施例中，前述抗TIM-3抗體分子減少或抑制與TIM-3配位體PtdSer之結合。在一些實施例中，前述抗TIM-3抗體分子減少或抑制與TIM-3配位體HMGB1之結合。在一些實施例中，前述抗TIM-3抗體分子減少或抑制與TIM-3配位體CEACAM-1之結合。在一些實施例中，前述抗TIM-3抗體分子減少或抑制與TIM-3配位體信號蛋白-4A之結合。在一些實施例中，前述抗TIM-3抗體分子不減少或抑制與TIM-3配位體半乳糖凝集素-9之結合。

在一些實施例中，抗TIM-3抗體分子與TIM-3表面相互作用，例如結合至TIM-3表面，TIM-3表面為例如選自Val24、Glu25、Thr41、Gly56、Ala57、Cys58、Pro59、Val60、Phe61、Glu121、Lys122、Phe123、Asn124、Leu125、Lys126及/或Leu127之1、2、3、5、8、10、15或超過15個連續或非連續(例如非鄰接)胺基酸殘基。

在一些實施例中，抗TIM-3抗體分子與TIM-3表面相互作用，例如結合至TIM-3表面，TIM-3表面為例如選自Val24、Glu25、Tyr26、Phe39、Tyr40、Thr41、Gly56、Ala57、Cys58、Pro59、Val60、Phe61、Ser105、Gly106、Ile107、Asn119、Asp120、Glu121、Lys122、Phe123、Asn124、Leu125、Lys126、Leu127及/或Val128 (例如如表13中所詳列)之1、2、3、5、8、10、15、20、21、25或超過25個連續或非連續(例如非鄰接)胺基酸殘基。

在一些實施例中，抗TIM-3抗體分子與TIM-3表面相互作用，例如結合至TIM-3表面，TIM-3表面為例如選自Glu23、Val24、Glu25、Tyr26、Thr41、Pro42、Ala43、Ala44、Pro45、Gly46、Asn47、Leu48、Val49、Pro50、Val51、Cys52、Trp53、Gly54、Lys55、Gly56、Ala57、Cys58、Pro59、Val60、Phe61、Glu121、Lys122、Phe123、Asn124、Leu125、Lys126及/或Leu127之1、2、3、5、8、10、15、20、21、25個或超過25個連續或非連續(例如非鄰接)胺基酸殘基。

在一些實施例中，抗TIM-3抗體分子與TIM-3表面相互作用，例如結合至TIM-3表面，TIM-3表面為例如選自Val24、Glu25、Tyr26、Phe39、Tyr40、Thr41、Pro42、Ala43、Ala44、Pro45、Gly46、Asn47、Leu48、Val49、Pro50、Val51、Cys52、Trp53、Gly54、Lys55、Gly56、Ala57、Cys58、Pro59、Val60、Phe61、Ser105、Gly106、Ile107、Asn119、Asp120、Glu121、Lys122、Phe123、

Asn124、Leu125、Lys126、Leu127及/或Val128之1、2、3、5、8、10、15、20、21、25個或超過25個連續或非連續(例如非鄰接)胺基酸殘基。

在其他實施例中，抗TIM-3抗體分子與CEACAM-1競爭結合至TIM-3。在一個實施例中，抗TIM-3抗體分子與TIM-3中之C58、N119及K122中之一者、兩者或超過兩者(全部)相互作用(例如結合)，例如置換CEACAM-1或與CEACAM-1競爭結合至此等殘基。在一個實施例中，抗TIM-3抗體分子減少或阻斷TIM-3之K122與CEACAM-1之N42之間形成氫鍵。就CEACAM-1而言，已顯示CEACAM-1為TIM-3之配位體且為其能夠介導T細胞抑制所必需的，在調節自體免疫及抗腫瘤免疫性方面可具有重要作用(Huang等人(2014) *Nature* doi:10.1038/nature13848)。抑制TIM-3與CEACAM-1之間的相互作用可聯合本文所述之其他免疫調節劑(例如抗PD-1抑制劑)使用以增強針對癌症之免疫反應。

在另一個實施例中，抗TIM-3抗體分子與TIM-3之PtdSer結合環(例如人類TIM-3 IgV域)相互作用(例如結合)。在一個實施例中，抗TIM-3抗體分子與TIM-3之至少兩個PtdSer結合環(例如TIM-3之FG環及CC'環)(例如金屬離子依賴性配位體結合位點(MILIBS))相互作用(例如結合)。舉例而言，PtdSer之羧基可結合至TIM-3之CC'環且PtdSer之胺基可結合至TIM-3之FG環。在一個實施例中，抗TIM-3抗體分子減少或防止PtdSer介導TIM-3滲透膜。因此，抗TIM-3抗體分子可減少表現TIM-3之細胞之接合及/或於凋亡細胞膜(其可呈現PtdSer)中之滲透以便吞噬。

在另一個實施例中，抗TIM-3抗體分子與HMGB1競爭結合至TIM-3。舉例而言，其減少HMGB1結合至TIM-3之殘基62 (小鼠中之Q，人類TIM-3中之E)。關於HMGB1，已報導其與TIM-3相互作用有

助於腫瘤相關性樹突狀細胞抑制核酸介導之先天性免疫反應(Chiba等人, (2012) Nat. Immunol. 13(9):832-842)。因此，抗TIM-3抗體分子可增強核酸介導之先天性免疫反應。

在又一實施例中，抗TIM-3抗體分子不與半乳糖凝集素-9 (Gal-9)配位體競爭結合至TIM-3或減少半乳糖凝集素-9 (Gal-9)配位體結合至TIM-3。

在實施例中，抗TIM-3抗體分子為單特異性抗體分子或雙特異性抗體分子。在實施例中，抗體分子具有針對TIM-3之第一結合特異性及針對PD-1、LAG-3、CEACAM (例如CEACAM-1及/或CEACAM-5)、PD-L1或PD-L2之第二結合特異性。在實施例中，抗體分子包含抗體之抗原結合片段，例如半抗體或半抗體之抗原結合片段。

在其他實施例中，前述抗體分子能夠增強抗原特異性T細胞反應。

本文中提供編碼上述抗體分子的經分離核酸分子、其載體及宿主細胞。核酸分子包括(但不限於)RNA、基因組DNA及cDNA。

在實施例中，經分離核酸編碼任何前述抗體分子之抗體重鏈可變區或輕鏈可變區或兩者。

在其他實施例中，經分離核酸包含編碼重鏈可變域之核苷酸序列，其中該核苷酸序列與SEQ ID NO: 11、17、29、33、37、45、49、53、61、69、73、77、81、85、93、101、115或120中之任一者至少85%一致。

在其他實施例中，經分離核酸包含編碼重鏈可變域之核苷酸序列，其中該核苷酸序列包含SEQ ID NO: 11、17、27、33、37、45、49、53、61、69、73、77、81、85、93、101、115或120中之任一者。

在其他實施例中，經分離核酸包含編碼重鏈之核苷酸序列，其

中該核苷酸序列與SEQ ID NO: 19、29、35、39、47、51、55、63、71、75、79、83、87、95、103、117或122中之任一者至少85%一致。

在其他實施例中，經分離核酸包含編碼重鏈之核苷酸序列，其中該核苷酸序列包含SEQ ID NO: 19、29、35、39、47、51、55、63、71、75、79、83、87、95、103、117或122中之任一者。

在其他實施例中，經分離核酸包含編碼輕鏈可變域之核苷酸序列，其中該核苷酸序列與SEQ ID NO: 15、21、41、57、65、89、97、105、118、123、125或127中之任一者至少85%一致。

在其他實施例中，經分離核酸包含編碼輕鏈可變域之核苷酸序列，其中該核苷酸序列包含SEQ ID NO: 15、21、41、57、65、89、97、105、118、123、125或127中之任一者。

在其他實施例中，經分離核酸包含編碼輕鏈之核苷酸序列，其中該核苷酸序列與SEQ ID NO: 23、43、59、67、91、99、107、119、124、126或128中之任一者至少85%一致。

在其他實施例中，經分離核酸包含編碼輕鏈之核苷酸序列，其中該核苷酸序列包含SEQ ID NO: 23、43、59、67、91、99、107、119、124、126或128中之任一者。

**醫藥組合物及套組**

在一些態樣中，本發明提供組合物，例如醫藥學上可接受之組合物，其包括與醫藥學上可接受之載劑一起調配的本文所述之抗TIM-3抗體分子。如本文所用，「醫藥學上可接受之載劑」包括生理上相容的任何及所有溶劑、分散介質、等張劑及吸收延遲劑及其類似物。載劑可適於靜脈內、肌內、皮下、非經腸、直腸、脊柱或表皮投與(例如藉由注射或輸注)。

本文所述之組合物可呈多種形式。此等形式包括例如液體、半

固體及固體劑型，諸如液體溶液(例如可注射及可輸注溶液)、分散液或懸浮液、脂質體及栓劑。適合形式視預定投藥模式及治療應用而定。典型的適合組合物呈可注射或可輸注溶液形式。一種適合的投藥模式為非經腸(例如靜脈內、皮下、腹膜內、肌肉內)。在一些實施例中，抗體分子藉由靜脈內輸注或注射投與。在某些實施例中，抗體係藉由肌肉內或皮下注射投與。

如本文所使用之片語「非經腸投藥（parenteral administration）」及「非經腸投與（administered parenterally）」意謂除經腸及局部投藥之外的投藥模式，通常為注射，且包括(不限於)靜脈內、肌肉內、動脈內、鞘內、囊內、眶內、心內、皮內、腹膜內、經氣管、皮下、表皮下、關節內、囊下、蛛膜下、脊柱內、硬膜外及胸骨內注射及輸注。

治療組合物在製造及儲存條件下通常應為無菌且穩定的。組合物可調配為溶液、微乳液、分散液、脂質體或適合於高抗體濃度之其他有序結構。無菌可注射溶液可藉由將適當溶劑中之所需量之活性化合物(亦即，抗體或抗體部分)與以上所列成分之一或組合合併且視需要隨後過濾滅菌來製備。一般而言，分散液藉由將活性化合物併入含有鹼性分散介質及所需上列其他成分的無菌媒劑中來製備。在用於製備無菌可注射溶液之無菌粉末的情況下，較佳製備方法為真空乾燥及冷凍乾燥，其利用先前無菌過濾溶液產生活性成分加上任何其他所需成分的粉末。溶液之適當流動性可例如藉由使用諸如卵磷脂之包衣、在分散液之情況下藉由維持所需粒度及藉由使用界面活性劑來維持。可注射組合物之延長吸收可藉由在組合物中包括延遲吸收劑(例如單硬脂酸鹽及明膠)來達成。

抗體分子可藉由多種方法投與。若干方法在此項技術中已知，且在許多治療性應用中，適當投藥途徑/模式為靜脈內注射或輸注。

在一個實施例中，抗體分子可藉由靜脈內輸注、以超過20 mg/min (例如20-40 mg/min)之速率投與，投與速率較佳大於或等於40 mg/min，以達成約35至440 mg/m$^2$之劑量，較佳約70至310 mg/m$^2$且更佳約110至130 mg/m$^2$之劑量。在一個實施例中，抗體分子可藉由靜脈內輸注、以小於10 mg/min (較佳低於或等於5 mg/min)之速率投與，以達成約1至100 mg/m$^2$、較佳約5至50 mg/m$^2$、約7至25 mg/m$^2$且更佳約10 mg/m$^2$之劑量。如熟習此項技術者應瞭解，投藥途徑及/或模式將視所要結果而變化。在某些實施例中，活性化合物可用將保護化合物以免快速釋放之載劑製備，諸如控制釋放調配物，包括植入物、經皮貼片及微囊封遞送系統。可使用生物可降解、生物相容性聚合物，諸如乙烯乙酸乙烯酯、聚酸酐、聚乙醇酸、膠原蛋白、聚原酸酯及聚乳酸。用於製備此類調配物之許多方法已獲得專利或一般為熟習此項技術者已知。參見例如 *Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems*, J. R. Robinson,編, Marcel Dekker, Inc., New York, 1978。

在某些實施例中，抗體分子可經口投與，例如隨惰性稀釋劑或可吸收可食用載劑一起經口投與。抗體分子(及必要時之其他成分)亦可封閉於硬殼或軟殼明膠膠囊中，壓製成錠劑，或直接併入個體之膳食中。經口治療性投與時，可將抗體分子與賦形劑合併且以可吸收性錠劑、頰內錠劑、糖衣錠、膠囊、酏劑、懸浮液、糖漿、糯米紙囊劑及其類似形式使用。為藉由除非經腸投藥以外之形式投與抗體分子，可能需要用防止其不活化之物質包覆化合物或將化合物與防止其不活化之物質共投與。治療組合物亦可用醫學裝置投與，且若干者在此項技術中已知。

調整劑量方案以得到所需反應(例如治療反應)。舉例而言，可投與單一大丸劑，可隨時間投與若干分次劑量，或可如治療情形之緊急程度所指示而依比例減少或增加劑量。就容易投藥及及均一給藥而

言，非經腸組合物調配成單位劑型特別有利。如本文所使用之單位劑型係指適合作為單一劑量用於待治療之個體的實體上不連續單元；各單元含有與所需醫藥載劑結合，經計算以產生所需治療效果之預定量活性化合物。單位劑型之規格係由以下指定且直接取決於：(a)活性化合物之獨特特徵及欲達成之特定治療作用，及(b)用於治療個體過敏性之此活性化合物之混配技術中的固有限制。

抗體分子之治療或預防有效量之例示性、非限制性範圍為0.1至30 mg/kg，更佳為1至25 mg/kg。熟習此項技術者可確定抗TIM-3抗體分子之劑量及治療方案。在某些實施例中，抗TIM-3抗體分子藉由注射(例如皮下或靜脈內)、以約1至40 mg/kg之劑量(例如1至30 mg/kg，例如約5至25 mg/kg、約10至20 mg/kg、約1至5 mg/kg、1至10 mg/kg、5至15 mg/kg、10至20 mg/kg、15至25 mg/kg，或約3 mg/kg)投與。給藥時程可不同，例如一週一次至每2、3或4週一次。在一個實施例中，抗TIM-3抗體分子係以約10至20 mg/kg之劑量每隔一週投與。抗體分子可藉由靜脈內輸注、以超過20 mg/min (例如20-40 mg/min)且較佳大於或等於40 mg/min之速率投與，以達成約35至440 $mg/m^2$、較佳約70至310 $mg/m^2$且更佳約110至130 $mg/m^2$之劑量。在實施例中，約110至130 $mg/m^2$之輸注速率達成約3 mg/kg之含量。在其他實施例中，抗體分子可藉由靜脈內輸注、以小於10 mg/min (例如低於或等於5 mg/min)之速率投與，以達成約1至100 $mg/m^2$ (例如約5至50 $mg/m^2$、約7至25 $mg/m^2$，或約10 $mg/m^2$)之劑量。在一些實施例中，抗體輸注約30分鐘之時段。應注意，劑量值可隨待緩解之病狀的類型及嚴重程度變化。應進一步瞭解，對於任何特定個體而言，特定劑量方案應根據個體需要及投與組合物或監督組合物投與之人員的專業判斷而隨時間調整，且本文所闡述之劑量範圍僅具例示性且不意欲限制所主張之組合物的範疇或實務。

本文中之醫藥組合物可包括「治療有效量」或「預防有效量」之抗體分子。「治療有效量」係指以必需的劑量及時間段有效達成所需治療結果之量。經修飾抗體或抗體片段之治療有效量可根據以下因素改變，諸如疾病病況、個體之年齡、性別及體重，及抗體或抗體部分在個體中引發所要反應的能力。治療有效量亦為抗體分子之治療有益效應超過其任何毒性或有害效應的量。相對於未經治療之個體，「治療有效劑量」較佳將可量測參數抑制至少約20%、更佳至少約40%、甚至更佳至少約60%，且仍更佳至少約80%。可量測參數可為例如腫瘤生長速率或病原體生長速率。化合物抑制可量測參數的能力可用預測針對相應人類疾病之功效的動物模型系統評估。或者，組合物之此特性可藉由利用熟習此項技術者已知之分析檢查化合物之抑制能力(諸如活體外抑制)來評估。

「預防有效量」係指在必需劑量下且在必需時間段內有效達成所需預防結果之量。通常，由於預防劑量係在疾病之前或在疾病早期階段時用於個體，因此預防有效量小於治療有效量。

包含本文所述抗體分子之套組亦屬於本發明。套組可包括一或多個其他元件，包括：使用說明書；其他試劑，例如標記、治療劑，或適用於螯合之藥劑，或以其他方式使抗體與標記或治療劑偶合之藥劑，或放射防護性組合物；用於製備供投與之抗體分子的裝置或其他物質；醫藥學上可接受之載劑；及用於投與個體的裝置或其他物質。

**抗TIM-3抗體分子之用途**

TIM-3為共抑制性蛋白質，其表現於例如分泌IFN-γ的活化T輔助細胞1 (Th1) CD4+及細胞毒性CD8+ T細胞上。TIM-3主要共表現於PD-1+耗竭性T細胞上，如癌症及病毒耗竭之臨床前模型中所示。此等路徑之共阻斷在若干模型中可恢復效應T細胞功能(例如IFN-γ分泌、增殖)以及來源於轉移性黑色素瘤患者及HIV或HCV患者之人類

PBMC。TIM-3亦富集於Fox-P3+天然調節性T細胞(及FoxP3陰性誘導調節性細胞)上，且nTreg表現與NSCLC、肝細胞及卵巢癌之疾病嚴重程度相關。在小鼠模型中，TIM-3+ nTregs已顯示具有較強免疫抑制性(分泌IL-10及TGF-β的量較高)。

此外，TIM-3可對先天性免疫細胞(包括NK細胞、單核細胞/巨噬細胞及樹突狀細胞(DC))起重要作用。TIM-3組成性表現於巨噬細胞及DC上，且阻斷可增強人類單核細胞分泌TNF-α且增強小鼠樹突狀細胞株中之NF-κB表現。TIM-3亦可促進骨髓源抑制細胞(MDSC)擴增。TIM-3於巨噬細胞上之組成性表現與IL-12分泌減弱有關，且TLR活化後之TIM-3下調可引起IL-12及隨後效應T細胞反應增強。

本文揭示之抗體分子具有活體外及活體內診斷以及治療及預防效用。在一些實施例中，抗體分子藉由結合TIM-3來調節(例如增強或抑制)個體之免疫反應。舉例而言，此等分子可投與活體外或活體外培養中之細胞，或投與個體，例如人類個體，例如活體內投與人類個體，以調節(例如增強或抑制)免疫性。

因此，在一些態樣中，本發明提供一種調節個體之免疫反應之方法，其包含向個體投與本文所述之抗體分子，從而調節個體之免疫反應。在一些實施例中，免疫反應得到增強、刺激或上調。在某些實施例中，免疫反應得到抑制或下調。舉例而言，此等抗體分子可投與培養(例如活體外或活體外培養)中之細胞，或投與個體，例如活體內投與個體，以治療、預防及/或診斷多種病症，諸如癌症、免疫病症及感染性疾病。

如本文所用，術語「個體」意欲包括人類及非人類動物。在一些實施例中，個體為人類個體，例如患有特徵為TIM-3功能異常之病症或病狀之人類患者。一般而言，個體具有至少一些TIM-3蛋白質，包括抗體分子所結合的TIM-3抗原決定基，例如含量高足以支持抗體

結合至TIM-3的蛋白質及抗原決定基。術語「非人類動物」包括哺乳動物及非哺乳動物，諸如非人類靈長類動物。在一些實施例中，個體為人類。在一些實施例中，個體為需要增強免疫反應之人類患者。本文所述之方法及組合物適於治療患有可藉由調節(例如增強或抑制)免疫反應加以治療之病症的人類患者。

*治療免疫病症之方法*

TIM-3為表現於T細胞(例如CD4+ T細胞、CD8+ T細胞、調節性T細胞及分化Th1細胞)上的跨膜受體。使用可溶性TIM-3可抑制Th1細胞之TIM-3依賴性運輸至目標組織(參見US 7,470,428)。因此，調節TIM-3功能可減少T細胞運輸至目標組織，例如在患有自體免疫疾病之個體中。TIM-3可藉由調節巨噬細胞活化及/或功能而在誘發自體免疫疾病方面起重要作用。因此，在某些實施例中，本文所述之抗TIM-3抗體分子適合用於下調非所需之免疫反應，例如治療自體免疫疾病。

此外，如本文實例中所述，抗TIM-3抗體可刺激NK細胞介導之靶細胞殺死，且可增強CD4+ T細胞之IFN-γ分泌及增殖。因此，在某些實施例中，本文所述之抗TIM-3抗體分子適合用於刺激所需免疫反應，例如針對癌細胞或病原體之免疫反應。

本文所述之抗TIM-3抗體可用於治療免疫病症，特別是T淋巴細胞相關病症，包括(但不限於)慢性發炎疾病及病症(諸如克羅恩氏病(Crohn's disease))、反應性關節炎(包括萊姆病(Lyme disease))、胰島素依賴型糖尿病、器官特異性自體免疫(包括多發性硬化)、橋本氏甲狀腺炎(Hashimoto's thyroiditis)及格雷弗氏病(Grave's disease)、接觸性皮炎、牛皮癬、移植排斥反應、移植物抗宿主疾病、類肉瘤病、特應性病狀(諸如哮喘及過敏，包括過敏性鼻炎、胃腸過敏，包括食物過敏)、嗜伊紅血球增多症、結膜炎、腎絲球腎炎(例如IgA腎病變)、

某些病原體敏感性，諸如蠕蟲敏感性(例如利什曼體病(leishmaniasis))。

在某些實施例中，抗TIM-3抗體用於調節T細胞功能，例如CD4+ T細胞、CD8+ T細胞、Tregs、Th17及Th1功能。在一些實施例中，抗TIM-3抗體分子引起TIM-3阻斷，且用於治療不為Th1依賴性疾病的免疫病症(參見Schroll等人, Am J Pathol 2010年4月; 176(4):1716-1742)。在某些實施例中，抗TIM-3抗體分子不引起TIM-3阻斷。

在一些態樣中，本發明提供投與抗TIM-3抗體分子的方法，從而促進或減少T細胞運輸至目標組織、促進或抑制抗原呈遞細胞(APC)活化。

在一些實施例中，個體需要治療自體免疫疾病。自體免疫疾病包括其中個體之自身抗體與宿主組織反應或其中免疫效應T細胞對於內源性自身肽具有自體反應性且導致組織毀壞的自體免疫疾病。因此免疫反應係針對個體之自身抗原(稱為自抗原)產生。自體免疫疾病包括(但不限於)類風濕性關節炎、克羅恩氏病(例如兒科克羅恩氏病)、多發性硬化、全身性紅斑性狼瘡症(SLE)、自體免疫腦脊髓炎、重症肌無力(MG)、橋本氏甲狀腺炎、古德巴士德氏症候群(Goodpasture's syndrome)、天疱瘡(例如尋常天疱瘡)、格雷弗氏病、自體免疫性溶血性貧血、自體免疫血小板減少性紫癜症、檢出抗膠原蛋白抗體之硬皮病、混合型結締組織疾病、多發性肌炎、惡性貧血、特發性艾迪森氏病(idiopathic Addison's disease)、自體免疫相關性不育、絲球體腎炎(例如新月形絲球體腎炎、增生性絲球體腎炎)、大皰性類天疱瘡、休格連氏症候群(Sjogren's syndrome)、抗胰島素症、自體免疫糖尿病(1型糖尿病；胰島素依賴型糖尿病)、動脈粥樣硬化及阿茲海默氏症。

在一些態樣中，投與本文所述之抗TIM-3抗體分子以治療針對過敏原之非所需免疫反應。天然動物及植物過敏原之實例包括以下屬類

特有的蛋白質：犬類動物(家犬(Canis familiaris))；表皮蠕屬(Dermatophagoides)(例如粉塵蠕(Dermatophagoides farinae))；貓屬(Felis)(家貓(Felis domesticus))；豚草屬(Ambrosia)(豚草(Ambrosia artemiisfolia))；黑麥草屬(Lolium)(例如多年生黑麥草(Lolium perenne)或多花黑麥草(Lolium multiflorum))；柳杉屬(Cryptomeria)(日本柳杉(Cryptomeria japonica))；交鏈孢屬(Alternaria)(細交鏈孢菌(Alternaria alternata))；榿木(Alder)；赤楊(Alnus)(凹葉赤楊(Alnus gultinosa))；樺屬(Betula)(歐洲白樺(Betula verrucosa))；櫟屬(Quercus)(白櫟(Quercus alba))；齊墩果(Olea)(歐洲齊墩果(Olea europa))；蒿屬(Artemisia)(北艾(Artemisia vulgaris))；車前草屬(Plantago)(例如長葉車前(Plantago lanceolata))；牆草屬(Parietaria)(例如藥用牆草(Parietaria officinalis)或歐蓄草(Parietaria judaica))；小蠊屬(Blattella)(例如德國小蠊(Blattella germanica))；蜜蜂屬(Apis)(例如多花蜜蜂(Apis multiflorum))；柏木屬(Cupressus)(例如地中海柏木(Cupressus sempervirens)、綠幹柏(Cupressus arizonica)及大果柏(Cupressus macrocarpa))；刺柏屬(Juniperus)(例如薩諾刺柏(Juniperus sabinoides)、北美圓柏(Juniperus virginiana)、歐洲刺柏(Juniperus communis)及雪松(Juniperus ashei))；金鐘柏屬(Thuya)(例如東方金鐘柏(Thuya orientalis))；扁柏屬(Chamaecyparis)(例如日本扁柏(Chamaecyparis obtusa))；大蠊屬(Periplaneta)(例如美洲大蠊(Periplaneta americana))；冰草屬(Agropyron)(例如匍匐冰草(Agropyron repens))；黑麥屬(Secale)(例如黑麥(Secale cereale))；小麥屬(Triticum)(例如小麥(Triticum aestivum))；雞腳茅屬(Dactylis)(例如鴨茅(Dactylis glomerata))；羊茅屬(Festuca)(例如高狐茅(Festuca elatior))；早熟禾屬(Poa)(例如草地早熟禾(Poa pratensis)或加拿大早熟禾(Poa compressa))；燕麥屬(Avena)(例如燕麥(Avena sativa))；絨毛草

屬(Holcus)(例如絨毛草(Holcus lanatus))；黃花茅屬(Anthoxanthum)(例如黃花茅(Anthoxanthum odoratum))；燕麥草屬(Arrhenatherum)(例如條紋燕麥草(Arrhenatherum elatius))；剪股穎屬(Agrostis)(例如糠穗草(Agrostis alba))；梯牧草屬(Phleum)(例如梯牧草(Phleum pratense))；鵝草屬(Phalaris)(例如鵝草(Phalaris arundinacea))；雀稗屬(Paspalum)(例如百喜草(Paspalum notatum))；高粱(Sorghum)(例如宿根高粱(Sorghum halepensis))；及雀麥屬(Bromus)(例如無芒雀麥(Bromus inermis))。

在一些實施例中，投與抗TIM-3抗體分子以治療多發性硬化、克羅恩氏病、敗血症、全身性發炎反應症候群(SIRS)或絲球體腎炎。

**癌症治療方法**

在一些態樣中，本發明提供投與抗TIM-3抗體分子以治療癌症的方法。不希望受理論束縛，在一些實施例中，抗TIM-3抗體分子刺激患者之免疫系統來識別且摧毀癌細胞，從而治療癌症。在一些實施例中，所治療之癌症表現TIM-3，抗TIM-3抗體分子靶向癌細胞或癌症微環境中之細胞。

在一些態樣中，本發明係關於活體內使用抗TIM-3抗體分子治療個體，從而抑制癌性腫瘤生長。可單獨使用抗TIM-3抗體以抑制癌性腫瘤生長。或者，抗TIM-3抗體可與以下一或多者組合使用：標準癌症療法(例如用於癌症或感染性病症)，或另一種抗體或其抗原結合片段、免疫調節劑(例如共刺激分子之活化劑或抑制性分子之抑制劑)；疫苗(例如癌症疫苗)；或其他形式之細胞免疫療法，如下所述。

因此，在一些實施例中，本發明提供抑制個體之腫瘤細胞生長之方法，包含向個體投與治療有效量之本文所述抗TIM-3抗體分子。

在一些實施例中，方法適用於活體內治療癌症。為使免疫性達成抗原特異性增強，可將抗TIM-3抗體分子與所關注之抗原一起投

與。當針對TIM-3之抗體與一或多種藥劑組合投與時，可依次或同時投與該組合。

**癌症類型**

在某些態樣中，提供治療個體之方法，例如減少或改善個體之過度增生性病狀或病症(例如癌症)，例如實體腫瘤、血液學癌症、軟組織腫瘤或轉移性病變。方法包括將一或多種本文所述抗TIM-3抗體分子單獨或與其他藥劑或治療模式組合投與個體。

如本文所使用，術語「癌症」意欲包括所有類型的癌性生長或致癌過程、轉移性組織或惡性轉型細胞、組織或器官(無論組織病理型或侵襲階段)。癌性病症之實例包括(但不限於)實體腫瘤、血液學癌症、軟組織腫瘤及轉移性病變。實體腫瘤之實例包括各種器官系統之惡性疾病，例如肉瘤及癌瘤(包括腺癌及鱗狀細胞癌)，諸如影響肝臟、肺、乳房、淋巴、胃腸(例如結腸)、泌尿生殖道(例如腎、尿道上皮細胞)、前列腺及咽之彼等腫瘤。腺癌包括諸如大部分結腸癌、直腸癌、腎細胞癌、肝癌、非小細胞肺癌、小腸癌及食道癌之惡性疾病。鱗狀細胞癌包括例如肺、食道、皮膚、頭頸區、口腔、肛門及子宮頸之惡性疾病。在一個實施例中，癌症為黑色素瘤，例如晚期黑色素瘤。亦可使用本文所述之方法及組合物治療或預防前述癌症之轉移性病變。

可使用本文揭示之抗體分子抑制生長之例示性癌症包括通常對免疫療法有反應之癌症。適於治療之癌症之非限制性實例包括黑色素瘤(例如轉移性惡性黑色素瘤)、腎癌(例如透明細胞癌瘤)、前列腺癌(例如激素難治性前列腺腺癌)、乳癌、結腸癌及肺癌(例如非小細胞肺癌)。另外，可使用本文所述之抗體分子治療難治性或復發性惡性疾病。

癌症包括(但不限於)基底細胞癌、膽道癌、膀胱癌、骨癌、腦癌

及CNS癌症、原發性CNS淋巴瘤、中樞神經系統(CNS)之贅瘤、乳癌、子宮頸癌、絨膜癌、結腸及直腸癌、結締組織癌、消化系統癌症、子宮內膜癌、食道癌、眼癌、頭頸癌、胃癌、上皮內贅瘤、腎癌、喉癌、白血病(包括急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、急性淋巴母細胞白血病、慢性淋巴球性白血病、慢性或急性白血病)、肝癌、肺癌(例如小細胞及非小細胞)、淋巴瘤(包括霍奇金氏及非霍奇金氏淋巴瘤)、淋巴細胞性淋巴瘤、黑色素瘤(例如皮膚或眼內惡性黑色素瘤)、骨髓瘤、神經母細胞瘤、口腔癌(例如唇、舌、口及咽)、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、視網膜母細胞瘤、橫紋肌肉瘤、直腸癌、呼吸系統之癌症、肉瘤、皮膚癌、胃癌、睾丸癌、甲狀腺癌、子宮癌、泌尿系統之癌症、肝癌、肛門區癌、輸卵管癌、陰道癌、外陰癌、小腸癌、內分泌系統之癌症、副甲狀腺癌、腎上腺癌、軟組織肉瘤、尿道癌、陽莖癌、兒童期實體腫瘤、脊軸腫瘤、腦幹神經膠質瘤、垂體腺瘤、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、表皮樣癌、鱗狀細胞癌、T細胞淋巴瘤、環境誘發性癌症(包括石棉誘發性癌症)，以及其他癌瘤及肉瘤，及此等癌症之組合。

在一些實施例中，用抗體分子治療之癌症包括(但不限於)實體腫瘤、血液學癌症、軟組織腫瘤及轉移性病變。實體腫瘤之實例包括惡性疾病，例如多種器官系統之肉瘤、腺癌及癌瘤，諸如影響肺、乳房、淋巴、腸胃(例如結腸)、生殖器及泌尿生殖道(例如腎、尿道上皮、膀胱細胞)、咽、CNS(例如腦、神經或神經膠質細胞)、皮膚(例如黑色素瘤)及胰臟之彼等惡性疾病；以及包括惡性疾病之腺癌，諸如大部分結腸癌、直腸癌、腎細胞癌、肝癌、非小細胞肺癌、小腸癌及食道癌。本文揭示的方法及組合物亦適用於治療與前述癌症有關的轉移性病變。

儘管不希望受理論束縛，但在一些實施例中，若患者患有高度

表現PD-L1之癌症及/或癌症被抗腫瘤免疫細胞(例如TIL)浸潤，則患者更可能對免疫調節劑(視情況與一或多種如本文所述藥劑組合)之治療有反應。抗腫瘤免疫細胞對於CD8、PD-L1及/或IFN-γ可呈陽性；因此CD8、PD-L1及/或IFN-γ之含量可充當微環境中TIL含量之讀數。在某些實施例中，癌症微環境被提及對於PD-L1/CD8/IFN-γ呈三重陽性。

因此，在某些態樣中，本申請案提供確定腫瘤樣品對於PD-L1、CD8及IFN-γ中之一或多者是否呈陽性的方法，且若腫瘤樣品對於一或多個(例如兩個，或全部三個)標記呈陽性，則將治療有效量之抗PD-1抗體分子、視情況與一或多種其他免疫調節劑或抗癌劑(例如如本文所述之抗TIM3抗體)組合投與患者。

在以下適應症中，大部分患者對於PD-L1/CD8/IFN-γ呈三重陽性：肺癌(鱗狀)；肺癌(腺癌)；頭頸癌；胃癌；NSCLC；HNSCC；胃癌(例如MSIhi及/或EBV+)；CRC (例如MSIhi)；鼻咽癌(NPC)；子宮頸癌(例如鱗狀)；甲狀腺癌，例如乳頭狀甲狀腺癌；黑色素瘤；TN乳癌；及DLBCL (彌漫性大B細胞淋巴瘤)。在一般性乳癌中及在一般性結腸癌中，中等部分的患者對於PD-L1/CD8/IFN-γ呈三重陽性。在以下適應症中，小部分患者對於PD-L1/CD8/IFN-γ呈三重陽性：ER+乳癌及胰臟癌。此等發現進一步論述於實例9中。不論大部分或小部分患者對於此等標記是否呈三重陽性，根據此等標記篩選患者可鑑別出對PD-1抗體(例如阻斷性PD-1抗體)(視情況與一或多種其他免疫調節劑(例如本文所述之抗TIM-3抗體分子、抗LAG-3抗體分子或抗PD-L1抗體分子)及/或抗癌劑(例如表6中所列及表6所列公開案中所揭示之彼等抗癌劑)組合)之療法有良好反應之可能性特別高的部分患者。

在一些實施例中，癌症樣品歸類為對於PDL1/CD8/IFN-γ呈三重陽性。此量測可大致分解為兩個臨限值：個別細胞是否歸類為陽性，

及整個樣品是否歸類為陽性。首先，可量測個別細胞內之PD-L1、CD8及/或IFN-γ含量。在一些實施例中，對於此等標記中之一或多者呈陽性之細胞為標記含量高於對照細胞或參考值的細胞。舉例而言，在一些實施例中，所指定細胞中PD-L1之高含量為高於患者之相應非癌性組織中之PD-L1含量的含量。作為另一實例，在一些實施例中，所指定細胞中之CD8或IFN-γ高含量為TIL中通常所見之該蛋白質之含量。其次，亦可量測樣品中對於PD-L1、CD8及/或IFN-γ呈陽性之細胞之百分比。(單一細胞不需要表現所有三種標記)。在一些實施例中，三重陽性樣品為對於此等標記物呈陽性之細胞百分比較高(例如高於參考值或高於對照樣品)的樣品。

在其他實施例中，可量測樣品中PDL1、CD8及/或IFN-γ之總含量。在此情況下，樣品中CD8或IFN-γ之高含量可為經TIL浸潤之腫瘤中通常所見之該蛋白質之含量。類似地，PD-L1之高含量可為腫瘤樣品(例如腫瘤微環境)中通常所見之該蛋白質之含量。

鑑別對於PD-L1/CD8/IFN-γ呈三重陽性之患者亞群(如本文實例10中所示)揭露可能特別對PD-1抗體療法有反應之某些患者亞群體。舉例而言，許多IM-TN（免疫調節性，三重陰性)乳癌患者對於PDL1/CD8/IFN-γ呈三重陽性。IM-TN乳癌描述於例如Brian D. Lehmann等人，「Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies」, *J Clin Invest.* 2011年7月1日; 121(7): 2750-2767中。三重陰性乳癌為不表現雌激素受體(ER)、孕酮受體(PR)及Her2/neu之彼等乳癌。此等癌症難以治療，原因在於其對靶向ER、PR及Her2/neu之藥劑通常無反應。三重陰性乳癌可進一步細分為不同類別，其一為免疫調節型。如Lehmann等人所述，IM-TN乳癌增殖因素涉及免疫細胞過程，例如以下中之一或多者：免疫細胞信號傳導(例如TH1/TH2路徑、NK細胞路

徑、B細胞受體信號傳導路徑、DC路徑及T細胞受體信號傳導)、細胞激素信號傳導(例如細胞激素路徑、IL-12路徑及IL-7路徑)、抗原加工及呈遞、經由核心免疫信號轉導路徑之信號傳導(例如NFKB、TNF及JAK/STAT信號傳導)、涉及T細胞功能之基因、免疫轉錄、干擾素(IFN)反應及抗原加工。因此，在一些實施例中，所治療之癌症為對於IM-TN乳癌之一或多個標記呈陽性之癌症或經測定呈陽性的癌症，該等標記為例如促進以下一或多者之因子：免疫細胞信號傳導(例如TH1/TH2路徑、NK細胞路徑、B細胞受體信號傳導路徑、DC路徑及T細胞受體信號傳導)、細胞激素信號傳導(例如細胞激素路徑、IL-12路徑及IL-7路徑)、抗原加工及呈遞、經由核心免疫信號轉導路徑之信號傳導(例如NFKB、TNF及JAK/STAT信號傳導)、涉及T細胞功能之基因、免疫轉錄、干擾素(IFN)反應及抗原加工。

作為另一實例，本文顯示具有高MSI (微衛星不穩定性)之結腸癌患者亞群亦對於PD-L1/CD8/IFN-γ呈三重陽性。因此，在一些實施例中，將PD-1抗體視情況與一或多種免疫調節劑(諸如本文所述之TIM-3抗體、LAG-3抗體或PD-L1抗體)及一或多種抗癌劑(例如表6或表6公開案中所述之抗癌劑)組合投與患有或經鑑定患有含有高MSI之結腸癌的患者，從而治療此癌症。在一些實施例中，具有高MSI之細胞為MSI含量高於參考值或對照細胞(例如與癌症相同之組織類型之非癌細胞)之細胞。

作為另一實例，本文顯示具有高MSI及/或呈EBV+之胃癌患者亞群亦對於PD-L1/CD8/IFN-γ呈三重陽性。因此，在一些實施例中，將PD-1抗體視情況與一或多種免疫調節劑(諸如本文所述之TIM-3抗體、LAG-3抗體或PD-L1抗體)及一或多種抗癌劑(例如表6或表6公開案中所述之抗癌劑)組合投與患有或經鑑定患有含有高MSI及/或呈EBV+之胃癌的患者，從而治療此癌症。在一些實施例中，具有高MSI之細胞

為MSI含量高於參考值或對照細胞(例如與癌症相同之組織類型之非癌細胞)之細胞。

另外，本文揭示分析癌症中之PD-L1、接著用PD-1抗體(視情況與一或多種免疫調節劑組合，諸如本文所述之TIM-3抗體、LAG-3抗體或PD-L1抗體)治療癌症的方法。如本文實例10中所述，可分析癌症樣品中的PD-L1蛋白質含量或mRNA含量。PD-L1 (蛋白質或mRNA)含量高於參考值或對照細胞(例如非癌細胞)之樣品可歸類為PD-L1陽性。因此，在一些實施例中，將PD-1抗體(視情況與一或多種抗癌劑組合，視情況與一或多種免疫調節劑(諸如本文所述之TIM-3抗體、LAG-3抗體或PD-L1抗體)組合)投與患有或經鑑定患有呈PD-L1陽性之癌症的患者。癌症可例如為非小細胞肺(NSCLC)腺癌(ACA)、NSCLC鱗狀細胞癌(SCC)或肝細胞癌(HCC)。

基於例如本文中之實例9，發現對於PDL1/CD8/IFN-γ呈三重陽性之某些胃癌亦對於PIK3CA呈陽性。因此，在一些實施例中，癌症可用抗PD-1抗體分子(視情況與一或多種免疫調節劑組合，例如抗LAG-3抗體分子、如本文所述之抗TIM-3抗體分子，或抗PD-L1抗體分子)及抑制PIK3CA之藥劑治療。此類例示性藥劑描述於Stein RC (2001年9月). "Prospects for phosphoinositide 3-kinase inhibition as a cancer treatment". Endocrine-related Cancer 8 (3): 237-48 及 Marone R, Cmiljanovic V, Giese B, Wymann MP (2008 年 1 月 ). "Targeting phosphoinositide 3-kinase: moving towards therapy". Biochimica et Biophysica Acta 1784 (1): 159-85。

基於例如本文實例9，CRC (例如患有(或經鑑定患有)高MSI型CRC之患者)可用PD-1抗體(視情況與靶向TIM-3 (例如本文所述之抗TIM-3抗體)、LAG-3、RNF43及BRAF中之一或多者的治療劑組合)治療。舉例而言，此等癌症可用PD-1抗體(視情況與靶向TIM-3、LAG-

3、PD-1、RNF43及BRAF中之一或多者的一或多種治療劑組合)治療。在實施例中，一或多種治療劑包括免疫調節劑，諸如本文所述之抗TIM-3抗體、抗LAG-3抗體分子，及表6或表6所列公開案中所述之抗癌劑。LAG-3抑制劑(例如抗體)描述於本文中。RNF43可用例如抗體、小分子(例如2-(2',3-二甲基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙醯胺(化合物A28))、siRNA或Rspo配位體或其衍生物加以抑制。BRAF抑制劑(例如維羅非尼(vemurafenib)或達拉菲尼(dabrafenib))描述於本文中。

基於例如本文實例9，患有(或經鑑定患有)鱗狀細胞肺癌的患者可用PD-1抗體分子與靶向TIM-3 (例如TIM-3抗體分子)、LAG-3 (例如LAG-3抗體分子)之治療劑之組合及視情況與一或多種抗癌劑(例如表6或表6公開案中所述之抗癌劑)之組合治療。

在一些實施例中，患有(或經鑑定患有)鱗狀細胞肺癌的個體可用PD-1抗體(視情況與靶向TIM-3之治療劑組合，例如本文所述之TIM-3抗體)治療。

基於例如本文實例9，患有(或經鑑定患有)甲狀腺癌之患者可用PD-1抗體分子(視情況與靶向BRAF之治療劑組合，且視情況與一或多種免疫調節劑(例如抗LAG-3抗體分子、本文所述之抗TIM-3抗體分子，及抗PD-L1抗體分子)組合)治療。BRAF抑制劑(例如維羅非尼或達拉菲尼)描述於本文中，例如表6及表6所列之公開案中。

在其他實施例中，癌症為血液學惡性疾病或癌症，包括(但不限於)白血病或淋巴瘤。舉例而言，抗TIM-3抗體分子可用於治療癌症及惡性疾病，包括(但不限於)例如急性白血病，包括(但不限於)例如B細胞急性淋巴白血病(「BALL」)、T細胞急性淋巴白血病(「TALL」)、急性淋巴白血病(ALL)；一或多種慢性白血病，包括(但不限於)例如慢性骨髓性白血病(CML)、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)；其他血液

學癌症或血液學病狀，包括(但不限於)例如B細胞前淋巴細胞性白血病、母細胞性漿細胞樣樹突狀細胞贅瘤、伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、瀰漫性大B細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、毛細胞白血病、小細胞或大細胞濾泡性淋巴瘤、惡性淋巴組織增生性病狀、MALT淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、邊緣區淋巴瘤、多發性骨髓瘤、骨髓發育不良及骨髓發育不良症候群、非霍奇金淋巴瘤、漿母細胞淋巴瘤、漿細胞樣樹突狀細胞贅瘤、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症(Waldenstrom macroglobulinemia)，及「白血病前驅症」，其為一組不同的血液學病狀聯合骨髓血細胞之低效產生(或發育不良)，及其類似者。

在一些實施例中，抗TIM-3抗體分子用於治療表現TIM-3之癌症。表現TIM-3之癌症包括子宮頸癌(等人，PLoS One. 2013;8(1):e53834)、肺癌(Zhuang等人，Am J Clin Pathol. 2012;137(6):978-985)(例如非小細胞肺癌)、急性骨髓性白血病(Kikushige等人，Cell Stem Cell. 2010年12月3日;7(6):708-17)、瀰漫性大B細胞淋巴瘤、黑色素瘤(Fourcade等人，JEM，Fourcade等人2010; 207(10):2175)、腎癌(例如腎細胞癌(RCC)，例如腎透明細胞癌、腎乳突狀細胞癌或轉移性腎細胞癌)、鱗狀細胞癌、食道鱗狀細胞癌、鼻咽癌、結腸直腸癌、乳癌(例如不表現雌激素受體、孕酮受體或Her2/neu中之一者、兩者或所有者之乳癌，例如三重陰性乳癌)、間皮瘤、肝細胞癌及卵巢癌。表現TIM-3之癌症可為轉移性癌症。在其他實施例中，抗TIM-3抗體分子用於治療以巨噬細胞活性或巨噬細胞標記之高度表現為特徵的癌症。在一個實施例中，抗TIM-3抗體分子用於治療以如下巨噬細胞標記中之一或多者之高度表現為特徵的癌症：LILRB4 (巨噬細胞抑制性受體)、CD14、CD16、CD68、MSR1、SIGLEC1、TREM2、CD163、ITGAX、ITGAM、CD11b或CD11c。此

等癌症之實例包括(但不限於)彌漫性大B細胞淋巴瘤、多形性膠質母細胞瘤、腎臟腎透明細胞癌、胰腺癌、肉瘤、肝臟肝細胞癌、肺腺癌、腎臟腎乳突狀細胞癌、皮膚黑色素瘤、腦低分級神經膠質瘤、肺鱗狀細胞癌、卵巢嚴重囊腺癌、頭頸部鱗狀細胞癌、侵襲性乳癌、急性骨髓性白血病、子宮頸鱗狀細胞癌、子宮頸內腺癌、子宮癌、結腸直腸癌、子宮體子宮內膜癌、甲狀腺癌、膀胱尿道上皮癌、腎上腺皮質癌、腎臟嫌色細胞及前列腺腺癌。

在一個實施例中，癌症為肺癌，例如肺腺癌。

在另一個實施例中，癌症為腎癌，例如腎細胞癌(RCC)(例如腎臟透明細胞癌或腎乳突狀細胞癌)，或其轉移性病變。

在又另一個實施例中，癌症為間皮瘤。

在又另一個實施例中，癌症為鼻咽癌(NPC)。

在又另一個實施例中，癌症為血液學癌症(例如骨髓性白血病，例如急性骨髓性白血病(AML))。

在又另一個實施例中，癌症為淋巴瘤(例如彌漫性大B細胞淋巴瘤)。

在又另一個實施例中，癌症為乳癌，例如三重陰性(TN)及/或免疫調節亞型。

在又另一個實施例中，癌症為多形性膠質母細胞瘤。

在又另一個實施例中，癌症為卵巢癌(例如卵巢癌瘤)。

在某些實施例中，癌症為實體腫瘤且抗體分子與抗LAG-3或抗PD-1抗體分子組合投與。

***抗TIM-3抗體與癌症疫苗之組合***

針對TIM-3之抗體分子可與免疫原性劑(諸如癌細胞、純化腫瘤抗原(包括重組蛋白質、肽及碳水化合物分子)、細胞及經編碼免疫刺激性細胞激素之基因轉染之細胞)組合(He等人(2004) J. Immunol.

173:4919-28)。可使用之腫瘤疫苗之非限制性實例包括黑素瘤抗原之肽，諸如gp100、MAGE抗原、Trp-2、MART1及/或酪胺酸酶之肽，或經轉染以表現細胞激素GM-CSF之腫瘤細胞、基於DNA之疫苗、基於RNA之疫苗及基於病毒轉導之疫苗。癌症疫苗可具預防性或治療性。

在一些實施例中，抗TIM-3抗體分子療法係與疫苗接種方案組合。已設計出針對腫瘤之許多實驗性疫苗接種策略(參見Rosenberg, S., 2000, Development of Cancer Vaccines, ASCO Educational Book Spring: 60-62；Logothetis, C., 2000, ASCO Educational Book Spring: 300-302；Khayat, D. 2000, ASCO Educational Book Spring: 414-428；Foon, K. 2000, ASCO Educational Book Spring: 730-738；亦參見Restifo, N.及Sznol, M., Cancer Vaccines, 第61章, 第3023-3043頁, 於DeVita, V.等人(編), 1997, Cancer: Principles and Practice of Oncology. 第5版)。在此等策略之一中，使用自體或同種異體腫瘤細胞製備疫苗。已顯示此等細胞疫苗在腫瘤細胞經轉導以表現GM-CSF時最有效。已顯示GM-CSF為用於腫瘤疫苗接種之抗原呈遞之強活化劑(Dranoff等人(1993) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 90: 3539-43)。

抗TIM-3抗體分子可聯合一組表現於腫瘤中之重組蛋白質及/或肽使用以便產生針對此等蛋白質之免疫反應。此等蛋白質通常被免疫系統視為自抗原且因此對其具耐受性。腫瘤抗原亦可包括蛋白質端粒酶，其為合成染色體之端粒所必需的且表現於超過85%之人類癌症中且僅表現於有限數目個體組織中(Kim, N等人(1994) Science 266:2011-2013)。(可藉由各種方法保護此等體組織免受免疫攻擊)。腫瘤抗原亦可為表現於癌細胞中之「新抗原」，原因在於改變蛋白質序列或使兩個無關序列(亦即費城染色體(Philadelphia chromosome)中之bcr-abl)之間形成融合蛋白的體細胞突變，或來自B細胞腫瘤之個體基因型。

其他腫瘤疫苗可包括來自與人類癌症有關之病毒(諸如人類乳頭狀瘤病毒(HPV)、病毒(HBV及HCV)及卡波西氏疱疹肉瘤病毒(Kaposi's Herpes Sarcoma Virus，KHSV)及埃-巴二氏病毒(Epstein-Barr virus，EBV))之蛋白質。可聯合抗TIM-3抗體使用之腫瘤特異性抗原之另一形式為自腫瘤組織自身分離之純化熱休克蛋白質(HSP)。此等熱休克蛋白質含有來自腫瘤細胞之蛋白質之片段且此等HSP高效地遞送至抗原呈遞細胞以引發腫瘤免疫性中(Suot, R及Srivastava, P (1995) Science 269:1585-1588；Tamura, Y.等人(1997) Science 278:117-120)。

樹突狀細胞(DC)為可用於引發抗原特異性反應之強抗原呈遞細胞。DC可離體產生且負載有各種蛋白質及肽抗原以及腫瘤細胞萃取物(Nestle, F.等人(1998) Nature Medicine 4:328-332)。DC亦可利用基因方法轉導以亦表現此等腫瘤抗原。DC亦融合至腫瘤細胞用於免疫接種之目的(Kugler, A.等人(2000) Nature Medicine 6:332-336)。作為疫苗接種之方法，DC免疫接種可與抗TIM-3療法有效組合以活化更強的抗腫瘤反應。

或者或呈組合形式，該組合進一步包括免疫檢查點調節劑之抑制劑或活化劑，例如LAG-3抑制劑(例如抗TIM-3抗體分子)、PD-L1抑制劑(例如抗PD-L1抗體分子)、PD-1抑制劑(例如抗PD-1抗體分子)，或CTLA-4抑制劑(例如抗CTLA-4抗體)或其任何組合。

TIM-3阻斷亦可與標準癌症療法組合。TIM-3阻斷可與化學治療方案有效組合。在此等情況下，可減少化學治療試劑之投與劑量(Mokyr, M.等人(1998) *Cancer Research* 58: 5301-5304)。在某些實施例中，本文所述之方法及組合物與以下中之一或多者組合投與：其他抗體分子、化學療法、其他抗癌療法(例如靶向抗癌療法或溶瘤藥物)、細胞毒性劑、基於免疫之療法(例如細胞激素)、手術及/或輻射

程序。可組合投與的例示性細胞毒性劑包括抗微管劑、拓撲異構酶抑制劑、抗代謝物、有絲分裂抑制劑、烷基化劑、蒽環黴素(anthracycline)、長春花生物鹼、插入劑、能夠干擾信號轉導路徑的藥劑、促進細胞凋亡的藥劑、蛋白酶體抑制劑及輻射(例如局部或全身照射)。

或者，或與前述組合組合，本文所述之方法及組合物可與以下中之一或多者組合投與：免疫調節劑(例如共刺激分子之活化劑或抑制性分子之抑制劑)；疫苗，例如治療性癌症疫苗；或細胞免疫療法之其他形式。

抗TIM-3抗體分子之例示性非限制組合及用途包括以下。

在某些實施例中，抗TIM-3抗體分子與共刺激分子或抑制性分子(例如共抑制性配位體或受體)之調節劑組合投與。

在一個實施例中，抗TIM-3抗體分子與共刺激分子之調節劑(例如促效劑)組合投與。在一個實施例中，共刺激分子之促效劑係選自OX40、CD2、CD27、CDS、ICAM-1、LFA-1 (CD11a/CD18)、ICOS (CD278)、4-1BB (CD137)、GITR、CD30、CD40、BAFFR、HVEM、CD7、LIGH、NKG2C、SLAMF7、NKp80、CD160、B7-H3或CD83配位體之促效劑(例如促效性抗體或其抗原結合片段，或可溶性融合物)。

在另一個實施例中，抗TIM-3抗體分子與共刺激分子(例如與正信號相關之包括CD28、CD27、ICOS及GITR之共刺激域之促效劑)組合使用。

例示性GITR促效劑包括例如GITR融合蛋白及抗GITR抗體(例如二價抗GITR抗體)，諸如美國專利第6,111,090號、歐洲專利第090505B1號、美國專利第8,586,023號、PCT公開案第WO 2010/003118號及第2011/090754號中所述之GITR融合蛋白，或例如美

國專利第7,025,962號、歐洲專利第1947183B1號、美國專利第7,812,135號、美國專利第8,388,967號、美國專利第8,591,886號、歐洲專利第EP 1866339號、PCT公開案第WO 2011/028683號、PCT公開案第WO 2013/039954號、PCT公開案第WO2005/007190號、PCT公開案第WO 2007/133822號、PCT公開案第WO2005/055808號、PCT公開案第WO 99/40196號、PCT公開案第WO 2001/03720號、PCT公開案第WO99/20758號、PCT公開案第WO2006/083289號、PCT公開案第WO 2005/115451號、美國專利第7,618,632號及PCT公開案第WO 2011/051726號中所述之抗GITR抗體。

在一個實施例中，抗TIM-3抗體分子與免疫檢查點分子(或免疫抑制性分子)之抑制劑組合投與。如本文所使用，術語「免疫檢查點」係指免疫細胞(例如CD4及CD8 T細胞)之細胞表面上的一組分子，其可充當「剎車閘」以下調或抑制免疫反應，例如抗腫瘤免疫反應。免疫檢查點分子尤其包括(但不限於)程式化死亡1 (PD-1)、PD-L1、細胞毒性T淋巴細胞抗原4 (CTLA-4)、B7-H1、B7-H3、B7-H4、OX-40、4-1BB (CD137)、CD40、T細胞免疫球蛋白域及黏蛋白域-3 (TIM-3)，及淋巴細胞活化基因3 (LAG-3)。與本文所述之抗PD-1分子組合使用之可充當免疫檢查點分子之抑制劑的免疫治療劑包括(但不限於)PD-L1、PD-L2、CTLA-4、TIM-3、LAG-3、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4、CEACAM (例如CEACAM-1、CEACM-3及/或CEACAM-5)及/或TGFR β之抑制劑。免疫抑制性分子之抑制可藉由在DNA、RNA或蛋白質層面的抑制來進行。在實施例中，可使用抑制性核酸(例如dsRNA、siRNA或shRNA)抑制抑制性分子之表現。在其他實施例中，抑制信號之抑制劑為結合至抑制性分子之多肽，例如可溶配位體，或抗體或其抗原結合片段。

在一個實施例中，抑制劑為結合至CTLA-4的可溶性配位體(例如

CTLA-4-Ig或TIM-3-Ig)，或抗體或抗體片段。舉例而言，抗TIM-3抗體分子可與抗CTLA-4抗體(例如伊匹單抗)組合投與，例如以治療癌症(例如選自以下之癌症：黑色素瘤，例如轉移性黑色素瘤；肺癌，例如非小細胞肺癌瘤；或前列腺癌)。例示性抗CTLA-4抗體包括曲美單抗(Tremelimumab)(IgG2單株抗體，購自Pfizer，先前稱為替西單抗(ticilimumab)，CP-675,206)；及伊匹單抗(CTLA-4抗體，亦稱為MDX-010，CAS號477202-00-9)。在一個實施例中，在治療之後，例如在用抗CTLA-4抗體(例如伊匹單抗)聯合或不聯合BRAF抑制劑(例如維羅非尼或達拉菲尼)治療黑色素瘤之後，投與抗TIM-3抗體分子。可使用的例示性劑量包括約1至30 mg/kg、1至20 mg/kg或1至10 mg/kg(例如3 mg/kg)抗TIM-3抗體分子之劑量及約3 mg/kg抗CTLA-4抗體(例如伊匹單抗)之劑量。

在某些實施例中，免疫檢查點分子(例如PD-1、LAG-3、TIM-3、CEACAM-1/-5)可調節T細胞功能以促進腫瘤免疫逃避。因此，本文所述之抗TIM-3抗體可與此等免疫抑制性分子之一或多種抑制劑組合使用以增強抗腫瘤反應。本文所述之抗體組合可分開投與，例如以各別抗體形式投與，或連接，例如以雙特異性或三特異性抗體分子形式連接。

在一個實施例中，抗TIM-3抗體分子與抗TIM-3抗體或其抗原結合片段組合投與。在另一個實施例中，抗TIM-3抗體分子與抗PD-1抗體或其抗原結合片段組合投與。在其他實施例中，抗TIM-3抗體分子與抗TIM-3抗體及抗PD-1抗體或其抗原結合片段組合投與。在一個實施例中，投與包括抗TIM-3抗體分子及抗PD-1或抗TIM-3抗體或其抗原結合片段的雙特異性抗體。在某些實施例中，本文所述之抗體組合用於治療癌症，例如如本文所述之癌症(例如實體腫瘤)。前述組合之功效可用此項技術中已知之動物模型測試。舉例而言，測試抗PD-1及

抗LAG-3作用的動物模式描述於例如Woo等人(2012) *Cancer Res.* 72(4):917-27)。

在一些實施例中，TIM-3及PD-1分子(例如抗TIM-3及抗PD-1抗體分子)之抑制劑以組合形式投與，例如以治療癌症。在一些實施例中，個體為在用PD-1抑制劑(例如如本文所述之抗體分子)及/或PD-L1抑制劑(例如抗PD-L1抗體分子)治療期間已進展(例如經歷腫瘤生長)之患者。在一些實施例中，繼續藉由PD-1抗體分子及/或PD-L1抗體分子治療，且將TIM-3免疫抑制性分子(例如抗體)添加至療法中。

在其他實施例中，抗TIM-3抗體分子與CEACAM抑制劑(例如CEACAM-1、CEACAM-3及/或CEACAM-5抑制劑)組合投與。在一個實施例中，CEACAM之抑制劑為抗CEACAM抗體分子。在一個實施例中，抗TIM-3抗體分子與CEACAM-1抑制劑(例如抗CEACAM-1抗體分子)組合投與。在另一個實施例中，抗TIM-3抗體分子與CEACAM-3抑制劑(例如抗CEACAM-3抗體分子)組合投與。在另一個實施例中，抗TIM-3抗體分子與CEACAM-5抑制劑(例如抗CEACAM-5抗體分子)組合投與。例示性抗CEACAM-1抗體描述於WO 2010/125571、WO 2013/082366及WO 2014/022332中，例如單株抗體34B1、26H7及5F4；或其重組形式，如例如US 2004/0047858、US 7,132,255及WO 99/052552中所述。在其他實施例中，抗CEACAM抗體結合至CEACAM-5，如例如Zheng等人, *PLoS One*. 2010年9月2日;5(9). pii: e12529 (DOI:10:1371/journal.pone.0021146)中所述，或與CEACAM-1及CEACAM-5交叉反應，如例如WO 2013/054331及US 2014/0271618中所述。

不希望受理論束縛，咸信諸如CEACAM-1及CEACAM-5之癌胚抗原細胞黏附分子(CEACAM)至少部分地介導抗腫瘤免疫反應之抑制(參見例如Markel等人*J Immunol*. 2002年3月15日;168(6):2803-10；

Markel等人 *J Immunol*. 2006年11月1日;177(9):6062-71；Markel等人 *Immunology*. 2009年2月;126(2):186-200；Markel等人 *Cancer Immunol Immunother*. 2010年2月;59(2):215-30；Ortenberg等人 *Mol Cancer Ther*. 2012年6月;11(6):1300-10；Stern等人 *J Immunol*. 2005年6月1日;174(11):6692-701；Zheng等人 *PLoS One*. 2010年9月2日;5(9). pii: e12529)。舉例而言，CEACAM-1已描述為TIM-3之異嗜性配位體及在TIM-3介導之T細胞耐受性及耗竭方面起作用(參見例如WO 2014/022332；Huang,等人 (2014) *Nature* doi:10.1038/nature13848)。在實施例中，CEACAM-1與TIM-3之共阻斷已顯示可在異種移植結腸直腸癌模型中增強抗腫瘤免疫反應(參見例如WO 2014/022332；Huang, 等人 (2014), 同上)。在其他實施例中，CEACAM-1與PD-1之共阻斷使T細胞耐受性降低，如例如WO 2014/059251中所述。因此，CEACAM抑制劑可聯合本文所述之其他免疫調節劑(例如抗PD-1及/或抗TIM-3抑制劑)使用以增強針對癌症(例如黑色素瘤、肺癌(例如NSCLC)、膀胱癌、結腸癌、卵巢癌及如本文所述之其他癌症)之免疫反應。

在一些實施例中，PD-1及TIM-3免疫抑制性分子(例如抗體分子)彼此組合投與，例如以治療癌症。在一些實施例中，患者為在用PD-1抑制劑(例如如本文所述之抗體分子)及/或PDL1抑制劑(例如抗體分子)治療期間已進展(例如經歷腫瘤生長)之患者。在一些實施例中，繼續用PD-1抗體分子及/或PDL1抗體分子治療，且將TIM-3免疫抑制性分子(例如抗體)添加至療法中。

在一些實施例中，TIM-3及LAG-3免疫抑制性分子(例如抗體分子)彼此組合投與，例如以治療癌症。在一些實施例中，個體為在用TIM-3抑制劑(例如如本文所述之抗體分子)及/或PD-1抑制劑(例如抗體分子)治療期間已進展(例如經歷腫瘤生長)之患者。在一些實施例中，

繼續用抗TIM-3抗體分子及/或PDL1抗體分子治療，且將LAG-3免疫抑制性分子(例如抗體)添加至療法中。

在其他實施例中，抗TIM-3抗體分子係與細胞激素(例如介白素-21、介白素-2或介白素-15)組合投與。在某些實施例中，本文所述之抗TIM-3抗體分子及細胞激素組合用於治療癌症，例如如本文所述之癌症(例如實體腫瘤或黑色素瘤)。

可與抗TIM-3抗體分子組合使用之例示性免疫調節劑包括(但不限於)例如阿托珠單抗(afutuzumab)(購自Roche®)；派非格司亭(pegfilgrastim)(Neulasta®)；來那度胺(lenalidomide)(CC-5013，Revlimid®)；沙立度胺(thalidomide)(Thalomid®)、艾可米得(actimid)(CC4047)；及細胞激素，例如IL-21或IRX-2 (包括介白素1、介白素2及干擾素γ之人類細胞激素混合物，CAS 951209-71-5，購自IRX Therapeutics)。

在其他實施例中，抗TIM-3抗體分子與吲哚胺-吡咯2,3-雙加氧酶(IDO)抑制劑(例如INCB24360)組合用於患有晚期或轉移性癌症之個體(例如患有轉移性及復發性NSCL癌症之患者)。

在其他實施例中，抗TIM-3抗體分子聯合以下中之一或多者(例如在其之前、與其同時或在其之後)投與個體：骨髓移植、使用化學治療劑(諸如氟達拉賓(fludarabine))之T細胞消融療法、外束放射療法(XRT)、環磷醯胺及/或諸如OKT3或CAMPATH之抗體。在一個實施例中，在B細胞消融療法(諸如與CD20反應之藥劑，例如美羅華(Rituxan))之後投與抗TIM-3抗體分子。舉例而言，在一個實施例中，個體可經歷使用高劑量化學療法之標準療法，隨後經歷周邊血液幹細胞移植。在某些實施例中，在移植之後，個體接受抗TIM-3抗體分子。在另一實施例中，在手術之前或之後投與抗TIM-3抗體分子。

組合之另一實例為抗TIM-3抗體與達卡巴嗪組合用於治療黑色素

瘤。不受理論束縛，咸信TIM-3阻斷與化學療法組合使用的促成者為細胞死亡，細胞死亡為大部分化學治療化合物之細胞毒性作用的結果，其可使抗原呈遞路徑中之腫瘤抗原含量增加。可經由細胞死亡而與TIM-3阻斷產生協同作用的其他組合療法為輻射、手術及激素去除。此等方案中之每一者在宿主中產生腫瘤抗原源。血管生成抑制劑亦可與TIM-3阻斷組合。抑制血管生成引起腫瘤細胞死亡，從而可將腫瘤抗原饋至宿主抗原呈遞路徑中。

TIM-3阻斷性抗體亦可與雙特異性抗體組合使用。雙特異性抗體可用於靶向兩個各別抗原。舉例而言，已使用抗Fc受體/抗腫瘤抗原(例如Her-2/neu)雙特異性抗體將巨噬細胞靶向腫瘤位點。此靶向可更有效地活化腫瘤特異性反應。此等反應之T細胞臂藉由使用TIM-3阻斷來強化。或者，可藉由使用結合至腫瘤抗原及樹突狀細胞特異性細胞表面標記之雙特異性抗體將抗原直接遞送至DC。

腫瘤藉由多種機制逃避宿主免疫監視。許多此等機制可藉由使腫瘤所表現且具免疫抑制性之蛋白質不活化來克服。此等蛋白質尤其包括TGF-β (Kehrl, J.等人 (1986) *J. Exp. Med.* 163: 1037-1050)、IL-10 (Howard, M.及O'Garra, A. (1992) *Immunology Today* 13: 198-200)，及Fas配位體(Hahne, M.等人 (1996) *Science* 274: 1363-1365)。針對此等實體中之每一者的抗體或其抗原結合片段可與抗TIM-3抗體分子組合使用，以抵消免疫抑制劑之影響且促進宿主的腫瘤免疫反應。

可用於活化宿主免疫反應性的其他抗體可與抗TIM-3抗體分子組合使用。此等抗體包括樹突狀細胞表面上之活化DC功能及抗原呈遞的分子。抗CD40抗體能夠有效替換T細胞輔助活性(Ridge, J.等人 (1998) Nature 393: 474-478)且可聯合PD-1抗體使用(Ito, N.等人 (2000) Immunobiology 201 (5) 527-40)。針對T細胞共刺激分子(諸如CTLA-4)(例如美國專利第5,811,097號)、OX-40 (Weinberg, A.等人

(2000) *Immunol* 164: 2160-2169)、4-1BB (Melero, I.等人 (1997) *Nature Medicine* 3: 682-685 (1997)及ICOS (Hutloff, A.等人 (1999) *Nature* 397: 262-266)之抗體亦可使得T細胞活化程度提高。

其他例示性標準照護療法描述於下文標題為「組合療法」之章節中。

在本文所述之所有方法中，TIM-3阻斷可與其他形式之免疫療法組合，諸如細胞激素療法(例如干擾素、GM-CSF、G-CSF、IL-2、IL-21)，或雙特異性抗體療法，從而增強腫瘤抗原之呈遞(參見例如Holliger (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci.* USA 90:6444-6448；Poljak (1994) *Structure* 2:1121-1123)。

投與抗體分子之方法在此項技術中已知且描述於下文中。所用分子之適合劑量取決於個體年齡及體重及所用特定藥物。抗TIM-3抗體分子之劑量及治療方案可由熟習此項技術者確定。在某些實施例中，抗TIM-3抗體分子係以約1至30 mg/kg (例如約5至25 mg/kg、約10至20 mg/kg、約1至5 mg/kg，或約3 mg/kg)之劑量、藉由注射(例如皮下或靜脈內)投與。在一些實施例中，抗TIM-3抗體分子係以約1 mg/kg、約3 mg/kg、約10 mg/kg、約15 mg/kg、約20 mg/kg、約25 mg/kg或約30 mg/kg之劑量投與。在一些實施例中，抗TIM-3抗體分子係以約1-3 mg/kg、約3-10 mg/kg、約3-15 mg/kg、約10-15 mg/kg、約10-20 mg/kg、約10-25 mg/kg或約20-30 mg/kg之劑量投與。在一些實施例中，抗TIM-3抗體分子係以約0.5-2、2-4、2-5或5-15 mg/kg之劑量投與。給藥時程可不同，例如一週一次至每2、3或4週一次。在一個實施例中，抗TIM-3抗體分子係以約10至20 mg/kg之劑量每隔一週投與。

抗體分子可單獨使用或與第二藥劑(例如細胞毒性藥物、放射性同位素，或蛋白質，例如蛋白質毒素或病毒蛋白質)結合。此方法包

括：將單獨或與細胞毒性藥物結合的抗體分子投與需要此療法的個體。抗體分子可用於遞送多種治療劑，例如細胞毒性部分，例如治療藥物、放射性同位素、植物、真菌或細菌來源之分子，或生物蛋白質(例如蛋白質毒素)或粒子(例如重組病毒粒子，例如經由病毒鞘蛋白)，或其混合物。

抗TIM-3抗體分子亦可與標準癌症療法組合。舉例而言，抗TIM-3抗體分子可與化學治療方案有效組合。在此等情況下，可減少化學治療試劑之投與劑量(Mokyr, M.等人(1998) Cancer Research 58: 5301-5304)。此類組合之一實例為抗TIM-3抗體分子與達卡巴嗪組合用於治療黑色素瘤。此類組合之另一實例為抗TIM-3抗體分子與介白素-2(IL-2)組合用於治療黑色素瘤。在一些實施例中，抗TIM-3抗體分子可與IL-21組合。雖然不希望受理論束縛，但抗TIM-3抗體分子療法與化學療法組合使用背後的一個科學理論基礎為，細胞死亡，作為大部分化學治療化合物之細胞毒性作用的結果，應使得抗原呈遞路徑中之腫瘤抗原含量提高。可經由細胞死亡而與抗TIM-3抗體分子療法產生協同作用的其他組合療法為輻射、手術及激素去除。此等方案中之每一者在宿主中產生腫瘤抗原源。血管生成抑制劑亦可與抗TIM-3抗體分子療法組合。抑制血管生成引起腫瘤細胞死亡，從而可將腫瘤抗原饋入宿主抗原呈遞路徑中。抗TIM-3抗體分子亦可與雙特異性抗體組合使用。雙特異性抗體可用於靶向兩個各別抗原。舉例而言，抗Fc受體/抗腫瘤抗原(例如Her-2/neu)雙特異性抗體已用於將巨噬細胞靶向腫瘤位點。此靶向可更有效地活化腫瘤特異性反應。此等反應之T細胞臂藉由使用抗TIM-3抗體分子來強化。或者，可藉由使用結合至腫瘤抗原及樹突狀細胞特異性細胞表面標記之雙特異性抗體將抗原直接遞送至DC。

腫瘤藉由多種機制逃避宿主免疫監視。許多此等機制可藉由使

腫瘤所表現且具免疫抑制性之蛋白質不活化來克服。此等蛋白質尤其包括TGF-β (Kehrl, J.等人 (1986) J. Exp. Med. 163: 1037-1050)、IL-10 (Howard, M.及O'Garra, A. (1992) Immunology Today 13: 198-200)，及Fas配位體(Hahne, M.等人 (1996) Science 274: 1363-1365)。針對此等實體中之每一者的抗體可與抗TIM-3抗體分子組合使用，以抵消免疫抑制劑之影響且促進宿主的腫瘤免疫反應。

可用於活化宿主免疫反應性的其他抗體可與抗TIM-3抗體分子組合使用。此等抗體包括樹突狀細胞表面上之活化DC功能及抗原呈遞的分子。抗CD40抗體能夠有效地替換T細胞輔助活性(Ridge, J.等人 (1998) Nature 393: 474-478)且可聯合抗TIM-3抗體分子使用(參見Ito, N.等人 (2000) Immunobiology 201 (5) 527-40)。針對T細胞共刺激分子(諸如CTLA-4)(例如美國專利第5,811,097號)、OX-40 (Weinberg, A.等人 (2000) *Immunol* 164: 2160-2169)、4-1BB (Melero, I.等人 (1997) *Nature Medicine* 3: 682-685 (1997)及ICOS (Hutloff, A.等人 (1999) *Nature* 397: 262-266)之活化性抗體亦可使得T細胞活化程度提高。

**其他組合療法**

抗TIM-3抗體分子可與其他療法組合使用。舉例而言，組合療法可包括與一或多種其他治療劑(例如一或多種抗癌劑、細胞毒性劑或細胞生長抑制劑、激素療法、疫苗及/或其他免疫療法)共調配及/或共投與的本發明組合物。在其他實施例中，抗體分子與其他治療性治療模式(包括手術、輻射、冷凍手術及/或熱療法)組合投與。該等組合療法可有利地利用所投與之治療劑的較低劑量，從而避免與各種單一療法相關之可能毒性或併發症。

「與……組合」不欲意謂療法或治療劑必須同時投與及/或調配成一起遞送，然此等遞送方法屬於本文所述之範疇內。抗TIM-3抗體分子可與一或多種其他額外療法或治療劑並行投與、在其之前投與或在

其之後投與。抗TIM-3抗體分子及其他藥劑或治療方案可依任何次序投與。一般而言，各藥劑將依根據該藥劑所確定的劑量及/或時程來投與。另外應瞭解，此組合中所用之其他治療劑可在單一組合物中一起投與或在不同組合物中分開投與。一般而言，預期組合中所用之其他治療劑的用量不超過其個別使用時的量。在一些實施例中，組合中的用量將低於個別使用量。

在某些實施例中，本文所述之抗TIM-3抗體分子係與TIM-3或其他免疫檢查點分子(例如PD-1、PD-L1、PD-L2、CEACAM (例如CEACAM-1、CEACAM-3或CEACAM-5)或LAG-3)之一或多種其他抑制劑組合投與。

在某些實施例中，本文所述之抗TIM-3抗體分子係與此項技術中已知之PD-1、PD-L1及/或PD-L2之一或多種其他抑制劑組合投與。拮抗劑可為抗體、其抗原結合片段、免疫黏附素、融合蛋白或寡肽。在一些實施例中，抗PD-1抗體係選自MDX-1106、Merck 3475或CT-011。在一些實施例中，PD-1抑制劑為免疫黏附素(例如包含與恆定區(例如免疫球蛋白序列之Fc區)融合之PD-L1或PD-L2之細胞外或PD-1結合部分的免疫黏附素)。在一些實施例中，PD-1抑制劑為AMP-224。在一些實施例中，PD-L1抑制劑為抗PD-L1抗體。在一些實施例中，抗PD-L1結合拮抗劑係選自YW243.55.S70、MPDL3280A、MEDI-4736、MSB-0010718C或MDX-1105。MDX-1105 (亦稱為BMS-936559)為WO2007/005874中所述之抗PD-L1抗體。抗體YW243.55.S70 (重鏈及輕鏈可變區序列分別顯示於SEQ ID NO. 20及21中)為WO 2010/077634中所述之抗PD-L1。

MDX-1106 (亦稱為MDX-1106-04、ONO-4538或BMS-936558)為WO2006/121168中所述之抗PD-1抗體。Merck 3745 (亦稱為MK-3475或SCH-900475)為WO2009/114335中所述之抗PD-1抗體。皮立珠單抗

(Pidilizumab)(CT-011；Cure Tech)為結合至PD-1之人類化IgG1k單株抗體。皮立珠單抗及其他人類化抗PD-1單株抗體揭示於WO2009/101611中。在其他實施例中，抗PD-1抗體為派立珠單抗（pembrolizumab）。派立珠單抗(Pembrolizumab)(商標名Keytruda，先前為拉立珠單抗(lambrolizumab)，亦稱為MK-3475)揭示於例如Hamid, O.等人 (2013) New England Journal of Medicine 369 (2): 134-44中。AMP-224 (B7-DCIg；Amplimmune；例如揭示於WO2010/027827及WO2011/066342中)為阻斷PD-1與B7-H1之間相互作用的PD-L2 Fc可溶性融合受體。其他抗PD-1抗體尤其包括AMP 514 (Amplimmune)，例如US 8,609,089、US 2010028330及/或US 20120114649中揭示之抗PD-1抗體。

在一些實施例中，抗PD-1抗體為MDX-1106。MDX-1106之替代名稱包括MDX-1106-04、ONO-4538、BMS-936558或尼沃單抗(Nivolumab)。在一些實施例中，抗PD-1抗體為尼沃單抗(CAS登記號：946414-94-4)。尼沃單抗(亦稱作BMS-936558或MDX1106；Bristol-Myers Squibb)為特異性阻斷PD-1的完全人類IgG4單株抗體。特異性結合至PD-1之尼沃單抗(純系5C4)及其他人類單株抗體揭示於US 8,008,449及WO2006/121168中。派立珠單抗(商標名Keytruda，先前為拉立珠單抗，亦稱為MK-3475；Merck)為結合至PD-1的人類化IgG4單株抗體。拉立珠單抗及其他人類化抗PD-1抗體揭示於US 8,354,509及WO2009/114335中。MDPL3280A (Genentech/Roche)為結合至PD-L1的人類Fc最佳化IgG1單株抗體。MDPL3280A及其他針對PD-L1之人類單株抗體揭示於美國專利第7,943,743號及美國公開案第20120039906號中。其他抗PD-L1結合劑包括YW243.55.S70 (重鏈及輕鏈可變區顯示於WO2010/077634之SEQ ID NO 20及21中)及MDX-1105(亦稱為BMS-936559，及例如WO2007/005874中所揭示之抗PD-L1結

合劑)。

*癌症療法*

抗PD-1抗體分子(單獨或與其他刺激劑組合)及癌症標準照護之例示性組合至少包括以下各者。在某些實施例中，抗PD-1抗體分子(例如本文所述之抗PD-1抗體分子)係與包括(但不限於)以下之癌症標準照護化學治療劑組合使用：阿那曲唑(anastrozole)(Arimidex®)、比卡魯胺(bicalutamide)(Casodex®)、硫酸博萊黴素(bleomycin sulfate)(Blenoxane®)、白消安(busulfan)(Myleran®)、白消安注射液(Busulfex®)、卡培他濱(capecitabine)(Xeloda®)、N4-戊氧基羰基-5-脫氧-5-氟胞苷、卡鉑(carboplatin)(Paraplatin®)、卡莫司汀(carmustine)(BiCNU®)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)(Leukeran®)、順鉑(cisplatin)(Platinol®)、克拉屈濱(cladribine)(Leustatin®)、環磷醯胺(cyclophosphamide)(Cytoxan®或Neosar®)、阿糖胞苷(cytarabine)、胞嘧啶阿拉伯糖苷(cytosine arabinoside)(Cytosar-U®)、阿糖胞苷脂質體注射液(DepoCyt®)、達卡巴嗪(DTIC-Dome®)、放線菌素(dactinomycin)(放線菌素D (Actinomycin D)，Cosmegan)、鹽酸道諾黴素(daunorubicin hydrochloride)(Cerubidine®)、檸檬酸道諾黴素脂質體注射液(DaunoXome®)、地塞米松(dexamethasone)、多烯紫杉醇(docetaxel)(Taxotere®)、鹽酸阿黴素(doxorubicin hydrochloride)(Adriamycin® 、 Rubex®)、依託泊苷(etoposide)(Vepesid®)、磷酸氟達拉濱(fludarabine phosphate)(Fludara®)、5-氟尿嘧啶(Adrucil® 、 Efudex®)、氟他胺(flutamide)(Eulexin®)、替紮他濱(tezacitibine)、吉西他濱(Gemcitabine)(二氟去氧胞苷)、羥基脲(hydroxyurea)(Hydrea®)、艾達黴素(Idarubicin)(Idamycin®)、異環磷醯胺(ifosfamide)(IFEX®)、伊立替康(irinotecan)(Camptosar®)、L-天冬醯胺酸酶(ELSPAR®)、甲醯四

氫葉酸鈣(leucovorin calcium)、美法侖(melphalan)(Alkeran®)、6-巰基嘌呤(Purinethol®)、甲胺喋呤(methotrexate)(Folex®)、米托蒽醌(mitoxantrone)(Novantrone®)、麥羅塔(mylotarg)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)(Taxol®)、菲尼克斯(phoenix)(釔90/MX-DTPA)、噴司他丁(pentostatin)、聚苯丙生20 (polifeprosan 20)結合卡莫司汀(carmustine)植入物(Gliadel®)、檸檬酸他莫昔芬(tamoxifen citrate)(Nolvadex®)、替尼泊甙(teniposide)(Vumon®)、6-硫鳥嘌呤、噻替派(thiotepa)、替拉紮明(tirapazamine)(Tirazone®)、用於注射之鹽酸拓朴替康(topotecan hydrochloride)(Hycamptin®)、長春鹼(vinblastine)(Velban®)、長春新鹼(vincristine)(Oncovin®)、長春瑞賓(vinorelbine)(Navelbine®)、依魯替尼(Ibrutinib)、艾德昔布(idelalisib)及貝倫妥單抗維多汀(brentuximab vedotin)。

例示性烷基化劑包括(但不限於)氮芥、伸乙基亞胺衍生物、烷基磺酸鹽、亞硝基脲及三氮烯):尿嘧啶氮芥(uracil mustard)(Aminouracil Mustard®、Chlorethaminacil®、Demethyldopan®、Desmethyldopan®、Haemanthamine®、Nordopan®、Uracil nitrogen mustard®、Uracillost®、Uracilmostaza®、Uramustin®、Uramustine®)、雙氯乙基甲胺(Mustargen®)、環磷醯胺(Cytoxan®、Neosar®、Clafen®、Endoxan®、Procytox®、Revimmune™)、異環磷醯胺(Mitoxana®)、美法侖(Alkeran®)、苯丁酸氮芥(Chlorambucil)(Leukeran®)、哌泊溴烷(pipobroman)(Amedel®、Vercyte®)、三伸乙基蜜胺(Hemel®、Hexalen®、Hexastat®)、三伸乙基硫代磷胺、替莫唑胺(Temozolomide)(Temodar®)、噻替派(Thioplex®)、白消安(Busilvex®、Myleran®)、卡莫司汀(carmustine)(BiCNU®)、洛莫司汀(lomustine)(CeeNU®)、鏈脲菌素(streptozocin)(Zanosar®)及達卡巴嗪

(DTIC-Dome®)。其他例示性烷基化劑包括(但不限於)奧沙利鉑(Oxaliplatin)(Eloxatin®)；替莫唑胺(Temodar®及Temodal®)；放線菌素D (亦稱為放射菌素-D，Cosmegen®)；美法侖(亦稱為L-PAM、L-溶肉瘤素(L-sarcolysin)及苯丙胺酸氮芥，Alkeran®)；六甲蜜胺(Altretamine)(亦稱為六甲基蜜胺(hexamethylmelamine，HMM)，Hexalen®)；卡莫司汀(Carmustine)(BiCNU®)；苯達莫司汀(Bendamustine)(Treanda®)；白消安(Busulfex®及Myleran®)；卡鉑(Carboplatin)(Paraplatin®)；洛莫司汀(亦稱為CCNU，CeeNU®)；順鉑(亦稱為CDDP、Platinol®及Platinol®-AQ)；苯丁酸氮芥(Leukeran®)；環磷醯胺(Cytoxan®及Neosar®)；達卡巴嗪(亦稱為DTIC、DIC及咪唑甲醯胺，DTIC-Dome®)；六甲蜜胺(亦稱為六甲基蜜胺(HMM)，Hexalen®)；異環磷醯胺(Ifex®)；普莫司汀(Prednumustine)；丙卡巴肼(Procarbazine)(Matulane®)；二氯甲二乙胺(Mechlorethamine)(亦稱為氮芥(nitrogen mustard)、氮芥(mustine)及鹽酸甲氯乙胺(mechloroethamine hydrochloride)，Mustargen®)；鏈脲菌素(Zanosar®)；噻替派(亦稱為硫代磷醯胺(thiophosphoamide)、TESPA及TSPA，Thioplex®)；環磷醯胺(Endoxan®、Cytoxan®、Neosar®、Procytox®、Revimmune®)；及鹽酸苯達莫司汀(Treanda®)。

例示性蒽環黴素包括例如小紅莓(Adriamycin®及Rubex®)；博萊黴素(bleomycin)(lenoxane®)；道諾黴素(鹽酸道諾黴素、柔紅黴素(rubidomycin)及鹽酸紅比黴素(rubidomycin hydrochloride)，Cerubidine®)；道諾黴素脂質體(檸檬酸道諾黴素脂質體，DaunoXome®)；米托蒽醌(DHAD，Novantrone®)；表柔比星(epirubicin)(Ellence™)；艾達黴素(Idamycin®、Idamycin PFS®)；絲裂黴素C (Mutamycin®)；格爾德黴素(geldanamycin)；除莠黴素

(herbimycin)；拉維黴素(ravidomycin)；及去乙醯基拉維黴素。

單獨或與另一免疫調節劑(例如抗LAG-3、抗PD-L1或抗TIM-3抗體分子)組合的可與抗PD-1抗體分子組合使用之例示性長春花生物鹼包括(但不限於)酒石酸長春瑞賓(Navelbine®)、長春新鹼(Oncovin®)及長春地辛(Eldisine®))；長春鹼(亦稱為硫酸長春鹼、長春花鹼及VLB，Alkaban-AQ®及Velban®)；及長春瑞賓(Navelbine®)。

單獨或與另一免疫調節劑(例如抗LAG-3、抗PD-L1或抗TIM-3抗體分子)組合的可與抗PD-1抗體分子組合使用之例示性蛋白酶體抑制劑包括(但不限於)硼替佐米(bortezomib)(Velcade®)；卡非唑米(carfilzomib)(PX-171-007，(S)-4-甲基-*N*-((S)-1-(((S)-4-甲基-1-((*R*)-2-甲基環氧乙烷-2-基)-1-側氧基戊-2-基)胺基)-1-側氧基-3-苯基丙-2-基)-2-((S)-2-(2-嗎啉基乙醯胺基)-4-苯基丁醯胺基)-戊醯胺)；馬瑞唑米(marizomib)(NPI-0052)；檸檬酸依薩唑米(ixazomib citrate)(MLN-9708)；迪蘭唑米(delanzomib)(CEP-18770)；及*O*-甲基-*N*-[(2-甲基-5-噻唑基)羰基]-L-絲胺醯基-*O*-甲基-*N*-[(1*S*)-2-[(2*R*)-2-甲基-2-環氧乙烷基]-2-側氧基-1-(苯基甲基)乙基]-L-絲胺醯胺(ONX-0912)。

在一些實施例中，抗TIM-3抗體分子(例如本文所述之抗TIM-3抗體分子)單獨或與另一免疫調節劑(例如抗LAG-3、抗PD-1或抗PD-L1抗體分子)組合、與酪胺酸激酶抑制劑(例如受體酪胺酸激酶(RTK)抑制劑)組合使用。例示性酪胺酸激酶抑制劑包括(但不限於)表皮生長因子(EGF)路徑抑制劑(例如表皮生長因子受體(EGFR)抑制劑)、血管內皮生長因子(VEGF)路徑抑制劑(例如血管內皮生長因子受體(VEGFR)抑制劑(例如VEGFR-1抑制劑、VEGFR-2抑制劑、VEGFR-3抑制劑))、血小板衍生生長因子(PDGF)路徑抑制劑(例如血小板衍生生長因子受體(PDGFR)抑制劑(例如PDGFR-ß抑制劑))、RAF-1抑制劑、KIT抑制劑及RET抑制劑。在一些實施例中，與刺蝟抑制劑組合使用

的抗癌劑係選自由以下組成之群：阿西替尼(axitinib)(AG013736)、伯舒替尼(bosutinib)(SKI-606)、西地尼布(cediranib)(RECENTIN™，AZD2171)、達沙替尼(dasatinib)(SPRYCEL®，BMS-354825)、埃羅替尼(erlotinib)(TARCEVA®)、吉非替尼(gefitinib)(IRESSA®)、伊馬替尼(imatinib)(Gleevec®，CGP57148B，STI-571)、拉帕替尼(lapatinib)(TYKERB®、TYVERB®)、來他替尼(lestaurtinib)(CEP-701)、來那替尼(neratinib)(HKI-272)、尼羅替尼(nilotinib)(TASIGNA®)、司馬沙尼(semaxanib)(司馬西尼(semaxinib)，SU5416)、舒尼替尼(sunitinib)(SUTENT®，SU11248)、妥賽蘭尼(toceranib)(PALLADIA®)、凡德他尼(vandetanib)(ZACTIMA®，ZD6474)、凡塔藍尼(vatalanib)(PTK787，PTK/ZK)、曲妥珠單抗(HERCEPTIN®)、貝伐單抗(AVASTIN®)、利妥昔單抗(RITUXAN®)、西妥昔單抗(ERBITUX®)、帕尼單抗(VECTIBIX®)、蘭比珠單抗(Lucentis®)、尼羅替尼(TASIGNA®)、索拉非尼(NEXAVAR®)、阿侖單抗(CAMPATH®)、吉妥珠單抗奧唑米星(MYLOTARG®)、ENMD-2076、PCI-32765、AC220、乳酸多韋替尼(dovitinib lactate)(TKI258，CHIR-258)、BIBW 2992(TOVOK™)、SGX523、PF-04217903、PF-02341066、PF-299804、BMS-777607、ABT-869、MP470、BIBF 1120 (VARGATEF®)、AP24534、JNJ-26483327、MGCD265、DCC-2036、BMS-690154、CEP-11981、替沃紮尼(tivozanib)(AV-951)、OSI-930、MM-121、XL-184、XL-647、XL228、AEE788、AG-490、AST-6、BMS-599626、CUDC-101、PD153035、培利替尼(pelitinib)(EKB-569)、凡德他尼(vandetanib)(紮克替馬(zactima))、WZ3146、WZ4002、WZ8040、ABT-869 (立尼法尼(linifanib))、AEE788、AP24534 (普納替尼(ponatinib))、AV-951(替沃紮尼)、阿西替尼(axitinib)、BAY 73-4506 (瑞戈非尼(regorafenib))、

丙胺酸布立尼布(brivanib alaninate)(BMS-582664)、布立尼布(BMS-540215)、西地尼布(cediranib)(AZD2171)、CHIR-258 (多韋替尼(dovitinib))、CP 673451、CYC116、E7080、Ki8751、馬賽替尼(masitinib)(AB1010)、MGCD-265、二磷酸莫替沙尼(motesanib diphosphate)(AMG-706)、MP-470、OSI-930、鹽酸帕唑帕尼(Pazopanib Hydrochloride)、PD173074、甲苯磺酸索拉非尼(Sorafenib Tosylate)(Bay 43-9006)、SU 5402、TSU-68 (SU6668)、凡塔藍尼(vatalanib)、XL880 (GSK1363089，EXEL-2880)。所選酪胺酸激酶抑制劑係選自舒尼替尼、埃羅替尼、吉非替尼或索拉非尼。

在某些實施例中，抗TIM-3抗體分子(例如本文所述之抗TIM-3抗體分子)單獨或與另一免疫調節劑(例如抗LAG-3、抗PD-1或抗PD-L1抗體分子)組合、與血管內皮生長因子(VEGF)受體抑制劑組合使用，包括(但不限於)貝伐單抗(Avastin®)、阿西替尼(axitinib)(Inlyta®)、丙胺酸布立尼布(Brivanib alaninate)(BMS-582664，(S)-((R)-1-(4-(4-氟-2-甲基-1*H*-吲哚-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基)丙-2-基)2-胺基丙酸酯)；索拉非尼(Nexavar®)；帕佐泮尼(Pazopanib)(Votrient®)；蘋果酸舒尼替尼(Sutent®)；西地尼布(Cediranib)(AZD2171，CAS 288383-20-1)；瓦格特氟(Vargatef)(BIBF1120，CAS 928326-83-4)；弗雷替尼(Foretinib)(GSK1363089)；特拉替尼(Telatinib)(BAY57-9352，CAS 332012-40-5)；阿帕替尼(Apatinib)(YN968D1，CAS 811803-05-1)；伊馬替尼(Gleevec®)；普納替尼(Ponatinib)(AP24534，CAS 943319-70-8)；替沃紮尼(Tivozanib)(AV951，CAS 475108-18-0)；瑞戈非尼(Regorafenib)(BAY73-4506，CAS 755037-03-7)；二鹽酸凡塔藍尼(PTK787，CAS 212141-51-0)；布立尼布(BMS-540215，CAS 649735-46-6)；凡德他尼(Vandetanib)(Caprelsa®或AZD6474)；二磷酸莫替沙

尼(AMG706，CAS 857876-30-3，N-(2,3-二氫-3,3-二甲基-1H-吲哚-6-基)-2-[(4-吡啶基甲基)胺基]-3-吡啶甲醯胺，描述於PCT公開案第WO 02/066470號中)；二乳酸多韋替尼(TKI258，CAS 852433-84-2)；立尼法尼(Linfanib)(ABT869，CAS 796967-16-3)；卡博替尼(Cabozantinib)(XL184，CAS 849217-68-1)；來他替尼(Lestaurtinib)(CAS 111358-88-4)；N-[5-[[[5-(1,1-二甲基乙基)-2-噁唑基]甲基]硫基]-2-噻唑基]-4-哌啶甲醯胺(BMS38703，CAS 345627-80-7)；(3R,4R)-4-胺基-1-((4-((3-甲氧苯基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)甲基)哌啶-3-醇(BMS690514)；*N*-(3,4-二氯-2-氟苯基)-6-甲氧基-7-[[(3aα,5β,6aα)-八氫-2-甲基環戊并[c]吡咯-5-基]甲氧基]-4-喹唑啉胺(XL647，CAS 781613-23-8)；4-甲基-3-[[1-甲基-6-(3-吡啶基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-基]胺基]-*N*-[3-(三氟甲基)苯基]-苯甲醯胺(BHG712，CAS 940310-85-0)；及阿柏西普(Aflibercept)(Eylea®)。

例示性抗VEGF抗體包括(但不限於)與融合瘤ATCC HB 10709所產生之單株抗VEGF抗體A4.6.1結合至相同抗原決定基的單株抗體；根據Presta等人(1997) *Cancer Res.* 57:4593-4599產生的人類化重組抗VEGF單株抗體。在一個實施例中，抗VEGF抗體為貝伐單抗(BV)，亦稱為rhuMAb VEGF或AVASTIN®。其包含突變的人類IgG1構架區及來自鼠類抗hVEGF單株抗體A.4.6.1的抗原結合性互補決定區，該鼠類抗hVEGF單株抗體A.4.6.1阻斷人類VEGF結合至其受體。貝伐單抗及其他人類化抗VEGF抗體進一步描述於2005年2月26日頒佈的美國專利第6,884,879號中。其他抗體包括如PCT公開案第WO2005/012359號、PCT公開案第WO2005/044853號中所述的G6或B20系列抗體(例如G6-31、B20-4.1)，此等專利申請案之內容以引用的方式明確併入本文中。關於其他抗體，參見美國專利第7,060,269號、第6,582,959號、第6,703,020號、第6,054,297號、WO98/45332、WO 96/30046、

WO94/10202、EP 0666868B1、美國專利申請公開案第2006009360號、第20050186208號、第20030206899號、第20030190317號、第20030203409號及第20050112126號；及Popkov等人，*Journal of Immunological Methods* 288:149-164 (2004)。其他抗體包括結合至人類VEGF上之功能性抗原決定基的彼等抗體，該功能性抗原決定基包含殘基F17、M1 8、D19、Y21、Y25、Q89、191、K1 01、E1 03及C104，或者包含殘基F17、Y21、Q22、Y25、D63、183及Q89。

在一些實施例中，抗TIM-3抗體分子(例如本文所述之抗TIM-3抗體分子)單獨或與另一免疫調節劑(例如抗LAG-3、抗PD-1或抗PD-L1抗體分子)組合、與PI3K抑制劑組合使用。在一個實施例中，PI3K抑制劑為PI3K之δ及γ同功異型物之抑制劑。可組合使用之例示性PI3K抑制劑描述於例如WO 2010/036380、WO 2010/006086、WO 09/114870、WO 05/113556、GSK 2126458、GDC-0980、GDC-0941、Sanofi XL147、XL756、XL147、PF-46915032、BKM 120、CAL-101、CAL 263、SF1126、PX-886及雙重PI3K抑制劑(例如Novartis BEZ235)。

在一些實施例中，本文所述之抗TIM-3抗體分子單獨或與另一免疫調節劑(例如抗LAG-3、抗PD-L1或抗PD-L1抗體分子)組合、與mTOR抑制劑組合使用，mTOR抑制劑為例如選自以下一或多者之一或多種mTOR抑制劑：雷帕黴素、坦羅莫司(temsirolimus)(TORISEL®)、AZD8055、BEZ235、BGT226、XL765、PF-4691502、GDC0980、SF1126、OSI-027、GSK1059615、KU-0063794、WYE-354、Palomid 529 (P529)、PF-04691502或PKI-587、地磷莫司(ridaforolimus)(正式稱為迪福莫司(deferolimus)，(1*R*,2*R*,4*S*)-4-[(2*R*)-2[(1*R*,9*S*,12*S*,15*R*,16*E*,18*R*,19*R*,21*R*,23*S*,24*E*,26*E*,28*Z*,30*S*,32*S*,35*R*)-1,18-二羥基-19,30-二甲氧基-15,17,21,23,29,35-六甲基-2,3,10,14,20-五

側氧基-11,36-二氧雜-4-氮雜三環[30.3.1.$0^{4,9}$]三十六基-16,24,26,28-四烯-12-基]丙基]-2-甲氧基環己基二甲基次膦酸鹽，亦稱為AP23573及MK8669，且描述於PCT公開案第WO 03/064383號中)；依維莫司(Afinitor®或RAD001)；雷帕黴素(AY22989，Sirolimus®)；斯馬匹莫(simapimod)(CAS 164301-51-3)；安羅莫司(emsirolimus)，(5-{2,4-雙[(3*S*)-3-甲基嗎啉-4-基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-基}-2-甲氧苯基)甲醇(AZD8055)；2-胺基-8-[反-4-(2-羥基乙氧基)環己基]-6-(6-甲氧基-3-吡啶基)-4-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8*H*)-酮(PF04691502，CAS 1013101-36-4)；及$N^2$-[1,4-二側氧基-4-[[4-(4-側氧基-8-苯基-4*H*-1苯并吡喃-2-基)嗎啉鎓-4-基]甲氧基]丁基]-L-精胺醯甘胺醯基-L-α-天冬胺醯基L-絲胺酸-,內鹽(SF1126，CAS 936487-67-1)，及XL765。

在一些實施例中，抗TIM-3抗體分子(例如本文所述之抗TIM-3抗體分子)單獨或與另一免疫調節劑(例如抗LAG-3、抗PD-1或抗PD-L1抗體分子)組合、與BRAF抑制劑(例如GSK2118436、RG7204、PLX4032、GDC-0879、PLX4720及甲苯磺酸索拉非尼(Bay 43-9006)組合使用。

在一些實施例中，抗TIM-3抗體分子(例如本文所述之抗TIM-3抗體分子)單獨或與另一免疫調節劑(例如抗LAG-3、抗PD-1或抗PD-L1抗體分子)組合、與MEK抑制劑組合使用。在一些實施例中，抗TIM-3抗體與MEK抑制劑組合用於治療癌症(例如本文所述之癌症)。在一些實施例中，組合治療之癌症係選自黑素瘤、結腸直腸癌、非小細胞肺癌、卵巢癌、乳癌、前列腺癌、胰臟癌、血液學惡性疾病或腎細胞癌。在某些實施例中，癌症包括BRAF突變(例如BRAF V600E突變)、BRAF野生型、KRAS野生型或活化KRAS突變。癌症可處於早期、中期或晚期。任何MEK抑制劑可組合使用，包括(但不限於) ARRY-142886、G02442104(亦稱為GSK1120212)、RDEA436、

RDEA119/BAY 869766、AS703026、G00039805 (亦稱為AZD-6244或司美替尼)、BIX 02188、BIX 02189、CI-1040 (PD-184352)、PD0325901、PD98059、U0126、GDC-0973 ([3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)胺基]苯基][3-羥基-3-(25)-2-哌啶基-1-氮雜環丁基]-甲酮)、G-38963、G02443714 (亦稱為AS703206)或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。MEK抑制劑之其他實例揭示於WO 2013/019906、WO 03/077914、WO 2005/121142、WO 2007/04415、WO 2008/024725及WO 2009/085983中，該等文獻之內容以引用之方式併入本文中。

在一些實施例中，抗TIM-3抗體分子(例如本文所述之抗TIM-3抗體分子)單獨或與另一免疫調節劑(例如抗LAG-3、抗PD-1或抗PD-L1抗體分子)組合、與JAK2抑制劑(例如CEP-701、INCB18424、CP-690550 (塔索替尼(tasocitinib))組合使用。

在一些實施例中，本文所述之醫藥組合物單獨或與另一免疫調節劑(例如抗LAG-3、抗PD-L1或抗PD-1抗體分子)組合、與太平洋紫杉醇或太平洋紫杉醇藥劑(例如TAXOL®)、蛋白質結合之太平洋紫杉醇(例如ABRAXANE®)組合使用。例示性太平洋紫杉醇藥劑包括(但不限於)奈米粒子白蛋白結合之太平洋紫杉醇(ABRAXANE，由Abraxis Bioscience出售)、二十二碳六烯酸結合之太平洋紫杉醇(DHA-太平洋紫杉醇，他克普辛(Taxoprexin)，由Protarga出售)、聚麩胺酸鹽結合太平洋紫杉醇(PG-太平洋紫杉醇，太平洋紫杉醇聚麩胺酸，CT-2103，XYOTAX，由Cell Therapeutic出售)、腫瘤活化前藥(TAP)、ANG105 (結合至三個太平洋紫杉醇分子之Angiopep-2，由ImmunoGen出售)、太平洋紫杉醇-EC-1 (結合至erbB2識別肽EC-1之太平洋紫杉醇；參見Li等人，*Biopolymers* (2007) 87:225-230)及葡萄糖結合之太平洋紫杉醇(例如2'-太平洋紫杉醇甲基2-葡萄哌喃糖基丁二酸酯，參見Liu等人，*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (2007) 17:617-

620)。

輻射療法可經由若干方法之一或方法組合投與，包括(但不限於)外射束療法、內輻射療法、插入物輻射、立體定向放射外科手術、全身性輻射療法、放射線療法及永久性或臨時性間質性近接療法。術語「近接療法」係指藉由在或靠近腫瘤或其他增生性組織疾病部位插入體內之空間圍束放射性材料所遞送的輻射療法。該術語意欲包括(不限於)暴露於放射性同位素(例如At-211、I-131、I-125、Y-90、Re-186、Re-188、Sm-153、Bi-212、P-32，及Lu之放射性同位素)。適用作本發明之細胞調節劑的輻射源包括固體與液體。作為非限制性實例，輻射源可為放射性核種，諸如作為固體源之I-125、I-131、Yb-169、Ir-192、作為固體源之I-125，或發出光子、β粒子、γ輻射或其他治療射線之其他放射性核種。放射性物質亦可為由任何放射性核種溶液(例如I-125或I-131溶液)製得之流體，或放射性流體可使用含有固體放射性核種(諸如Au-198、Y-90)之小粒子的適合流體漿料產生。此外，放射性核種可包含於凝膠或放射性微球中。

單獨或與另一免疫調節劑(例如抗LAG-3、抗PD-1或抗PD-L1抗體分子)組合之抗TIM-3抗體分子可與一或多種用於治療癌症之現有模式組合投與，該等現有模式包括(但不限於)：手術；輻射療法(例如外射束療法(包括三維適形輻射療法，其中設計有輻射場)、局部輻射(例如針對預選擇標靶或器官之輻射)或聚焦輻射)。聚焦輻射可選自由以下組成之群：立體定向放射外科手術、分級立體定向放射外科手術及強度調節式輻射療法。聚焦輻射可具有選自由以下組成之群的輻射源：粒子束(質子)、鈷-60 (光子)及線性加速器(x射線)，如例如WO 2012/177624中所述。

在某些實施例中，單獨或與另一免疫調節劑(例如抗LAG-3、抗PD-1或抗PD-L1抗體分子)組合的抗TIM-3抗體分子係與針對殺手細胞

免疫球蛋白樣受體的抗體(在本文中亦被稱作「抗KIR抗體」)、泛KIR抗體或抗NKG2D抗體及抗MICA抗體組合投與。在某些實施例中，本文所述之抗PD-1抗體分子與抗KIR抗體、泛KIR抗體或抗NKG2D抗體之組合係用於治療癌症，例如如本文所述之癌症(例如實體腫瘤，例如晚期實體腫瘤)。

在一個實施例中，單獨或與另一免疫調節劑(例如抗LAG-3、抗PD-1或抗PD-L1抗體分子)組合的抗TIM-3抗體分子係與細胞免疫療法(例如普羅旺(Provenge)(例如西普亮塞(Sipuleucel))組合且視情況與環磷醯胺組合投與。在某些實施例中，抗TIM-3抗體分子、普羅旺及/或環磷醯胺組合用於治療癌症，例如如本文所述之癌症(例如前列腺癌，例如晚期前列腺癌)。

在另一個實施例中，單獨或與另一免疫調節劑(例如抗LAG-3、抗PD-1或抗PD-L1抗體分子)組合的抗TIM-3抗體分子係與疫苗(例如樹突狀細胞腎癌(DC-RCC)疫苗)組合投與。在某些實施例中，抗TIM-3抗體分子與DC-RCC疫苗組合用於治療癌症，例如如本文所述之癌症(例如腎癌，例如轉移性腎細胞癌(RCC)或透明細胞腎細胞癌(CCRCC))。

在又另一個實施例中，單獨或與另一免疫調節劑(例如抗LAG-3、抗PD-1或抗PD-L1抗體)組合之抗TIM-3抗體分子係與化學療法及/或免疫療法組合投與。舉例而言，抗TIM-3抗體分子可單獨或與以下一或多者組合用於治療骨髓瘤：化學療法或其他抗癌劑(例如沙立度胺類似物，例如來那度胺)、抗PD-1抗體、腫瘤抗原脈衝樹突狀細胞、腫瘤細胞與樹突狀細胞之融合物(例如電融合物)，或用惡性漿細胞產生的免疫球蛋白個體基因型進行疫苗接種。在一個實施例中，抗-PD-1抗體分子與抗-TIM-3抗體組合用於治療骨髓瘤，例如多發性骨髓瘤。

在一個實施例中，單獨或與另一免疫調節劑(例如抗LAG-3、抗PD-1或抗PD-L1抗體分子)組合之抗TIM-3抗體分子係與化學療法組合使用以治療肺癌，例如非小細胞肺癌。在一個實施例中，抗TIM-3抗體分子聯合鉑雙重療法使用以治療肺癌。

在另一實施例中，單獨或與另一免疫調節劑(例如抗LAG-3、抗PD-1或抗PD-L1抗體)組合之抗TIM-3抗體分子係用於治療腎癌，例如腎細胞癌(RCC)(例如透明細胞腎細胞癌(CCRCC)或轉移性RCC)。抗TIM-3抗體分子可與以下中之一或多者組合投與：基於免疫之策略(例如介白素-2或干擾素-α)、靶向劑(例如VEGF抑制劑，諸如針對VEGF之單株抗體)、VEGF酪胺酸激酶抑制劑(諸如舒尼替尼、索拉非尼、阿西替尼及帕佐泮尼)；RNAi抑制劑，或VEGF信號傳導下游介體之抑制劑，例如雷帕黴素之哺乳動物標靶(mTOR)之抑制劑，例如依維莫司及坦羅莫司。

單獨或與另一免疫調節劑(例如抗LAG-3、抗PD-1或抗PD-L1抗體分子)組合用於治療胰臟癌的適合與本文所述之抗TIM-3抗體分子組合使用之治療劑之實例包括(但不限於)化學治療劑，例如太平洋紫杉醇或太平洋紫杉醇藥劑(例如太平洋紫杉醇調配物，諸如紫杉醇(TAXOL)、白蛋白穩定化奈米粒子太平洋紫杉醇調配物(例如ABRAXANE)或脂質體太平洋紫杉醇調配物)；吉西他濱(gemcitabine)(例如單獨或與AXP107-11組合之吉西他濱)；其他化學治療劑，諸如奧沙利鉑、5-氟尿嘧啶、卡培他濱(capecitabine)、盧比替康(rubitecan)、鹽酸表柔比星、NC-6004、順鉑、多烯紫杉醇(例如TAXOTERE)、絲裂黴素C、異環磷醯胺；干擾素；酪胺酸激酶抑制劑(例如EGFR抑制劑(例如埃羅替尼(erlotinib)、帕尼單抗(panitumumab)、西妥昔單抗(cetuximab)、尼妥珠單抗(nimotuzumab))；HER2/neu受體抑制劑(例如曲妥珠單抗

(trastuzumab))；雙重激酶抑制劑(例如伯舒替尼(bosutinib)、塞卡替尼(saracatinib)、拉帕替尼(lapatinib)、凡德他尼(vandetanib))；多重激酶抑制劑(例如索拉非尼、舒尼替尼、XL184、帕佐泮尼)；VEGF抑制劑(例如貝伐單抗、AV-951、布立尼布(brivanib))；放射免疫療法(例如XR303)；癌症疫苗(例如GVAX、存活素肽(survivin peptide))；COX-2抑制劑(例如塞內昔布(celecoxib))；IGF-1受體抑制劑(例如AMG 479、MK-0646)；mTOR抑制劑(例如依維莫司(everolimus)、坦羅莫司(temsirolimus))；IL-6抑制劑(例如CNTO 328)；細胞週期素依賴性激酶抑制劑(例如P276-00、UCN-01)；改變能量代謝導向型(AEMD)化合物(例如CPI-613)；HDAC抑制劑(例如伏立諾他(vorinostat))；TRAIL受體2 (TR-2)促效劑(例如康納木單抗(conatumumab))；MEK抑制劑(例如AS703026、司美替尼(selumetinib)、GSK1120212)；Raf/MEK雙重激酶抑制劑(例如RO5126766)；Notch信號傳導抑制劑(例如MK0752)；單株抗體-抗體融合蛋白(例如L19IL2)；薑黃素(curcumin)；HSP90抑制劑(例如坦螺旋黴素(tanespimycin)、STA-9090)；rIL-2；地尼介白素迪夫托斯(denileukin diftitox)；拓撲異構酶1抑制劑(例如伊立替康、PEP02)；抑制素(例如辛伐他汀(simvastatin))；因子VIIa抑制劑(例如PCI-27483)；AKT抑制劑(例如RX-0201)；低氧活化前藥(例如TH-302)；鹽酸二甲雙胍、γ-分泌酶抑制劑(例如RO4929097)；核糖核苷酸還原酶抑制劑(例如3-AP)；免疫毒素(例如HuC242-DM4)；PARP抑制劑(例如KU-0059436、維利帕尼(veliparib))；CTLA-4抑制劑(例如CP-675、206、伊匹單抗)；AdV-tk療法；蛋白酶體抑制劑(例如硼替佐米(bortezomib)(Velcade)、NPI-0052)；噻唑啶二酮(例如吡格列酮(pioglitazone))；NPC-1C；奧洛拉激酶抑制劑(Aurora kinase inhibitor)(例如R763/AS703569)、CTGF抑制劑(例如FG-3019)；siG12D LODER；及輻射療法(例如螺旋斷層放

療(tomotherapy)、立體定向輻射、質子療法)、外科手術及其組合。在某些實施例中，太平洋紫杉醇或太平洋紫杉醇藥劑與吉西他濱之組合可聯合本文所述之抗TIM-3抗體分子使用。

單獨或與另一免疫調節劑(例如抗LAG-3、抗PD-1或抗PD-L1抗體分子)組合用於治療小細胞肺癌的適合與抗TIM-3抗體分子組合使用之治療劑之實例包括(但不限於)化學治療劑，例如依託泊苷、卡鉑、順鉑、奧沙利鉑、伊立替康、拓朴替康、吉西他濱、脂質體SN-38、苯達莫司汀、替莫唑胺(temozolomide)、貝洛替康(belotecan)、NK012、FR901228、夫拉平度(flavopiridol))；酪胺酸激酶抑制劑(例如EGFR抑制劑(例如埃羅替尼、吉非替尼、西妥昔單抗、帕尼單抗)；多重激酶抑制劑(例如索拉非尼、舒尼替尼)；VEGF抑制劑(例如貝伐單抗、凡德他尼)；癌症疫苗(例如GVAX)；Bcl-2抑制劑(例如奧利默森鈉、ABT-263)；蛋白酶體抑制劑(例如硼替佐米(Velcade)、NPI-0052)、太平洋紫杉醇或太平洋紫杉醇藥劑；多烯紫杉醇；IGF-1受體抑制劑(例如AMG 479)；HGF/SF抑制劑(例如AMG 102、MK-0646)；氯喹(chloroquine)；奧洛拉激酶抑制劑(例如MLN8237)；放射免疫療法(例如TF2)；HSP90抑制劑(例如坦螺旋黴素、STA-9090)；mTOR抑制劑(例如依維莫司)；Ep-CAM-/CD3雙特異性抗體(例如MT110)；CK-2抑制劑(例如CX-4945)；HDAC抑制劑(例如貝林諾他(belinostat))；SMO拮抗劑(例如BMS 833923)；肽癌症疫苗及輻射療法(例如強度調節式輻射療法(IMRT)、次分級放射線療法、低氧導引式放射線療法)、外科手術及其組合。

單獨或與另一免疫調節劑(例如抗LAG-3、抗PD-1或抗PD-L1抗體分子)組合用於治療非小細胞肺癌的適合與抗TIM-3抗體分子組合使用之治療劑之實例包括(但不限於)化學治療劑，例如長春瑞賓、順鉑、多西他賽、培美曲塞二鈉、依託泊苷、吉西他濱、卡鉑、脂質體SN-

38、TLK286、替莫唑胺、拓朴替康、培美曲塞二鈉、阿紮胞苷、伊立替康、喃氟啶-吉美拉西-奧特拉西鉀(tegafur-gimeracil-oteracil potassium)、沙帕他濱(sapacitabine))；酪胺酸激酶抑制劑(例如EGFR抑制劑(例如埃羅替尼、吉非替尼、西妥昔單抗、帕尼單抗、萊西單抗(necitumumab)、PF-00299804、尼妥珠單抗、RO5083945)、MET抑制劑(例如PF-02341066、ARQ 197)、PI3K激酶抑制劑(例如XL147、GDC-0941)、Raf/MEK雙重激酶抑制劑(例如RO5126766)、PI3K/mTOR雙重激酶抑制劑(例如XL765)、SRC抑制劑(例如達沙替尼)、雙重抑制劑(例如BIBW 2992、GSK1363089、ZD6474、AZD0530、AG-013736、拉帕替尼、MEHD7945A、立尼法尼)、多重激酶抑制劑(例如索拉非尼、舒尼替尼、帕佐泮尼、AMG 706、XL184、MGCD265、BMS-690514、R935788)、VEGF抑制劑(例如血管內皮抑素、內皮生長抑素、貝伐單抗、西地尼布、BIBF 1120、阿西替尼、替沃紮尼、AZD2171)、癌症疫苗(例如BLP25脂質體疫苗、GVAX、重組DNA及表現L523S蛋白之腺病毒)、Bcl-2抑制劑(例如奧利默森鈉)、蛋白酶體抑制劑(例如硼替佐米、卡非唑米、NPI-0052、MLN9708)、太平洋紫杉醇或太平洋紫杉醇藥劑、多烯紫杉醇、IGF-1受體抑制劑(例如西妥木單抗、MK-0646、OSI 906、CP-751、871、BIIB022)、羥氯喹(hydroxychloroquine)、HSP90抑制劑(例如坦螺旋黴素、STA-9090、AUY922、XL888)、mTOR抑制劑(例如依維莫司、坦羅莫司、地磷莫司)、Ep-CAM-/CD3雙特異性抗體(例如MT110)、CK-2抑制劑(例如CX-4945)、HDAC抑制劑(例如MS 275、LBH589、伏立諾他、丙戊酸、FR901228)、DHFR抑制劑(例如普拉曲沙(pralatrexate))、類視黃素(例如貝瑟羅汀(bexarotene)、維甲酸(tretinoin))、抗體-藥物結合物(例如SGN-15)、雙膦酸鹽(例如唑來膦酸(zoledronic acid))、癌症疫苗(例如貝拉金普-L (belagenpumatucel-

L)、低分子量肝素(LMWH)(例如亭紮肝素(tinzaparin)、依諾肝素(enoxaparin))、GSK1572932A、褪黑激素(melatonin)、乳鐵蛋白(talactoferrin)、地美司鈉(dimesna)、拓撲異構酶抑制劑(例如胺柔比星(amrubicin)、依託泊苷、卡倫特星(karenitecin))、奈非那韋(nelfinavir)、西侖吉肽(cilengitide)、ErbB3抑制劑(例如MM-121、U3-1287)、存活素抑制劑(例如YM155、LY2181308)、甲磺酸艾日布林(eribulin mesylate)、COX-2抑制劑(例如塞內昔布(celecoxib))、派非格司亭(pegfilgrastim)、Polo樣激酶1抑制劑(例如BI 6727)、TRAIL受體2(TR-2)促效劑(例如CS-1008)、CNGRC肽(SEQ ID NO: 225)-TNFα結合物、二氯乙酸酯(DCA)、HGF抑制劑(例如SCH 900105)、SAR240550、PPAR-γ促效劑(例如CS-7017)、γ分泌酶抑制劑(例如RO4929097)、表觀遺傳療法(例如5-阿紮胞苷)、硝化甘油、MEK抑制劑(例如AZD6244)、細胞週期素依賴性激酶抑制劑(例如UCN-01)、膽固醇-Fus1、抗微管蛋白藥劑(例如E7389)、法呢基-OH-轉移酶抑制劑(例如洛那法尼(lonafarnib))、免疫毒素(例如BB-10901、SS1(dsFv)PE38)、方達珀魯(fondaparinux)、血管中斷劑(例如AVE8062)、PD-L1抑制劑(例如MDX-1105、MDX-1106)、β-葡聚糖、NGR-hTNF、EMD 521873、MEK抑制劑(例如GSK1120212)、埃坡黴素(epothilone)類似物(例如伊沙匹隆(ixabepilone))、驅動蛋白紡錘體抑制劑(kinesin-spindle inhibitor)(例如4SC-205)、端粒靶向劑(例如KML-001)、P70路徑抑制劑(例如LY2584702)、AKT抑制劑(例如MK-2206)、血管生成抑制劑(例如來那度胺)、Notch信號傳導抑制劑(例如OMP-21M18)、輻射療法、外科手術及其組合。

單獨或與另一免疫調節劑(例如抗LAG-3、抗PD-1或抗PD-L1抗體分子)組合用於治療卵巢癌的適合與抗TIM-3抗體分子組合使用之治療劑之實例包括(但不限於)化學治療劑(例如太平洋紫杉醇或太平洋紫杉

醇藥劑、多烯紫杉醇、卡鉑、吉西他濱、小紅莓、拓朴替康、順鉑、伊立替康、TLK286、異環磷醯胺、奧拉帕尼、奧沙利鉑、美法侖、培美曲塞二鈉、SJG-136、環磷醯胺、依託泊苷、地西他濱)；胃內激素拮抗劑(例如AEZS-130)、免疫療法(例如APC8024、奧戈伏單抗(oregovomab)、OPT-821)、酪胺酸激酶抑制劑(例如EGFR抑制劑(例如埃羅替尼)、雙重抑制劑(例如E7080)、多重激酶抑制劑(例如AZD0530、JI-101、索拉非尼、舒尼替尼、帕佐泮尼)、ON 01910.Na)、VEGF抑制劑(例如貝伐單抗、BIBF 1120、西地尼布、AZD2171)、PDGFR抑制劑(例如IMC-3G3)、太平洋紫杉醇、拓撲異構酶抑制劑(例如卡倫特星、伊立替康)、HDAC抑制劑(例如丙戊酸鹽、伏立諾他)、葉酸受體抑制劑(例如伐吐珠單抗(farletuzumab))、血管生成素抑制劑(例如AMG 386)、埃坡黴素類似物(例如伊沙匹隆)、蛋白酶體抑制劑(例如卡非唑米(carfilzomib))、IGF-1受體抑制劑(例如OSI 906、AMG 479)、PARP抑制劑(例如維利帕尼(veliparib)、AG014699、依尼帕瑞(iniparib)、MK-4827)、奧洛拉激酶抑制劑(例如MLN8237、ENMD-2076)、血管生成抑制劑(例如來那度胺)、DHFR抑制劑(例如普拉曲沙)、放射性免疫治療劑(例如Hu3S193)、抑制素(例如洛伐他汀)、拓撲異構酶1抑制劑(例如NKTR-102)、癌症疫苗(例如p53合成長肽疫苗、自體性OC-DC疫苗)、mTOR抑制劑(例如坦羅莫司、依維莫司)、BCR/ABL抑制劑(例如伊馬替尼)、ET-A受體拮抗劑(例如ZD4054)、TRAIL受體2 (TR-2)促效劑(例如CS-1008)、HGF/SF抑制劑(例如AMG 102)、EGEN-001、Polo樣激酶1抑制劑(例如BI 6727)、γ分泌酶抑制劑(例如RO4929097)、Wee-1抑制劑(例如MK-1775)、抗微管蛋白藥劑(例如長春瑞賓、E7389)、免疫毒素(例如地尼介白素迪夫托斯(denileukin diftitox))、SB-485232、血管中斷劑(例如AVE8062)、整合素抑制劑(例如EMD 525797)、驅動蛋白紡錘體抑制

劑(例如4SC-205)、雷利米得(revlimid)、HER2抑制劑(例如MGAH22)、ErrB3抑制劑(例如MM-121)、輻射療法；及其組合。

在一個例示性實施例中，單獨或與另一免疫調節劑(例如抗LAG-3、抗PD-1或抗PD-L1抗體分子)組合的抗TIM-3抗體分子單獨或與以下中之一或多者組合用於治療骨髓瘤：化學療法或其他抗癌劑(例如沙立度胺類似物，例如來那度胺)、HSCT (Cook, R. (2008) *J Manag Care Pharm.* 14(增刊7):19-25)、抗TIM-3抗體(Hallett, WHD等人(2011) *J of American Society for Blood and Marrow Transplantation* 17(8):1133-145)、腫瘤抗原脈衝樹突狀細胞、腫瘤細胞與樹突狀細胞之融合物(例如電融合物)，或用惡性漿細胞產生的免疫球蛋白個體基因型進行疫苗接種(回顧於Yi, Q. (2009) *Cancer J.* 15(6):502-10中)。

在又另一個實施例中，單獨或與另一免疫調節劑(例如抗LAG-3、抗PD-1或抗PD-L1抗體分子)組合之抗TIM-3抗體分子用於治療腎癌，例如腎細胞癌(RCC)或轉移性RCC。抗TIM-3抗體分子可與以下中之一或多者組合投與：基於免疫之策略(例如介白素-2或干擾素-α)、靶向劑(例如VEGF抑制劑，諸如針對VEGF之單株抗體，例如貝伐單抗(Rini, B.I.等人 (2010) *J. Clin. Oncol.* 28(13):2137-2143))；VEGF酪胺酸激酶抑制劑，諸如舒尼替尼、索拉非尼、阿西替尼及帕佐泮尼(回顧於Pal. S.K.等人 (2014) *Clin. Advances in Hematology & Oncology* 12(2):90-99中))；RNAi抑制劑)，或VEGF信號傳導下游介體之抑制劑，例如雷帕黴素之哺乳動物標靶(mTOR)之抑制劑，例如依維莫司及坦羅莫司(Hudes, G.等人 (2007) *N. Engl. J. Med.* 356(22):2271-2281；Motzer, R.J.等人 (2008) *Lancet* 372: 449-456)。

根據本發明，單獨或與另一免疫調節劑(例如抗LAG-3、抗PD-1或抗PD-L1抗體分子)組合用於治療慢性骨髓性白血病(AML)的適合與本文所述抗TIM-3抗體分子組合使用之治療劑之實例包括(但不限於)

化學治療劑(例如阿糖胞苷、羥基脲、氯法拉濱、美法侖、噻替派、氟達拉賓、白消安、依託泊苷、蛹蟲草菌素(cordycepin)、噴司他丁、卡培他濱、阿紮胞苷、環磷醯胺、克拉屈濱、拓朴替康)、酪胺酸激酶抑制劑(例如BCR/ABL抑制劑(例如伊馬替尼、尼羅替尼)、ON 01910.Na、雙重抑制劑(例如達沙替尼、伯舒替尼)、多重激酶抑制劑(例如DCC-2036、普納替尼、索拉非尼、舒尼替尼、RGB-286638))、干擾素α、類固醇、細胞凋亡劑(例如奧馬他辛美匹辛(omacetaxine mepesuccinat)、免疫療法(例如同種異體CD4+記憶Th1樣T細胞/微粒結合之抗CD3/抗CD28、自體性細胞激素誘導性殺手細胞(CIK)、AHN-12)、CD52靶向劑(例如阿侖單抗)、HSP90抑制劑(例如坦螺旋黴素、STA-9090、AUY922、XL888)、mTOR抑制劑(例如依維莫司)、SMO拮抗劑(例如BMS 833923)、核糖核苷酸還原酶抑制劑(例如3-AP)、JAK-2抑制劑(例如INCB018424)、羥氯喹、類視黃素(例如非瑞替尼(fenretinide))、細胞週期素依賴性激酶抑制劑(例如UCN-01)、HDAC抑制劑(例如貝林諾他(belinostat)、伏立諾他、JNJ-26481585)、PARP抑制劑(例如維利帕尼(veliparib))、MDM2拮抗劑(例如RO5045337)、奧洛拉B激酶抑制劑(例如TAK-901)、放射免疫療法(例如鋼-225標記之抗CD33抗體HuM195)、刺蝟抑制劑(例如PF-04449913)、STAT3抑制劑(例如OPB-31121)、KB004、癌症疫苗(例如AG858)、骨髓移植、幹細胞移植、輻射療法及其組合。

單獨或與另一免疫調節劑(例如抗LAG-3、抗PD-1或抗PD-L1抗體分子)組合用於治療慢性淋巴細胞性白血病(CLL)的適合與抗TIM-3抗體分子組合使用之治療劑之實例包括(但不限於)化學治療劑(例如氟達拉賓、環磷醯胺、小紅莓、長春新鹼、苯丁酸氮芥、苯達莫司汀、苯丁酸氮芥、白消安、吉西他濱、美法侖、噴司他丁、米托蒽醌、5-氮雜胞苷、培美曲唑二鈉)、酪胺酸激酶抑制劑(例如EGFR抑制劑(例如

埃羅替尼)、BTK抑制劑(例如PCI-32765)、多重激酶抑制劑(例如MGCD265、RGB-286638)、CD-20靶向劑(例如利妥昔單抗、奧伐木單抗、RO5072759、LFB-R603)、CD52靶向劑(例如阿侖單抗)、潑尼龍(prednisolone)、阿法達貝泊汀(darbepoetin alfa)、來那度胺、Bcl-2抑制劑(例如ABT-263)、免疫療法(例如同種異體CD4+記憶Th1樣T細胞/微粒結合之抗CD3/抗CD28、自體性細胞激素誘導性殺手細胞(CIK))、HDAC抑制劑(例如伏立諾他、丙戊酸、LBH589、JNJ-26481585、AR-42)、XIAP抑制劑(例如AEG35156)、CD-74靶向劑(例如米拉珠單抗(milatuzumab))、mTOR抑制劑(例如依維莫司)、AT-101、免疫毒素(例如CAT-8015、抗Tac(Fv)-PE38 (LMB-2))、CD37靶向劑(例如TRU-016)、放射免疫療法(例如131-托西莫單抗(131-tositumomab))、羥氯喹、哌立福新、SRC抑制劑(例如達沙替尼)、沙立度胺、PI3K δ抑制劑(例如CAL-101)、類視黃素(例如非瑞替尼)、MDM2拮抗劑(例如RO5045337)、普樂沙福(plerixafor)、奧洛拉激酶抑制劑(例如MLN8237、TAK-901)、蛋白酶體抑制劑(例如硼替佐米)、CD-19靶向劑(例如MEDI-551、MOR208)、MEK抑制劑(例如ABT-348)、JAK-2抑制劑(例如INCB018424)、低氧活化前藥(例如TH-302)、太平洋紫杉醇或太平洋紫杉醇藥劑、HSP90抑制劑、AKT抑制劑(例如MK2206)、HMG-CoA抑制劑(例如辛伐他汀(simvastatin))、GNKG186、輻射療法、骨髓移植、幹細胞移植及其組合。

單獨或與另一免疫調節劑(例如抗LAG-3、抗PD-1或抗PD-L1抗體分子)組合用於治療急性淋巴細胞性白血病(ALL)的適合與本文所述抗TIM-3抗體分子組合使用之治療劑之實例包括(但不限於)化學治療劑(例如潑尼龍、地塞米松、長春新鹼、天冬醯胺酸酶、道諾黴素、環磷醯胺、阿糖胞苷、依託泊苷、硫鳥嘌呤、巰基嘌呤、氯法拉濱、脂質體安納黴素(liposomal annamycin)、白消安、依託泊苷、卡培他

濱、地西他濱、阿紮胞苷、拓朴替康、替莫唑胺)、酪胺酸激酶抑制劑(例如BCR/ABL抑制劑(例如伊馬替尼、尼羅替尼)、ON 01910.Na、多重激酶抑制劑(例如索拉非尼))、CD-20靶向劑(例如利妥昔單抗)、CD52靶向劑(例如阿侖單抗)、HSP90抑制劑(例如STA-9090)、mTOR抑制劑(例如依維莫司、雷帕黴素)、JAK-2抑制劑(例如INCB018424)、HER2/neu受體抑制劑(例如曲妥珠單抗)、蛋白酶體抑制劑(例如硼替佐米)、甲胺喋呤、天冬醯胺酸酶、CD-22靶向劑(例如依帕珠單抗(epratuzumab)、伊諾妥珠單抗(inotuzumab))、免疫療法(例如自體性細胞激素誘導性殺手細胞(CIK)、AHN-12)、布林莫單抗(blinatumomab)、細胞週期素依賴性激酶抑制劑(例如UCN-01)、CD45靶向劑(例如BC8)、MDM2拮抗劑(例如RO5045337)、免疫毒素(例如CAT-8015、DT2219ARL)、HDAC抑制劑(例如JNJ-26481585)、JVRS-100、太平洋紫杉醇或太平洋紫杉醇藥劑、STAT3抑制劑(例如OPB-31121)、PARP抑制劑(例如維利帕尼(veliparib))、EZN-2285、輻射療法、類固醇、骨髓移植、幹細胞移植或其組合。

單獨或與另一免疫調節劑(例如抗LAG-3、抗PD-1或抗PD-L1抗體分子)組合用於治療急性骨髓白血病(AML)的適合與本文所述之抗TIM-3抗體分子組合使用之治療劑之實例包括(但不限於)化學治療劑(例如阿糖胞苷、道諾黴素、艾達黴素、氯法拉濱、地西他濱、沃薩洛辛(vosaroxin)、阿紮胞苷、氯法拉濱、病毒唑(ribavirin)、CPX-351、曲奧舒凡、艾西拉濱(elacytarabine)、阿紮胞苷)、酪胺酸激酶抑制劑(例如BCR/ABL抑制劑(例如伊馬替尼、尼羅替尼)、ON 01910.Na、多重激酶抑制劑(例如米哚妥林(midostaurin)、SU 11248、喹雜替尼(quizartinib)、索拉菲尼))、免疫毒素(例如吉妥珠單抗奧唑米星)、DT388IL3融合蛋白、HDAC抑制劑(例如伏立諾他、LBH589)、普樂沙福、mTOR抑制劑(例如依維莫司)、SRC抑制劑(例

如達沙替尼)、HSP90抑制劑(例如STA-9090)、類視黃素(例如貝瑟羅汀、奧洛拉激酶抑制劑(例如BI 811283)、JAK-2抑制劑(例如INCB018424)、Polo樣激酶抑制劑(例如BI 6727)、塞那生(cenersen)、CD45靶向劑(例如BC8)、細胞週期素依賴性激酶抑制劑(例如UCN-01)、MDM2拮抗劑(例如RO5045337)、mTOR抑制劑(例如依維莫司)、LY573636-鈉、ZRx-101、MLN4924、來那度胺、免疫療法(例如AHN-12)、組織胺二鹽酸鹽、輻射療法、骨髓移植、幹細胞移植及其組合。

單獨或與另一免疫調節劑(例如抗LAG-3、抗PD-1或抗PD-L1抗體分子)組合用於治療多發性骨髓瘤(MM)的適合與本文所述抗TIM-3抗體分子組合使用之治療劑之實例包括(但不限於)化學治療劑(例如美法侖、阿米福汀、環磷醯胺、小紅莓、氯法拉濱、苯達莫司汀、氟達拉賓、阿黴素、SyB L-0501)、沙立度胺、來那度胺、地塞米松、潑尼松、泊利度胺、蛋白酶體抑制劑(例如硼替佐米、卡非唑米、MLN9708)、癌症疫苗(例如GVAX)、CD-40靶向劑(例如SGN-40、CHIR-12.12)、哌立福新、唑來膦酸、免疫療法(例如MAGE-A3、NY-ESO-1、HuMax-CD38)、HDAC抑制劑(例如伏立諾他、LBH589、AR-42)、阿普利定(aplidin)、細胞週期素依賴性激酶抑制劑(例如PD-0332991、戴那西里(dinaciclib))、三氧化二砷、CB3304、HSP90抑制劑(例如KW-2478)、酪胺酸激酶抑制劑(例如EGFR抑制劑(例如西妥昔單抗)、多重激酶抑制劑(例如AT9283))、VEGF抑制劑(例如貝伐單抗)、普樂沙福、MEK抑制劑(例如AZD6244)、IPH2101、阿托伐他汀、免疫毒素(例如BB-10901)、NPI-0052、放射性免疫治療劑(例如釔Y 90異貝莫單抗泰澤坦(ibritumomab tiuxetan))、STAT3抑制劑(例如OPB-31121)、MLN4924、奧洛拉激酶抑制劑(例如ENMD-2076)、IMGN901、ACE-041、CK-2抑制劑(例如CX-4945)、輻射療法、骨髓

移植、幹細胞移植及其組合。

單獨或與另一免疫調節劑(例如抗LAG-3、抗PD-1或抗PD-L1抗體分子)組合用於治療前列腺癌的適合與抗TIM-3抗體分子組合使用之治療劑之實例包括(但不限於)化學治療劑(例如多烯紫杉醇、卡鉑、氟達拉賓)、阿比特龍(abiraterone)、激素療法(例如氟他胺(flutamide)、比卡魯胺(bicalutamide)、尼魯胺(nilutamide)、乙酸環丙孕酮(cyproterone acetate)、酮康唑(ketoconazole)、胺魯米特(aminoglutethimide)、阿巴瑞克(abarelix)、地加瑞克(degarelix)、亮丙立德(leuprolide)、戈舍瑞林(goserelin)、曲普瑞林(triptorelin)、布舍瑞林(buserelin))、酪胺酸激酶抑制劑(例如雙重激酶抑制劑(例如拉帕替尼)、多重激酶抑制劑(例如索拉非尼、舒尼替尼))、VEGF抑制劑(例如貝伐單抗)、TAK-700、癌症疫苗(例如BPX-101、PEP223)、來那度胺、TOK-001、IGF-1受體抑制劑(例如西妥木單抗(cixutumumab))、TRC105、奧洛拉A激酶抑制劑(例如MLN8237)、蛋白酶體抑制劑(例如硼替佐米)、OGX-011、放射免疫療法(例如HuJ591-GS)、HDAC抑制劑(例如丙戊酸、SB939、LBH589)、羥氯喹、mTOR抑制劑(例如依維莫司)、乳酸多韋替尼、二吲哚甲烷、依法韋侖(efavirenz)、OGX-427、染料木素(genistein)、IMC-3G3、巴氟替尼(bafetinib)、CP-675,206、輻射療法、外科手術或其組合。

單獨或與另一免疫調節劑(例如抗LAG-3、抗PD-L1或抗PD-1抗體分子)組合用於治療HNSCC的適合與抗TIM-3抗體分子組合使用之治療劑之實例包括(但不限於)如本文所述之化合物A8 (或PCT公開案第WO2010/029082號中所述之化合物)及西妥昔單抗(例如艾必妥(Erbitux)，由BMS出售)中之一或兩者。在一些實施例中，治療劑(例如化合物A8或與A8相關的化合物)為PI3K調節劑，例如PI3K抑制劑。在一些實施例中，治療劑(例如西妥昔單抗)調節(例如抑制) EGFR。

在一些實施例中，相較於對照細胞或參考值，癌症具有或經鑑定具有提高的PI3K或EGFR含量或活性。

單獨或與另一免疫調節劑（例如抗LAG-3、抗PD-L1或抗PD-1抗體分子）組合用於治療胃癌(例如高MSI及/或呈EBV+之胃癌)的適合與抗TIM-3抗體分子組合使用之治療劑之實例包括(但不限於)如本文所述之化合物A8（或PCT公開案第WO2010/029082號中所述之化合物)。在一些實施例中，治療劑(例如化合物A8或與A8相關的化合物)為PI3K調節劑，例如PI3K抑制劑。在一些實施例中，相較於對照細胞或參考值，癌症具有或經鑑定具有提高的PI3K含量或活性。

單獨或與另一免疫調節劑(例如抗LAG-3、抗PD-L1或抗PD-1抗體分子)組合用於治療胃癌(例如高MSI及/或RNF43不活化胃癌)的適合與抗TIM-3抗體分子組合使用之治療劑之實例包括(但不限於)如本文所述之化合物A28（或PCT公開案第WO2010/101849號中所述之化合物)。在一些實施例中，治療劑(例如化合物A28或與A28相關的化合物)為箭豬調節劑，例如抑制劑。在一些實施例中，相較於對照細胞或參考值，癌症具有或經鑑別具有提高的箭豬含量或活性。

單獨或與另一免疫調節劑(例如抗LAG-3、抗PD-L1或抗PD-1抗體分子)組合用於治療GI基質腫瘤(GIST)的適合與抗TIM-3抗體分子組合使用之治療劑之實例包括(但不限於)如本文所述之化合物A16（或PCT公開案第WO1999/003854號中所述之化合物)。在一些實施例中，治療劑(例如化合物A16或與A16相關的化合物)為酪胺酸激酶之調節劑，例如抑制劑。在一些實施例中，相較於對照細胞或參考值，癌症具有或經測定具有提高的酪胺酸激酶含量或活性。

單獨或與另一免疫調節劑(例如抗LAG-3、抗PD-L1或抗PD-1抗體分子)組合用於治療NSCLC（例如鱗狀或腺癌)的適合與抗TIM-3抗體分子組合使用之治療劑之實例包括(但不限於)如本文所述之化合物

A17 (或美國專利第7,767,675號及第8,420,645號中所述之化合物)及如本文所述之化合物A23 (或PCT公開案第WO2003/077914號中所述之化合物)中之一或兩者。在一些實施例中，化合物(例如化合物A17或與A17相關的化合物)調節(例如抑制) c-MET。在一些實施例中，化合物(例如化合物A23或與A23相關的化合物)調節(例如抑制) Alk。在一些實施例中，相較於對照細胞或參考值，癌症具有或經測定具有c-MET或Alk中之一或兩者的提高之含量或活性。在一些實施例中，癌症具有或經鑑別具有EGFR中之突變。

單獨或與另一免疫調節劑(例如抗LAG-3、抗PD-L1或抗PD-1抗體分子)組合用於治療黑色素瘤(例如NRAS黑色素瘤)的適合與抗TIM-3抗體分子組合使用之治療劑之實例包括(但不限於)如本文所述之化合物A24 (或美國專利第8,415,355號及第8,685,980號中所述之化合物)及如本文所述之化合物A34 (或PCT公開案第WO2003/077914號中所述之化合物)中之一或兩者。在一些實施例中，化合物(例如化合物A24或與A24相關的化合物))調節(例如抑制) JAK及CDK4/6中之一或多者。在一些實施例中，化合物(例如化合物A34或與A34相關的化合物)調節(例如抑制) MEK。在一些實施例中，相較於對照細胞或參考值，癌症具有或經鑑別具有JAK、CDK4/6及MEK中之一或多者的提高之含量或活性。

單獨或與另一免疫調節劑(例如抗LAG-3、抗PD-L1或抗PD-1抗體分子)組合用於治療黑色素瘤(例如NRAS黑色素瘤)的適合與抗TIM-3抗體分子組合使用之治療劑之實例包括(但不限於)如本文所述之化合物A29 (或PCT公開案第WO2011/025927號中所述之化合物)及如本文所述之化合物A34 (或PCT公開案第WO2003/077914號中所述之化合物)中之一或兩者。在一些實施例中，化合物(例如化合物A29或與A29相關的化合物)調節(例如抑制) BRAF。在一些實施例中，化合物(例

如化合物A34或與A34相關的化合物)調節(例如抑制) MEK。在一些實施例中，相較於對照細胞或參考值，癌症具有或經鑑別具有BRAF及MEK中之一或兩者的提高之含量或活性。

單獨或與另一免疫調節劑(例如抗LAG-3、抗PD-L1或抗PD-1抗體分子)組合用於治療鱗狀NSCLC的適合與抗TIM-3抗體分子組合使用之治療劑之實例包括(但不限於)如本文所述之化合物A5 (或美國專利第8,552,002號中所述之化合物)。在一些實施例中，化合物(例如化合物A5或與A5相關的化合物)調節(例如抑制) FGFR。在一些實施例中，相較於對照細胞或參考值，癌症具有或經鑑別具有提高的FGFR含量或活性。

單獨或與另一免疫調節劑(例如抗LAG-3、抗PD-L1或抗PD-1抗體分子)組合用於治療結腸直腸癌的適合與抗TIM-3抗體分子組合使用之治療劑之實例包括(但不限於)如本文所述之化合物A29 (或PCT公開案第WO2011/025927號中所述之化合物)及西妥昔單抗(例如艾必妥(Erbitux)，由BMS出售)中之一或兩者。在一些實施例中，治療劑(例如化合物A29或與A29相關的化合物)調節(例如抑制) BRAF。在一些實施例中，治療劑(例如西妥昔單抗)調節(例如抑制) EGFR。在一些實施例中，相較於對照細胞或參考值，癌症具有或經鑑別具有提高的BRAF或EGFR含量或活性。

本發明亦提供一種用化合物A8、西妥昔單抗及TIM-3抗體分子(視情況與PD-1抗體分子或LAG-3抗體分子組合)治療癌症之方法。在一些實施例中，首先用化合物A8及西妥昔單抗治療患者。此治療持續一定時間量，例如預定的時間量，例如約1、2、4、6、8、10或12個月。隨後，投與TIM-3抗體分子(視情況與PD-1抗體分子或LAG-3抗體分子組合)。TIM-3抗體可視情況與西妥昔單抗組合投與。

在一些實施例中，首先用化合物A8、西妥昔單抗及TIM-3抗體分

子(視情況與PD-1抗體分子或LAG-3抗體分子組合)中之所有三者治療患者。此治療繼續一定時間量，例如預定時間量，例如約6、8、10或12個月。隨後，可逐漸減少化合物A8及/或西妥昔單抗，使得維持階段包含用TIM-3抗體分子(例如作為單一療法，或與PD-1抗體分子或LAG-3抗體分子組合)，而非化合物A8或西妥昔單抗進行治療。

在其他實施例中，在治療開始時依序給予三種化合物(化合物A8、西妥昔單抗及PD-1抗體分子(視情況與TIM-3抗體分子或LAG-3抗體分子組合))。舉例而言，可如上文所述，首先給予化合物A8及西妥昔單抗。隨後，將TIM-3抗體分子(視情況與PD-1抗體分子或LAG-3抗體分子組合)添加至療程中。隨後，可如上文所述逐漸減少化合物A8及/或西妥昔單抗。

針對三種(或超過三種)藥劑療法之例示性劑量如下。TIM-3抗體分子可以例如約1至40 mg/kg (例如1至30 mg/kg，例如約5至25 mg/kg，約10至20 mg/kg，約1至5 mg/kg，或約3 mg/kg)之劑量投與。在一些實施例中，化合物A8係以約200-300、300-400或200-400 mg之劑量投與。在一些實施例中，西妥昔單抗係以400 mg/m$^2$初始劑量靜脈內輸注120分鐘，隨後以每週250 mg/m$^2$輸注60分鐘來投與。在實施例中，化合物A8、西妥昔單抗及TIM-3抗體分子中之一或多者的投與劑量低於該藥劑作為單一療法通常所投與的劑量，例如比該藥劑作為單一療法通常所投與之劑量低約0-10%、10-20%、20-30%、30-40%、40-50%、50-60%、60-70%、70-80%或80-90%。在實施例中，化合物A8、西妥昔單抗及TIM-3抗體分子中之一或多者投與的劑量低於本段落中所述藥劑的劑量，例如比本段落中所述藥劑的劑量低約0-10%、10-20%、20-30%、30-40%、40-50%、50-60%、60-70%、70-80%或80-90%。在某些實施例中，當化合物A8與西妥昔單抗及TIM-3抗體分子中之一或兩者組合投與時達成抑制(例如生長抑制)所必需的化合物

A8之濃度比個別投與化合物A8時低。在某些實施例中，當西妥昔單抗與化合物A8及TIM-3抗體分子中之一或兩者組合投與時達成抑制(例如生長抑制)所必需的西妥昔單抗之濃度比個別投與西妥昔單抗時低。在某些實施例中，當TIM-3抗體分子與西妥昔單抗及化合物A8中之一或兩者組合投與時達成抑制(例如生長抑制)所必需的TIM-3抗體分子之濃度比個別投與TIM-3抗體分子時低。

本文另外揭示一種用抗TIM-3抗體分子單獨或與另一免疫調節劑(例如抗LAG-3、抗PD-L1或抗PD-1抗體分子)及靶向抗癌劑(例如靶向一或多種蛋白質之藥劑)之組合治療癌症的方法。在一些實施例中，首先投與抗TIM-3抗體分子(及視情況存在之其他免疫調節劑)，其次投與靶向抗癌劑。投與抗TIM-3抗體分子與靶向抗癌劑之間的時間長度可為例如10、20或30分鐘，1、2、4、6或12小時，或1、2、3、4、5、6或7天，或此範圍內之任何時間段。在某些實施例中，抗TIM-3抗體分子重複投與一段時間(例如1、2、3、4、5或6天，或1、2、4、8、12、16或20週，或此範圍內之任何時間段)，隨後投與靶向抗癌劑。在其他實施例中，抗TIM-3抗體分子與靶向抗癌劑實質上同時投與。

*治療感染性疾病之方法*

本發明之其他方法用於治療已暴露於特定毒素或病原體之患者。至少基於本文實例，抗TIM-3抗體可刺激NK細胞介導殺死靶細胞且可增強CD4+ T細胞之IFN-γ分泌及增殖。因此，在某些實施例中，本文所述之抗TIM-3抗體分子適用於刺激針對感染媒介物之免疫反應。因此，本發明之另一態樣提供一種治療個體之感染性疾病之方法，其包含向該個體投與抗TIM-3抗體分子，從而治療該個體之感染性疾病。治療感染(例如急性及/或慢性)中時，除刺激天然宿主免疫防禦感染以外或代替該刺激，抗TIM-3抗體分子之投與可與習知療法組

合。天然宿主免疫防禦感染包括(但不限於)發炎、發熱、抗體介導之宿主防禦、T淋巴細胞介導之宿主防禦(包括淋巴激素分泌及細胞毒性T細胞(特別是在病毒感染期間)、補體介導之溶胞及助噬作用(經促進之吞噬作用)，及吞噬作用。抗TIM-3抗體分子再活化功能異常T細胞之能力適用於治療慢性感染，特定言之，細胞介導之免疫性對於完全恢復具有重要作用之彼等慢性感染。

本文所述之某些方法用於治療已暴露於特定毒素或病原體之患者。一些態樣提供治療個體之感染性疾病的方法，包含向該個體投與抗TIM-3抗體分子，從而治療該個體之感染性疾病。

類似於其對腫瘤之應用(如前一章節中所論述)，在實施例中，抗TIM-3抗體分子可單獨或作為佐劑與疫苗組合使用，以刺激針對例如病原體或毒素的免疫反應。此治療方法可特別適用之病原體之實例包括當前無有效疫苗之病原體或習知疫苗不完全有效之病原體。此等病原體包括(但不限於) HIV、肝炎(A、B及C)、流感、疱疹、梨形鞭毛蟲屬(Giardia)、瘧疾、利什曼原蟲屬(Leishmania)、金黃色葡萄球菌(Staphylococcus aureus)、綠膿桿菌(Pseudomonas Aeruginosa)。抗TIM-3抗體分子療法亦適用於諸如HIV之媒介物所確立的感染，在感染過程中，該等媒介物呈遞變異之抗原。

因此，在一些實施例中，抗TIM-3抗體分子係用於治療已感染或處於感染風險中的個體。感染係指例如可歸因於繁殖於宿主體內之大量外來生物體或媒介物之存在的疾病或病狀。感染通常涉及感染性生物體或媒介物突破正常黏膜或其他組織障壁。已感染的個體為個體體內存在客觀上可量測之感染性生物體或媒介物的個體。處於感染風險中之個體為傾向於出現感染之個體。此個體可包括例如已知或懷疑暴露於感染性生物體或媒介物的個體。處於感染風險中之個體亦可包括患有與針對感染性生物體或媒介物建立免疫反應之能力減弱有關之病

狀的個體，例如患有先天性或後天性免疫缺乏的個體、正經歷輻射療法或化學療法的個體、燒傷個體、創傷性損傷個體、正經歷外科手術或其他侵入性醫學或牙科程序的個體。

基於所涉及感染性生物體或媒介物之類別，感染大體上分類為細菌、病毒、真菌或寄生蟲感染。其他不常見的感染類型包括例如涉及以下的感染：立克次體屬(rickettsiae)、黴漿菌(mycoplasmas)，及引起綿羊瘙癢病(scrapie)、狂牛病(bovine spongiform encephalopthy，BSE)及朊病毒疾病(例如庫魯病(kuru)及克羅伊茨費爾特-傑科布疾病(Creutzfeldt-Jacob disease))的媒介物。引起感染之細菌、病毒、真菌及寄生蟲之實例在此項技術中已熟知。感染可為急性、亞急性、慢性或潛伏的，且其可為局部或全身的。此外，在宿主中之感染性生物體或媒介物生命週期之至少一個階段期間，感染可主要為細胞內或細胞外感染。

*病毒*

已發現可引起人類感染的病毒實例包括(但不限於)逆轉錄病毒科(Retroviridae)(例如人類免疫缺乏病毒，諸如HIV-1 (亦稱為HTLV-III)、HIV-2、LAV或HTLV-III/LAV，或HIV-III，及其他分離株，諸如HIV-LP；小核糖核酸病毒科(Picornaviridae)(例如脊髓灰質炎病毒、A型肝炎病毒、腸病毒、人類柯沙奇病毒(human Coxsackie viruses)、鼻病毒、埃可病毒(echoviruses))；杯狀病毒科(Calciviridae)(例如引起胃腸炎之病毒株)；披膜病毒科(例如馬腦炎病毒、風疹病毒)；黃病毒科(Flaviviridae)(例如登革熱病毒(dengue viruses)、腦炎病毒、黃熱病病毒)；冠狀病毒科(例如冠狀病毒)；彈狀病毒科(Rhabdoviridae)(例如水皰性口炎病毒、狂犬病病毒)；絲狀病毒科(Filoviridae)(例如埃博拉病毒(ebola viruses))；副黏病毒科(Paramyxoviridae)(例如副流感病毒、腮腺炎病毒、麻疹病毒、呼吸道合胞病毒)；正黏病毒科

(Orthomyxoviridae)(例如流感病毒)、布尼亞病毒科(Bungaviridae)(例如漢坦病毒(Hantaan viruses)、斑嘎病毒(bunga viruses)、白蛉熱病毒(phleboviruses)及奈諾病毒(Nairo viruses))；沙狀病毒科(Arenaviridae)(出血熱病毒)；呼腸孤病毒科(Reoviridae)(例如呼腸孤病毒、環狀病毒及輪狀病毒)；雙股核醣酸病毒科(Birnaviridae)；肝DNA病毒科(Hepadnaviridae)(B型肝炎病毒)；細小病毒科(Parvoviridae)(小病毒)；乳多空病毒科(Papovaviridae)(乳頭狀瘤病毒、多瘤病毒)；腺病毒科(Adenoviridae)(大部分腺病毒)；疱疹病毒科(Herpesviridae)(單純性疱疹病毒(HSV) 1及2、水痘帶狀疱疹病毒、巨細胞病毒(CMV)、疱疹病毒；痘病毒科(Poxyiridae)(痘瘡病毒、牛痘病毒、痘病毒)；及虹彩病毒科(Iridoviridae)(例如非洲豬瘟病毒)；及未分類的病毒(例如海綿狀腦病之病因學媒介物、δ肝炎之媒介物(被認為是B型肝炎病毒之缺乏性衛星)、非A型、非B型肝炎之媒介物(第1類=經腸傳播；第2類=非經腸傳播(亦即C型肝炎)；諾沃克及相關病毒(Norwalk and related viruses)，及星狀病毒)。引起可藉由本文方法治療之感染之病原性病毒的一些實例包括HIV、肝炎(A、B或C)、疱疹病毒(例如VZV、HSV-1、HAV-6、HSV-II及CMV、埃-巴二氏病毒(Epstein Barr virus))、腺病毒、流感病毒、黃病毒、埃可病毒、鼻病毒、科沙奇病毒、冠狀病毒、呼吸道合胞病毒、腮腺炎病毒、輪狀病毒、麻疹病毒、風疹病毒、小病毒、牛痘病毒、HTLV病毒、登革熱病毒、乳突狀瘤病毒、軟疣病毒(molluscum virus)、脊髓灰質炎病毒、狂犬病病毒、JC病毒及蟲媒病毒性腦炎病毒。

對於由病毒原因產生之感染，所組合之抗TIM-3抗體分子可與用於治療病毒感染之標準療法施用同時施用、在其之前或之後施用。該等標準療法視病毒類型而變化，但在幾乎所有的情況下，投與含有對病毒具特異性之抗體(例如IgA、IgG)之人類血清均可為有效的。

引起可藉由方法治療之病原性病毒的一些實例包括HIV、肝炎(A、B或C)、疱疹病毒(例如VZV、HSV-1、HAV-6、HSV-II及CMV、埃-巴二氏病毒)、腺病毒、流感病毒、黃病毒、埃可病毒、鼻病毒、科沙奇病毒、冠狀病毒、呼吸道合胞病毒、腮腺炎病毒、輪狀病毒、麻疹病毒、風疹病毒、小病毒、牛痘病毒、HTLV病毒、登革熱病毒、乳突狀瘤病毒、軟疣病毒、脊髓灰白質炎病毒、狂犬病病毒、JC病毒、蟲媒病毒性腦炎病毒，及埃博拉病毒(例如BDBV、EBOV、RESTV、SUDV及TAFV)。

在一個實施例中，感染為流感感染。流感感染可導致發熱、咳嗽、肌痛、頭痛及不適，其通常出現於季節性流行病中。流感亦與多種感染後病症(諸如腦炎、心肌心包炎、古德巴士德氏症候群(Goodpasture's syndrome)及雷氏症候群(Reye's syndrome))有關。流感感染亦遏制正常的肺抗菌防禦，使得自流感恢復之患者出現細菌性肺炎的風險提高。流感病毒表面蛋白顯示由突變及重組產生的顯著抗原變異。因此，細胞溶解性T淋巴細胞為宿主在感染之後排除病毒的主要媒介。流感分類為三種主要類型：A、B及C 。A型流感獨特之處在於其感染人類及許多其他動物(例如豬、馬、鳥類及海豹)且為大流行性流感之主要原因。另外，當細胞被兩種不同A型流感病毒株感染時，兩個親本病毒類型之區段化RNA基因組在複製期間混合而產生雜交複製品，產生新傳染性病毒株。B型流感在動物中不複製且因此具有較少的基因變異且C型流感僅具有單一血清型。

大部分習知療法可緩解由感染產生的症狀，而宿主的免疫反應實際上清除該疾病。然而，某些病毒株(例如A型流感)可引起更嚴重的疾病及死亡。A型流感在臨床上及預防上可藉由投與抑制病毒複製的環狀胺抑制劑金剛胺(amantadine)及金剛乙胺(rimantadine)來治療。然而，由於不良反應的發生率相對較高、其抗病毒範圍較窄(僅A型流

感)及病毒傾向於變得具抗藥性，因此此等藥物之臨床效用受到限制。投與針對主要流感表面蛋白、血球凝集素及神經胺糖酸苷酶的血清IgG抗體可預防肺部感染，而預防上呼吸道及氣管感染需要黏膜IgA。當前最有效的流感療法為經由投與經福馬林(formalin)或β-丙內酯不活化之病毒進行的疫苗接種。

在另一個實施例中，感染為肝炎感染，例如B型或C型肝炎感染。

B型肝炎病毒(HB-V)為最具感染性的已知血液傳播病原體。其為急性及慢性肝炎及肝癌以及長期慢性感染的主要原因。感染之後，病毒在肝細胞中複製，接著亦排出表面抗原HBsAg。偵測血清中HBsAg之過多含量係使用診斷B型肝炎感染之標準方法。急性感染可消除或其可發展成慢性持久性感染。慢性HBV之當前療法包括α-干擾素，其增強I類人類白血球抗原(HLA)在肝細胞表面上之表現，藉此促進細胞毒性T淋巴細胞對其之識別。另外，核苷類似物更昔洛韋(ganciclovir)、泛昔洛韋(famciclovir)及拉米夫定(lamivudine)在臨床試驗中亦顯示一些治療HBV感染之功效。HBV之其他療法包括聚乙二醇化α-干擾素、阿德福韋(adenfovir)、因提弗(entecavir)及替比夫定(telbivudine)。雖然可經由經腸投與抗HBsAg血清抗體來賦予被動免疫性，但用不活化或重組HBsAg進行疫苗接種亦賦予抗感染力。抗TIM-3抗體分子可與B型肝炎感染之習知療法組合以達成治療優勢。

C型肝炎病毒(HC-V)感染可引起肝炎之慢性形式，導致肝硬化。雖然症狀類似於由B型肝炎引起之感染，但與HB-V形成鮮明對比，所感染宿主可10至20年無症狀。抗TIM-3抗體分子可以單一療法投與，或與C型肝炎感染之標準照護療法組合投與。舉例而言，抗TIM-3抗體分子可聯合以下中之一或多者投與：索瓦第(Sovaldi)(索非布韋(sofosbuvir))、奧利西歐(Olysio)(西咪匹韋(simeprevir))加上病毒唑或

聚乙二醇化干擾素。儘管包括因西韋克(Incivek)(特拉匹韋(telaprevir))或維克利西(Victrelis)(波普瑞韋(boceprevir))加上病毒唑及聚乙二醇化干擾素之療法亦獲核准，但其與增強之副作用及較長治療時間有關且因此不視為較佳療法。

HC-V感染之習知療法包括α-干擾素與病毒唑之組合投與。HC-V感染之有前景的潛在療法為蛋白酶抑制劑特拉匹韋(VX-960)。其他療法包括：抗PD-1抗體(MDX-1106，Medarex)、巴維昔單抗(bavituximab)(以B2-醣蛋白I依賴性方式結合陰離子磷脂磷脂醯絲胺酸之抗體，Peregrine Pharmaceuticals)、抗HPV病毒鞘蛋白E2抗體(例如ATL 6865-Ab68+Ab65，XTL Pharmaceuticals)及Civacir®(多株抗HCV人類免疫球蛋白)。本發明之抗PD-L1抗體可與C型肝炎感染之一或多種此等療法組合以達成治療優勢。可與抗PD-1抗體分子組合使用以特定治療C型肝炎感染之蛋白酶、聚合酶及NS5A抑制劑包括US 2013/0045202中所述之彼等者，該專利以引用之方式併入本文中。

在另一個實施例中，感染為麻疹病毒。培育9至11天之後，經麻疹病毒感染的宿主出現發熱、咳嗽、鼻黏膜炎及結膜炎。1至2天內，出現紅斑性斑丘疹，其快速擴散整個身體。由於感染亦遏制細胞性免疫，因此宿主處於細菌性重複感染(包括中耳炎、肺炎及感染後腦脊髓炎)的較大風險中。急性感染與顯著發病率及死亡率有關，特別是在營養不良的青少年中。

麻疹療法包括被動式投與所合併之人類IgG，其可預防未免疫個體之感染，即使在暴露之後長達一週給予。然而，用活的減毒病毒進行預先免疫接種為最有效的療法且在超過95%的免疫者中預防疾病。由於此病毒存在一種血清型，因此單一免疫接種或感染通常可防止生活中的後續感染。

在較小比例的所感染宿主中，麻疹可發展成SSPE，其為因中樞

神經系統持久性感染所致的慢性進行性神經病症。SSPE起因於麻疹病毒之純系變異體，其具有干擾病毒粒子裝配及出芽的缺陷。對於此等患者而言，需要用抗TIM-3抗體分子再活化T細胞以使促進病毒清除。

在另一實施例中，感染為HIV。HIV攻擊$CD4^+$細胞，包括T淋巴細胞、單核細胞-巨噬細胞、濾泡性樹突狀細胞及郎格罕氏細胞(Langerhan's cell)，且$CD4^+$輔助/誘導細胞耗盡。因此，宿主在細胞介導之免疫性方面獲得嚴重缺陷。HIV感染導致至少50%個體產生AIDS，且經由以下方式傳播：性接觸、投與受感染血液或血液製品、用受感染精液人工授精、暴露於含有血液之針或注射器及分娩期間由受感染母親傳播給嬰兒。

感染HIV之宿主可無症狀，或可出現類似於單核白血球增多症-發熱、頭痛、喉嚨痛、不適及皮疹之急性疾病。症狀可發展成進行性免疫功能障礙，包括持續性發熱、盜汗、體重下降、不明原因腹瀉、濕疹、牛皮癬、脂溢性皮炎、帶狀疱疹、口腔念珠菌病及口腔毛狀黏膜白斑。感染發展成AIDS之患者中常見由許多寄生蟲引起之機會性感染。

HIV療法包括抗病毒療法，包括核苷類似物齊多夫定(zidovudine)(AST)單獨或與地達諾新(didanosine)或紮西他濱(zalcitabine)之組合、雙去氧肌苷、雙去氧胞苷、拉脈優錠(lamidvudine)、司他夫定(stavudine)；逆轉錄抑制劑，諸如地拉韋啶(delavirdine)、奈韋拉平(nevirapine)、洛韋胺(loviride)；及蛋白酶抑制劑，諸如沙奎那韋(saquinavir)、利托那韋(ritonavir)、茚地那韋(indinavir)及奈非那韋(nelfinavir)。抗TIM-3抗體分子可與HIV感染之習知療法組合以達成治療優勢。

在另一實施例中，感染為巨細胞病毒(CMV)。CMV感染通常與

持續性、潛伏性及復發性感染相關。CMV感染且保持潛伏於單核細胞及粒細胞-單核祖細胞中。CMV之臨床症狀包括單核白血球增多症樣症狀(亦即發熱、腺體腫大、不適)，且對抗生素傾向於呈現過敏性皮疹。病毒係藉由直接接觸擴散。病毒散佈於尿液、唾液、精液中且散佈於其他體液中的程度較小。亦可自所感染母親傳播至其胎兒或新生兒且藉由輸血及器官移植發生傳播。CMV感染導致細胞性免疫出現一般性障礙，其特徵為針對非特異性有絲分裂原及特異性CMV抗原之母細胞形成性反應減弱、細胞毒性能力減弱及$CD4^+$淋巴細胞之CD8淋巴細胞數目增加。

CMV感染之療法包括抗病毒劑更昔洛韋、膦甲酸(foscarnet)及西多韋(cidovir)，但此等藥物通常僅開立於免疫功能不全患者的處方中。抗TIM-3抗體分子可與巨細胞病毒感染之習知療法組合以達成治療優勢。

在另一個實施例中，感染為埃-巴二氏病毒(EBV)。EBV可產生持久性及潛伏性感染且主要攻擊B細胞。EBV感染引起感染性單核白血球增多症之臨床病狀，包括發熱、喉嚨痛(通常伴有泌出物)、全身性淋巴腺病及脾腫大。亦存在肝炎，其可發展成黃疸。

雖然EBV感染之典型療法可緩解症狀，但EBV與某些癌症(諸如伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)及鼻咽癌)之發展相關。因此，在此等併發症產生之前清除病毒感染具有重大益處。抗PD-1抗體分子可與埃-巴二氏病毒感染之習知療法組合以達成治療優勢。

在另一個實施例中，感染為單純疱疹病毒(HSV)。HSV係藉由與所感染宿主直接接觸而傳播。直接感染可為無症狀的，但通常引起含有感染性顆粒的水泡。該疾病表現為疾病活躍期之循環，其中隨著病毒潛伏性感染神經節、隨後發作，病變出現及消失。病變可位於面部、生殖器、眼及/或手。在一些情況下，感染亦可引起腦炎。

疱疹感染之療法主要針對解決症狀發作，且包括全身性抗病毒藥物，諸如：阿昔洛韋(例如Zovirax®)、伐昔洛韋(valaciclovir)、泛昔洛韋(famciclovir)、噴昔洛韋(penciclovir)及局部藥劑，諸如多可沙諾(docosanol)(Abreva®)、曲金剛胺(tromantadine)及吉拉克定(zilactin)。清除潛在疱疹感染具有巨大臨床益處。抗PD-1抗體分子可與疱疹病毒感染之習知療法組合以達成治療優勢。

在另一個實施例中，感染為嗜人類T淋巴病毒(HTLV-1、HTLV-2)。HTLV係經由性接觸、母乳哺育或暴露於被污染血液而傳播。病毒活化$T_H$細胞之亞群(稱作Th1細胞)，導致其過度增殖及過度產生Th1相關細胞激素(例如IFN-γ及TNF-α)。此又引起Th2淋巴細胞之抑制及Th2細胞激素產生(例如IL-4、IL-5、IL-10及IL-13)之減少，導致所感染宿主建立針對侵入性生物體之足夠免疫反應的能力降低，此能力需要Th2依賴性反應以達成清除(例如寄生蟲感染、黏膜及體液性抗體之產生)。

HTLV感染原因引起機會性感染(導致支氣管擴張症、皮膚炎)，及葡萄球菌屬(*Staphylococcus* spp.)及類圓線蟲屬(*Strongyloides* spp.)之重複感染(導致死於多微生物敗血症)。HTLV感染亦可直接導致成人T細胞白血病/淋巴瘤及進行性脫髓鞘上運動神經元疾病(稱為HAM/TSP)。清除HTLV潛在感染具有巨大臨床益處。抗PD-1抗體分子可與HTLV感染之習知療法組合以達成治療優勢。

在另一個實施例中，感染為人類乳頭狀瘤病毒(HPV)。HPV主要影響角質細胞且以兩種形式出現：皮膚及生殖器。感信傳播經由直接接觸及/或性活動發生。皮膚與生殖器HPV感染均可引起疣及潛在感染及有時復發性感染，其係藉由控制症狀且阻止疣出現的宿主免疫力控制，但任由宿主能夠將感染傳播至其他者。

HPV感染亦可引起某些癌症，諸如子宮頸、肛門、外陰、陰莖及

口咽癌症。HPV感染已知尚無治癒，但當前療法為局部施用咪喹莫特(Imiquimod)，其刺激免疫系統攻擊所感染區域。清除HPV潛在感染具有巨大臨床益處。本發明之抗PD-L1抗體可與HPV感染之習知療法組合以達成治療優勢。

在另一個實施例中，感染為埃博拉病毒(EBOV)。EBOV為埃博拉病毒屬內之五種已知病毒之一。EBOV導致人類及哺乳動物出現嚴重且通常致命的出血熱，稱為埃博拉病毒疾病(EVD)。傳播係經由接觸所感染患者之血液、分泌物、器官或其他體液而發生。當前尚無經驗證的療法或疫苗。

*細菌性感染*

細菌包括革蘭氏陰性(Gram negative)與革蘭氏陽性細菌。革蘭氏陽性細菌之實例包括(但不限於)巴氏桿菌種(Pasteurella species)、葡萄狀球菌種及鏈球菌種。革蘭氏陰性細菌之實例包括(但不限於)大腸桿菌、假單胞菌種及沙門氏菌種(Salmonella species)。感染性細菌之特定實例包括(但不限於)幽門螺旋桿菌(Helicobacter pyloris)、伯氏疏螺旋體(Borrelia burgdorferi)、嗜肺軍團菌(Legionella pneumophilia)、分枝桿菌屬(Mycobacteria spp.)(例如結核分枝桿菌(M. tuberculosis)、鳥分枝桿菌(M. avium)、胞內分枝桿菌(M. intracellulare)、堪薩斯分支桿菌(M. kansasii)、戈氏分枝桿菌(M. gordonae))、金黃色葡萄球菌、淋病奈瑟氏菌(Neisseria gonorrhoeae)、腦膜炎奈瑟氏菌(Neisseria meningitidis)、單核球增多性李氏菌(Listeria monocytogenes)、化膿性鏈球菌(Streptococcus pyogenes)(A群鏈球菌)、無乳鏈球菌(Streptococcus agalactiae)(B群鏈球菌)、鏈球菌(草綠色鏈球菌(viridans group))、糞球鏈球菌(Streptococcus faecalis)、牛鏈球菌(Streptococcus bovis)、鏈球菌(厭氧屬)、肺炎鏈球菌(Streptococcus pneumoniae)、病原性曲狀桿菌屬(pathogenic Campylobacter spp.)、腸

球菌屬(Enterococcus spp.)、流感嗜血桿菌(Haemophilus influenzae)、炭疽芽孢桿菌(Bacillus anthracis)、白喉棒狀桿菌(Corynebacterium diphtheriae)、棒狀桿菌屬(Corynebacterium spp.)、紅斑丹毒絲菌(Erysipelothrix rhusiopathiae)、產氣莢膜梭菌(Clostridium perfringens)、破傷風梭菌(Clostridium tetani)、產氣腸桿菌(Enterobacter aerogenes)、肺炎克雷伯氏桿菌(Klebsiella pneumoniae)、多殺性巴氏桿菌(Pasturella multocida)、擬桿菌屬(Bacteroides spp.)、具核梭桿菌(Fusobacterium nucleatum)、念珠狀鏈桿菌(Streptobacillus moniliformis)、梅毒螺旋體(Treponema pallidum)、細弱密螺旋體(Treponema pertenue)、鉤端螺旋體屬(Leptospira)、麻風分支桿菌(Mycobacterium leprae)、立克次體屬及以色列放線菌(Actinomyces israelii)。引起可藉由本文方法治療之感染之病原菌的一些實例包括衣原體(chlamydia)、立克次體細菌、分枝桿菌、葡萄狀球菌、鏈球菌、肺炎球菌(pneumonococci)、腦膜炎球菌(meningococci)及淋球菌(conococci)、克雷伯氏菌(klebsiella)、變形桿菌(proteus)、沙雷氏菌屬(serratia)、假單胞菌(pseudomonas)、軍團菌屬(legionella)、白喉(diphtheria)、沙門氏菌(salmonella)、桿菌(bacilli)、霍亂(cholera)、破傷風(tetanus)、肉毒中毒(botulism)、炭疽病(anthrax)、瘟疫(plague)、鉤端螺旋體病(leptospirosis)及萊姆病細菌(Lymes disease bacteria)。

引起可藉由本發明方法治療之感染之病原菌的一些實例包括梅毒、衣原體、立克次體細菌、分枝桿菌、葡萄狀球菌、鏈球菌、腦膜炎球菌及淋球菌、克雷伯氏菌、變形桿菌、沙雷氏菌、假單胞菌、軍團菌屬、白喉、沙門氏菌、桿菌、霍亂、破傷風、肉毒中毒、炭疽病、瘟疫、鉤端螺旋體病及萊姆病細菌。抗TIM-3抗體分子可與現有治療模式組合用於前述感染。舉例而言，梅毒療法包括青黴

素(penicillin)(例如青黴素G.)、四環素(tetracycline)、多西環素(doxycycline)、頭孢曲松(ceftriaxone)及阿奇黴素(azithromycin)。

起因於伯氏疏螺旋體的萊姆病經由壁蝨叮咬而傳播於人類。該疾病最初表現為局部皮疹，隨後表現為流感樣症狀，包括不適、發熱、頭痛、頸僵硬及關節痛。隨後表現可包括遷移性及多關節性關節炎、神經及心臟受累於顱腦神經麻痹及神經根病變、心肌炎及心律不齊。一些萊姆病病例變得具持久性，導致類似於三期梅毒的不可逆損害。萊姆病之當前療法包括主要投與抗生素。可用羥氯喹或甲胺喋呤處理耐抗生素病毒株。患有神經痛的抗生素難治性患者可用加巴噴丁(gabapentin)治療。米諾環素(Minocycline)對於具有神經或其他發炎表現的晚期/慢性萊姆病可為有幫助的。

其他形式的疏螺旋體病，諸如由回歸熱疏螺旋體(*B. recurentis*)、赫姆斯螺旋體(*B. hermsii*)、墨西哥回歸熱螺旋體(*B. turicatae*)、帕克氏疏螺旋體病(*B. parikeri*)、西班牙疏螺旋體病(*B. hispanica*)、杜通螺旋體(*B. duttonii*)及桃屬疏螺旋體病(*B. persica*)產生的疏螺旋體病，以及鉤端螺旋體病(例如腎臟鉤端螺旋體(*L. interrogans*))，通常自發地消除，除非血液效價達到引起肝內阻塞的濃度。

*真菌及寄生蟲*

真菌實例包括：麴黴屬(Aspergillus spp.)、皮炎芽生菌(Blastomyces dermatitidis)、白色念珠菌(Candida albicans)、其他念珠菌屬(Candida spp.)、粗球孢子菌(Coccidioides immitis)、新型隱球菌(Cryptococcus neoformans)、莢膜組織胞漿菌(Histoplasma capsulatum)、沙眼衣原體(Chlamydia trachomatis)、諾卡菌屬(Nocardia spp.)、肺炎肺囊蟲(Pneumocystis carinii)。引起可藉由本文方法治療之感染之病原性真菌的一些實例包括念珠菌屬(白色念珠菌(albicans)、克魯斯氏念珠菌(krusei)、光滑念珠菌(glabrata)、熱帶念

珠菌(tropicalis)等)、新型隱球菌、麴菌屬(煙麴黴(fumigatus)、黑麴菌(niger)等)、毛黴屬(Mucorales)(毛黴菌(mucor)、犁頭黴(absidia)、如根黴(rhizophus))、申克氏胞絲菌(Sporothrix schenkii)、皮炎芽生菌、巴西副球孢子菌(Paracoccidioides brasiliensis)、粗球孢子菌及莢膜組織胞漿菌。

寄生蟲包括(但不限於)血液傳播及/或組織寄生蟲，諸如微小巴倍蟲(Babesia microti)、分歧巴倍蟲(Babesia divergens)、溶組織內阿米巴(Entamoeba histolytica)、梨形鞭毛蟲(Giardia lamblia)、熱帶利什曼原蟲(Leishmania tropica)、利什曼原蟲屬、巴西利什曼原蟲(Leishmania braziliensis)、杜氏利什曼原蟲(Leishmania donovani)、惡性瘧原蟲(Plasmodium falciparum)、三日瘧原蟲(Plasmodium malariae)、卵圓瘧原蟲(Plasmodium ovale)、間日瘧原蟲(Plasmodium vivax)及剛地弓形蟲(Toxoplasma gondii)、岡比亞錐蟲(Trypanosoma gambiense)及羅得西亞錐蟲(Trypanosoma rhodesiense)(非洲睡眠疾病)、克氏錐蟲(Trypanosoma cruzi)(恰加斯氏病(Chagas' disease))及剛地弓形蟲、扁蠕蟲、圓蠕蟲。引起可藉由本文方法治療之感染之病原性寄生蟲的一些實例包括溶組織內阿米巴、大腸纖毛蟲(Balantidium coli)、福氏耐格里阿米巴原蟲(Naegleriafowleri)、棘阿米巴蟲屬(Acanthamoeba sp.)、蘭比亞梨形鞭毛蟲(Giardia lambia)、隱胞子蟲屬(Cryptosporidium sp.)、肺炎肺囊蟲(Pneumocystis carinii)、間日瘧原蟲、微小巴倍蟲、布氏錐蟲(Trypanosoma brucei)、克氏錐蟲、杜氏利什曼原蟲、剛地弓形蟲及巴西日圓線蟲(Nippostrongylus brasiliensis)。

引起可藉由本發明方法治療之感染之病原性真菌的一些實例包括念珠菌屬(白色念珠菌、克魯斯氏念珠菌、光滑念珠菌、熱帶念珠菌等)、新型隱球菌、麴菌屬(煙麴黴、黑麴菌等)、毛黴屬(毛黴菌、

犁頭鞭、如根鞭)、申克氏胞絲菌、皮炎芽生菌、巴西副球孢子菌、粗球孢子菌及莢膜組織胞漿菌。

引起可藉由本文所述方法治療之感染之病原性寄生蟲的一些實例包括溶組織內阿米巴、大腸纖毛蟲、福氏耐格里阿米巴原蟲、棘阿米巴蟲屬、蘭比亞梨形鞭毛蟲、隱胞子蟲屬、肺炎肺囊蟲、間日瘧原蟲、微小巴倍蟲、布氏錐蟲、克氏錐蟲、杜氏利什曼原蟲、剛地弓形蟲及巴西日圓線蟲。

在一些實施例中，感染性疾病係選自肝炎(例如C型肝炎感染)或敗血症。

在所有上述方法中，抗TIM-3抗體分子療法可與其他形式的免疫療法組合，諸如細胞激素療法(例如干擾素、GM-CSF、G-CSF、IL-2、IL-21)，或增強腫瘤抗原呈遞的雙特異性抗體療法(參見例如Holliger (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448; Poljak (1994) Structure 2:1121-1123)。

投與各種抗體分子之方法在此項技術中已知且描述於下文中。所用抗體分子之適合劑量將取決於個體年齡及體重及所用特定藥物。抗體分子可用作供配位體結合的競爭性藥劑以抑制或減少非所要相互作用。

抗體分子可單獨使用或與第二藥劑(例如細胞毒性藥物、放射性同位素，或蛋白質，例如蛋白質毒素或病毒蛋白質)結合。此方法包括：將單獨或與細胞毒性藥物結合的抗體分子投與需要此療法的個體。抗體分子可用於遞送多種治療劑，例如細胞毒性部分，例如治療藥物、放射性同位素、植物、真菌或細菌來源之分子，或生物蛋白質(例如蛋白質毒素)或粒子(例如重組病毒粒子，例如經由病毒鞘蛋白)，或其混合物。

**其他組合療法**

抗TIM-3抗體分子可與其他療法組合使用。舉例而言，組合療法可包括與一或多種其他治療劑(例如一或多種抗癌劑、細胞毒性劑或細胞生長抑制劑、激素療法、疫苗及/或其他免疫療法)共調配及/或共投與的抗TIM-3抗體分子。在其他實施例中，抗體分子與其他治療性治療模式(包括手術、輻射、冷凍手術及/或熱療法)組合投與。該等組合療法可有利地利用較低之治療劑投與劑量，從而避免與各種單一療法相關之可能毒性或併發症。

如本文所使用，「組合」投與意謂在個體罹患病症之過程中向個體遞送兩種(或超過兩種)不同療法，例如在個體已診斷患有病症之後及病症已治癒或消除之前，遞送兩種或超過兩種療法。在一些實施例中，一種療法之遞送在開始遞送第二種療法時仍存在，以致存在重疊。此在本文中有時稱為「同時」或「並行遞送」。在其他實施例中，一種療法之遞送結束於另一療法之遞送開始之前。在任一情況之一些實施例中，療法由於組合投與而更有效。舉例而言，相較於第一療法不存在下投與第二療法所見，第二療法更有效，例如使用較少第二療法即可見同等效果，或第二療法減少症狀的程度更大，或對於第一療法可見相似情形。在一些實施例中，遞送使得症狀減少，或與病症有關之其他參數大於一種療法在另一療法不存在下遞送所觀測到的參數。兩種療法之作用可為部分相加的，完全相加的或大於相加的。遞送可使得所遞送之第一療法之作用在遞送第二療法時仍可偵測到。

抗TIM-3抗體分子可與一或多種現有癌症治療模式組合，包括(但不限於)：外科手術；輻射療法(例如涉及三維的外束療法、其中設計有輻射場的適形輻射療法)。

在某些態樣中，抗TIM-3抗體與作用於TIM-3或TIM-3路徑中之另一要素的第二藥劑共投與。

在一些實施例中，例如當治療感染性疾病時，抗TIM-3抗體可與

例如抗生素、抗病毒劑或抗真菌劑共投與。

在一些實施例中，例如當治療克羅恩氏病時，抗TIM-3抗體可與以下共投與：例如消炎藥，諸如5-胺基水楊酸(5-ASA)、潑尼松或羥皮質酮；嘌呤類似物，諸如硫唑嘌呤；抗代謝物，諸如甲胺喋呤；TNF-α抑制劑，例如針對腫瘤壞死因子α (TNF-α)之單株抗體，例如英利昔單抗(infliximab)、阿達木單抗(adalimumab)或賽妥珠單抗(certolizumab)；或整合素抑制劑，例如針對α-4-整合素的單株抗體，例如那他珠單抗(natalizumab)。

在一些實施例中，例如當治療多發性硬化時，抗TIM-3抗體可與以下共投與：例如干擾素，諸如干擾素β-1a、干擾素β-1b、干擾素類似物、無規胺基酸聚合物(諸如乙酸格拉替美(glatiramer acetate))；II型拓撲異構酶抑制劑，諸如米托蒽醌(mitoxantrone)；整合素抑制劑，例如針對α-4-整合素之單株抗體，例如那他珠單抗；神經鞘胺醇1-磷酸酯受體調節劑，例如芬戈莫德(fingolimod)；嘧啶合成抑制劑，例如二氫乳清酸去氫酶抑制劑，諸如特立氟胺(teriflunomide)；及其他免疫調節劑，諸如反丁烯二酸二甲酯。

在一些實施例中，例如當治療敗血症時，抗TIM-3抗體可與以下共投與：例如抗生素；血管加壓素，諸如去甲腎上腺素或多巴胺；類固醇；重組活化蛋白C (替加色羅α (drotrecogin alpha))；靜脈內流體；及通風。

在一些實施例中，例如當治療SIRS (全身性發炎反應症候群)時，抗TIM-3抗體可與例如抗生素、類固醇、抗氧化劑或靜脈內流體共投與。

在一些實施例中，例如當治療絲球體腎炎時，抗TIM-3抗體可與例如類固醇、烷化劑(諸如環磷醯胺)或嘌呤類似物(諸如硫唑嘌呤)共投與。

本文提供TIM-3抗體分子與一或多種第二治療劑之組合。本章節中之許多組合適用於治療癌症，但亦描述其他適應症。本章節集中於抗TIM-3抗體分子(視情況與一或多種免疫調節劑(例如抗PD-1抗體分子、抗LAG-3抗體分子或抗PD-L1抗體分子)組合)與表6中所述之一或多種藥劑之組合。在下文組合中，在一個實施例中，抗PD-1抗體分子包含(i)重鏈可變區(VH)，該重鏈可變區包含選自SEQ ID NO: 3或SEQ ID NO: 9之VHCDR1胺基酸序列、VHCDR2胺基酸序列SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 10、SEQ ID NO: 24、SEQ ID NO: 25、SEQ ID NO: 30或SEQ ID NO: 31，及VHCDR3胺基酸序列SEQ ID NO: 5；及(ii)輕鏈可變區(VL)，該輕鏈可變區包含VLCDR1胺基酸序列SEQ ID NO: 6或SEQ ID NO: 12、VLCDR2胺基酸序列SEQ ID NO: 7或SEQ ID NO: 13，及VLCDR3胺基酸序列SEQ ID NO: 8或SEQ ID NO: 14。

在一個實施例中，單獨或與一或多種其他免疫調節劑組合的抗TIM-3抗體分子(例如如本文所述之抗TIM-3抗體分子)係與PKC抑制劑、索塔妥林(Sotrastaurin)(化合物A1)或PCT公開案第WO 2005/039549號中所揭示之化合物組合使用，以治療病症，例如本文所述之病症。在一個實施例中，PKC抑制劑揭示於表6中，或揭示於表6所述之公開案中，例如表6之A1列中。在一個實施例中，PKC抑制劑為索塔妥林(化合物A1)或PCT公開案第WO 2005/039549號中所揭示之化合物。在一個實施例中，TIM-3抗體分子係與索塔妥林(化合物A1)或如PCT公開案第WO 2005/039549號中所述之化合物組合使用，以治療病症，諸如癌症、黑色素瘤、非霍奇金淋巴瘤、發炎性腸病、移植排斥、眼科病症或牛皮癬。

在某些實施例中，索塔妥林(化合物A1)以約20至600 mg (例如約200至約600 mg、約50 mg至約450 mg、約100 mg至400 mg、約150 mg至350 mg或約200 mg至300 mg，例如約50 mg、100 mg、150 mg、

200 mg、300 mg、400 mg、500 mg或600 mg)之劑量投與。給藥時程可變化，例如每隔一天至每天、一天兩次或三次。

在一個實施例中，單獨或與一或多種其他免疫調節劑組合之抗TIM-3抗體分子(例如如本文所述之抗TIM-3抗體分子)係與BCR-ABL抑制劑TASIGNA (化合物A2)或PCT公開案第WO 2004/005281號中揭示之化合物組合使用以治療病症，例如本文所述之病症。在一個實施例中，BCR-ABL抑制劑為TASIGNA，或PCT公開案第WO 2004/005281號中所揭示之化合物。在一個實施例中，TIM-3抗體分子係與TASIGNA (化合物A2)或如PCT公開案第WO 2004/005281號中所述的化合物組合使用以治療病症，諸如淋巴細胞白血病、巴金森氏病、神經癌、黑色素瘤、消化道癌/胃腸癌、結腸直腸癌、骨髓性白血病、頭頸癌或肺高血壓。

在一個實施例中，BCR-ABL抑制劑或TASIGNA係以約300 mg (例如每日兩次，例如對於新診斷之Ph+ CML-CP)或約400 mg (例如每日兩次，例如對於抗藥性或不耐受Ph+ CML-CP及CML-AP)之劑量投與。BCR-ABL抑制劑或化合物A2係以約300-400 mg之劑量投與。

在另一實施例中，單獨或與一或多種其他免疫調節劑組合之抗TIM-3抗體分子(例如如本文所述之抗TIM-3抗體分子)係與HSP90抑制劑(諸如5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-乙基-4-(4-((N-嗎啉基)甲基)苯基)異噁唑-3-甲醯胺(化合物A3)或PCT公開案第WO 2010/060937或WO 2004/072051號中揭示之化合物)組合使用以治療病症，例如本文所述之病症。在一個實施例中，HSP90抑制劑為5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-乙基-4-(4-((N-嗎啉基)甲基)苯基)異噁唑-3-甲醯胺(化合物A3)或PCT公開案第WO 2010/060937或WO 2004/072051號中揭示之化合物。在一個實施例中，TIM-3抗體分子係與5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-乙基-4-(4-((N-嗎啉基)甲基)苯基)異噁唑-3-甲醯胺(化合物A3)或

如PCT公開案第WO 2010/060937或WO 2004/072051號中所述之化合物組合使用以治療病症，諸如癌症、多發性骨髓瘤、非小細胞肺癌、淋巴瘤、胃癌、乳癌、消化道癌/胃腸癌、胰臟癌、結腸直腸癌、實體腫瘤或血細胞生成病症。

在另一實施例中，單獨或與一或多種其他免疫調節劑組合之抗TIM-3抗體分子(例如如本文所述之抗TIM-3抗體分子)係與PI3K及/或mTOR之抑制劑達妥昔布(Dactolisib)(化合物A4)或8-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-3-甲基-1-(4-哌嗪-1-基-3-三氟甲基-苯基)-1,3-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮(化合物A41)或PCT公開案第WO 2006/122806號中揭示之化合物組合使用以治療病症，例如本文所述之病症。在一個實施例中，PI3K及/或mTOR抑制劑為達妥昔布(化合物A4)、8-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-3-甲基-1-(4-哌嗪-1-基-3-三氟甲基-苯基)-1,3-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮(化合物A41)，或PCT公開案第WO 2006/122806號中所揭示之化合物。在一個實施例中，TIM-3抗體分子係與達妥昔布(化合物A4)、8-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-3-甲基-1-(4-哌嗪-1-基-3-三氟甲基-苯基)-1,3-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮(化合物A41)或PCT公開案第WO 2006/122806號中所述之化合物組合使用以治療病症，諸如癌症、前列腺癌、白血病(例如淋巴細胞白血病)、乳癌、腦癌、膀胱癌、胰臟癌、腎癌、實體腫瘤或肝癌。

在另一個實施例中，單獨或與一或多種其他免疫調節劑組合之抗TIM-3抗體分子(例如如本文所述之抗TIM-3抗體分子)係與FGFR抑制劑3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-(6-((4-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)胺基)嘧啶-4-基)-1-甲基脲(化合物A5)或美國專利8,552,002中揭示之化合物組合使用以治療病症，例如本文所述之病症。在一個實施例中，FGFR抑制劑為3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-(6-((4-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)胺基)嘧啶-4-基)-1-甲基脲(化合物A5)或美國專利8,552,002中

所揭示之化合物。在一個實施例中，TIM-3抗體分子係與化合物A5或如US 8,552,002中所述的化合物組合使用以治療病症，諸如消化道/胃腸癌、血液學癌症或實體腫瘤。

在一個實施例中，FGFR抑制劑或3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-(6-((4-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)胺基)嘧啶-4-基)-1-甲基脲(化合物A5)係以約100-125 mg (例如每天)，例如約100 mg或約125 mg之劑量投與。

在另一實施例中，單獨或與一或多種其他免疫調節劑組合之抗TIM-3抗體分子(例如如本文所述之抗TIM-3抗體分子)係與PI3K抑制劑布帕昔布(Buparlisib)(化合物A6)或PCT公開案第WO 2007/084786號中揭示之化合物組合使用以治療病症，例如本文所述之病症。在一個實施例中，PI3K抑制劑為布帕昔布(化合物A6)或PCT公開案第WO 2007/084786號中揭示之化合物。在一個實施例中，TIM-3抗體分子係與布帕昔布(化合物A6)或PCT公開案第WO 2007/084786號中揭示之化合物組合使用以治療病症，諸如前列腺癌、非小細胞肺癌、內分泌癌、白血病、卵巢癌、黑色素瘤、膀胱癌、乳癌、女性生殖系統癌症、消化道癌/胃腸癌、結腸直腸癌、多形性膠質母細胞瘤、實體腫瘤、非霍奇金淋巴瘤、血細胞生成病症或頭頸癌。

在一個實施例中，PI3K抑制劑或布帕昔布(化合物A6)係以約100 mg (例如每天)之劑量投與。

在另一個實施例中，單獨或與一或多種其他免疫調節劑組合之抗TIM-3抗體分子(例如如本文所述之抗TIM-3抗體分子)係與FGFR抑制劑8-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-N-(4-((二甲胺基)甲基)-1H-咪唑-2-基)喹喏啉-5-甲醯胺(化合物A7)或PCT公開案第WO 2009/141386號中所揭示之化合物組合使用以治療病症，例如本文所述之病症。在一個實施例中，FGFR抑制劑為8-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-N-(4-

((二甲胺基)甲基)-1H-咪唑-2-基)喹啉-5-甲醯胺(化合物A7)或PCT公開案第WO 2009/141386號中揭示之化合物。在一個實施例中，FGFR抑制劑為8-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-N-(4-((二甲胺基)甲基)-1H-咪唑-2-基)喹啉-5-甲醯胺(化合物A7)。在一個實施例中，TIM-3抗體分子係與8-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-N-(4-((二甲胺基)甲基)-1H-咪唑-2-基)喹啉-5-甲醯胺(化合物A7)或PCT公開案第WO 2009/141386號中揭示之化合物組合使用以治療病症，諸如特徵為血管生成之癌症。

在一個實施例中，FGFR抑制劑或8-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-N-(4-((二甲胺基)甲基)-1H-咪唑-2-基)喹啉-5-甲醯胺(化合物A7)係以例如每個人每天約3 mg至約5 g、更佳約10 mg至約1.5 g之劑量投與，此劑量視情況分成1至3個例如可具有相同大小的單次劑量。

在另一個實施例中，單獨或與一或多種其他免疫調節劑組合之抗TIM-3抗體分子(例如如本文所述之抗TIM-3抗體分子)係與PI3K抑制劑(S)-N1-(4-甲基-5-(2-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)吡啶-4-基)噻唑-2-基)吡咯啶-1,2-二甲醯胺(化合物A8)或PCT公開案第WO 2010/029082號中所揭示的化合物組合使用以治療病症，例如本文所述之病症。在一個實施例中，PI3K抑制劑為(S)-N1-(4-甲基-5-(2-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)吡啶-4-基)噻唑-2-基)吡咯啶-1,2-二甲醯胺(化合物A8)或PCT公開案第WO 2010/029082號中揭示之化合物。在一個實施例中，TIM-3抗體分子係與(S)-N1-(4-甲基-5-(2-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)吡啶-4-基)噻唑-2-基)吡咯啶-1,2-二甲醯胺(化合物A8)或PCT公開案第WO 2010/029082號中揭示之化合物組合使用以治療病症，諸如胃癌、乳癌、胰臟癌、消化道癌/胃腸癌、實體腫瘤及頭頸癌。

在一個實施例中，PI3K抑制劑或(S)-N1-(4-甲基-5-(2-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)吡啶-4-基)噻唑-2-基)吡咯啶-1,2-二甲醯胺(化合物A8)

係以約150-300、200-300、200-400或300-400 mg (例如每天)，例如約200、300或400 mg之劑量投與。

在另一個實施例中，單獨或與一或多種其他免疫調節劑組合的抗TIM-3抗體分子(例如如本文所述之抗TIM-3抗體分子)係與細胞色素P450抑制劑(例如CYP17抑制劑)或PCT公開案第WO 2010/149755號中所揭示之化合物組合使用以治療病症，例如本文所述之病症。在一個實施例中，細胞色素P450抑制劑(例如CYP17抑制劑)為PCT公開案第WO 2010/149755號中揭示之化合物。在一個實施例中，TIM-3抗體分子係與PCT公開案第WO 2010/149755號中揭示之化合物組合使用以治療前列腺癌。

在另一實施例中，單獨或與一或多種其他免疫調節劑組合之抗TIM-3抗體分子(例如如本文所述之抗TIM-3抗體分子)係與HDM2抑制劑(S)-1-(4-氯苯基)-7-異丙氧基-6-甲氧基-2-(4-(甲基(((1r,4S)-4-(4-甲基-3-側氧基哌嗪-1-基)環己基)甲基)胺基)苯基)-1,2-二氫異喹啉-3(4H)-酮(化合物A10)或PCT公開案第WO 2011/076786號中揭示之化合物組合使用以治療病症，例如本文所述之病症。在一個實施例中，HDM2抑制劑為(S)-1-(4-氯苯基)-7-異丙氧基-6-甲氧基-2-(4-(甲基(((1r,4S)-4-(4-甲基-3-側氧基哌嗪-1-基)環己基)甲基)胺基)苯基)-1,2-二氫異喹啉-3(4H)-酮(化合物A10)或PCT公開案第WO 2011/076786號中揭示之化合物。在一個實施例中，TIM-3抗體分子係與(S)-1-(4-氯苯基)-7-異丙氧基-6-甲氧基-2-(4-(甲基(((1r,4S)-4-(4-甲基-3-側氧基哌嗪-1-基)環己基)甲基)胺基)苯基)-1,2-二氫異喹啉-3(4H)-酮(化合物A10)或PCT公開案第WO 2011/076786號中揭示之化合物組合使用以治療病症，諸如實體腫瘤。

在一個實施例中，HDM2抑制劑或(S)-1-(4-氯苯基)-7-異丙氧基-6-甲氧基-2-(4-(甲基(((1r,4S)-4-(4-甲基-3-側氧基哌嗪-1-基)環己基)甲

基)胺基)苯基)-1,2-二氫異喹啉-3(4H)-酮(化合物A10)係以約400至700 mg之劑量投與，例如每週投與三次，投與2週且停藥1週。在一些實施例中，劑量為約400、500、600或700 mg；約400-500、500-600或600-700 mg，例如每週投與三次。

在另一個實施例中，單獨或與一或多種其他免疫調節劑組合之抗TIM-3抗體分子(例如如本文所述之抗TIM-3抗體分子)係與鐵螯合劑地拉羅司(Deferasirox)(亦稱為EXJADE；化合物A11)或PCT公開案第WO 1997/049395號中揭示之化合物組合使用以治療病症，例如本文所述之病症。在一個實施例中，鐵螯合劑為地拉羅司或PCT公開案第WO 1997/049395號中揭示之化合物。在一個實施例中，鐵螯合劑為地拉羅司(化合物A11)。在一個實施例中，TIM-3抗體分子係與地拉羅司(化合物A11)或PCT公開案第WO 1997/049395號中揭示之化合物組合使用以治療鐵過載、血色素沈著症或骨髓發育不良。

在另一實施例中，單獨或與一或多種其他免疫調節劑組合之抗TIM-3抗體分子(例如如本文所述之抗TIM-3抗體分子)係與芳香酶抑制劑來曲唑(Letrozole)(亦稱為FEMARA；化合物A12)或US 4,978,672中揭示之化合物組合使用以治療病症，例如本文所述之病症。在一個實施例中，芳香酶抑制劑為來曲唑(化合物A12)或美國專利4,978,672中揭示之化合物。在一個實施例中，TIM-3抗體分子係與來曲唑(化合物A12)或美國專利4,978,672中揭示之化合物組合使用以治療病症，諸如癌症、平滑肌肉瘤、子宮內膜癌、乳癌、女性生殖系統癌症或激素缺乏症。

在另一實施例中，單獨或與一或多種其他免疫調節劑組合之抗TIM-3抗體分子(例如如本文所述之抗TIM-3抗體分子)係與PI3K抑制劑(例如泛PI3K抑制劑(4S,5R)-3-(2'-胺基-2-N-嗎啉基-4'-(三氟甲基)-[4,5'-聯嘧啶]-6-基)-4-(羥甲基)-5-甲基噁唑啶-2-酮(化合物A13)或PCT

公開案第WO2013/124826號中揭示之化合物)組合使用以治療病症，例如本文所述之病症。在一個實施例中，PI3K抑制劑為(4S,5R)-3-(2'-胺基-2-N-嗎啉基-4'-(三氟甲基)-[4,5'-聯嘧啶]-6-基)-4-(羥甲基)-5-甲基噁唑啶-2-酮(化合物A13)或PCT公開案第WO2013/124826號中所揭示之化合物。在一個實施例中，TIM-3抗體分子係與(4S,5R)-3-(2'-胺基-2-N-嗎啉基-4'-(三氟甲基)-[4,5'-聯嘧啶]-6-基)-4-(羥甲基)-5-甲基噁唑啶-2-酮(化合物A13)或PCT公開案第WO2013/124826號中所揭示之化合物組合使用以治療病症，諸如癌症或晚期實體腫瘤。

在另一個實施例中，單獨或與一或多種其他免疫調節劑組合的抗TIM-3抗體分子(例如如本文所述之抗TIM-3抗體分子)係與p53及/或p53/Mdm2相互作用之抑制劑(S)-5-(5-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)-6-(4-氯苯基)-2-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-1-異丙基-5,6-二氫吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(化合物A14)或PCT公開案第WO2013/111105號中所揭示之化合物組合使用以治療病症，例如本文所述之病症。在一個實施例中，p53及/或p53/Mdm2相互作用抑制劑為(S)-5-(5-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)-6-(4-氯苯基)-2-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-1-異丙基-5,6-二氫吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(化合物A14)或PCT公開案第WO2013/111105號中所揭示之化合物。在一個實施例中，TIM-3抗體分子係與(S)-5-(5-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)-6-(4-氯苯基)-2-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-1-異丙基-5,6-二氫吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(化合物A14)或PCT公開案第WO2013/111105號中所揭示之化合物組合使用以治療病症，諸如癌症或軟組織肉瘤。

在另一個實施例中，單獨或與一或多種其他免疫調節劑組合之抗TIM-3抗體分子(例如如本文所述之抗TIM-3抗體分子)係與CSF-1R酪胺酸激酶抑制劑4-((2-(((1R,2R)-2-羥基環己基)胺基)苯并[d]噻唑-6-

基)氧基)-N-甲基吡啶甲醯胺(化合物A15)或PCT公開案第WO 2005/073224號中揭示之化合物組合使用以治療病症，例如本文所述之病症。在一個實施例中，CSF-1R酪胺酸激酶抑制劑為4-((2-(((1R,2R)-2-羥基環己基)胺基)苯并[d]噻唑-6-基)氧基)-N-甲基吡啶甲醯胺(化合物A15)或PCT公開案第WO2005/073224號中所揭示之化合物。在一個實施例中，抗TIM-3抗體分子(例如如本文所述之抗TIM-3抗體分子)係與4-((2-(((1R,2R)-2-羥基環己基)胺基)苯并[d]噻唑-6-基)氧基)-N-甲基吡啶甲醯胺(化合物A15)或PCT公開案第WO2005/073224號中所揭示之化合物組合使用以治療諸如癌症之病症。

在另一個實施例中，單獨或與一或多種其他免疫調節劑組合之抗TIM-3抗體分子(例如如本文所述之抗TIM-3抗體分子)係與細胞凋亡誘導劑及/或血管生成抑制劑(諸如甲磺酸伊馬替尼(Imatinib mesylate)(亦稱為GLEEVEC；化合物A16)或PCT公開案第WO1999/003854號中揭示之化合物組合使用以治療病症，例如所述病症。在一個實施例中，細胞凋亡誘導劑及/或血管生成抑制劑為甲磺酸伊馬替尼(化合物A16)或PCT公開案第WO1999/003854號中揭示之化合物。在一個實施例中，TIM-3抗體分子係與甲磺酸伊馬替尼(化合物A16)或PCT公開案第WO1999/003854號中揭示之化合物組合使用以治療病症，諸如癌症、多發性骨髓瘤、前列腺癌、非小細胞肺癌、淋巴瘤、胃癌、黑色素瘤、乳癌、胰臟癌、消化道癌/胃腸癌、結腸直腸癌、多形性膠質母細胞瘤、肝癌、頭頸癌、哮喘、多發性硬化症、過敏、阿茲海默氏癡呆(Alzheimer's dementia)、肌肉萎縮性側索硬化或類風濕性關節炎。

在某些實施例中，甲磺酸伊馬替尼(化合物A16)係以約100至1000 mg之劑量投與，例如約200 mg至800 mg、約300 mg至700 mg或約400 mg至600 mg，例如約200 mg、300 mg、400 mg、500 mg、600 mg或

700 mg。給藥時程可變化，例如每隔一天至每天、一天兩次或三次。在一個實施例中，甲磺酸伊馬替尼係以每天約100 mg至600 mg之口服劑量投與，例如每天約100 mg、200 mg、260 mg、300 mg、400 mg或600 mg。

在另一個實施例中，單獨或與一或多種其他免疫調節劑組合之抗TIM-3抗體分子(例如如本文所述之抗TIM-3抗體分子)係與JAK抑制劑2-氟-N-甲基-4-(7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基)苯甲醯胺(化合物A17)或其二鹽酸鹽或PCT公開案第WO 2007/070514號中揭示之化合物組合使用以治療病症，例如本文所述之病症。在一個實施例中，JAK抑制劑為2-氟-N-甲基-4-(7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基)苯甲醯胺(化合物A17)或其二鹽酸鹽或PCT公開案第WO 2007/070514號中揭示之化合物。在一個實施例中，TIM-3抗體分子係與2-氟-N-甲基-4-(7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基)苯甲醯胺(化合物A17)或其二鹽酸鹽或PCT公開案第WO 2007/070514號中揭示之化合物組合使用以治療病症，諸如結腸直腸癌、骨髓白血病、血液學癌症、自體免疫疾病、非霍奇金淋巴瘤或血小板增多症。

在一個實施例中，JAK抑制劑或2-氟-N-甲基-4-(7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基)苯甲醯胺(化合物A17)或其二鹽酸鹽係以約400-600 mg (例如每天)之劑量投與，例如約400、500或600 mg或約400-500或500-600 mg。

在另一實施例中，單獨或與一或多種其他免疫調節劑組合之抗TIM-3抗體分子(例如如本文所述之抗TIM-3抗體分子)係與JAK抑制劑磷酸蘆可替尼(Ruxolitinib Phosphate)(亦稱為JAKAFI；化合物A18)或PCT公開案第WO 2007/070514號中揭示之化合物組合使用以治療病症，例如本文所述之病症。在一個實施例中，JAK抑制劑為磷酸蘆可

替尼(化合物A18)或PCT公開案第WO 2007/070514號中揭示之化合物。在一個實施例中，TIM-3抗體分子係與磷酸蘆可替尼(化合物A18)或PCT公開案第WO 2007/070514號中揭示之化合物組合使用以治療病症，諸如前列腺癌、淋巴細胞性白血病、多發性骨髓瘤、淋巴瘤、肺癌、白血病、惡病質、乳癌、胰臟癌、類風濕性關節炎、牛皮癬、結腸直腸癌、骨髓性白血病、血液學癌症、自體免疫疾病、非霍奇金淋巴瘤或血小板增多症。

在一個實施例中，JAK抑制劑或磷酸蘆可替尼(化合物A18)係以約15-25 mg之劑量投與，例如每天兩次。在一些實施例中，劑量為約15、20或25 mg，或約15-20或20-25 mg。

在另一個實施例中，單獨或與一或多種其他免疫調節劑組合之抗TIM-3抗體分子(例如如本文所述之抗TIM-3抗體分子)係與去乙醯酶(DAC)抑制劑帕比司他(Panobinostat)(化合物A19)或PCT公開案第WO 2014/072493號中揭示之化合物組合使用以治療病症，例如本文所述之病症。在一個實施例中，DAC抑制劑為帕比司他(化合物A19)或PCT公開案第WO 2014/072493號中揭示之化合物。在一個實施例中，TIM-3抗體分子係與帕比司他(化合物A19)、PCT公開案第WO 2014/072493號中揭示之化合物組合使用以治療病症，諸如小細胞肺癌、呼吸道癌/胸部癌、前列腺癌、多發性骨髓瘤、骨髓發育不良症候群、骨癌、非小細胞肺癌、內分泌癌、淋巴瘤、神經癌、白血病、HIV/AIDS、免疫病症、移植排斥、胃癌、黑色素瘤、乳癌、胰臟癌、結腸直腸癌、多形性膠質母細胞瘤、骨髓性白血病、血液學癌症、腎癌、非霍奇金淋巴瘤、頭頸癌、血細胞生成病症或肝癌。

在一個實施例中，DAC抑制劑或帕比司他(化合物A19)係以約20 mg (例如每天)之劑量投與。

在另一實施例中，單獨或與一或多種其他免疫調節劑組合之抗

TIM-3抗體分子(例如如本文所述之抗TIM-3抗體分子)係與細胞色素P450 (例如11B2)、醛固酮或血管生成中之一或多者之抑制劑奧卓司他(Osilodrostat)(化合物A20)或PCT公開案第WO2007/024945號中揭示之化合物組合使用以治療病症，例如本文所述之病症。在一個實施例中，細胞色素P450 (例如11B2)、醛固酮或血管生成中之一或多者之抑制劑為奧卓司他(化合物A20)或PCT公開案第WO2007/024945號中揭示之化合物。在一個實施例中，TIM-3抗體分子係與奧卓司他(化合物A20)或PCT公開案第WO2007/024945號中揭示之化合物組合使用以治療病症，諸如庫欣氏症候群(Cushing's syndrome)、高血壓或心臟衰竭療法。

在另一個實施例中，單獨或與一或多種其他免疫調節劑組合之抗TIM-3抗體分子(例如如本文所述之抗TIM-3抗體分子)係與IAP抑制劑(S)-N-((S)-1-環己基-2-((S)-2-(4-(4-氟苯甲醯基)噻唑-2-基)吡咯啶-1-基)-2-側氧基乙基)-2-(甲胺基)丙醯胺(化合物A21)或美國專利8,552,003中揭示之化合物組合使用以治療病症，例如本文所述之病症。在一個實施例中，IAP抑制劑為(S)-N-((S)-1-環己基-2-((S)-2-(4-(4-氟苯甲醯基)噻唑-2-基)吡咯啶-1-基)-2-側氧基乙基)-2-(甲胺基)丙醯胺(化合物A21)或美國專利8,552,003中揭示之化合物。在一個實施例中，TIM-3抗體分子係與(S)-N-((S)-1-環己基-2-((S)-2-(4-(4-氟苯甲醯基)噻唑-2-基)吡咯啶-1-基)-2-側氧基乙基)-2-(甲胺基)丙醯胺(化合物A21)或美國專利8,552,003中揭示之化合物組合使用以治療病症，諸如多發性骨髓瘤、乳癌、卵巢癌、胰臟癌或血細胞生成病症。

在一個實施例中，IAP抑制劑或(S)-N-((S)-1-環己基-2-((S)-2-(4-(4-氟苯甲醯基)噻唑-2-基)吡咯啶-1-基)-2-側氧基乙基)-2-(甲胺基)丙醯胺(化合物A21)或US 8,552,003中揭示之化合物係以約1800 mg之劑量投與，例如每週一次。

在另一個實施例中，單獨或與一或多種其他免疫調節劑組合之抗TIM-3抗體分子(例如如本文所述之抗TIM-3抗體分子)係與平滑化(SMO)抑制劑磷酸索尼蒂吉(Sonidegib phosphate)(化合物A22)、(R)-2-(5-(4-(6-苯甲基-4,5-二甲基噻嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-基)吡嗪-2-基)丙-2-醇(化合物A25)或PCT公開案第WO 2007/131201或WO 2010/007120號中揭示之化合物組合使用以治療病症，例如本文所述之病症。在一個實施例中，SMO抑制劑為磷酸索尼蒂吉(化合物A22)、(R)-2-(5-(4-(6-苯甲基-4,5-二甲基噻嗪-3-基)-2-甲基哌嗪 -1-基)吡嗪-2-基)丙-2-醇(化合物A25)或PCT公開案第WO 2007/131201或WO 2010/007120號中揭示之化合物。在一個實施例中，TIM-3抗體分子係與磷酸索尼蒂吉(化合物A22)、(R)-2-(5-(4-(6-苯甲基-4,5-二甲基噻嗪-3-基)-2-甲基哌嗪 -1-基)吡嗪-2-基)丙-2-醇(化合物A25)或PCT公開案第WO 2007/131201或WO 2010/007120號中揭示之化合物組合使用以治療病症，諸如癌症、神經管胚細胞瘤、小細胞肺癌、前列腺癌、基底細胞癌、胰臟癌或炎症。

在某些實施例中，磷酸索尼蒂吉(化合物A22)係以約20至500 mg之劑量投與，例如約40 mg至400 mg、約50 mg至300 mg或約100 mg至200 mg，例如約50 mg、100 mg、150 mg、200 mg、250 mg或300 mg。給藥時程可變化，例如每隔一天至每天、一天兩次或三次。

在另一個實施例中，單獨或與一或多種其他免疫調節劑組合之抗TIM-3抗體分子(例如如本文所述之抗TIM-3抗體分子)與Alk抑制劑(ceritinib)(亦稱為ZYKADIA；化合物A23)或PCT公開案第WO 2007/131201號中揭示之化合物組合使用以治療病症，例如本文所述之病症。在一個實施例中，Alk抑制劑為色瑞替尼(化合物A23)或PCT公開案第WO 2007/131201號中揭示之化合物。在一個實施例中，TIM-3抗體分子係與色瑞替尼(化合物A23)或PCT公開案第WO

2007/131201號中揭示之化合物組合使用以治療病症，諸如非小細胞肺癌或實體腫瘤。

在一個實施例中，Alk抑制劑或色瑞替尼(化合物A23)係以約750 mg之劑量投與，例如每天一次。

在另一實施例中，單獨或與一或多種其他免疫調節劑組合之抗TIM-3抗體分子(例如如本文所述之抗TIM-3抗體分子)係與JAK及/或CDK4/6抑制劑7-環戊基-N,N-二甲基-2-((5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺(化合物A24)或美國專利8,415,355或美國專利8,685,980中揭示之化合物組合使用以治療病症，例如本文所述之病症。在一個實施例中，JAK及/或CDK4/6抑制劑為7-環戊基-N,N-二甲基-2-((5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺(化合物A24)或美國專利8,415,355或美國專利8,685,980中揭示之化合物。在一個實施例中，TIM-3抗體分子係與7-環戊基-N,N-二甲基-2-((5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺(化合物A24)或美國專利8,415,355或美國專利8,685,980中揭示之化合物組合使用以治療病症，諸如淋巴瘤、神經癌、黑色素瘤、乳癌或實體腫瘤。

在一個實施例中，JAK及/或CDK4/6抑制劑或7-環戊基-N,N-二甲基-2-((5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺(化合物A24)係以約200-600 mg之劑量(例如每天)投與。在一個實施例中，該化合物係以約200、300、400、500或600 mg，或約200-300、300-400、400-500或500-600 mg之劑量投與。

在另一個實施例中，單獨或與一或多種其他免疫調節劑組合之抗體分子(如本文所述之抗TIM-3抗體分子)係與促乳素受體(PRLR)抑制劑(如美國專利7,867,493中揭示之人類單株抗體分子(化合物A26))組合使用以治療病症，例如本文所述之病症。在一個實施例中，

PRLR抑制劑為US 7,867,493中揭示之人類單株抗體(化合物A26)。在一個實施例中，TIM-3抗體分子係與美國專利7,867,493中所述之人類單株抗體分子(化合物A26)組合使用以治療病症，諸如癌症、前列腺癌或乳癌。

在另一個實施例中，單獨或與一或多種其他免疫調節劑組合之抗TIM-3抗體分子(例如如本文所述之抗TIM-3抗體分子)係與PIM激酶抑制劑N-(4-((1R,3S,5S)-3-胺基-5-甲基環己基)吡啶-3-基)-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶甲醯胺(化合物A27)或PCT公開案第WO 2010/026124號中揭示之化合物組合使用以治療病症，例如本文所述之病症。在一個實施例中，PIM激酶抑制劑為N-(4-((1R,3S,5S)-3-胺基-5-甲基環己基)吡啶-3-基)-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶甲醯胺(化合物A27)或PCT公開案第WO 2010/026124號中揭示之化合物。在一個實施例中，TIM-3抗體分子係與N-(4-((1R,3S,5S)-3-胺基-5-甲基環己基)吡啶-3-基)-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶甲醯胺(化合物A27)或PCT公開案第WO 2010/026124號中揭示之化合物組合使用以治療病症，諸如多發性骨髓瘤、骨髓發育不良症候群、骨髓性白血病或非霍奇金淋巴瘤。

在另一個實施例中，單獨或與一或多種其他免疫調節劑組合之抗TIM-3抗體分子(例如如本文所述之抗TIM-3抗體分子)係與Wnt信號傳導抑制劑2-(2',3-二甲基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙醯胺(化合物A28)或PCT公開案第WO 2010/101849號中揭示之化合物組合使用以治療病症，例如本文所述之病症。在一個實施例中，Wnt信號傳導抑制劑為2-(2',3-二甲基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙醯胺(化合物A28)或PCT公開案第WO 2010/101849號中揭示之化合物。在一個實施例中，Wnt信號傳導抑制劑為2-(2',3-二甲基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙醯胺(化合物A28)。在一個實施例中，TIM-3抗體分子係與2-(2',3二甲

基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙醯胺(化合物A28)或PCT公開案第WO 2010/101849號中所揭示之化合物組合使用以治療病症，諸如實體腫瘤(例如頭頸癌、鱗狀細胞癌、乳癌、胰臟癌或結腸癌)。

在某些實施例中，2-(2',3-二甲基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙醯胺(化合物A28)係以約1至50 mg之劑量投與，例如約2 mg至45 mg、約3 mg至40 mg、約5 mg至35 mg、5 mg至10 mg，或約10 mg至30 mg，例如約2 mg、5 mg、10 mg、20 mg、30 mg或40 mg。給藥時程可變化，例如每隔一天至每天、一天兩次或三次。

在另一實施例中，單獨或與一或多種其他免疫調節劑組合之抗TIM-3抗體分子(例如如本文所述之抗TIM-3抗體分子)係與BRAF抑制劑恩拉菲尼(Encorafenib)(化合物A29)或PCT公開案第WO 2011/025927號中揭示之化合物組合使用以治療病症，例如本文所述之病症。在一個實施例中，BRAF抑制劑為恩拉菲尼(化合物A29)或PCT公開案第WO 2011/025927號中揭示之化合物。在一個實施例中，TIM-3抗體分子係與恩拉菲尼(化合物A29)或PCT公開案第WO 2011/025927號中揭示之化合物組合使用以治療病症，諸如非小細胞肺癌、黑色素瘤或結腸直腸癌。

在一個實施例中，BRAF抑制劑或恩拉菲尼(化合物A29)係以約200-300、200-400或300-400 mg之劑量(例如每天)投與。在一個實施例中，化合物係以約200、約300或約400 mg之劑量投與。

在另一個實施例中，單獨或與一或多種其他免疫調節劑組合之抗TIM-3抗體分子(例如如本文所述之抗TIM-3抗體分子)係與CDK4/6抑制劑7-環戊基-N,N-二甲基-2-((5-((1R,6S)-9-甲基-4-側氧基-3,9-二氮雜雙環[4.2.1]壬-3-基)吡啶-2-基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯

胺(化合物A30)或PCT公開案第WO 2011/101409號中揭示之化合物組合使用以治療病症，例如本文所述之病症。在一個實施例中，CDK4/6抑制劑為7-環戊基-N,N-二甲基-2-((5-((1R,6S)-9-甲基-4-側氧基-3,9-二氮雜雙環[4.2.1]壬-3-基)吡啶-2-基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺(化合物A30)或PCT公開案第WO 2011/101409號中揭示之化合物。在一個實施例中，TIM-3抗體分子係與7-環戊基-N,N-二甲基-2-((5-((1R,6S)-9-甲基-4-側氧基-3,9-二氮雜雙環[4.2.1]壬-3-基)吡啶-2-基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺(化合物A30)或PCT公開案第WO 2011/101409號中揭示之化合物組合使用以治療病症，諸如癌症、套細胞淋巴瘤、脂肉瘤、非小細胞肺癌、黑色素瘤、鱗狀細胞食道癌或乳癌。

在另一實施例中，單獨或與一或多種其他免疫調節劑組合之抗TIM-3抗體分子(例如如本文所述之抗TIM-3抗體分子)係與HER3抑制劑化合物A31或PCT公開案第WO 2012/022814號中揭示之化合物組合使用以治療病症，例如本文所述之病症。在一個實施例中，HER3抑制劑為化合物A31或PCT公開案第WO 2012/022814號中揭示之化合物。在一個實施例中，TIM-3抗體分子係與化合物A31或PCT公開案第WO 2012/022814號中揭示之化合物組合使用以治療病症，諸如胃癌(gastric cancer)、食道癌、頭頸癌、鱗狀細胞癌、胃癌(stomach cancer)、乳癌(例如轉移性乳癌)，或消化道癌/胃腸癌。

在一些實施例中，化合物A31為人類單株抗體分子。

在一個實施例中，HER3抑制劑或化合物A31係以約3、10、20或40 mg/kg之劑量投與，例如每週一次(QW)。在一個實施例中，該化合物係以約3-10、10-20或20-40 mg/kg之劑量投與。

在另一個實施例中，單獨或與一或多種其他免疫調節劑組合之抗TIM-3抗體分子(例如如本文所述之抗TIM-3抗體分子)係與FGFR2及

/或FGFR4抑制劑化合物A32或公開案PCT公開案第WO 2014/160160號中揭示之化合物(例如針對FGFR2及/或FGFR4之抗體分子藥物結合物，例如mAb 12425)組合使用以治療病症，例如本文所述之病症。在一個實施例中，FGFR2及/或FGFR4抑制劑為化合物A32或公開案PCT公開案第WO 2014/160160號中揭示之化合物。在一個實施例中，TIM-3抗體分子係與化合物A32或如表6中所述之化合物組合使用以治療病症，諸如癌症、胃癌、乳癌、橫紋肌肉瘤、肝癌、腎上腺癌、肺癌、食道癌、結腸癌或子宮內膜癌。

在一些實施例中，化合物A32為針對FGFR2及/或FGFR4之抗體分子藥物結合物，例如mAb 12425。

在另一個實施例中，單獨或與一或多種其他免疫調節劑組合之抗TIM-3抗體分子(例如如本文所述之抗TIM-3抗體分子)係與M-CSF抑制劑化合物A33或PCT公開案第WO 2004/045532號中揭示之化合物(例如針對M-CSF之抗體分子或Fab片段)組合使用以治療病症，例如本文所述之病症。在一個實施例中，M-CSF抑制劑為化合物A33或PCT公開案第WO 2004/045532號中揭示之化合物。在一個實施例中，TIM-3抗體分子係與化合物A33或如PCT公開案第WO 2004/045532號中所述之化合物組合使用以治療病症，諸如癌症、前列腺癌、乳癌或著色絨毛結節性滑膜炎(PVNS)。

在實施例中，化合物A33為針對M-CSF或其片段(例如Fab片段)之單株抗體分子。在實施例中，M-CSF抑制劑或化合物A33係以約10 mg/kg之平均劑量投與。

在另一個實施例中，單獨或與一或多種其他免疫調節劑組合之抗TIM-3抗體分子(例如如本文所述之抗TIM-3抗體分子)係與MEK抑制劑畢尼替尼(Binimetinib)(化合物A34)或PCT公開案第WO 2003/077914號中揭示之化合物組合使用以治療病症，例如本文所述

之病症。在一個實施例中，MEK抑制劑為畢尼替尼(化合物A34)或PCT公開案第WO 2003/077914號中揭示之化合物。在一個實施例中，TIM-3抗體分子係與畢尼替尼(化合物A34)或PCT公開案第WO 2003/077914號中揭示之化合物組合使用以治療病症，諸如非小細胞肺癌、多系統遺傳性病症、黑色素瘤、卵巢癌、消化道癌/胃腸癌、類風濕性關節炎或結腸直腸癌。

在一個實施例中，MEK抑制劑或畢尼替尼(化合物A34)係以約45 mg之劑量投與，例如每天兩次。

在另一個實施例中，單獨或與一或多種其他免疫調節劑組合的抗TIM-3抗體分子(例如如本文所述之抗TIM-3抗體分子)係與c-KIT、組胺釋放、Flt3 (例如FLK2/STK1)或PKC中之一或多者之抑制劑米哚妥林(Midostaurin)(化合物A35)或PCT公開案第WO 2003/037347號中揭示之化合物組合使用以治療病症，例如本文所述之病症。在一個實施例中，抑制劑為米哚妥林(化合物A35)或PCT公開案第WO 2003/037347號中所揭示之化合物。在一個實施例中，c-KIT、組織胺釋放、Flt3 (例如FLK2/STK1)或PKC中之一或多者之抑制劑為米哚妥林。在一個實施例中，TIM-3抗體分子係與米哚妥林(化合物A35)或PCT公開案第WO 2003/037347號中揭示之化合物組合使用以治療病症，諸如癌症、結腸直腸癌、骨髓性白血病、骨髓發育不良症候群、老年黃斑變性、糖尿病併發症或皮膚病。

在另一個實施例中，單獨或與一或多種其他免疫調節劑組合之抗TIM-3抗體分子(例如如本文所述之抗TIM-3抗體分子)係與TOR抑制劑(例如mTOR抑制劑)依維莫司(Everolimus)(亦稱為AFINITOR；化合物A36)或PCT公開案第WO 2014/085318號中揭示之化合物組合使用以治療病症，例如本文所述之病症。在一個實施例中，TOR抑制劑為依維莫司(化合物A36)或PCT公開案第WO 2014/085318號中揭示之化合

物。在一個實施例中，TIM-3抗體分子係與依維莫司(化合物A36)組合使用以治療病症，諸如間質性肺病、小細胞肺癌、呼吸道癌/胸部癌、前列腺癌、多發性骨髓瘤、肉瘤、老年黃斑變性、骨癌、結節性硬化症、非小細胞肺癌、內分泌癌、淋巴瘤、神經病症、星形細胞瘤、子宮頸癌、神經癌、白血病、免疫病症、移植排斥、胃癌、黑色素瘤、癲癇症、乳癌或膀胱癌。

在一個實施例中，TOR抑制劑或依維莫司(化合物A36)係以每天約2.5-20 mg之劑量投與。在一個實施例中，該化合物係以每天約2.5、5、10或20 mg之劑量投與，例如每天約2.5-5、5-10或10-20 mg。

在另一個實施例中，單獨或與一或多種其他免疫調節劑組合之抗TIM-3抗體分子(例如如本文所述之抗TIM-3抗體分子)係與VEGFR-2、PDGFRβ、KIT或Raf激酶C中之一或多者之抑制劑1-甲基-5-((2-(5-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)吡啶-4-基)氧基)-N-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺(化合物A37)或PCT公開案第WO 2007/030377號中揭示之化合物組合使用以治療病症，例如本文所述之病症。在一個實施例中，VEGFR-2、PDGFRβ、KIT或Raf激酶C中之一或多者之抑制劑為1-甲基-5-((2-(5-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)吡啶-4-基)氧基)-N-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺(化合物A37)或PCT公開案第WO 2007/030377號中揭示之化合物。在一個實施例中，TIM-3抗體分子係與1-甲基-5-((2-(5-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)吡啶-4-基)氧基)-N-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺(化合物A37)或PCT公開案第WO 2007/030377號中揭示之化合物組合使用以治療病症，諸如癌症、黑色素瘤或實體腫瘤。

在另一個實施例中，單獨或與一或多種其他免疫調節劑組合之抗TIM-3抗體分子(例如如本文所述之抗TIM-3抗體分子)係與生長抑素

促效劑及/或生長激素釋放抑制劑二天冬胺酸帕瑞肽(Pasireotide diaspartate)(亦稱為SIGNIFOR；化合物A38)或PCT公開案第WO2002/010192號或美國專利第7,473,761號中揭示之化合物組合使用以治療病症，例如本文所述之病症。在一個實施例中，生長抑素促效劑及/或生長激素釋放抑制劑為二天冬胺酸帕瑞肽(化合物A38)或PCT公開案第WO2002/010192號或美國專利第7,473,761號中揭示之化合物。在一個實施例中，TIM-3抗體分子係與二天冬胺酸帕瑞肽(化合物A38)或PCT公開案第WO2002/010192號或美國專利第7,473,761號中揭示之化合物組合使用以治療病症，諸如前列腺癌、內分泌癌、神經癌、皮膚癌(例如黑色素瘤)、胰臟癌、肝癌、庫欣氏症候群、胃腸病症、肢端肥大症、肝臟及膽道病症，或肝硬化。

在另一個實施例中，單獨或與一或多種其他免疫調節劑組合之抗TIM-3抗體分子(例如如本文所述之抗TIM-3抗體分子)係與信號轉導調節劑及/或血管生成抑制劑多韋替尼(Dovitinib)(化合物A39)或PCT公開案第WO 2009/115562號中揭示之化合物組合使用以治療病症，例如本文所述之病症。在一個實施例中，信號轉導調節劑及/或血管生成抑制劑為多韋替尼(化合物A39)或PCT公開案第WO 2009/115562號中揭示之化合物。在一個實施例中，TIM-3抗體分子係與多韋替尼(化合物A39)或PCT公開案第WO 2009/115562號中揭示之化合物組合使用以治療病症，諸如癌症、呼吸道/胸部癌、多發性骨髓瘤、前列腺癌、非小細胞肺癌、內分泌癌或神經遺傳性病症。

在另一個實施例中，單獨或與一或多種其他免疫調節劑組合之抗TIM-3抗體分子(例如如本文所述之抗TIM-3抗體分子)係與EGFR抑制劑(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲胺基)丁-2-烯醯基)氮雜環庚烷-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基異菸鹼醯胺(化合物A40)或PCT公開案第WO 2013/184757號中揭示之化合物組合使用以治療病症，例如本文

所述之病症。在一個實施例中，EGFR抑制劑為(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲胺基)丁-2-烯醯基)氮雜環庚烷-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基異菸鹼醯胺(化合物A40)或PCT公開案第WO 2013/184757號中揭示之化合物。在一個實施例中，TIM-3抗體分子係與(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲胺基)丁-2-烯醯基)氮雜環庚烷-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基異菸鹼醯胺(化合物A40)或PCT公開案第WO 2013/184757號中揭示之化合物組合使用以治療病症，諸如癌症，例如實體腫瘤。

在一個實施例中，EGFR抑制劑或(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲胺基)丁-2-烯醯基)氮雜環庚烷-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基異菸鹼醯胺(化合物A40)係以例如每天150-250 mg之劑量投與。在一個實施例中，該化合物係以約150、200或250 mg，或約150-200或200-250 mg之劑量投與。

在另一個實施例中，單獨或與一或多種其他免疫調節劑組合之抗TIM-3抗體分子(例如如本文所述之抗TIM-3抗體分子)係與ALK抑制劑$N^6$-(2-異丙氧基-5-甲基-4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)-$N^4$-(2-(異丙磺醯基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺(化合物A42)或PCT公開案第WO 2008/073687號中揭示之化合物組合使用以治療病症，例如本文所述之病症。在一個實施例中，ALK抑制劑為$N^6$-(2-異丙氧基-5-甲基-4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)-$N^4$-(2-(異丙磺醯基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺(化合物A42)或PCT公開案第WO 2008/073687號中揭示之化合物。在一個實施例中，TIM-3抗體分子係與$N^6$-(2-異丙氧基-5-甲基-4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)-$N^4$-(2-(異丙磺醯基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺(化合物A42)或PCT公開案第WO 2008/073687號中揭示之化合物組合使用以治療病症，諸如癌症、多形性大細胞淋巴瘤(ALCL)、非小細胞肺癌(NSCLC)或神經母細胞瘤。

在另一個實施例中，單獨或與一或多個其他免疫調節劑組合之

抗TIM-3抗體分子(例如如本文所述之抗TIM-3抗體分子)係與IGF-1R抑制劑3-(4-(4-((5-氯-4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-2-基)胺基)-5-氟-2-甲基苯基)哌啶-1-基)硫雜環丁烷1,1-二氧化物(化合物A43)、5-氯-$N^2$-(2-氟-5-甲基-4-(1-(四氫-2H-哌喃-4-基)哌啶-4-基)苯基)-$N^4$-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-2,4-二胺(化合物A44)或5-氯-N2-(4-(1-乙基哌啶-4-基)-2-氟-5-甲基苯基)-$N^4$-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-2,4-二胺(化合物A45)或PCT公開案第WO 2010/002655號中揭示之化合物組合使用以治療病症，例如所述之病症。在一個實施例中，IGF-1R抑制劑3-(4-(4-((5-氯-4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-2-基)胺基)-5-氟-2-甲基苯基)哌啶-1-基)硫雜環丁烷1,1-二氧化物(化合物A43)、5-氯-$N^2$-(2-氟-5-甲基-4-(1-(四氫-2H-哌喃-4-基)哌啶-4-基)苯基)-$N^4$-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-2,4-二胺(化合物A44)、5-氯-N2-(4-(1-乙基哌啶-4-基)-2-氟-5-甲基苯基)-$N^4$-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-2,4-二胺(化合物A45)，或PCT公開案第WO 2010/002655號中揭示之化合物。在一個實施例中，TIM-3抗體分子係與3-(4-(4-((5-氯-4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-2-基)胺基)-5-氟-2-甲基苯基)哌啶-1-基)硫雜環丁烷1,1-二氧化物(化合物A43)、5-氯-$N^2$-(2-氟-5-甲基-4-(1-(四氫-2H-哌喃-4-基)哌啶-4-基)苯基)-$N^4$-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-2,4-二胺(化合物A44)、5-氯-N2-(4-(1-乙基哌啶-4-基)-2-氟-5-甲基苯基)-$N^4$-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-2,4-二胺(化合物A45)或PCT公開案第WO 2010/002655號中揭示之化合物組合使用以治療病症，諸如癌症或肉瘤。

在另一個實施例中，單獨或與一或多個其他免疫調節劑組合之抗TIM-3抗體分子(例如如本文所述之抗TIM-3抗體分子)係與P-糖蛋白1抑制劑伐司撲達(Valspodar)(亦稱為AMDRAY；化合物A46)或EP 296122中揭示之化合物組合使用以治療病症，例如本文所述之病症。在一個實施例中，P-糖蛋白1抑制劑為伐司撲達(化合物A46)或EP

296122中揭示之化合物。在一個實施例中，TIM-3抗體分子係與伐司撲達(化合物A46)或EP 296122中揭示之化合物組合使用以治療病症，諸如癌症或抗藥性腫瘤。

在另一個實施例中，單獨或與一或多種其他免疫調節劑組合之抗TIM-3抗體分子(例如如本文所述之抗TIM-3抗體分子)係與VEGFR抑制劑丁二酸凡塔藍尼(Vatalanib succinate)(化合物A47)或EP 296122中揭示之化合物中之一或多者組合使用以治療病症，例如本文所述之病症。在一個實施例中，VEGFR抑制劑為丁二酸凡塔藍尼(化合物A47)或EP 296122中揭示之化合物。在一個實施例中，TIM-3抗體分子係與丁二酸凡塔藍尼(化合物A47)或EP 296122中揭示之化合物組合使用以治療癌症。

在另一個實施例中，單獨或與一或多種其他免疫調節劑組合之抗TIM-3抗體分子(例如如本文所述之抗TIM-3抗體分子)係與IDH抑制劑或WO2014/141104中揭示之化合物組合使用以治療病症，例如本文所述之病症。在一個實施例中，IDH抑制劑為PCT公開案第WO2014/141104號中揭示之化合物。在一個實施例中，TIM-3抗體分子係與WO2014/141104中揭示之化合物組合使用以治療病症，諸如癌症。

在另一個實施例中，單獨或與一或多種其他免疫調節劑組合的抗TIM-3抗體分子(例如如本文所述之抗TIM-3抗體分子)係與BCL-ABL抑制劑或PCT公開案第WO2013/171639號、第WO2013/171640號、第WO2013/171641號或第WO2013/171642號中所揭示之化合物組合使用以治療病症，例如本文所述之病症。在一個實施例中，BCL-ABL抑制劑為PCT公開案第WO2013/171639號、第WO2013/171640號、第WO2013/171641號或第WO2013/171642號中揭示之化合物。在一個實施例中，TIM-3抗體分子係與PCT公開案第WO2013/171639

號、第WO2013/171640號、第WO2013/171641號或第WO2013/171642號中揭示之化合物組合使用以治療病症，諸如癌症。

在另一個實施例中，單獨或與一或多種其他免疫調節劑組合之抗TIM-3抗體分子(例如如本文所述之抗TIM-3抗體分子)係與c-RAF抑制劑或PCT公開案第WO2014/151616號中揭示之化合物組合使用以治療病症，例如本文所述之病症。在一個實施例中，c-RAF抑制劑為化合物A50或PCT公開案第WO2014/151616號中揭示之化合物。在一個實施例中，TIM-3抗體分子係與PCT公開案第WO2014/151616號中揭示之化合物組合使用以治療病症，諸如癌症。

在另一個實施例中，單獨或與一或多種其他免疫調節劑組合的抗TIM-3抗體分子(例如如本文所述之抗TIM-3抗體分子)係與ERK1/2 ATP競爭性抑制劑或國際專利申請案第PCT/US2014/062913號中所揭示之化合物組合使用以治療病症，例如本文所述之病症。在一個實施例中，ERK1/2 ATP競爭性抑制劑為國際專利申請案第PCT/US2014/062913號中揭示之化合物。在一個實施例中，TIM-3抗體分子係與化合物A51或國際專利申請案第PCT/US2014/062913號中揭示之化合物組合使用以治療病症，諸如癌症。

在一些實施例中，TIM-3抗體分子係與一或多種選自化合物A8、化合物A17、化合物A23、化合物A24、化合物A27、化合物A29及化合物A33之藥劑組合投與。

在一些實施例中，TIM-3抗體分子係與在免疫細胞分析(例如huMLR分析、T細胞增殖分析及B細胞增殖分析中之一或多者)中具有已知活性之抗癌劑組合投與。例示性分析描述如下。基於分析，可計算各測試藥劑之IC50。在實施例中，抗癌劑具有例如0-1 μM、1-4 μM或大於4 μM (例如4-10 μM或4-20 μM)之IC50。在實施例中，第二治療劑係選自以下中之一或多者：化合物A9、化合物A16、化合物

A17、化合物A21、化合物A22、化合物A25、化合物28、化合物A48及化合物49。

在一些實施例中，化合物A28 (或與化合物A28相關的化合物)係以約5-10或10-30 mg之劑量投與。在一些實施例中，化合物A22 (或與化合物A22相關的化合物)係以約200 mg之劑量投與。在一些實施例中，化合物A17 (或與化合物A17相關的化合物)係以約400-600 mg之劑量投與。在一些實施例中，化合物A16 (或與化合物A16相關的化合物)係以每天口服約400-600 mg之劑量投與。在一些實施例中，化合物A29 (或與化合物A29相關的化合物)係以約200-400或300-400 mg之劑量投與。在一些實施例中，化合物A24 (或與化合物A24相關的化合物)以約200-600 mg之劑量投與。在一些實施例中，化合物A23 (色瑞替尼)(或與色瑞替尼相關的化合物)係以約750 mg之劑量投與，每天一次。在一些實施例中，化合物A8 (或與化合物A8相關的化合物)係以約200-400或300-400 mg之劑量投與。在一些實施例中，化合物A5 (或與化合物A5相關的化合物)係以約100-125 mg之劑量投與。在一些實施例中，化合物A6 (或與化合物A6相關的化合物)係以約100 mg之劑量投與。在一些實施例中，化合物A1 (或與化合物A1相關的化合物)係以約200-300或200-600 mg之劑量投與。在一些實施例中，化合物A40 (或與化合物A40相關的化合物)係以約150-250 mg之劑量投與。在實施例中，化合物A10 (或與化合物A10相關的化合物)係以約400至700 mg之劑量投與，例如每週投與3次，投與2週且停藥1週。在實施例中，BCR-ABL抑制劑係以約20 mg (每天兩次)-80 mg (每天兩次)之劑量投與。

例示性huMLR分析及B細胞或T細胞增殖分析提供於下文中。

人類混合淋巴細胞反應

混合淋巴細胞反應(MLR)為量測來自一位個體之淋巴細胞(反應

者)對來自另一個體之淋巴細胞(刺激者)之增殖反應的功能分析。為進行同種異體MLR，自未知HLA類型之白血球層分離來自三個供者之周邊血液單核細胞(PBMC)(Kantonspital Blutspendezentrum, Bern及Aarau, Switzerland)。細胞於含有RPMI 1640 GlutaMAX™+10%胎牛血清(FCS)、100 U青黴素/100 μg鏈黴素、50 μM 2-巰基乙醇的0.2 mL培養基中以2.105製備。藉由將來自兩位不同供者之PBMC以1:1比率混合來建立個別雙向反應且在平底96孔組織培養盤中，在37℃、5% $CO_2$下，在8點濃度範圍之測試化合物存在或不存在下一式三份地進行共培養6天。細胞在培養之最後16小時期間用3H-TdR (1 μCi/0.2 mL)脈衝且所併入之放射性用作細胞增殖之量度。計算各化合物之將最大huMLR反應抑制50%的濃度(IC50)。環孢靈(Cyclosporine)用作huMLR抑制之陽性對照物。

人類B細胞增殖分析

PBMC係依據菲科爾-帕克密度梯度(Ficoll-Paque density)自人類血液中新鮮分離且進行陰性B細胞分離。B細胞以平底96孔培養盤中每孔9.104之濃度再懸浮於培養基(RPMI 1640、HEPES、10% FCS、50 μg/mL慶大黴素、50 μM 2-巰基乙醇，1× ITS (胰島素、運鐵蛋白及亞硒酸鈉)、1×非必需胺基酸)中。在7點濃度範圍之測試化合物存在或不存在下、藉由人類抗IgM抗體分子(30 ug/mL)及IL-4 (75 ng/mL)或藉由CD40配位體(3 ug/mL)及IL-4 (75 ng/mL)進行B細胞刺激。在37℃、10% $CO_2$下培養72小時之後，在培養之最後6小時期間用3H-TdR (每孔1 μCi)脈衝細胞。隨後收集B細胞且使用閃爍計數器量測胸苷併入。在各雙重複處理中，計算平均值且用XLfit 4將此等資料作圖以測定對應的IC50值。

人類T細胞增殖分析

PBMC係依據菲科爾-帕克密度梯度自人類血液中新鮮分離且進

行陰性T細胞分離。T細胞於培養基（RPMI 1640、HEPES、10% FCS、50 μg/mL慶大黴素、50 μM 2-巯基乙醇、1× ITS (胰島素、運鐵蛋白及亞硒酸鈉)、1×非必需胺基酸)中、於平底96孔培養盤中以每孔8.104之濃度製備。在7點濃度範圍之測試化合物存在或不存在下，藉由人類抗CD3抗體分子(10 μg/mL)或藉由人類抗CD3抗體分子(5 μg/mL)及抗CD28抗體分子(1 μg/mL)進行T細胞刺激。在37℃、10% $CO_2$下培養72小時之後，在培養之最後6小時期間用3H-TdR (每孔1 μCi)脈衝細胞。根據胸苷之併入來量測細胞增殖，從而測定各測試化合物之IC50。

**免疫系統之下調劑**

在一個替代實施例中，使用本文揭示的抗TIM-3抗體分子產生TIM-3之抗個體基因型肽或抗體(Wallmann, J.等人 (2010) "Anti-Ids in Allergy: Timeliness of a Classic Concept," *World Allergy Organiz. J.* 3(6):195-201；Nardi, M.等人 (2000) "Antiidiotype Antibody Against Platelet Anti-Gpiiia Contributes To The Regulation Of Thrombocytopenia In HIV-1-ITP Patients," *J. Exp. Med.* 191(12):2093-2100)或模擬物(Zang, Y. C.等人 (2003) "Human Anti-Idiotypic T Cells Induced By TCR Peptides Corresponding To A Common CDR3Sequence Motif In Myelin Basic Protein-Reactive T Cells," *Int. Immunol.* 15(9):1073-1080；Loiarro, M.等人 (2010年4月8日電子公開) "Targeting TLR/IL-1R Signalling In Human Diseases," *Mediators Inflamm.* 2010:674363)。此等分子充當TIM-3之代替物，且因此其投與個體係藉由模擬或促進配位體-TIM-3結合來下調該個體之免疫系統。此等分子在治療移植物抗宿主疾病中具有效用。類似地，i)增強此等抗體與此受體/配位體之間結合或ii)當直接結合至TIM-3配位體或TIM-3時觸發信號轉導的促效劑抗體因直接或間接地激動受體活性而

具有用作TIM-3信號傳導促效劑的效用且因此具有治療發炎及自體免疫疾病的效用。

對TIM-3與TIM-3配位體均展現免疫特異性結合之雙特異性抗體能夠結合至APC與T細胞，且因此促進APC及T細胞之共定位。此共定位促進此等細胞經由不與抗體複合之TIM-3配位體及TIM-3分子或藉由共抑制分子結合在一起之能力。此結合提供受者之免疫系統之下調。

治療發炎性及自體免疫疾病及移植物抗宿主疾病(GvHD)需要下調免疫系統。可藉由投與本發明之抗體治療之自體免疫病症之實例包括(但不限於)斑禿(alopecia greata)、僵直性脊椎炎、抗磷脂症候群、自體免疫性艾迪森氏病、自體免疫性腎上腺疾病、自體免疫性溶血性貧血、自體免疫性肝炎、自體免疫性卵巢炎及睾丸炎、自體免疫性血小板減少症、白塞氏病(Behcet's disease)、大皰性類天疱瘡、心肌病、口炎性腹瀉-皮膚炎、慢性疲勞免疫功能障礙症候群(CFIDS)、慢性發炎性脫髓鞘性多發性神經病、徹奇-斯全司症候群(Churg-Strauss syndrome)、瘢痕性類天疱瘡、CREST症候群、冷凝集素病、克羅恩氏病、盤狀狼瘡、原發性混合型冷球蛋白血症、纖維肌痛-纖維肌炎、絲球體腎炎、格雷夫氏病(Graves' disease)、格林-巴利症候群(Guillain-Barre)、橋本氏甲狀腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、特發性肺部纖維化、特發性血小板減少性紫癜(ITP)、IgA神經病變、幼年期關節炎、扁平苔癬、紅斑狼瘡、梅尼爾氏病(Meniere's disease)、混合性結締組織病、多發性硬化症、視神經脊髓炎(NMO)、1型或免疫介導糖尿病、重症肌無力、尋常天疱瘡、惡性貧血、結節性多動脈炎、多軟骨炎、多腺症候群、風濕性多肌痛、多發性肌炎及皮肌炎、原發性無γ球蛋白血症、原發性膽汁性肝硬化、牛皮癬、牛皮癬性關節炎、雷諾氏現象(Raynauld's phenomenon)、萊特氏症候群(Reiter's

syndrome)、類風濕性關節炎、類肉瘤病、硬皮病、休格連氏症候群(Sjogren's syndrome)、僵人症候群、全身性紅斑性狼瘡症、紅斑狼瘡、高安氏動脈炎(takayasu arteritis)、顳動脈炎/巨細胞動脈炎、橫貫性脊髓炎、潰瘍性結腸炎、葡萄膜炎、血管炎(諸如疱疹樣皮炎血管炎)、白斑病及韋格納氏肉芽腫病(Wegener's granulomatosis)。

可根據本發明之方法預防、治療或管理之發炎性病症之實例包括(但不限於)哮喘、腦炎、發炎性腸病、慢性阻塞性肺病(COPD)、過敏性病症、敗血性休克、肺部纖維化、未分化脊椎關節病、未分化關節病、關節炎、發炎性骨質溶解，及由慢性病毒或細菌感染引起之慢性炎症。

因此，本發明之抗體及抗原結合片段具有治療發炎性及自體免疫疾病的效用。

**診斷性用途**

在一些態樣中，本發明提供一種用於偵測活體外(例如生物樣品，諸如組織活體檢查，例如癌腫組織)或活體內(例如個體之活體內成像)TIM-3蛋白之存在的診斷性方法。該方法包括：(i)使樣品與本文所述之抗體分子接觸，或向個體投與抗體分子；(視情況)(ii)使參考樣品(例如對照樣品(例如對照生物樣品，諸如血漿、組織、活組織檢查))或對照個體與本文所述之抗體分子接觸；及(iii)偵測抗體分子與樣品或個體之間或與對照樣品或個體之間複合物的形成，其中樣品或個體中複合物之形成相對於對照樣品或個體出現的變化(例如統計顯著變化)指示樣品中存在TIM-3。抗體分子可經可偵測物質直接或間接標記以便於偵測所結合或非結合之抗體。適合之可偵測物質包括各種酶、輔基、螢光物質、發光物質及放射性物質，其如上文所述且更詳細地描述於下文中。

術語「樣品」，正如其係指偵測多肽所用的樣品，包括(但不限

於)細胞、細胞溶胞物、細胞之蛋白質或膜萃取物、體液(諸如血液)，或組織樣品。

抗體分子與TIM-3之間的複合物形成可藉由量測或目測結合至TIM-3抗原之抗體分子或非結合之抗體分子來偵測。可使用任何適合的偵測分析，且習知偵測分析包括酶聯免疫吸附分析(ELISA)、放射免疫分析(RIA)或組織免疫組織化學。替代標記抗體分子，可藉由使用經可偵測物質標記之標準物及未標記抗體分子之競爭免疫分析來分析樣品中TIM-3之存在。在此分析中，合併生物樣品、所標記之標準物及抗體分子且測定結合至未標記結合分子的所標記標準物之量。樣品中TIM-3之量與結合至抗體分子的所標記標準物之量成反比。

在一些態樣中，本發明提供使用抗TIM-3抗體分子診斷敗血症、SIRS(全身性發炎反應症候群)、子癇前症或絲球體腎炎的方法。敗血症通常伴有TIM-3之下調(Yang等人，J Immunol. 2013年3月1日;190(5):2068-79)，因此TIM-3含量降低指示敗血症，而TIM-3含量正常指示敗血症不存在。在SIRS及子癇前症中，周邊淋巴細胞中之TIM-3含量下調(Miko等人，PLoS ONE 8(8):e71811)，因此TIM-3含量降低指示SIRS或子癇前症，而TIM-3含量正常指示SIRS及子癇前症不存在。在絲球體腎炎中，TIM-3可上調(參見Schroll等人，Am J Pathol 2010年4月; 176(4):1716-1742)，因此TIM-3含量提高指示絲球體腎炎，而含量正常指示絲球體腎炎不存在。

**核酸**

本發明亦描述包含核苷酸序列的核酸，該等核苷酸序列編碼抗TIM-3抗體分子之重鏈及輕鏈可變區及CDR，如本文所述。舉例而言，本發明描述分別編碼抗TIM-3抗體分子之重鏈及輕鏈可變區的第一及第二核酸，該抗TIM-3抗體分子選自本文揭示的一或多種抗體分子，例如表1至4中之抗體。核酸可包含編碼本文表中之任一胺基酸序

列的核苷酸序列，或與其實質上一致的序列(例如與其至少約85%、90%、95%、99%或大於99%一致的序列，或與表1至4中所提供之序列不超過3、6、15、30或45個核苷酸不同的序列)。

在某些實施例中，核酸可包含編碼來自重鏈可變區之至少一個、兩個或三個CDR的核苷酸序列，該等CDR具有如表1至4中所列的胺基酸序列，或與其實質上同源的序列(例如與其至少約85%、90%、95%、99%或大於99%一致及/或具有一或多個取代(例如保守性取代)的序列)。在一些實施例中，核酸可包含編碼來自輕鏈可變區之至少一個、兩個或三個CDR的核苷酸序列，該等CDR具有如表1至4中所列之胺基酸序列，或與其實質上同源的序列(例如與其至少約85%、90%、95%、99%或大於99%一致及/或具有一或多個取代(例如保守性取代)的序列)。在一些實施例中，核酸可包含編碼來自重鏈及輕鏈可變區之至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個CDR的核苷酸序列，該等CDR具有如表1至4中所列之胺基酸序列，或與其實質上同源的序列(例如與其至少約85%、90%、95%、99%或大於99%一致及/或具有一或多個取代(例如保守性取代)的序列)。

在某些實施例中，核酸可包含編碼來自重鏈可變區之至少一個、兩個或三個CDR的核苷酸序列，該等CDR具有如表1至4中所列之核苷酸序列、與其實質上同源的序列(例如與其至少約85%、90%、95%、99%或大於99%一致且/或能夠在本文所述之嚴格條件下雜交的序列)。在一些實施例中，核酸可包含編碼來自輕鏈可變區之至少一個、兩個或三個CDR的核苷酸序列，該等CDR具有如表1至4中所列之核苷酸序列、與其實質上同源的序列(例如與其至少約85%、90%、95%、99%或大於99%一致且/或能夠在本文所述之嚴格條件下雜交的序列)。在某些實施例中，核酸可包含編碼來自重鏈及輕鏈可變區之至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個CDR的核苷酸序列，該等

CDR具有如表1至4中所列之核苷酸序列，或與其實質上同源的序列(例如與其至少約85%、90%、95%、99%或大於99%一致且/或能夠在本文所述之嚴格條件下雜交的序列)。本文揭示之核酸包括去氧核糖核苷酸或核糖核苷酸，或其類似物。聚核苷酸可為單股或雙股，且若為單股，則可為編碼股或非編碼(反義)股。聚核苷酸可包含經修飾之核苷酸，諸如甲基化核苷酸及核苷酸類似物。核苷酸序列可間雜有非核苷酸組分。聚合後可進一步修飾聚核苷酸，諸如與標記組分結合。核酸可為重組性聚核苷酸，或基因組、cDNA、半合成或合成來源之聚核苷酸，其不存在於自然界中或以非天然排列連接至另一聚核苷酸。

在一些態樣中，本申請案描述含有本文所述之核酸的宿主細胞及載體。核酸可存在於單一載體或各別載體中，該單一載體或各別載體存在於同一宿主細胞或各別宿主細胞中，如下文中更詳細所述。

**載體**

本文進一步提供包含編碼本文所述抗體分子之核苷酸序列的載體。在一些實施例中，載體包含編碼本文所述之抗體分子的核苷酸。在一些實施例中，載體包含本文所述之核苷酸序列。載體包括(但不限於)病毒、質體、黏質體、λ噬菌體或酵母人工染色體(YAC)。

可採用多種載體系統。舉例而言，一類載體係利用來源於動物病毒(諸如牛類乳頭狀瘤病毒、多瘤病毒、腺病毒、牛痘病毒、桿狀病毒、逆轉錄病毒(勞斯肉瘤病毒(Rous Sarcoma Virus)、MMTV或MOMLV)或SV40病毒)之DNA元件。另一類載體係利用來源於RNA病毒(諸如勝利基森林病毒(Semliki Forest virus)、東部馬腦炎病毒及黃病毒)之RNA元件。

另外，可藉由引入一或多個允許選擇經轉染宿主細胞之標記來選擇將DNA穩定整合至其染色體中之細胞。標記可提供例如營養缺陷

型宿主之原始營養型、殺生物劑抗性(例如抗生素)或針對重金屬(諸如銅)之抗性或其類似者。可選標記基因可直接連接至待表現之DNA序列，或藉由共轉型來引入相同細胞中。mRNA之最佳合成亦可能需要其他元件。此等元件可包括拼接信號以及轉錄啟動子、增強子及終止信號。

含有構築體之表現載體或DNA序列一經製備，即可將表現載體轉染或引入適當宿主細胞中。為此，可採用各種技術，諸如原生質體融合、磷酸鈣沈澱、電穿孔、逆轉錄病毒轉導、病毒轉染、基因槍、基於脂質之轉染或其他習知技術。在原生質體融合的情況下，細胞生長於培養基中且根據適當活性進行篩選。

培養所得經轉染細胞及回收所產生之抗體分子的方法及條件已為熟習此項技術者所知，且可基於本發明描述，根據所用之特定表現載體及哺乳動物宿主細胞來改變或最佳化。

**細胞**

本發明亦提供包含編碼如本文所述之抗體分子之核酸的宿主細胞。

在一些實施例中，宿主細胞經基因工程改造以包含編碼抗體分子之核酸。

在某些實施例中，宿主細胞係藉由使用表現卡匣進行基因工程改造。片語「表現卡匣」係指核苷酸序列，其能夠影響與該等序列相容之宿主中之基因表現。該等卡匣可包括啟動子、具有或不具有內含子之開放閱讀框架，及終止信號。亦可使用需要或有助於達成表現的其他因子，諸如誘導型啟動子。

本發明亦提供包含本文所述之載體的宿主細胞。

細胞可為(但不限於)真核細胞、細菌細胞、昆蟲細胞或人類細胞。適合之真核細胞包括(但不限於)維羅細胞(Vero cells)、海拉細胞

(HeLa cells)、COS細胞、CHO細胞、HEK293細胞、BHK細胞及MDCKII細胞。適合之昆蟲細胞包括(但不限於) Sf9細胞。

抗TIM-3抗體之例示性序列描述於下表1至4中。

表1. 鼠類抗體ABTIM3之序列概述。

| 抗體標識 | SEQ ID NO | 描述 |
|---|---|---|
| ABTIM3 | 1 | VH胺基酸序列 |
| | 2 | VL胺基酸序列 |
| | 3 | VHCDR1胺基酸序列 |
| | 4 | VHCDR2胺基酸序列 |
| | 5 | VHCDR3胺基酸序列 |
| | 6 | VLCDR1胺基酸序列 |
| | 7 | VLCDR2胺基酸序列 |
| | 8 | VLCDR3胺基酸序列 |

**表2.** 鼠類抗體ABTIM3重鏈可變域及輕鏈可變域之胺基酸序列描述。

CDR係以黑色背景下的白色文字顯示。

| SEQ ID NO | 序列 |
|---|---|
| 1 | QVQLQQPGAE LVKPGASVKM SCKASGYTFT SYNMHWIKQT PGQGLEWIGD IYPGNGDTSY NQKFKGKATL TADKSSSTVY MQLSSLTSED SAVYYCARVG GAFPMDYWGQ GTSVTVSS |
| 2 | DIVLTQSPAS LAVSLGQRAT ISCRASESVE YYGTSLMQWY QQKPGQPPKL LIYAASNVES GVPARFSGSG SGTDFSLNIH PVEEDDIAIY FCQQSRKDPS TFGGGTKLEI K |

表3. 鼠類抗體ABTIM3重鏈CDR及輕鏈CDR之胺基酸序列描述。

| SEQ ID NO | 序列 |
|---|---|
| 3 | SYNMH |
| 4 | DIYPGNGDTSYNQKFKG |
| 5 | VGGAFPMDY |
| 6 | RASESVEYYGTSLMQ |
| 7 | AASNVES |
| 8 | QQSRKDPST |

抗TIM-3抗體之例示性序列描述於表4中。抗體分子包括鼠類ABTIM3及人類化抗體分子。顯示重鏈及輕鏈CDR、重鏈及輕鏈可變區及重鏈及輕鏈之胺基酸及核苷酸序列。

表4. 抗TIM-3抗體之序列概述。

| | | |
|---|---|---|
| 融合瘤純系 | | |
| ABTIM3 | | |
| SEQ ID NO: 3 (Kabat) | HCDR1 | SYNMH |
| SEQ ID NO: 4 (Kabat) | HCDR2 | DIYPGNGDTSYNQKFKG |
| SEQ ID NO: 5 (Kabat) | HCDR3 | VGGAFPMDY |
| SEQ ID NO: 9 (Chothia) | HCDR1 | GYTFTSY |
| SEQ ID NO: 10 (Chothia) | HCDR2 | YPGNGD |
| SEQ ID NO: 5 (Chothia) | HCDR3 | VGGAFPMDY |
| SEQ ID NO: 1 | VH | QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWIKQTPGQGLEWIGDIY PGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTVYMQLSSLTSEDSAVYYCARVGGAFP MDYWGQGTSVTVSS |
| SEQ ID NO: 11 | DNA VH | CAGGTGCAACTGCAGCAGCCTGGGGCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCCTCAG TGAAGATGTCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACATTTACCAGTTACAATATGCA CTGGATAAAGCAGACACCTGGACAGGGCCTGGAATGGATTGGAGATATTTAT CCAGGAAATGGTGATACTTCCTACAATCAGAAATTCAAAGGCAAGGCCACAT TGACTGCAGACAAATCCTCCAGCACAGTCTACATGCAGCTCAGCAGCCTGAC ATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTGCAAGAGTGGGGGGTGCCTTTCCT ATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA |
| SEQ ID NO: 6 (Kabat) | LCDR1 | RASESVEYYGTSLMQ |
| SEQ ID NO: 7 (Kabat) | LCDR2 | AASNVES |
| SEQ ID NO: 8 (Kabat) | LCDR3 | QQSRKDPST |
| SEQ ID NO: 12 (Chothia) | LCDR1 | SESVEYYGTSL |
| SEQ ID NO: 13 (Chothia) | LCDR2 | AAS |
| SEQ ID NO: 14 (Chothia) | LCDR3 | SRKDPS |
| SEQ ID NO: 2 | VL | DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGQPPKLLI YAASNVESGVPARFSGSGSGTDFSLNIHPVEEDDIAIYFCQQSRKDPSTFGG GTKLEIK |
| SEQ ID NO: 15 | DNA VL | GACATTGTGCTCACCCAATCTCCAGCTTCTTTGGCTGTGTCTCTAGGGCAGA GAGCCACCATCTCCTGCAGAGCCAGTGAAAGTGTTGAATATTATGGCACAAG TTTAATGCAGTGGTACCAACAGAAACCAGGACAGCCACCCAAACTCCTCATC TATGCTGCATCCAACGTAGAATCTGGGGTCCCTGCCAGGTTTAGTGGCAGTG GGTCTGGGACAGACTTCAGCCTCAACATCCATCCTGTGGAGGAGGATGATAT TGCAATATATTTCTGTCAGCAAAGTAGGAAGGATCCTTCGACGTTCGGTGGA GGCACCAAGCTGGAGATCAAA |
| ABTIM3-hum01 | | |
| SEQ ID NO: 3 (Kabat) | HCDR1 | SYNMH |
| SEQ ID NO: 4 (Kabat) | HCDR2 | DIYPGNGDTSYNQKFKG |
| SEQ ID NO: 5 (Kabat) | HCDR3 | VGGAFPMDY |
| SEQ ID NO: 9 (Chothia) | HCDR1 | GYTFTSY |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 10 (Chothia) | HCDR2 | YPGNGD |
| SEQ ID NO: 5 (Chothia) | HCDR3 | VGGAFPMDY |
| SEQ ID NO: 16 | VH | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWIGDIY PGNGDTSYNQKFKGRATMTADKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARVGGAFP MDYWGQGTLVTVSS |
| SEQ ID NO: 17 | DNA VH | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACCCGGCGCTAGTG TGAAAGTCTCTTGTAAAGCTAGTGGCTACACCTTCACTAGCTATAATATGCA CTGGGTTCGCCAGGCCCCAGGGCAGGGCCTCGAGTGGATCGGCGATATCTAC CCCGGGAACGGCGACACTAGTTATAATCAGAAGTTTAAGGGTAGAGCTACTA TGACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGTCTATATGGAACTGAGTTCCCTGAG GTCTGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGTGGGCGGAGCCTTCCCT ATGGACTACTGGGGTCAAGGCACCCTGGTCACCGTGTCTAGC |
| SEQ ID NO: 18 | 重鏈 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWIGDIY PGNGDTSYNQKFKGRATMTADKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARVGGAFP MDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPS NTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQ EGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG |
| SEQ ID NO: 19 | DNA重鏈 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACCCGGCGCTAGTG TGAAAGTCTCTTGTAAAGCTAGTGGCTACACCTTCACTAGCTATAATATGCA CTGGGTTCGCCAGGCCCCAGGGCAGGGCCTCGAGTGGATCGGCGATATCTAC CCCGGGAACGGCGACACTAGTTATAATCAGAAGTTTAAGGGTAGAGCTACTA TGACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGTCTATATGGAACTGAGTTCCCTGAG GTCTGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGTGGGCGGAGCCTTCCCT ATGGACTACTGGGGTCAAGGCACCCTGGTCACCGTGTCTAGCGCTAGCACTA AGGGCCCGTCCGTGTTCCCCCTGGCACCTTGTAGCCGGAGCACTAGCGAATC CACCGCTGCCCTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTCCCGGAGCCCGTGACC GTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCACACCTTCCCCGCTG TGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTACTCGCTGTCGTCGGTGGTCACGGTGCCTTC ATCTAGCCTGGGTACCAAGACCTACACTTGCAACGTGGACCACAAGCCTTCC AACACTAAGGTGGACAAGCGCGTCGAATCGAAGTACGGCCCACCGTGCCCGC CTTGTCCCGCGCCGGAGTTCCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTTCTGTTCCCACC GAAGCCCAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCACCCCTGAAGTGACATGCGTG GTCGTGGACGTGTCACAGGAAGATCCGGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGG ATGGCGTCGAGGTGCACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGTTCAA CTCCACTTACCGCGTCGTGTCCGTGCTGACGGTGCTGCATCAGGACTGGCTG AACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGGACTTCCTAGCTCAA TCGAAAAGACCATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAGTGTA TACCCTGCCACCGAGCCAGGAAGAAATGACTAAGAACCAAGTCTCATTGACT TGCCTTGTGAAGGGCTTCTACCCATCGGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCA ACGGCCAGCCGGAAAACAACTACAAGACCACCCCTCCGGTGCTGGACTCAGA CGGATCCTTCTTCCTCTACTCGCGGCTGACCGTGGATAAGAGCAGATGGCAG GAGGGAAATGTGTTCAGCTGTTCTGTGATGCATGAAGCCCTGCACAACCACT ACACTCAGAAGTCCCTGTCCCTCTCCCTGGGA |
| SEQ ID NO: 6 (Kabat) | LCDR1 | RASESVEYYGTSLMQ |
| SEQ ID NO: 7 (Kabat) | LCDR2 | AASNVES |
| SEQ ID NO: 8 (Kabat) | LCDR3 | QQSRKDPST |
| SEQ ID NO: 12 (Chothia) | LCDR1 | SESVEYYGTSL |
| SEQ ID NO: 13 (Chothia) | LCDR2 | AAS |
| SEQ ID NO: 14 (Chothia) | LCDR3 | SRKDPS |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 20 | VL | DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGQPPKLLI YAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSRKDPSTFGG GTKVEIK |
| SEQ ID NO: 21 | DNA VL | GATATCGTCCTGACTCAGTCACCCGATAGCCTGGCCGTCAGCCTGGGCGAGC GGGCTACTATTAACTGTAGAGCTAGTGAATCAGTCGAGTACTACGGCACTAG CCTGATGCAGTGGTATCAGCAGAAGCCCGGTCAACCCCCTAAGCTGCTGATC TACGCCGCCTCTAACGTGGAATCAGGCGTGCCCGATAGGTTTAGCGGTAGCG GTAGTGGCACCGACTTCACCCTGACTATTAGTAGCCTGCAGGCCGAGGACGT GGCCGTCTACTACTGTCAGCAGTCTAGGAAGGACCCTAGCACCTTCGGCGGA GGCACTAAGGTCGAGATTAAG | | |
| SEQ ID NO: 22 | 輕鏈 | DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGQPPKLLI YAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSRKDPSTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC |
| SEQ ID NO: 23 | DNA輕鏈 | GATATCGTCCTGACTCAGTCACCCGATAGCCTGGCCGTCAGCCTGGGCGAGC GGGCTACTATTAACTGTAGAGCTAGTGAATCAGTCGAGTACTACGGCACTAG CCTGATGCAGTGGTATCAGCAGAAGCCCGGTCAACCCCCTAAGCTGCTGATC TACGCCGCCTCTAACGTGGAATCAGGCGTGCCCGATAGGTTTAGCGGTAGCG GTAGTGGCACCGACTTCACCCTGACTATTAGTAGCCTGCAGGCCGAGGACGT GGCCGTCTACTACTGTCAGCAGTCTAGGAAGGACCCTAGCACCTTCGGCGGA GGCACTAAGGTCGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCT TCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCT GCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAAC GCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGG ACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGA GAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCC GTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC |
| ABTIM3-hum02 | | |
| SEQ ID NO: 3 (Kabat) | HCDR1 | SYNMH |
| SEQ ID NO: 24 (Kabat) | HCDR2 | DIYPGSGDTSYNQKFKG |
| SEQ ID NO: 5 (Kabat) | HCDR3 | VGGAFPMDY |
| SEQ ID NO: 9 (Chothia) | HCDR1 | GYTFTSY |
| SEQ ID NO: 25 (Chothia) | HCDR2 | YPGSGD |
| SEQ ID NO: 5 (Chothia) | HCDR3 | VGGAFPMDY |
| SEQ ID NO: 26 | VH | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWIGDIY PGSGDTSYNQKFKGRATMTADKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARVGGAFP MDYWGQGTLVTVSS |
| SEQ ID NO: 27 | DNA VH | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACCCGGCGCTAGTG TGAAAGTTAGCTGTAAAGCTAGTGGCTACACCTTCACTAGCTATAATATGCA CTGGGTTCGCCAGGCCCCAGGTCAAGGCCTCGAGTGGATCGGCGATATCTAC CCCGGTAGCGGCGACACTAGTTATAATCAGAAGTTTAAGGGTAGAGCTACTA TGACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGTCTATATGGAACTGAGTTCCCTGAG GTCTGAAGATACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGTGGGCGGAGCCTTCCCT ATGGACTACTGGGGTCAAGGCACCCTGGTCACCGTGTCTAGC |
| SEQ ID NO: 28 | 重鏈 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWIGDIY PGSGDTSYNQKFKGRATMTADKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARVGGAFP MDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPS NTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQ EGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG |
| SEQ ID NO: 29 | DNA重鏈 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACCCGGCGCTAGTG |

| | | |
|---|---|---|
| | | TGAAAGTTAGCTGTAAAGCTAGTGGCTACACCTTCACTAGCTATAATATGCA<br>CTGGGTTCGCCAGGCCCCAGGTCAAGGCCTCGAGTGGATCGGCGATATCTAC<br>CCCGGTAGCGGCGACACTAGTTATAATCAGAAGTTTAAGGGTAGAGCTACTA<br>TGACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGTCTATATGGAACTGAGTTCCCTGAG<br>GTCTGAAGATACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGTGGGCGGAGCCTTCCCT<br>ATGGACTACTGGGGTCAAGGCACCCTGGTCACCGTGTCTAGCGCTAGCACTA<br>AGGGCCCGTCCGTGTTCCCCCTGGCACCTTGTAGCCGGAGCACTAGCGAATC<br>CACCGCTGCCCTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTCCCGGAGCCCGTGACC<br>GTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCACACCTTCCCCGCTG<br>TGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTACTCGCTGTCGTCGGTGGTCACGGTGCCTTC<br>ATCTAGCCTGGGTACCAAGACCTACACTTGCAACGTGGACCACAAGCCTTCC<br>AACACTAAGGTGGACAAGCGCGTCGAATCGAAGTACGGCCCACCGTGCCCGC<br>CTTGTCCCGCGCCGGAGTTCCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTTCTGTTCCCACC<br>GAAGCCCAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCACCCCTGAAGTGACATGCGTG<br>GTCGTGGACGTGTCACAGGAAGATCCGGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGG<br>ATGGCGTCGAGGTGCACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGTTCAA<br>CTCCACTTACCGCGTCGTGTCCGTGCTGACGGTGCTGCATCAGGACTGGCTG<br>AACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGGACTTCCTAGCTCAA<br>TCGAAAAGACCATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAGTGTA<br>TACCCTGCCACCGAGCCAGGAAGAAATGACTAAGAACCAAGTCTCATTGACT<br>TGCCTTGTGAAGGGCTTCTACCCATCGGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCA<br>ACGGCCAGCCGGAAAACAACTACAAGACCACCCCTCCGGTGCTGGACTCAGA<br>CGGATCCTTCTTCCTCTACTCGCGGCTGACCGTGGATAAGAGCAGATGGCAG<br>GAGGGAAATGTGTTCAGCTGTTCTGTGATGCATGAAGCCCTGCACAACCACT<br>ACACTCAGAAGTCCCTGTCCCTCTCCCTGGGA |
| SEQ ID NO: 6 (Kabat) | LCDR1 | RASESVEYYGTSLMQ |
| SEQ ID NO: 7 (Kabat) | LCDR2 | AASNVES |
| SEQ ID NO: 8 (Kabat) | LCDR3 | QQSRKDPST |
| SEQ ID NO: 12 (Chothia) | LCDR1 | SESVEYYGTSL |
| SEQ ID NO: 13 (Chothia) | LCDR2 | AAS |
| SEQ ID NO: 14 (Chothia) | LCDR3 | SRKDPS |
| SEQ ID NO: 20 | VL | DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGQPPKLLI<br>YAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSRKDPSTFGG<br>GTKVEIK |
| SEQ ID NO: 21 | DNA VL | GATATCGTCCTGACTCAGTCACCCGATAGCCTGGCCGTCAGCCTGGGCGAGC<br>GGGCTACTATTAACTGTAGAGCTAGTGAATCAGTCGAGTACTACGGCACTAG<br>CCTGATGCAGTGGTATCAGCAGAAGCCCGGTCAACCCCCTAAGCTGCTGATC<br>TACGCCGCCTCTAACGTGGAATCAGGCGTGCCCGATAGGTTTAGCGGTAGCG<br>GTAGTGGCACCGACTTCACCCTGACTATTAGTAGCCTGCAGGCCGAGGACGT<br>GGCCGTCTACTACTGTCAGCAGTCTAGGAAGGACCCTAGCACCTTCGGCGGA<br>GGCACTAAGGTCGAGATTAAG |
| SEQ ID NO: 22 | 輕鏈 | DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGQPPKLLI<br>YAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSRKDPSTFGG<br>GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN<br>ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP<br>VTKSFNRGEC |
| SEQ ID NO: 23 | DNA輕鏈 | GATATCGTCCTGACTCAGTCACCCGATAGCCTGGCCGTCAGCCTGGGCGAGC<br>GGGCTACTATTAACTGTAGAGCTAGTGAATCAGTCGAGTACTACGGCACTAG<br>CCTGATGCAGTGGTATCAGCAGAAGCCCGGTCAACCCCCTAAGCTGCTGATC<br>TACGCCGCCTCTAACGTGGAATCAGGCGTGCCCGATAGGTTTAGCGGTAGCG<br>GTAGTGGCACCGACTTCACCCTGACTATTAGTAGCCTGCAGGCCGAGGACGT<br>GGCCGTCTACTACTGTCAGCAGTCTAGGAAGGACCCTAGCACCTTCGGCGGA<br>GGCACTAAGGTCGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCT<br>TCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCT<br>GCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAAC<br>GCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGG |

| | | |
|---|---|---|
| | | ACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGA GAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCC GTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC |
| ABTIM3-hum03 | | |
| SEQ ID NO: 3 (Kabat) | HCDR1 | SYNMH |
| SEQ ID NO: 30 (Kabat) | HCDR2 | DIYPGQGDTSYNQKFKG |
| SEQ ID NO: 5 (Kabat) | HCDR3 | VGGAFPMDY |
| SEQ ID NO: 9 (Chothia) | HCDR1 | GYTFTSY |
| SEQ ID NO: 31 (Chothia) | HCDR2 | YPGQGD |
| SEQ ID NO: 5 (Chothia) | HCDR3 | VGGAFPMDY |
| SEQ ID NO: 32 | VH | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWIGDIY PGQGDTSYNQKFKGRATMTADKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARVGGAFP MDYWGQGTLVTVSS |
| SEQ ID NO: 33 | DNA VH | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACCCGGCGCTAGTG TGAAAGTTAGCTGTAAAGCTAGTGGCTATACTTTCACTTCTTATAATATGCA CTGGGTCCGCCAGGCCCCAGGTCAAGGCCTCGAGTGGATCGGCGATATCTAC CCCGGTCAAGGCGACACTTCCTATAATCAGAAGTTTAAGGGTAGAGCTACTA TGACCGCCGATAAGTCTACTTCTACCGTCTATATGGAACTGAGTTCCCTGAG GTCTGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGTGGGCGGAGCCTTCCCA ATGGACTACTGGGGTCAAGGCACCCTGGTCACCGTGTCTAGC |
| SEQ ID NO: 34 | 重鏈 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWIGDIY PGQGDTSYNQKFKGRATMTADKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARVGGAFP MDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPS NTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQ EGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG |
| SEQ ID NO: 35 | DNA重鏈 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACCCGGCGCTAGTG TGAAAGTTAGCTGTAAAGCTAGTGGCTATACTTTCACTTCTTATAATATGCA CTGGGTCCGCCAGGCCCCAGGTCAAGGCCTCGAGTGGATCGGCGATATCTAC CCCGGTCAAGGCGACACTTCCTATAATCAGAAGTTTAAGGGTAGAGCTACTA TGACCGCCGATAAGTCTACTTCTACCGTCTATATGGAACTGAGTTCCCTGAG GTCTGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGTGGGCGGAGCCTTCCCA ATGGACTACTGGGGTCAAGGCACCCTGGTCACCGTGTCTAGCGCTAGCACTA AGGGCCCGTCCGTGTTCCCCCTGGCACCTTGTAGCCGGAGCACTAGCGAATC CACCGCTGCCCTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTCCCGGAGCCCGTGACC GTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCACACCTTCCCCGCTG TGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTACTCGCTGTCGTCGGTGGTCACGGTGCCTTC ATCTAGCCTGGGTACCAAGACCTACACTTGCAACGTGGACCACAAGCCTTCC AACACTAAGGTGGACAAGCGCGTCGAATCGAAGTACGGCCCACCGTGCCCGC CTTGTCCCGCGCCGGAGTTCCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTTCTGTTCCCACC GAAGCCCAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCACCCCTGAAGTGACATGCGTG GTCGTGGACGTGTCACAGGAAGATCCGGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGG ATGGCGTCGAGGTGCACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGTTCAA CTCCACTTACCGCGTCGTGTCCGTGCTGACGGTGCTGCATCAGGACTGGCTG AACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGGACTTCCTAGCTCAA TCGAAAAGACCATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAGTGTA TACCCTGCCACCGAGCCAGGAAGAAATGACTAAGAACCAAGTCTCATTGACT TGCCTTGTGAAGGGCTTCTACCCATCGGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCA ACGGCCAGCCGGAAAACAACTACAAGACCACCCCTCCGGTGCTGGACTCAGA CGGATCCTTCTTCCTCTACTCGCGGCTGACCGTGGATAAGAGCAGATGGCAG GAGGGAAATGTGTTCAGCTGTTCTGTGATGCATGAAGCCCTGCACAACCACT ACACTCAGAAGTCCCTGTCCCTCTCCCTGGGA |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 6 (Kabat) | LCDR1 | RASESVEYYGTSLMQ |
| SEQ ID NO: 7 (Kabat) | LCDR2 | AASNVES |
| SEQ ID NO: 8 (Kabat) | LCDR3 | QQSRKDPST |
| SEQ ID NO: 12 (Chothia) | LCDR1 | SESVEYYGTSL |
| SEQ ID NO: 13 (Chothia) | LCDR2 | AAS |
| SEQ ID NO: 14 (Chothia) | LCDR3 | SRKDPS |
| SEQ ID NO: 20 | VL | DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGQPPKLLI YAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSRKDPSTFGG GTKVEIK |
| SEQ ID NO: 21 | DNA VL | GATATCGTCCTGACTCAGTCACCCGATAGCCTGGCCGTCAGCCTGGGCGAGC GGGCTACTATTAACTGTAGAGCTAGTGAATCAGTCGAGTACTACGGCACTAG CCTGATGCAGTGGTATCAGCAGAAGCCCGGTCAACCCCCTAAGCTGCTGATC TACGCCGCCTCTAACGTGGAATCAGGCGTGCCCGATAGGTTTAGCGGTAGCG GTAGTGGCACCGACTTCACCCTGACTATTAGTAGCCTGCAGGCCGAGGACGT GGCCGTCTACTACTGTCAGCAGTCTAGGAAGGACCCTAGCACCTTCGGCGGA GGCACTAAGGTCGAGATTAAG |
| SEQ ID NO: 22 | 輕鏈 | DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGQPPKLLI YAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSRKDPSTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC |
| SEQ ID NO: 23 | DNA輕鏈 | GATATCGTCCTGACTCAGTCACCCGATAGCCTGGCCGTCAGCCTGGGCGAGC GGGCTACTATTAACTGTAGAGCTAGTGAATCAGTCGAGTACTACGGCACTAG CCTGATGCAGTGGTATCAGCAGAAGCCCGGTCAACCCCCTAAGCTGCTGATC TACGCCGCCTCTAACGTGGAATCAGGCGTGCCCGATAGGTTTAGCGGTAGCG GTAGTGGCACCGACTTCACCCTGACTATTAGTAGCCTGCAGGCCGAGGACGT GGCCGTCTACTACTGTCAGCAGTCTAGGAAGGACCCTAGCACCTTCGGCGGA GGCACTAAGGTCGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCT TCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCT GCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAAC GCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGG ACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGA GAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCC GTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC |
| ABTIM3-hum04 | | |
| SEQ ID NO: 3 (Kabat) | HCDR1 | SYNMH |
| SEQ ID NO: 4 (Kabat) | HCDR2 | DIYPGNGDTSYNQKFKG |
| SEQ ID NO: 5 (Kabat) | HCDR3 | VGGAFPMDY |
| SEQ ID NO: 9 (Chothia) | HCDR1 | GYTFTSY |
| SEQ ID NO: 10 (Chothia) | HCDR2 | YPGNGD |
| SEQ ID NO: 5 (Chothia) | HCDR3 | VGGAFPMDY |
| SEQ ID NO: 36 | VH | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWIRQAPGQGLEWIGDIY PGNGDTSYNQKFKGRATLTADKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARVGGAFP MDYWGQGTLVTVSS |
| SEQ ID NO: 37 | DNA VH | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACCCGGCGCTAGTG TGAAAGTTTCTTGTAAAGCTAGTGGCTACACCTTCACTAGCTATAATATGCA CTGGATTAGACAGGCCCCAGGGCAGGGCCTCGAGTGGATCGGCGATATCTAC CCCGGGAACGGCGACACTAGTTATAATCAGAAGTTTAAGGGTAGAGCTACCC |

| | | |
|---|---|---|
| | | TGACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGTCTATATGGAACTGAGTTCCCTGAG<br>GTCTGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGTGGGCGGAGCCTTCCCT<br>ATGGACTACTGGGGGCAGGGCACCCTGGTCACCGTGTCTAGC |
| SEQ ID NO: 38 | 重鏈 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWIRQAPGQGLEWIGDIY<br>PGNGDTSYNQKFKGRATLTADKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARVGGAFP<br>MDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT<br>VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPS<br>NTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV<br>VVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL<br>NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT<br>CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQ<br>EGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG |
| SEQ ID NO: 39 | DNA重鏈 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACCCGGCGCTAGTG<br>TGAAAGTTTCTTGTAAAGCTAGTGGCTACACCTTCACTAGCTATAATATGCA<br>CTGGATTAGACAGGCCCCAGGGCAGGGCCTCGAGTGGATCGGCGATATCTAC<br>CCCGGGAACGGCGACACTAGTTATAATCAGAAGTTTAAGGGTAGAGCTACCC<br>TGACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGTCTATATGGAACTGAGTTCCCTGAG<br>GTCTGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGTGGGCGGAGCCTTCCCT<br>ATGGACTACTGGGGGCAGGGCACCCTGGTCACCGTGTCTAGCGCTAGCACTA<br>AGGGCCCGTCCGTGTTCCCCCTGGCACCTTGTAGCCGGAGCACTAGCGAATC<br>CACCGCTGCCCTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTCCCGGAGCCCGTGACC<br>GTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCACACCTTCCCCGCTG<br>TGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTACTCGCTGTCGTCGGTGGTCACGGTGCCTTC<br>ATCTAGCCTGGGTACCAAGACCTACACTTGCAACGTGGACCACAAGCCTTCC<br>AACACTAAGGTGGACAAGCGCGTCGAATCGAAGTACGGCCCACCGTGCCCGC<br>CTTGTCCCGCGCCGGAGTTCCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTTCTGTTCCCACC<br>GAAGCCCAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCACCCCTGAAGTGACATGCGTG<br>GTCGTGGACGTGTCACAGGAAGATCCGGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGG<br>ATGGCGTCGAGGTGCACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGTTCAA<br>CTCCACTTACCGCGTCGTGTCCGTGCTGACGGTGCTGCATCAGGACTGGCTG<br>AACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGGACTTCCTAGCTCAA<br>TCGAAAAGACCATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAGTGTA<br>TACCCTGCCACCGAGCCAGGAAGAAATGACTAAGAACCAAGTCTCATTGACT<br>TGCCTTGTGAAGGGCTTCTACCCATCGGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCA<br>ACGGCCAGCCGGAAAACAACTACAAGACCACCCCTCCGGTGCTGGACTCAGA<br>CGGATCCTTCTTCCTCTACTCGCGGCTGACCGTGGATAAGAGCAGATGGCAG<br>GAGGGAAATGTGTTCAGCTGTTCTGTGATGCATGAAGCCCTGCACAACCACT<br>ACACTCAGAAGTCCCTGTCCCTCTCCCTGGGA |
| SEQ ID NO: 6 (Kabat) | LCDR1 | RASESVEYYGTSLMQ |
| SEQ ID NO: 7 (Kabat) | LCDR2 | AASNVES |
| SEQ ID NO: 8 (Kabat) | LCDR3 | QQSRKDPST |
| SEQ ID NO: 12 (Chothia) | LCDR1 | SESVEYYGTSL |
| SEQ ID NO: 13 (Chothia) | LCDR2 | AAS |
| SEQ ID NO: 14 (Chothia) | LCDR3 | SRKDPS |
| SEQ ID NO: 40 | VL | DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGQPPKLLI<br>YAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCQQSRKDPSTFGG<br>GTKVEIK |
| SEQ ID NO: 41 | DNA VL | GATATCGTCCTGACTCAGTCACCCGATAGCCTGGCCGTCAGCCTGGGCGAGC<br>GGGCTACTATTAACTGTAGAGCTAGTGAATCAGTCGAGTACTACGGCACTAG<br>CCTGATGCAGTGGTATCAGCAGAAGCCCGGTCAACCCCCTAAGCTGCTGATC<br>TACGCCGCCTCTAACGTGGAATCAGGCGTGCCCGATAGGTTTAGCGGTAGCG<br>GTAGTGGCACCGACTTCACCCTGACTATTAGTAGCCTGCAGGCCGAGGACGT<br>GGCCGTCTACTTCTGTCAGCAGTCTAGGAAGGACCCTAGCACCTTCGGCGGA<br>GGCACTAAGGTCGAGATTAAG |
| SEQ ID NO: 42 | 輕鏈 | DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGQPPKLLI<br>YAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCQQSRKDPSTFGG |

| | | |
|---|---|---|
| | | GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC |
| SEQ ID NO: 43 | DNA輕鏈 | GATATCGTCCTGACTCAGTCACCCGATAGCCTGGCCGTCAGCCTGGGCGAGC GGGCTACTATTAACTGTAGAGCTAGTGAATCAGTCGAGTACTACGGCACTAG CCTGATGCAGTGGTATCAGCAGAAGCCCGGTCAACCCCCTAAGCTGCTGATC TACGCCGCCTCTAACGTGGAATCAGGCGTGCCCGATAGGTTTAGCGGTAGCG GTAGTGGCACCGACTTCACCCTGACTATTAGTAGCCTGCAGGCCGAGGACGT GGCCGTCTACTTCTGTCAGCAGTCTAGGAAGGACCCTAGCACCTTCGGCGGA GGCACTAAGGTCGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCT TCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCT GCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAAC GCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGG ACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGA GAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCC GTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC |
| ABTIM3-hum05 | | |
| SEQ ID NO: 3 (Kabat) | HCDR1 | SYNMH |
| SEQ ID NO: 24 (Kabat) | HCDR2 | DIYPGSGDTSYNQKFKG |
| SEQ ID NO: 5 (Kabat) | HCDR3 | VGGAFPMDY |
| SEQ ID NO: 9 (Chothia) | HCDR1 | GYTFTSY |
| SEQ ID NO: 25(Chothia) | HCDR2 | YPGSGD |
| SEQ ID NO: 5 (Chothia) | HCDR3 | VGGAFPMDY |
| SEQ ID NO: 44 | VH | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWIRQAPGQGLEWIGDIY PGSGDTSYNQKFKGRATLTADKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARVGGAFP MDYWGQGTLVTVSS |
| SEQ ID NO: 45 | DNA VH | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACCCGGCGCAAGCG TTAAAGTCTCATGTAAAGCTAGTGGCTACACCTTCACTAGCTATAATATGCA CTGGATTAGACAGGCCCCAGGGCAAGGCCTGGAGTGGATCGGCGATATCTAC CCCGGTAGCGGCGACACTAGTTATAATCAGAAGTTTAAGGGTAGAGCTACCC TGACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGTCTATATGGAACTGAGTTCCCTGAG GAGTGAAGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGTGGGCGGAGCCTTCCCT ATGGACTACTGGGGTCAAGGCACCCTGGTCACCGTGTCAAGC |
| SEQ ID NO: 46 | 重鏈 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWIRQAPGQGLEWIGDIY PGSGDTSYNQKFKGRATLTADKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARVGGAFP MDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPS NTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQ EGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG |
| SEQ ID NO: 47 | DNA重鏈 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACCCGGCGCAAGCG TTAAAGTCTCATGTAAAGCTAGTGGCTACACCTTCACTAGCTATAATATGCA CTGGATTAGACAGGCCCCAGGGCAAGGCCTGGAGTGGATCGGCGATATCTAC CCCGGTAGCGGCGACACTAGTTATAATCAGAAGTTTAAGGGTAGAGCTACCC TGACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGTCTATATGGAACTGAGTTCCCTGAG GAGTGAAGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGTGGGCGGAGCCTTCCCT ATGGACTACTGGGGTCAAGGCACCCTGGTCACCGTGTCAAGCGCTAGCACTA AGGGCCCGTCCGTGTTCCCCCTGGCACCTTGTAGCCGGAGCACTAGCGAATC CACCGCTGCCCTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTCCCGGAGCCCGTGACC GTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCACACCTTCCCCGCTG TGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTACTCGCTGTCGTCGGTGGTCACGGTGCCTTC ATCTAGCCTGGGTACCAAGACCTACACTTGCAACGTGGACCACAAGCCTTCC |

| | | |
|---|---|---|
| | | AACACTAAGGTGGACAAGCGCGTCGAATCGAAGTACGGCCCACCGTGCCCGC<br>CTTGTCCCGCGCCGGAGTTCCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTTCTGTTCCCACC<br>GAAGCCCAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCACCCCTGAAGTGACATGCGTG<br>GTCGTGGACGTGTCACAGGAAGATCCGGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGG<br>ATGGCGTCGAGGTGCACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGTTCAA<br>CTCCACTTACCGCGTCGTGTCCGTGCTGACGGTGCTGCATCAGGACTGGCTG<br>AACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGGACTTCCTAGCTCAA<br>TCGAAAAGACCATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAGTGTA<br>TACCCTGCCACCGAGCCAGGAAGAAATGACTAAGAACCAAGTCTCATTGACT<br>TGCCTTGTGAAGGGCTTCTACCCATCGGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCA<br>ACGGCCAGCCGGAAAACAACTACAAGACCACCCCTCCGGTGCTGGACTCAGA<br>CGGATCCTTCTTCCTCTACTCGCGGCTGACCGTGGATAAGAGCAGATGGCAG<br>GAGGGAAATGTGTTCAGCTGTTCTGTGATGCATGAAGCCCTGCACAACCACT<br>ACACTCAGAAGTCCCTGTCCCTCTCCCTGGGA |
| SEQ ID NO: 6 (Kabat) | LCDR1 | RASESVEYYGTSLMQ |
| SEQ ID NO: 7 (Kabat) | LCDR2 | AASNVES |
| SEQ ID NO: 8 (Kabat) | LCDR3 | QQSRKDPST |
| SEQ ID NO: 12 (Chothia) | LCDR1 | SESVEYYGTSL |
| SEQ ID NO: 13 (Chothia) | LCDR2 | AAS |
| SEQ ID NO: 14 (Chothia) | LCDR3 | SRKDPS |
| SEQ ID NO: 40 | VL | DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGQPPKLLI<br>YAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCQQSRKDPSTFGG<br>GTKVEIK |
| SEQ ID NO: 41 | DNA VL | GATATCGTCCTGACTCAGTCACCCGATAGCCTGGCCGTCAGCCTGGGCGAGC<br>GGGCTACTATTAACTGTAGAGCTAGTGAATCAGTCGAGTACTACGGCACTAG<br>CCTGATGCAGTGGTATCAGCAGAAGCCCGGTCAACCCCCTAAGCTGCTGATC<br>TACGCCGCCTCTAACGTGGAATCAGGCGTGCCCGATAGGTTTAGCGGTAGCG<br>GTAGTGGCACCGACTTCACCCTGACTATTAGTAGCCTGCAGGCCGAGGACGT<br>GGCCGTCTACTTCTGTCAGCAGTCTAGGAAGGACCCTAGCACCTTCGGCGGA<br>GGCACTAAGGTCGAGATTAAG |
| SEQ ID NO: 42 | 輕鏈 | DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGQPPKLLI<br>YAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCQQSRKDPSTFGG<br>GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN<br>ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP<br>VTKSFNRGEC |
| SEQ ID NO: 43 | DNA輕鏈 | GATATCGTCCTGACTCAGTCACCCGATAGCCTGGCCGTCAGCCTGGGCGAGC<br>GGGCTACTATTAACTGTAGAGCTAGTGAATCAGTCGAGTACTACGGCACTAG<br>CCTGATGCAGTGGTATCAGCAGAAGCCCGGTCAACCCCCTAAGCTGCTGATC<br>TACGCCGCCTCTAACGTGGAATCAGGCGTGCCCGATAGGTTTAGCGGTAGCG<br>GTAGTGGCACCGACTTCACCCTGACTATTAGTAGCCTGCAGGCCGAGGACGT<br>GGCCGTCTACTTCTGTCAGCAGTCTAGGAAGGACCCTAGCACCTTCGGCGGA<br>GGCACTAAGGTCGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCT<br>TCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCT<br>GCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAAC<br>GCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGG<br>ACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGA<br>GAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCC<br>GTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC |
| ABTIM3-hum06 | | |
| SEQ ID NO: 3 (Kabat) | HCDR1 | SYNMH |
| SEQ ID NO: 30 (Kabat) | HCDR2 | DIYPGQGDTSYNQKFKG |
| SEQ ID NO: 5 (Kabat) | HCDR3 | VGGAFPMDY |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 9 (Chothia) | HCDR1 | GYTFTSY |
| SEQ ID NO: 31 (Chothia) | HCDR2 | YPGQGD |
| SEQ ID NO: 5 (Chothia) | HCDR3 | VGGAFPMDY |
| SEQ ID NO: 48 | VH | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWIRQAPGQGLEWIGDIY PGQGDTSYNQKFKGRATLTADKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARVGGAFP MDYWGQGTLVTVSS |
| SEQ ID NO: 49 | DNA VH | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACCCGGCGCTAGTG TGAAAGTCTCTTGTAAAGCTAGTGGCTACACCTTCACTAGCTATAATATGCA CTGGATTAGACAGGCCCCAGGTCAAGGCCTCGAGTGGATCGGCGATATCTAC CCCGGTCAAGGCGACACTAGTTATAATCAGAAGTTTAAGGGTAGAGCTACCC TGACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGTCTATATGGAACTGAGTTCCCTGAG GTCTGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGTGGGCGGAGCCTTCCCT ATGGACTACTGGGGTCAAGGCACCCTGGTCACCGTGTCTAGC |
| SEQ ID NO: 50 | 重鏈 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWIRQAPGQGLEWIGDIY PGQGDTSYNQKFKGRATLTADKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARVGGAFP MDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPS NTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQ EGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG |
| SEQ ID NO: 51 | DNA重鏈 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACCCGGCGCTAGTG TGAAAGTCTCTTGTAAAGCTAGTGGCTACACCTTCACTAGCTATAATATGCA CTGGATTAGACAGGCCCCAGGTCAAGGCCTCGAGTGGATCGGCGATATCTAC CCCGGTCAAGGCGACACTAGTTATAATCAGAAGTTTAAGGGTAGAGCTACCC TGACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGTCTATATGGAACTGAGTTCCCTGAG GTCTGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGTGGGCGGAGCCTTCCCT ATGGACTACTGGGGTCAAGGCACCCTGGTCACCGTGTCTAGCGCTAGCACTA AGGGCCCGTCCGTGTTCCCCCTGGCACCTTGTAGCCGGAGCACTAGCGAATC CACCGCTGCCCTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTCCCGGAGCCCGTGACC GTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCACACCTTCCCCGCTG TGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTACTCGCTGTCGTCGGTGGTCACGGTGCCTTC ATCTAGCCTGGGTACCAAGACCTACACTTGCAACGTGGACCACAAGCCTTCC AACACTAAGGTGGACAAGCGCGTCGAATCGAAGTACGGCCCACCGTGCCCGC CTTGTCCCGCGCCGGAGTTCCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTTCTGTTCCCACC GAAGCCCAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCACCCCTGAAGTGACATGCGTG GTCGTGGACGTGTCACAGGAAGATCCGGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGG ATGGCGTCGAGGTGCACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGTTCAA CTCCACTTACCGCGTCGTGTCCGTGCTGACGGTGCTGCATCAGGACTGGCTG AACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGGACTTCCTAGCTCAA TCGAAAAGACCATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAGTGTA TACCCTGCCACCGAGCCAGGAAGAAATGACTAAGAACCAAGTCTCATTGACT TGCCTTGTGAAGGGCTTCTACCCATCGGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCA ACGGCCAGCCGGAAAACAACTACAAGACCACCCCTCCGGTGCTGGACTCAGA CGGATCCTTCTTCCTCTACTCGCGGCTGACCGTGGATAAGAGCAGATGGCAG GAGGGAAATGTGTTCAGCTGTTCTGTGATGCATGAAGCCCTGCACAACCACT ACACTCAGAAGTCCCTGTCCCTCTCCCTGGGA |
| SEQ ID NO: 6 (Kabat) | LCDR1 | RASESVEYYGTSLMQ |
| SEQ ID NO: 7 (Kabat) | LCDR2 | AASNVES |
| SEQ ID NO: 8 (Kabat) | LCDR3 | QQSRKDPST |
| SEQ ID NO: 12 (Chothia) | LCDR1 | SESVEYYGTSL |
| SEQ ID NO: 13 (Chothia) | LCDR2 | AAS |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 14 (Chothia) | LCDR3 | SRKDPS |
| SEQ ID NO: 40 | VL | DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGQPPKLLI YAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCQQSRKDPSTFGG GTKVEIK |
| SEQ ID NO: 41 | DNA VL | GATATCGTCCTGACTCAGTCACCCGATAGCCTGGCCGTCAGCCTGGGCGAGC GGGCTACTATTAACTGTAGAGCTAGTGAATCAGTCGAGTACTACGGCACTAG CCTGATGCAGTGGTATCAGCAGAAGCCCGGTCAACCCCCTAAGCTGCTGATC TACGCCGCCTCTAACGTGGAATCAGGCGTGCCCGATAGGTTTAGCGGTAGCG GTAGTGGCACCGACTTCACCCTGACTATTAGTAGCCTGCAGGCCGAGGACGT GGCCGTCTACTTCTGTCAGCAGTCTAGGAAGGACCCTAGCACCTTCGGCGGA GGCACTAAGGTCGAGATTAAG |
| SEQ ID NO: 42 | 輕鏈 | DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGQPPKLLI YAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCQQSRKDPSTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC |
| SEQ ID NO: 43 | DNA輕鏈 | GATATCGTCCTGACTCAGTCACCCGATAGCCTGGCCGTCAGCCTGGGCGAGC GGGCTACTATTAACTGTAGAGCTAGTGAATCAGTCGAGTACTACGGCACTAG CCTGATGCAGTGGTATCAGCAGAAGCCCGGTCAACCCCCTAAGCTGCTGATC TACGCCGCCTCTAACGTGGAATCAGGCGTGCCCGATAGGTTTAGCGGTAGCG GTAGTGGCACCGACTTCACCCTGACTATTAGTAGCCTGCAGGCCGAGGACGT GGCCGTCTACTTCTGTCAGCAGTCTAGGAAGGACCCTAGCACCTTCGGCGGA GGCACTAAGGTCGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCT TCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCT GCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAAC GCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGG ACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGA GAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCC GTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC |
| ABTIM3-hum07 | | |
| SEQ ID NO: 3 (Kabat) | HCDR1 | SYNMH |
| SEQ ID NO: 4 (Kabat) | HCDR2 | DIYPGNGDTSYNQKFKG |
| SEQ ID NO: 5 (Kabat) | HCDR3 | VGGAFPMDY |
| SEQ ID NO: 9 (Chothia) | HCDR1 | GYTFTSY |
| SEQ ID NO: 10 (Chothia) | HCDR2 | YPGNGD |
| SEQ ID NO: 5 (Chothia) | HCDR3 | VGGAFPMDY |
| SEQ ID NO: 36 | VH | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWIRQAPGQGLEWIGDIY PGNGDTSYNQKFKGRATLTADKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARVGGAFP MDYWGQGTLVTVSS |
| SEQ ID NO: 115 | DNA VH | CAGGTCCAGCTGGTCCAGAGCGGAGCAGAGGTCAAAAAGCCCGGAGCAAGCG TGAAGGTCTCATGCAAAGCAAGCGGATACACATTTACATCATACAACATGCA CTGGATCAGGCAGGCTCCAGGACAGGGACTGGAGTGGATCGGGGACATCTAC CCTGGAAACGGCGATACTAGCTATAATCAGAAGTTCAAAGGCCGGGCCACCC TGACAGCTGACAAGTCTACTAGTACCGTGTATATGGAGCTGAGCTCCCTGCG GTCTGAAGATACCGCAGTGTACTATTGCGCCAGAGTCGGGGGGGCATTTCCT ATGGATTATTGGGGGCAGGGGACTCTGGTCACTGTCTCCTCC |
| SEQ ID NO: 116 | 重鏈 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWIRQAPGQGLEWIGDIY PGNGDTSYNQKFKGRATLTADKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARVGGAFP MDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPS NTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQ |

| | | |
|---|---|---|
| | | EGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK |
| SEQ ID NO: 117 | DNA重鏈 | CAGGTCCAGCTGGTCCAGAGCGGAGCAGAGGTCAAAAAGCCCGGAGCAAGCG<br>TGAAGGTCTCATGCAAAGCAAGCGGATACACATTTACATCATACAACATGCA<br>CTGGATCAGGCAGGCTCCAGGACAGGGACTGGAGTGGATCGGGGACATCTAC<br>CCTGGAAACGGCGATACTAGCTATAATCAGAAGTTCAAAGGCCGGGCCACCC<br>TGACAGCTGACAAGTCTACTAGTACCGTGTATATGGAGCTGAGCTCCCTGCG<br>GTCTGAAGATACCGCAGTGTACTATTGCGCCAGAGTCGGGGGGGCATTTCCT<br>ATGGATTATTGGGGGCAGGGGACTCTGGTCACTGTCTCCTCCGCTAGCACCA<br>AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAG<br>CACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACG<br>GTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTG<br>TCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTC<br>CAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGC<br>AACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCAC<br>CATGCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCC<br>AAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTG<br>GTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGG<br>ATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAA<br>CAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTG<br>AACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCA<br>TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTA<br>CACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACC<br>TGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCA<br>ATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGA<br>CGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAG<br>GAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACT<br>ACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA |
| SEQ ID NO: 6 (Kabat) | LCDR1 | RASESVEYYGTSLMQ |
| SEQ ID NO: 7 (Kabat) | LCDR2 | AASNVES |
| SEQ ID NO: 8 (Kabat) | LCDR3 | QQSRKDPST |
| SEQ ID NO: 12 (Chothia) | LCDR1 | SESVEYYGTSL |
| SEQ ID NO: 13 (Chothia) | LCDR2 | AAS |
| SEQ ID NO: 14 (Chothia) | LCDR3 | SRKDPS |
| SEQ ID NO: 20 | VL | DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGQPPKLLI<br>YAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSRKDPSTFGG<br>GTKVEIK |
| SEQ ID NO: 118 | DNA VL | GACATCGTCCTGACACAGTCTCCTGACAGCCTGGCAGTGAGCCTGGGCGAAA<br>GGGCAACCATTAATTGTAGAGCTTCCGAGTCCGTCGAGTACTATGGCACTAG<br>TCTGATGCAGTGGTACCAGCAGAAGCCAGGGCAGCCCCCTAAACTGCTGATC<br>TATGCAGCTAGCAACGTGGAGTCCGGAGTCCCAGACCGGTTCTCTGGAAGTG<br>GGTCAGGAACCGATTTTACCCTGACAATTAGCTCCCTGCAGGCAGAAGACGT<br>GGCCGTCTACTATTGTCAGCAGAGCCGCAAGGACCCAAGCACATTCGGAGGG<br>GGGACCAAAGTGGAAATCAAG |
| SEQ ID NO: 22 | 輕鏈 | DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGQPPKLLI<br>YAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSRKDPSTFGG<br>GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN<br>ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP<br>VTKSFNRGEC |
| SEQ ID NO: 119 | DNA輕鏈 | GACATCGTCCTGACACAGTCTCCTGACAGCCTGGCAGTGAGCCTGGGCGAAA<br>GGGCAACCATTAATTGTAGAGCTTCCGAGTCCGTCGAGTACTATGGCACTAG<br>TCTGATGCAGTGGTACCAGCAGAAGCCAGGGCAGCCCCCTAAACTGCTGATC<br>TATGCAGCTAGCAACGTGGAGTCCGGAGTCCCAGACCGGTTCTCTGGAAGTG<br>GGTCAGGAACCGATTTTACCCTGACAATTAGCTCCCTGCAGGCAGAAGACGT<br>GGCCGTCTACTATTGTCAGCAGAGCCGCAAGGACCCAAGCACATTCGGAGGG<br>GGGACCAAAGTGGAAATCAAGCGGACTGTTGCTGCACCATCTGTCTTCATCT<br>TCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCT |

| | | |
|---|---|---|
| | | GCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAAC<br>GCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGG<br>ACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA<br>GAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGTTCACCG<br>GTGACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT |
| ABTIM3-hum08 | | |
| SEQ ID NO: 3 (Kabat) | HCDR1 | SYNMH |
| SEQ ID NO: 4 (Kabat) | HCDR2 | DIYPGNGDTSYNQKFKG |
| SEQ ID NO: 5 (Kabat) | HCDR3 | VGGAFPMDY |
| SEQ ID NO: 9 (Chothia) | HCDR1 | GYTFTSY |
| SEQ ID NO: 10 (Chothia) | HCDR2 | YPGNGD |
| SEQ ID NO: 5 (Chothia) | HCDR3 | VGGAFPMDY |
| SEQ ID NO: 16 | VH | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWIGDIY<br>PGNGDTSYNQKFKGRATMTADKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARVGGAFP<br>MDYWGQGTLVTVSS |
| SEQ ID NO: 120 | DNA VH | CAGGTCCAGCTGGTCCAGAGCGGAGCAGAGGTCAAAAAGCCCGGAGCAAGCG<br>TGAAGGTCTCATGCAAAGCAAGCGGATACACATTTACATCATACAACATGCA<br>CTGGGTCAGGCAGGCTCCAGGACAGGGACTGGAGTGGATCGGGGACATCTAC<br>CCTGGAAACGGCGATACTAGCTATAATCAGAAGTTCAAAGGCCGGGCCACCA<br>TGACAGCTGACAAGTCTACTAGTACCGTGTATATGGAGCTGAGCTCCCTGCG<br>GTCTGAAGATACCGCAGTGTACTATTGCGCCAGAGTCGGGGGGGCATTTCCT<br>ATGGATTATTGGGGGCAGGGGACTCTGGTCACTGTCTCCTCC |
| SEQ ID NO: 121 | 重鏈 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWIGDIY<br>PGNGDTSYNQKFKGRATMTADKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARVGGAFP<br>MDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT<br>VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPS<br>NTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV<br>VVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL<br>NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT<br>CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQ<br>EGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK |
| SEQ ID NO: 122 | DNA重鏈 | CAGGTCCAGCTGGTCCAGAGCGGAGCAGAGGTCAAAAAGCCCGGAGCAAGCG<br>TGAAGGTCTCATGCAAAGCAAGCGGATACACATTTACATCATACAACATGCA<br>CTGGGTCAGGCAGGCTCCAGGACAGGGACTGGAGTGGATCGGGGACATCTAC<br>CCTGGAAACGGCGATACTAGCTATAATCAGAAGTTCAAAGGCCGGGCCACCA<br>TGACAGCTGACAAGTCTACTAGTACCGTGTATATGGAGCTGAGCTCCCTGCG<br>GTCTGAAGATACCGCAGTGTACTATTGCGCCAGAGTCGGGGGGGCATTTCCT<br>ATGGATTATTGGGGGCAGGGGACTCTGGTCACTGTCTCCTCCGCTAGCACCA<br>AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAG<br>CACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACG<br>GTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTG<br>TCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTC<br>CAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGC<br>AACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCAC<br>CATGCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCC<br>AAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTG<br>GTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGG<br>ATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAA<br>CAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTG<br>AACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCA<br>TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTA<br>CACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACC<br>TGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCA<br>ATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGA<br>CGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAG |

| | | |
|---|---|---|
| | | GAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACT ACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA |
| SEQ ID NO: 6 (Kabat) | LCDR1 | RASESVEYYGTSLMQ |
| SEQ ID NO: 7 (Kabat) | LCDR2 | AASNVES |
| SEQ ID NO: 8 (Kabat) | LCDR3 | QQSRKDPST |
| SEQ ID NO: 12 (Chothia) | LCDR1 | SESVEYYGTSL |
| SEQ ID NO: 13 (Chothia) | LCDR2 | AAS |
| SEQ ID NO: 14 (Chothia) | LCDR3 | SRKDPS |
| SEQ ID NO: 40 | VL | DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGQPPKLLI YAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCQQSRKDPSTFGG GTKVEIK |
| SEQ ID NO: 123 | DNA VL | GACATCGTCCTGACACAGTCTCCTGACAGCCTGGCAGTGAGCCTGGGCGAAA GGGCAACCATTAATTGTAGAGCTTCCGAGTCCGTCGAGTACTATGGCACTAG TCTGATGCAGTGGTACCAGCAGAAGCCAGGGCAGCCCCCTAAACTGCTGATC TATGCAGCTAGCAACGTGGAGTCCGGAGTCCCAGACCGGTTCTCTGGAAGTG GGTCAGGAACCGATTTTACCCTGACAATTAGCTCCCTGCAGGCAGAAGACGT GGCCGTCTACTTTTGTCAGCAGAGCCGCAAGGACCCAAGCACATTCGGAGGG GGGACCAAAGTGGAAATCAAG |
| SEQ ID NO: 42 | 輕鏈 | DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGQPPKLLI YAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCQQSRKDPSTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC |
| SEQ ID NO: 124 | DNA輕鏈 | GACATCGTCCTGACACAGTCTCCTGACAGCCTGGCAGTGAGCCTGGGCGAAA GGGCAACCATTAATTGTAGAGCTTCCGAGTCCGTCGAGTACTATGGCACTAG TCTGATGCAGTGGTACCAGCAGAAGCCAGGGCAGCCCCCTAAACTGCTGATC TATGCAGCTAGCAACGTGGAGTCCGGAGTCCCAGACCGGTTCTCTGGAAGTG GGTCAGGAACCGATTTTACCCTGACAATTAGCTCCCTGCAGGCAGAAGACGT GGCCGTCTACTTTTGTCAGCAGAGCCGCAAGGACCCAAGCACATTCGGAGGG GGGACCAAAGTGGAAATCAAGCGGACTGTTGCTGCACCATCTGTCTTCATCT TCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCT GCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAAC GCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGG ACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA GAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGTTCACCG GTGACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT |
| ABTIM3-hum09 | | |
| SEQ ID NO: 3 (Kabat) | HCDR1 | SYNMH |
| SEQ ID NO: 4 (Kabat) | HCDR2 | DIYPGNGDTSYNQKFKG |
| SEQ ID NO: 5 (Kabat) | HCDR3 | VGGAFPMDY |
| SEQ ID NO: 9 (Chothia) | HCDR1 | GYTFTSY |
| SEQ ID NO: 10 (Chothia) | HCDR2 | YPGNGD |
| SEQ ID NO: 5 (Chothia) | HCDR3 | VGGAFPMDY |
| SEQ ID NO: 52 | VH | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWMGDIY PGNGDTSYNQKFKGRVTITADKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARVGGAFP MDYWGQGTTVTVSS |
| SEQ ID NO: 53 | DNA VH | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACCCGGCTCTAGCG TGAAAGTTTCTTGTAAAGCTAGTGGCTACACCTTCACTAGCTATAATATGCA |

| | | |
|---|---|---|
| | | CTGGGTTCGCCAGGCCCCAGGGCAAGGCCTCGAGTGGATGGGCGATATCTAC<br>CCCGGGAACGGCGACACTAGTTATAATCAGAAGTTTAAGGGTAGAGTCACTA<br>TCACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGTCTATATGGAACTGAGTTCCCTGAG<br>GTCTGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGTGGGCGGAGCCTTCCCT<br>ATGGACTACTGGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTAGC |
| SEQ ID NO: 54 | 重鏈 | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWMGDIY<br>PGNGDTSYNQKFKGRVTITADKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARVGGAFP<br>MDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT<br>VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPS<br>NTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV<br>VVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL<br>NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT<br>CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQ<br>EGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG |
| SEQ ID NO: 55 | DNA重鏈 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACCCGGCTCTAGCG<br>TGAAAGTTTCTTGTAAAGCTAGTGGCTACACCTTCACTAGCTATAATATGCA<br>CTGGGTTCGCCAGGCCCCAGGGCAAGGCCTCGAGTGGATGGGCGATATCTAC<br>CCCGGGAACGGCGACACTAGTTATAATCAGAAGTTTAAGGGTAGAGTCACTA<br>TCACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGTCTATATGGAACTGAGTTCCCTGAG<br>GTCTGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGTGGGCGGAGCCTTCCCT<br>ATGGACTACTGGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTAGCGCTAGCACTA<br>AGGGCCCGTCCGTGTTCCCCCTGGCACCTTGTAGCCGGAGCACTAGCGAATC<br>CACCGCTGCCCTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTCCCGGAGCCCGTGACC<br>GTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCACACCTTCCCCGCTG<br>TGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTACTCGCTGTCGTCGGTGGTCACGGTGCCTTC<br>ATCTAGCCTGGGTACCAAGACCTACACTTGCAACGTGGACCACAAGCCTTCC<br>AACACTAAGGTGGACAAGCGCGTCGAATCGAAGTACGGCCCACCGTGCCCGC<br>CTTGTCCCGCGCCGGAGTTCCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTTCTGTTCCCACC<br>GAAGCCCAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCACCCCTGAAGTGACATGCGTG<br>GTCGTGGACGTGTCACAGGAAGATCCGGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGG<br>ATGGCGTCGAGGTGCACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGTTCAA<br>CTCCACTTACCGCGTCGTGTCCGTGCTGACGGTGCTGCATCAGGACTGGCTG<br>AACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGGACTTCCTAGCTCAA<br>TCGAAAAGACCATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAGTGTA<br>TACCCTGCCACCGAGCCAGGAAGAAATGACTAAGAACCAAGTCTCATTGACT<br>TGCCTTGTGAAGGGCTTCTACCCATCGGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCA<br>ACGGCCAGCCGGAAAACAACTACAAGACCACCCCTCCGGTGCTGGACTCAGA<br>CGGATCCTTCTTCCTCTACTCGCGGCTGACCGTGGATAAGAGCAGATGGCAG<br>GAGGGAAATGTGTTCAGCTGTTCTGTGATGCATGAAGCCCTGCACAACCACT<br>ACACTCAGAAGTCCCTGTCCCTCTCCCTGGGA |
| SEQ ID NO: 6 (Kabat) | LCDR1 | RASESVEYYGTSLMQ |
| SEQ ID NO: 7 (Kabat) | LCDR2 | AASNVES |
| SEQ ID NO: 8 (Kabat) | LCDR3 | QQSRKDPST |
| SEQ ID NO: 12 (Chothia) | LCDR1 | SESVEYYGTSL |
| SEQ ID NO: 13 (Chothia) | LCDR2 | AAS |
| SEQ ID NO: 14 (Chothia) | LCDR3 | SRKDPS |
| SEQ ID NO: 56 | VL | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGQAPRLLI<br>YAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDIAVYFCQQSRKDPSTFGG<br>GTKVEIK |
| SEQ ID NO: 57 | DNA VL | GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCTGAGCCTGAGCCCTGGCGAGA<br>GAGCTACACTGAGCTGTAGAGCTAGTGAATCAGTCGAGTACTACGGCACTAG<br>CCTGATGCAGTGGTATCAGCAGAAGCCCGGTCAAGCCCCTAGACTGCTGATC<br>TACGCCGCCTCTAACGTGGAATCAGGGATCCCCGCTAGGTTTAGCGGTAGCG<br>GTAGTGGCACCGACTTCACCCTGACTATCTCTAGCCTGGAACCCGAGGATAT<br>CGCCGTCTACTTCTGTCAGCAGTCTAGGAAGGACCCTAGCACCTTCGGCGGA<br>GGCACTAAGGTCGAGATTAAG |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 58 | 輕鏈 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGQAPRLLI<br>YAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDIAVYFCQQSRKDPSTFGG<br>GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN<br>ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP<br>VTKSFNRGEC |
| SEQ ID NO: 59 | DNA輕鏈 | GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCTGAGCCTGAGCCCTGGCGAGA<br>GAGCTACACTGAGCTGTAGAGCTAGTGAATCAGTCGAGTACTACGGCACTAG<br>CCTGATGCAGTGGTATCAGCAGAAGCCCGGTCAAGCCCCTAGACTGCTGATC<br>TACGCCGCCTCTAACGTGGAATCAGGGATCCCCGCTAGGTTTAGCGGTAGCG<br>GTAGTGGCACCGACTTCACCCTGACTATCTCTAGCCTGGAACCCGAGGATAT<br>CGCCGTCTACTTCTGTCAGCAGTCTAGGAAGGACCCTAGCACCTTCGGCGGA<br>GGCACTAAGGTCGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCT<br>TCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCT<br>GCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAAC<br>GCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGG<br>ACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGA<br>GAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCC<br>GTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC |
| ABTIM3-hum10 | | |
| SEQ ID NO: 3 (Kabat) | HCDR1 | SYNMH |
| SEQ ID NO: 4 (Kabat) | HCDR2 | DIYPGNGDTSYNQKFKG |
| SEQ ID NO: 5 (Kabat) | HCDR3 | VGGAFPMDY |
| SEQ ID NO: 9 (Chothia) | HCDR1 | GYTFTSY |
| SEQ ID NO: 10 (Chothia) | HCDR2 | YPGNGD |
| SEQ ID NO: 5 (Chothia) | HCDR3 | VGGAFPMDY |
| SEQ ID NO: 60 | VH | EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTSYNMHWVRQMPGKGLEWMGDIY<br>PGNGDTSYNQKFKGQVTISADKSISTVYLQWSSLKASDTAMYYCARVGGAFP<br>MDYWGQGTTVTVSS |
| SEQ ID NO: 61 | DNA VH | GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCGAGTCAC<br>TGAAGATTAGCTGTAAAGGTTCAGGCTACACCTTCACTAGCTATAATATGCA<br>CTGGGTCCGCCAGATGCCCGGGAAAGGCCTCGAGTGGATGGGCGATATCTAC<br>CCCGGGAACGGCGACACTAGTTATAATCAGAAGTTTAAGGGGCAAGTCACAA<br>TTAGCGCCGATAAGTCTATTAGCACCGTCTACCTGCAGTGGTCTAGCCTGAA<br>GGCTAGTGACACCGCTATGTACTACTGCGCTAGAGTGGGCGGAGCCTTCCCT<br>ATGGACTACTGGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTAGC |
| SEQ ID NO: 62 | 重鏈 | EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTSYNMHWVRQMPGKGLEWMGDIY<br>PGNGDTSYNQKFKGQVTISADKSISTVYLQWSSLKASDTAMYYCARVGGAFP<br>MDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT<br>VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPS<br>NTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV<br>VVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL<br>NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT<br>CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQ<br>EGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG |
| SEQ ID NO: 63 | DNA重鏈 | GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCGAGTCAC<br>TGAAGATTAGCTGTAAAGGTTCAGGCTACACCTTCACTAGCTATAATATGCA<br>CTGGGTCCGCCAGATGCCCGGGAAAGGCCTCGAGTGGATGGGCGATATCTAC<br>CCCGGGAACGGCGACACTAGTTATAATCAGAAGTTTAAGGGGCAAGTCACAA<br>TTAGCGCCGATAAGTCTATTAGCACCGTCTACCTGCAGTGGTCTAGCCTGAA<br>GGCTAGTGACACCGCTATGTACTACTGCGCTAGAGTGGGCGGAGCCTTCCCT<br>ATGGACTACTGGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTAGCGCTAGCACTA<br>AGGGCCCGTCCGTGTTCCCCCTGGCACCTTGTAGCCGGAGCACTAGCGAATC<br>CACCGCTGCCCTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTCCCGGAGCCCGTGACC<br>GTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCACACCTTCCCCGCTG<br>TGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTACTCGCTGTCGTCGGTGGTCACGGTGCCTTC |

| | | |
|---|---|---|
| | | ATCTAGCCTGGGTACCAAGACCTACACTTGCAACGTGGACCACAAGCCTTCC<br>AACACTAAGGTGGACAAGCGCGTCGAATCGAAGTACGGCCCACCGTGCCCGC<br>CTTGTCCCGCGCCGGAGTTCCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTTCTGTTCCCACC<br>GAAGCCCAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCACCCCTGAAGTGACATGCGTG<br>GTCGTGGACGTGTCACAGGAAGATCCGGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGG<br>ATGGCGTCGAGGTGCACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGTTCAA<br>CTCCACTTACCGCGTCGTGTCCGTGCTGACGGTGCTGCATCAGGACTGGCTG<br>AACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGGACTTCCTAGCTCAA<br>TCGAAAAGACCATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAGTGTA<br>TACCCTGCCACCGAGCCAGGAAGAAATGACTAAGAACCAAGTCTCATTGACT<br>TGCCTTGTGAAGGGCTTCTACCCATCGGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCA<br>ACGGCCAGCCGGAAAACAACTACAAGACCACCCCTCCGGTGCTGGACTCAGA<br>CGGATCCTTCTTCCTCTACTCGCGGCTGACCGTGGATAAGAGCAGATGGCAG<br>GAGGGAAATGTGTTCAGCTGTTCTGTGATGCATGAAGCCCTGCACAACCACT<br>ACACTCAGAAGTCCCTGTCCCTCTCCCTGGGA |
| SEQ ID NO: 6 (Kabat) | LCDR1 | RASESVEYYGTSLMQ |
| SEQ ID NO: 7 (Kabat) | LCDR2 | AASNVES |
| SEQ ID NO: 8 (Kabat) | LCDR3 | QQSRKDPST |
| SEQ ID NO: 12 (Chothia) | LCDR1 | SESVEYYGTSL |
| SEQ ID NO: 13 (Chothia) | LCDR2 | AAS |
| SEQ ID NO: 14 (Chothia) | LCDR3 | SRKDPS |
| SEQ ID NO: 56 | VL | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGQAPRLLI<br>YAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDIAVYFCQQSRKDPSTFGG<br>GTKVEIK |
| SEQ ID NO: 57 | DNA VL | GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCTGAGCCTGAGCCCTGGCGAGA<br>GAGCTACACTGAGCTGTAGAGCTAGTGAATCAGTCGAGTACTACGGCACTAG<br>CCTGATGCAGTGGTATCAGCAGAAGCCCGGTCAAGCCCCTAGACTGCTGATC<br>TACGCCGCCTCTAACGTGGAATCAGGGATCCCCGCTAGGTTTAGCGGTAGCG<br>GTAGTGGCACCGACTTCACCCTGACTATCTCTAGCCTGGAACCCGAGGATAT<br>CGCCGTCTACTTCTGTCAGCAGTCTAGGAAGGACCCTAGCACCTTCGGCGGA<br>GGCACTAAGGTCGAGATTAAG |
| SEQ ID NO: 58 | 輕鏈 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGQAPRLLI<br>YAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDIAVYFCQQSRKDPSTFGG<br>GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN<br>ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP<br>VTKSFNRGEC |
| SEQ ID NO: 59 | DNA輕鏈 | GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCTGAGCCTGAGCCCTGGCGAGA<br>GAGCTACACTGAGCTGTAGAGCTAGTGAATCAGTCGAGTACTACGGCACTAG<br>CCTGATGCAGTGGTATCAGCAGAAGCCCGGTCAAGCCCCTAGACTGCTGATC<br>TACGCCGCCTCTAACGTGGAATCAGGGATCCCCGCTAGGTTTAGCGGTAGCG<br>GTAGTGGCACCGACTTCACCCTGACTATCTCTAGCCTGGAACCCGAGGATAT<br>CGCCGTCTACTTCTGTCAGCAGTCTAGGAAGGACCCTAGCACCTTCGGCGGA<br>GGCACTAAGGTCGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCT<br>TCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCT<br>GCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAAC<br>GCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGG<br>ACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGA<br>GAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCC<br>GTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC |
| ABTIM3-hum11 | | |
| SEQ ID NO: 3 (Kabat) | HCDR1 | SYNMH |
| SEQ ID NO: 4 (Kabat) | HCDR2 | DIYPGNGDTSYNQKFKG |
| SEQ ID NO: 5 | HCDR3 | VGGAFPMDY |

| | | |
|---|---|---|
| (Kabat) | | |
| SEQ ID NO: 9 (Chothia) | HCDR1 | GYTFTSY |
| SEQ ID NO: 10 (Chothia) | HCDR2 | YPGNGD |
| SEQ ID NO: 5 (Chothia) | HCDR3 | VGGAFPMDY |
| SEQ ID NO: 52 | VH | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWMGDIY PGNGDTSYNQKFKGRVTITADKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARVGGAFP MDYWGQGTTVTVSS |
| SEQ ID NO: 53 | DNA VH | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACCCGGCTCTAGCG TGAAAGTTTCTTGTAAAGCTAGTGGCTACACCTTCACTAGCTATAATATGCA CTGGGTTCGCCAGGCCCCAGGGCAAGGCCTCGAGTGGATGGGCGATATCTAC CCCGGGAACGGCGACACTAGTTATAATCAGAAGTTTAAGGGTAGAGTCACTA TCACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGTCTATATGGAACTGAGTTCCCTGAG GTCTGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGTGGGCGGAGCCTTCCCT ATGGACTACTGGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTAGC |
| SEQ ID NO: 54 | 重鏈 | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWMGDIY PGNGDTSYNQKFKGRVTITADKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARVGGAFP MDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPS NTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQ EGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG |
| SEQ ID NO: 55 | DNA重鏈 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACCCGGCTCTAGCG TGAAAGTTTCTTGTAAAGCTAGTGGCTACACCTTCACTAGCTATAATATGCA CTGGGTTCGCCAGGCCCCAGGGCAAGGCCTCGAGTGGATGGGCGATATCTAC CCCGGGAACGGCGACACTAGTTATAATCAGAAGTTTAAGGGTAGAGTCACTA TCACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGTCTATATGGAACTGAGTTCCCTGAG GTCTGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGTGGGCGGAGCCTTCCCT ATGGACTACTGGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTAGCGCTAGCACTA AGGGCCCGTCCGTGTTCCCCCTGGCACCTTGTAGCCGGAGCACTAGCGAATC CACCGCTGCCCTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTCCCGGAGCCCGTGACC GTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCACACCTTCCCCGCTG TGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTACTCGCTGTCGTCGGTGGTCACGGTGCCTTC ATCTAGCCTGGGTACCAAGACCTACACTTGCAACGTGGACCACAAGCCTTCC AACACTAAGGTGGACAAGCGCGTCGAATCGAAGTACGGCCCACCGTGCCCGC CTTGTCCCGCGCCGGAGTTCCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTTCTGTTCCCACC GAAGCCCAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCACCCCTGAAGTGACATGCGTG GTCGTGGACGTGTCACAGGAAGATCCGGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGG ATGGCGTCGAGGTGCACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGTTCAA CTCCACTTACCGCGTCGTGTCCGTGCTGACGGTGCTGCATCAGGACTGGCTG AACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGGACTTCCTAGCTCAA TCGAAAAGACCATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAGTGTA TACCCTGCCACCGAGCCAGGAAGAAATGACTAAGAACCAAGTCTCATTGACT TGCCTTGTGAAGGGCTTCTACCCATCGGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCA ACGGCCAGCCGGAAAACAACTACAAGACCACCCCTCCGGTGCTGGACTCAGA CGGATCCTTCTTCCTCTACTCGCGGCTGACCGTGGATAAGAGCAGATGGCAG GAGGGAAATGTGTTCAGCTGTTCTGTGATGCATGAAGCCCTGCACAACCACT ACACTCAGAAGTCCCTGTCCCTCTCCCTGGGA |
| SEQ ID NO: 6 (Kabat) | LCDR1 | RASESVEYYGTSLMQ |
| SEQ ID NO: 7 (Kabat) | LCDR2 | AASNVES |
| SEQ ID NO: 8 (Kabat) | LCDR3 | QQSRKDPST |
| SEQ ID NO: 12 (Chothia) | LCDR1 | SESVEYYGTSL |
| SEQ ID NO: 13 | LCDR2 | AAS |

| | | |
|---|---|---|
| (Chothia) | | |
| SEQ ID NO: 14 (Chothia) | LCDR3 | SRKDPS |
| SEQ ID NO: 64 | VL | AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGKAPKLLI YAASNVESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQSRKDPSTFGG GTKVEIK |
| SEQ ID NO: 65 | DNA VL | GCTATTCAGCTGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGCTAGTGTGGGCGATA GAGTGACTATCACCTGTAGAGCTAGTGAATCAGTCGAGTACTACGGCACTAG CCTGATGCAGTGGTATCAGCAGAAGCCCGGGAAAGCCCCTAAGCTGCTGATC TACGCCGCCTCTAACGTGGAATCAGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCG GTAGTGGCACCGACTTCACCCTGACTATCTCTAGCCTGCAGCCCGAGGACTT CGCTACCTACTTCTGTCAGCAGTCTAGGAAGGACCCTAGCACCTTCGGCGGA GGCACTAAGGTCGAGATTAAG |
| SEQ ID NO: 66 | 輕鏈 | AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGKAPKLLI YAASNVESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQSRKDPSTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC |
| SEQ ID NO: 67 | DNA輕鏈 | GCTATTCAGCTGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGCTAGTGTGGGCGATA GAGTGACTATCACCTGTAGAGCTAGTGAATCAGTCGAGTACTACGGCACTAG CCTGATGCAGTGGTATCAGCAGAAGCCCGGGAAAGCCCCTAAGCTGCTGATC TACGCCGCCTCTAACGTGGAATCAGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCG GTAGTGGCACCGACTTCACCCTGACTATCTCTAGCCTGCAGCCCGAGGACTT CGCTACCTACTTCTGTCAGCAGTCTAGGAAGGACCCTAGCACCTTCGGCGGA GGCACTAAGGTCGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCT TCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCT GCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAAC GCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGG ACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGA GAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCC GTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC |
| ABTIM3-hum12 | | |
| SEQ ID NO: 3 (Kabat) | HCDR1 | SYNMH |
| SEQ ID NO: 4 (Kabat) | HCDR2 | DIYPGNGDTSYNQKFKG |
| SEQ ID NO: 5 (Kabat) | HCDR3 | VGGAFPMDY |
| SEQ ID NO: 9 (Chothia) | HCDR1 | GYTFTSY |
| SEQ ID NO: 10 (Chothia) | HCDR2 | YPGNGD |
| SEQ ID NO: 5 (Chothia) | HCDR3 | VGGAFPMDY |
| SEQ ID NO: 60 | VH | EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTSYNMHWVRQMPGKGLEWMGDIY PGNGDTSYNQKFKGQVTISADKSISTVYLQWSSLKASDTAMYYCARVGGAFP MDYWGQGTTVTVSS |
| SEQ ID NO: 61 | DNA VH | GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCGAGTCAC TGAAGATTAGCTGTAAAGGTTCAGGCTACACCTTCACTAGCTATAATATGCA CTGGGTCCGCCAGATGCCCGGGAAAGGCCTCGAGTGGATGGGCGATATCTAC CCCGGGAACGGCGACACTAGTTATAATCAGAAGTTTAAGGGGCAAGTCACAA TTAGCGCCGATAAGTCTATTAGCACCGTCTACCTGCAGTGGTCTAGCCTGAA GGCTAGTGACACCGCTATGTACTACTGCGCTAGAGTGGGCGGAGCCTTCCCT ATGGACTACTGGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTAGC |
| SEQ ID NO: 62 | 重鏈 | EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTSYNMHWVRQMPGKGLEWMGDIY PGNGDTSYNQKFKGQVTISADKSISTVYLQWSSLKASDTAMYYCARVGGAFP MDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPS NTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT |

| | | |
|---|---|---|
| | | CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQ<br>EGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG |
| SEQ ID NO: 63 | DNA重鏈 | GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCGAGTCAC<br>TGAAGATTAGCTGTAAAGGTTCAGGCTACACCTTCACTAGCTATAATATGCA<br>CTGGGTCCGCCAGATGCCCGGGAAAGGCCTCGAGTGGATGGGCGATATCTAC<br>CCCGGGAACGGCGACACTAGTTATAATCAGAAGTTTAAGGGGCAAGTCACAA<br>TTAGCGCCGATAAGTCTATTAGCACCGTCTACCTGCAGTGGTCTAGCCTGAA<br>GGCTAGTGACACCGCTATGTACTACTGCGCTAGAGTGGGCGGAGCCTTCCCT<br>ATGGACTACTGGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTAGCGCTAGCACTA<br>AGGGCCCGTCCGTGTTCCCCCTGGCACCTTGTAGCCGGAGCACTAGCGAATC<br>CACCGCTGCCCTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTCCCGGAGCCCGTGACC<br>GTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCACACCTTCCCCGCTG<br>TGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTACTCGCTGTCGTCGGTGGTCACGGTGCCTTC<br>ATCTAGCCTGGGTACCAAGACCTACACTTGCAACGTGGACCACAAGCCTTCC<br>AACACTAAGGTGGACAAGCGCGTCGAATCGAAGTACGGCCCACCGTGCCCGC<br>CTTGTCCCGCGCCGGAGTTCCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTTCTGTTCCCACC<br>GAAGCCCAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCACCCCTGAAGTGACATGCGTG<br>GTCGTGGACGTGTCACAGGAAGATCCGGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGG<br>ATGGCGTCGAGGTGCACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGTTCAA<br>CTCCACTTACCGCGTCGTGTCCGTGCTGACGGTGCTGCATCAGGACTGGCTG<br>AACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGGACTTCCTAGCTCAA<br>TCGAAAAGACCATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAGTGTA<br>TACCCTGCCACCGAGCCAGGAAGAAATGACTAAGAACCAAGTCTCATTGACT<br>TGCCTTGTGAAGGGCTTCTACCCATCGGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCA<br>ACGGCCAGCCGGAAAACAACTACAAGACCACCCCTCCGGTGCTGGACTCAGA<br>CGGATCCTTCTTCCTCTACTCGCGGCTGACCGTGGATAAGAGCAGATGGCAG<br>GAGGGAAATGTGTTCAGCTGTTCTGTGATGCATGAAGCCCTGCACAACCACT<br>ACACTCAGAAGTCCCTGTCCCTCTCCCTGGGA |
| SEQ ID NO: 6 (Kabat) | LCDR1 | RASESVEYYGTSLMQ |
| SEQ ID NO: 7 (Kabat) | LCDR2 | AASNVES |
| SEQ ID NO: 8 (Kabat) | LCDR3 | QQSRKDPST |
| SEQ ID NO: 12 (Chothia) | LCDR1 | SESVEYYGTSL |
| SEQ ID NO: 13 (Chothia) | LCDR2 | AAS |
| SEQ ID NO: 14 (Chothia) | LCDR3 | SRKDPS |
| SEQ ID NO: 64 | VL | AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGKAPKLLI<br>YAASNVESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQSRKDPSTFGG<br>GTKVEIK |
| SEQ ID NO: 65 | DNA VL | GCTATTCAGCTGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGCTAGTGTGGGCGATA<br>GAGTGACTATCACCTGTAGAGCTAGTGAATCAGTCGAGTACTACGGCACTAG<br>CCTGATGCAGTGGTATCAGCAGAAGCCCGGGAAAGCCCCTAAGCTGCTGATC<br>TACGCCGCCTCTAACGTGGAATCAGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCG<br>GTAGTGGCACCGACTTCACCCTGACTATCTCTAGCCTGCAGCCCGAGGACTT<br>CGCTACCTACTTCTGTCAGCAGTCTAGGAAGGACCCTAGCACCTTCGGCGGA<br>GGCACTAAGGTCGAGATTAAG |
| SEQ ID NO: 66 | 輕鏈 | AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGKAPKLLI<br>YAASNVESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQSRKDPSTFGG<br>GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN<br>ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP<br>VTKSFNRGEC |
| SEQ ID NO: 67 | DNA輕鏈 | GCTATTCAGCTGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGCTAGTGTGGGCGATA<br>GAGTGACTATCACCTGTAGAGCTAGTGAATCAGTCGAGTACTACGGCACTAG<br>CCTGATGCAGTGGTATCAGCAGAAGCCCGGGAAAGCCCCTAAGCTGCTGATC<br>TACGCCGCCTCTAACGTGGAATCAGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCG<br>GTAGTGGCACCGACTTCACCCTGACTATCTCTAGCCTGCAGCCCGAGGACTT<br>CGCTACCTACTTCTGTCAGCAGTCTAGGAAGGACCCTAGCACCTTCGGCGGA<br>GGCACTAAGGTCGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCT |

| | | |
|---|---|---|
| | | TCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCT<br>GCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAAC<br>GCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGG<br>ACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGA<br>GAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCC<br>GTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC |
| ABTIM3-hum13 | | |
| SEQ ID NO: 3 (Kabat) | HCDR1 | SYNMH |
| SEQ ID NO: 24 (Kabat) | HCDR2 | DIYPGSGDTSYNQKFKG |
| SEQ ID NO: 5 (Kabat) | HCDR3 | VGGAFPMDY |
| SEQ ID NO: 9 (Chothia) | HCDR1 | GYTFTSY |
| SEQ ID NO: 25 (Chothia) | HCDR2 | YPGSGD |
| SEQ ID NO: 5 (Chothia) | HCDR3 | VGGAFPMDY |
| SEQ ID NO: 68 | VH | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWMGDIY<br>PGSGDTSYNQKFKGRVTITADKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARVGGAFP<br>MDYWGQGTTVTVSS |
| SEQ ID NO: 69 | DNA VH | CAGGTGCAATTGGTTCAGTCAGGAGCAGAAGTTAAGAAGCCAGGATCATCCG<br>TCAAGGTGTCCTGCAAAGCATCTGGCTACACCTTCACCAGCTACAATATGCA<br>CTGGGTCCGACAAGCCCCTGGGCAGGGCTTGGAGTGGATGGGAGACATTTAC<br>CCCGGCAGTGGTGACACTTCCTATAACCAGAAGTTCAAGGGCCGAGTCACTA<br>TTACCGCTGACAAGTCCACCTCCACAGTCTACATGGAACTCTCTTCTCTGAG<br>ATCCGAGGACACTGCCGTCTATTACTGCGCTCGCGTGGGCGGTGCTTTCCCA<br>ATGGACTATTGGGGACAGGGCACAACCGTGACCGTCAGCTCA |
| SEQ ID NO: 70 | 重鏈 | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWMGDIY<br>PGSGDTSYNQKFKGRVTITADKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARVGGAFP<br>MDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT<br>VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPS<br>NTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV<br>VVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL<br>NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT<br>CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQ<br>EGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK |
| SEQ ID NO: 71 | DNA重鏈 | CAGGTGCAATTGGTTCAGTCAGGAGCAGAAGTTAAGAAGCCAGGATCATCCG<br>TCAAGGTGTCCTGCAAAGCATCTGGCTACACCTTCACCAGCTACAATATGCA<br>CTGGGTCCGACAAGCCCCTGGGCAGGGCTTGGAGTGGATGGGAGACATTTAC<br>CCCGGCAGTGGTGACACTTCCTATAACCAGAAGTTCAAGGGCCGAGTCACTA<br>TTACCGCTGACAAGTCCACCTCCACAGTCTACATGGAACTCTCTTCTCTGAG<br>ATCCGAGGACACTGCCGTCTATTACTGCGCTCGCGTGGGCGGTGCTTTCCCA<br>ATGGACTATTGGGGACAGGGCACAACCGTGACCGTCAGCTCAGCCTCTACAA<br>AGGGCCCCTCCGTCTTTCCACTCGCGCCGTGCTCTCGCTCCACCTCAGAGTC<br>AACTGCCGCTCTGGGTTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCAGAGCCGGTGACA<br>GTGAGCTGGAACAGTGGGGCCCTGACATCCGGCGTTCATACCTTCCCCGCAG<br>TCCTCCAGTCCTCAGGCCTGTATTCCCTGAGCAGCGTTGTCACAGTGCCCTC<br>CAGCTCTCTTGGCACGAAAACCTACACATGCAACGTTGATCATAAGCCGTCT<br>AATACCAAGGTGGATAAAAGAGTGGAGAGCAAGTACGGCCCACCCTGCCCGC<br>CTTGCCCAGCTCCGGAGTTCCTGGGCGGACCATCCGTTTTCTTGTTTCCACC<br>CAAACCTAAAGACACTCTGATGATTTCCCGAACCCCTGAAGTGACTTGCGTT<br>GTGGTGGACGTCTCCCAGGAGGACCCAGAAGTGCAATTCAACTGGTACGTGG<br>ACGGGGTGGAGGTGCACAATGCAAAAACCAAACCAAGGGAGGAACAGTTTAA<br>TTCAACATATAGGGTTGTGTCTGTGCTGACGGTTCTGCATCAGGACTGGCTG<br>AACGGAAAGGAATACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAAGGACTGCCAAGCTCTA<br>TCGAGAAAACAATCTCTAAGGCCAAGGGACAACCTAGAGAGCCCCAAGTTTA<br>CACCCTGCCACCATCACAGGAAGAGATGACCAAAAATCAGGTGAGCTTGACA<br>TGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCTAGCGATATTGCGGTTGAGTGGGAGTCAA<br>ATGGCCAGCCTGAGAACAACTATAAGACTACTCCTCCCGTGCTGGACTCCGA |

| | | |
|---|---|---|
| | | CGGGAGCTTTTTCCTGTATTCCAGGCTTACAGTCGATAAGAGCAGATGGCAA GAGGGGAATGTGTTTTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCTCTCCATAACCATT ATACTCAGAAAAGTCTCTCTCTGTCACTGGGCAAA |
| SEQ ID NO: 6 (Kabat) | LCDR1 | RASESVEYYGTSLMQ |
| SEQ ID NO: 7 (Kabat) | LCDR2 | AASNVES |
| SEQ ID NO: 8 (Kabat) | LCDR3 | QQSRKDPST |
| SEQ ID NO: 12 (Chothia) | LCDR1 | SESVEYYGTSL |
| SEQ ID NO: 13 (Chothia) | LCDR2 | AAS |
| SEQ ID NO: 14 (Chothia) | LCDR3 | SRKDPS |
| SEQ ID NO: 64 | VL | AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGKAPKLLI YAASNVESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQSRKDPSTFGG GTKVEIK |
| SEQ ID NO: 125 | DNA VL | GCAATACAGTTGACACAGAGTCCTTCAAGTTTGTCCGCTTCCGTTGGCGACC GAGTGACAATCACCTGTAGAGCATCCGAGTCAGTGGAGTATTATGGCACTAG CCTGATGCAGTGGTATCAGCAAAAGCCAGGGAAAGCCCCAAAGCTGCTGATA TATGCCGCGAGTAACGTCGAGTCAGGGGTGCCATCAAGATTCTCCGGTTCCG GGTCCGGAACCGACTTCACACTGACCATCTCTTCCCTTCAGCCAGAGGACTT CGCTACGTACTTTTGCCAGCAGTCACGGAAAGATCCCTCTACTTTCGGAGGT GGGACAAAAGTCGAAATTAAA |
| SEQ ID NO: 66 | 輕鏈 | AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGKAPKLLI YAASNVESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQSRKDPSTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC |
| SEQ ID NO: 126 | DNA輕鏈 | GCAATACAGTTGACACAGAGTCCTTCAAGTTTGTCCGCTTCCGTTGGCGACC GAGTGACAATCACCTGTAGAGCATCCGAGTCAGTGGAGTATTATGGCACTAG CCTGATGCAGTGGTATCAGCAAAAGCCAGGGAAAGCCCCAAAGCTGCTGATA TATGCCGCGAGTAACGTCGAGTCAGGGGTGCCATCAAGATTCTCCGGTTCCG GGTCCGGAACCGACTTCACACTGACCATCTCTTCCCTTCAGCCAGAGGACTT CGCTACGTACTTTTGCCAGCAGTCACGGAAAGATCCCTCTACTTTCGGAGGT GGGACAAAAGTCGAAATTAAACGTACGGTGGCAGCTCCGTCTGTTTTCATCT TTCCACCTAGCGACGAGCAACTCAAAAGTGGTACAGCATCCGTGGTTTGTCT GCTGAACAATTTTTACCCCAGGGAGGCTAAGGTCCAGTGGAAAGTCGATAAC GCTCTTCAGTCTGGCAACAGTCAGGAGAGCGTCACAGAGCAGGACTCTAAGG ATAGCACTTATAGTCTGTCCTCCACGCTGACACTGTCTAAAGCGGATTATGA GAAGCACAAGGTTTACGCCTGTGAGGTAACGCACCAAGGACTCTCCTCCCCA GTTACCAAATCTTTCAACAGAGGAGAATGT |
| ABTIM3-hum14 | | |
| SEQ ID NO: 3 (Kabat) | HCDR1 | SYNMH |
| SEQ ID NO: 30 (Kabat) | HCDR2 | DIYPGQGDTSYNQKFKG |
| SEQ ID NO: 5 (Kabat) | HCDR3 | VGGAFPMDY |
| SEQ ID NO: 9 (Chothia) | HCDR1 | GYTFTSY |
| SEQ ID NO: 31 (Chothia) | HCDR2 | YPGQGD |
| SEQ ID NO: 5 (Chothia) | HCDR3 | VGGAFPMDY |
| SEQ ID NO: 72 | VH | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWMGDIY PGQGDTSYNQKFKGRVTITADKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARVGGAFP MDYWGQGTTVTVSS |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 73 | DNA VH | CAGGTGCAATTGGTTCAGTCAGGAGCAGAAGTTAAGAAGCCAGGATCATCCG<br>TCAAGGTGTCCTGCAAAGCATCTGGCTACACCTTCACCAGCTACAATATGCA<br>CTGGGTCCGACAAGCCCCTGGGCAGGGCTTGGAGTGGATGGGAGACATTTAC<br>CCCGGCCAGGGTGACACTTCCTATAACCAGAAGTTCAAGGGCCGAGTCACTA<br>TTACCGCTGACAAGTCCACCTCCACAGTCTACATGGAACTCTCTTCTCTGAG<br>ATCCGAGGACACTGCCGTCTATTACTGCGCTCGCGTGGGCGGTGCTTTCCCA<br>ATGGACTATTGGGGACAGGGCACAACCGTGACCGTCAGCTCA |
| SEQ ID NO: 74 | 重鏈 | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWMGDIY<br>PGQGDTSYNQKFKGRVTITADKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARVGGAFP<br>MDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT<br>VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPS<br>NTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV<br>VVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL<br>NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT<br>CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQ<br>EGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK |
| SEQ ID NO: 75 | DNA重鏈 | CAGGTGCAATTGGTTCAGTCAGGAGCAGAAGTTAAGAAGCCAGGATCATCCG<br>TCAAGGTGTCCTGCAAAGCATCTGGCTACACCTTCACCAGCTACAATATGCA<br>CTGGGTCCGACAAGCCCCTGGGCAGGGCTTGGAGTGGATGGGAGACATTTAC<br>CCCGGCCAGGGTGACACTTCCTATAACCAGAAGTTCAAGGGCCGAGTCACTA<br>TTACCGCTGACAAGTCCACCTCCACAGTCTACATGGAACTCTCTTCTCTGAG<br>ATCCGAGGACACTGCCGTCTATTACTGCGCTCGCGTGGGCGGTGCTTTCCCA<br>ATGGACTATTGGGGACAGGGCACAACCGTGACCGTCAGCTCAGCCTCTACAA<br>AGGGCCCCTCCGTCTTTCCACTCGCGCCGTGCTCTCGCTCCACCTCAGAGTC<br>AACTGCCGCTCTGGGTTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCAGAGCCGGTGACA<br>GTGAGCTGGAACAGTGGGGCCCTGACATCCGGCGTTCATACCTTCCCCGCAG<br>TCCTCCAGTCCTCAGGCCTGTATTCCCTGAGCAGCGTTGTCACAGTGCCCTC<br>CAGCTCTCTTGGCACGAAAACCTACACATGCAACGTTGATCATAAGCCGTCT<br>AATACCAAGGTGGATAAAAGAGTGGAGAGCAAGTACGGCCCACCCTGCCCGC<br>CTTGCCCAGCTCCGGAGTTCCTGGGCGGACCATCCGTTTTCTTGTTTCCACC<br>CAAACCTAAAGACACTCTGATGATTTCCCGAACCCCTGAAGTGACTTGCGTT<br>GTGGTGGACGTCTCCCAGGAGGACCCAGAAGTGCAATTCAACTGGTACGTGG<br>ACGGGGTGGAGGTGCACAATGCAAAAACCAAACCAAGGGAGGAACAGTTTAA<br>TTCAACATATAGGGTTGTGTCTGTGCTGACGGTTCTGCATCAGGACTGGCTG<br>AACGGAAAGGAATACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAAGGACTGCCAAGCTCTA<br>TCGAGAAAACAATCTCTAAGGCCAAGGGACAACCTAGAGAGCCCCAAGTTTA<br>CACCCTGCCACCATCACAGGAAGAGATGACCAAAAATCAGGTGAGCTTGACA<br>TGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCTAGCGATATTGCGGTTGAGTGGGAGTCAA<br>ATGGCCAGCCTGAGAACAACTATAAGACTACTCCTCCCGTGCTGGACTCCGA<br>CGGGAGCTTTTTCCTGTATTCCAGGCTTACAGTCGATAAGAGCAGATGGCAA<br>GAGGGGAATGTGTTTTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCTCTCCATAACCATT<br>ATACTCAGAAAAGTCTCTCTCTGTCACTGGGCAAA |
| SEQ ID NO: 6 (Kabat) | LCDR1 | RASESVEYYGTSLMQ |
| SEQ ID NO: 7 (Kabat) | LCDR2 | AASNVES |
| SEQ ID NO: 8 (Kabat) | LCDR3 | QQSRKDPST |
| SEQ ID NO: 12 (Chothia) | LCDR1 | SESVEYYGTSL |
| SEQ ID NO: 13 (Chothia) | LCDR2 | AAS |
| SEQ ID NO: 14 (Chothia) | LCDR3 | SRKDPS |
| SEQ ID NO: 64 | VL | AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGKAPKLLI<br>YAASNVESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQSRKDPSTFGG<br>GTKVEIK |
| SEQ ID NO: 125 | DNA VL | GCAATACAGTTGACACAGAGTCCTTCAAGTTTGTCCGCTTCCGTTGGCGACC<br>GAGTGACAATCACCTGTAGAGCATCCGAGTCAGTGGAGTATTATGGCACTAG<br>CCTGATGCAGTGGTATCAGCAAAAGCCAGGGAAAGCCCCAAAGCTGCTGATA<br>TATGCCGCGAGTAACGTCGAGTCAGGGGTGCCATCAAGATTCTCCGGTTCCG<br>GGTCCGGAACCGACTTCACACTGACCATCTCTTCCCTTCAGCCAGAGGACTT |

| | | |
|---|---|---|
| | | CGCTACGTACTTTTGCCAGCAGTCACGGAAAGATCCCTCTACTTTCGGAGGT<br>GGGACAAAAGTCGAAATTAAA |
| SEQ ID NO: 66 | 輕鏈 | AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGKAPKLLI<br>YAASNVESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQSRKDPSTFGG<br>GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN<br>ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP<br>VTKSFNRGEC |
| SEQ ID NO: 126 | DNA輕鏈 | GCAATACAGTTGACACAGAGTCCTTCAAGTTTGTCCGCTTCCGTTGGCGACC<br>GAGTGACAATCACCTGTAGAGCATCCGAGTCAGTGGAGTATTATGGCACTAG<br>CCTGATGCAGTGGTATCAGCAAAAGCCAGGGAAAGCCCCAAAGCTGCTGATA<br>TATGCCGCGAGTAACGTCGAGTCAGGGGTGCCATCAAGATTCTCCGGTTCCG<br>GGTCCGGAACCGACTTCACACTGACCATCTCTTCCCTTCAGCCAGAGGACTT<br>CGCTACGTACTTTTGCCAGCAGTCACGGAAAGATCCCTCTACTTTCGGAGGT<br>GGGACAAAAGTCGAAATTAAACGTACGGTGGCAGCTCCGTCTGTTTTCATCT<br>TTCCACCTAGCGACGAGCAACTCAAAAGTGGTACAGCATCCGTGGTTTGTCT<br>GCTGAACAATTTTTACCCCAGGGAGGCTAAGGTCCAGTGGAAAGTCGATAAC<br>GCTCTTCAGTCTGGCAACAGTCAGGAGAGCGTCACAGAGCAGGACTCTAAGG<br>ATAGCACTTATAGTCTGTCCTCCACGCTGACACTGTCTAAAGCGGATTATGA<br>GAAGCACAAGGTTTACGCCTGTGAGGTAACGCACCAAGGACTCTCCTCCCCA<br>GTTACCAAATCTTTCAACAGAGGAGAATGT |
| ABTIM3-hum15 | | |
| SEQ ID NO: 3 (Kabat) | HCDR1 | SYNMH |
| SEQ ID NO: 24 (Kabat) | HCDR2 | DIYPGSGDTSYNQKFKG |
| SEQ ID NO: 5 (Kabat) | HCDR3 | VGGAFPMDY |
| SEQ ID NO: 9 (Chothia) | HCDR1 | GYTFTSY |
| SEQ ID NO: 25 (Chothia) | HCDR2 | YPGSGD |
| SEQ ID NO: 5 (Chothia) | HCDR3 | VGGAFPMDY |
| SEQ ID NO: 76 | VH | EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTSYNMHWVRQMPGKGLEWMGDIY<br>PGSGDTSYNQKFKGQVTISADKSISTVYLQWSSLKASDTAMYYCARVGGAFP<br>MDYWGQGTTVTVSS |
| SEQ ID NO: 77 | DNA VH | GAAGTTCAATTGGTACAGTCTGGCGCAGAAGTAAAGAAACCAGGAGAGAGTT<br>TGAAAATTTCCTGCAAGGGCAGTGGGTACACATTCACGTCCTACAATATGCA<br>CTGGGTGAGACAGATGCCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGATGGGAGACATATAC<br>CCAGGCAGTGGAGACACAAGCTATAATCAGAAATTCAAAGGACAGGTGACGA<br>TCTCCGCAGACAAATCCATATCTACGGTCTACCTCCAGTGGTCCTCACTTAA<br>AGCCTCCGACACCGCCATGTACTATTGCGCTCGGGTAGGTGGCGCGTTTCCA<br>ATGGACTATTGGGGCCAAGGGACCACAGTAACCGTCAGCTCA |
| SEQ ID NO: 78 | 重鏈 | EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTSYNMHWVRQMPGKGLEWMGDIY<br>PGSGDTSYNQKFKGQVTISADKSISTVYLQWSSLKASDTAMYYCARVGGAFP<br>MDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT<br>VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPS<br>NTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV<br>VVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL<br>NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT<br>CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQ<br>EGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK |
| SEQ ID NO: 79 | DNA重鏈 | GAAGTTCAATTGGTACAGTCTGGCGCAGAAGTAAAGAAACCAGGAGAGAGTT<br>TGAAAATTTCCTGCAAGGGCAGTGGGTACACATTCACGTCCTACAATATGCA<br>CTGGGTGAGACAGATGCCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGATGGGAGACATATAC<br>CCAGGCAGTGGAGACACAAGCTATAATCAGAAATTCAAAGGACAGGTGACGA<br>TCTCCGCAGACAAATCCATATCTACGGTCTACCTCCAGTGGTCCTCACTTAA<br>AGCCTCCGACACCGCCATGTACTATTGCGCTCGGGTAGGTGGCGCGTTTCCA<br>ATGGACTATTGGGGCCAAGGGACCACAGTAACCGTCAGCTCAGCCTCTACAA<br>AGGGCCCCTCCGTCTTTCCACTCGCGCCGTGCTCTCGCTCCACCTCAGAGTC<br>AACTGCCGCTCTGGGTTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCAGAGCCGGTGACA |

| | | |
|---|---|---|
| | | GTGAGCTGGAACAGTGGGGCCCTGACATCCGGCGTTCATACCTTCCCCGCAG<br>TCCTCCAGTCCTCAGGCCTGTATTCCCTGAGCAGCGTTGTCACAGTGCCCTC<br>CAGCTCTCTTGGCACGAAAACCTACACATGCAACGTTGATCATAAGCCGTCT<br>AATACCAAGGTGGATAAAAGAGTGGAGAGCAAGTACGGCCCACCCTGCCCGC<br>CTTGCCCAGCTCCGGAGTTCCTGGGCGGACCATCCGTTTTCTTGTTTCCACC<br>CAAACCTAAAGACACTCTGATGATTTCCCGAACCCCTGAAGTGACTTGCGTT<br>GTGGTGGACGTCTCCCAGGAGGACCCAGAAGTGCAATTCAACTGGTACGTGG<br>ACGGGGTGGAGGTGCACAATGCAAAAACCAAACCAAGGGAGGAACAGTTTAA<br>TTCAACATATAGGGTTGTGTCTGTGCTGACGGTTCTGCATCAGGACTGGCTG<br>AACGGAAAGGAATACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAAGGACTGCCAAGCTCTA<br>TCGAGAAAACAATCTCTAAGGCCAAGGGACAACCTAGAGAGCCCCAAGTTTA<br>CACCCTGCCACCATCACAGGAAGAGATGACCAAAAATCAGGTGAGCTTGACA<br>TGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCTAGCGATATTGCGGTTGAGTGGGAGTCAA<br>ATGGCCAGCCTGAGAACAACTATAAGACTACTCCTCCCGTGCTGGACTCCGA<br>CGGGAGCTTTTTCCTGTATTCCAGGCTTACAGTCGATAAGAGCAGATGGCAA<br>GAGGGGAATGTGTTTTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCTCTCCATAACCATT<br>ATACTCAGAAAAGTCTCTCTCTGTCACTGGGCAAA |
| SEQ ID NO: 6 (Kabat) | LCDR1 | RASESVEYYGTSLMQ |
| SEQ ID NO: 7 (Kabat) | LCDR2 | AASNVES |
| SEQ ID NO: 8 (Kabat) | LCDR3 | QQSRKDPST |
| SEQ ID NO: 12 (Chothia) | LCDR1 | SESVEYYGTSL |
| SEQ ID NO: 13 (Chothia) | LCDR2 | AAS |
| SEQ ID NO: 14 (Chothia) | LCDR3 | SRKDPS |
| SEQ ID NO: 56 | VL | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGQAPRLLI<br>YAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDIAVYFCQQSRKDPSTFGG<br>GTKVEIK |
| SEQ ID NO: 127 | DNA VL | GAGATTGTTCTTACGCAAAGTCCCGCCACACTTAGTTTGTCACCAGGAGAGC<br>GCGCCACCCTGAGCTGCAGAGCTTCAGAGAGTGTGGAATACTACGGCACATC<br>CCTGATGCAGTGGTATCAGCAGAAACCAGGACAGGCTCCTCGGCTGCTGATC<br>TACGCAGCCAGCAACGTCGAGTCCGGCATTCCAGCCAGATTTTCTGGGTCAG<br>GATCTGGAACTGACTTTACACTGACAATCTCCAGCCTGGAACCCGAGGACAT<br>TGCTGTGTATTTTTGTCAACAGTCCCGGAAGGACCCCAGTACCTTTGGAGGT<br>GGAACCAAGGTAGAGATAAAG |
| SEQ ID NO: 58 | 輕鏈 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGQAPRLLI<br>YAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDIAVYFCQQSRKDPSTFGG<br>GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN<br>ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP<br>VTKSFNRGEC |
| SEQ ID NO: 128 | DNA輕鏈 | GAGATTGTTCTTACGCAAAGTCCCGCCACACTTAGTTTGTCACCAGGAGAGC<br>GCGCCACCCTGAGCTGCAGAGCTTCAGAGAGTGTGGAATACTACGGCACATC<br>CCTGATGCAGTGGTATCAGCAGAAACCAGGACAGGCTCCTCGGCTGCTGATC<br>TACGCAGCCAGCAACGTCGAGTCCGGCATTCCAGCCAGATTTTCTGGGTCAG<br>GATCTGGAACTGACTTTACACTGACAATCTCCAGCCTGGAACCCGAGGACAT<br>TGCTGTGTATTTTTGTCAACAGTCCCGGAAGGACCCCAGTACCTTTGGAGGT<br>GGAACCAAGGTAGAGATAAAGCGTACGGTGGCAGCTCCGTCTGTTTTCATCT<br>TTCCACCTAGCGACGAGCAACTCAAAAGTGGTACAGCATCCGTGGTTTGTCT<br>GCTGAACAATTTTTACCCCAGGGAGGCTAAGGTCCAGTGGAAAGTCGATAAC<br>GCTCTTCAGTCTGGCAACAGTCAGGAGAGCGTCACAGAGCAGGACTCTAAGG<br>ATAGCACTTATAGTCTGTCCTCCACGCTGACACTGTCTAAAGCGGATTATGA<br>GAAGCACAAGGTTTACGCCTGTGAGGTAACGCACCAAGGACTCTCCTCCCCA<br>GTTACCAAATCTTTCAACAGAGGAGAATGT |
| ABTIM3-hum16 | | |
| SEQ ID NO: 3 (Kabat) | HCDR1 | SYNMH |
| SEQ ID NO: 30 | HCDR2 | DIYPGQGDTSYNQKFKG |

| | | |
|---|---|---|
| (Kabat) | | |
| SEQ ID NO: 5 (Kabat) | HCDR3 | VGGAFPMDY |
| SEQ ID NO: 9 (Chothia) | HCDR1 | GYTFTSY |
| SEQ ID NO: 31 (Chothia) | HCDR2 | YPGQGD |
| SEQ ID NO: 5 (Chothia) | HCDR3 | VGGAFPMDY |
| SEQ ID NO: 80 | VH | EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTSYNMHWVRQMPGKGLEWMGDIY PGQGDTSYNQKFKGQVTISADKSISTVYLQWSSLKASDTAMYYCARVGGAFP MDYWGQGTTVTVSS |
| SEQ ID NO: 81 | DNA VH | GAAGTTCAATTGGTACAGTCTGGCGCAGAAGTAAAGAAACCAGGAGAGAGTT TGAAAATTTCCTGCAAGGGCAGTGGGTACACATTCACGTCCTACAATATGCA CTGGGTGAGACAGATGCCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGATGGGAGACATATAC CCAGGCCAGGGAGACACAAGCTATAATCAGAAATTCAAAGGACAGGTGACGA TCTCCGCAGACAAATCCATATCTACGGTCTACCTCCAGTGGTCCTCACTTAA AGCCTCCGACACCGCCATGTACTATTGCGCTCGGGTAGGTGGCGCGTTTCCA ATGGACTATTGGGGCCAAGGGACCACAGTAACCGTCAGCTCA |
| SEQ ID NO: 82 | 重鏈 | EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTSYNMHWVRQMPGKGLEWMGDIY PGQGDTSYNQKFKGQVTISADKSISTVYLQWSSLKASDTAMYYCARVGGAFP MDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPS NTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQ EGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK |
| SEQ ID NO: 83 | DNA重鏈 | GAAGTTCAATTGGTACAGTCTGGCGCAGAAGTAAAGAAACCAGGAGAGAGTT TGAAAATTTCCTGCAAGGGCAGTGGGTACACATTCACGTCCTACAATATGCA CTGGGTGAGACAGATGCCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGATGGGAGACATATAC CCAGGCCAGGGAGACACAAGCTATAATCAGAAATTCAAAGGACAGGTGACGA TCTCCGCAGACAAATCCATATCTACGGTCTACCTCCAGTGGTCCTCACTTAA AGCCTCCGACACCGCCATGTACTATTGCGCTCGGGTAGGTGGCGCGTTTCCA ATGGACTATTGGGGCCAAGGGACCACAGTAACCGTCAGCTCAGCCTCTACAA AGGGCCCCTCCGTCTTTCCACTCGCGCCGTGCTCTCGCTCCACCTCAGAGTC AACTGCCGCTCTGGGTTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCAGAGCCGGTGACA GTGAGCTGGAACAGTGGGGCCCTGACATCCGGCGTTCATACCTTCCCCGCAG TCCTCCAGTCCTCAGGCCTGTATTCCCTGAGCAGCGTTGTCACAGTGCCCTC CAGCTCTCTTGGCACGAAAACCTACACATGCAACGTTGATCATAAGCCGTCT AATACCAAGGTGGATAAAAGAGTGGAGAGCAAGTACGGCCCACCCTGCCCGC CTTGCCCAGCTCCGGAGTTCCTGGGCGGACCATCCGTTTTCTTGTTTCCACC CAAACCTAAAGACACTCTGATGATTTCCCGAACCCCTGAAGTGACTTGCGTT GTGGTGGACGTCTCCCAGGAGGACCCAGAAGTGCAATTCAACTGGTACGTGG ACGGGGTGGAGGTGCACAATGCAAAAACCAAACCAAGGGAGGAACAGTTTAA TTCAACATATAGGGTTGTGTCTGTGCTGACGGTTCTGCATCAGGACTGGCTG AACGGAAAGGAATACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAAGGACTGCCAAGCTCTA TCGAGAAAACAATCTCTAAGGCCAAGGGACAACCTAGAGAGCCCCAAGTTTA CACCCTGCCACCATCACAGGAAGAGATGACCAAAAATCAGGTGAGCTTGACA TGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCTAGCGATATTGCGGTTGAGTGGGAGTCAA ATGGCCAGCCTGAGAACAACTATAAGACTACTCCTCCCGTGCTGGACTCCGA CGGGAGCTTTTTCCTGTATTCCAGGCTTACAGTCGATAAGAGCAGATGGCAA GAGGGGAATGTGTTTTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCTCTCCATAACCATT ATACTCAGAAAAGTCTCTCTCTGTCACTGGGCAAA |
| SEQ ID NO: 6 (Kabat) | LCDR1 | RASESVEYYGTSLMQ |
| SEQ ID NO: 7 (Kabat) | LCDR2 | AASNVES |
| SEQ ID NO: 8 (Kabat) | LCDR3 | QQSRKDPST |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 12 (Chothia) | LCDR1 | SESVEYYGTSL |
| SEQ ID NO: 13 (Chothia) | LCDR2 | AAS |
| SEQ ID NO: 14 (Chothia) | LCDR3 | SRKDPS |
| SEQ ID NO: 56 | VL | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGQAPRLLI YAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDIAVYFCQQSRKDPSTFGG GTKVEIK |
| SEQ ID NO: 127 | DNA VL | GAGATTGTTCTTACGCAAAGTCCCGCCACACTTAGTTTGTCACCAGGAGAGC GCGCCACCCTGAGCTGCAGAGCTTCAGAGAGTGTGGAATACTACGGCACATC CCTGATGCAGTGGTATCAGCAGAAACCAGGACAGGCTCCTCGGCTGCTGATC TACGCAGCCAGCAACGTCGAGTCCGGCATTCCAGCCAGATTTTCTGGGTCAG GATCTGGAACTGACTTTACACTGACAATCTCCAGCCTGGAACCCGAGGACAT TGCTGTGTATTTTTGTCAACAGTCCCGGAAGGACCCCAGTACCTTTGGAGGT GGAACCAAGGTAGAGATAAAG |
| SEQ ID NO: 58 | 輕鏈 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGQAPRLLI YAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDIAVYFCQQSRKDPSTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC |
| SEQ ID NO: 128 | DNA輕鏈 | GAGATTGTTCTTACGCAAAGTCCCGCCACACTTAGTTTGTCACCAGGAGAGC GCGCCACCCTGAGCTGCAGAGCTTCAGAGAGTGTGGAATACTACGGCACATC CCTGATGCAGTGGTATCAGCAGAAACCAGGACAGGCTCCTCGGCTGCTGATC TACGCAGCCAGCAACGTCGAGTCCGGCATTCCAGCCAGATTTTCTGGGTCAG GATCTGGAACTGACTTTACACTGACAATCTCCAGCCTGGAACCCGAGGACAT TGCTGTGTATTTTTGTCAACAGTCCCGGAAGGACCCCAGTACCTTTGGAGGT GGAACCAAGGTAGAGATAAAGCGTACGGTGGCAGCTCCGTCTGTTTTCATCT TTCCACCTAGCGACGAGCAACTCAAAAGTGGTACAGCATCCGTGGTTTGTCT GCTGAACAATTTTTACCCCAGGGAGGCTAAGGTCCAGTGGAAAGTCGATAAC GCTCTTCAGTCTGGCAACAGTCAGGAGAGCGTCACAGAGCAGGACTCTAAGG ATAGCACTTATAGTCTGTCCTCCACGCTGACACTGTCTAAAGCGGATTATGA GAAGCACAAGGTTTACGCCTGTGAGGTAACGCACCAAGGACTCTCCTCCCCA GTTACCAAATCTTTCAACAGAGGAGAATGT |
| ABTIM3-hum17 | | |
| SEQ ID NO: 3 (Kabat) | HCDR1 | SYNMH |
| SEQ ID NO: 24 (Kabat) | HCDR2 | DIYPGSGDTSYNQKFKG |
| SEQ ID NO: 5 (Kabat) | HCDR3 | VGGAFPMDY |
| SEQ ID NO: 9 (Chothia) | HCDR1 | GYTFTSY |
| SEQ ID NO: 25 (Chothia) | HCDR2 | YPGSGD |
| SEQ ID NO: 5 (Chothia) | HCDR3 | VGGAFPMDY |
| SEQ ID NO: 68 | VH | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWMGDIY PGSGDTSYNQKFKGRVTITADKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARVGGAFP MDYWGQGTTVTVSS |
| SEQ ID NO: 69 | DNA VH | CAGGTGCAATTGGTTCAGTCAGGAGCAGAAGTTAAGAAGCCAGGATCATCCG TCAAGGTGTCCTGCAAAGCATCTGGCTACACCTTCACCAGCTACAATATGCA CTGGGTCCGACAAGCCCCTGGGCAGGGCTTGGAGTGGATGGGAGACATTTAC CCCGGCAGTGGTGACACTTCCTATAACCAGAAGTTCAAGGGCCGAGTCACTA TTACCGCTGACAAGTCCACCTCCACAGTCTACATGGAACTCTCTTCTCTGAG ATCCGAGGACACTGCCGTCTATTACTGCGCTCGCGTGGGCGGTGCTTTCCCA ATGGACTATTGGGGACAGGGCACAACCGTGACCGTCAGCTCA |
| SEQ ID NO: 70 | 重鏈 | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWMGDIY PGSGDTSYNQKFKGRVTITADKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARVGGAFP MDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT |

| | | |
|---|---|---|
| | | VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPS<br>NTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV<br>VVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL<br>NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT<br>CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQ<br>EGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK |
| SEQ ID NO: 71 | DNA重鏈 | CAGGTGCAATTGGTTCAGTCAGGAGCAGAAGTTAAGAAGCCAGGATCATCCG<br>TCAAGGTGTCCTGCAAAGCATCTGGCTACACCTTCACCAGCTACAATATGCA<br>CTGGGTCCGACAAGCCCCTGGGCAGGGCTTGGAGTGGATGGGAGACATTTAC<br>CCCGGCAGTGGTGACACTTCCTATAACCAGAAGTTCAAGGGCCGAGTCACTA<br>TTACCGCTGACAAGTCCACCTCCACAGTCTACATGGAACTCTCTTCTCTGAG<br>ATCCGAGGACACTGCCGTCTATTACTGCGCTCGCGTGGGCGGTGCTTTCCCA<br>ATGGACTATTGGGGACAGGGCACAACCGTGACCGTCAGCTCAGCCTCTACAA<br>AGGGCCCCTCCGTCTTTCCACTCGCGCCGTGCTCTCGCTCCACCTCAGAGTC<br>AACTGCCGCTCTGGGTTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCAGAGCCGGTGACA<br>GTGAGCTGGAACAGTGGGGCCCTGACATCCGGCGTTCATACCTTCCCCGCAG<br>TCCTCCAGTCCTCAGGCCTGTATTCCCTGAGCAGCGTTGTCACAGTGCCCTC<br>CAGCTCTCTTGGCACGAAAACCTACACATGCAACGTTGATCATAAGCCGTCT<br>AATACCAAGGTGGATAAAAGAGTGGAGAGCAAGTACGGCCCACCCTGCCCGC<br>CTTGCCCAGCTCCGGAGTTCCTGGGCGGACCATCCGTTTTCTTGTTTCCACC<br>CAAACCTAAAGACACTCTGATGATTTCCCGAACCCCTGAAGTGACTTGCGTT<br>GTGGTGGACGTCTCCCAGGAGGACCCAGAAGTGCAATTCAACTGGTACGTGG<br>ACGGGGTGGAGGTGCACAATGCAAAAACCAAACCAAGGGAGGAACAGTTTAA<br>TTCAACATATAGGGTTGTGTCTGTGCTGACGGTTCTGCATCAGGACTGGCTG<br>AACGGAAAGGAATACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAAGGACTGCCAAGCTCTA<br>TCGAGAAAACAATCTCTAAGGCCAAGGGACAACCTAGAGAGCCCCAAGTTTA<br>CACCCTGCCACCATCACAGGAAGAGATGACCAAAAATCAGGTGAGCTTGACA<br>TGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCTAGCGATATTGCGGTTGAGTGGGAGTCAA<br>ATGGCCAGCCTGAGAACAACTATAAGACTACTCCTCCCGTGCTGGACTCCGA<br>CGGGAGCTTTTTCCTGTATTCCAGGCTTACAGTCGATAAGAGCAGATGGCAA<br>GAGGGGAATGTGTTTTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCTCTCCATAACCATT<br>ATACTCAGAAAAGTCTCTCTCTGTCACTGGGCAAA |
| SEQ ID NO: 6 (Kabat) | LCDR1 | RASESVEYYGTSLMQ |
| SEQ ID NO: 7 (Kabat) | LCDR2 | AASNVES |
| SEQ ID NO: 8 (Kabat) | LCDR3 | QQSRKDPST |
| SEQ ID NO: 12 (Chothia) | LCDR1 | SESVEYYGTSL |
| SEQ ID NO: 13 (Chothia) | LCDR2 | AAS |
| SEQ ID NO: 14 (Chothia) | LCDR3 | SRKDPS |
| SEQ ID NO: 56 | VL | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGQAPRLLI<br>YAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDIAVYFCQQSRKDPSTFGG<br>GTKVEIK |
| SEQ ID NO: 127 | DNA VL | GAGATTGTTCTTACGCAAAGTCCCGCCACACTTAGTTTGTCACCAGGAGAGC<br>GCGCCACCCTGAGCTGCAGAGCTTCAGAGAGTGTGGAATACTACGGCACATC<br>CCTGATGCAGTGGTATCAGCAGAAACCAGGACAGGCTCCTCGGCTGCTGATC<br>TACGCAGCCAGCAACGTCGAGTCCGGCATTCCAGCCAGATTTTCTGGGTCAG<br>GATCTGGAACTGACTTTACACTGACAATCTCCAGCCTGGAACCCGAGGACAT<br>TGCTGTGTATTTTTGTCAACAGTCCCGGAAGGACCCCAGTACCTTTGGAGGT<br>GGAACCAAGGTAGAGATAAAG |
| SEQ ID NO: 58 | 輕鏈 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGQAPRLLI<br>YAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDIAVYFCQQSRKDPSTFGG<br>GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN<br>ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP<br>VTKSFNRGEC |
| SEQ ID NO: 128 | DNA輕鏈 | GAGATTGTTCTTACGCAAAGTCCCGCCACACTTAGTTTGTCACCAGGAGAGC<br>GCGCCACCCTGAGCTGCAGAGCTTCAGAGAGTGTGGAATACTACGGCACATC<br>CCTGATGCAGTGGTATCAGCAGAAACCAGGACAGGCTCCTCGGCTGCTGATC |

| | | |
|---|---|---|
| | | TACGCAGCCAGCAACGTCGAGTCCGGCATTCCAGCCAGATTTTCTGGGTCAG<br>GATCTGGAACTGACTTTACACTGACAATCTCCAGCCTGGAACCCGAGGACAT<br>TGCTGTGTATTTTTGTCAACAGTCCCGGAAGGACCCCAGTACCTTTGGAGGT<br>GGAACCAAGGTAGAGATAAAGCGTACGGTGGCAGCTCCGTCTGTTTTCATCT<br>TTCCACCTAGCGACGAGCAACTCAAAAGTGGTACAGCATCCGTGGTTTGTCT<br>GCTGAACAATTTTTACCCCAGGGAGGCTAAGGTCCAGTGGAAAGTCGATAAC<br>GCTCTTCAGTCTGGCAACAGTCAGGAGAGCGTCACAGAGCAGGACTCTAAGG<br>ATAGCACTTATAGTCTGTCCTCCACGCTGACACTGTCTAAAGCGGATTATGA<br>GAAGCACAAGGTTTACGCCTGTGAGGTAACGCACCAAGGACTCTCCTCCCCA<br>GTTACCAAATCTTTCAACAGAGGAGAATGT |
| ABTIM3-hum18 | | |
| SEQ ID NO: 3 (Kabat) | HCDR1 | SYNMH |
| SEQ ID NO: 30 (Kabat) | HCDR2 | DIYPGQGDTSYNQKFKG |
| SEQ ID NO: 5 (Kabat) | HCDR3 | VGGAFPMDY |
| SEQ ID NO: 9 (Chothia) | HCDR1 | GYTFTSY |
| SEQ ID NO: 31 (Chothia) | HCDR2 | YPGQGD |
| SEQ ID NO: 5 (Chothia) | HCDR3 | VGGAFPMDY |
| SEQ ID NO: 72 | VH | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWMGDIY<br>PGQGDTSYNQKFKGRVTITADKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARVGGAFP<br>MDYWGQGTTVTVSS |
| SEQ ID NO: 73 | DNA VH | CAGGTGCAATTGGTTCAGTCAGGAGCAGAAGTTAAGAAGCCAGGATCATCCG<br>TCAAGGTGTCCTGCAAAGCATCTGGCTACACCTTCACCAGCTACAATATGCA<br>CTGGGTCCGACAAGCCCCTGGGCAGGGCTTGGAGTGGATGGGAGACATTTAC<br>CCCGGCCAGGGTGACACTTCCTATAACCAGAAGTTCAAGGGCCGAGTCACTA<br>TTACCGCTGACAAGTCCACCTCCACAGTCTACATGGAACTCTCTTCTCTGAG<br>ATCCGAGGACACTGCCGTCTATTACTGCGCTCGCGTGGGCGGTGCTTTCCCA<br>ATGGACTATTGGGGACAGGGCACAACCGTGACCGTCAGCTCA |
| SEQ ID NO: 74 | 重鏈 | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWMGDIY<br>PGQGDTSYNQKFKGRVTITADKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARVGGAFP<br>MDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT<br>VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPS<br>NTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV<br>VVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL<br>NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT<br>CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQ<br>EGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK |
| SEQ ID NO: 75 | DNA重鏈 | CAGGTGCAATTGGTTCAGTCAGGAGCAGAAGTTAAGAAGCCAGGATCATCCG<br>TCAAGGTGTCCTGCAAAGCATCTGGCTACACCTTCACCAGCTACAATATGCA<br>CTGGGTCCGACAAGCCCCTGGGCAGGGCTTGGAGTGGATGGGAGACATTTAC<br>CCCGGCCAGGGTGACACTTCCTATAACCAGAAGTTCAAGGGCCGAGTCACTA<br>TTACCGCTGACAAGTCCACCTCCACAGTCTACATGGAACTCTCTTCTCTGAG<br>ATCCGAGGACACTGCCGTCTATTACTGCGCTCGCGTGGGCGGTGCTTTCCCA<br>ATGGACTATTGGGGACAGGGCACAACCGTGACCGTCAGCTCAGCCTCTACAA<br>AGGGCCCCTCCGTCTTTCCACTCGCGCCGTGCTCTCGCTCCACCTCAGAGTC<br>AACTGCCGCTCTGGGTTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCAGAGCCGGTGACA<br>GTGAGCTGGAACAGTGGGGCCCTGACATCCGGCGTTCATACCTTCCCCGCAG<br>TCCTCCAGTCCTCAGGCCTGTATTCCCTGAGCAGCGTTGTCACAGTGCCCTC<br>CAGCTCTCTTGGCACGAAAACCTACACATGCAACGTTGATCATAAGCCGTCT<br>AATACCAAGGTGGATAAAAGAGTGGAGAGCAAGTACGGCCCACCCTGCCCGC<br>CTTGCCCAGCTCCGGAGTTCCTGGGCGGACCATCCGTTTTCTTGTTTCCACC<br>CAAACCTAAAGACACTCTGATGATTTCCCGAACCCCTGAAGTGACTTGCGTT<br>GTGGTGGACGTCTCCCAGGAGGACCCAGAAGTGCAATTCAACTGGTACGTGG<br>ACGGGGTGGAGGTGCACAATGCAAAAACCAAACCAAGGGAGGAACAGTTTAA<br>TTCAACATATAGGGTTGTGTCTGTGCTGACGGTTCTGCATCAGGACTGGCTG<br>AACGGAAAGGAATACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAAGGACTGCCAAGCTCTA |

| | | |
|---|---|---|
| | | TCGAGAAAACAATCTCTAAGGCCAAGGGACAACCTAGAGAGCCCCAAGTTTA CACCCTGCCACCATCACAGGAAGAGATGACCAAAAATCAGGTGAGCTTGACA TGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCTAGCGATATTGCGGTTGAGTGGGAGTCAA ATGGCCAGCCTGAGAACAACTATAAGACTACTCCTCCCGTGCTGGACTCCGA CGGGAGCTTTTTCCTGTATTCCAGGCTTACAGTCGATAAGAGCAGATGGCAA GAGGGGAATGTGTTTTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCTCTCCATAACCATT ATACTCAGAAAAGTCTCTCTCTGTCACTGGGCAAA |
| SEQ ID NO: 6 (Kabat) | LCDR1 | RASESVEYYGTSLMQ |
| SEQ ID NO: 7 (Kabat) | LCDR2 | AASNVES |
| SEQ ID NO: 8 (Kabat) | LCDR3 | QQSRKDPST |
| SEQ ID NO: 12 (Chothia) | LCDR1 | SESVEYYGTSL |
| SEQ ID NO: 13 (Chothia) | LCDR2 | AAS |
| SEQ ID NO: 14 (Chothia) | LCDR3 | SRKDPS |
| SEQ ID NO: 56 | VL | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGQAPRLLI YAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDIAVYFCQQSRKDPSTFGG GTKVEIK |
| SEQ ID NO: 127 | DNA VL | GAGATTGTTCTTACGCAAAGTCCCGCCACACTTAGTTTGTCACCAGGAGAGC GCGCCACCCTGAGCTGCAGAGCTTCAGAGAGTGTGGAATACTACGGCACATC CCTGATGCAGTGGTATCAGCAGAAACCAGGACAGGCTCCTCGGCTGCTGATC TACGCAGCCAGCAACGTCGAGTCCGGCATTCCAGCCAGATTTTCTGGGTCAG GATCTGGAACTGACTTTACACTGACAATCTCCAGCCTGGAACCCGAGGACAT TGCTGTGTATTTTTGTCAACAGTCCCGGAAGGACCCCAGTACCTTTGGAGGT GGAACCAAGGTAGAGATAAAG |
| SEQ ID NO: 58 | 輕鏈 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGQAPRLLI YAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDIAVYFCQQSRKDPSTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC |
| SEQ ID NO: 128 | DNA輕鏈 | GAGATTGTTCTTACGCAAAGTCCCGCCACACTTAGTTTGTCACCAGGAGAGC GCGCCACCCTGAGCTGCAGAGCTTCAGAGAGTGTGGAATACTACGGCACATC CCTGATGCAGTGGTATCAGCAGAAACCAGGACAGGCTCCTCGGCTGCTGATC TACGCAGCCAGCAACGTCGAGTCCGGCATTCCAGCCAGATTTTCTGGGTCAG GATCTGGAACTGACTTTACACTGACAATCTCCAGCCTGGAACCCGAGGACAT TGCTGTGTATTTTTGTCAACAGTCCCGGAAGGACCCCAGTACCTTTGGAGGT GGAACCAAGGTAGAGATAAAGCGTACGGTGGCAGCTCCGTCTGTTTTCATCT TTCCACCTAGCGACGAGCAACTCAAAAGTGGTACAGCATCCGTGGTTTGTCT GCTGAACAATTTTTACCCCAGGGAGGCTAAGGTCCAGTGGAAAGTCGATAAC GCTCTTCAGTCTGGCAACAGTCAGGAGAGCGTCACAGAGCAGGACTCTAAGG ATAGCACTTATAGTCTGTCCTCCACGCTGACACTGTCTAAAGCGGATTATGA GAAGCACAAGGTTTACGCCTGTGAGGTAACGCACCAAGGACTCTCCTCCCCA GTTACCAAATCTTTCAACAGAGGAGAATGT |
| ABTIM3-hum19 | | |
| SEQ ID NO: 3 (Kabat) | HCDR1 | SYNMH |
| SEQ ID NO: 24 (Kabat) | HCDR2 | DIYPGSGDTSYNQKFKG |
| SEQ ID NO: 5 (Kabat) | HCDR3 | VGGAFPMDY |
| SEQ ID NO: 9 (Chothia) | HCDR1 | GYTFTSY |
| SEQ ID NO: 25 (Chothia) | HCDR2 | YPGSGD |
| SEQ ID NO: 5 (Chothia) | HCDR3 | VGGAFPMDY |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 76 | VH | EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTSYNMHWVRQMPGKGLEWMGDIY<br>PGSGDTSYNQKFKGQVTISADKSISTVYLQWSSLKASDTAMYYCARVGGAFP<br>MDYWGQGTTVTVSS |
| SEQ ID NO: 77 | DNA VH | GAAGTTCAATTGGTACAGTCTGGCGCAGAAGTAAAGAAACCAGGAGAGAGTT<br>TGAAAATTTCCTGCAAGGGCAGTGGGTACACATTCACGTCCTACAATATGCA<br>CTGGGTGAGACAGATGCCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGATGGGAGACATATAC<br>CCAGGCAGTGGAGACACAAGCTATAATCAGAAATTCAAAGGACAGGTGACGA<br>TCTCCGCAGACAAATCCATATCTACGGTCTACCTCCAGTGGTCCTCACTTAA<br>AGCCTCCGACACCGCCATGTACTATTGCGCTCGGGTAGGTGGCGCGTTTCCA<br>ATGGACTATTGGGGCCAAGGGACCACAGTAACCGTCAGCTCA |
| SEQ ID NO: 78 | 重鏈 | EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTSYNMHWVRQMPGKGLEWMGDIY<br>PGSGDTSYNQKFKGQVTISADKSISTVYLQWSSLKASDTAMYYCARVGGAFP<br>MDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT<br>VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPS<br>NTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV<br>VVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL<br>NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT<br>CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQ<br>EGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK |
| SEQ ID NO: 79 | DNA重鏈 | GAAGTTCAATTGGTACAGTCTGGCGCAGAAGTAAAGAAACCAGGAGAGAGTT<br>TGAAAATTTCCTGCAAGGGCAGTGGGTACACATTCACGTCCTACAATATGCA<br>CTGGGTGAGACAGATGCCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGATGGGAGACATATAC<br>CCAGGCAGTGGAGACACAAGCTATAATCAGAAATTCAAAGGACAGGTGACGA<br>TCTCCGCAGACAAATCCATATCTACGGTCTACCTCCAGTGGTCCTCACTTAA<br>AGCCTCCGACACCGCCATGTACTATTGCGCTCGGGTAGGTGGCGCGTTTCCA<br>ATGGACTATTGGGGCCAAGGGACCACAGTAACCGTCAGCTCAGCCTCTACAA<br>AGGGCCCCTCCGTCTTTCCACTCGCGCCGTGCTCTCGCTCCACCTCAGAGTC<br>AACTGCCGCTCTGGGTTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCAGAGCCGGTGACA<br>GTGAGCTGGAACAGTGGGGCCCTGACATCCGGCGTTCATACCTTCCCCGCAG<br>TCCTCCAGTCCTCAGGCCTGTATTCCCTGAGCAGCGTTGTCACAGTGCCCTC<br>CAGCTCTCTTGGCACGAAAACCTACACATGCAACGTTGATCATAAGCCGTCT<br>AATACCAAGGTGGATAAAAGAGTGGAGAGCAAGTACGGCCCACCCTGCCCGC<br>CTTGCCCAGCTCCGGAGTTCCTGGGCGGACCATCCGTTTTCTTGTTTCCACC<br>CAAACCTAAAGACACTCTGATGATTTCCCGAACCCCTGAAGTGACTTGCGTT<br>GTGGTGGACGTCTCCCAGGAGGACCCAGAAGTGCAATTCAACTGGTACGTGG<br>ACGGGGTGGAGGTGCACAATGCAAAAACCAAACCAAGGGAGGAACAGTTTAA<br>TTCAACATATAGGGTTGTGTCTGTGCTGACGGTTCTGCATCAGGACTGGCTG<br>AACGGAAAGGAATACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAAGGACTGCCAAGCTCTA<br>TCGAGAAAACAATCTCTAAGGCCAAGGGACAACCTAGAGAGCCCCAAGTTTA<br>CACCCTGCCACCATCACAGGAAGAGATGACCAAAAATCAGGTGAGCTTGACA<br>TGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCTAGCGATATTGCGGTTGAGTGGGAGTCAA<br>ATGGCCAGCCTGAGAACAACTATAAGACTACTCCTCCCGTGCTGGACTCCGA<br>CGGGAGCTTTTTCCTGTATTCCAGGCTTACAGTCGATAAGAGCAGATGGCAA<br>GAGGGGAATGTGTTTTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCTCTCCATAACCATT<br>ATACTCAGAAAAGTCTCTCTCTGTCACTGGGCAAA |
| SEQ ID NO: 6 (Kabat) | LCDR1 | RASESVEYYGTSLMQ |
| SEQ ID NO: 7 (Kabat) | LCDR2 | AASNVES |
| SEQ ID NO: 8 (Kabat) | LCDR3 | QQSRKDPST |
| SEQ ID NO: 12 (Chothia) | LCDR1 | SESVEYYGTSL |
| SEQ ID NO: 13 (Chothia) | LCDR2 | AAS |
| SEQ ID NO: 14 (Chothia) | LCDR3 | SRKDPS |
| SEQ ID NO: 64 | VL | AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGKAPKLLI<br>YAASNVESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQSRKDPSTFGG<br>GTKVEIK |
| SEQ ID NO: 125 | DNA VL | GCAATACAGTTGACACAGAGTCCTTCAAGTTTGTCCGCTTCCGTTGGCGACC<br>GAGTGACAATCACCTGTAGAGCATCCGAGTCAGTGGAGTATTATGGCACTAG |

| | | |
|---|---|---|
| | | CCTGATGCAGTGGTATCAGCAAAAGCCAGGGAAAGCCCCAAAGCTGCTGATA<br>TATGCCGCGAGTAACGTCGAGTCAGGGGTGCCATCAAGATTCTCCGGTTCCG<br>GGTCCGGAACCGACTTCACACTGACCATCTCTTCCCTTCAGCCAGAGGACTT<br>CGCTACGTACTTTTGCCAGCAGTCACGGAAAGATCCCTCTACTTTCGGAGGT<br>GGGACAAAAGTCGAAATTAAA |
| SEQ ID NO: 66 | 輕鏈 | AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGKAPKLLI<br>YAASNVESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQSRKDPSTFGG<br>GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN<br>ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP<br>VTKSFNRGEC |
| SEQ ID NO: 126 | DNA輕鏈 | GCAATACAGTTGACACAGAGTCCTTCAAGTTTGTCCGCTTCCGTTGGCGACC<br>GAGTGACAATCACCTGTAGAGCATCCGAGTCAGTGGAGTATTATGGCACTAG<br>CCTGATGCAGTGGTATCAGCAAAAGCCAGGGAAAGCCCCAAAGCTGCTGATA<br>TATGCCGCGAGTAACGTCGAGTCAGGGGTGCCATCAAGATTCTCCGGTTCCG<br>GGTCCGGAACCGACTTCACACTGACCATCTCTTCCCTTCAGCCAGAGGACTT<br>CGCTACGTACTTTTGCCAGCAGTCACGGAAAGATCCCTCTACTTTCGGAGGT<br>GGGACAAAAGTCGAAATTAAACGTACGGTGGCAGCTCCGTCTGTTTTCATCT<br>TTCCACCTAGCGACGAGCAACTCAAAAGTGGTACAGCATCCGTGGTTTGTCT<br>GCTGAACAATTTTTACCCCAGGGAGGCTAAGGTCCAGTGGAAAGTCGATAAC<br>GCTCTTCAGTCTGGCAACAGTCAGGAGAGCGTCACAGAGCAGGACTCTAAGG<br>ATAGCACTTATAGTCTGTCCTCCACGCTGACACTGTCTAAAGCGGATTATGA<br>GAAGCACAAGGTTTACGCCTGTGAGGTAACGCACCAAGGACTCTCCTCCCCA<br>GTTACCAAATCTTTCAACAGAGGAGAATGT |
| ABTIM3-hum20 | | |
| SEQ ID NO: 3 (Kabat) | HCDR1 | SYNMH |
| SEQ ID NO: 30 (Kabat) | HCDR2 | DIYPGQGDTSYNQKFKG |
| SEQ ID NO: 5 (Kabat) | HCDR3 | VGGAFPMDY |
| SEQ ID NO: 9 (Chothia) | HCDR1 | GYTFTSY |
| SEQ ID NO: 31 (Chothia) | HCDR2 | YPGQGD |
| SEQ ID NO: 5 (Chothia) | HCDR3 | VGGAFPMDY |
| SEQ ID NO: 80 | VH | EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTSYNMHWVRQMPGKGLEWMGDIY<br>PGQGDTSYNQKFKGQVTISADKSISTVYLQWSSLKASDTAMYYCARVGGAFP<br>MDYWGQGTTVTVSS |
| SEQ ID NO: 81 | DNA VH | GAAGTTCAATTGGTACAGTCTGGCGCAGAAGTAAAGAAACCAGGAGAGAGTT<br>TGAAAATTTCCTGCAAGGGCAGTGGGTACACATTCACGTCCTACAATATGCA<br>CTGGGTGAGACAGATGCCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGATGGGAGACATATAC<br>CCAGGCCAGGGAGACACAAGCTATAATCAGAAATTCAAAGGACAGGTGACGA<br>TCTCCGCAGACAAATCCATATCTACGGTCTACCTCCAGTGGTCCTCACTTAA<br>AGCCTCCGACACCGCCATGTACTATTGCGCTCGGGTAGGTGGCGCGTTTCCA<br>ATGGACTATTGGGGCCAAGGGACCACAGTAACCGTCAGCTCA |
| SEQ ID NO: 82 | 重鏈 | EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTSYNMHWVRQMPGKGLEWMGDIY<br>PGQGDTSYNQKFKGQVTISADKSISTVYLQWSSLKASDTAMYYCARVGGAFP<br>MDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT<br>VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPS<br>NTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV<br>VVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL<br>NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT<br>CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQ<br>EGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK |
| SEQ ID NO: 83 | DNA重鏈 | GAAGTTCAATTGGTACAGTCTGGCGCAGAAGTAAAGAAACCAGGAGAGAGTT<br>TGAAAATTTCCTGCAAGGGCAGTGGGTACACATTCACGTCCTACAATATGCA<br>CTGGGTGAGACAGATGCCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGATGGGAGACATATAC<br>CCAGGCCAGGGAGACACAAGCTATAATCAGAAATTCAAAGGACAGGTGACGA<br>TCTCCGCAGACAAATCCATATCTACGGTCTACCTCCAGTGGTCCTCACTTAA<br>AGCCTCCGACACCGCCATGTACTATTGCGCTCGGGTAGGTGGCGCGTTTCCA |

| | | |
|---|---|---|
| | | ATGGACTATTGGGGCCAAGGGACCACAGTAACCGTCAGCTCAGCCTCTACAA<br>AGGGCCCCTCCGTCTTTCCACTCGCGCCGTGCTCTCGCTCCACCTCAGAGTC<br>AACTGCCGCTCTGGGTTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCAGAGCCGGTGACA<br>GTGAGCTGGAACAGTGGGGCCCTGACATCCGGCGTTCATACCTTCCCCGCAG<br>TCCTCCAGTCCTCAGGCCTGTATTCCCTGAGCAGCGTTGTCACAGTGCCCTC<br>CAGCTCTCTTGGCACGAAAACCTACACATGCAACGTTGATCATAAGCCGTCT<br>AATACCAAGGTGGATAAAAGAGTGGAGAGCAAGTACGGCCCACCCTGCCCGC<br>CTTGCCCAGCTCCGGAGTTCCTGGGCGGACCATCCGTTTTCTTGTTTCCACC<br>CAAACCTAAAGACACTCTGATGATTTCCCGAACCCCTGAAGTGACTTGCGTT<br>GTGGTGGACGTCTCCCAGGAGGACCCAGAAGTGCAATTCAACTGGTACGTGG<br>ACGGGGTGGAGGTGCACAATGCAAAAACCAAACCAAGGGAGGAACAGTTTAA<br>TTCAACATATAGGGTTGTGTCTGTGCTGACGGTTCTGCATCAGGACTGGCTG<br>AACGGAAAGGAATACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAAGGACTGCCAAGCTCTA<br>TCGAGAAAACAATCTCTAAGGCCAAGGGACAACCTAGAGAGCCCCAAGTTTA<br>CACCCTGCCACCATCACAGGAAGAGATGACCAAAAATCAGGTGAGCTTGACA<br>TGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCTAGCGATATTGCGGTTGAGTGGGAGTCAA<br>ATGGCCAGCCTGAGAACAACTATAAGACTACTCCTCCCGTGCTGGACTCCGA<br>CGGGAGCTTTTTCCTGTATTCCAGGCTTACAGTCGATAAGAGCAGATGGCAA<br>GAGGGGAATGTGTTTTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCTCTCCATAACCATT<br>ATACTCAGAAAAGTCTCTCTCTGTCACTGGGCAAA |
| SEQ ID NO: 6 (Kabat) | LCDR1 | RASESVEYYGTSLMQ |
| SEQ ID NO: 7 (Kabat) | LCDR2 | AASNVES |
| SEQ ID NO: 8 (Kabat) | LCDR3 | QQSRKDPST |
| SEQ ID NO: 12 (Chothia) | LCDR1 | SESVEYYGTSL |
| SEQ ID NO: 13 (Chothia) | LCDR2 | AAS |
| SEQ ID NO: 14 (Chothia) | LCDR3 | SRKDPS |
| SEQ ID NO: 64 | VL | AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGKAPKLLI<br>YAASNVESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQSRKDPSTFGG<br>GTKVEIK |
| SEQ ID NO: 125 | DNA VL | GCAATACAGTTGACACAGAGTCCTTCAAGTTTGTCCGCTTCCGTTGGCGACC<br>GAGTGACAATCACCTGTAGAGCATCCGAGTCAGTGGAGTATTATGGCACTAG<br>CCTGATGCAGTGGTATCAGCAAAAGCCAGGGAAAGCCCCAAAGCTGCTGATA<br>TATGCCGCGAGTAACGTCGAGTCAGGGGTGCCATCAAGATTCTCCGGTTCCG<br>GGTCCGGAACCGACTTCACACTGACCATCTCTTCCCTTCAGCCAGAGGACTT<br>CGCTACGTACTTTTGCCAGCAGTCACGGAAAGATCCCTCTACTTTCGGAGGT<br>GGGACAAAAGTCGAAATTAAA |
| SEQ ID NO: 66 | 輕鏈 | AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGKAPKLLI<br>YAASNVESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQSRKDPSTFGG<br>GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN<br>ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP<br>VTKSFNRGEC |
| SEQ ID NO: 126 | DNA輕鏈 | GCAATACAGTTGACACAGAGTCCTTCAAGTTTGTCCGCTTCCGTTGGCGACC<br>GAGTGACAATCACCTGTAGAGCATCCGAGTCAGTGGAGTATTATGGCACTAG<br>CCTGATGCAGTGGTATCAGCAAAAGCCAGGGAAAGCCCCAAAGCTGCTGATA<br>TATGCCGCGAGTAACGTCGAGTCAGGGGTGCCATCAAGATTCTCCGGTTCCG<br>GGTCCGGAACCGACTTCACACTGACCATCTCTTCCCTTCAGCCAGAGGACTT<br>CGCTACGTACTTTTGCCAGCAGTCACGGAAAGATCCCTCTACTTTCGGAGGT<br>GGGACAAAAGTCGAAATTAAACGTACGGTGGCAGCTCCGTCTGTTTTCATCT<br>TTCCACCTAGCGACGAGCAACTCAAAAGTGGTACAGCATCCGTGGTTTGTCT<br>GCTGAACAATTTTTACCCCAGGGAGGCTAAGGTCCAGTGGAAAGTCGATAAC<br>GCTCTTCAGTCTGGCAACAGTCAGGAGAGCGTCACAGAGCAGGACTCTAAGG<br>ATAGCACTTATAGTCTGTCCTCCACGCTGACACTGTCTAAAGCGGATTATGA<br>GAAGCACAAGGTTTACGCCTGTGAGGTAACGCACCAAGGACTCTCCTCCCCA<br>GTTACCAAATCTTTCAACAGAGGAGAATGT |
| ABTIM3-hum21 | | |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 3 (Kabat) | HCDR1 | SYNMH |
| SEQ ID NO: 30 (Kabat) | HCDR2 | DIYPGQGDTSYNQKFKG |
| SEQ ID NO: 5 (Kabat) | HCDR3 | VGGAFPMDY |
| SEQ ID NO: 9 (Chothia) | HCDR1 | GYTFTSY |
| SEQ ID NO: 31 (Chothia) | HCDR2 | YPGQGD |
| SEQ ID NO: 5 (Chothia) | HCDR3 | VGGAFPMDY |
| SEQ ID NO: 84 | VH | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWIGDIY PGQGDTSYNQKFKGRATMTADKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARVGGAFP MDYWGQGTLVTVSS |
| SEQ ID NO: 85 | DNA VH | CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGAGCAGAGGTCAAAAAGCCCGGAGCAAGCG TGAAGGTCTCATGCAAAGCAAGCGGATACACATTTACATCATACAACATGCA CTGGGTCAGGCAGGCTCCAGGACAGGGACTGGAGTGGATCGGGGACATCTAC CCTGGACAGGGCGATACTAGCTATAATCAGAAGTTCAAAGGCCGGGCCACCA TGACAGCTGACAAGTCTACTAGTACCGTGTATATGGAACTGAGCTCCCTGCG GTCTGAAGATACCGCAGTGTACTATTGCGCCAGAGTCGGGGGGGCATTTCCT ATGGATTATTGGGGGCAGGGGACTCTGGTCACTGTCAGCTCA |
| SEQ ID NO: 86 | 重鏈 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWIGDIY PGQGDTSYNQKFKGRATMTADKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARVGGAFP MDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| SEQ ID NO: 87 | DNA重鏈 | CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGAGCAGAGGTCAAAAAGCCCGGAGCAAGCG TGAAGGTCTCATGCAAAGCAAGCGGATACACATTTACATCATACAACATGCA CTGGGTCAGGCAGGCTCCAGGACAGGGACTGGAGTGGATCGGGGACATCTAC CCTGGACAGGGCGATACTAGCTATAATCAGAAGTTCAAAGGCCGGGCCACCA TGACAGCTGACAAGTCTACTAGTACCGTGTATATGGAACTGAGCTCCCTGCG GTCTGAAGATACCGCAGTGTACTATTGCGCCAGAGTCGGGGGGGCATTTCCT ATGGATTATTGGGGGCAGGGGACTCTGGTCACTGTCAGCTCAGCTAGCACCA AGGGCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGG CACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACC GTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCG TGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGTCCAGCGTGGTGACAGTGCCCAG CAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGC AACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAGCCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACA CCTGCCCCCCCTGCCCAGCCCCAGAGCTGCTGGGCGGACCCTCCGTGTTCCT GTTCCCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGGACCCCCGAGGTG ACCTGCGTGGTGGTGGCCGTGAGCCACGAGGACCCAGAGGTGAAGTTCAACT GGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGA GCAGTACAACAGCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAATACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGGCCCTGG CAGCCCCCATCGAAAAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCACGGGAGCC CCAGGTGTACACCCTGCCCCCCTCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTG TCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGT GGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCAGTGCT GGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCC AGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGC ACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCCGGCAAG |
| SEQ ID NO: 6 (Kabat) | LCDR1 | RASESVEYYGTSLMQ |
| SEQ ID NO: 7 (Kabat) | LCDR2 | AASNVES |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 8 (Kabat) | LCDR3 | QQSRKDPST |
| SEQ ID NO: 12 (Chothia) | LCDR1 | SESVEYYGTSL |
| SEQ ID NO: 13 (Chothia) | LCDR2 | AAS |
| SEQ ID NO: 14 (Chothia) | LCDR3 | SRKDPS |
| SEQ ID NO: 88 | VL | DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGQPPKLLI YAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSRKDPSTFGG GTKVEIK |
| SEQ ID NO: 89 | DNA VL | GACATCGTCCTGACACAGTCTCCTGACAGCCTGGCAGTGAGCCTGGGCGAAA GGGCAACCATTAATTGTAGAGCTTCCGAGTCCGTCGAGTACTATGGCACTAG TCTGATGCAGTGGTACCAGCAGAAGCCAGGGCAGCCCCCTAAACTGCTGATC TATGCAGCTAGCAACGTGGAGTCCGGAGTCCCAGACCGGTTCTCTGGAAGTG GGTCAGGAACCGATTTTACCCTGACAATTAGCTCCCTGCAGGCAGAAGACGT GGCCGTCTACTATTGTCAGCAGAGCCGCAAGGACCCAAGCACATTCGGAGGG GGGACCAAAGTGGAAATCAAG |
| SEQ ID NO: 90 | 輕鏈 | DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGQPPKLLI YAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSRKDPSTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC |
| SEQ ID NO: 91 | DNA輕鏈 | GACATCGTCCTGACACAGTCTCCTGACAGCCTGGCAGTGAGCCTGGGCGAAA GGGCAACCATTAATTGTAGAGCTTCCGAGTCCGTCGAGTACTATGGCACTAG TCTGATGCAGTGGTACCAGCAGAAGCCAGGGCAGCCCCCTAAACTGCTGATC TATGCAGCTAGCAACGTGGAGTCCGGAGTCCCAGACCGGTTCTCTGGAAGTG GGTCAGGAACCGATTTTACCCTGACAATTAGCTCCCTGCAGGCAGAAGACGT GGCCGTCTACTATTGTCAGCAGAGCCGCAAGGACCCAAGCACATTCGGAGGG GGGACCAAAGTGGAAATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCT TCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCT GCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAAC GCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGG ACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGA GAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCC GTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC |
| ABTIM3-hum22 | | |
| SEQ ID NO: 3 (Kabat) | HCDR1 | SYNMH |
| SEQ ID NO: 30 (Kabat) | HCDR2 | DIYPGQGDTSYNQKFKG |
| SEQ ID NO: 5 (Kabat) | HCDR3 | VGGAFPMDY |
| SEQ ID NO: 9 (Chothia) | HCDR1 | GYTFTSY |
| SEQ ID NO: 31 (Chothia) | HCDR2 | YPGQGD |
| SEQ ID NO: 5 (Chothia) | HCDR3 | VGGAFPMDY |
| SEQ ID NO: 92 | VH | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWMGDIY PGQGDTSYNQKFKGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARVGGAFP MDYWGQGTTVTVSS |
| SEQ ID NO: 93 | DNA VH | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACCAGGCGCCAGCG TGAAGGTGTCCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTTACCAGCTACAACATGCA CTGGGTGCGCCAGGCCCCTGGACAGGGACTGGAATGGATGGGCGACATCTAC CCCGGCCAGGGCGACACCTCCTACAACCAGAAATTCAAGGGCAGAGTGACCA TGACCCGGGACACCAGCACCTCCACCGTGTACATGGAACTGAGCAGCCTGCG GAGCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTGCTAGAGTGGGCGGAGCCTTCCCC ATGGACTATTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGAGCTCA |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 94 | 重鏈 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWMGDIY<br>PGQGDTSYNQKFKGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARVGGAFP<br>MDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT<br>VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS<br>NTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV<br>TCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ<br>DWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV<br>SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS<br>RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| SEQ ID NO: 95 | DNA重鏈 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACCAGGCGCCAGCG<br>TGAAGGTGTCCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTTACCAGCTACAACATGCA<br>CTGGGTGCGCCAGGCCCCTGGACAGGGACTGGAATGGATGGGCGACATCTAC<br>CCCGGCCAGGGCGACACCTCCTACAACCAGAAATTCAAGGGCAGAGTGACCA<br>TGACCCGGGACACCAGCACCTCCACCGTGTACATGGAACTGAGCAGCCTGCG<br>GAGCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTGCTAGAGTGGGCGGAGCCTTCCCC<br>ATGGACTATTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGAGCTCAGCTAGCACCA<br>AGGGCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGG<br>CACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACC<br>GTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCG<br>TGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGTCCAGCGTGGTGACAGTGCCCAG<br>CAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGC<br>AACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAGCCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACA<br>CCTGCCCCCCCTGCCCAGCCCCAGAGCTGCTGGGCGGACCCTCCGTGTTCCT<br>GTTCCCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGGACCCCCGAGGTG<br>ACCTGCGTGGTGGTGGCCGTGAGCCACGAGGACCCAGAGGTGAAGTTCAACT<br>GGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGA<br>GCAGTACAACAGCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAG<br>GACTGGCTGAACGGCAAGGAATACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGGCCCTGG<br>CAGCCCCCATCGAAAAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCACGGGAGCC<br>CCAGGTGTACACCCTGCCCCCCTCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTG<br>TCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGT<br>GGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCAGTGCT<br>GGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCC<br>AGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGC<br>ACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCCGGCAAG |
| SEQ ID NO: 6 (Kabat) | LCDR1 | RASESVEYYGTSLMQ |
| SEQ ID NO: 7 (Kabat) | LCDR2 | AASNVES |
| SEQ ID NO: 8 (Kabat) | LCDR3 | QQSRKDPST |
| SEQ ID NO: 12 (Chothia) | LCDR1 | SESVEYYGTSL |
| SEQ ID NO: 13 (Chothia) | LCDR2 | AAS |
| SEQ ID NO: 14 (Chothia) | LCDR3 | SRKDPS |
| SEQ ID NO: 96 | VL | AIRLTQSPSSFSASTGDRVTITCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGKAPKLLI<br>YAASNVESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQSEDFATYYCQQSRKDPSTFGG<br>GTKVEIK |
| SEQ ID NO: 97 | DNA VL | GCCATCAGACTGACCCAGAGCCCCAGCTCCTTTAGCGCCAGCACCGGCGACA<br>GAGTGACCATCACCTGTAGAGCCAGCGAGAGCGTGGAATATTACGGCACCAG<br>CCTGATGCAGTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATC<br>TACGCCGCCAGCAATGTGGAAAGCGGCGTGCCCAGCAGATTCAGCGGCTCTG<br>GCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACAATCAGCAGCCTGCAGAGCGAGGACTT<br>CGCCACCTACTACTGCCAGCAGAGCCGGAAGGACCCCAGCACATTTGGCGGA<br>GGCACCAAGGTGGAAATCAAG |
| SEQ ID NO: 98 | 輕鏈 | AIRLTQSPSSFSASTGDRVTITCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGKAPKLLI<br>YAASNVESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQSEDFATYYCQQSRKDPSTFGG<br>GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN<br>ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP<br>VTKSFNRGEC |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 99 | DNA輕鏈 | GCCATCAGACTGACCCAGAGCCCCAGCTCCTTTAGCGCCAGCACCGGCGACA<br>GAGTGACCATCACCTGTAGAGCCAGCGAGAGCGTGGAATATTACGGCACCAG<br>CCTGATGCAGTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATC<br>TACGCCGCCAGCAATGTGGAAAGCGGCGTGCCCAGCAGATTCAGCGGCTCTG<br>GCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACAATCAGCAGCCTGCAGAGCGAGGACTT<br>CGCCACCTACTACTGCCAGCAGAGCCGGAAGGACCCCAGCACATTTGGCGGA<br>GGCACCAAGGTGGAAATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCT<br>TCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCT<br>GCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAAC<br>GCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGG<br>ACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGA<br>GAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCC<br>GTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC |
| ABTIM3-hum23 | | |
| SEQ ID NO: 3 (Kabat) | HCDR1 | SYNMH |
| SEQ ID NO: 4 (Kabat) | HCDR2 | DIYPGNGDTSYNQKFKG |
| SEQ ID NO: 5 (Kabat) | HCDR3 | VGGAFPMDY |
| SEQ ID NO: 9 (Chothia) | HCDR1 | GYTFTSY |
| SEQ ID NO: 10 (Chothia) | HCDR2 | YPGNGD |
| SEQ ID NO: 5 (Chothia) | HCDR3 | VGGAFPMDY |
| SEQ ID NO: 100 | VH | QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTSYNMHWVRQMPGKGLEWMGDIY<br>PGNGDTSYNQKFKGQVTISADKSISTVYLQWSSLKASDTAMYYCARVGGAFP<br>MDYWGQGTTVTVSS |
| SEQ ID NO: 101 | DNA VH | CAGGTGCAATTGGTACAGTCTGGCGCAGAAGTAAAGAAACCAGGAGAGAGTT<br>TGAAAATTTCCTGCAAGGGCAGTGGGTACACATTCACGTCCTACAATATGCA<br>CTGGGTGAGACAGATGCCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGATGGGAGACATATAC<br>CCAGGCAATGGAGACACAAGCTATAATCAGAAATTCAAAGGACAGGTGACGA<br>TCTCCGCAGACAAATCCATATCTACGGTCTACCTCCAGTGGTCCTCACTTAA<br>AGCCTCCGACACCGCCATGTACTATTGCGCTCGGGTAGGTGGCGCGTTTCCA<br>ATGGACTATTGGGGCCAAGGGACCACAGTAACCGTCAGCTCA |
| SEQ ID NO: 102 | 重鏈 | QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTSYNMHWVRQMPGKGLEWMGDIY<br>PGNGDTSYNQKFKGQVTISADKSISTVYLQWSSLKASDTAMYYCARVGGAFP<br>MDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT<br>VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS<br>NTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV<br>TCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ<br>DWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV<br>SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS<br>RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| SEQ ID NO: 103 | DNA重鏈 | CAGGTGCAATTGGTACAGTCTGGCGCAGAAGTAAAGAAACCAGGAGAGAGTT<br>TGAAAATTTCCTGCAAGGGCAGTGGGTACACATTCACGTCCTACAATATGCA<br>CTGGGTGAGACAGATGCCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGATGGGAGACATATAC<br>CCAGGCAATGGAGACACAAGCTATAATCAGAAATTCAAAGGACAGGTGACGA<br>TCTCCGCAGACAAATCCATATCTACGGTCTACCTCCAGTGGTCCTCACTTAA<br>AGCCTCCGACACCGCCATGTACTATTGCGCTCGGGTAGGTGGCGCGTTTCCA<br>ATGGACTATTGGGGCCAAGGGACCACAGTAACCGTCAGCTCAGCTAGCACCA<br>AGGGCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGG<br>CACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACC<br>GTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCG<br>TGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGTCCAGCGTGGTGACAGTGCCCAG<br>CAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGC<br>AACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAGCCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACA<br>CCTGCCCCCCCTGCCCAGCCCCAGAGCTGCTGGGCGGACCCTCCGTGTTCCT<br>GTTCCCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGGACCCCCGAGGTG<br>ACCTGCGTGGTGGTGGCCGTGAGCCACGAGGACCCAGAGGTGAAGTTCAACT |

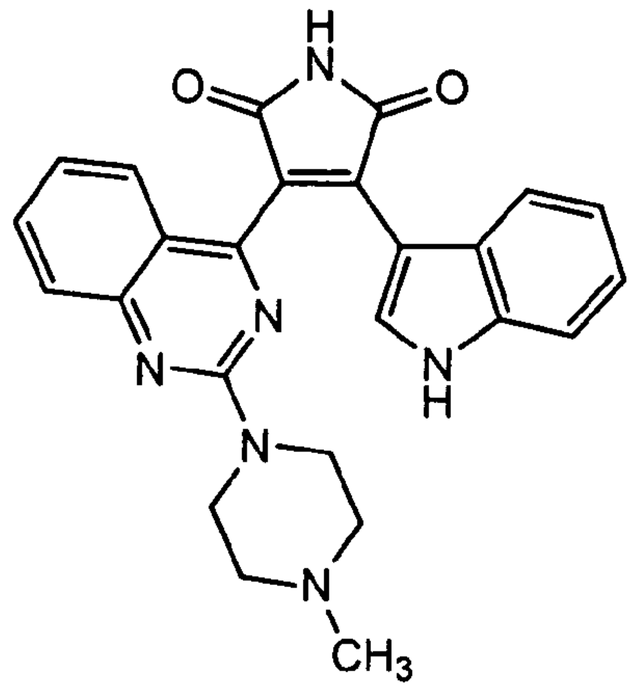
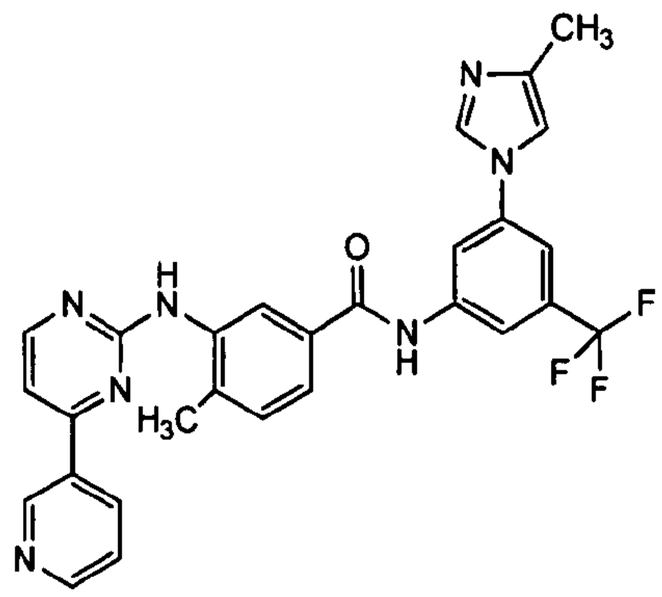
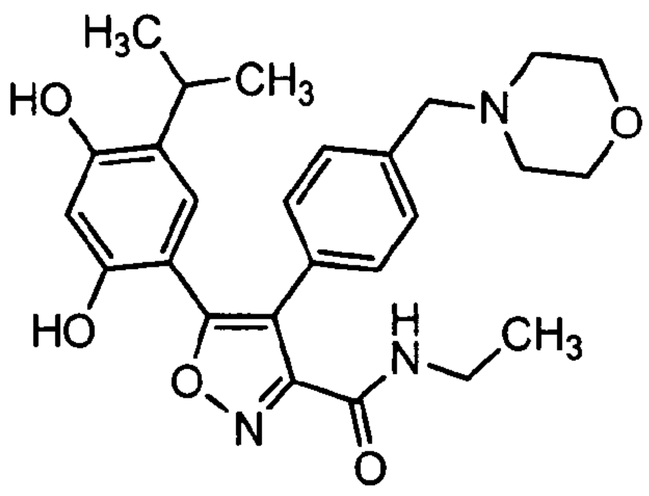
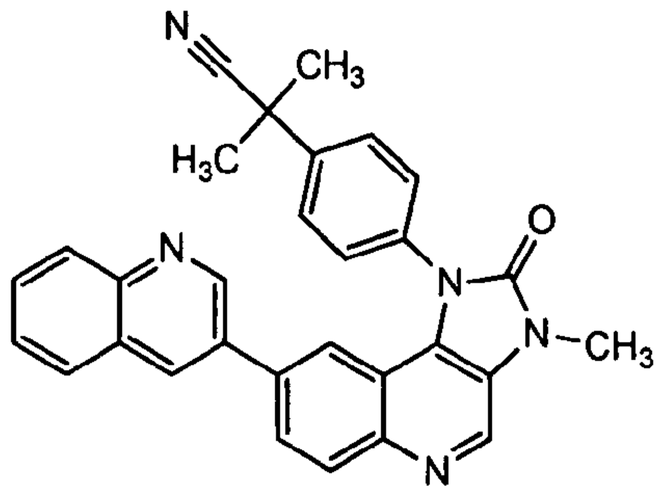
| | | |
|---|---|---|
| | | GGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGA<br>GCAGTACAACAGCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAG<br>GACTGGCTGAACGGCAAGGAATACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGGCCCTGG<br>CAGCCCCCATCGAAAAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCACGGGAGCC<br>CCAGGTGTACACCCTGCCCCCCTCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTG<br>TCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGT<br>GGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCAGTGCT<br>GGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCC<br>AGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGC<br>ACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCCGGCAAG |
| SEQ ID NO: 6 (Kabat) | LCDR1 | RASESVEYYGTSLMQ |
| SEQ ID NO: 7 (Kabat) | LCDR2 | AASNVES |
| SEQ ID NO: 8 (Kabat) | LCDR3 | QQSRKDPST |
| SEQ ID NO: 12 (Chothia) | LCDR1 | SESVEYYGTSL |
| SEQ ID NO: 13 (Chothia) | LCDR2 | AAS |
| SEQ ID NO: 14 (Chothia) | LCDR3 | SRKDPS |
| SEQ ID NO: 104 | VL | AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGKAPKLLI<br>YAASNVESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQSRKDPSTFGG<br>GTKVEIK |
| SEQ ID NO: 105 | DNA VL | GCAATACAGTTGACACAGAGTCCTTCAAGTTTGTCCGCTTCCGTTGGCGACC<br>GAGTGACAATCACCTGTAGAGCATCCGAGTCAGTGGAGTATTATGGCACTAG<br>CCTGATGCAGTGGTATCAGCAAAAGCCAGGGAAAGCCCCAAAGCTGCTGATA<br>TATGCCGCGAGTAACGTCGAGTCAGGGGTGCCATCAAGATTCTCCGGTTCCG<br>GGTCCGGAACCGACTTCACACTGACCATCTCTTCCCTTCAGCCAGAGGACTT<br>CGCTACGTACTTTTGCCAGCAGTCACGGAAAGATCCCTCTACTTTCGGAGGT<br>GGGACAAAAGTCGAAATTAAA |
| SEQ ID NO: 106 | 輕鏈 | AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGKAPKLLI<br>YAASNVESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQSRKDPSTFGG<br>GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN<br>ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP<br>VTKSFNRGEC |
| SEQ ID NO: 107 | DNA輕鏈 | GCAATACAGTTGACACAGAGTCCTTCAAGTTTGTCCGCTTCCGTTGGCGACC<br>GAGTGACAATCACCTGTAGAGCATCCGAGTCAGTGGAGTATTATGGCACTAG<br>CCTGATGCAGTGGTATCAGCAAAAGCCAGGGAAAGCCCCAAAGCTGCTGATA<br>TATGCCGCGAGTAACGTCGAGTCAGGGGTGCCATCAAGATTCTCCGGTTCCG<br>GGTCCGGAACCGACTTCACACTGACCATCTCTTCCCTTCAGCCAGAGGACTT<br>CGCTACGTACTTTTGCCAGCAGTCACGGAAAGATCCCTCTACTTTCGGAGGT<br>GGGACAAAAGTCGAAATTAAACGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCT<br>TCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCT<br>GCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAAC<br>GCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGG<br>ACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGA<br>GAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCC<br>GTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC |

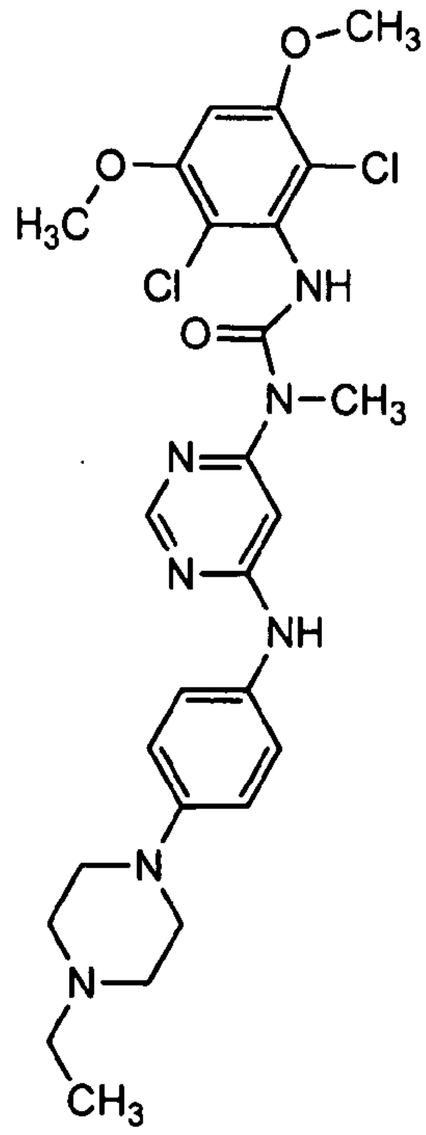
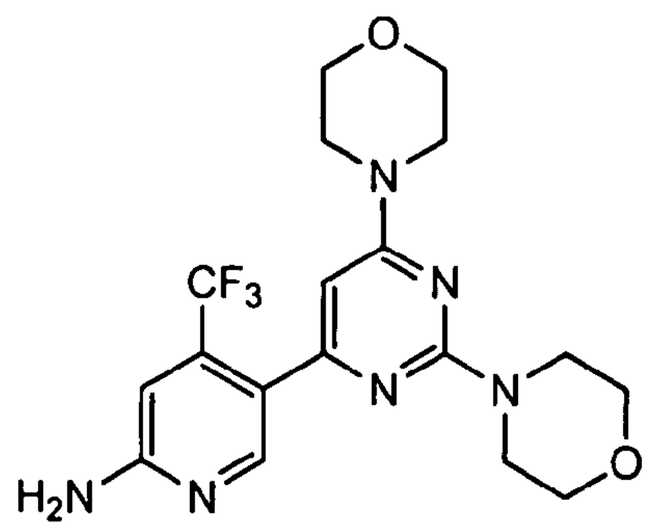
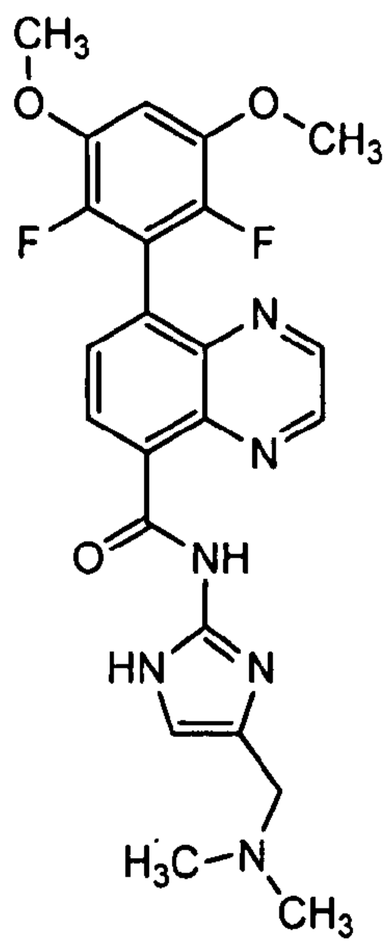
表5.人類IgG重鏈及人類κ輕鏈之恆定區胺基酸序列

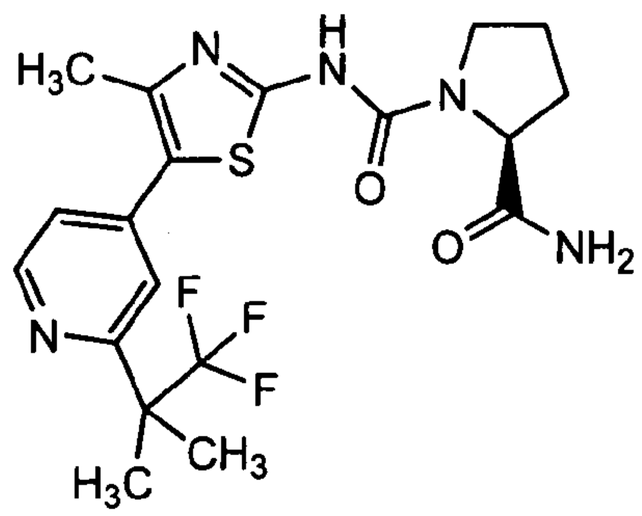
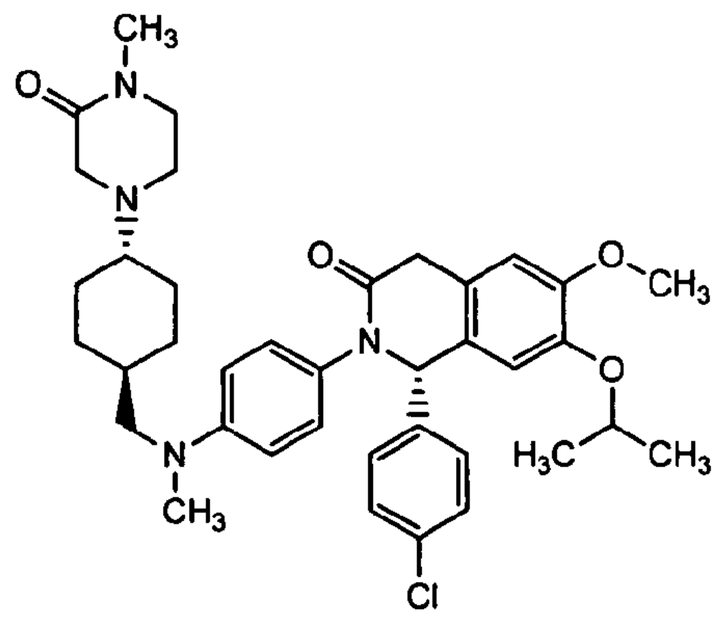
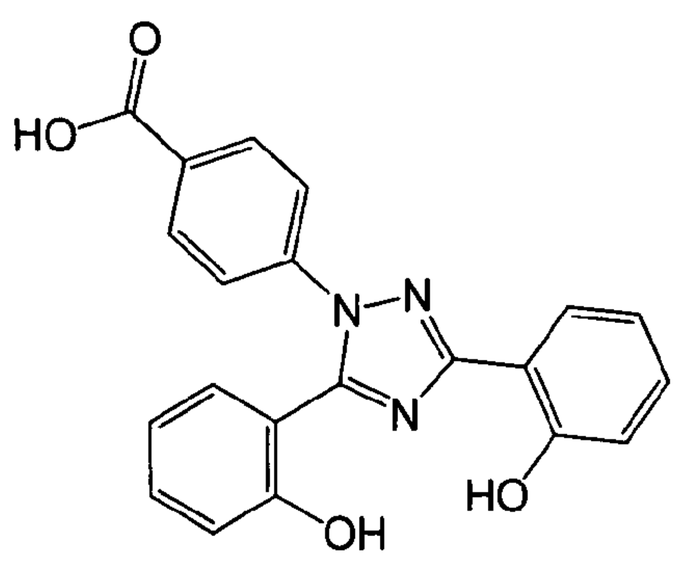
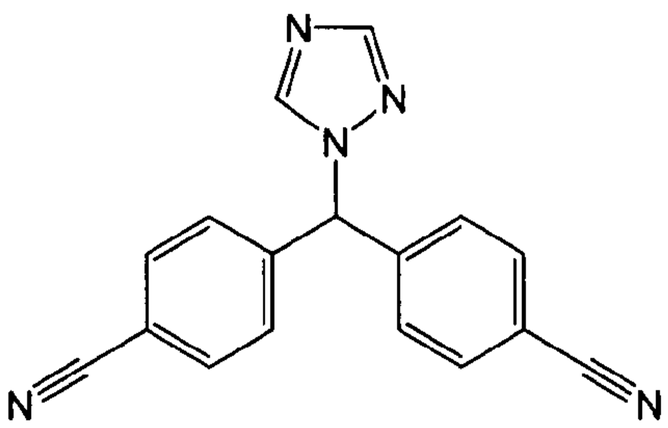
| | |
|---|---|
| HC | **IgG4 (S228P)突變體恆定區胺基酸序列(EU編號)**<br>ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS<br>GLYSLSSVVT VPSSSLGTKT YTCNVDHKPS NTKVDKRVES KYGPPCPPCP APEFLGGPSV<br>FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTY<br>RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSQEEMTK<br>NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS DGSFFLYSRL TVDKSRWQEG<br>NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSLGK (SEQ ID NO: 108) |

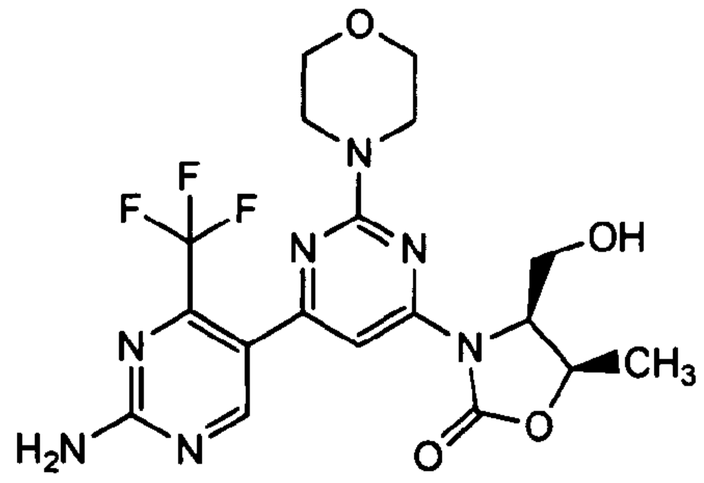
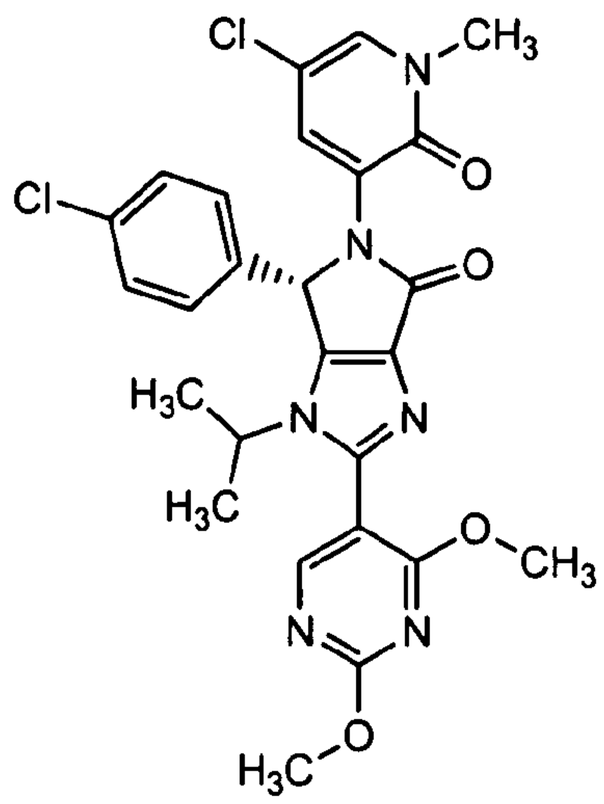
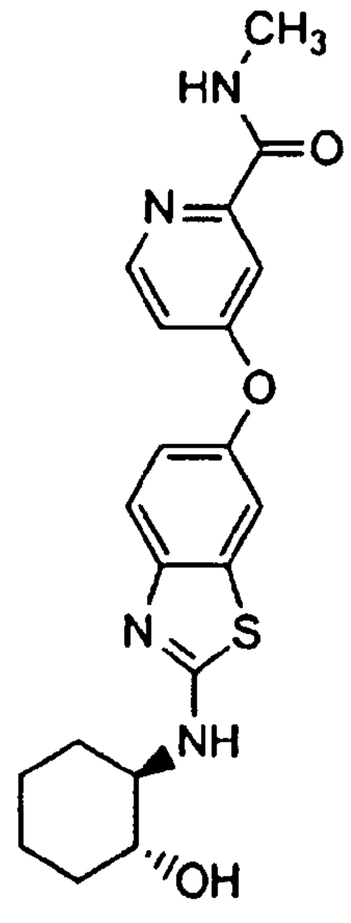
| | |
|---|---|
| LC | 人類κ恆定區胺基酸序列<br>RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS GTASVVCLLN NFYPREAKVQ WKVDNALQSG NSQESVTEQD SKDSTYSLSS TLTLSKADYE KHKVYACEVT HQGLSSPVTK SFNRGEC (SEQ ID NO: 109) |
| HC | IgG4 (S228P)突變體恆定區胺基酸序列(連接C末端離胺酸(K))(EU編號)<br>ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTKT YTCNVDHKPS NTKVDKRVES KYGPPCPPCP APEFLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS DGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSLG (SEQ ID NO: 110) |
| HC | IgG1野生型<br>ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 111) |
| HC | IgG1 (N297A)突變體恆定區胺基酸序列(EU編號)<br>ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYA STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 112) |
| HC | IgG1 (D265A, P329A) 突變體恆定區胺基酸序列(EU編號)<br>ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVAVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LAAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 113) |
| HC | IgG1 (L234A, L235A) 突變體恆定區胺基酸序列(EU編號)<br>ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCPAPEAAGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 114) |

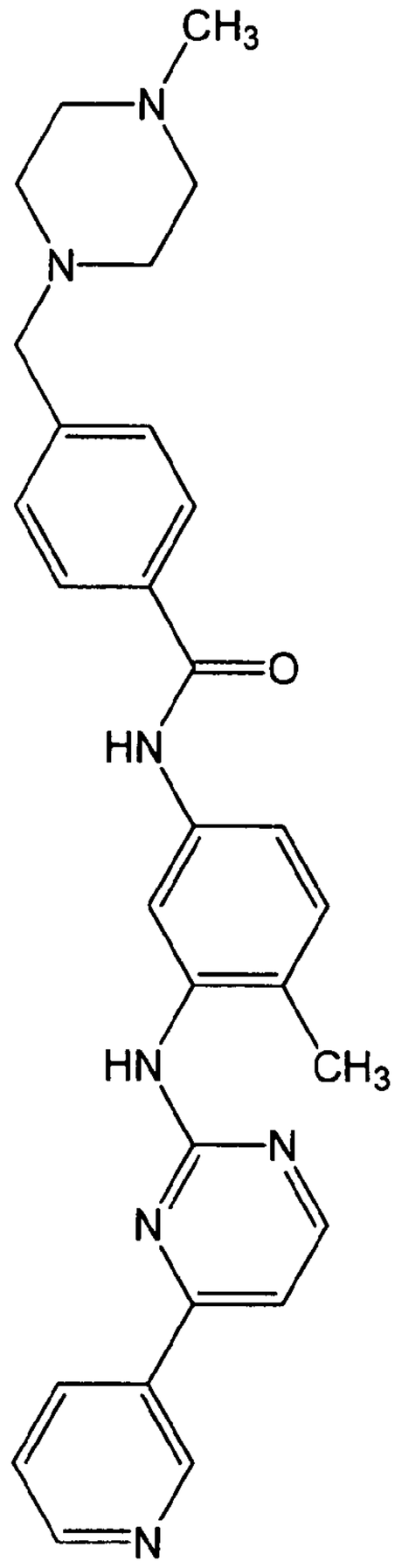
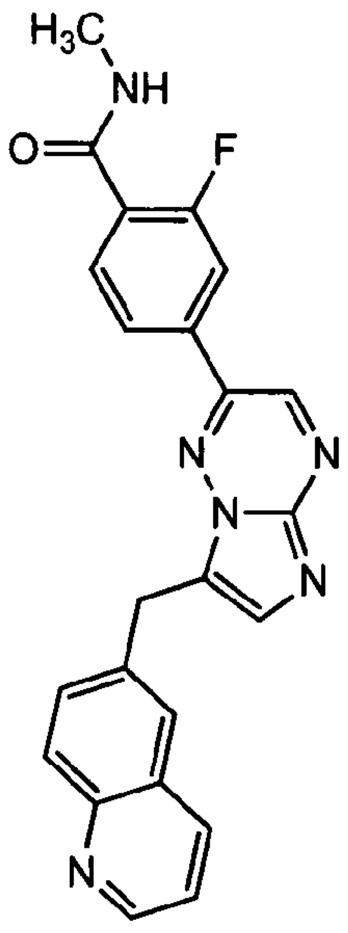
**表6.** 可與抗TIM-3抗體分子組合的所選治療劑，例如作為單一藥劑或與本文所述之其他免疫調節劑組合。此表中所列之各公開案以全文引用的方式併入本文中，包括其中的所有結構式。

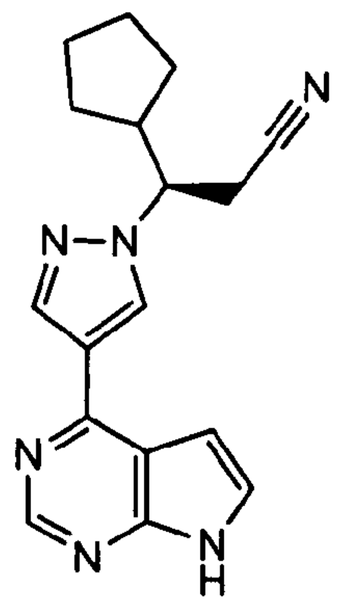
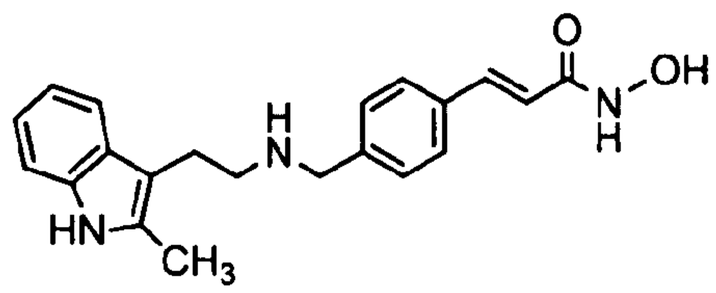
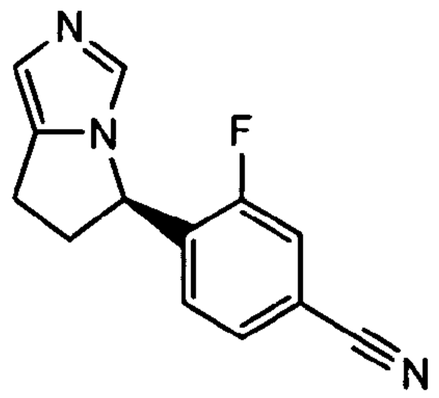
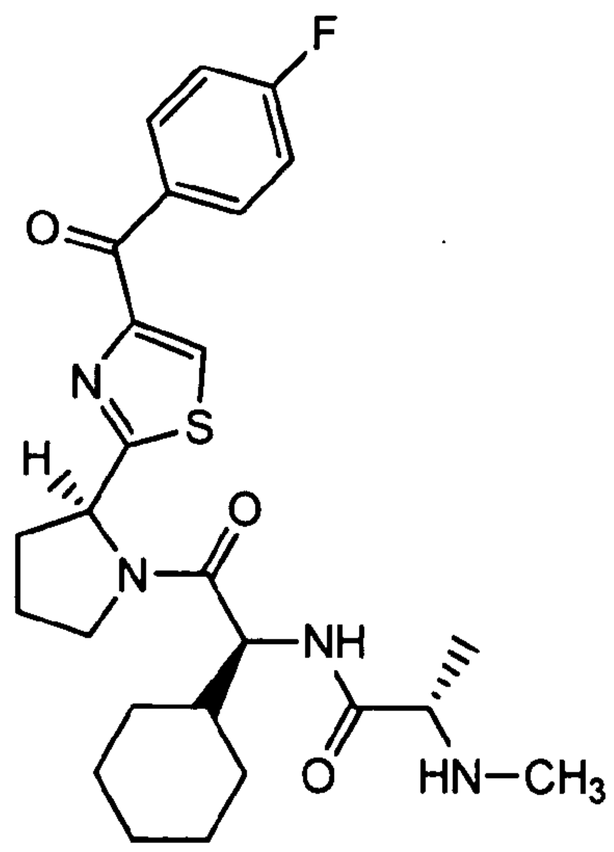
| 化合物編號 | 通用名稱<br>商標名 | 化合物結構 | 專利/專利申請公開案 |
|---|---|---|---|
| A1 | 索塔妥林 |  | EP 1682103<br>US 2007/142401<br>WO 2005/039549 |
| A2 | 單水合尼羅替尼鹽酸鹽<br>TASIGNA® |  <br>$HCl \cdot H_20$ | WO 2004/005281<br>US 7,169,791 |
| A3 | |  | WO 2010/060937<br>WO 2004/072051<br>EP 1611112<br>US 8,450,310 |
| A4 | 達妥昔布 |  | WO 2006/122806 |

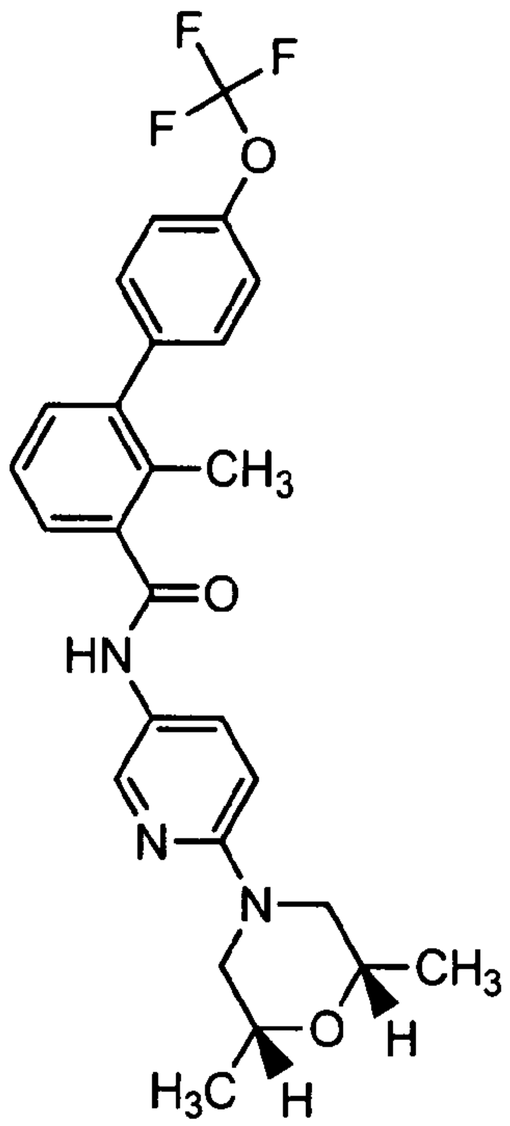
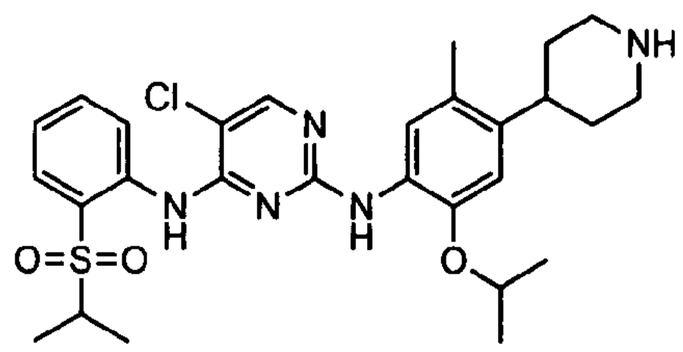
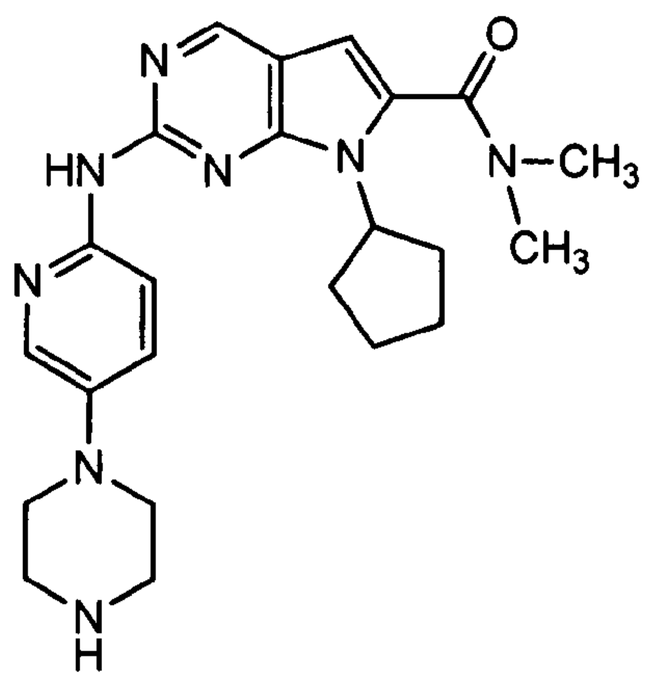
| | | | |
|---|---|---|---|
| A5 | |  | US 8,552,002 |
| A6 | 布帕昔布 |  | WO 2007/084786 |
| A7 | |  | WO 2009/141386<br>US 2010/0105667 |

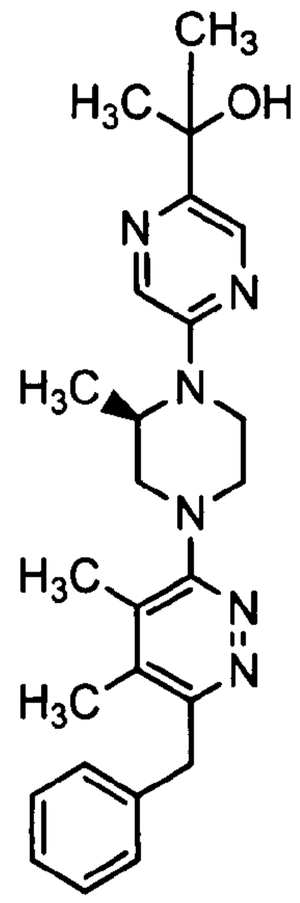
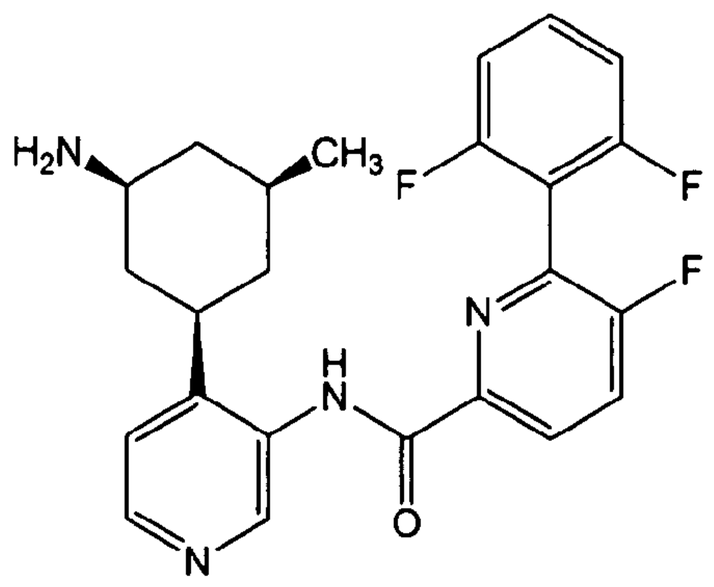
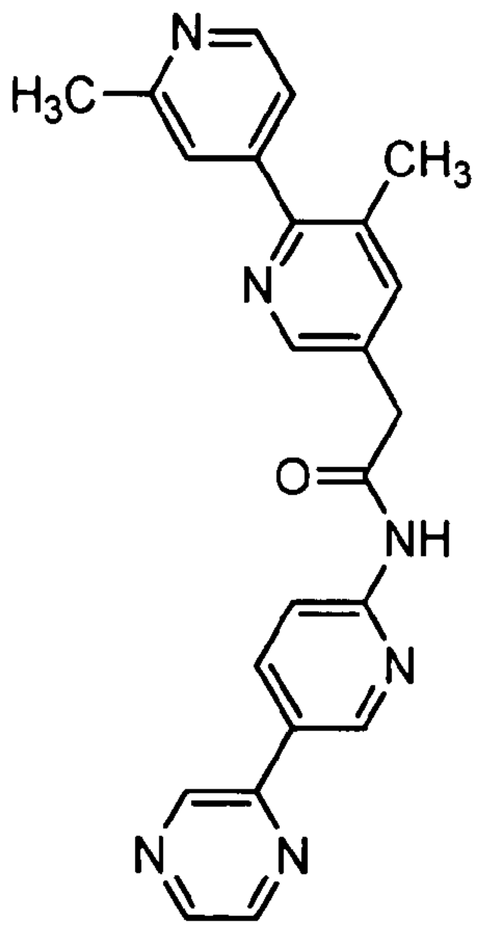
| | | | |
|---|---|---|---|
| A8 | |  | WO 2010/029082 |
| A9 | | CYP17抑制劑 | WO 2010/149755<br>US 8,263,635 B2<br>EP 2445903 B1 |
| A10 | |  | WO 2011/076786 |
| A11 | 地拉羅司<br>EXJADE® |  | WO 1997/049395 |
| A12 | 來曲唑<br>FEMARA® |  | US 4,978,672 |

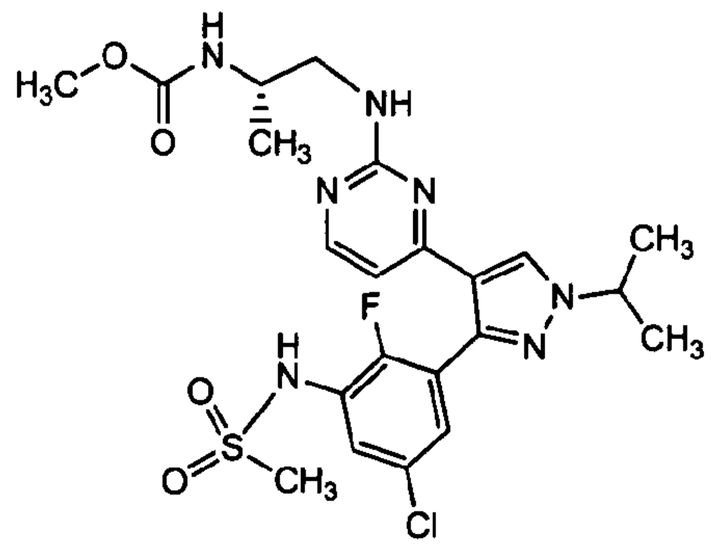
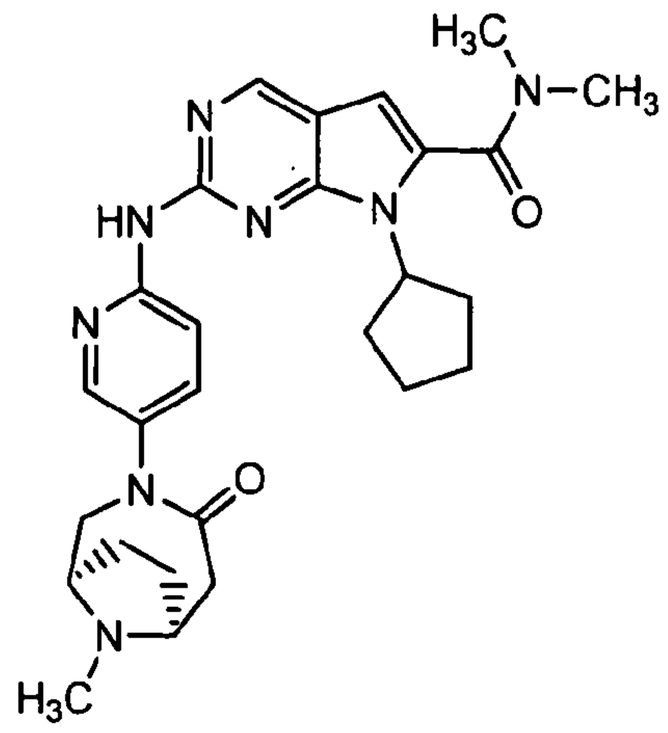
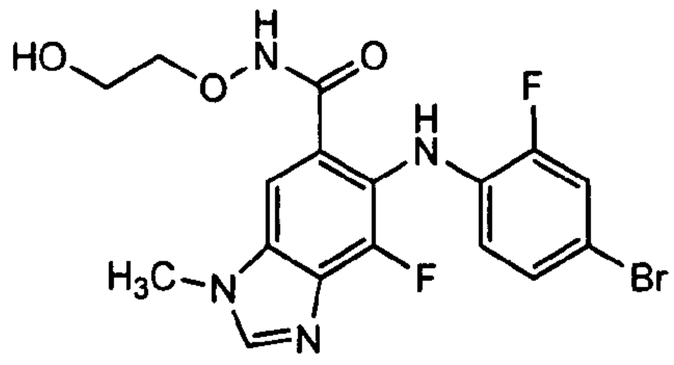
| | | | |
|---|---|---|---|
| A13 | |  | WO 2013/124826<br>US 2013/0225574 |
| A14 | |  | WO 2013/111105 |
| A15 | |  | WO 2005/073224 |

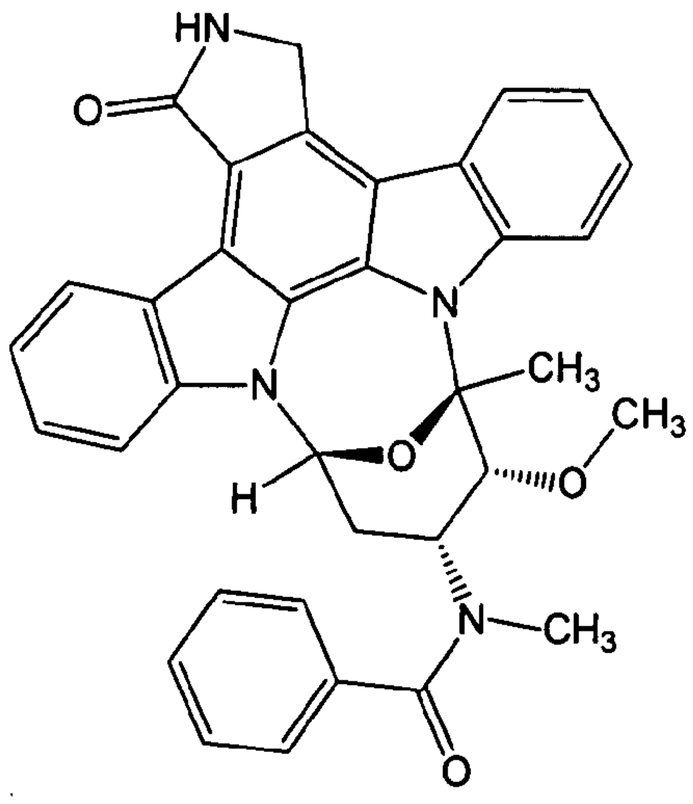
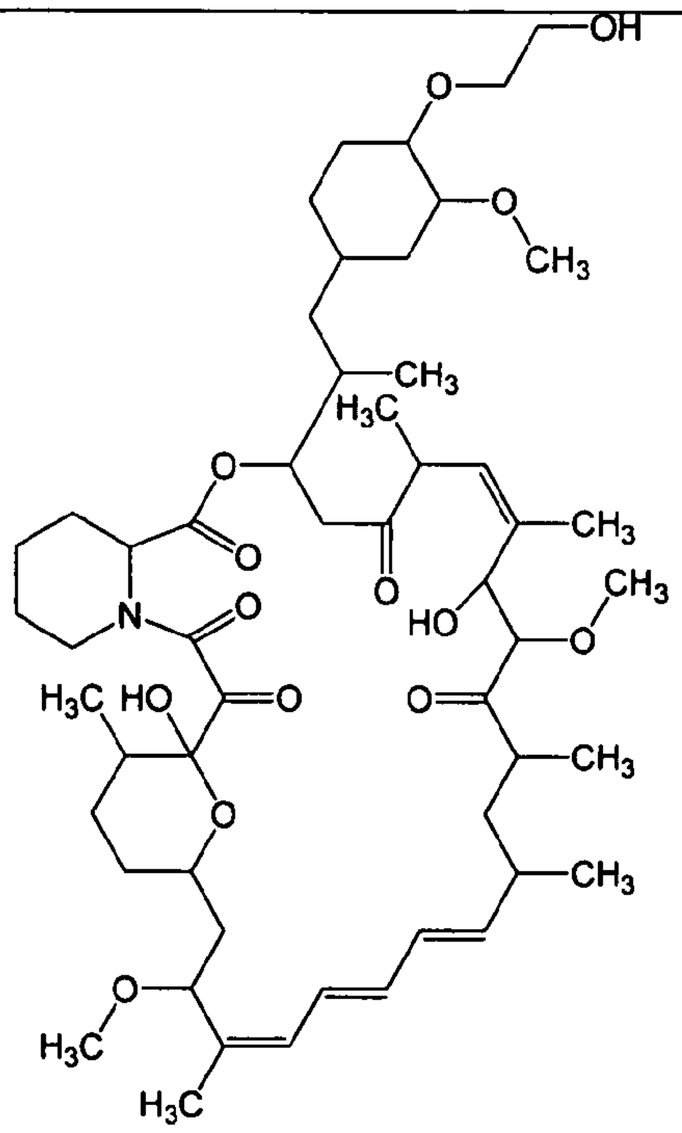
| | | | |
|---|---|---|---|
| A16 | 甲磺酸伊馬替尼<br>GLEEVEC® |  <br>甲磺酸鹽 | WO 1999/003854 |
| A17 | |  <br>二鹽酸鹽 | EP 2099447<br>US 7,767,675<br>US 8,420,645 |

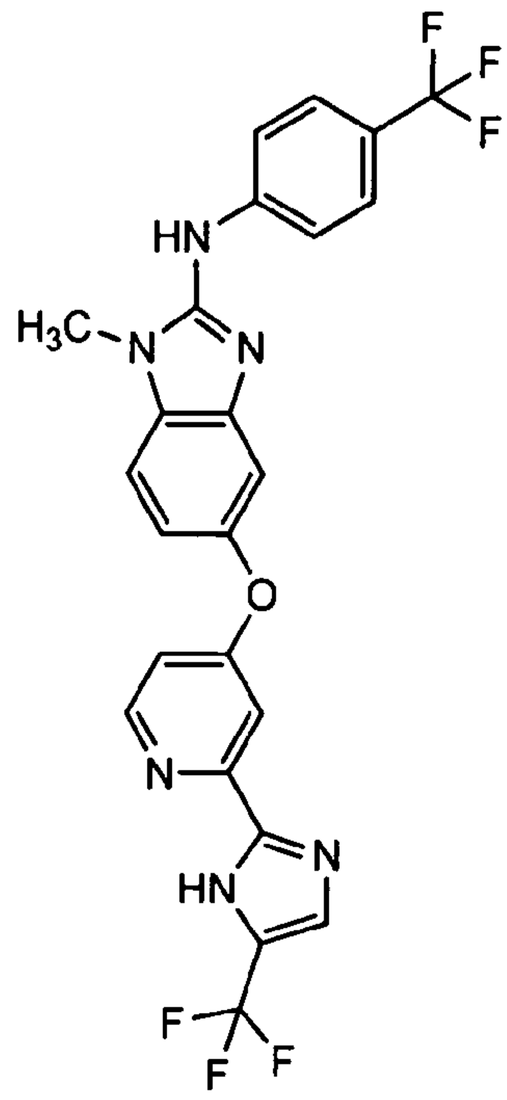
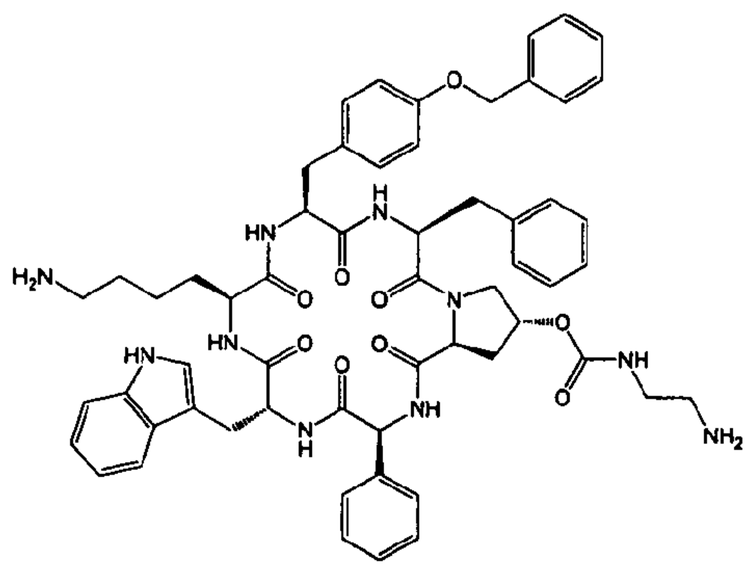
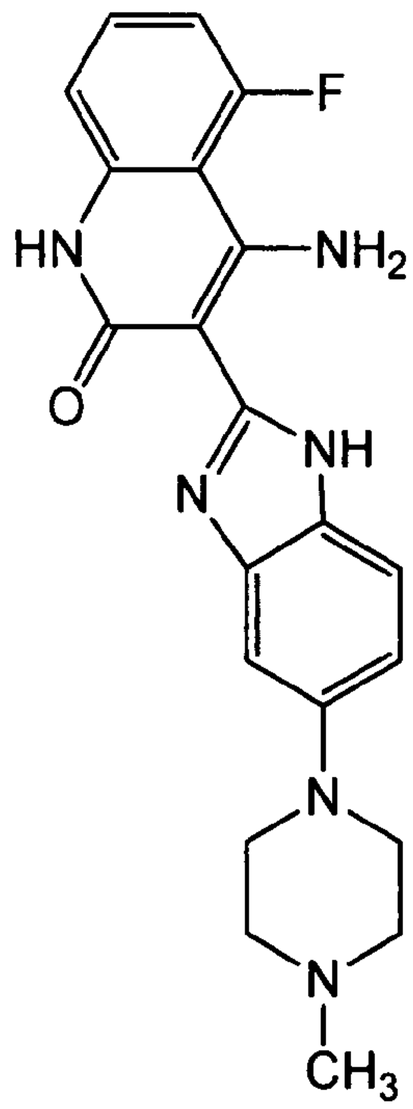
| | | | |
|---|---|---|---|
| A18 | 磷酸蘆可替尼<br>JAKAFI® |  <br>$H_3PO_4$ | WO 2007/070514<br>EP 2474545<br>US 7,598,257<br>WO 2014/018632 |
| A19 | 帕比司他 |  | WO 2014/072493<br>WO 2002/022577<br>EP 1870399 |
| A20 | 奧卓司他 |  | WO 2007/024945 |
| A21 | |  | WO 2008/016893<br>EP 2051990<br>US 8,546,336 |

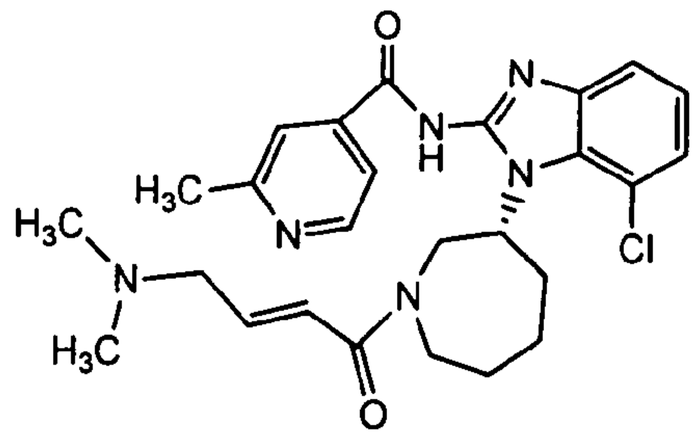
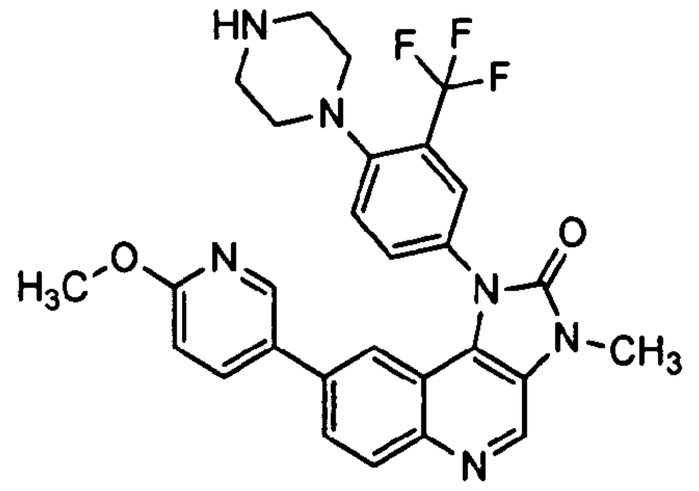
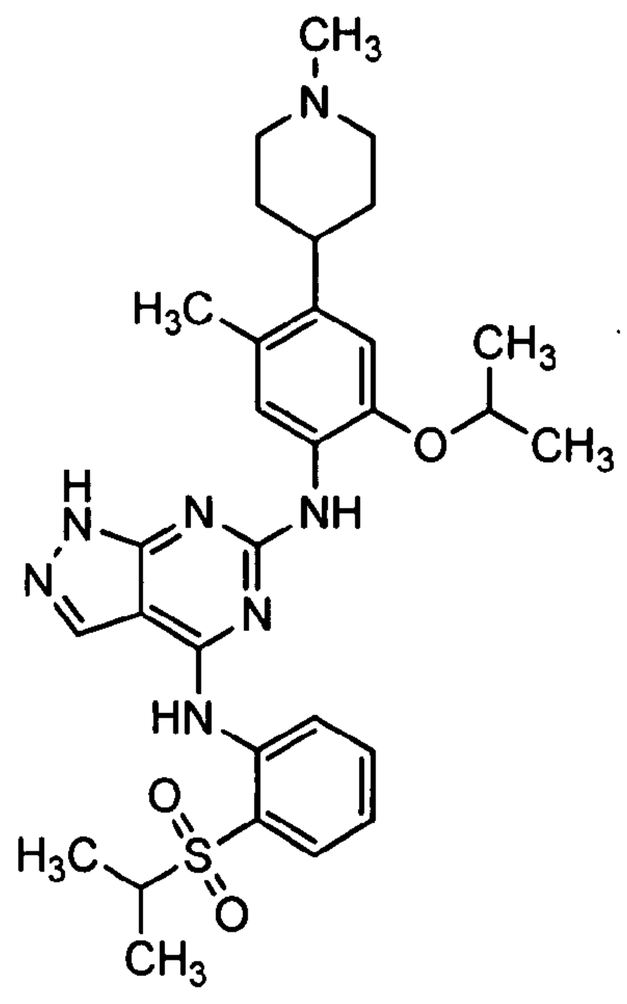
| | | | |
|---|---|---|---|
| A22 | 磷酸索尼蒂吉 |  | WO 2007/131201<br>EP 2021328<br>US 8,178,563 |
| A23 | 色瑞替尼<br>ZYKADIA™ |  | WO 2008/073687<br>US 8,039,479 |
| A24 | |  | US 8,415,355<br>US 8,685,980 |

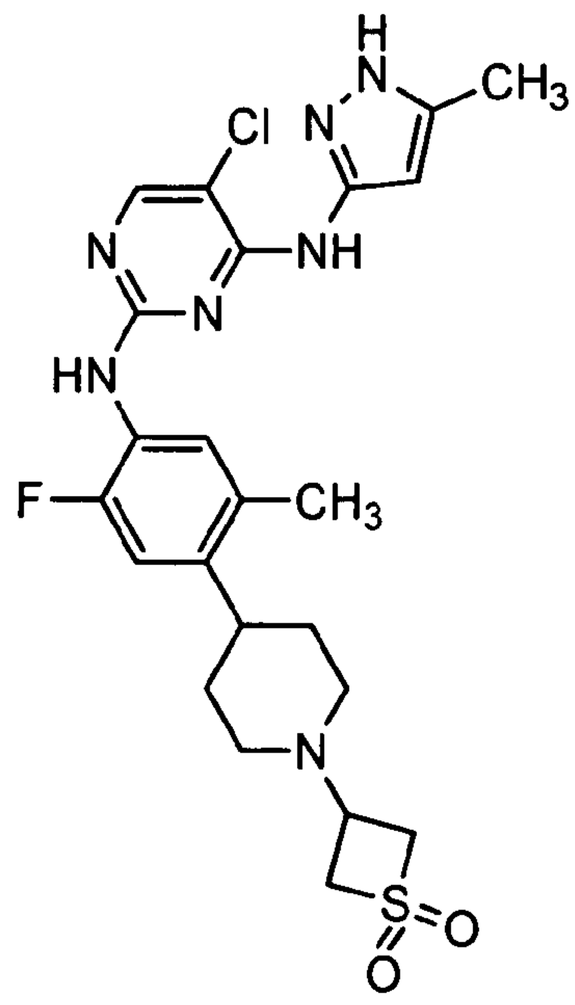
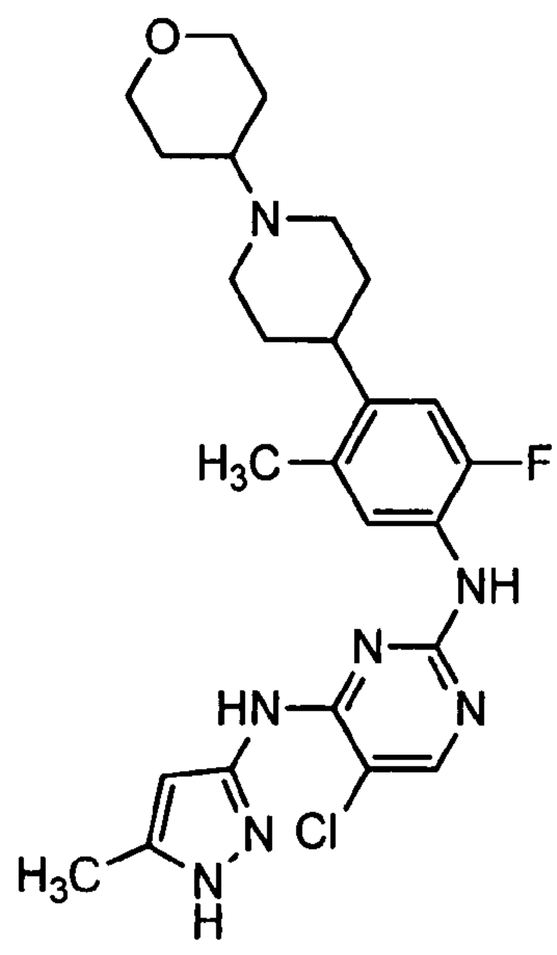
| | | | |
|---|---|---|---|
| A25 | |  | WO 2010/007120 |
| A26 | | 針對PRLR之人類單株抗體 | US 7,867,493 |
| A27 | |  | WO 2010/026124<br>EP 2344474<br>US 2010/0056576<br>WO2008/106692 |
| A28 | |  | WO 2010/101849 |

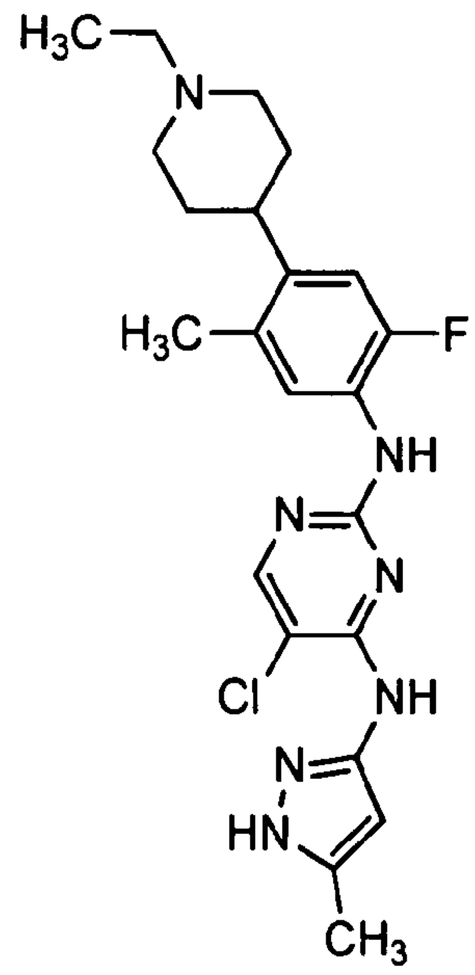
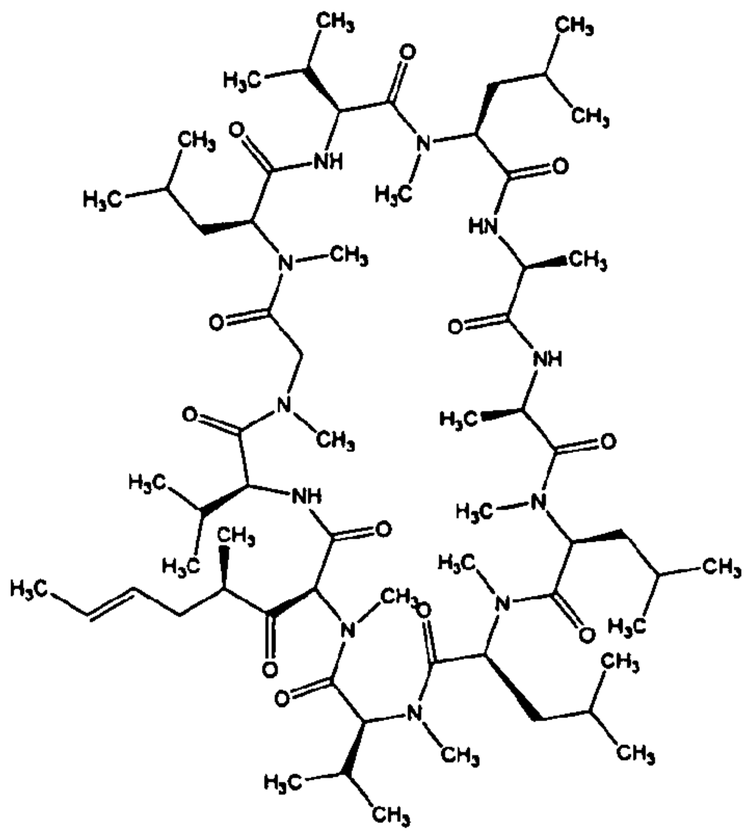
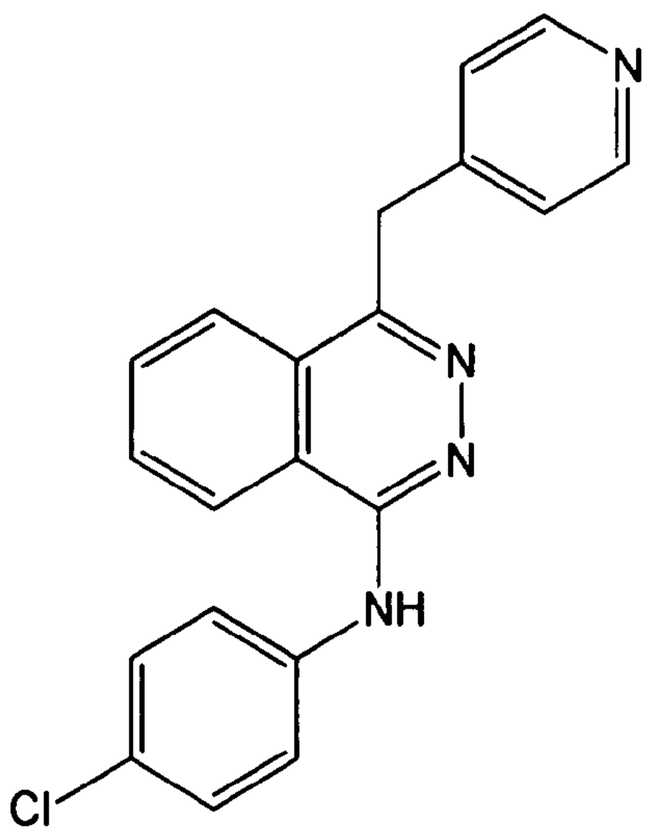
| | | | |
|---|---|---|---|
| A29 | 恩拉菲尼 |  | WO 2011/025927 |
| A30 | |  | WO 2011/101409 |
| A31 | | 針對HER3之人類單株抗體 | WO 2012/022814<br>EP 2606070<br>US 8,735,551 |
| A32 | | 抗體藥物結合物(ADC) | WO 2014/160160<br>Ab: 12425（參見表1，段落[00191]）<br>連接子：SMCC（參見段落[00117]<br>有效負載：DM1<br>(參見段落[00111]<br>亦參見請求項29 |
| A33 | | 針對M-CSF之單株抗體或Fab | WO 2004/045532 |
| A34 | 畢尼替尼 |  | WO 2003/077914 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| A35 | 米哚妥林 |  | WO 2003/037347<br>EP 1441737<br>US 2012/252785 |
| A36 | 依維莫司<br>AFINITOR® |  | WO 2014/085318 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| A37 | |  | WO 2007/030377<br>US 7,482,367 |
| A38 | 二天冬胺酸帕瑞肽<br>SIGNIFOR® |  | WO2002/010192<br>US 7,473,761 |
| A39 | 多韋替尼 |  | WO 2009/115562<br>US 8,563,556 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| A40 | |  | WO 2013/184757 |
| A41 | |  | WO 2006/122806 |
| A42 | |  | WO 2008/073687<br>US 8,372,858 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| A43 | |  | WO 2010/002655<br>US 8,519,129 |
| A44 | |  | WO 2010/002655<br>US 8,519,129 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| A45 | |  | WO 2010/002655 |
| A46 | 伐司撲達<br>AMDRAY™ |  | EP 296122 |
| A47 | 丁二酸凡塔藍尼<br>  <br>丁二酸鹽 | | WO 98/35958 |
| A48 | | IDH抑制劑 | WO2014/141104 |
| A49 | | BCR-ABL抑制劑 | WO2013/171639<br>WO2013/171640 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | WO2013/171641<br>WO2013/171642 |
| A50 | | cRAF抑制劑 | WO2014/151616 |
| A51 | | ERK1/2 ATP競爭性抑制劑 | PCT/US2014/062913 |

**表7.** 參見實例。

**表8.** 參見實例。

**表9.** 參見實例。

**表10.** 參見實例。

**表11.** 參見實例。

**表12.** 參見實例。

**表13.** 參見實例。

**表14.** 參見實例。

**表15.** 參見實例。

**表16.** 參見實例。

## 實例

**實例1. ABTIM3及其他抗TIM-3抗體之表徵。**

分析一組抗TIM-3抗體與表現TIM-3之細胞結合的情況。兩種此類抗體及抗TIM-3 #2的解離常數($K_D$)(如藉由表面電漿子共振所量測)概述於圖2A中。在圖2B及2C中，使用流式細胞術量測多種抗TIM-3抗體(包括ABTIM3)與經人類TIM-3轉染之細胞的結合。接著，分析三種抗體ABTIM3、抗TIM-3 #2及抗TIM-3 #3以及對照抗體結合經cynoTIM -3轉染之細胞中之食蟹獼猴TIM-3的能力。圖2D顯示ABTIM3在所測試之三種抗體中具有針對食蟹獼猴TIM-3的最強親和力。圖2E測試七種抗人類TIM-3抗體結合食蟹獼猴TIM-3的能力，且顯示ABTIM3係以最高親和力結合。總體而言，實驗指示ABTIM3對於人類與食蟹獼猴TIM-3均具有強(亞奈莫耳濃度)親和力。

三種抗TIM-3抗體(包括ABTIM3)結合至CHO細胞中所表現之人

類TIM-4及細胞中所表現之鼠類TIM-3的能力亦藉由流式細胞術量測。人類TIM-3與人類TIM-4具有約23%序列一致性。鼠類TIM-3與人類TIM-3具有約66%序列一致性且與食蟹獼猴TIM-3具有64%序列一致性。此等分析之結果顯示ABTIM3不結合至人類TIM-4。ABTIM3與鼠類TIM-3亦無交叉反應。綜合上述結合分析結果而言，ABTIM3抗體具有針對人類TIM-3與食蟹獼猴TIM-3的特異性。

在交叉阻斷性實驗中，ABTIM3顯示可交叉阻斷抗TIM-3 #2，表明此等抗體結合的抗原決定基彼此靠近且可能重疊，然此兩個抗原決定基不必然相同。

亦評估TIM-3抗體(例如ABTIM3)結合至表現TIM-3之活化PBMC的能力。來自供者之完全人類PBMC在10 ng/mL重組人類IL-12存在下用盤結合之CD3/CD28 (各1 μg/mL)刺激10天。對細胞進行菲科爾法分離以移除死細胞且用相同刺激物再活化三天。對結合至TIM-3的抗體(例如ABTIM3及抗TIM-3 #2)進行比較，且使用抗PD-1、抗PD-L1及抗LAG-3抗體以及小鼠IgG1作為對照抗體。細胞與0.001至100 μg/mL多種濃度之抗體一起培育，且藉由流式細胞術分析抗體與細胞的結合。閘選CD4或CD8陽性細胞群體，且將各抗體之平均螢光強度(MFI)及濃度作圖。接著計算解離常數($K_D$)值。分析結果顯示於下表7中。

**表7.** 抗TIM-3結合至活化PBMC之$K_D$值

| 抗體 | 根據CD4閘選之PBMC $K_D$ | 根據CD8閘選之PBMC $K_D$ |
|---|---|---|
| ABTIM3 | 0.29 nM | 0.30 nM |
| 抗TIM-3 #2 | 2.84 nM | 3.14 nM |
| 抗PD-L1對照物 | 0.20 nM | 0.30 nM |
| 抗LAG-3對照物 | | 2.33 nM |
| 抗PD-1對照物 | 22.8 nM | 85.9 nM |

此等結果證明ABTIM3能夠結合至活化PBMC上所表現之TIM-3。

**實例2. 結合至TIM-3之抗TIM-3抗體之域分析。**

TIM-3具有細胞外IgV域及黏蛋白域。五種抗體中之每一者所結

合之TIM-3區域係使用其中TIM-3之IgV域經PD-1之IgV域置換的重組構築體來確定，且此構築體描繪於圖3A中。圖3B顯示抗TIM-3單株抗體(抗TIM-3 #3)及兩種抗PD-L1對照單株抗體(抗PD-L1 #1及#2)結合至圖3A中之嵌合蛋白，而抗TIM-3 #2及ABTIM3實質上不結合。此結果表明抗TIM-3單株抗體抗TIM-3 #2及ABTIM3結合至TIM-3之IgV域，而抗TIM-3 #3結合至TIM-3之黏蛋白域。計算各測試抗體針對表8中所示之重組構築體的解離常數($K_D$)值。

**表8.** 結合至PD-L1 IgV/TIM-3黏蛋白構築體的$K_D$值

| 抗體 | 抗原 | $K_D$ |
|---|---|---|
| 抗PD-L1 #1 | PD-L1 IgV域 | 0.52 nM |
| 抗PD-L1 #2 | PD-L1 IgV域 | 0.38 nM |
| 抗TIM-3 #3 | TIM-3黏蛋白域 | 2.71 nM |
| 抗TIM-3 #2 | TIM-3 | 不結合至嵌合蛋白 |
| ABTIM3 | TIM-3 | 不結合至嵌合蛋白 |

**實例3. 抗TIM-3抗體阻斷TIM-3結合至PtdSer**

TIM-3結合至PtdSer(磷脂醯絲胺酸)(一種通常存在於凋亡細胞及非正常細胞之表面上的脂質)。經抗CD95處理之WR19L (Fas)細胞在促進PtdSer聚集於細胞表面上之條件(誘導細胞凋亡時，來自內膜之PtdSer翻轉向外暴露)下培養。將TIM-3-Ig (huTIM-3細胞外域與Ig Fc區之融合物)添加至細胞中，且分析TIM-3-Ig與細胞在各種抗體存在下的結合。如圖4中所示，若干抗TIM-3 mAb (包括ABTIM3、抗TIM-3 #5及抗TIM-3 #2)抑制TIM-3結合至PtdSer。

**實例4. 抗TIM-3抗體增強CD4+細胞之IFN-γ分泌。**

分析四種抗體增強經IL-12刺激之CD4+細胞之IFN-γ分泌及增殖的能力。此分析係使用高劑量之IL-12誘導TIM-3之表現且在T細胞中產生耗竭型表型的觀測結果(參見Yang等人, J. Clin. Invest. 122:4 p1271 2012)。圖5A顯示四個圖，各圖指示實驗之結果，其中細胞暴露於選自ABTIM3、抗TIM-3 #2、mIgG1及抗PD-L1抗體(抗PD-L1對照

物)之抗體。PMA/離子黴素(ionomycin)再刺激及固定及滲透細胞之後，藉由流式細胞術量測所得IFN-γ含量(y軸)且藉由CFSE螢光量測增殖(x軸)。圖5B將暴露於此等四種抗體之細胞中的IFN-γ表現量化。圖5B中之條形圖自左向右對應於抗體ABTIM3、抗TIM-3 #2、抗PD-L1對照物及mIgG1。

**實例5. TIM-3阻斷可增強活體外功能活性**

**5.1 TIM-3阻斷可增強經純化之NK細胞之活體外細胞毒活性**

TIM-3內源性地高度表現於NK (自然殺手)細胞上；其表現在活化的NK細胞上受到進一步誘導。如同其他抑制性受體，TIM-3可起限制NK細胞功能的作用。參見Ndhlovu等人, Blood 119:3734, 2012, 及Silva等人, Cancer Immunol Res 2:410, 2014。因此，分析ABTIM3及其他抗TIM-3抗體增強NK細胞之細胞毒活性的能力。

在此分析中，藉由負向珠粒選擇來全血中純化出NK細胞，接著與抗體(10 μg/mL)一起在37℃培育。1小時之後，添加K562靶細胞。在37℃培育4小時之後，量測K562細胞殺死百分比。相對於抗TIM-3 #2或同型對照物，抗體ABTIM3使得K523細胞殺死量提高。

**5.2 TIM-3阻斷可增強自體性T-DC共培養物之增殖**

TIM-3可表現於樹突狀細胞(DC)及T細胞上。自供者樣品中分離出未處理T細胞及樹突狀細胞。未處理T細胞與習知DC在抗CD3/CD28存在下共培養四天。向共培養物中添加不同劑量(0.01 μg/mL、0.1 μg/mL、1 μg/mL、5 μg/mL及25 μg/mL)的ABTIM3。藉由CFSE增殖分析來偵測細胞增殖，此分析依賴於CFSE染色之稀釋來偵測增殖性細胞。

如圖22中所示，相較於無抗體及小鼠同型(IgG1)對照物，ABTIM3之存在在每種所測試劑量下均使得增殖性細胞增加，如經CFSE稀釋之細胞所表示。

**實例6. 人類化抗TIM-3抗體之表徵。**

**6.1產生人類化抗TIM-3抗體**

使用含有S228P突變的穩定化鉸鏈區，藉由將CDR (例如表3中所提供)移植至人類IgG4恆定區中來使鼠類抗TIM-3抗體ABTIM3發生人類化。如下對重鏈之CDR2進行另外的修飾：藉由使HCDR之位置6 (Kabat)或HCDR2之位置4 (Chothia)的N變為S或Q而使推定的去醯胺位點發生突變，以移除去醯胺位點。其他修飾包括使用替代構架。獨特的重鏈與輕鏈以各種組合形式組合，產生獨特人類化mAb之小型文庫。

**6.2 結合分析**

在螢光活化分選分析中，根據與親本鼠類抗TIM-3抗體的競爭結合情況來測試所產生之人類化mAb的結合能力。描繪基於FAC之競爭分析之結果的代表性曲線顯示於圖7中，此分析係比較親本鼠類抗TIM-3抗體與4種人類化抗TIM-3抗體(ABTIM3-hum01、ABTIM3-hum04、ABTIM3-hum07及ABTIM3-hum08)及hIgG4對照物之間的結合。

針對一組人類化抗TIM-3抗體之多次表面電漿子共振Biacore結合分析的結果概述於表9中。

**表9. 一組抗TIM-3抗體之Biacore $K_D$值**

| 純系 | KD (nM) 4.7.14 | KD (nM) 4.29.14 | KD (nM) 5.1.14 | KD (nM) 5.30.14 |
|---|---|---|---|---|
| ABTIM3-hum02 | | 0.308 | 0.269 | 0.174 |
| ABTIM3-hum03 | | 0.351 | 0.16 | 0.314 |
| ABTIM3-hum05 | | 0.313 | 0.279 | 0.332 |
| ABTIM3-hum06 | | 0.498 | 0.214 | 0.364 |
| ABTIM3-hum09 | | | | 0.161 |
| ABTIM3-hum10 | | | | 0.107 |
| ABTIM3-hum11 | | | | 0.194 |
| ABTIM3-hum12 | | | | 0.355 |
| ABTIM-hum01 | | | | 0.23 |
| ABTIM-hum04 | | | | 0.172 |
| ABTIM3-hum01 | 0.103 | | 0.114 | 0.193 |
| ABTIM3-hum07 | 0.135 | | 0.199 | 0.196 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| ABTIM3-hum08 | 0.123 | | 0.309 | 0.175 |
| ABTIM3-hum04 | 0.216 | | | |

所有經測試之人類化mAb經證明彼此間及與親本鼠類抗TIM-3抗體具有相對而言相同的親和力($K_D$在0.1-0.5 nM內)。

**6.3結合至表現TIM-3之細胞**

使用實例1中所述之螢光活化細胞分選及Biacore分析，對人類化抗TIM-3抗體結合至表現TIM-3之細胞的情況進行分析。在圖8A中，各種人類化抗TIM-3抗體與經人類TIM-3轉染之細胞的結合係使用流式細胞術量測。ABTIM3用作陽性對照物。陰性對照物包括hIgG4、山羊抗人類及山羊抗小鼠二次Ab-FITC。流式細胞術競爭分析之結果用於測定表現人類TIM-3之細胞的解離常數($K_D$)，如下表10中所示。

**表10.** 結合至表現huTIM-3之細胞的$K_D$值。

| **抗體** | **$K_D$ (nM)** |
|---|---|
| ABTIM3-hum03 | 0.887 |
| ABTIM3-hum11 | 0.906 |
| ABTIM3-hum21 | 0.917 |
| ABTIM3 | 1.04 |

亦進行競爭結合分析，以分析人類化抗TIM-3抗體ABTIM3-hum03及ABTIM3-hum11與表現人類TIM-3之細胞的結合，然而此結合係在親本鼠類抗體ABTIM3存在下加以分析。如圖8B中所示，人類化抗TIM-3抗體與ABTIM3競爭。

兩種人類化抗TIM-3抗體針對重組TIM-3-Ig融合蛋白的$K_D$值係在Biacore分析中藉由表面電漿子共振加以分析，如表11中所示。

表11. TIM-3-Ig之Biacore $K_D$值

| | | **cynoTIM-3/Fc** | **huTIM-3/his** | **mTIM-3/his** | **大鼠TIM-3/Fc** |
|---|---|---|---|---|---|
| ABTIM3-hum03 | KD(M) | 1.04E-09 | 1.24E-10 | | |
| | KD(M) | 3.89E-09 | 1.84E-10 | | 5.10E-08 |
| | KD(M) | 3.08E-09 | 7.58E-11 | | |
| | 平均KD(M) | 2.67E-09 | 1.28E-10 | | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| ABTIM3-hum11 | KD(M) | 1.24E-09 | 1.55E-10 | | |
| | KD(M) | 3.14E-09 | 2.26E-10 | | |
| | KD(M) | 5.04E-09 | 1.09E-10 | | 2.97E-07 |
| | 平均KD(M) | 3.14E-09 | 1.63E-10 | | |

此等結果顯示人類化TIM-3抗體對於人類與食蟹獼猴蛋白質具有相似的結合親和力。人類化TIM-3抗體對於大鼠TIM-3/Fc蛋白顯示極弱的結合親和力，為針對huTIM -3/Fc之結合親和力的約1/1000。

**實例7：人類TIM-3/ABTIM3-hum21 Fab複合物之X射線晶體結構**

測定與人類化抗TIM-3抗體ABTIM3-hum21 (SEQ ID NO: 221及222，表12)之Fab片段結合之人類TIM-3 (IgV域，SEQ ID NO: 220，表12)的晶體結構。如下詳述，使TIM-3與MGB220 Fab在哺乳動物細胞中共表現以產生經純化之複合物。接著利用蛋白質結晶學產生結合於ABTIM3-hum21 Fab之TIM-3的原子解析度資料以界定抗原決定基。ABTIM3-hum21 (來源於親本鼠類抗體的人類化抗體)包含IgG1構架及可變重鏈SEQ ID NO: 84及可變輕鏈SEQ ID NO: 88。ABTIM3-hum21僅有一個位於重鏈CDR2中的胺基酸不同於本文所述之其他人類化抗TIM抗體且此不同胺基酸(Gln55)遠離(>6 Å)抗原決定基且因此不會改變抗原結合，表明所得晶體結構結果適用於本文所述之其他人類化抗體。

**7.1 蛋白質製備**

根據結晶學所產生之TIM-3及ABTIM3-hum21 Fab之序列顯示於表12中。TIM-3構築體包含人類TIM-3 (UniProt標識符Q8TDQ0，SEQ ID NO: 129)之殘基22至130 (加下劃線)，以及來自重組表現載體之N末端及C末端殘基(以小寫字體顯示，SEQ ID NO: 130)。來自小鼠IgGκ輕鏈的N末端信號序列用於TIM-3之分泌性表現且在表現期間裂解，留下TIM-3之完整N末端。TIM-3之C末端與6x His標記(SEQ ID NO: 133)融合用於純化。對於ABTIM3-hum21 Fab而言，顯示重鏈

(SEQ ID NO: 131)及輕鏈(SEQ ID NO: 132)之序列。**表12**：用於晶體結構測定的胺基酸序列

| 構築體 | 胺基酸序列 | SEQ ID NO |
|---|---|---|
| 人類TIM-3 (Q8TDQ0) | MFSHLPFDCVLLLLLLLLTRSSEVEYRAEVGQNAYLPCF YTPAAPGNLVPVCWGKGACPVFECGNVVLRTDERDVNY WTSRYWLNGDFRKGDVSLTIENVTLADSGIYCCRIQIPGI MNDEKFNLKLVIKPAKVTPAPTRQRDFTAAFPRMLTTRG HGPAETQTLGSLPDINLTQISTLANELRDSRLANDLRDSG ATIRIGIYIGAGICAGLALALIFGALIFKWYSHSKEKIQNLS LISLANLPPSGLANAVAEGIRSEENIYTIEENVYEVEEPNE YYCYVSSRQQPSQPLGCRFAMP | 129 |
| 人類TIM-3表現構築體 | metdtlllwvlllwvpgstgSEVEYRAEVGQNAYLPCFYTPAAPGN LVPVCWGKGACPVFECGNVVLRTDERDVNYWTSRYWL NGDFRKGDVSLTIENVTLADSGIYCCRIQIPGIMNDEKFN LKLVIKhhhhhh | 130 |
| ABTIM3-hum21 Fab重鏈 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWV RQAPGQGLEWIGDIYPGQGDTSYNQKFKGRATMTADKS TSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARVGGAFPMDYWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH | 131 |
| ABTIM3-hum21 Fab輕鏈 | DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSLMQW YQQKPGQPPKLLIYAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSLQAEDVAVYYCQQSRKDPSTFGGGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC | 132 |

使TIM-3與ABTIM3-hum21 Fab共表現於Expi293®細胞中以產生複合物用於結晶學分析。詳言之，0.3 mg編碼TIM-3之質體與0.15 mg編碼ABTIM3-hum21 Fab重鏈之質體及0.15 mg編碼ABTIM3-hum21 Fab輕鏈之質體混合，於30 ml Opti-MEM®I培養基(Life Technologies)中稀釋，且在30 ml相同培養基中用1.5 mg聚伸乙基亞胺(Polysciences)培育30分鐘。接著將混合物添加至0.6 L含有Expi293®細胞之Expi293®表現培養基(Life Technologies)中，Expi293®細胞在37℃及8% $CO_2$下，以每毫升2百萬個細胞懸浮生長於Expi293®表現培養基中用於轉

染。5天之後，藉由離心收穫含有TIM-3/ABTIM3-HUM21 Fab複合物的培養基。將5 ml Ni-NTA樹脂添加至培養基中且在4℃保持攪拌隔夜。次日，將珠粒裝填於重力管柱中且用25 mM Hepes pH 7.4、補充有20 mM咪唑之150 mM NaCl (HBS)洗滌。用3個管柱體積(CV)之含有500 mM咪唑之HBS溶離出複合物，接著在4℃在HBS中透析隔夜。次日，複合物與1/10 (w/w)之PNGaseF (內部純化)一起在37℃培育隔夜以移除N連接型糖基化。去糖基化之後，使混合物結合回至5 ml Ni-NTA樹脂，用HBS洗滌以移除PNGaseF且用HBS + 500 mM咪唑溶離。接著濃縮溶離液且裝載於經HBS平衡的HiLoad 16/600 Superdex 75 PG (GE Healthcare)尺寸排阻管柱上。藉由SDS-PAGE分析含有經純化之TIM-3/ABTIM3-hum21 Fab複合物的峰值溶離份，合併且濃縮用於結晶。

**7.2 結晶及結構測定**

將TIM-3/ABTIM3-hum21 Fab複合物濃縮至12.5 mg/mL，以20,000 g離心10分鐘，且篩選用於結晶。供收集資料用的晶體在20℃藉由懸滴氣相擴散來生長。詳言之，將0.1 μl TIM-3/ABTIM3-hum21 Fab複合物與含有0.04 M磷酸二氫鉀、16% (w/v) PEG 8000及20% (v/v)甘油的0.1 μl儲備溶液混合。接著使液滴相對於45 μl相同儲備溶液平衡。資料收集之前，使晶體在液氮中急驟冷卻。

在先進光子源(Advanced Photon Source)(美國阿貢國家實驗室(Argonne National Laboratory, USA))下收集光束線17-ID的繞射資料，且使用Autoproc (1.1.5版，Global Phasing, LTD)處理。TIM-3/ABTIM3-hum21 Fab之資料經處理在空間群$P2_1$中為2.0 Å，其中晶胞尺寸a=84.3 Å，b=93.0 Å，c=85.3 Å，α=90°，β=114°且γ=90°。使用小鼠TIM-3(PDB ID: 3KAA)及Fab之結構(內部結構)作為搜尋模型，使用Phaser (2.5.5版，McCoy等人, (2007) J. Appl. Cryst.40:658-674)，利

用分子置換法來求解複合物結構。最終模型係用COOT (版本0.6 pre，Emsley及Cowtan (2004) Acta Cryst.D60:2126-2132)建構且使用Phenix (版本1.9，Afonine等人, (2012) Acta Cryst. D68:352-367)改進。$R_{work}$及$R_{free}$值分別為17.5%及22.1%；且鍵長及鍵角之均方根(r.m.s)偏離值分別為0.007 Å及1.1°。

抗原決定基定義為在與ABTIM3-hum21 Fab中之任何原子相距5 Å內含有原子的TIM-3殘基，如藉由CCP4程式套(6.2.0版，Winn等人, (2011) Acta.Cryst.D67: 235-242)中之CONTACT所鑑別且列於表13中。不對稱單元(晶體中之最小獨特單元)中存在TIM-3/ABTIM3-hum21 Fab複合物之2個複本，惟兩個複本中共同的彼等抗體接觸殘基列為抗原決定基殘基。

**7.3 TIM-3上之ABTIM3-hum21抗原決定基**

利用TIM-3/ABTIM3-hum21 Fab複合物之晶體結構鑑別TIM-3上之ABTIM3-hum21抗原決定基。TIM-3上之與ABTIM3-hum21相互作用的表面係由若干個連續及非連續(亦即非鄰接)序列形成：亦即殘基Val24、Glu25、Tyr26、Phe39、Tyr40、Thr41、Gly56、Ala57、Cys58、Pro59、Val60、Phe61、Ser105、Gly106、Ile107、Asn119、Asp120、Glu121、Lys122、Phe123、Asn124、Leu125、Lys126、Leu127及Val128，如表13中所詳列。此等殘基形成由ABTIM3-hum21識別的三維構形抗原決定基(圖9)。

**表13**：人類TIM-3與ABTIM3-hum21之間的相互作用。TIM-3殘基係如UniProt輸入項Q8TDQ0中編號(SEQ ID NO: 219)。抗體殘基係根據其線性胺基酸序列(SEQ ID NO: 221及222)編號且相應鏈經標記(重鏈標記為「H」，輕鏈標記為「L」)。此處所示之TIM-3殘基在與ABTIM3-hum21中之原子相距5 Å內具有至少一個原子，從而解釋潛在的水介導相互作用。

| TIM-3 | | ABTIM3-hum21 | | |
|---|---|---|---|---|
| 胺基酸 | 編號 | 胺基酸 | 編號 | 鏈 |
| Val | 24 | Ala | 102 | H |
| | | Asp | 98 | L |
| Glu | 25 | Tyr | 31 | L |
| | | Arg | 96 | L |
| Tyr | 26 | Tyr | 31 | L |
| Phe | 39 | Ser | 31 | H |
| | | Tyr | 52 | H |
| Tyr | 40 | Ser | 31 | H |
| | | Thr | 28 | H |
| Thr | 41 | Thr | 28 | H |
| Gly | 56 | Thr | 34 | L |
| Ala | 57 | Phe | 103 | H |
| | | Thr | 34 | L |
| | | Asn | 57 | L |
| | | Tyr | 53 | L |
| | | Ala | 54 | L |
| Cys | 58 | Tyr | 53 | L |
| | | Asn | 57 | L |
| Pro | 59 | Asn | 57 | L |
| | | Tyr | 53 | L |
| Val | 60 | Asn | 57 | L |
| | | Tyr | 53 | L |
| | | Val | 58 | L |
| | | Ser | 60 | L |
| | | Glu | 59 | L |
| Phe | 61 | Ser | 60 | L |
| Ser | 105 | Tyr | 32 | L |
| Gly | 106 | Tyr | 31 | L |
| | | Tyr | 32 | L |
| Ile | 107 | Phe | 103 | H |
| | | Thr | 34 | L |
| | | Tyr | 31 | L |
| | | Leu | 36 | L |
| Asn | 119 | Ser | 60 | L |
| Asp | 120 | Tyr | 32 | H |
| Glu | 121 | Tyr | 32 | H |
| | | Thr | 28 | H |
| Lys | 122 | Tyr | 32 | H |
| | | Gly | 100 | H |
| | | Tyr | 53 | L |
| | | Glu | 59 | L |
| Phe | 123 | Gly | 100 | H |
| | | Gly | 101 | H |
| | | Tyr | 32 | H |
| Asn | 124 | Phe | 103 | H |
| | | Ala | 102 | H |
| | | Pro | 104 | H |
| | | Tyr | 53 | L |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Leu | 125 | Ala | 102 | H |
| Lys | 126 | Ala | 102 | H |
| | | Tyr | 31 | L |
| | | Leu | 36 | L |
| | | Ser | 95 | L |
| | | Lys | 97 | L |
| Leu | 127 | Tyr | 31 | L |
| Val | 128 | Tyr | 31 | L |
| | | Tyr | 32 | L |

## 7.4 ABTIM3-hum21相對於TIM-3配位體

鑑別抗TIM-3抗體所識別之TIM-3抗原決定基指示一些TIM-3配位體之結合可被抗體結合中斷。TIM-3之已知配位體包括CEACAM-1、磷脂醯絲胺酸(PtdSer)、HMGB1及半乳糖凝集素-9 (Gal-9)。

關於CEACAM-1，近期研究已顯示，CEACAM-1為其能夠介導T細胞抑制所必需的TIM-3配位體，且此相互作用在調節自體免疫及抗腫瘤免疫力時具有關鍵作用(Huang等人, (2014) Nature)。相同研究在生物化學上與在結構上均亦鑑別出TIM-3之關鍵胺基酸殘基，此等胺基酸殘基介導TIM-3結合至CEACAM-1 (圖10A)。TIM-3上之ABTIM3-hum21抗原決定基與此等CEACAM-1結合殘基重疊(圖10A)，包括C58、N119及K122。舉例而言，K122與CEACAM-1之N42形成氫鍵，但被ABTIM3-hum21完全阻斷(圖10B)。獲自TIM-3/ABTIM3-hum21 Fab及TIM-3/CEACAM-1 (PDB ID: 4QYC)複合物之晶體結構的疊置現象使得ABTIM3-hum21與CEACAM-1之間產生明顯抵觸(圖10C)。總而言之，此等資料表明ABTIM3-hum21中斷CEACAM-1結合。

關於PtdSer，TIM-3之FG環與CC'環形成形成囊袋(通常稱為金屬離子依賴性配位體結合位點(MILIBS))，根據晶體結構顯示，此囊袋可同時結合$Ca^{2+}$及PtdSer (DeKruyff, 等人, (2010) J Immunol. 184(4):1918-1930)。此結合被認為有助於表現TIM-3之細胞接合且滲透凋亡細胞之膜(其呈現PtdSer)以便吞噬。TIM-3/ABTIM3-hum21 Fab之晶體結構指明ABTIM3-hum21結合人類TIM-3 IgV域之PtdSer結合

環；且抗體之進攻角度表明其阻止PtdSer介導TIM-3滲透膜(圖11)。

關於HMGB1，已報導其與TIM-3相互作用，以有助於腫瘤相關性樹突狀細胞抑制核酸介導之先天性免疫反應(Chiba等人, (2012) Nat. Immunol. 13(9):832-842)。TIM-3之位置62的胺基酸殘基(在小鼠中為Q，在人類TIM-3中為E)已顯示對於小鼠HMGB1結合至小鼠TIM-3具有重要作用。E62不存在於ABTIM3-hum21抗原決定基中，然而其非常接近於兩個抗原決定基殘基V60及F61，因此存在ABTIM3-hum21可阻斷HMGB1結合的機會，此視HMGB1進攻TIM-3之角度而定。

關於Gal-9，已顯示其結合小鼠TIM-3以負向調節Th1免疫反應(Zhu等人, (2005) Nat. Immunol. 6(12):1245-1252)。然而，亦已報導T細胞上之人類TIM-3不充當Gal-9之受體(Leitner等人, (2013) PLoS Pathog. 9(3):e1003253)。根據人類TIM-3/ABTIM3-hum21 Fab之晶體結構，小鼠TIM-3中之所提出Gal-9結合位點的一半在人類TIM-3中無保守性(小鼠TIM-3中之N74及N90在人類TIM-3中變成D74及R89)，亦即人類TIM-3中之此半位點將不能結合Gal-9。剩餘一半位點(人類TIM-3中之N33及N99)具有保守性，但遠離TIM-3上之ABTIM3-hum21抗原決定基(圖9A)。因此，即使Gal-9為人類TIM-3之配位體，ABTIM3-hum21亦不會中斷Gal-9結合至人類TIM-3。

**7.5 氫-氘交換實驗配置**

使用類似於文獻中所述的方法進行HDx/MS實驗(Chalmers等人, (2006) Anal. Chem. 78(4):1005-1014)。在Waters HDx/MS平台上進行實驗，該平台包括LEAP自動取樣器、nanoACQUITY UPLC及Synapt G2質譜儀。用於標記人類TIM-3之蛋白質主鏈(aa22-135；SEQ ID NO: 139)的氘緩衝液為含有氘的25 mM HEPES、150 mM NaCl、5 mM $CaCl_2$ pH7.4；溶液中之氘總百分比為94.2%。在抗體不存在下的人類TIM-3 (aa22-135)氘標記實驗中，在冷凍管中使用100 µl氘緩衝液稀釋

7.7 μl體積的300 pmol人類TIM-3 (aa22-135)且在旋轉器上、在4℃培育15分鐘。標記反應接著在2℃用100 μl冷凍淬滅緩衝液淬滅五分鐘，隨後注射至LC-MS系統上進行自動化胃蛋白酶消化及肽分析。

在抗體存在下的人類TIM-3 (aa22-135)氘標記實驗中，首先使400 pmol ABTIM3-hum03或ABTIM3-hum11固定於Thermo Protein G Plus珠粒上且使用辛二酸二丁二醯亞胺酯(DSS)發生交聯。為進行標記實驗，將抗體珠粒(含有400 pmol抗體)與300 pmol人類TIM-3 (aa22-135)一起在4℃培育25分鐘。25分鐘之後，用200 μl HEPES緩衝液洗滌珠粒。接著添加200 μl冷氘緩衝液(87.5%氘)且複合物在4℃培育15分鐘。15分鐘之後，將氘緩衝液離心且標記反應用200 μl在冰上冷卻的淬火緩衝液淬滅4分鐘。樣品在離心機中離心30秒之後，將所淬滅之溶液注射至LC-MS系統上進行自動化胃蛋白酶消化及肽分析。

所有氘交換實驗均使用1 M TCEP及6 M尿素(pH=2.6)淬滅。淬滅後，在12℃使用固定有胃蛋白酶之Poroszyme管柱(2.1×30 mm)對所交換之抗原進行線上胃蛋白酶消化，隨後捕捉於Waters Vanguard HSS T3捕捉管柱上。自捕捉管柱中溶離出肽且在Waters BEH C18 1×100 mm管柱(維持於1℃)上、在40 μl/min流速下、使用2%至35% B之二元8.4分鐘梯度(移動相A為99.9%水及0.1%甲酸；移動相B為99.9%乙腈及0.1%甲酸)進行分離。

**7.6 氫-氘交換結果**

在人類TIM-3中，監測到93%序列發生氘交換，如圖18中所示。此圖中，每個條形圖代表在所有氘交換實驗中監測的肽。抗體結合態與未結合態之間的不同實驗為檢查兩種狀態之間的氘吸收量差異提供資訊。在圖19中，負值指示TIM-3-抗體複合物經歷的氘吸收小於單獨TIM-3。氘吸收量降低可歸因於該區域拒止可交換氘或氫鍵網穩定。相比之下，正值指示複合物經歷的氘吸收大於單獨TIM-3。氘吸收量

提高可歸因於氫鍵網失去穩定性(亦即蛋白質局部去摺疊)。

ABTIM3-hum03與ABTIM3-hum11共有相同CDR，但ABTIM3-hum03在HCDR2之位置55具有麩醯胺酸，而ABTIM3-hum11在HCDR2之位置55具有天冬醯胺酸。ABTIM3-hum03與ABTIM3-hum21共有相同CDR區。預期此等抗體在TIM-3上具有相同的抗原決定基。根據圖19，觀測到ABTIM3-hum03與ABTIM3-hum11展現相同的保護概況，此符合兩種抗體共用相同的抗原決定基。更仔細地檢查圖19揭露，當TIM-3與兩種抗體中之任一者複合時，使得TIM-3中之許多區域得到明顯保護，此通常定義為保護值小於或等於-0.5 Da (Houde等人(2010) J. Pharma. Sci. 100(6): 2071-2086)。寬廣保護作用之觀測結果表明，兩種抗體中之任一者結合至TIM-3抗原均使得TIM-3中之氫鍵網發生基於寬廣的穩定化。此寬廣保護作用為除由溶劑遮蔽抗體-抗原界面處之抗原決定基所產生之保護作用之外的保護作用。鑒於寬廣保護作用的量顯著，因此其適用於對抗體結合時受到最大保護的TIM-3保護區域進行分級，以描繪出可能涉及抗原決定基的區域。ABTIM3-hum03或ABTIM3-hum11結合時受到最大保護的TIM-3區域包括區域23-25 (EVE)、41-61 (TPAAPGNLVPVCWGKGACPVF，SEQ ID NO: 140)、73-77 (RDVNY，SEQ ID NO: 141)，及121-127 (EKFNLKL，SEQ ID NO: 142)。比較此等保護區域與表13中所概述的X射線晶體結構資料顯示始終如一的一致，表明根據X射線晶體結構所測定的抗原決定基存在於溶液中。

**實例8：癌症中之TIM-3表現**

TIM-3表現於各種癌症中。在此實例中，利用若干不同分析方法鑑別可藉由抗TIM-3抗體達成治療效益的表現TIM-3之癌症。

**8.1腫瘤之免疫組織化學染色**

利用ABTIM-3將各種腫瘤組織染色。鑑別出食道鱗狀細胞癌、原

發性及轉移性腎細胞癌、結腸直腸癌及AML白血病幹細胞中存在TIM-3腫瘤表現。

**8.2 TCGA及ICGC資料庫中之表現分析**

對癌症基因組圖譜(The Cancer Genome Atlas，TCGA)資料庫與國際癌症基因組聯盟(International Cancer Genome Consortium，ICGC)資料庫中的總體TIM-3表現進行比較。以下癌症鑑別為TIM-3之最高表現者之一：彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、腎臟腎透明細胞癌(KIRC)、多形性膠質母細胞瘤(GBM)、鼻咽癌(NPC)、肺腺癌(LUAD)、腎臟腎乳突狀細胞癌(KIRP)、間皮瘤(MESO)、急性骨髓性白血病(AML)，及乳癌三重陰性(TN)免疫調節(IM)亞型(圖12)。

接著，鑑別以TIM-3高表現以及其他免疫細胞標記高表現為特徵的癌症。其他免疫細胞標記包括：T細胞標記CD3e、T調節性細胞標記FoxP3、自然殺手細胞標記NKp30、巨噬細胞標記CD68及樹突狀細胞標記CD11c。如圖12中所示，鑑別其中TIM-3及其他免疫細胞標記表現高的癌症適應症。「高」表現係根據逾34,000個病例中之第3四分位數(或最高25%)表現者量化。對於TIM-3及CD3e而言，最多的適應症為彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、鼻咽癌(NPC)及腎臟腎透明細胞癌(KIRC)。對於TIM-3及FoxP3而言，最多的適應症為彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、鼻咽癌(NPC)及肺腺癌(LUAD)。對於TIM-3及NKp30而言，最多的適應症為彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、鼻咽癌(NPC)及急性骨髓性白血病(AML)。對於TIM-3及CD68而言，最多的適應症為彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、腎臟腎透明細胞癌(KIRC)及腎臟腎乳突狀細胞癌(KIRP)。對於TIM-3及CD11c而言，最多的適應症為彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、間皮瘤(MESO)(然而僅評估一個小樣品)及腎臟腎乳突狀細胞癌(KIRP)。

亦對TCGA資料庫中之TIM-3或PD-1與T細胞相關標記或巨噬細胞

相關標記之間的相關性進行比較。分析揭露TIM-3表現與T細胞相關標記(例如ZAP70、CD3D、CD3G、CD8B、GZMH、GZMK及ITK)及巨噬細胞相關標記(例如LILRB4、MRC1、MSR1、SIGLEC1、TREM2、CD163、ITGAX及ITGAM)之間的相關性，然而TIM-3表現與巨噬細胞標記、特別是巨噬細胞上之抑制性受體(例如LILRB4)更相關。測定巨噬細胞標誌(例如巨噬細胞相關標記(例如LILRB4、MRC1、MSR1、SIGLEC1、TREM2、CD163、ITGAX及ITGAM))在各種癌症中的表現且巨噬細胞標誌之最高表現者在圖13中組織化。巨噬細胞標誌表現高的癌症適應症亦為TIM-3表現高的相同適應症。

**實例9：基於PDL1/CD8/IFN-γ狀態之患者選擇**

對於若干癌症類型中之每一者，測試來自多個患者之樣品中的PDL1/CD8/IFN-γ狀態。各樣品分類為：對於PDL1/CD8/IFN-γ呈三重陰性、對於此等標記呈單或雙重陽性，或對於此等標記物呈三重陽性。圖14顯示，在此實驗中，在患者群內，以下類型之癌症對於PDL1/CD8/IFN-γ頻繁呈三重陽性：肺癌(鱗狀)、肺癌(腺癌)、頭頸癌、子宮頸癌(鱗狀)、胃癌、甲狀腺癌、黑色素瘤及鼻咽癌。患有此等類型癌症之患者為用如本文所述之抗PD-1抗體及組合療法治療的良好候選者。成功治療的可能性可如下進一步增強：確定對PDL1/CD8/IFN-γ呈三重陽性的患者，且用如本文所述的單獨或與一或多種免疫調節劑(例如PD-1抑制劑或PD-L1抑制劑)組合之抗TIM-3抗體及/或組合療法治療該等三重陽性患者。

圖15顯示，在患者群內，以下類型之癌症對於PDL1/CD8/IFN-γ很少呈三重陽性：ER+乳癌及胰臟癌。值得注意的是，即使在對於PDL1/CD8/IFN-γ通常不呈陽性的癌症中，可如下提高成功治療的可能性：確定對於PDL1/CD8/IFN-γ呈三重陽性的患者，且用如本文所述的單獨或與一或多種免疫調節劑(例如PD-1抑制劑或PD-L1抑制劑)

組合之抗TIM-3抗體及/或組合療法治療該等三重陽性患者。

圖16顯示對於PDL1/CD8/IFN-γ呈三重陽性之乳癌患者的比例。大體上考慮乳癌，三重陽性之比例略低。然而，當僅關注IM-TN乳癌時，可發現百分率大得多的患者對於PDL1/CD8/IFN-γ呈三重陽性。IM-TN乳癌尤其難以藉由習知療法治療。IM-TN乳癌對於PDL1/CD8/IFN-γ通常呈三重陽性的發現開創了用如本文所述之單獨或與一或多種免疫調節劑(例如PD-1抑制劑或PD-L1抑制劑)組合之抗TIM-3抗體及/或組合療法治療此癌症的新穎途徑。

圖17顯示對於PDL1/CD8/IFN-γ呈三重陽性之結腸癌患者的比例。大體上考慮結腸癌，三陽性比例略低。然而，當僅關注高MSI(高微衛星不穩定性)乳癌時，可發現百分率大得多的患者對於PDL1/CD8/IFN-γ呈三重陽性。可使用例如市售之基於PCR之方法分析MSI程度。

測試胃癌樣品中之PDL1/CD8/IFN-γ含量(資料未示出)。發現在高MSI或EBV+胃癌中，約49%對於PDL1呈陽性，且高比例的PDL1陽性細胞對於PDL1/CD8/IFN-γ呈三重陽性。亦發現一部分PDL1陽性細胞及PDL1/CD8/IFN-γ陽性細胞對於PIK3CA亦呈陽性。此表現表明，此等癌症可用抗TIM-3抗體單獨或與一或多種免疫調節劑(例如PD-1抑制劑或PD-L1抑制劑)之組合(視情況與PIK3治療劑組合)治療。

測試高MSI之CRC樣品中的標記組合(資料未示出)。發現在高MSI之CRC樣品中，高比例之PDL1/CD8/IFN-γ樣品對於LAG-3、PD-1(亦稱作PDCD1)、RNF43及BRAF亦呈陽性。此發現表明此等癌症可用視情況與靶向LAG-3、PDCD1、RNF43及BRAF中之一或多者之治療劑組合之抗TIM-3抗體治療。

測試鱗狀細胞肺癌中的標記組合(資料未示出)。發現在鱗狀細胞肺癌樣品中，高比例的PDL1/CD8/IFN-γ樣品對於LAG-3亦呈陽性。此

發現表明此等癌症可用視情況與靶向LAG-3之治療劑(例如LAG-3抗體)組合之抗TIM-3抗體治療。

測試乳頭狀甲狀腺癌中的標記組合，包括BRAF V600E突變(資料未示出)。發現高比例之對於PDL1呈陽性之甲狀腺癌樣品對於BRAF V600E亦呈陽性。此表現表明，此等癌症可用抗TIM-3抗體單獨或與一或多種免疫調節劑(例如PD-1抑制劑或PD-L1抑制劑)之組合(視情況與靶向BRAF的治療劑組合)治療。

**實例10：基於PD-L1狀態之患者選擇**

為了能夠廣泛檢查出癌症適應症用於基於PD-1/PD-L1之療法，評估人類癌症(包括肺腫瘤與肝腫瘤)中之在蛋白質與mRNA層面上的PD-L1表現。

藉由免疫組織化學(IHC)評估一組經福馬林固定、嵌埋於石蠟中之以下癌症中的PD-L1蛋白質表現：非小細胞肺(NSCLC)腺癌(ACA)、NSCLC鱗狀細胞癌(SCC)，及肝細胞癌(HCC)腫瘤。基於陽性腫瘤細胞之染色強度及百分率，藉由人工組織分數(H-分數)方法對PD-L1表現進行半定量性評分。在本發明人之IHC分析中，PD-L1陽性(PD-L1+)定義為H-分數≥20。同時，根據癌症基因組圖譜(TCGA)檢查此等相同適應症(503 NSCLC ACA、489 NSCLC SCC及191 HCC)的PD-L1 mRNA表現資料且藉由比較所匹配正常組織中之表現與TCGA來分析。

在RNAseq分析中，資料在RSEM校正之後依log2 (RPKM+0.1)計算(利用OmicSoft RNASeq流水線，針對所有TCGA腫瘤適應症)。相對於在HCC中之表現，PD-L1在NSCLC ACA及SCC中之表現升高。藉由根據TCGA對所有適應症中的表現量進行分佈重疊及比較，本發明人對PD-L1之過度表現概況進行分級且發現TCGA HCC組中之PD-L1 mRNA含量大大降低，其中值位準為-0.8，相比之下，ACA為1.3且

SCC為1.5，相當於中值位準表現之超過2倍變化。藉由RNAseq，本發明人之分析將50% NSCLC腺癌、54% NSCLC鱗狀細胞癌及6% HCC定義為PD-L1之高表現者。

在45個肺腺癌(ACA)樣品、47個肺鱗狀細胞癌(SCC)樣品及36個肝細胞癌(HCC)樣品中量測到腫瘤細胞PD-L1蛋白質表現。16/45 (35.6%)肺ACA、21/47 (44.7%)肺SCC呈PD-L1陽性。相比之下，HCC樣品中發現僅2/36 (5.6%)呈PD-L1陽性。

總之，在使用大型且獨立之人類NSCLC及HCC樣品集的IHC及RNAseq分析中，本發明人已發現PD-L1表現在NSCLC中的富集程度大於在HCC中。在NSCLC內，在腺癌與鱗狀細胞癌之間存在類似發現。重要的是，在3種適應症之大量樣品(128個用於IHC且1183個用於RNAseq)中，觀測到基於蛋白質之分析與基於mRNA之分析之間存在極好的一致性。本發明人之發現因此為可根據對基於PD-1/PD-L1及/或基於TIM-3之免疫療法之反應加以富集的適應症及患者片段建立在TCGA中進行基於mRNA之大規模資料擷取的基礎。

**實例11：競爭分析指示人類化抗TIM3抗體結合至類似抗原決定基。**

如上文所述，藉由x射線結晶學研究來測定ABTIM3-hum21所識別的TIM-3抗原決定基。ABTIM3-hum21惟重鏈CDR2中的一個胺基酸不同於本文所述之其他人類化抗TIM3抗體，且此不同胺基酸(Gln55)遠離(>6 Å)抗原決定基且因此預期不會改變抗原結合。進行兩種不同的競爭分析以比較ABTIM3-hum21與兩種其他人類化抗TIM3抗體ABTIM3-hum03及ABTIM3-hum11之間的抗原決定基結合。兩種競爭分析的結果顯示，ABTIM3-hum04與ABTIM3-hum11均與ABTIM3-hum03有效地競爭結合至TIM3，從而證明ABTIM3-hum03及ABTIM3-hum11亦與ABTIM3-hum21結合至類似的抗原決定基，例如如本文所述之抗原決定基。

**11.1流式細胞術競爭分析**

如下測定ABTMI3-hum21之$K_D$：用藻紅素標記ABTIM3-hum21，與300.19 hTIM-3表現細胞一起培育，且建立結合曲線，測定$K_D$為2.15。

將滴定濃度之未標記hIgG1 (同型對照物)、ABTIM3-hum21 (陽性對照物)、ABTIM3-hum11或ABTIM3-hum03與ABTIM3-hum21在其$K_D$下混合且與300.19 hTIM-3表現細胞一起在4℃培育3小時。洗滌細胞兩次且置於LSRFortessa流式細胞儀上運作。用FlowJo分析資料且用GraphPad (Prism)軟體對MFI (PE)值作圖且繪曲線。實驗進行兩次。

競爭分析之結果證明，ABTIM3-hum11及ABTIM3-hum03 (但不為同型對照物)均與ABTIM3-hum21競爭結合300.19細胞上所表現之人類TIM3 (圖20)。根據結合曲線計算ABTIM3-hum11及ABTIM3-hum03之$K_D$；ABTIM3-hum11之$K_D$計算值為2.276 nM且ABTIM3-hum03之$K_D$計算值為2.413 nM。此等結果證明ABTIM3-hum11及ABTIM3-hum03與ABTIM3-hum21結合至類似或相同的抗原決定基。

**11.2 Biacore競爭分析**

hTIM-3/his抗原藉由CM5晶片上固定的抗His抗體(RU10000)捕捉。注射第一抗體直至達成飽和(>90%)。接著注射第二抗體以評估是否發生第二結合事件。第二結合事件之發生指示該兩種測試抗體具有不同的抗原決定基。缺乏第二結合事件指示該兩種抗體可識別且結合至相同抗原決定基。進行對照分析，其中測試抗體與人類IgG1同型對照物一起運作，或其中測試抗體作為第一及第二抗體運作(例如自我向自我循環)以觀測結合事件之基線。表14概述Biacore循環試驗且指示抗體作為第一及第二抗體用於每個循環中。

**表14. Biacore競爭分析循環之概述**

| 循環 | 第一抗體 | 第二抗體 |
|---|---|---|

| | | |
|---|---|---|
| 1 | huIgG1 | huIgG1 |
| 2 | huIgG1 | ABTIM3-hum21 |
| 3 | huIgG1 | ABTIM3-hum03 |
| 4 | huIgG1 | ABTIM3-hum11 |
| 5 | ABTIM3-hum21 | huIgG1 |
| 6 | ABTIM3-hum21 | ABTIM3-hum21 |
| 7 | ABTIM3-hum21 | ABTIM3-hum03 |
| 8 | ABTIM3-hum21 | ABTIM3-hum11 |
| 9 | ABTIM3-hum03 | huIgG1 |
| 10 | ABTIM3-hum03 | ABTIM3-hum21 |
| 11 | ABTIM3-hum03 | ABTIM3-hum03 |
| 12 | ABTIM3-hum03 | ABTIM3-hum11 |
| 13 | ABTIM3-hum11 | huIgG1 |
| 14 | ABTIM3-hum11 | ABTIM3-hum21 |
| 15 | ABTIM3-hum11 | ABTIM3-hum03 |
| 16 | ABTIM3-hum11 | ABTIM3-hum11 |

基線以及第一及第二結合事件之偵測情況係以RU (共振單位)形式記錄且可以感測圖呈現。典型感測圖顯示於圖21中，其中在第一抗體注射之後顯示結合事件。洗滌之後，注射第二抗體且可偵測到第二結合。RU之顯著變化指示結合事件。Biacore競爭分析中之第一及第二抗體注射後所偵測之RU變化彙總顯示於表15中。

**表15. Biacore競爭分析結果之彙總**

| 第一抗體注射 | | 第二抗體注射 | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | huIgG1 | ABTIM3-hum21 | ABTIM3-hum03 | ABTIM3-hum11 |
| huIgG1 | 0.27 | 3.6 | 88.2 | 86.3 | 83.2 |
| ABTIM3-hum21 | 95.85 | 4.5 | 6.6 | 7.6 | 8.1 |
| ABTIM3-hum03 | 93.33 | 4.5 | 6.9 | 7.3 | 8.5 |
| ABTIM3-hum11 | 93.48 | 3.8 | NA[1] | 5.3 | 7.2 |

[1] 由於未知的流體問題，因此未能根據感測圖計算出數值。

上文所示結果證明，在第一抗體注射期間注射ABTIM3-hum21、ABTIM3-hum03及ABTIM3-hum11引起結合事件。注射人類IgG1對照抗體之後，注射作為第二抗體的ABTIM3-hum21、ABTIM3-hum03及ABTIM3-hum11引起第二結合事件。然而，此處所測試之任一種抗TIM3抗體作為第一及第二抗體注射均未引起第二結合事件，證明每一對所測試的第一抗體及第二抗體均競爭結合至相同的TIM3抗原決定基。此等結果表明ABTIM3-hum21、ABTIM3-hum03及ABTIM3-

hum11結合至人類TIM3上之相似或相同抗原決定基。

**實例12：ABTIM3-hum11之藥物動力學特性**

評估ABTIM3-hum11在小鼠及大鼠模型中的各種藥物動力學特性。將ABTIM3-hum11以不同劑量(1 mg/kg、3 mg/kg及10 mg/kg)靜脈內注射至小鼠中。在0與672小時(0至28天)之間的多個時間點獲得血液樣品。將10 mg/kg ABTIM3-hum11靜脈內注射至大鼠中，且在0至400小時(0至16天)中之多個時間點獲得血液樣品。測定存在於血清中之ABTIM3-hum11的濃度(圖23A及23B)。結果顯示ABTIM3-hum11在小鼠與大鼠血清中均具有穩定性。表16顯示所測定的其他藥物動力學特性，包括半衰期(T1/2)、峰值血清濃度(Cmax)、至最後可量測濃度的AUC (AUClast)，及外推至無限大的AUC (AUCinf)。

**表16.** ABTIM3-hum11之藥物動力學特性之彙總

| 物種 | 劑量 (mg/kg) | | T ½ (hr) | Cmax (μg/mL) | AUClast (hr*μg/mL) | AUCinf (hr*μg/mL) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 小鼠 | 1 | N | 3 | 3 | 3 | 3 |
| | | 平均值 | 142.3 | 17.3 | 1507.8 | 1571.4 |
| | | STD | 96.9 | 0.7 | 337.9 | 439.5 |
| | 3 | N | 3 | 3 | 3 | 3 |
| | | 平均值 | 266.1 | 37.2 | 4617.9 | 5369.0 |
| | | STD | 73.1 | 2.3 | 2109.8 | 2496.1 |
| | 10 | N | 3 | 3 | 3 | 3 |
| | | 平均值 | 254.9 | 147.5 | 23906.5 | 28621.7 |
| | | STD | 39.2 | 13.2 | 4369.8 | 6314.1 |
| 大鼠 | 10 | N | 3 | 3 | 3 | 3 |
| | | 平均值 | 400.8 | 243.4 | 26032.3 | 53767.1 |
| | | STD | 75.9 | 19.1 | 895.8 | 5362.6 |

在毒性研究中，藉由靜脈內注射向三個未處理小鼠投與單一劑量1 mg/kg、3 mg/kg或10 mg/kg的ABTIM3-hum11。28天之後，未觀測到不良事件，表明ABTIM3抗體在小鼠模型中為可耐受的。

**以引用的方式併入**

本文中提及之所有公開案、專利及寄存編號均以全文引用的方式併入本文中，其併入程度如同各個別公開案或專利經特定且個別地

指示以引用的方式併入一般。

**等效物**

雖然本文中之組合物及方法的特定實施例已加以論述，但以上說明具有說明性而非限制性。當回顧本說明書及下文申請專利範圍時，本發明之許多變化形式對於熟習此項技術者將變得顯而易見。本發明之完整範疇以及其等效物之完整範疇，及說明書，以及此類變化形式，應參照申請專利範圍確定。

**【符號說明】**

無

# 【序列表】

<110> 美商達納-法伯癌症協會
美商兒童醫療中心公司
瑞士商諾華公司

<120> 結合TIM-3之抗體分子及其用途

<130> C2160-7002WO

<140>
<141>

<150> 62/094,912
<151> 2014-12-19

<150> 61/934,469
<151> 2014-01-31

<160> 142

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Gln | Val | Gln | Leu | Gln | Gln | Pro | Gly | Ala | Glu | Leu | Val | Lys | Pro | Gly | Ala |
| 1 | | | | 5 | | | | 10 | | | | | 15 | | |
| Ser | Val | Lys | Met | Ser | Cys | Lys | Ala | Ser | Gly | Tyr | Thr | Phe | Thr | Ser | Tyr |
| | | 20 | | | | | 25 | | | | | 30 | | | |
| Asn | Met | His | Trp | Ile | Lys | Gln | Thr | Pro | Gly | Gln | Gly | Leu | Glu | Trp | Ile |
| | 35 | | | | | 40 | | | | | 45 | | | | |
| Gly | Asp | Ile | Tyr | Pro | Gly | Asn | Gly | Asp | Thr | Ser | Tyr | Asn | Gln | Lys | Phe |
| 50 | | | | | 55 | | | | | 60 | | | | | |
| Lys | Gly | Lys | Ala | Thr | Leu | Thr | Ala | Asp | Lys | Ser | Ser | Ser | Thr | Val | Tyr |
| 65 | | | | 70 | | | | | 75 | | | | | 80 | |
| Met | Gln | Leu | Ser | Ser | Leu | Thr | Ser | Glu | Asp | Ser | Ala | Val | Tyr | Tyr | Cys |

85 90 95

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

Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 2
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 2
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

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

Gly Thr Ser Leu Met Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60

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

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

Lys Asp Pro Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 3
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 3
Ser Tyr Asn Met His
1 5

<210> 4
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 4
Asp Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 5
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 5
Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr
1 5

<210> 6
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 6

Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr Gly Thr Ser Leu Met Gln
1 5 10 15

<210> 7
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 7
Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser
1 5

<210> 8
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 8
Gln Gln Ser Arg Lys Asp Pro Ser Thr
1 5

<210> 9
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 9
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
1 5

<210> 10
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 10
Tyr Pro Gly Asn Gly Asp
1 5

<210> 11
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成聚核苷酸

<400> 11
caggtgcaac tgcagcagcc tggggctgag ctggtgaagc ctggggcctc agtgaagatg 60

tcctgcaagg cttctggcta cacatttacc agttacaata tgcactggat aaagcagaca 120

cctggacagg gcctggaatg gattggagat atttatccag gaaatggtga tacttcctac 180

aatcagaaat tcaaaggcaa ggccacattg actgcagaca aatcctccag cacagtctac 240

atgcagctca gcagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtgc aagagtgggg 300

ggtgcctttc tatggacta ctggggtcaa ggaacctcag tcaccgtctc ctca 354

<210> 12
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 12
Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr Gly Thr Ser Leu
1 5 10

<210> 13
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 13
Ala Ala Ser
1

<210> 14
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 14
Ser Arg Lys Asp Pro Ser
1 5

<210> 15
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 15
gacattgtgc tcacccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagagccacc 60

atctcctgca gagccagtga aagtgttgaa tattatggca caagtttaat gcagtggtac 120

caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatg ctgcatccaa cgtagaatct 180

ggggtccctg ccaggtttag tggcagtggg tctgggacag acttcagcct caacatccat 240

cctgtggagg aggatgatat tgcaatatat ttctgtcagc aaagtaggaa ggatccttcg 300

acgttcggtg gaggcaccaa gctggagatc aaa 333

<210> 16
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 16
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Lys Gly Arg Ala Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 17
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 17
caggtgcagc tggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaaac ccggcgctag tgtgaaagtc 60

tcttgtaaag ctagtggcta caccttcact agctataata tgcactgggt tcgccaggcc 120

ccagggcagg gcctcgagtg gatcggcgat atctaccccg ggaacggcga cactagttat 180

aatcagaagt ttaagggtag agctactatg accgccgata agtctactag caccgtctat 240

atggaactga gttccctgag gtctgaggac accgccgtct actactgcgc tagagtgggc 300

ggagccttcc ctatggacta ctggggtcaa ggcaccctgg tcaccgtgtc tagc 354

<210> 18
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 18

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

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

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

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

Lys Gly Arg Ala Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln

165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Glu
245 250 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
290 295 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305 310 315 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
340 345 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440

<210> 19
<211> 1332
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 19
caggtgcagc tggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaaac ccggcgctag tgtgaaagtc 60

tcttgtaaag ctagtggcta caccttcact agctataata tgcactgggt tcgccaggcc 120

ccagggcagg gcctcgagtg gatcggcgat atctaccccg ggaacggcga cactagttat 180

aatcagaagt ttaagggtag agctactatg accgccgata agtctactag caccgtctat 240

atggaactga gttccctgag gtctgaggac accgccgtct actactgcgc tagagtgggc 300

ggagccttcc ctatggacta ctggggtcaa ggcaccctgg tcaccgtgtc tagcgctagc 360

actaagggcc cgtccgtgtt ccccctggca ccttgtagcc ggagcactag cgaatccacc 420

gctgccctcg gctgcctggt caaggattac ttcccggagc ccgtgaccgt gtcctggaac 480

agcggagccc tgacctccgg agtgcacacc ttccccgctg tgctgcagag ctccgggctg 540

tactcgctgt cgtcggtggt cacggtgcct tcatctagcc tgggtaccaa gacctacact 600

tgcaacgtgg accacaagcc ttccaacact aaggtggaca agcgcgtcga atcgaagtac 660

ggcccaccgt gcccgccttg tcccgcgccg gagttcctcg gcggtccctc ggtctttctg 720

ttcccaccga agcccaagga cactttgatg atttcccgca cccctgaagt gacatgcgtg 780

gtcgtggacg tgtcacagga agatccggag gtgcagttca attggtacgt ggatggcgtc 840

gaggtgcaca acgccaaaac caagccgagg gaggagcagt tcaactccac ttaccgcgtc 900

gtgtccgtgc tgacggtgct gcatcaggac tggctgaacg ggaaggagta caagtgcaaa 960

gtgtccaaca agggacttcc tagctcaatc gaaaagacca tctcgaaagc caagggacag 1020

ccccgggaac cccaagtgta taccctgcca ccgagccagg aagaaatgac taagaaccaa 1080

gtctcattga cttgccttgt gaagggcttc tacccatcgg atatcgccgt ggaatgggag 1140

tccaacggcc agccggaaaa caactacaag accacccctc cggtgctgga ctcagacgga 1200

tccttcttcc tctactcgcg gctgaccgtg gataagagca gatggcagga gggaaatgtg 1260

ttcagctgtt ctgtgatgca tgaagccctg cacaaccact acactcagaa gtccctgtcc 1320

ctctccctgg ga 1332

<210> 20
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 20

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Asp | Ile | Val | Leu | Thr | Gln | Ser | Pro | Asp | Ser | Leu | Ala | Val | Ser | Leu | Gly |
| 1 | | | | 5 | | | | 10 | | | | | 15 | | |
| Glu | Arg | Ala | Thr | Ile | Asn | Cys | Arg | Ala | Ser | Glu | Ser | Val | Glu | Tyr | Tyr |
| | | | 20 | | | | | 25 | | | | | 30 | | |
| Gly | Thr | Ser | Leu | Met | Gln | Trp | Tyr | Gln | Gln | Lys | Pro | Gly | Gln | Pro | Pro |
| | | 35 | | | | | 40 | | | | | 45 | | | |
| Lys | Leu | Leu | Ile | Tyr | Ala | Ala | Ser | Asn | Val | Glu | Ser | Gly | Val | Pro | Asp |
| | 50 | | | | | 55 | | | | | 60 | | | | |
| Arg | Phe | Ser | Gly | Ser | Gly | Ser | Gly | Thr | Asp | Phe | Thr | Leu | Thr | Ile | Ser |
| 65 | | | | | 70 | | | | | 75 | | | | | 80 |
| Ser | Leu | Gln | Ala | Glu | Asp | Val | Ala | Val | Tyr | Tyr | Cys | Gln | Gln | Ser | Arg |
| | | | | 85 | | | | | 90 | | | | | 95 | |
| Lys | Asp | Pro | Ser | Thr | Phe | Gly | Gly | Gly | Thr | Lys | Val | Glu | Ile | Lys | |

100 105 110

<210> 21
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 21
gatatcgtcc tgactcagtc acccgatagc ctggccgtca gcctgggcga gcgggctact 60

attaactgta gagctagtga atcagtcgag tactacggca ctagcctgat gcagtggtat 120

cagcagaagc ccggtcaacc ccctaagctg ctgatctacg ccgcctctaa cgtggaatca 180

ggcgtgcccg ataggtttag cggtagcggt agtggcaccg acttcaccct gactattagt 240

agcctgcagg ccgaggacgt ggccgtctac tactgtcagc agtctaggaa ggaccctagc 300

accttcggcg gaggcactaa ggtcgagatt aag 333

<210> 22
<211> 218
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 22
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

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

Gly Thr Ser Leu Met Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

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

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

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 23
<211> 654
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 23
gatatcgtcc tgactcagtc acccgatagc ctggccgtca gcctgggcga gcgggctact 60

attaactgta gagctagtga atcagtcgag tactacggca ctagcctgat gcagtggtat 120

cagcagaagc ccggtcaacc ccctaagctg ctgatctacg ccgcctctaa cgtggaatca 180

ggcgtgcccg ataggtttag cggtagcggt agtggcaccg acttcaccct gactattagt 240

agcctgcagg ccgaggacgt ggccgtctac tactgtcagc agtctaggaa ggaccctagc 300

accttcggcg gaggcactaa ggtcgagatt aagcgtacgg tggccgctcc cagcgtgttc 360

atcttccccc ccagcgacga gcagctgaag agcggcaccg ccagcgtggt gtgcctgctg 420

aacaacttct acccccgcga ggccaaggtg cagtggaagg tggacaacgc cctgcagagc 480

ggcaacagcc aggagagcgt caccgagcag gacagcaagg actccaccta cagcctgagc 540

agcaccctga ccctgagcaa ggccgactac gagaagcata aggtgtacgc ctgcgaggtg 600

acccaccagg gcctgtccag ccccgtgacc aagagcttca acaggggcga gtgc 654

<210> 24
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 24
Asp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 25
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 25
Tyr Pro Gly Ser Gly Asp
1 5

<210> 26
<211> 118
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 26

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Gln | Val | Gln | Leu | Val | Gln | Ser | Gly | Ala | Glu | Val | Lys | Lys | Pro | Gly | Ala |
| 1 | | | | 5 | | | | 10 | | | | | | 15 | |
| Ser | Val | Lys | Val | Ser | Cys | Lys | Ala | Ser | Gly | Tyr | Thr | Phe | Thr | Ser | Tyr |
| | | | 20 | | | | | 25 | | | | | 30 | | |
| Asn | Met | His | Trp | Val | Arg | Gln | Ala | Pro | Gly | Gln | Gly | Leu | Glu | Trp | Ile |
| | | 35 | | | | | 40 | | | | | 45 | | | |
| Gly | Asp | Ile | Tyr | Pro | Gly | Ser | Gly | Asp | Thr | Ser | Tyr | Asn | Gln | Lys | Phe |
| | 50 | | | | | 55 | | | | | 60 | | | | |
| Lys | Gly | Arg | Ala | Thr | Met | Thr | Ala | Asp | Lys | Ser | Thr | Ser | Thr | Val | Tyr |
| 65 | | | | | 70 | | | | | 75 | | | | | 80 |
| Met | Glu | Leu | Ser | Ser | Leu | Arg | Ser | Glu | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr | Tyr | Cys |
| | | | | 85 | | | | | 90 | | | | | 95 | |
| Ala | Arg | Val | Gly | Gly | Ala | Phe | Pro | Met | Asp | Tyr | Trp | Gly | Gln | Gly | Thr |
| | | | 100 | | | | | 105 | | | | | 110 | | |
| Leu | Val | Thr | Val | Ser | Ser | | | | | | | | | | |
| | | 115 | | | | | | | | | | | | | |

<210> 27
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 27

caggtgcagc tggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaaac ccggcgctag tgtgaaagtt 60

agctgtaaag ctagtggcta caccttcact agctataata tgcactgggt tcgccaggcc 120

ccaggtcaag gcctcgagtg gatcggcgat atctaccccg gtagcggcga cactagttat 180

aatcagaagt ttaagggtag agctactatg accgccgata agtctactag caccgtctat 240

atggaactga gttccctgag gtctgaagat accgccgtct actactgcgc tagagtgggc 300

ggagccttcc ctatggacta ctggggtcaa ggcaccctgg tcaccgtgtc tagc 354

<210> 28
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 28

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Gln | Val | Gln | Leu | Val | Gln | Ser | Gly | Ala | Glu | Val | Lys | Lys | Pro | Gly | Ala |
| 1 | | | | 5 | | | | 10 | | | | | 15 | | |
| Ser | Val | Lys | Val | Ser | Cys | Lys | Ala | Ser | Gly | Tyr | Thr | Phe | Thr | Ser | Tyr |
| | | 20 | | | | | 25 | | | | | 30 | | | |
| Asn | Met | His | Trp | Val | Arg | Gln | Ala | Pro | Gly | Gln | Gly | Leu | Glu | Trp | Ile |
| | 35 | | | | | 40 | | | | | 45 | | | | |
| Gly | Asp | Ile | Tyr | Pro | Gly | Ser | Gly | Asp | Thr | Ser | Tyr | Asn | Gln | Lys | Phe |
| 50 | | | | | 55 | | | | | 60 | | | | | |
| Lys | Gly | Arg | Ala | Thr | Met | Thr | Ala | Asp | Lys | Ser | Thr | Ser | Thr | Val | Tyr |
| 65 | | | | | 70 | | | | | 75 | | | | | 80 |
| Met | Glu | Leu | Ser | Ser | Leu | Arg | Ser | Glu | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr | Tyr | Cys |
| | | | | 85 | | | | | 90 | | | | | 95 | |
| Ala | Arg | Val | Gly | Gly | Ala | Phe | Pro | Met | Asp | Tyr | Trp | Gly | Gln | Gly | Thr |
| | | | 100 | | | | | 105 | | | | | 110 | | |
| Leu | Val | Thr | Val | Ser | Ser | Ala | Ser | Thr | Lys | Gly | Pro | Ser | Val | Phe | Pro |
| | | 115 | | | | | 120 | | | | | 125 | | | |
| Leu | Ala | Pro | Cys | Ser | Arg | Ser | Thr | Ser | Glu | Ser | Thr | Ala | Ala | Leu | Gly |
| | 130 | | | | | 135 | | | | | 140 | | | | |

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Glu
245 250 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
290 295 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305 310 315 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
340 345 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440

<210> 29
<211> 1332
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 29
caggtgcagc tggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaaac ccggcgctag tgtgaaagtt 60
agctgtaaag ctagtggcta caccttcact agctataata tgcactgggt tcgccaggcc 120
ccaggtcaag gcctcgagtg gatcggcgat atctaccccg gtagcggcga cactagttat 180
aatcagaagt ttaagggtag agctactatg accgccgata agtctactag caccgtctat 240
atggaactga gttccctgag gtctgaagat accgccgtct actactgcgc tagagtgggc 300
ggagccttcc ctatggacta ctggggtcaa ggcaccctgg tcaccgtgtc tagcgctagc 360
actaagggcc cgtccgtgtt ccccctggca ccttgtagcc ggagcactag cgaatccacc 420
gctgccctcg gctgcctggt caaggattac ttccccggagc ccgtgaccgt gtcctggaac 480
agcggagccc tgacctccgg agtgcacacc ttccccgctg tgctgcagag ctccgggctg 540
tactcgctgt cgtcggtggt cacggtgcct tcatctagcc tgggtaccaa gacctacact 600
tgcaacgtgg accacaagcc ttccaacact aaggtggaca agcgcgtcga atcgaagtac 660

ggcccaccgt gcccgccttg tcccgcgccg gagttcctcg gcggtccctc ggtctttctg 720

ttcccaccga agcccaagga cactttgatg atttcccgca cccctgaagt gacatgcgtg 780

gtcgtggacg tgtcacagga agatccggag gtgcagttca attggtacgt ggatggcgtc 840

gaggtgcaca acgccaaaac caagccgagg gaggagcagt tcaactccac ttaccgcgtc 900

gtgtccgtgc tgacggtgct gcatcaggac tggctgaacg ggaaggagta caagtgcaaa 960

gtgtccaaca agggacttcc tagctcaatc gaaaagacca tctcgaaagc caagggacag 1020

ccccgggaac cccaagtgta taccctgcca ccgagccagg aagaaatgac taagaaccaa 1080

gtctcattga cttgccttgt gaagggcttc tacccatcgg atatcgccgt ggaatgggag 1140

tccaacggcc agccggaaaa caactacaag accacccctc cggtgctgga ctcagacgga 1200

tccttcttcc tctactcgcg gctgaccgtg gataagagca gatggcagga gggaaatgtg 1260

ttcagctgtt ctgtgatgca tgaagccctg cacaaccact acactcagaa gtccctgtcc 1320

ctctccctgg ga 1332

<210> 30
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 30
Asp Ile Tyr Pro Gly Gln Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 31
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 31

Tyr Pro Gly Gln Gly Asp
1 5

<210> 32
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 32
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Lys Gly Arg Ala Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 33
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 33
caggtgcagc tggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaaac ccggcgctag tgtgaaagtt 60

agctgtaaag ctagtggcta tactttcact tcttataata tgcactgggt ccgccaggcc 120

ccaggtcaag gcctcgagtg gatcggcgat atctaccccg gtcaaggcga cacttcctat 180

aatcagaagt ttaagggtag agctactatg accgccgata agtctacttc taccgtctat 240

atggaactga gttccctgag gtctgaggac accgccgtct actactgcgc tagagtgggc 300

ggagccttcc caatggacta ctggggtcaa ggcaccctgg tcaccgtgtc tagc 354

<210> 34
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 34
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Lys Gly Arg Ala Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Glu
245 250 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
290 295 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305 310 315 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
340 345 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440

<210> 35
<211> 1332
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 35
caggtgcagc tggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaaac ccggcgctag tgtgaaagtt 60

agctgtaaag ctagtggcta tactttcact tcttataata tgcactgggt ccgccaggcc 120

ccaggtcaag gcctcgagtg gatcggcgat atctaccccg gtcaaggcga cacttcctat 180

aatcagaagt ttaagggtag agctactatg accgccgata agtctacttc taccgtctat 240

atggaactga gttccctgag gtctgaggac accgccgtct actactgcgc tagagtgggc 300

ggagccttcc caatggacta ctggggtcaa ggcaccctgg tcaccgtgtc tagcgctagc 360

actaagggcc cgtccgtgtt ccccctggca ccttgtagcc ggagcactag cgaatccacc 420

gctgccctcg gctgcctggt caaggattac ttcccggagc ccgtgaccgt gtcctggaac 480

agcggagccc tgacctccgg agtgcacacc ttccccgctg tgctgcagag ctccgggctg 540

tactcgctgt cgtcggtggt cacggtgcct tcatctagcc tgggtaccaa gacctacact 600

tgcaacgtgg accacaagcc ttccaacact aaggtggaca agcgcgtcga atcgaagtac 660

ggcccaccgt gcccgccttg tcccgcgccg gagttcctcg gcggtccctc ggtctttctg 720

ttcccaccga agcccaagga cactttgatg atttcccgca cccctgaagt gacatgcgtg 780

gtcgtggacg tgtcacagga agatccggag gtgcagttca attggtacgt ggatggcgtc 840

gaggtgcaca acgccaaaac caagccgagg gaggagcagt tcaactccac ttaccgcgtc 900

gtgtccgtgc tgacggtgct gcatcaggac tggctgaacg ggaaggagta caagtgcaaa 960

gtgtccaaca agggacttcc tagctcaatc gaaaagacca tctcgaaagc caagggacag 1020

ccccgggaac cccaagtgta taccctgcca ccgagccagg aagaaatgac taagaaccaa 1080

gtctcattga cttgccttgt gaagggcttc tacccatcgg atatcgccgt ggaatgggag 1140

tccaacggcc agccggaaaa caactacaag accacccctc cggtgctgga ctcagacgga 1200

tccttcttcc tctactcgcg gctgaccgtg gataagagca gatggcagga gggaaatgtg 1260

ttcagctgtt ctgtgatgca tgaagccctg cacaaccact acactcagaa gtccctgtcc 1320

ctctccctgg ga 1332

<210> 36
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 36

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

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

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Asn | Met | His | Trp | Ile | Arg | Gln | Ala | Pro | Gly | Gln | Gly | Leu | Glu | Trp | Ile |
| | | 35 | | | | | 40 | | | | | 45 | | | |

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

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

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 37
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 37
caggtgcagc tggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaaac ccggcgctag tgtgaaagtt 60
tcttgtaaag ctagtggcta caccttcact agctataata tgcactggat tagacaggcc 120
ccagggcagg gcctcgagtg gatcggcgat atctaccccg ggaacggcga cactagttat 180
aatcagaagt ttaagggtag agctaccctg accgccgata agtctactag caccgtctat 240
atggaactga gttccctgag gtctgaggac accgccgtct actactgcgc tagagtgggc 300
ggagccttcc ctatggacta ctgggggcag ggcaccctgg tcaccgtgtc tagc 354

<210> 38
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 38

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

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

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

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

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

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Glu
245 250 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
290 295 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305 310 315 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
340 345 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440

<210> 39
<211> 1332
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 39
caggtgcagc tggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaaac ccggcgctag tgtgaaagtt 60

tcttgtaaag ctagtggcta caccttcact agctataata tgcactggat tagacaggcc 120

ccagggcagg gcctcgagtg gatcggcgat atctaccccg ggaacggcga cactagttat 180

aatcagaagt ttaagggtag agctaccctg accgccgata agtctactag caccgtctat 240

atggaactga gttccctgag gtctgaggac accgccgtct actactgcgc tagagtgggc 300

ggagccttcc ctatggacta ctgggggcag ggcaccctgg tcaccgtgtc tagcgctagc 360

actaagggcc cgtccgtgtt ccccctggca ccttgtagcc ggagcactag cgaatccacc 420

gctgccctcg gctgcctggt caaggattac ttccccggagc ccgtgaccgt gtcctggaac 480

agcggagccc tgacctccgg agtgcacacc ttccccgctg tgctgcagag ctccgggctg 540

tactcgctgt cgtcggtggt cacggtgcct tcatctagcc tgggtaccaa gacctacact 600

tgcaacgtgg accacaagcc ttccaacact aaggtggaca agcgcgtcga atcgaagtac 660

ggcccaccgt gcccgccttg tcccgcgccg gagttcctcg gcggtccctc ggtctttctg 720

ttcccaccga agcccaagga cactttgatg atttcccgca cccctgaagt gacatgcgtg 780

gtcgtggacg tgtcacagga agatccggag gtgcagttca attggtacgt ggatggcgtc 840

gaggtgcaca acgccaaaac caagccgagg gaggagcagt tcaactccac ttaccgcgtc 900

gtgtccgtgc tgacggtgct gcatcaggac tggctgaacg ggaaggagta caagtgcaaa 960

gtgtccaaca agggacttcc tagctcaatc gaaaagacca tctcgaaagc caagggacag 1020

ccccgggaac cccaagtgta taccctgcca ccgagccagg aagaaatgac taagaaccaa 1080

gtctcattga cttgccttgt gaagggcttc tacccatcgg atatcgccgt ggaatgggag 1140

tccaacggcc agccggaaaa caactacaag accacccctc cggtgctgga ctcagacgga 1200

tccttcttcc tctactcgcg gctgaccgtg gataagagca gatggcagga gggaaatgtg 1260

ttcagctgtt ctgtgatgca tgaagccctg cacaaccact acactcagaa gtccctgtcc 1320

ctctccctgg ga 1332

<210> 40
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 40

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Asp | Ile | Val | Leu | Thr | Gln | Ser | Pro | Asp | Ser | Leu | Ala | Val | Ser | Leu | Gly |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 | | | | | 15 | |
| Glu | Arg | Ala | Thr | Ile | Asn | Cys | Arg | Ala | Ser | Glu | Ser | Val | Glu | Tyr | Tyr |
| | | | 20 | | | | | 25 | | | | | 30 | | |
| Gly | Thr | Ser | Leu | Met | Gln | Trp | Tyr | Gln | Gln | Lys | Pro | Gly | Gln | Pro | Pro |
| | | 35 | | | | | 40 | | | | | 45 | | | |
| Lys | Leu | Leu | Ile | Tyr | Ala | Ala | Ser | Asn | Val | Glu | Ser | Gly | Val | Pro | Asp |
| | 50 | | | | | 55 | | | | | 60 | | | | |
| Arg | Phe | Ser | Gly | Ser | Gly | Ser | Gly | Thr | Asp | Phe | Thr | Leu | Thr | Ile | Ser |
| 65 | | | | | 70 | | | | | 75 | | | | | 80 |
| Ser | Leu | Gln | Ala | Glu | Asp | Val | Ala | Val | Tyr | Phe | Cys | Gln | Gln | Ser | Arg |
| | | | | 85 | | | | | 90 | | | | | 95 | |
| Lys | Asp | Pro | Ser | Thr | Phe | Gly | Gly | Gly | Thr | Lys | Val | Glu | Ile | Lys | |
| | | | 100 | | | | | 105 | | | | | 110 | | |

<210> 41
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 41

gatatcgtcc tgactcagtc acccgatagc ctggccgtca gcctgggcga gcgggctact 60

attaactgta gagctagtga atcagtcgag tactacggca ctagcctgat gcagtggtat 120

cagcagaagc ccggtcaacc ccctaagctg ctgatctacg ccgcctctaa cgtggaatca 180

ggcgtgcccg ataggtttag cggtagcggt agtggcaccg acttcaccct gactattagt 240

agcctgcagg ccgaggacgt ggccgtctac ttctgtcagc agtctaggaa ggaccctagc 300

accttcggcg gaggcactaa ggtcgagatt aag 333

<210> 42
<211> 218
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 42

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Asp | Ile | Val | Leu | Thr | Gln | Ser | Pro | Asp | Ser | Leu | Ala | Val | Ser | Leu | Gly |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 | | | | | 15 | |
| Glu | Arg | Ala | Thr | Ile | Asn | Cys | Arg | Ala | Ser | Glu | Ser | Val | Glu | Tyr | Tyr |
| | | | | 20 | | | | | 25 | | | | | 30 | |
| Gly | Thr | Ser | Leu | Met | Gln | Trp | Tyr | Gln | Gln | Lys | Pro | Gly | Gln | Pro | Pro |
| | | | 35 | | | | | 40 | | | | | 45 | | |
| Lys | Leu | Leu | Ile | Tyr | Ala | Ala | Ser | Asn | Val | Glu | Ser | Gly | Val | Pro | Asp |
| | | 50 | | | | | 55 | | | | | 60 | | | |
| Arg | Phe | Ser | Gly | Ser | Gly | Ser | Gly | Thr | Asp | Phe | Thr | Leu | Thr | Ile | Ser |
| 65 | | | | | 70 | | | | | 75 | | | | | 80 |
| Ser | Leu | Gln | Ala | Glu | Asp | Val | Ala | Val | Tyr | Phe | Cys | Gln | Gln | Ser | Arg |
| | | | | 85 | | | | | 90 | | | | | 95 | |
| Lys | Asp | Pro | Ser | Thr | Phe | Gly | Gly | Gly | Thr | Lys | Val | Glu | Ile | Lys | Arg |
| | | | 100 | | | | | 105 | | | | | 110 | | |
| Thr | Val | Ala | Ala | Pro | Ser | Val | Phe | Ile | Phe | Pro | Pro | Ser | Asp | Glu | Gln |
| | | 115 | | | | | 120 | | | | | 125 | | | |

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 43
<211> 654
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 43
gatatcgtcc tgactcagtc acccgatagc ctggccgtca gcctgggcga gcgggctact 60

attaactgta gagctagtga atcagtcgag tactacggca ctagcctgat gcagtggtat 120

cagcagaagc ccggtcaacc ccctaagctg ctgatctacg ccgcctctaa cgtggaatca 180

ggcgtgcccg ataggtttag cggtagcggt agtggcaccg acttcaccct gactattagt 240

agcctgcagg ccgaggacgt ggccgtctac ttctgtcagc agtctaggaa ggaccctagc 300

accttcggcg gaggcactaa ggtcgagatt aagcgtacgg tggccgctcc cagcgtgttc 360

atcttccccc ccagcgacga gcagctgaag agcggcaccg ccagcgtggt gtgcctgctg 420

aacaacttct acccccgggа ggccaaggtg cagtggaagg tggacaacgc cctgcagagc 480

ggcaacagcc aggagagcgt caccgagcag gacagcaagg actccaccta cagcctgagc 540

agcaccctga ccctgagcaa ggccgactac gagaagcata aggtgtacgc ctgcgaggtg 600

acccaccagg gcctgtccag ccccgtgacc aagagcttca acaggggcga gtgc 654

<210> 44
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 44

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Gln | Val | Gln | Leu | Val | Gln | Ser | Gly | Ala | Glu | Val | Lys | Lys | Pro | Gly | Ala |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 | | | | | 15 | |
| Ser | Val | Lys | Val | Ser | Cys | Lys | Ala | Ser | Gly | Tyr | Thr | Phe | Thr | Ser | Tyr |
| | | | 20 | | | | | 25 | | | | | 30 | | |
| Asn | Met | His | Trp | Ile | Arg | Gln | Ala | Pro | Gly | Gln | Gly | Leu | Glu | Trp | Ile |
| | | 35 | | | | | 40 | | | | | 45 | | | |
| Gly | Asp | Ile | Tyr | Pro | Gly | Ser | Gly | Asp | Thr | Ser | Tyr | Asn | Gln | Lys | Phe |
| | 50 | | | | | 55 | | | | | 60 | | | | |
| Lys | Gly | Arg | Ala | Thr | Leu | Thr | Ala | Asp | Lys | Ser | Thr | Ser | Thr | Val | Tyr |
| 65 | | | | | 70 | | | | | 75 | | | | | 80 |
| Met | Glu | Leu | Ser | Ser | Leu | Arg | Ser | Glu | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr | Tyr | Cys |
| | | | | 85 | | | | | 90 | | | | | 95 | |
| Ala | Arg | Val | Gly | Gly | Ala | Phe | Pro | Met | Asp | Tyr | Trp | Gly | Gln | Gly | Thr |
| | | | 100 | | | | | 105 | | | | | 110 | | |
| Leu | Val | Thr | Val | Ser | Ser | | | | | | | | | | |
| | | 115 | | | | | | | | | | | | | |

<210> 45
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 45
caggtgcagc tggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaaac ccggcgcaag cgttaaagtc 60

tcatgtaaag ctagtggcta caccttcact agctataata tgcactggat tagacaggcc 120

ccagggcaag gcctggagtg gatcggcgat atctaccccg gtagcggcga cactagttat 180

aatcagaagt ttaagggtag agctaccctg accgccgata agtctactag caccgtctat 240

atggaactga gttccctgag gagtgaagac accgccgtct actactgcgc tagagtgggc 300

ggagccttcc ctatggacta ctggggtcaa ggcaccctgg tcaccgtgtc aagc 354

<210> 46
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 46
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Glu
245 250 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
290 295 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305 310 315 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
340 345 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440

<210> 47
<211> 1332
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 47
caggtgcagc tggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaaac ccggcgcaag cgttaaagtc 60

tcatgtaaag ctagtggcta caccttcact agctataata tgcactggat tagacaggcc 120

ccagggcaag gcctggagtg gatcggcgat atctaccccg gtagcggcga cactagttat 180

aatcagaagt ttaagggtag agctaccctg accgccgata agtctactag caccgtctat 240

atggaactga gttccctgag gagtgaagac accgccgtct actactgcgc tagagtgggc 300

ggagccttcc ctatggacta ctggggtcaa ggcaccctgg tcaccgtgtc aagcgctagc 360

actaagggcc cgtccgtgtt ccccctggca ccttgtagcc ggagcactag cgaatccacc 420

gctgccctcg gctgcctggt caaggattac ttcccggagc ccgtgaccgt gtcctggaac 480

agcggagccc tgacctccgg agtgcacacc ttccccgctg tgctgcagag ctccgggctg 540

tactcgctgt cgtcggtggt cacggtgcct tcatctagcc tgggtaccaa gacctacact 600

tgcaacgtgg accacaagcc ttccaacact aaggtggaca agcgcgtcga atcgaagtac 660

ggcccaccgt gcccgccttg tcccgcgccg gagttcctcg gcggtccctc ggtctttctg 720

ttcccaccga agcccaagga cactttgatg atttcccgca cccctgaagt gacatgcgtg 780

gtcgtggacg tgtcacagga agatccggag gtgcagttca attggtacgt ggatggcgtc 840

gaggtgcaca acgccaaaac caagccgagg gaggagcagt tcaactccac ttaccgcgtc 900

gtgtccgtgc tgacggtgct gcatcaggac tggctgaacg ggaaggagta caagtgcaaa 960

gtgtccaaca agggacttcc tagctcaatc gaaaagacca tctcgaaagc caagggacag 1020

ccccgggaac cccaagtgta taccctgcca ccgagccagg aagaaatgac taagaaccaa 1080

gtctcattga cttgccttgt gaagggcttc tacccatcgg atatcgccgt ggaatgggag 1140

tccaacggcc agccggaaaa caactacaag accacccctc cggtgctgga ctcagacgga 1200

tccttcttcc tctactcgcg gctgaccgtg gataagagca gatggcagga gggaaatgtg 1260

ttcagctgtt ctgtgatgca tgaagccctg cacaaccact acactcagaa gtccctgtcc 1320

ctctccctgg ga 1332

<210> 48
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 48

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

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

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Asn | Met | His | Trp | Ile | Arg | Gln | Ala | Pro | Gly | Gln | Gly | Leu | Glu | Trp | Ile |
| | | 35 | | | | | 40 | | | | | 45 | | | |

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

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

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 49
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 49
caggtgcagc tggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaaac ccggcgctag tgtgaaagtc 60
tcttgtaaag ctagtggcta caccttcact agctataata tgcactggat tagacaggcc 120
ccaggtcaag gcctcgagtg gatcggcgat atctaccccg gtcaaggcga cactagttat 180
aatcagaagt ttaagggtag agctaccctg accgccgata agtctactag caccgtctat 240
atggaactga gttccctgag gtctgaggac accgccgtct actactgcgc tagagtgggc 300
ggagccttcc ctatggacta ctggggtcaa ggcaccctgg tcaccgtgtc tagc 354

<210> 50
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 50

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

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

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

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

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

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Glu
245 250 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
290 295 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305 310 315 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
340 345 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440

<210> 51
<211> 1332
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 51
caggtgcagc tggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaaac ccggcgctag tgtgaaagtc 60

tcttgtaaag ctagtggcta caccttcact agctataata tgcactggat tagacaggcc 120

ccaggtcaag gcctcgagtg gatcggcgat atctaccccg gtcaaggcga cactagttat 180

aatcagaagt ttaagggtag agctaccctg accgccgata agtctactag caccgtctat 240

atggaactga gttccctgag gtctgaggac accgccgtct actactgcgc tagagtgggc 300

ggagccttcc ctatggacta ctggggtcaa ggcaccctgg tcaccgtgtc tagcgctagc 360

actaagggcc cgtccgtgtt ccccctggca ccttgtagcc ggagcactag cgaatccacc 420

gctgccctcg gctgcctggt caaggattac ttcccggagc ccgtgaccgt gtcctggaac 480

agcggagccc tgacctccgg agtgcacacc ttccccgctg tgctgcagag ctccgggctg 540

tactcgctgt cgtcggtggt cacggtgcct tcatctagcc tgggtaccaa gacctacact 600

tgcaacgtgg accacaagcc ttccaacact aaggtggaca agcgcgtcga atcgaagtac 660

ggcccaccgt gcccgccttg tcccgcgccg gagttcctcg gcggtccctc ggtctttctg 720

ttcccaccga agcccaagga cactttgatg atttcccgca ccccctgaagt gacatgcgtg 780

gtcgtggacg tgtcacagga agatccggag gtgcagttca attggtacgt ggatggcgtc 840

gaggtgcaca acgccaaaac caagccgagg gaggagcagt tcaactccac ttaccgcgtc 900

gtgtccgtgc tgacggtgct gcatcaggac tggctgaacg ggaaggagta caagtgcaaa 960

gtgtccaaca agggacttcc tagctcaatc gaaaagacca tctcgaaagc caagggacag 1020

ccccgggaac cccaagtgta taccctgcca ccgagccagg aagaaatgac taagaaccaa 1080

gtctcattga cttgccttgt gaagggcttc tacccatcgg atatcgccgt ggaatgggag 1140

tccaacggcc agccggaaaa caactacaag accacccctc cggtgctgga ctcagacgga 1200

tccttcttcc tctactcgcg gctgaccgtg gataagagca gatggcagga gggaaatgtg 1260

ttcagctgtt ctgtgatgca tgaagccctg cacaaccact acactcagaa gtccctgtcc 1320

ctctccctgg ga 1332

<210> 52
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 52

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Gln | Val | Gln | Leu | Val | Gln | Ser | Gly | Ala | Glu | Val | Lys | Lys | Pro | Gly | Ser |
| 1 | | | | 5 | | | | 10 | | | | | 15 | | |
| Ser | Val | Lys | Val | Ser | Cys | Lys | Ala | Ser | Gly | Tyr | Thr | Phe | Thr | Ser | Tyr |
| | | | 20 | | | | | 25 | | | | | 30 | | |
| Asn | Met | His | Trp | Val | Arg | Gln | Ala | Pro | Gly | Gln | Gly | Leu | Glu | Trp | Met |
| | | 35 | | | | | 40 | | | | | 45 | | | |
| Gly | Asp | Ile | Tyr | Pro | Gly | Asn | Gly | Asp | Thr | Ser | Tyr | Asn | Gln | Lys | Phe |
| | 50 | | | | | 55 | | | | | 60 | | | | |
| Lys | Gly | Arg | Val | Thr | Ile | Thr | Ala | Asp | Lys | Ser | Thr | Ser | Thr | Val | Tyr |
| 65 | | | | | 70 | | | | | 75 | | | | | 80 |
| Met | Glu | Leu | Ser | Ser | Leu | Arg | Ser | Glu | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr | Tyr | Cys |
| | | | | 85 | | | | | 90 | | | | | 95 | |
| Ala | Arg | Val | Gly | Gly | Ala | Phe | Pro | Met | Asp | Tyr | Trp | Gly | Gln | Gly | Thr |
| | | | 100 | | | | | 105 | | | | | 110 | | |
| Thr | Val | Thr | Val | Ser | Ser | | | | | | | | | | |
| | | 115 | | | | | | | | | | | | | |

<210> 53
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source

<223> /註解=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 53
caggtgcagc tggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaaac ccggctctag cgtgaaagtt 60

tcttgtaaag ctagtggcta caccttcact agctataata tgcactgggt tcgccaggcc 120

ccagggcaag gcctcgagtg gatgggcgat atctaccccg ggaacggcga cactagttat 180

aatcagaagt ttaagggtag agtcactatc accgccgata agtctactag caccgtctat 240

atggaactga gttccctgag gtctgaggac accgccgtct actactgcgc tagagtgggc 300

ggagccttcc ctatggacta ctggggtcaa ggcactaccg tgaccgtgtc tagc 354

<210> 54
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 54
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

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

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

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

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

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

Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Glu
245 250 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
290 295 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305 310 315 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
340 345 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440

<210> 55
<211> 1332
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 55
caggtgcagc tggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaaac ccggctctag cgtgaaagtt 60

tcttgtaaag ctagtggcta caccttcact agctataata tgcactgggt tcgccaggcc 120

ccagggcaag gcctcgagtg gatgggcgat atctaccccg ggaacggcga cactagttat 180

aatcagaagt ttaagggtag agtcactatc accgccgata agtctactag caccgtctat 240

atggaactga gttccctgag gtctgaggac accgccgtct actactgcgc tagagtgggc 300

ggagccttcc ctatggacta ctggggtcaa ggcactaccg tgaccgtgtc tagcgctagc 360

actaagggcc cgtccgtgtt ccccctggca ccttgtagcc ggagcactag cgaatccacc 420

gctgccctcg gctgcctggt caaggattac ttcccggagc ccgtgaccgt gtcctggaac 480

agcggagccc tgacctccgg agtgcacacc ttccccgctg tgctgcagag ctccgggctg 540

tactcgctgt cgtcggtggt cacggtgcct tcatctagcc tgggtaccaa gacctacact 600

tgcaacgtgg accacaagcc ttccaacact aaggtggaca agcgcgtcga atcgaagtac 660

ggcccaccgt gcccgccttg tcccgcgccg gagttcctcg gcggtccctc ggtctttctg 720

ttcccaccga agcccaagga cactttgatg atttcccgca cccctgaagt gacatgcgtg 780

gtcgtggacg tgtcacagga agatccggag gtgcagttca attggtacgt ggatggcgtc 840

gaggtgcaca acgccaaaac caagccgagg gaggagcagt tcaactccac ttaccgcgtc 900

gtgtccgtgc tgacggtgct gcatcaggac tggctgaacg ggaaggagta caagtgcaaa 960

gtgtccaaca agggacttcc tagctcaatc gaaaagacca tctcgaaagc caagggacag 1020

ccccgggaac cccaagtgta taccctgcca ccgagccagg aagaaatgac taagaaccaa 1080

gtctcattga cttgccttgt gaagggcttc tacccatcgg atatcgccgt ggaatgggag 1140

tccaacggcc agccggaaaa caactacaag accacccctc cggtgctgga ctcagacgga 1200

tccttcttcc tctactcgcg gctgaccgtg gataagagca gatggcagga gggaaatgtg 1260

ttcagctgtt ctgtgatgca tgaagccctg cacaaccact acactcagaa gtccctgtcc 1320

ctctccctgg ga 1332

<210> 56
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 56

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

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Glu | Arg | Ala | Thr | Leu | Ser | Cys | Arg | Ala | Ser | Glu | Ser | Val | Glu | Tyr | Tyr |
| | | | | 20 | | | | 25 | | | | | 30 | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Gly | Thr | Ser | Leu | Met | Gln | Trp | Tyr | Gln | Gln | Lys | Pro | Gly | Gln | Ala | Pro |
| | | 35 | | | | | 40 | | | | | 45 | | | |

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

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

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

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

<210> 57
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 57
gagatcgtcc tgactcagtc acccgctacc ctgagcctga gccctggcga gagagctaca 60

ctgagctgta gagctagtga atcagtcgag tactacggca ctagcctgat gcagtggtat 120

cagcagaagc ccggtcaagc ccctagactg ctgatctacg ccgcctctaa cgtggaatca 180

gggatccccg ctaggtttag cggtagcggt agtggcaccg acttcaccct gactatctct 240

agcctggaac ccgaggatat cgccgtctac ttctgtcagc agtctaggaa ggaccctagc 300

accttcggcg gaggcactaa ggtcgagatt aag 333

<210> 58
<211> 218
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 58
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 59
<211> 654

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 59
gagatcgtcc tgactcagtc acccgctacc ctgagcctga gccctggcga gagagctaca 60

ctgagctgta gagctagtga atcagtcgag tactacggca ctagcctgat gcagtggtat 120

cagcagaagc ccggtcaagc ccctagactg ctgatctacg ccgcctctaa cgtggaatca 180

gggatccccg ctaggtttag cggtagcggt agtggcaccg acttcaccct gactatctct 240

agcctggaac ccgaggatat cgccgtctac ttctgtcagc agtctaggaa ggaccctagc 300

accttcggcg gaggcactaa ggtcgagatt aagcgtacgg tggccgctcc cagcgtgttc 360

atcttccccc ccagcgacga gcagctgaag agcggcaccg ccagcgtggt gtgcctgctg 420

aacaacttct acccccggga ggccaaggtg cagtggaagg tggacaacgc cctgcagagc 480

ggcaacagcc aggagagcgt caccgagcag gacagcaagg actccaccta cagcctgagc 540

agcaccctga ccctgagcaa ggccgactac gagaagcata aggtgtacgc ctgcgaggtg 600

acccaccagg gcctgtccag ccccgtgacc aagagcttca acaggggcga gtgc 654

<210> 60
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 60
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

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

Lys Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 61
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 61
gaagtgcagc tggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaagc ccggcgagtc actgaagatt 60
agctgtaaag gttcaggcta caccttcact agctataata tgcactgggt ccgccagatg 120
cccgggaaag gcctcgagtg gatgggcgat atctaccccg ggaacggcga cactagttat 180
aatcagaagt ttaaggggca agtcacaatt agcgccgata agtctattag caccgtctac 240
ctgcagtggt ctagcctgaa ggctagtgac accgctatgt actactgcgc tagagtgggc 300
ggagccttcc ctatggacta ctggggtcaa ggcactaccg tgaccgtgtc tagc 354

<210> 62
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 62

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

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

Lys Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Glu
245 250 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
290 295 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305 310 315 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
340 345 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440

<210> 63
<211> 1332
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 63
gaagtgcagc tggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaagc ccggcgagtc actgaagatt 60

agctgtaaag gttcaggcta caccttcact agctataata tgcactgggt ccgccagatg 120

cccgggaaag gcctcgagtg gatgggcgat atctaccccg ggaacggcga cactagttat 180

aatcagaagt ttaaggggca agtcacaatt agcgccgata agtctattag caccgtctac 240

ctgcagtggt ctagcctgaa ggctagtgac accgctatgt actactgcgc tagagtgggc 300

ggagccttcc ctatggacta ctggggtcaa ggcactaccg tgaccgtgtc tagcgctagc 360

actaagggcc cgtccgtgtt ccccctggca ccttgtagcc ggagcactag cgaatccacc 420

gctgccctcg gctgcctggt caaggattac ttcccggagc ccgtgaccgt gtcctggaac 480

agcggagccc tgacctccgg agtgcacacc ttccccgctg tgctgcagag ctccgggctg 540

tactcgctgt cgtcggtggt cacggtgcct tcatctagcc tgggtaccaa gacctacact 600

tgcaacgtgg accacaagcc ttccaacact aaggtggaca agcgcgtcga atcgaagtac 660

ggcccaccgt gcccgccttg tcccgcgccg gagttcctcg gcggtccctc ggtctttctg 720

ttcccaccga agcccaagga cactttgatg atttcccgca cccctgaagt gacatgcgtg 780

gtcgtggacg tgtcacagga agatccggag gtgcagttca attggtacgt ggatggcgtc 840

gaggtgcaca acgccaaaac caagccgagg gaggagcagt tcaactccac ttaccgcgtc 900

gtgtccgtgc tgacggtgct gcatcaggac tggctgaacg ggaaggagta caagtgcaaa 960

gtgtccaaca agggacttcc tagctcaatc gaaaagacca tctcgaaagc caagggacag 1020

ccccgggaac cccaagtgta taccctgcca ccgagccagg aagaaatgac taagaaccaa 1080

gtctcattga cttgccttgt gaagggcttc tacccatcgg atatcgccgt ggaatgggag 1140

tccaacggcc agccggaaaa caactacaag accacccctc cggtgctgga ctcagacgga 1200

tccttcttcc tctactcgcg gctgaccgtg gataagagca gatggcagga gggaaatgtg 1260

ttcagctgtt ctgtgatgca tgaagccctg cacaaccact acactcagaa gtccctgtcc 1320

ctctccctgg ga 1332

<210> 64
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 64

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ala | Ile | Gln | Leu | Thr | Gln | Ser | Pro | Ser | Ser | Leu | Ser | Ala | Ser | Val | Gly |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 | | | | | 15 | |
| Asp | Arg | Val | Thr | Ile | Thr | Cys | Arg | Ala | Ser | Glu | Ser | Val | Glu | Tyr | Tyr |
| | | | 20 | | | | | 25 | | | | | 30 | | |
| Gly | Thr | Ser | Leu | Met | Gln | Trp | Tyr | Gln | Gln | Lys | Pro | Gly | Lys | Ala | Pro |
| | | 35 | | | | | 40 | | | | | 45 | | | |
| Lys | Leu | Leu | Ile | Tyr | Ala | Ala | Ser | Asn | Val | Glu | Ser | Gly | Val | Pro | Ser |
| | 50 | | | | | 55 | | | | | 60 | | | | |
| Arg | Phe | Ser | Gly | Ser | Gly | Ser | Gly | Thr | Asp | Phe | Thr | Leu | Thr | Ile | Ser |
| 65 | | | | | 70 | | | | | 75 | | | | | 80 |
| Ser | Leu | Gln | Pro | Glu | Asp | Phe | Ala | Thr | Tyr | Phe | Cys | Gln | Gln | Ser | Arg |
| | | | | 85 | | | | | 90 | | | | | 95 | |
| Lys | Asp | Pro | Ser | Thr | Phe | Gly | Gly | Gly | Thr | Lys | Val | Glu | Ile | Lys | |
| | | | 100 | | | | | 105 | | | | | 110 | | |

<210> 65
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 65

gctattcagc tgactcagtc acctagtagc ctgagcgcta gtgtgggcga tagagtgact 60

atcacctgta gagctagtga atcagtcgag tactacggca ctagcctgat gcagtggtat 120

cagcagaagc ccgggaaagc ccctaagctg ctgatctacg ccgcctctaa cgtggaatca 180

ggcgtgccct ctaggtttag cggtagcggt agtggcaccg acttcaccct gactatctct 240

agcctgcagc ccgaggactt cgctacctac ttctgtcagc agtctaggaa ggaccctagc 300

accttcggcg gaggcactaa ggtcgagatt aag 333

<210> 66
<211> 218
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 66

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

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

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

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Ser
50 55 60

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

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Arg
85 90 95

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

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 67
<211> 654
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 67
gctattcagc tgactcagtc acctagtagc ctgagcgcta gtgtgggcga tagagtgact 60

atcacctgta gagctagtga atcagtcgag tactacggca ctagcctgat gcagtggtat 120

cagcagaagc ccgggaaagc ccctaagctg ctgatctacg ccgcctctaa cgtggaatca 180

ggcgtgccct ctaggtttag cggtagcggt agtggcaccg acttcaccct gactatctct 240

agcctgcagc ccgaggactt cgctacctac ttctgtcagc agtctaggaa ggaccctagc 300

accttcggcg gaggcactaa ggtcgagatt aagcgtacgg tggccgctcc cagcgtgttc 360

atcttccccc ccagcgacga gcagctgaag agcggcaccg ccagcgtggt gtgcctgctg 420

aacaacttct acccccggga ggccaaggtg cagtggaagg tggacaacgc cctgcagagc 480

ggcaacagcc aggagagcgt caccgagcag gacagcaagg actccaccta cagcctgagc 540

agcaccctga ccctgagcaa ggccgactac gagaagcata aggtgtacgc ctgcgaggtg 600

acccaccagg gcctgtccag ccccgtgacc aagagcttca acaggggcga gtgc 654

<210> 68
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 68
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

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

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

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

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

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

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 69
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 69
caggtgcaat tggttcagtc aggagcagaa gttaagaagc caggatcatc cgtcaaggtg 60

tcctgcaaag catctggcta caccttcacc agctacaata tgcactgggt ccgacaagcc 120

cctgggcagg gcttggagtg gatgggagac atttaccccg gcagtggtga cacttcctat 180

aaccagaagt tcaagggccg agtcactatt accgctgaca agtccacctc cacagtctac 240

atggaactct cttctctgag atccgaggac actgccgtct attactgcgc tcgcgtgggc 300

ggtgctttcc caatggacta ttggggacag ggcacaaccg tgaccgtcag ctca 354

<210> 70
<211> 445
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 70
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

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

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

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

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

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

Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Glu
245 250 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
290 295 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305 310 315 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
340 345 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 71
<211> 1335
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 71
caggtgcaat tggttcagtc aggagcagaa gttaagaagc caggatcatc cgtcaaggtg 60

tcctgcaaag catctggcta caccttcacc agctacaata tgcactgggt ccgacaagcc 120

cctgggcagg gcttggagtg gatgggagac atttaccccg gcagtggtga cacttcctat 180

aaccagaagt tcaagggccg agtcactatt accgctgaca agtccacctc cacagtctac 240

atggaactct cttctctgag atccgaggac actgccgtct attactgcgc tcgcgtgggc 300

ggtgctttcc caatggacta ttggggacag ggcacaaccg tgaccgtcag ctcagcctct 360

acaaagggcc cctccgtctt tccactcgcg ccgtgctctc gctccacctc agagtcaact 420

gccgctctgg gttgcctggt caaggactac ttcccagagc cggtgacagt gagctggaac 480

agtggggccc tgacatccgg cgttcatacc ttccccgcag tcctccagtc ctcaggcctg 540

tattccctga gcagcgttgt cacagtgccc tccagctctc ttggcacgaa aacctacaca 600

tgcaacgttg atcataagcc gtctaatacc aaggtggata aaagagtgga gagcaagtac 660

ggcccaccct gcccgccttg cccagctccg gagttcctgg gcggaccatc cgttttcttg 720

tttccaccca aacctaaaga cactctgatg atttcccgaa cccctgaagt gacttgcgtt 780

gtggtggacg tctcccagga ggacccagaa gtgcaattca actggtacgt ggacggggtg 840

gaggtgcaca atgcaaaaac caaaccaagg gaggaacagt ttaattcaac atatagggtt 900

gtgtctgtgc tgacggttct gcatcaggac tggctgaacg gaaaggaata caagtgcaag 960

gtgtccaaca aaggactgcc aagctctatc gagaaaacaa tctctaaggc caagggacaa 1020

cctagagagc cccaagttta caccctgcca ccatcacagg aagagatgac caaaaatcag 1080

gtgagcttga catgcctggt gaagggcttc taccctagcg atattgcggt tgagtgggag 1140

tcaaatggcc agcctgagaa caactataag actactcctc ccgtgctgga ctccgacggg 1200

agcttttttcc tgtattccag gcttacagtc gataagagca gatggcaaga ggggaatgtg 1260

ttttcctgct ccgtgatgca cgaggctctc cataaccatt atactcagaa aagtctctct 1320

ctgtcactgg gcaaa 1335

<210> 72
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 72
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

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

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

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

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

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

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 73
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 73
caggtgcaat tggttcagtc aggagcagaa gttaagaagc caggatcatc cgtcaaggtg 60
tcctgcaaag catctggcta caccttcacc agctacaata tgcactgggt ccgacaagcc 120
cctgggcagg gcttggagtg gatgggagac atttaccccg gccagggtga cacttcctat 180
aaccagaagt tcaagggccg agtcactatt accgctgaca agtccacctc cacagtctac 240
atggaactct cttctctgag atccgaggac actgccgtct attactgcgc tcgcgtgggc 300
ggtgctttcc caatggacta ttggggacag ggcacaaccg tgaccgtcag ctca 354

<210> 74
<211> 445
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 74

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

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

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

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

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80

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

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

Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
        115                 120                 125

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
    210                 215                 220
```

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Glu
245 250 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
290 295 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305 310 315 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
340 345 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 75
<211> 1335
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 75
caggtgcaat tggttcagtc aggagcagaa gttaagaagc caggatcatc cgtcaaggtg 60
tcctgcaaag catctggcta caccttcacc agctacaata tgcactgggt ccgacaagcc 120
cctgggcagg gcttggagtg gatgggagac atttaccccg gccagggtga cacttcctat 180
aaccagaagt tcaagggccg agtcactatt accgctgaca agtccacctc cacagtctac 240
atggaactct cttctctgag atccgaggac actgccgtct attactgcgc tcgcgtgggc 300
ggtgctttcc caatggacta ttggggacag ggcacaaccg tgaccgtcag ctcagcctct 360
acaaagggcc cctccgtctt tccactcgcg ccgtgctctc gctccacctc agagtcaact 420
gccgctctgg gttgcctggt caaggactac ttcccagagc cggtgacagt gagctggaac 480
agtggggccc tgacatccgg cgttcatacc ttccccgcag tcctccagtc ctcaggcctg 540
tattccctga gcagcgttgt cacagtgccc tccagctctc ttggcacgaa aacctacaca 600
tgcaacgttg atcataagcc gtctaatacc aaggtggata aaagagtgga gagcaagtac 660
ggcccaccct gcccgccttg cccagctccg gagttcctgg gcggaccatc cgttttcttg 720
tttccaccca aacctaaaga cactctgatg atttcccgaa cccctgaagt gacttgcgtt 780
gtggtggacg tctcccagga ggacccagaa gtgcaattca actggtacgt ggacggggtg 840
gaggtgcaca atgcaaaaac caaaccaagg gaggaacagt ttaattcaac atatagggtt 900
gtgtctgtgc tgacggttct gcatcaggac tggctgaacg gaaaggaata caagtgcaag 960
gtgtccaaca aaggactgcc aagctctatc gagaaaacaa tctctaaggc caagggacaa 1020
cctagagagc cccaagttta caccctgcca ccatcacagg aagagatgac caaaaatcag 1080
gtgagcttga catgcctggt gaagggcttc taccctagcg atattgcggt tgagtgggag 1140
tcaaatggcc agcctgagaa caactataag actactcctc ccgtgctgga ctccgacggg 1200
agcttttttcc tgtattccag gcttacagtc gataagagca gatggcaaga ggggaatgtg 1260

tttcctgct ccgtgatgca cgaggctctc cataaccatt atactcagaa aagtctctct 1320

ctgtcactgg gcaaa 1335

<210> 76
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 76

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Glu | Val | Gln | Leu | Val | Gln | Ser | Gly | Ala | Glu | Val | Lys | Lys | Pro | Gly | Glu |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 | | | | | 15 | |
| Ser | Leu | Lys | Ile | Ser | Cys | Lys | Gly | Ser | Gly | Tyr | Thr | Phe | Thr | Ser | Tyr |
| | | | 20 | | | | | 25 | | | | | 30 | | |
| Asn | Met | His | Trp | Val | Arg | Gln | Met | Pro | Gly | Lys | Gly | Leu | Glu | Trp | Met |
| | | 35 | | | | | 40 | | | | | 45 | | | |
| Gly | Asp | Ile | Tyr | Pro | Gly | Ser | Gly | Asp | Thr | Ser | Tyr | Asn | Gln | Lys | Phe |
| | 50 | | | | | 55 | | | | | 60 | | | | |
| Lys | Gly | Gln | Val | Thr | Ile | Ser | Ala | Asp | Lys | Ser | Ile | Ser | Thr | Val | Tyr |
| 65 | | | | | 70 | | | | | 75 | | | | | 80 |
| Leu | Gln | Trp | Ser | Ser | Leu | Lys | Ala | Ser | Asp | Thr | Ala | Met | Tyr | Tyr | Cys |
| | | | | 85 | | | | | 90 | | | | | 95 | |
| Ala | Arg | Val | Gly | Gly | Ala | Phe | Pro | Met | Asp | Tyr | Trp | Gly | Gln | Gly | Thr |
| | | | 100 | | | | | 105 | | | | | 110 | | |
| Thr | Val | Thr | Val | Ser | Ser | | | | | | | | | | |
| | | 115 | | | | | | | | | | | | | |

<210> 77
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source

<223> /註解=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 77
gaagttcaat tggtacagtc tggcgcagaa gtaaagaaac caggagagag tttgaaaatt 60

tcctgcaagg gcagtgggta cacattcacg tcctacaata tgcactgggt gagacagatg 120

ccaggcaagg gcctggagtg gatgggagac atatacccag gcagtggaga cacaagctat 180

aatcagaaat tcaaaggaca ggtgacgatc tccgcagaca aatccatatc tacggtctac 240

ctccagtggt cctcacttaa agcctccgac accgccatgt actattgcgc tcgggtaggt 300

ggcgcgtttc caatggacta ttggggccaa gggaccacag taaccgtcag ctca 354

<210> 78
<211> 445
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 78
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

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

Lys Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Glu
245 250 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
290 295 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305 310 315 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
340 345 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 79
<211> 1335
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 79
gaagttcaat tggtacagtc tggcgcagaa gtaaagaaac caggagagag tttgaaaatt 60

tcctgcaagg gcagtgggta cacattcacg tcctacaata tgcactgggt gagacagatg 120

ccaggcaagg gcctggagtg gatgggagac atatacccag gcagtggaga cacaagctat 180

aatcagaaat tcaaaggaca ggtgacgatc tccgcagaca aatccatatc tacggtctac 240

ctccagtggt cctcacttaa agcctccgac accgccatgt actattgcgc tcgggtaggt 300

ggcgcgtttc caatggacta ttggggccaa gggaccacag taaccgtcag ctcagcctct 360

acaaagggcc cctccgtctt tccactcgcg ccgtgctctc gctccacctc agagtcaact 420

gccgctctgg gttgcctggt caaggactac ttcccagagc cggtgacagt gagctggaac 480

agtggggccc tgacatccgg cgttcatacc ttccccgcag tcctccagtc ctcaggcctg 540

tattccctga gcagcgttgt cacagtgccc tccagctctc ttggcacgaa aacctacaca 600

tgcaacgttg atcataagcc gtctaatacc aaggtggata aaagagtgga gagcaagtac 660

ggcccaccct gcccgccttg cccagctccg gagttcctgg gcggaccatc cgttttcttg 720

tttccaccca aacctaaaga cactctgatg atttcccgaa cccctgaagt gacttgcgtt 780

gtggtggacg tctcccagga ggacccagaa gtgcaattca actggtacgt ggacggggtg 840

gaggtgcaca atgcaaaaac caaaccaagg gaggaacagt ttaattcaac atatagggtt 900

gtgtctgtgc tgacggttct gcatcaggac tggctgaacg gaaaggaata caagtgcaag 960

gtgtccaaca aaggactgcc aagctctatc gagaaaacaa tctctaaggc caagggacaa 1020

cctagagagc cccaagttta caccctgcca ccatcacagg aagagatgac caaaaatcag 1080

gtgagcttga catgcctggt gaagggcttc taccctagcg atattgcggt tgagtgggag 1140

tcaaatggcc agcctgagaa caactataag actactcctc ccgtgctgga ctccgacggg 1200

agcttttttcc tgtattccag gcttacagtc gataagagca gatggcaaga ggggaatgtg 1260

ttttcctgct ccgtgatgca cgaggctctc cataaccatt atactcagaa aagtctctct 1320

ctgtcactgg gcaaa 1335

<210> 80
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 80

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

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ser | Leu | Lys | Ile | Ser | Cys | Lys | Gly | Ser | Gly | Tyr | Thr | Phe | Thr | Ser | Tyr |
| | | | 20 | | | | 25 | | | | | 30 | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Asn | Met | His | Trp | Val | Arg | Gln | Met | Pro | Gly | Lys | Gly | Leu | Glu | Trp | Met |
| | | 35 | | | | | 40 | | | | | 45 | | | |

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

Lys Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 81
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 81
gaagttcaat tggtacagtc tggcgcagaa gtaaagaaac caggagagag tttgaaaatt 60
tcctgcaagg gcagtgggta cacattcacg tcctacaata tgcactgggt gagacagatg 120
ccaggcaagg gcctggagtg gatgggagac atatacccag gccagggaga cacaagctat 180
aatcagaaat tcaaaggaca ggtgacgatc tccgcagaca aatccatatc tacggtctac 240
ctccagtggt cctcacttaa agcctccgac accgccatgt actattgcgc tcgggtaggt 300
ggcgcgtttc caatggacta ttggggccaa gggaccacag taaccgtcag ctca 354

<210> 82
<211> 445
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 82

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

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

Lys Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Glu
245 250 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
290 295 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305 310 315 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
340 345 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440 445

<210> 83
<211> 1335
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 83
gaagttcaat tggtacagtc tggcgcagaa gtaaagaaac caggagagag tttgaaaatt 60
tcctgcaagg gcagtgggta cacattcacg tcctacaata tgcactgggt gagacagatg 120
ccaggcaagg gcctggagtg gatgggagac atatacccag gccagggaga cacaagctat 180
aatcagaaat tcaaaggaca ggtgacgatc tccgcagaca aatccatatc tacggtctac 240
ctccagtggt cctcacttaa agcctccgac accgccatgt actattgcgc tcgggtaggt 300
ggcgcgtttc caatggacta ttggggccaa gggaccacag taaccgtcag ctcagcctct 360
acaaagggcc cctccgtctt tccactcgcg ccgtgctctc gctccacctc agagtcaact 420
gccgctctgg gttgcctggt caaggactac ttcccagagc cggtgacagt gagctggaac 480
agtggggccc tgacatccgg cgttcatacc ttccccgcag tcctccagtc ctcaggcctg 540
tattccctga gcagcgttgt cacagtgccc tccagctctc ttggcacgaa aacctacaca 600
tgcaacgttg atcataagcc gtctaatacc aaggtggata aaagagtgga gagcaagtac 660
ggcccaccct gcccgccttg cccagctccg gagttcctgg gcggaccatc cgttttcttg 720
tttccaccca aacctaaaga cactctgatg atttcccgaa cccctgaagt gacttgcgtt 780
gtggtggacg tctcccagga ggacccagaa gtgcaattca actggtacgt ggacggggtg 840
gaggtgcaca atgcaaaaac caaaccaagg gaggaacagt ttaattcaac atatagggtt 900
gtgtctgtgc tgacggttct gcatcaggac tggctgaacg gaaaggaata caagtgcaag 960
gtgtccaaca aaggactgcc aagctctatc gagaaaacaa tctctaaggc caagggacaa 1020
cctagagagc cccaagttta caccctgcca ccatcacagg aagagatgac caaaaatcag 1080
gtgagcttga catgcctggt gaagggcttc taccctagcg atattgcggt tgagtgggag 1140
tcaaatggcc agcctgagaa caactataag actactcctc ccgtgctgga ctccgacggg 1200
agcttttttcc tgtattccag gcttacagtc gataagagca gatggcaaga ggggaatgtg 1260

ttttcctgct ccgtgatgca cgaggctctc cataaccatt atactcagaa aagtctctct 1320

ctgtcactgg gcaaa 1335

<210> 84
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 84

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Gln | Val | Gln | Leu | Val | Gln | Ser | Gly | Ala | Glu | Val | Lys | Lys | Pro | Gly | Ala |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 | | | | | 15 | |
| Ser | Val | Lys | Val | Ser | Cys | Lys | Ala | Ser | Gly | Tyr | Thr | Phe | Thr | Ser | Tyr |
| | | | 20 | | | | | 25 | | | | | 30 | | |
| Asn | Met | His | Trp | Val | Arg | Gln | Ala | Pro | Gly | Gln | Gly | Leu | Glu | Trp | Ile |
| | | 35 | | | | | 40 | | | | | 45 | | | |
| Gly | Asp | Ile | Tyr | Pro | Gly | Gln | Gly | Asp | Thr | Ser | Tyr | Asn | Gln | Lys | Phe |
| | 50 | | | | | 55 | | | | | 60 | | | | |
| Lys | Gly | Arg | Ala | Thr | Met | Thr | Ala | Asp | Lys | Ser | Thr | Ser | Thr | Val | Tyr |
| 65 | | | | | 70 | | | | | 75 | | | | | 80 |
| Met | Glu | Leu | Ser | Ser | Leu | Arg | Ser | Glu | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr | Tyr | Cys |
| | | | | 85 | | | | | 90 | | | | | 95 | |
| Ala | Arg | Val | Gly | Gly | Ala | Phe | Pro | Met | Asp | Tyr | Trp | Gly | Gln | Gly | Thr |
| | | | 100 | | | | | 105 | | | | | 110 | | |
| Leu | Val | Thr | Val | Ser | Ser | | | | | | | | | | |
| | | 115 | | | | | | | | | | | | | |

<210> 85
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 85
caggtgcaat tggtgcagag cggagcagag gtcaaaaagc ccggagcaag cgtgaaggtc 60

tcatgcaaag caagcggata cacatttaca tcatacaaca tgcactgggt caggcaggct 120

ccaggacagg gactggagtg gatcggggac atctaccctg gacagggcga tactagctat 180

aatcagaagt tcaaaggccg ggccaccatg acagctgaca agtctactag taccgtgtat 240

atggaactga gctccctgcg gtctgaagat accgcagtgt actattgcgc cagagtcggg 300

ggggcatttc ctatggatta ttgggggcag gggactctgg tcactgtcag ctca 354

<210> 86
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 86
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Lys Gly Arg Ala Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Ala Ala Pro Ile Glu Lys Thr

325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 87
<211> 1344
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 87
caggtgcaat tggtgcagag cggagcagag gtcaaaaagc ccggagcaag cgtgaaggtc 60

tcatgcaaag caagcggata cacatttaca tcatacaaca tgcactgggt caggcaggct 120

ccaggacagg gactggagtg gatcggggac atctaccctg gacagggcga tactagctat 180

aatcagaagt tcaaaggccg ggccaccatg acagctgaca agtctactag taccgtgtat 240

atggaactga gctccctgcg gtctgaagat accgcagtgt actattgcgc cagagtcggg 300

ggggcatttc ctatggatta ttgggggcag gggactctgg tcactgtcag ctcagctagc 360

accaagggcc ccagcgtgtt ccccctggcc cccagcagca agagcaccag cggcggcaca 420

gccgccctgg gctgcctggt gaaggactac ttccccgagc ccgtgaccgt gtcctggaac 480

agcggagccc tgacctccgg cgtgcacacc ttccccgccg tgctgcagag cagcggcctg 540

tacagcctgt ccagcgtggt gacagtgccc agcagcagcc tgggcaccca gacctacatc 600

tgcaacgtga accacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agagagtgga gcccaagagc 660

tgcgacaaga cccacacctg ccccccctgc ccagccccag agctgctggg cggaccctcc 720

gtgttcctgt tccccccaa gcccaaggac accctgatga tcagcaggac ccccgaggtg 780

acctgcgtgg tggtggccgt gagccacgag gacccagagg tgaagttcaa ctggtacgtg 840

gacggcgtgg aggtgcacaa cgccaagacc aagcccagag aggagcagta caacagcacc 900

tacagggtgg tgtccgtgct gaccgtgctg caccaggact ggctgaacgg caaggaatac 960

aagtgcaagg tctccaacaa ggccctggca gcccccatcg aaaagaccat cagcaaggcc 1020

aagggccagc cacgggagcc ccaggtgtac accctgcccc cctcccggga ggagatgacc 1080

aagaaccagg tgtccctgac ctgtctggtg aagggcttct accccagcga catcgccgtg 1140

gagtgggaga gcaacggcca gcccgagaac aactacaaga ccacccccc agtgctggac 1200

agcgacggca gcttcttcct gtacagcaag ctgaccgtgg acaagtccag gtggcagcag 1260

ggcaacgtgt tcagctgcag cgtgatgcac gaggccctgc acaaccacta cacccagaag 1320

agcctgagcc tgtccccggg caag 1344

<210> 88
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 88
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

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

Gly Thr Ser Leu Met Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

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

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

<210> 89
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 89
gacatcgtcc tgacacagtc tcctgacagc ctggcagtga gcctgggcga aagggcaacc 60

attaattgta gagcttccga gtccgtcgag tactatggca ctagtctgat gcagtggtac 120

cagcagaagc cagggcagcc ccctaaactg ctgatctatg cagctagcaa cgtggagtcc 180

ggagtcccag accggttctc tggaagtggg tcaggaaccg attttaccct gacaattagc 240

tccctgcagg cagaagacgt ggccgtctac tattgtcagc agagccgcaa ggacccaagc 300

acattcggag gggggaccaa agtggaaatc aag 333

<210> 90
<211> 218
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 90
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

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

Gly Thr Ser Leu Met Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

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

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

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 91

<211> 654
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 91
gacatcgtcc tgacacagtc tcctgacagc ctggcagtga gcctgggcga aagggcaacc 60

attaattgta gagcttccga gtccgtcgag tactatggca ctagtctgat gcagtggtac 120

cagcagaagc cagggcagcc ccctaaactg ctgatctatg cagctagcaa cgtggagtcc 180

ggagtcccag accggttctc tggaagtggg tcaggaaccg attttaccct gacaattagc 240

tccctgcagg cagaagacgt ggccgtctac tattgtcagc agagccgcaa ggacccaagc 300

acattcggag gggggaccaa agtggaaatc aagcgtacgg tggccgctcc cagcgtgttc 360

atcttccccc ccagcgacga gcagctgaag agcggcaccg ccagcgtggt gtgcctgctg 420

aacaacttct acccccgga ggccaaggtg cagtggaagg tggacaacgc cctgcagagc 480

ggcaacagcc aggagagcgt caccgagcag gacagcaagg actccaccta cagcctgagc 540

agcaccctga ccctgagcaa ggccgactac gagaagcata aggtgtacgc ctgcgaggtg 600

acccaccagg gcctgtccag ccccgtgacc aagagcttca acaggggcga gtgc 654

<210> 92
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 92
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

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

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 93
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 93
caggtgcagc tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaaac caggcgccag cgtgaaggtg 60

tcctgcaagg ccagcggcta cacctttacc agctacaaca tgcactgggt gcgccaggcc 120

cctggacagg gactggaatg gatgggcgac atctaccccg gccagggcga cacctcctac 180

aaccagaaat tcaagggcag agtgaccatg acccgggaca ccagcacctc caccgtgtac 240

atggaactga gcagcctgcg gagcgaggac accgccgtgt actactgtgc tagagtgggc 300

ggagccttcc ccatggacta ttggggccag ggcaccaccg tgaccgtgag ctca 354

<210> 94
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 94

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Gln | Val | Gln | Leu | Val | Gln | Ser | Gly | Ala | Glu | Val | Lys | Lys | Pro | Gly | Ala |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 | | | | | | 15 |
| Ser | Val | Lys | Val | Ser | Cys | Lys | Ala | Ser | Gly | Tyr | Thr | Phe | Thr | Ser | Tyr |
| | | | 20 | | | | | 25 | | | | | 30 | | |
| Asn | Met | His | Trp | Val | Arg | Gln | Ala | Pro | Gly | Gln | Gly | Leu | Glu | Trp | Met |
| | | 35 | | | | | 40 | | | | | 45 | | | |
| Gly | Asp | Ile | Tyr | Pro | Gly | Gln | Gly | Asp | Thr | Ser | Tyr | Asn | Gln | Lys | Phe |
| | 50 | | | | | 55 | | | | | 60 | | | | |
| Lys | Gly | Arg | Val | Thr | Met | Thr | Arg | Asp | Thr | Ser | Thr | Ser | Thr | Val | Tyr |
| 65 | | | | | 70 | | | | | 75 | | | | | 80 |
| Met | Glu | Leu | Ser | Ser | Leu | Arg | Ser | Glu | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr | Tyr | Cys |
| | | | | 85 | | | | | 90 | | | | | 95 | |
| Ala | Arg | Val | Gly | Gly | Ala | Phe | Pro | Met | Asp | Tyr | Trp | Gly | Gln | Gly | Thr |
| | | | 100 | | | | | 105 | | | | | 110 | | |
| Thr | Val | Thr | Val | Ser | Ser | Ala | Ser | Thr | Lys | Gly | Pro | Ser | Val | Phe | Pro |
| | | 115 | | | | | 120 | | | | | 125 | | | |
| Leu | Ala | Pro | Ser | Ser | Lys | Ser | Thr | Ser | Gly | Gly | Thr | Ala | Ala | Leu | Gly |
| | 130 | | | | | 135 | | | | | 140 | | | | |
| Cys | Leu | Val | Lys | Asp | Tyr | Phe | Pro | Glu | Pro | Val | Thr | Val | Ser | Trp | Asn |
| 145 | | | | | 150 | | | | | 155 | | | | | 160 |
| Ser | Gly | Ala | Leu | Thr | Ser | Gly | Val | His | Thr | Phe | Pro | Ala | Val | Leu | Gln |
| | | | | 165 | | | | | 170 | | | | | 175 | |
| Ser | Ser | Gly | Leu | Tyr | Ser | Leu | Ser | Ser | Val | Val | Thr | Val | Pro | Ser | Ser |
| | | | 180 | | | | | 185 | | | | | 190 | | |
| Ser | Leu | Gly | Thr | Gln | Thr | Tyr | Ile | Cys | Asn | Val | Asn | His | Lys | Pro | Ser |
| | | 195 | | | | | 200 | | | | | 205 | | | |
| Asn | Thr | Lys | Val | Asp | Lys | Arg | Val | Glu | Pro | Lys | Ser | Cys | Asp | Lys | Thr |
| | 210 | | | | | 215 | | | | | 220 | | | | |

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Ala Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435 440 445

<210> 95
<211> 1344
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 95
caggtgcagc tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaaac caggcgccag cgtgaaggtg 60
tcctgcaagg ccagcggcta cacctttacc agctacaaca tgcactgggt gcgccaggcc 120
cctggacagg gactggaatg gatgggcgac atctaccccg gccagggcga cacctcctac 180
aaccagaaat tcaagggcag agtgaccatg acccgggaca ccagcacctc caccgtgtac 240
atggaactga gcagcctgcg gagcgaggac accgccgtgt actactgtgc tagagtgggc 300
ggagccttcc ccatggacta ttggggccag ggcaccaccg tgaccgtgag ctcagctagc 360
accaagggcc ccagcgtgtt ccccctggcc cccagcagca agagcaccag cggcggcaca 420
gccgccctgg gctgcctggt gaaggactac ttccccgagc ccgtgaccgt gtcctggaac 480
agcggagccc tgacctccgg cgtgcacacc ttccccgccg tgctgcagag cagcggcctg 540
tacagcctgt ccagcgtggt gacagtgccc agcagcagcc tgggcaccca gacctacatc 600
tgcaacgtga accacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agagagtgga gcccaagagc 660
tgcgacaaga cccacacctg ccccccctgc ccagccccag agctgctggg cggaccctcc 720
gtgttcctgt tccccccaa gcccaaggac accctgatga tcagcaggac ccccgaggtg 780
acctgcgtgg tggtggccgt gagccacgag gacccagagg tgaagttcaa ctggtacgtg 840
gacggcgtgg aggtgcacaa cgccaagacc aagcccagag aggagcagta caacagcacc 900
tacagggtgg tgtccgtgct gaccgtgctg caccaggact ggctgaacgg caaggaatac 960
aagtgcaagg tctccaacaa ggccctggca gcccccatcg aaaagaccat cagcaaggcc 1020
aagggccagc cacgggagcc ccaggtgtac accctgcccc cctcccggga ggagatgacc 1080
aagaaccagg tgtccctgac ctgtctggtg aagggcttct accccagcga catcgccgtg 1140
gagtgggaga gcaacggcca gcccgagaac aactacaaga ccacccccc agtgctggac 1200
agcgacggca gcttcttcct gtacagcaag ctgaccgtgg acaagtccag gtggcagcag 1260

ggcaacgtgt tcagctgcag cgtgatgcac gaggccctgc acaaccacta cacccagaag 1320

agcctgagcc tgtcccccgg caag 1344

<210> 96
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 96

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ala | Ile | Arg | Leu | Thr | Gln | Ser | Pro | Ser | Ser | Phe | Ser | Ala | Ser | Thr | Gly |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 | | | | | 15 | |
| Asp | Arg | Val | Thr | Ile | Thr | Cys | Arg | Ala | Ser | Glu | Ser | Val | Glu | Tyr | Tyr |
| | | | 20 | | | | | 25 | | | | | 30 | | |
| Gly | Thr | Ser | Leu | Met | Gln | Trp | Tyr | Gln | Gln | Lys | Pro | Gly | Lys | Ala | Pro |
| | | 35 | | | | | 40 | | | | | 45 | | | |
| Lys | Leu | Leu | Ile | Tyr | Ala | Ala | Ser | Asn | Val | Glu | Ser | Gly | Val | Pro | Ser |
| | 50 | | | | | 55 | | | | | 60 | | | | |
| Arg | Phe | Ser | Gly | Ser | Gly | Ser | Gly | Thr | Asp | Phe | Thr | Leu | Thr | Ile | Ser |
| 65 | | | | | 70 | | | | | 75 | | | | | 80 |
| Ser | Leu | Gln | Ser | Glu | Asp | Phe | Ala | Thr | Tyr | Tyr | Cys | Gln | Gln | Ser | Arg |
| | | | | 85 | | | | | 90 | | | | | 95 | |
| Lys | Asp | Pro | Ser | Thr | Phe | Gly | Gly | Gly | Thr | Lys | Val | Glu | Ile | Lys | |
| | | | 100 | | | | | 105 | | | | | 110 | | |

<210> 97
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 97
gccatcagac tgacccagag ccccagctcc tttagcgcca gcaccggcga cagagtgacc 60

atcacctgta gagccagcga gagcgtggaa tattacggca ccagcctgat gcagtggtat 120

cagcagaagc ccggcaaggc ccccaagctg ctgatctacg ccgccagcaa tgtggaaagc 180

ggcgtgccca gcagattcag cggctctggc agcggcaccg acttcaccct gacaatcagc 240

agcctgcaga gcgaggactt cgccacctac tactgccagc agagccggaa ggaccccagc 300

acatttggcg gaggcaccaa ggtggaaatc aag 333

<210> 98
<211> 218
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 98
Ala Ile Arg Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Phe Ser Ala Ser Thr Gly
1 5 10 15

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

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

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Ser
50 55 60

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

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

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

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 99
<211> 654
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 99
gccatcagac tgacccagag ccccagctcc tttagcgcca gcaccggcga cagagtgacc 60

atcacctgta gagccagcga gagcgtggaa tattacggca ccagcctgat gcagtggtat 120

cagcagaagc ccggcaaggc ccccaagctg ctgatctacg ccgccagcaa tgtggaaagc 180

ggcgtgccca gcagattcag cggctctggc agcggcaccg acttcaccct gacaatcagc 240

agcctgcaga gcgaggactt cgccacctac tactgccagc agagccggaa ggaccccagc 300

acatttggcg gaggcaccaa ggtggaaatc aagcgtacgg tggccgctcc cagcgtgttc 360

atcttccccc ccagcgacga gcagctgaag agcggcaccg ccagcgtggt gtgcctgctg 420

aacaacttct acccccgggga ggccaaggtg cagtggaagg tggacaacgc cctgcagagc 480

ggcaacagcc aggagagcgt caccgagcag gacagcaagg actccaccta cagcctgagc 540

agcaccctga ccctgagcaa ggccgactac gagaagcata aggtgtacgc ctgcgaggtg 600

acccaccagg gcctgtccag ccccgtgacc aagagcttca acaggggcga gtgc 654

<210> 100
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 100

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Gln | Val | Gln | Leu | Val | Gln | Ser | Gly | Ala | Glu | Val | Lys | Lys | Pro | Gly | Glu |
| 1 | | | | 5 | | | | 10 | | | | | 15 | | |
| Ser | Leu | Lys | Ile | Ser | Cys | Lys | Gly | Ser | Gly | Tyr | Thr | Phe | Thr | Ser | Tyr |
| | | 20 | | | | | 25 | | | | | 30 | | | |
| Asn | Met | His | Trp | Val | Arg | Gln | Met | Pro | Gly | Lys | Gly | Leu | Glu | Trp | Met |
| | 35 | | | | | 40 | | | | | 45 | | | | |
| Gly | Asp | Ile | Tyr | Pro | Gly | Asn | Gly | Asp | Thr | Ser | Tyr | Asn | Gln | Lys | Phe |
| 50 | | | | | 55 | | | | | 60 | | | | | |
| Lys | Gly | Gln | Val | Thr | Ile | Ser | Ala | Asp | Lys | Ser | Ile | Ser | Thr | Val | Tyr |
| 65 | | | | 70 | | | | | 75 | | | | | 80 | |
| Leu | Gln | Trp | Ser | Ser | Leu | Lys | Ala | Ser | Asp | Thr | Ala | Met | Tyr | Tyr | Cys |
| | | | 85 | | | | | 90 | | | | | 95 | | |
| Ala | Arg | Val | Gly | Gly | Ala | Phe | Pro | Met | Asp | Tyr | Trp | Gly | Gln | Gly | Thr |
| | | 100 | | | | | 105 | | | | | 110 | | | |
| Thr | Val | Thr | Val | Ser | Ser | | | | | | | | | | |
| | 115 | | | | | | | | | | | | | | |

<210> 101
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source

<223> /註解=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 101
caggtgcaat tggtacagtc tggcgcagaa gtaaagaaac caggagagag tttgaaaatt 60

tcctgcaagg gcagtgggta cacattcacg tcctacaata tgcactgggt gagacagatg 120

ccaggcaagg gcctggagtg gatgggagac atatacccag gcaatggaga cacaagctat 180

aatcagaaat tcaaaggaca ggtgacgatc tccgcagaca aatccatatc tacggtctac 240

ctccagtggt cctcacttaa agcctccgac accgccatgt actattgcgc tcgggtaggt 300

ggcgcgtttc caatggacta ttggggccaa gggaccacag taaccgtcag ctca 354

<210> 102
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 102
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

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

Lys Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Ala Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 103
<211> 1344
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 103
caggtgcaat tggtacagtc tggcgcagaa gtaaagaaac caggagagag tttgaaaatt 60

tcctgcaagg gcagtgggta cacattcacg tcctacaata tgcactgggt gagacagatg 120

ccaggcaagg gcctggagtg gatgggagac atatacccag gcaatggaga cacaagctat 180

aatcagaaat tcaaaggaca ggtgacgatc tccgcagaca aatccatatc tacggtctac 240

ctccagtggt cctcacttaa agcctccgac accgccatgt actattgcgc tcgggtaggt 300

ggcgcgtttc caatggacta ttggggccaa gggaccacag taaccgtcag ctcagctagc 360

accaagggcc ccagcgtgtt ccccctggcc cccagcagca agagcaccag cggcggcaca 420

gccgccctgg gctgcctggt gaaggactac ttccccgagc ccgtgaccgt gtcctggaac 480

agcggagccc tgacctccgg cgtgcacacc ttccccgccg tgctgcagag cagcggcctg 540

tacagcctgt ccagcgtggt gacagtgccc agcagcagcc tgggcaccca gacctacatc 600

tgcaacgtga accacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agagagtgga gcccaagagc 660

tgcgacaaga cccacacctg ccccccctgc ccagccccag agctgctggg cggaccctcc 720

gtgttcctgt tccccccaa gcccaaggac accctgatga tcagcaggac ccccgaggtg 780

acctgcgtgg tggtggccgt gagccacgag gacccagagg tgaagttcaa ctggtacgtg 840

gacggcgtgg aggtgcacaa cgccaagacc aagcccagag aggagcagta caacagcacc 900

tacagggtgg tgtccgtgct gaccgtgctg caccaggact ggctgaacgg caaggaatac 960

aagtgcaagg tctccaacaa ggccctggca gcccccatcg aaaagaccat cagcaaggcc 1020

aagggccagc cacgggagcc ccaggtgtac accctgcccc cctcccggga ggagatgacc 1080

aagaaccagg tgtccctgac ctgtctggtg aagggcttct accccagcga catcgccgtg 1140

gagtgggaga gcaacggcca gcccgagaac aactacaaga ccacccccc agtgctggac 1200

agcgacggca gcttcttcct gtacagcaag ctgaccgtgg acaagtccag gtggcagcag 1260

ggcaacgtgt tcagctgcag cgtgatgcac gaggccctgc acaaccacta cacccagaag 1320

agcctgagcc tgtccccccgg caag 1344

<210> 104
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 104
Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Ser
50 55 60

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

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Arg
85 90 95

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

<210> 105
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 105
gcaatacagt tgacacagag tccttcaagt ttgtccgctt ccgttggcga ccgagtgaca 60

atcacctgta gagcatccga gtcagtggag tattatggca ctagcctgat gcagtggtat 120

cagcaaaagc cagggaaagc cccaaagctg ctgatatatg ccgcgagtaa cgtcgagtca 180

ggggtgccat caagattctc cggttccggg tccggaaccg acttcacact gaccatctct 240

tcccttcagc cagaggactt cgctacgtac ttttgccagc agtcacggaa agatccctct 300

actttcggag gtgggacaaa agtcgaaatt aaa 333

<210> 106
<211> 218
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 106
Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Ser
50 55 60

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

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Arg
85 90 95

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

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 107
<211> 654

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 107
gcaatacagt tgacacagag tccttcaagt ttgtccgctt ccgttggcga ccgagtgaca 60

atcacctgta gagcatccga gtcagtggag tattatggca ctagcctgat gcagtggtat 120

cagcaaaagc cagggaaagc cccaaagctg ctgatatatg ccgcgagtaa cgtcgagtca 180

ggggtgccat caagattctc cggttccggg tccggaaccg acttcacact gaccatctct 240

tcccttcagc cagaggactt cgctacgtac ttttgccagc agtcacggaa agatccctct 300

actttcggag gtgggacaaa agtcgaaatt aaacgtacgg tggccgctcc cagcgtgttc 360

atcttccccc ccagcgacga gcagctgaag agcggcaccg ccagcgtggt gtgcctgctg 420

aacaacttct acccccggga ggccaaggtg cagtggaagg tggacaacgc cctgcagagc 480

ggcaacagcc aggagagcgt caccgagcag gacagcaagg actccaccta cagcctgagc 540

agcaccctga ccctgagcaa ggccgactac gagaagcata aggtgtacgc ctgcgaggtg 600

acccaccagg gcctgtccag ccccgtgacc aagagcttca acaggggcga gtgc 654

<210> 108
<211> 327
<212> PRT
<213> 智人

<400> 108
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

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

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

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr

65 70 75 80

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

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

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

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

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

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

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

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

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

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

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

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

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

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 109
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 109
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

<210> 110
<211> 326
<212> PRT
<213> 智人

<400> 110
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

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

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

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

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

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

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

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

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

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

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

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

Leu Ser Leu Ser Leu Gly
325

<210> 111
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 111
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 112
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 112
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 113
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 113
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 114
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 114
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 115
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 115
caggtccagc tggtccagag cggagcagag gtcaaaaagc ccggagcaag cgtgaaggtc 60

tcatgcaaag caagcggata cacatttaca tcatacaaca tgcactggat caggcaggct 120

ccaggacagg gactggagtg gatcggggac atctaccctg gaaacggcga tactagctat 180

aatcagaagt tcaaaggccg ggccaccctg acagctgaca agtctactag taccgtgtat 240

atggagctga gctccctgcg gtctgaagat accgcagtgt actattgcgc cagagtcggg 300

ggggcatttc ctatggatta ttgggggcag gggactctgg tcactgtctc ctcc 354

<210> 116
<211> 445
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 116
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Glu
245 250 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
290 295 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305 310 315 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
340 345 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 117
<211> 1335
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 117
caggtccagc tggtccagag cggagcagag gtcaaaaagc ccggagcaag cgtgaaggtc 60

tcatgcaaag caagcggata cacatttaca tcatacaaca tgcactggat caggcaggct 120

ccaggacagg gactggagtg gatcggggac atctaccctg gaaacggcga tactagctat 180

aatcagaagt tcaaaggccg ggccaccctg acagctgaca agtctactag taccgtgtat 240

atggagctga gctccctgcg gtctgaagat accgcagtgt actattgcgc cagagtcggg 300

ggggcatttc ctatggatta ttgggggcag gggactctgg tcactgtctc ctccgctagc 360

accaagggcc catccgtctt ccccctggcg ccctgctcca ggagcacctc cgagagcaca 420

gccgccctgg gctgcctggt caaggactac ttccccgaac cggtgacggt gtcgtggaac 480

tcaggcgccc tgaccagcgg cgtgcacacc ttcccggctg tcctacagtc ctcaggactc 540

tactccctca gcagcgtggt gaccgtgccc tccagcagct tgggcacgaa gacctacacc 600

tgcaacgtag atcacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agagagttga gtccaaatat 660

ggtccccca gcccaccatg cccagcacct gagttcctgg ggggaccatc agtcttcctg 720

ttcccccaa aacccaagga cactctcatg atctcccgga cccctgaggt cacgtgcgtg 780

gtggtggacg tgagccagga agaccccgag gtccagttca actggtacgt ggatggcgtg 840

gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg gaggagcagt tcaacagcac gtaccgtgtg 900

gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac tggctgaacg gcaaggagta caagtgcaag 960

gtctccaaca aaggcctccc gtcctccatc gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag 1020

ccccgagagc cacaggtgta caccctgccc ccatcccagg aggagatgac caagaaccag 1080

gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc taccccagcg acatcgccgt ggagtgggag 1140

agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc 1200

tccttcttcc tctacagcag gctaaccgtg gacaagagca ggtggcagga ggggaatgtc 1260

ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg cacaaccact acacacagaa gagcctctcc 1320

ctgtctctgg gtaaa 1335

<210> 118
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 118
gacatcgtcc tgacacagtc tcctgacagc ctggcagtga gcctgggcga aagggcaacc 60

attaattgta gagcttccga gtccgtcgag tactatggca ctagtctgat gcagtggtac 120

cagcagaagc cagggcagcc ccctaaactg ctgatctatg cagctagcaa cgtggagtcc 180

ggagtcccag accggttctc tggaagtggg tcaggaaccg attttaccct gacaattagc 240

tccctgcagg cagaagacgt ggccgtctac tattgtcagc agagccgcaa ggacccaagc 300

acattcggag gggggaccaa agtggaaatc aag 333

<210> 119
<211> 654
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 119
gacatcgtcc tgacacagtc tcctgacagc ctggcagtga gcctgggcga aagggcaacc 60

attaattgta gagcttccga gtccgtcgag tactatggca ctagtctgat gcagtggtac 120

cagcagaagc cagggcagcc ccctaaactg ctgatctatg cagctagcaa cgtggagtcc 180

ggagtcccag accggttctc tggaagtggg tcaggaaccg attttaccct gacaattagc 240

tccctgcagg cagaagacgt ggccgtctac tattgtcagc agagccgcaa ggacccaagc 300

acattcggag gggggaccaa agtggaaatc aagcggactg ttgctgcacc atctgtcttc 360

atcttcccgc catctgatga gcagttgaaa tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg 420

aataacttct atcccagaga ggccaaagta cagtggaagg tggataacgc cctccaatcg 480

ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc 540

agcaccctga cgctgagcaa agcagactac gagaaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc 600

acccatcagg gcctgagttc accggtgaca aagagcttca acaggggaga gtgt 654

<210> 120
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 120

caggtccagc tggtccagag cggagcagag gtcaaaaagc ccggagcaag cgtgaaggtc 60

tcatgcaaag caagcggata cacatttaca tcatacaaca tgcactgggt caggcaggct 120

ccaggacagg gactggagtg gatcggggac atctaccctg gaaacggcga tactagctat 180

aatcagaagt tcaaaggccg ggccaccatg acagctgaca agtctactag taccgtgtat 240

atggagctga gctccctgcg gtctgaagat accgcagtgt actattgcgc cagagtcggg 300

ggggcatttc ctatggatta ttgggggcag gggactctgg tcactgtctc ctcc 354

<210> 121
<211> 445
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 121

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Gln | Val | Gln | Leu | Val | Gln | Ser | Gly | Ala | Glu | Val | Lys | Lys | Pro | Gly | Ala |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 | | | | | 15 | |
| Ser | Val | Lys | Val | Ser | Cys | Lys | Ala | Ser | Gly | Tyr | Thr | Phe | Thr | Ser | Tyr |
| | | | 20 | | | | | 25 | | | | | 30 | | |
| Asn | Met | His | Trp | Val | Arg | Gln | Ala | Pro | Gly | Gln | Gly | Leu | Glu | Trp | Ile |
| | | 35 | | | | | 40 | | | | | 45 | | | |
| Gly | Asp | Ile | Tyr | Pro | Gly | Asn | Gly | Asp | Thr | Ser | Tyr | Asn | Gln | Lys | Phe |
| | 50 | | | | | 55 | | | | | 60 | | | | |
| Lys | Gly | Arg | Ala | Thr | Met | Thr | Ala | Asp | Lys | Ser | Thr | Ser | Thr | Val | Tyr |
| 65 | | | | | 70 | | | | | 75 | | | | | 80 |
| Met | Glu | Leu | Ser | Ser | Leu | Arg | Ser | Glu | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr | Tyr | Cys |
| | | | | 85 | | | | | 90 | | | | | 95 | |
| Ala | Arg | Val | Gly | Gly | Ala | Phe | Pro | Met | Asp | Tyr | Trp | Gly | Gln | Gly | Thr |
| | | | 100 | | | | | 105 | | | | | 110 | | |
| Leu | Val | Thr | Val | Ser | Ser | Ala | Ser | Thr | Lys | Gly | Pro | Ser | Val | Phe | Pro |
| | | 115 | | | | | 120 | | | | | 125 | | | |

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Glu
245 250 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
290 295 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305 310 315 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
340 345 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 122
<211> 1335
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 122
caggtccagc tggtccagag cggagcagag gtcaaaaagc ccggagcaag cgtgaaggtc 60

tcatgcaaag caagcggata cacatttaca tcatacaaca tgcactgggt caggcaggct 120

ccaggacagg gactggagtg gatcggggac atctaccctg gaaacggcga tactagctat 180

aatcagaagt tcaaaggccg ggccaccatg acagctgaca agtctactag taccgtgtat 240

atggagctga gctccctgcg gtctgaagat accgcagtgt actattgcgc cagagtcggg 300

ggggcatttc ctatggatta ttgggggcag gggactctgg tcactgtctc ctccgctagc 360

accaagggcc catccgtctt ccccctggcg ccctgctcca ggagcacctc cgagagcaca 420

gccgccctgg gctgcctggt caaggactac ttccccgaac cggtgacggt gtcgtggaac 480

tcaggcgccc tgaccagcgg cgtgcacacc ttcccggctg tcctacagtc ctcaggactc 540

tactccctca gcagcgtggt gaccgtgccc tccagcagct tgggcacgaa gacctacacc 600

tgcaacgtag atcacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agagagttga gtccaaatat 660

ggtcccccat gcccaccatg cccagcacct gagttcctgg ggggaccatc agtcttcctg 720

ttcccccccaa aacccaagga cactctcatg atctcccgga cccctgaggt cacgtgcgtg 780

gtggtggacg tgagccagga agaccccgag gtccagttca actggtacgt ggatggcgtg 840

gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg gaggagcagt tcaacagcac gtaccgtgtg 900

gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac tggctgaacg gcaaggagta caagtgcaag 960

gtctccaaca aaggcctccc gtcctccatc gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag 1020

ccccgagagc cacaggtgta caccctgccc ccatcccagg aggagatgac caagaaccag 1080

gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc taccccagcg acatcgccgt ggagtgggag 1140

agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc 1200

tccttcttcc tctacagcag gctaaccgtg gacaagagca ggtggcagga ggggaatgtc 1260

ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg cacaaccact acacacagaa gagcctctcc 1320

ctgtctctgg gtaaa 1335

<210> 123
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 123
gacatcgtcc tgacacagtc tcctgacagc ctggcagtga gcctgggcga aagggcaacc 60

attaattgta gagcttccga gtccgtcgag tactatggca ctagtctgat gcagtggtac 120

cagcagaagc cagggcagcc ccctaaactg ctgatctatg cagctagcaa cgtggagtcc 180

ggagtcccag accggttctc tggaagtggg tcaggaaccg attttaccct gacaattagc 240

tccctgcagg cagaagacgt ggccgtctac ttttgtcagc agagccgcaa ggacccaagc 300

acattcggag gggggaccaa agtggaaatc aag 333

<210> 124
<211> 654

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 124
gacatcgtcc tgacacagtc tcctgacagc ctggcagtga gcctgggcga aagggcaacc 60

attaattgta gagcttccga gtccgtcgag tactatggca ctagtctgat gcagtggtac 120

cagcagaagc cagggcagcc ccctaaactg ctgatctatg cagctagcaa cgtggagtcc 180

ggagtcccag accggttctc tggaagtggg tcaggaaccg attttaccct gacaattagc 240

tccctgcagg cagaagacgt ggccgtctac ttttgtcagc agagccgcaa ggacccaagc 300

acattcggag gggggaccaa agtggaaatc aagcggactg ttgctgcacc atctgtcttc 360

atcttcccgc catctgatga gcagttgaaa tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg 420

aataacttct atcccagaga ggccaaagta cagtggaagg tggataacgc cctccaatcg 480

ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc 540

agcaccctga cgctgagcaa agcagactac gagaaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc 600

acccatcagg gcctgagttc accggtgaca aagagcttca acaggggaga gtgt 654

<210> 125
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 125
gcaatacagt tgacacagag tccttcaagt ttgtccgctt ccgttggcga ccgagtgaca 60

atcacctgta gagcatccga gtcagtggag tattatggca ctagcctgat gcagtggtat 120

cagcaaaagc cagggaaagc cccaaagctg ctgatatatg ccgcgagtaa cgtcgagtca 180

ggggtgccat caagattctc cggttccggg tccggaaccg acttcacact gaccatctct 240

tcccttcagc cagaggactt cgctacgtac ttttgccagc agtcacggaa agatccctct 300

actttcggag gtgggacaaa agtcgaaatt aaa 333

<210> 126
<211> 654
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 126
gcaatacagt tgacacagag tccttcaagt ttgtccgctt ccgttggcga ccgagtgaca 60
atcacctgta gagcatccga gtcagtggag tattatggca ctagcctgat gcagtggtat 120
cagcaaaagc cagggaaagc cccaaagctg ctgatatatg ccgcgagtaa cgtcgagtca 180
ggggtgccat caagattctc cggttccggg tccggaaccg acttcacact gaccatctct 240
tcccttcagc cagaggactt cgctacgtac ttttgccagc agtcacggaa agatccctct 300
actttcggag gtgggacaaa agtcgaaatt aaacgtacgg tggcagctcc gtctgttttc 360
atctttccac ctagcgacga gcaactcaaa agtggtacag catccgtggt ttgtctgctg 420
aacaattttt accccaggga ggctaaggtc cagtggaaag tcgataacgc tcttcagtct 480
ggcaacagtc aggagagcgt cacagagcag gactctaagg atagcactta tagtctgtcc 540
tccacgctga cactgtctaa agcggattat gagaagcaca aggtttacgc ctgtgaggta 600
acgcaccaag gactctcctc cccagttacc aaatctttca acagaggaga atgt 654

<210> 127
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 127
gagattgttc ttacgcaaag tcccgccaca cttagtttgt caccaggaga gcgcgccacc 60
ctgagctgca gagcttcaga gagtgtggaa tactacggca catccctgat gcagtggtat 120
cagcagaaac caggacaggc tcctcggctg ctgatctacg cagccagcaa cgtcgagtcc 180
ggcattccag ccagattttc tgggtcagga tctggaactg actttacact gacaatctcc 240
agcctggaac ccgaggacat tgctgtgtat ttttgtcaac agtcccggaa ggaccccagt 300

acctttggag gtggaaccaa ggtagagata aag 333

<210> 128
<211> 654
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 128
gagattgttc ttacgcaaag tcccgccaca cttagtttgt caccaggaga gcgcgccacc 60
ctgagctgca gagcttcaga gagtgtggaa tactacggca catccctgat gcagtggtat 120
cagcagaaac caggacaggc tcctcggctg ctgatctacg cagccagcaa cgtcgagtcc 180
ggcattccag ccagattttc tgggtcagga tctggaactg actttacact gacaatctcc 240
agcctggaac ccgaggacat tgctgtgtat ttttgtcaac agtcccggaa ggaccccagt 300
acctttggag gtggaaccaa ggtagagata aagcgtacgg tggcagctcc gtctgttttc 360
atctttccac ctagcgacga gcaactcaaa agtggtacag catccgtggt ttgtctgctg 420
aacaattttt accccaggga ggctaaggtc cagtggaaag tcgataacgc tcttcagtct 480
ggcaacagtc aggagagcgt cacagagcag gactctaagg atagcactta tagtctgtcc 540
tccacgctga cactgtctaa agcggattat gagaagcaca aggtttacgc ctgtgaggta 600
acgcaccaag gactctcctc cccagttacc aaatctttca acagaggaga atgt 654

<210> 129
<211> 301
<212> PRT
<213> 智人

<400> 129
Met Phe Ser His Leu Pro Phe Asp Cys Val Leu Leu Leu Leu Leu
1 5 10 15

Leu Leu Thr Arg Ser Ser Glu Val Glu Tyr Arg Ala Glu Val Gly Gln
20 25 30

Asn Ala Tyr Leu Pro Cys Phe Tyr Thr Pro Ala Ala Pro Gly Asn Leu
35 40 45

Val Pro Val Cys Trp Gly Lys Gly Ala Cys Pro Val Phe Glu Cys Gly
50 55 60

Asn Val Val Leu Arg Thr Asp Glu Arg Asp Val Asn Tyr Trp Thr Ser
65 70 75 80

Arg Tyr Trp Leu Asn Gly Asp Phe Arg Lys Gly Asp Val Ser Leu Thr
85 90 95

Ile Glu Asn Val Thr Leu Ala Asp Ser Gly Ile Tyr Cys Cys Arg Ile
100 105 110

Gln Ile Pro Gly Ile Met Asn Asp Glu Lys Phe Asn Leu Lys Leu Val
115 120 125

Ile Lys Pro Ala Lys Val Thr Pro Ala Pro Thr Arg Gln Arg Asp Phe
130 135 140

Thr Ala Ala Phe Pro Arg Met Leu Thr Thr Arg Gly His Gly Pro Ala
145 150 155 160

Glu Thr Gln Thr Leu Gly Ser Leu Pro Asp Ile Asn Leu Thr Gln Ile
165 170 175

Ser Thr Leu Ala Asn Glu Leu Arg Asp Ser Arg Leu Ala Asn Asp Leu
180 185 190

Arg Asp Ser Gly Ala Thr Ile Arg Ile Gly Ile Tyr Ile Gly Ala Gly
195 200 205

Ile Cys Ala Gly Leu Ala Leu Ala Leu Ile Phe Gly Ala Leu Ile Phe
210 215 220

Lys Trp Tyr Ser His Ser Lys Glu Lys Ile Gln Asn Leu Ser Leu Ile
225 230 235 240

Ser Leu Ala Asn Leu Pro Pro Ser Gly Leu Ala Asn Ala Val Ala Glu
245 250 255

Gly Ile Arg Ser Glu Glu Asn Ile Tyr Thr Ile Glu Glu Asn Val Tyr
260 265 270

Glu Val Glu Glu Pro Asn Glu Tyr Tyr Cys Tyr Val Ser Ser Arg Gln
275 280 285

Gln Pro Ser Gln Pro Leu Gly Cys Arg Phe Ala Met Pro
290 295 300

<210> 130
<211> 135
<212> PRT
<213> 智人

<400> 130
Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
1 5 10 15

Gly Ser Thr Gly Ser Glu Val Glu Tyr Arg Ala Glu Val Gly Gln Asn
20 25 30

Ala Tyr Leu Pro Cys Phe Tyr Thr Pro Ala Ala Pro Gly Asn Leu Val
35 40 45

Pro Val Cys Trp Gly Lys Gly Ala Cys Pro Val Phe Glu Cys Gly Asn
50 55 60

Val Val Leu Arg Thr Asp Glu Arg Asp Val Asn Tyr Trp Thr Ser Arg
65 70 75 80

Tyr Trp Leu Asn Gly Asp Phe Arg Lys Gly Asp Val Ser Leu Thr Ile
85 90 95

Glu Asn Val Thr Leu Ala Asp Ser Gly Ile Tyr Cys Cys Arg Ile Gln
100 105 110

Ile Pro Gly Ile Met Asn Asp Glu Lys Phe Asn Leu Lys Leu Val Ile
115 120 125

Lys His His His His His His
130 135

<210> 131
<211> 225
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 131

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Gln | Val | Gln | Leu | Val | Gln | Ser | Gly | Ala | Glu | Val | Lys | Lys | Pro | Gly | Ala |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 | | | | | | 15 |
| Ser | Val | Lys | Val | Ser | Cys | Lys | Ala | Ser | Gly | Tyr | Thr | Phe | Thr | Ser | Tyr |
| | | | 20 | | | | | 25 | | | | | 30 | | |
| Asn | Met | His | Trp | Val | Arg | Gln | Ala | Pro | Gly | Gln | Gly | Leu | Glu | Trp | Ile |
| | | 35 | | | | | 40 | | | | | 45 | | | |
| Gly | Asp | Ile | Tyr | Pro | Gly | Gln | Gly | Asp | Thr | Ser | Tyr | Asn | Gln | Lys | Phe |
| | 50 | | | | | 55 | | | | | 60 | | | | |
| Lys | Gly | Arg | Ala | Thr | Met | Thr | Ala | Asp | Lys | Ser | Thr | Ser | Thr | Val | Tyr |
| 65 | | | | | 70 | | | | | 75 | | | | | 80 |
| Met | Glu | Leu | Ser | Ser | Leu | Arg | Ser | Glu | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr | Tyr | Cys |
| | | | | 85 | | | | | 90 | | | | | 95 | |
| Ala | Arg | Val | Gly | Gly | Ala | Phe | Pro | Met | Asp | Tyr | Trp | Gly | Gln | Gly | Thr |
| | | | 100 | | | | | 105 | | | | | 110 | | |
| Leu | Val | Thr | Val | Ser | Ser | Ala | Ser | Thr | Lys | Gly | Pro | Ser | Val | Phe | Pro |
| | | 115 | | | | | 120 | | | | | 125 | | | |
| Leu | Ala | Pro | Ser | Ser | Lys | Ser | Thr | Ser | Gly | Gly | Thr | Ala | Ala | Leu | Gly |
| | 130 | | | | | 135 | | | | | 140 | | | | |
| Cys | Leu | Val | Lys | Asp | Tyr | Phe | Pro | Glu | Pro | Val | Thr | Val | Ser | Trp | Asn |
| 145 | | | | | 150 | | | | | 155 | | | | | 160 |
| Ser | Gly | Ala | Leu | Thr | Ser | Gly | Val | His | Thr | Phe | Pro | Ala | Val | Leu | Gln |
| | | | | 165 | | | | | 170 | | | | | 175 | |
| Ser | Ser | Gly | Leu | Tyr | Ser | Leu | Ser | Ser | Val | Val | Thr | Val | Pro | Ser | Ser |
| | | | 180 | | | | | 185 | | | | | 190 | | |

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His
225

<210> 132
<211> 218
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 132
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

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

Gly Thr Ser Leu Met Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

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

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

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 133
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成6xHis標記」

<400> 133
His His His His His His
1 5

<210> 134
<211> 98
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 134
Gln Ala Tyr Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys 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

<210> 135
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 135
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

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

Gly Thr Ser Leu Met Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60

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

Pro Val Glu Glu Asp Asp Ile Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Arg
85 90 95

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

<210> 136
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 136
Gly Ala Cys Pro Val Phe
1 5

<210> 137
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 137
Asn Asp Glu Lys Phe Asn Leu Lys Leu
1 5

<210> 138
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 138
Ile Met Asn Asp
1

<210> 139
<211> 114

<212> PRT
<213> 智人

<400> 139
Ser Glu Val Glu Tyr Arg Ala Glu Val Gly Gln Asn Ala Tyr Leu Pro
1 5 10 15

Cys Phe Tyr Thr Pro Ala Ala Pro Gly Asn Leu Val Pro Val Cys Trp
20 25 30

Gly Lys Gly Ala Cys Pro Val Phe Glu Cys Gly Asn Val Val Leu Arg
35 40 45

Thr Asp Glu Arg Asp Val Asn Tyr Trp Thr Ser Arg Tyr Trp Leu Asn
50 55 60

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

Leu Ala Asp Ser Gly Ile Tyr Cys Cys Arg Ile Gln Ile Pro Gly Ile
85 90 95

Met Asn Asp Glu Lys Phe Asn Leu Lys Leu Val Ile Lys Pro Ala Lys
100 105 110

Val Thr

<210> 140
<211> 21
<212> PRT
<213> 智人

<400> 140
Thr Pro Ala Ala Pro Gly Asn Leu Val Pro Val Cys Trp Gly Lys Gly
1 5 10 15

Ala Cys Pro Val Phe
20

<210> 141
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<400> 141
Arg Asp Val Asn Tyr
1 5

<210> 142
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 142
Glu Lys Phe Asn Leu Lys Leu
1 5

# 申請專利範圍

1. 一種能夠結合至人類T細胞免疫球蛋白域及黏蛋白域3 (TIM-3)的經分離抗體分子，包含：

(a) 重鏈可變區(VH)，其包含選自SEQ ID NO: 9之VHCDR1胺基酸序列、VHCDR2胺基酸序列SEQ ID NO: 10及VHCDR3胺基酸序列SEQ ID NO: 5；及輕鏈可變區(VL)，其包含VLCDR1胺基酸序列SEQ ID NO: 12、VLCDR2胺基酸序列SEQ ID NO: 13及VLCDR3胺基酸序列SEQ ID NO: 14；

(b) VH，其包含選自SEQ ID NO: 3之VHCDR1胺基酸序列、VHCDR2胺基酸序列SEQ ID NO: 4及VHCDR3胺基酸序列SEQ ID NO: 5；及VL，其包含VLCDR1胺基酸序列SEQ ID NO: 6、VLCDR2胺基酸序列SEQ ID NO: 7及VLCDR3胺基酸序列SEQ ID NO: 8；

(c) VH，其包含選自SEQ ID NO: 9之VHCDR1胺基酸序列、VHCDR2胺基酸序列SEQ ID NO: 25及VHCDR3胺基酸序列SEQ ID NO: 5；及VL，其包含VLCDR1胺基酸序列SEQ ID NO: 12、VLCDR2胺基酸序列SEQ ID NO: 13及VLCDR3胺基酸序列SEQ ID NO: 14；

(d) VH，其包含選自SEQ ID NO: 3之VHCDR1胺基酸序列、VHCDR2胺基酸序列SEQ ID NO: 24及VHCDR3胺基酸序列SEQ ID NO: 5；及VL，其包含VLCDR1胺基酸序列SEQ ID NO: 6、VLCDR2胺基酸序列SEQ ID NO: 7及VLCDR3胺基酸序列SEQ ID NO: 8；

(e) VH，其包含選自SEQ ID NO: 9之VHCDR1胺基酸序列、VHCDR2胺基酸序列SEQ ID NO: 31及VHCDR3胺基酸序列SEQ

ID NO: 5；及VL，其包含VLCDR1胺基酸序列SEQ ID NO: 12、VLCDR2胺基酸序列SEQ ID NO: 13及VLCDR3胺基酸序列SEQ ID NO: 14；或

(f) VH，其包含選自SEQ ID NO: 3之VHCDR1胺基酸序列、VHCDR2胺基酸序列SEQ ID NO: 30及VHCDR3胺基酸序列SEQ ID NO: 5；及VL，其包含VLCDR1胺基酸序列SEQ ID NO: 6、VLCDR2胺基酸序列SEQ ID NO: 7及VLCDR3胺基酸序列SEQ ID NO: 8。

2. 如請求項1之抗體分子，其中該抗體分子為人類化抗體分子及/或單特異性抗體或雙特異性抗體分子。

3. 如請求項1或2之抗體分子，其中該抗體分子具有針對TIM-3之第一結合特異性及針對PD-1、LAG-3、CEACAM-1、CEACAM-5、PD-L1或PD-L2之第二結合特異性；及/或其中該抗體分子包含抗體之抗原結合片段、半抗體或半抗體之抗原結合片段。

4. 如請求項1或2之抗體分子，其為Fab、F(ab')2、Fv或單鏈Fv片段(scFv)；或其包含

重鏈恆定區，其選自IgG1、IgG2、IgG3及IgG4，及/或

輕鏈恆定區，其選自κ或λ之輕鏈恆定區。

5. 如請求項1或2之抗體分子，其包含：

重鏈可變域，其包含選自SEQ ID NO: 1、16、26、32、36、44、48、52、60、68、72、76、80、84、92或100之胺基酸序列，或與SEQ ID NO: 1、16、26、32、36、44、48、52、60、68、72、76、80、84、92或100中之任一者至少85%一致的胺基酸序列；及/或

輕鏈可變域，其包含選自SEQ ID NO: 2、20、40、56、64、88、96或104之胺基酸序列，或與SEQ ID NO: 2、20、40、56、

64、88、96或104中之任一者至少85%一致的胺基酸序列。

6. 如請求項1或2之抗體分子，其包含：

重鏈可變域，其包含選自SEQ ID NO: 1、16、26、32、36、44、48、52、60、68、72、76、80、84、92或100之胺基酸序列；及/或

輕鏈可變域，其包含選自SEQ ID NO: 2、20、40、56、64、88、96或104的胺基酸序列。

7. 如請求項1或2之抗體分子，其包含：

重鏈，其包含選自SEQ ID NO: 18、121、28、34、38、116、46、50、54、62、70、74、78、82、86、94或102之胺基酸序列；及/或

輕鏈，其包含選自SEQ ID NO: 22、42、58、66、90、98或106之胺基酸序列。

8. 如請求項1或2之抗體分子，其包含：

(a) 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 1的重鏈可變域及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 2的輕鏈可變域；

(b) 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 16的重鏈可變域及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 20的輕鏈可變域；

(c) 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 26的重鏈可變域及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 20的輕鏈可變域；

(d) 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 32的重鏈可變域及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 20的輕鏈可變域；

(e) 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 36的重鏈可變域及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 40的輕鏈可變域；

(f) 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 44的重鏈可變域及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 40的輕鏈可變域；

(g) 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 48的重鏈可變域及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 40的輕鏈可變域；

(h) 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 36的重鏈可變域及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 20的輕鏈可變域；

(i) 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 16的重鏈可變域及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 40的輕鏈可變域；

(j) 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 52的重鏈可變域及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 56的輕鏈可變域；

(k) 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 60的重鏈可變域及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 56的輕鏈可變域；

(l) 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 52的重鏈可變域及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 64的輕鏈可變域；

(m) 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 60的重鏈可變域及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 64的輕鏈可變域；

(n) 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 68的重鏈可變域及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 64的輕鏈可變域；

(o) 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 72的重鏈可變域及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 64的輕鏈可變域；

(p) 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 76的重鏈可變域及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 56的輕鏈可變域；

(q) 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 80的重鏈可變域及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 56的輕鏈可變域；

(r) 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 68的重鏈可變域及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 56的輕鏈可變域；

(s) 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 72的重鏈可變域及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 56的輕鏈可變域；

(t) 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 76的重鏈可變域及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 64的輕鏈可變域；

(u) 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 80的重鏈可變域及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 64的輕鏈可變域；

(v) 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 84的重鏈可變域及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 88的輕鏈可變域；

(w) 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 92的重鏈可變域及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 96的輕鏈可變域；或

(x) 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 100的重鏈可變域及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 104的輕鏈可變域。

9. 如請求項1或2之抗體分子，其包含：

(a) 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 18之重鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 22之輕鏈；

(b) 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 28之重鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 22之輕鏈；

(c) 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 34之重鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 22之輕鏈；

(d) 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 38之重鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 42之輕鏈；

(e) 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 46之重鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 42之輕鏈；

(f) 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 50之重鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 42之輕鏈；

(g) 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 116之重鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 22之輕鏈；

(h) 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 121之重鏈及包含胺基酸序列

SEQ ID NO: 42之輕鏈；

(i) 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 54之重鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 58之輕鏈；

(j) 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 62之重鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 58之輕鏈；

(k) 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 54之重鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 66之輕鏈；

(l) 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 62之重鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 66之輕鏈；

(m) 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 70之重鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 66之輕鏈；

(n) 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 74之重鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 66之輕鏈；

(o) 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 78之重鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 58之輕鏈；

(p) 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 82之重鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 58之輕鏈；

(q) 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 70之重鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 58之輕鏈；

(r) 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 74之重鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 58之輕鏈；

(s) 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 78之重鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 66之輕鏈；

(t) 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 82之重鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 66之輕鏈；

(u) 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 86之重鏈及包含胺基酸序列

SEQ ID NO: 90之輕鏈；

(v) 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 94之重鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 98之輕鏈；或

(w) 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 102之重鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 106之輕鏈。

10. 如請求項1或2之抗體分子，其包含：

(a) 在SEQ ID NO: 108或110之根據EU編號之位置228或位置108具有突變的人類IgG4重鏈恆定區，及κ輕鏈恆定區；

(b) 在SEQ ID NO: 108或110之根據EU編號之位置228或位置108具有絲胺酸突變為脯胺酸的人類IgG4重鏈恆定區，及κ輕鏈恆定區；

(c) 在SEQ ID NO: 112之根據EU編號之位置297或位置180具有天冬醯胺酸突變為丙胺酸的人類IgG1重鏈恆定區，及κ輕鏈恆定區；

(d) 在SEQ ID NO: 113之根據EU編號之位置265或位置148具有天冬胺酸突變為丙胺酸及在SEQ ID NO: 113之根據EU編號之位置329或位置212具有脯胺酸突變為丙胺酸的人類IgG1重鏈恆定區，及κ輕鏈恆定區；或

(e) 在SEQ ID NO: 114之根據EU編號之位置234或位置117具有白胺酸突變為丙胺酸及在SEQ ID NO: 114之根據EU編號之位置235或位置118具有白胺酸突變為丙胺酸的人類IgG1重鏈恆定區，及κ輕鏈恆定區。

11. 如請求項1或2之抗體分子，其具有以下性質中之一者、二者、三者或所有者：

(a) 能夠以小於約0.5 nM之解離常數($K_D$)結合至人類TIM-3；

(b) 能夠減少：

(i) TIM-3結合至磷脂醯絲胺酸(PtdSer)、HMGB1、CEACAM-1、信號蛋白-4A(Semaphorin 4-A)或其組合，或表現PtdSer、HMGB1、CEACAM-1、信號蛋白-4A或其組合的細胞；或

(ii) PtdSer介導之TIM-3滲透膜；

(c) 能夠增強抗原特異性T細胞反應；或

(d) 結合TIM-3之IgV域。

12. 一種經分離之抗體分子，其結合之抗原決定基與針對人類T細胞免疫球蛋白域及黏蛋白域3 (TIM-3)的單株抗體的抗原決定基相同或重疊，其中該單株抗體包含：

(a) 重鏈可變區(VH)，其包含選自SEQ ID NO: 9之VHCDR1胺基酸序列、VHCDR2胺基酸序列SEQ ID NO: 10及VHCDR3胺基酸序列SEQ ID NO: 5；及輕鏈可變區(VL)，其包含VLCDR1胺基酸序列SEQ ID NO: 12、VLCDR2胺基酸序列SEQ ID NO: 13及VLCDR3胺基酸序列SEQ ID NO: 14；

(b) VH，其包含選自SEQ ID NO: 3之VHCDR1胺基酸序列、VHCDR2胺基酸序列SEQ ID NO: 4及VHCDR3胺基酸序列SEQ ID NO: 5；及VL，其包含VLCDR1胺基酸序列SEQ ID NO: 6、VLCDR2胺基酸序列SEQ ID NO: 7及VLCDR3胺基酸序列SEQ ID NO: 8；

(c) VH，其包含選自SEQ ID NO: 9之VHCDR1胺基酸序列、VHCDR2胺基酸序列SEQ ID NO: 25及VHCDR3胺基酸序列SEQ ID NO: 5；及VL，其包含VLCDR1胺基酸序列SEQ ID NO: 12、VLCDR2胺基酸序列SEQ ID NO: 13及VLCDR3胺基酸序列SEQ ID NO: 14；

(d) VH，其包含選自SEQ ID NO: 3之VHCDR1胺基酸序列、

VHCDR2胺基酸序列SEQ ID NO: 24及VHCDR3胺基酸序列SEQ ID NO: 5；及VL，其包含VLCDR1胺基酸序列SEQ ID NO: 6、VLCDR2胺基酸序列SEQ ID NO: 7及VLCDR3胺基酸序列SEQ ID NO: 8；

(e) VH，其包含選自SEQ ID NO: 9之VHCDR1胺基酸序列、VHCDR2胺基酸序列SEQ ID NO: 31及VHCDR3胺基酸序列SEQ ID NO: 5；及VL，其包含VLCDR1胺基酸序列SEQ ID NO: 12、VLCDR2胺基酸序列SEQ ID NO: 13及VLCDR3胺基酸序列SEQ ID NO: 14；或

(f) VH，其包含選自SEQ ID NO: 3之VHCDR1胺基酸序列、VHCDR2胺基酸序列SEQ ID NO: 30及VHCDR3胺基酸序列SEQ ID NO: 5；及VL，其包含VLCDR1胺基酸序列SEQ ID NO: 6、VLCDR2胺基酸序列SEQ ID NO: 7及VLCDR3胺基酸序列SEQ ID NO: 8，其中

(1)該抗體分子結合至以下中之一者、兩者、三者或所有者：人類TIM-3之與A股之N末端鄰近的兩個殘基(人類TIM-3中之Val24及Glu25)、BC環、CC'環或G股；及

(2)該抗體分子具有以下性質中之一者、兩者、三者、四者、五者、六者、七者或所有者：

(i) 減少TIM-3之PtdSer依賴性膜滲透；

(ii) 減少TIM-3結合至PtdSer、HMGB1或CEACAM-1中之一者、兩者或所有者；

(iii) 不抑制TIM-3結合至半乳糖凝集素-9；

(iv) 與CEACAM-1競爭結合至TIM-3之Cys58、Asn119及Lys122中之一者、兩者或所有者；

(v) 減少TIM-3之Lys122與CEACAM-1之Asn42之間的氫

鍵形成；

(vi) 與PtdSer競爭結合至TIM-3之FG環及CC'環；

(vii) 與HMGB1競爭結合至TIM-3之Glu62；或

(viii) 不與半乳糖凝集素-9競爭結合至TIM-3。

13. 如請求項12之抗體分子，其中該抗體分子進一步結合至以下中之一者、兩者、三者、四者、五者、六者、七者或所有者：

(a) 以下中之一者、兩者、三者或所有者：A股、EF環、F股或FG環；

(b) 以下中之一者、兩者、三者或所有者：A股之N末端的第三殘基(人類TIM-3中之Glu23)、C股、C'C"環或C"股；

(c) 與A股之N末端鄰近的殘基Val24及Glu25中之一或兩者；BC環內之殘基Thr41；G股內之殘基Glu121、Lys122、Phe123、Asn124、Leu125、Lys126、Leu127及Val128中之四者、五者、六者、七者或所有者；及CC'環內之殘基Gly56、Ala57、Cys58、Pro59、Val60及Phe61中之三者、四者、五者或所有者；

(d) 與A股之N末端鄰近的殘基Val24及Glu25；BC環內之殘基Thr41；G股內之殘基Glu121、Lys122、Phe123、Asn124、Leu125、Lys126、Leu127及Val128；及CC'環內之殘基Gly56、Ala57、Cys58、Pro59、Val60及Phe61；

(e) 選自以下之一或多個殘基：A股內之殘基Tyr26、BC環內之殘基Phe39及Tyr40；EF環內之殘基Ser105；F股內之殘基Gly106及Ile107；及FG環內之殘基Asn119及Asp120；

(f) A股內之殘基Tyr26、BC環內之殘基Phe39及Tyr40、EF環內之殘基Ser105、F股內之殘基Gly106及Ile107，及FG環內之殘基Asn119及Asp120；

(g) 選自以下之一或多個殘基：A股之N末端的殘基Glu23；BC環內之殘基Pro42、Ala43、Ala44、Pro45、Gly46、Asn47、Leu48、Val49及Pro50；C股內之殘基Val51、Cys52、Trp53、Gly54及Lys55；C'C"環內之殘基Arg73及Asp74；及C"股中之殘基Val75、Asn76及Tyr77；及/或

(h) A股之N末端的殘基Glu23；BC環內之殘基Pro42、Ala43、Ala44、Pro45、Gly46、Asn47、Leu48、Val49及Pro50；C環內之殘基Val51、Cys52、Trp53、Gly54及Lys55；C'C"股內之殘基Arg73及Asp74；及C"股中之殘基Val75、Asn76及Tyr77。

14. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至13中任一項之經分離之抗體分子及醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或穩定劑。

15. 一種經分離之核酸，其編碼如請求項1至13中任一項之抗體分子之抗體重鏈或輕鏈可變區。

16. 一種編碼重鏈CDR 1至3及/或輕鏈CDR 1至3之經分離之核酸，其中該核酸包含編碼SEQ ID NO: 3至10、12至14、24、25、30或31之核苷酸序列。

17. 如請求項16之核酸，進一步包含：

編碼重鏈可變域之核苷酸序列，其中該核苷酸序列包含SEQ ID NO: 11、17、29、33、37、45、49、53、61、69、73、77、81、85、93、101、115或120中之任一者，或與SEQ ID NO: 11、17、29、33、37、45、49、53、61、69、73、77、81、85、93、101、115或120中之任一者至少85%一致；及/或

編碼輕鏈可變域之核苷酸序列，其中該核苷酸序列包含SEQ ID NO: 15、21、41、57、65、89、97、105、118、123、125或127中之任一者，或與SEQ ID NO: 15、21、41、57、65、89、

97、105、118、123、125或127中之任一者至少85%一致。

18. 如請求項16之核酸，進一步包含：

編碼重鏈之核苷酸序列，其中該核苷酸序列包含SEQ ID NO: 19、29、35、39、47、51、55、63、71、75、79、83、87、95、103、117或122中之任一者，或與SEQ ID NO: 19、29、35、39、47、51、55、63、71、75、79、83、87、95、103、117或122中之任一者至少85%一致；及/或

編碼輕鏈之核苷酸序列，其中該核苷酸序列包含SEQ ID NO: 23、43、59、67、91、99、107、119、124、126或128中之任一者，或與SEQ ID NO: 23、43、59、67、91、99、107、119、124、126或128中之任一者至少85%一致。

19. 一種表現載體，包含如請求項15至18中任一項之核酸。

20. 一種宿主細胞，包含如請求項15至18中任一項之核酸。

21. 一種製備抗體分子或其片段的方法，包含在適於基因表現的條件下培養如請求項20之宿主細胞。

22. 一種偵測生物樣品中TIM-3的方法，包含(i)使該樣品或參考樣品與如請求項1至13中任一項之經分離之抗體分子在允許該抗體分子與TIM-3多肽交互作用的條件下接觸；及(ii)偵測該抗體分子與該樣品之間複合物的形成，或該抗體分子及該參考樣品之間複合物的形成。

23. 如請求項1、2、12或13之抗體分子，供刺激個體之免疫反應或治療個體之癌症或感染性疾病之用。

24. 如請求項14之醫藥組合物，其用於刺激個體之免疫反應或治療個體之癌症或感染性疾病。

25. 一種如請求項1至13中任一項之抗體分子或如請求項14之醫藥組合物的用途，其係用於製造供刺激免疫反應或治療個體之癌症

或感染性疾病的藥劑。

26. 如請求項25之用途，其中該癌症係選自實體腫瘤、肺癌、黑色素瘤、腎癌、肝癌、前列腺癌、乳癌、頭頸癌、結腸直腸癌、胰臟癌、腦癌、血液學癌症或該癌症之轉移性病變。

27. 如請求項26之用途，其中：

(a) 該肺癌係選自非小細胞肺癌(NSCLC)、肺腺癌、鱗狀細胞肺癌瘤(carcinoma)或小細胞肺癌；

(b) 該黑色素瘤係選自晚期黑色素瘤、不可切除性黑色素瘤、轉移性黑色素瘤、具有BRAF突變的黑色素瘤、具有NRAS突變的黑色素瘤、皮膚黑色素瘤或眼內黑色素瘤；

(c) 該腎癌係選自腎細胞癌瘤(RCC)、轉移性腎細胞癌瘤、透明細胞腎細胞癌瘤(CCRCC)、腎透明細胞癌瘤或腎乳突狀細胞癌瘤；或

(d) 該血液學癌症係選自淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、骨髓瘤或白血病。

28. 如請求項25至27中任一項之用途，其中該抗體分子與第二治療劑或程序組合使用。

29. 如請求項28之用途，其中該第二治療劑或程序係選自以下一或多者：化學療法、靶向抗癌療法、溶瘤藥物、細胞毒性劑、基於免疫之療法、細胞激素、手術程序、輻射程序、共刺激分子之活化劑、抑制性分子之抑制劑、疫苗或細胞免疫療法；及/或

其中該抗體分子係與選自以下者組合使用：

(a) 選自以下一或多者之共刺激分子之促效劑：OX40、CD2、CD27、CDS、ICAM-1、LFA-1 (CD11a/CD18)、ICOS (CD278)、4-1BB (CD137)、GITR、CD30、CD40、BAFFR、HVEM、CD7、LIGHT、NKG2C、

SLAMF7、NKp80、CD160、B7-H3或CD83配位體；或

(b) 選自以下一或多者之免疫檢查點分子之抑制劑：PD-1、PD-L1、PD-L2、CTLA-4、LAG-3、CEACAM-1、CEACAM-5、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4或TGFR。

30. 如請求項25至27中任一項之用途，其中該抗體分子係與以下一或多者組合使用：

(a) PD-1抑制劑；

(b) PD-L1抑制劑；

(c) LAG-3抑制劑；

(d) GITR促效劑；

(e) 供治療肺癌之化學療法；

(f) 供治療肺癌之吲哚胺-吡咯2,3-雙加氧酶(IDO)抑制劑；

(g) 供治療肺癌或黑色素瘤之CTLA-4抑制劑；

(h) 供治療肺癌、黑色素瘤或腎癌之MEK抑制劑；

(i) 癌症疫苗；

(j) 以下一或多者：

(i) 基於免疫之療法；

(ii) 靶向劑；

(iii) VEGF酪胺酸激酶抑制劑；

(iv) RNAi抑制劑；或

(v) 供治療腎癌之VEGF信號傳導下游介體之抑制劑；

(k) 供治療肺癌、黑色素瘤或腎癌之奧沙利鉑(oxaliplatin)、甲醯四氫葉酸(leucovorin)或5-FU中之一者、二者或所有者；或

(l) 供治療腎癌之酪胺酸激酶抑制劑。

31. 如請求項30之用途，其中：

(a) 該PD-1抑制劑係抗-PD-1抗體分子或融合蛋白，或選自MDX-1106、Merck 3475、CT-011、AMP-224或AMP-514；

(b) 該PD-L1抑制劑係抗-PD-L1抗體分子或融合蛋白，或選自YW243.55.S70、MPDL3280A、MEDI-4736、MSB-0010718C或MDX-1105；

(c) 該LAG-3抑制劑係抗-LAG-3抗體分子或融合蛋白；

(d) 該GITR促效劑係抗-GITR抗體分子或融合蛋白；

(e) 該化學療法係鉑雙重療法；

(f) 該IDO抑制劑係INCB24360；

(g) 該CTLA-4抑制劑係抗-CTLA-4抗體或伊匹單抗(ipilimumab)或CTLA-4的可溶性配位體，或該抗體分子或醫藥組合物進一步與BRAF抑制劑、維羅非尼(vemurafenib)或達拉菲尼(dabrafenib)組合使用；

(h) 該癌症疫苗係樹突狀細胞腎癌瘤(DC-RCC)疫苗；

(i) (i) 該基於免疫之療法包含介白素-2或干擾素-α；

(ii) 該靶向劑係VEGF抑制劑或抗-VEGF抗體；

(iii) 該VEGF酪胺酸激酶抑制劑係選自舒尼替尼(sunitinib)、索拉非尼(sorafenib)、阿西替尼(axitinib)或帕佐洋尼(pazopanib)；

(iv) 該VEGF信號傳導下游介體之抑制劑係雷帕黴素之哺乳動物標靶(mTOR)之抑制劑、依維莫司(everolimus)或坦羅莫司(temsirolimus)；或

(j) 該酪胺酸激酶抑制劑係阿西替尼。

32. 如請求項25至27中任一項之用途，其中該個體具有或鑑別為具有以下一或多者：

(a) 表現TIM-3之癌症；

(b) PD-L1、CD8或IFN-γ中之一者、兩者或所有者呈陽性之癌症；

(c) PD-L1、CD8及IFN-γ呈三陽性之癌症；或

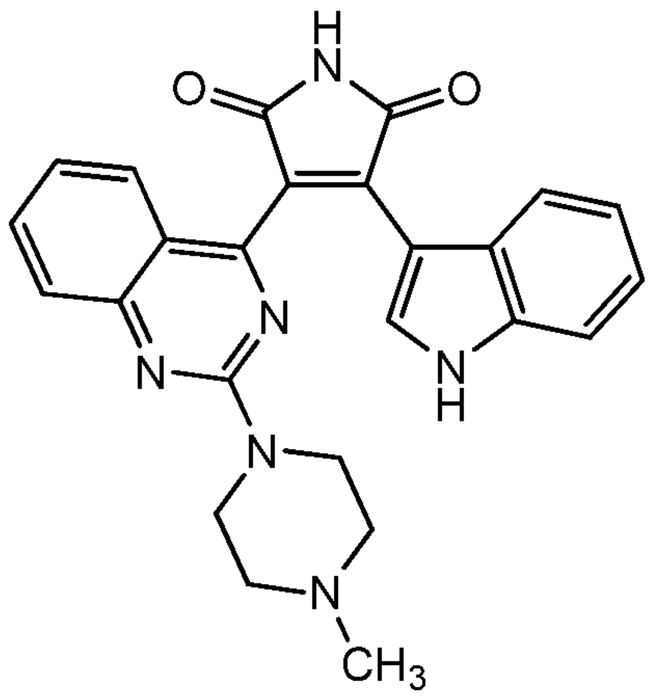
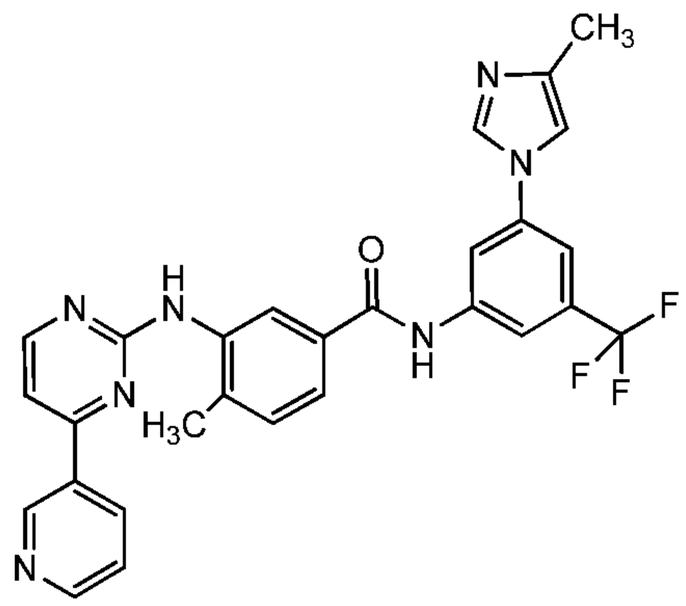
(d) 腫瘤浸潤性淋巴細胞(TIL)為陽性之癌症。

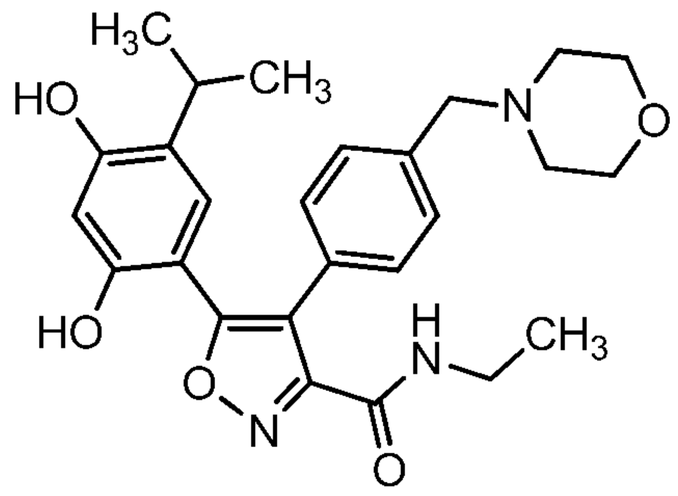
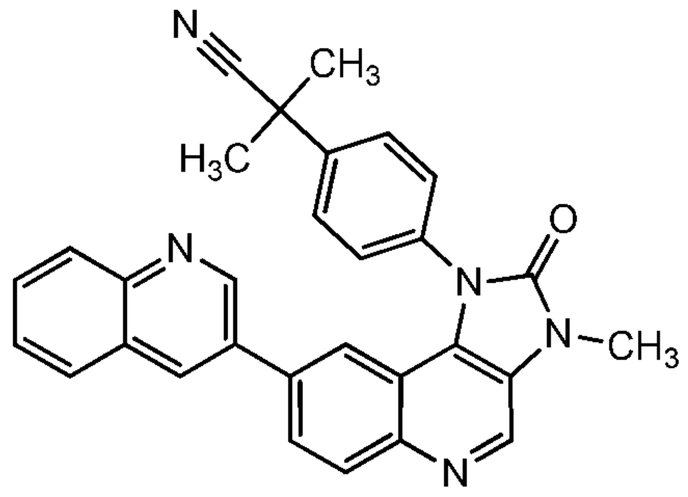
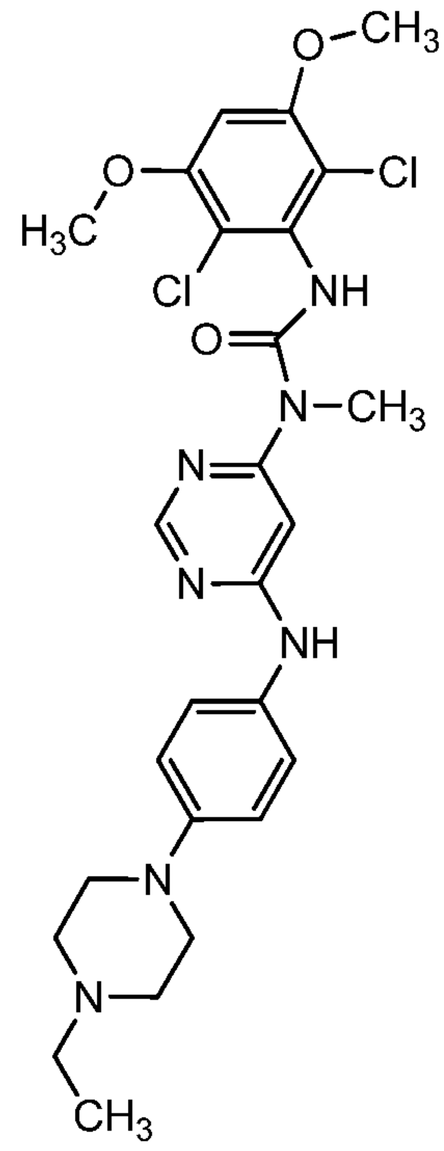
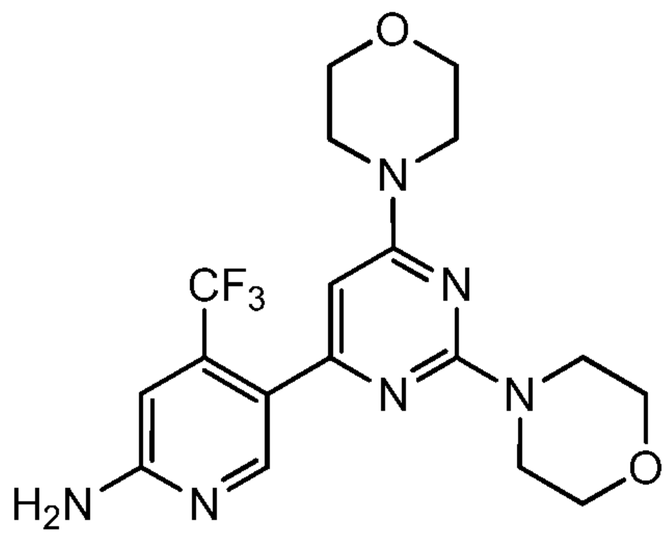
33. 如請求項25至27中任一項之用途，其中該抗體分子係以1至30 mg/kg或1至5 mg/kg之劑量投與，或每週投與一次至每2、3或4週投與一次，或每隔一週投與約10至20 mg/kg之劑量。

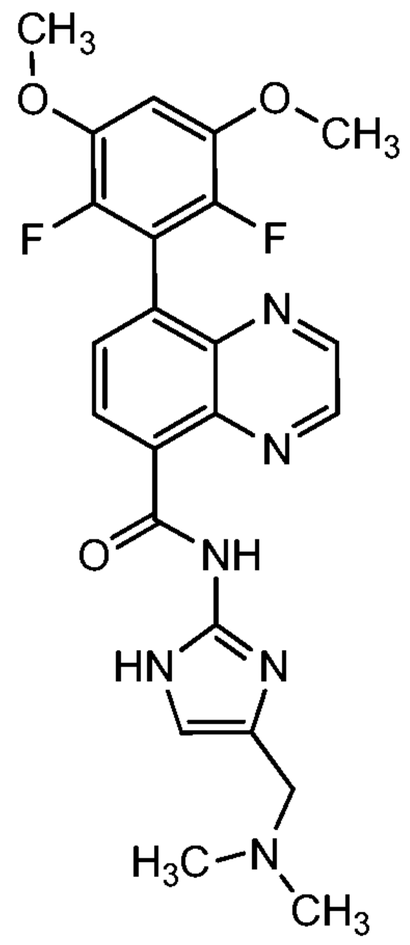
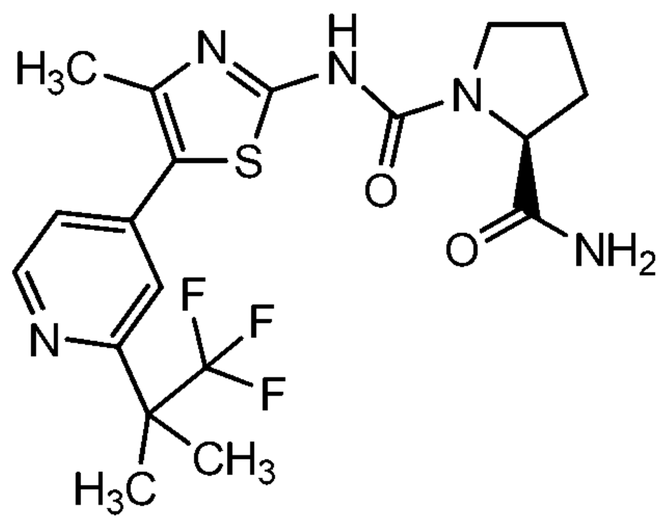
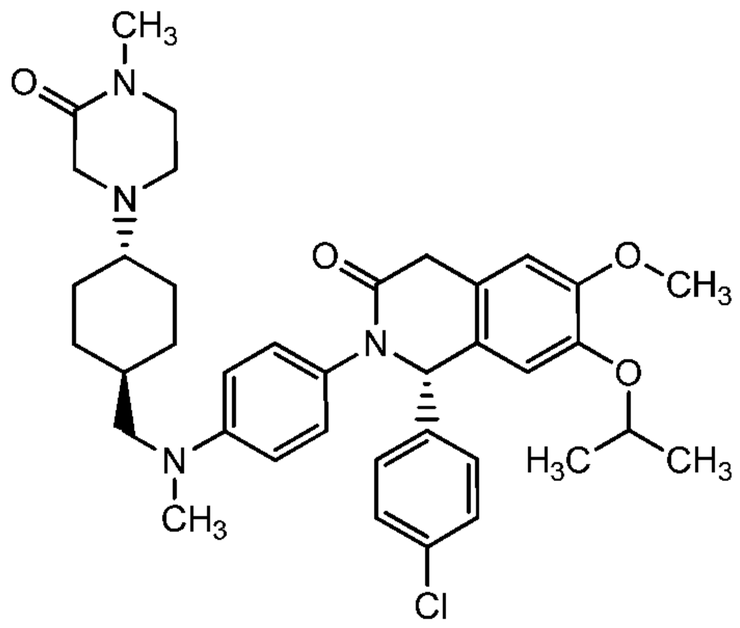
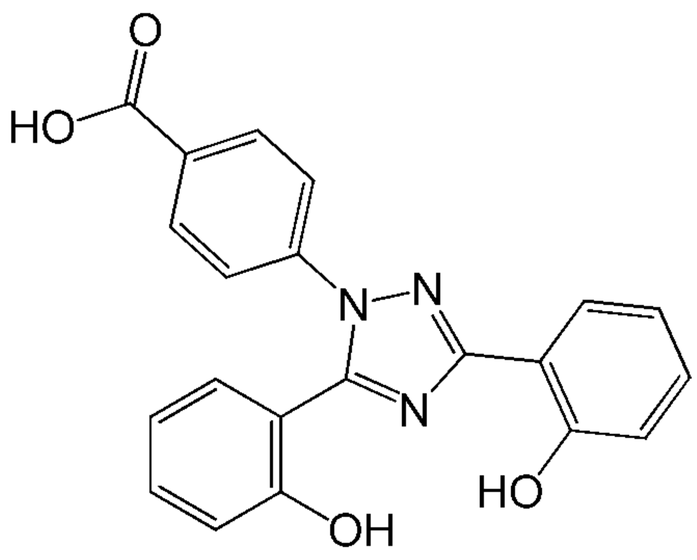
34. 如請求項25至27中任一項之用途，其中該抗體分子或醫藥組合物係與以下一或多者組合使用：1)蛋白激酶C(PKC)抑制劑；2)熱休克蛋白90(HSP90)抑制劑；3)磷酸肌醇3-激酶(PI3K)及/或雷帕黴素標靶(mTOR)之抑制劑；4)細胞色素P450之抑制劑、CYP17抑制劑或17α-羥化酶/C17-20裂解酶抑制劑；5)鐵螯合劑；6)芳香酶抑制劑；7)p53抑制劑或p53/Mdm2相互作用之抑制劑；8)細胞凋亡誘導劑；9)血管生成抑制劑；10)醛固酮合成酶抑制劑；11)平滑化(smoothened，SMO)受體抑制劑；12)促乳素受體(PRLR)抑制劑；13)Wnt信號傳導抑制劑；14)CDK4/6抑制劑；15)纖維母細胞生長因子受體2(FGFR2)/纖維母細胞生長因子受體4(FGFR4)抑制劑；16)巨噬細胞群落刺激因子(M-CSF)之抑制劑；17)c-KIT、組織胺釋放、Flt3或FLK2/STK1或PKC中之一或多者之抑制劑；18)VEGFR-2或FLK-1/KDR、PDGFRβ、c-KIT或Raf激酶C中之一或多者之抑制劑；19)生長抑素(somatostatin)促效劑及/或生長激素釋放抑制劑；20)退行性淋巴瘤激酶(ALK)抑制劑；21)胰島素樣生長因子1受體(IGF-1R)抑制劑；22)P-醣蛋白1抑制劑；23)血管內皮生長因子受體(VEGFR)抑制劑；24)BCR-ABL激酶抑制劑；25)FGFR抑制劑；26)CYP11B2抑制劑；27)HDM2抑

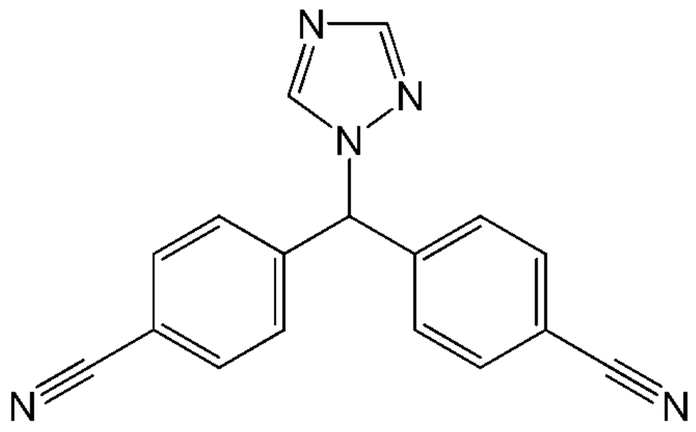
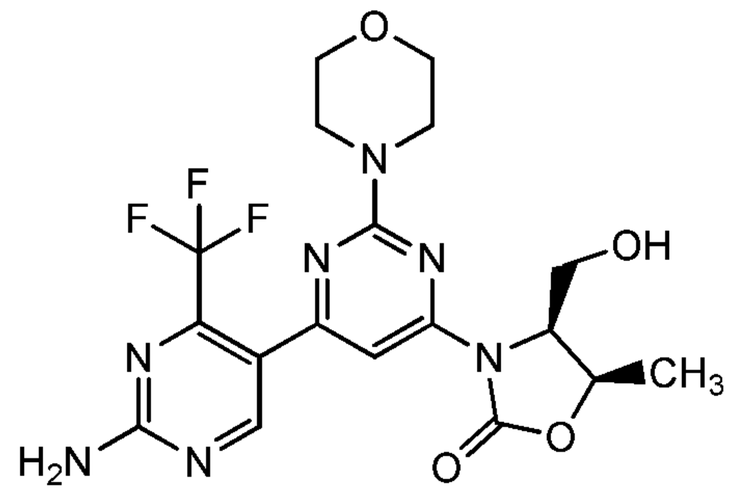
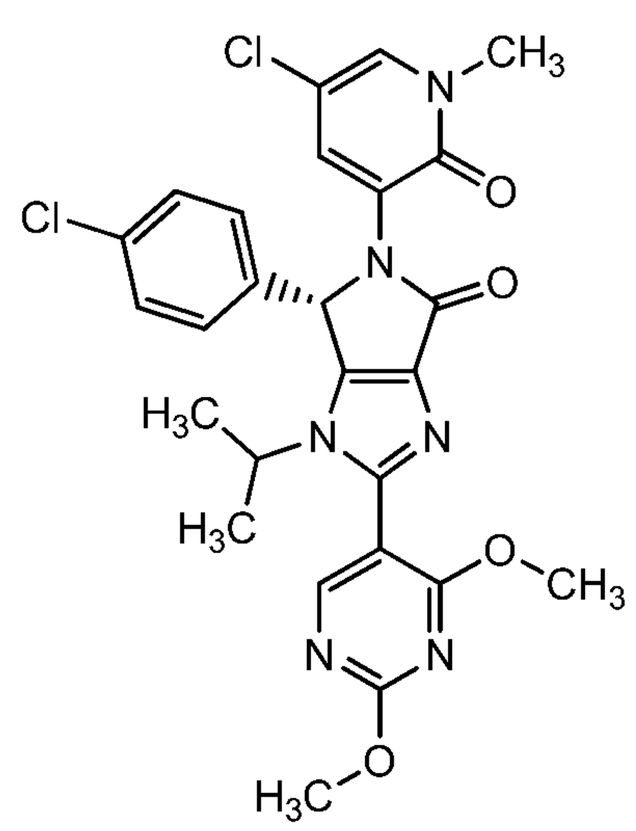
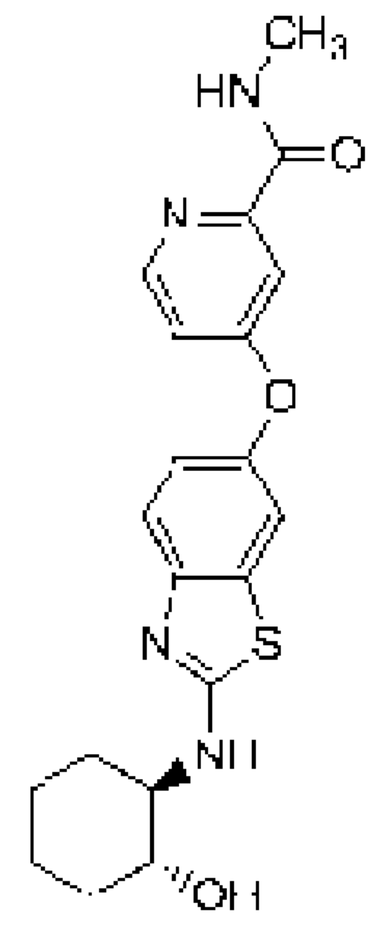
制劑或HDM2-p53相互作用之抑制劑；28)酪胺酸激酶抑制劑；29)c-MET抑制劑；30)JAK抑制劑；31)DAC抑制劑；32)11β-羥化酶抑制劑；33)IAP抑制劑；34)PIM激酶抑制劑；35)箭豬(Porcupine)抑制劑；36)BRAF、BRAF V600E或野生型BRAF之抑制劑；37)HER3抑制劑；38)MEK抑制劑；或39)脂質激酶抑制劑。

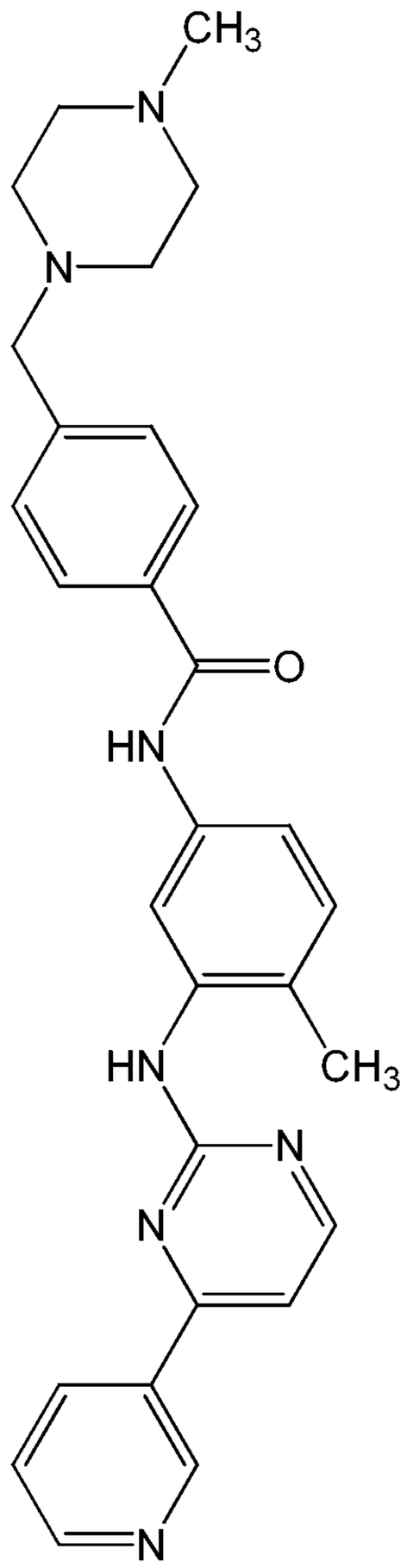
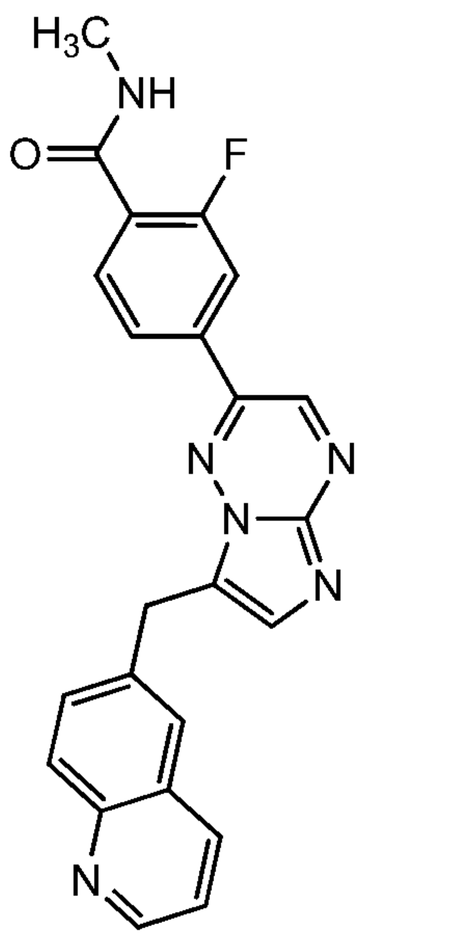
35. 如請求項25至27中任一項之用途，其中該抗體分子或醫藥組合物與下表所示化合物中之一或多者組合使用：

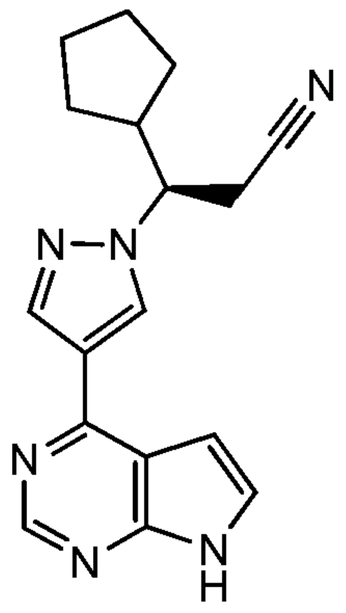
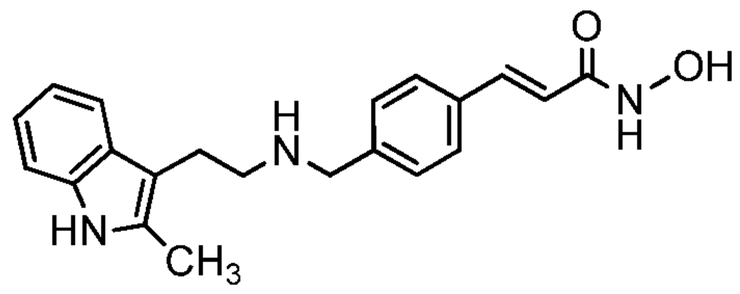
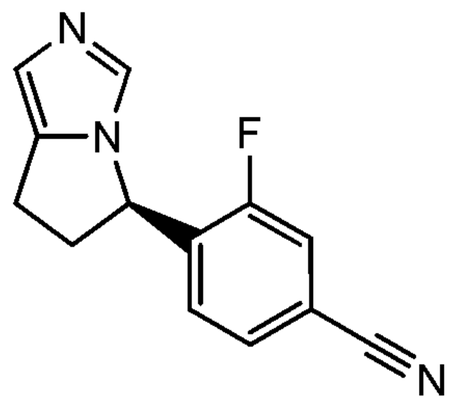
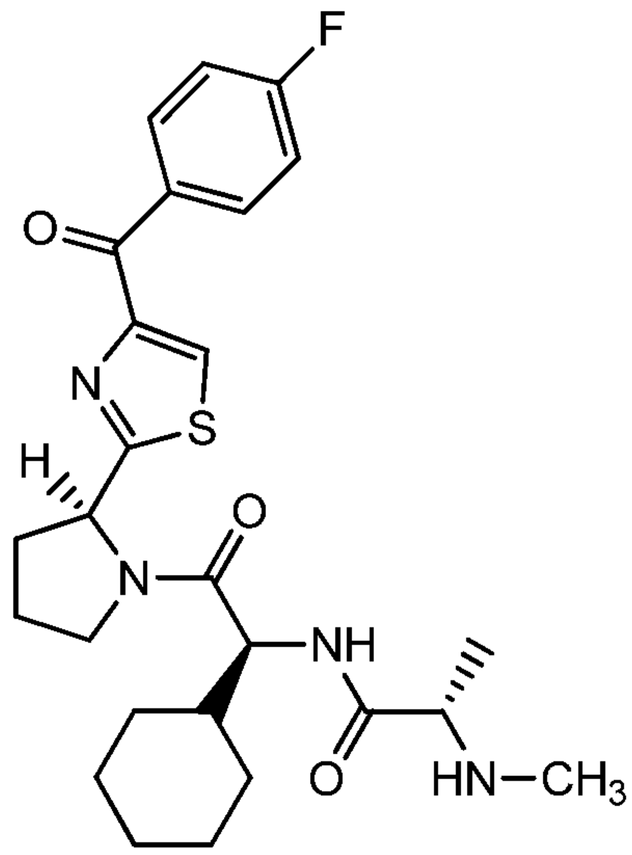
| 化合物編號 | 化合物結構 |
|---|---|
| A1 |  |
| A2 |  $HCl \cdot H_2O$ |

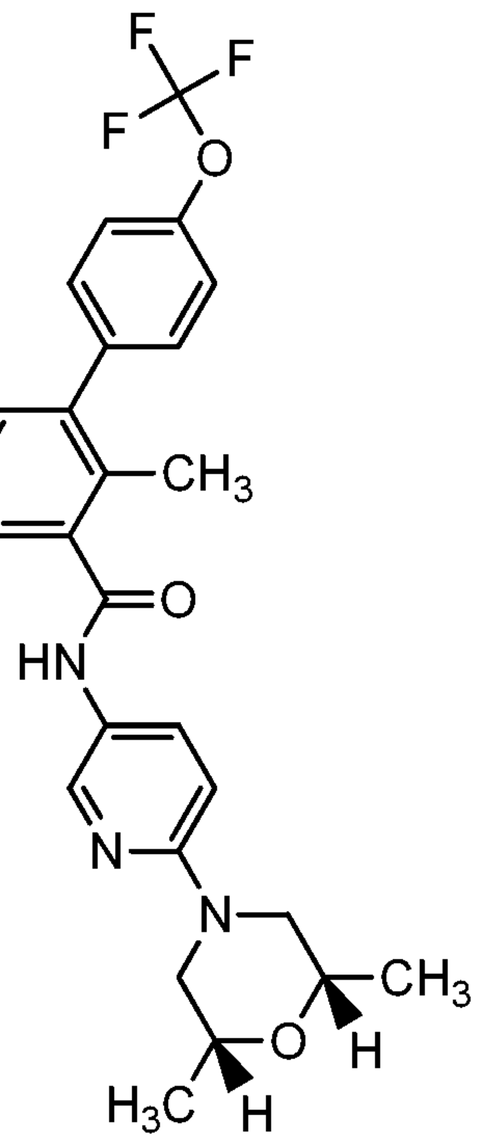
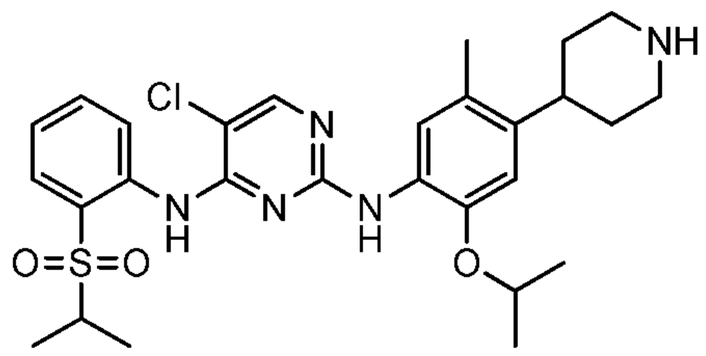
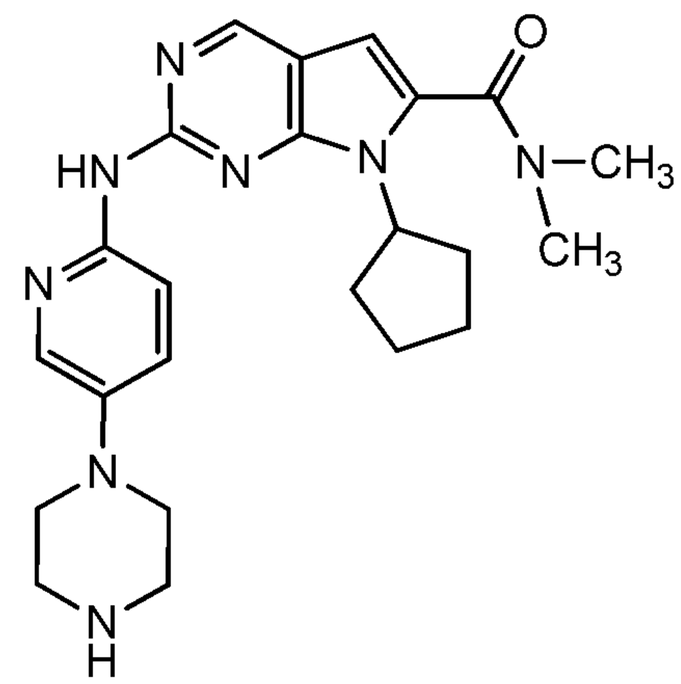
| | |
|---|---|
| A3 |  |
| A4 |  |
| A5 |  |
| A6 |  |

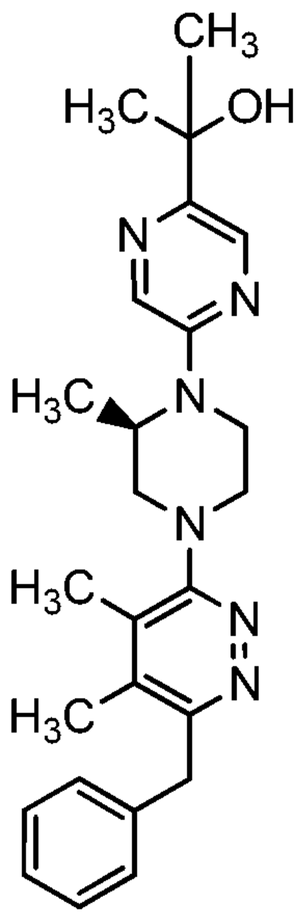
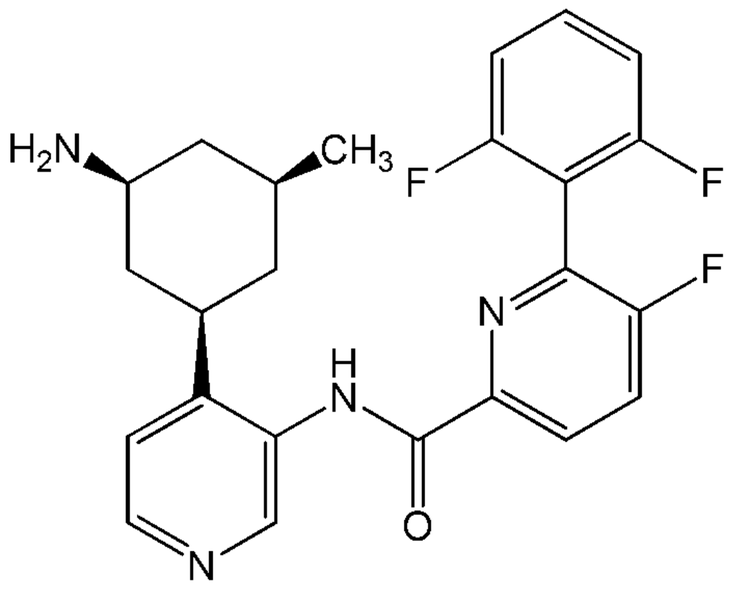
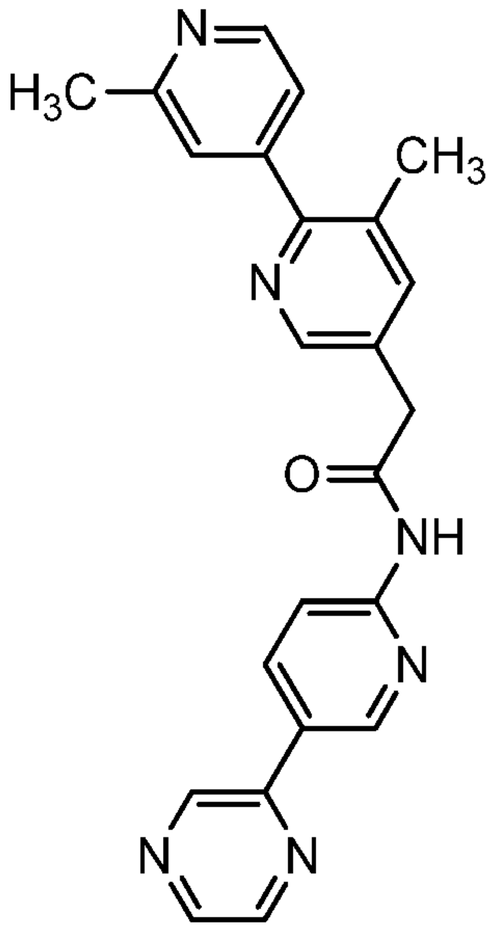
| | |
|---|---|
| A7 |  |
| A8 |  |
| A9 | CYP17抑制劑 |
| A10 |  |
| A11 |  |

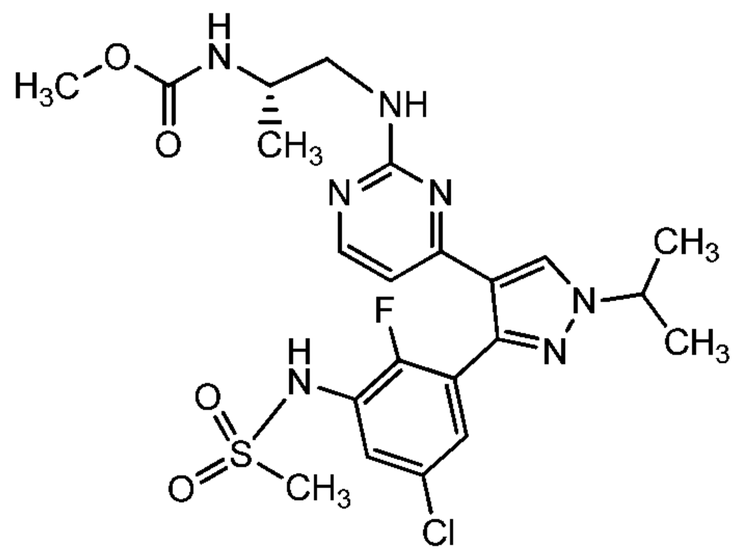
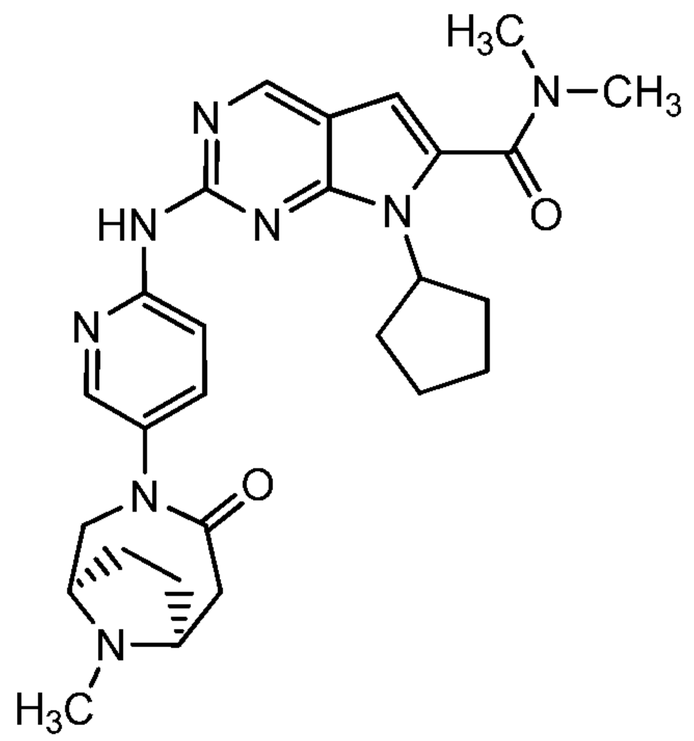
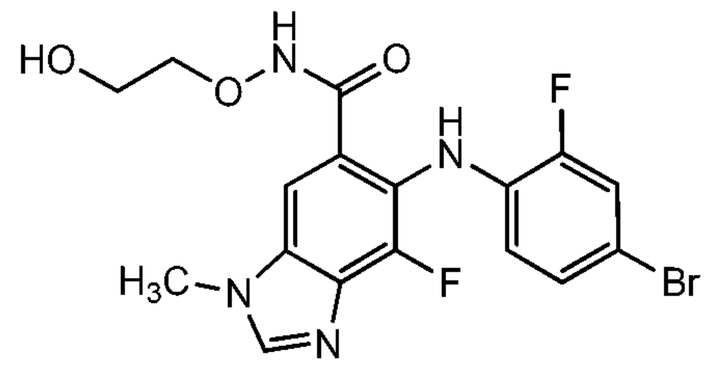
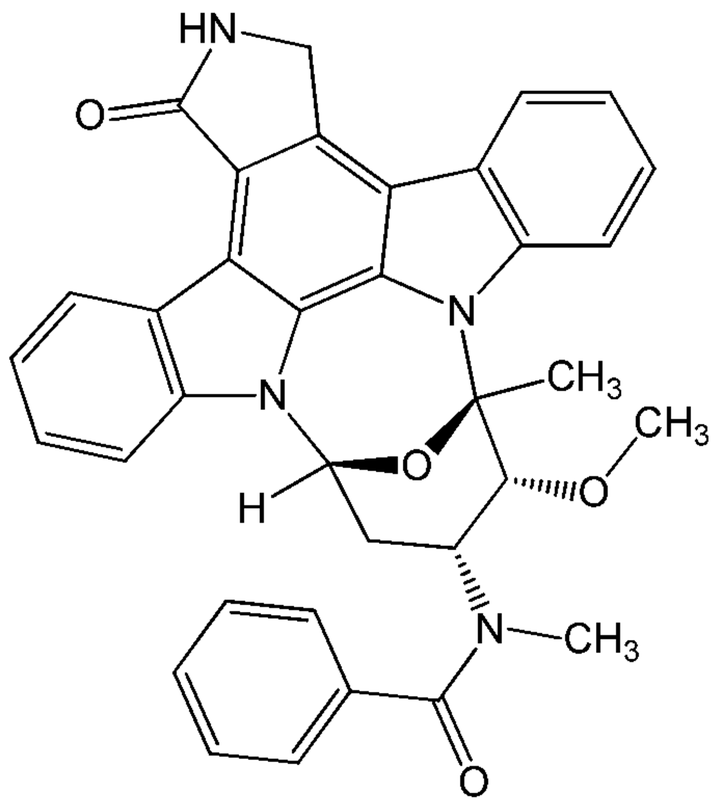
| | |
|---|---|
| A12 |  |
| A13 |  |
| A14 |  |
| A15 |  |

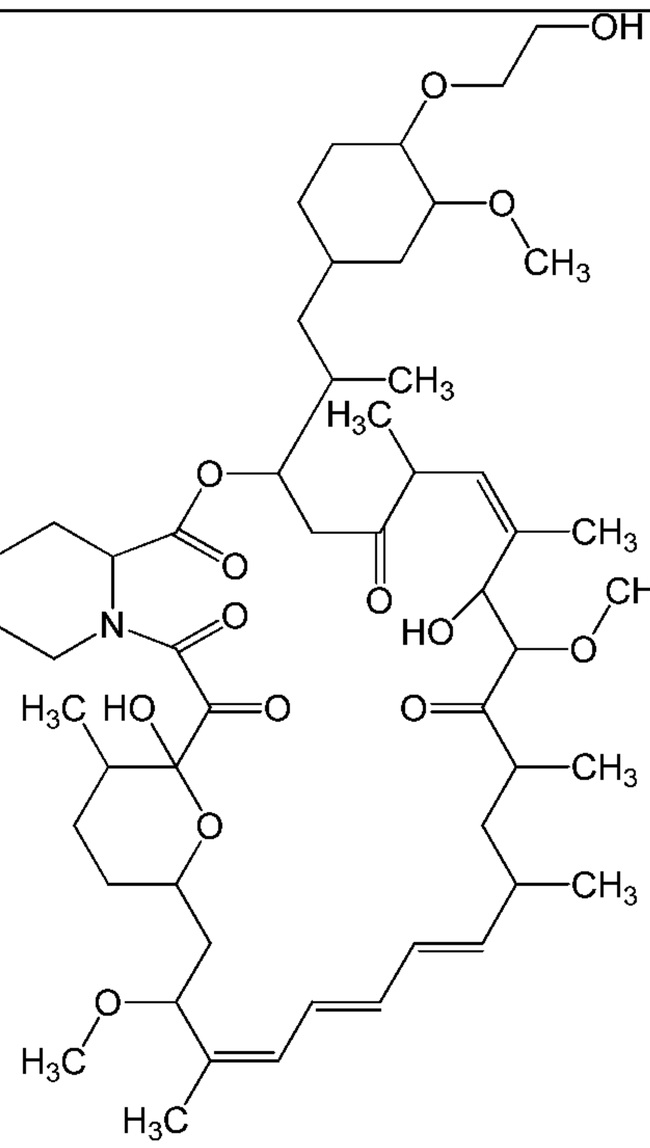
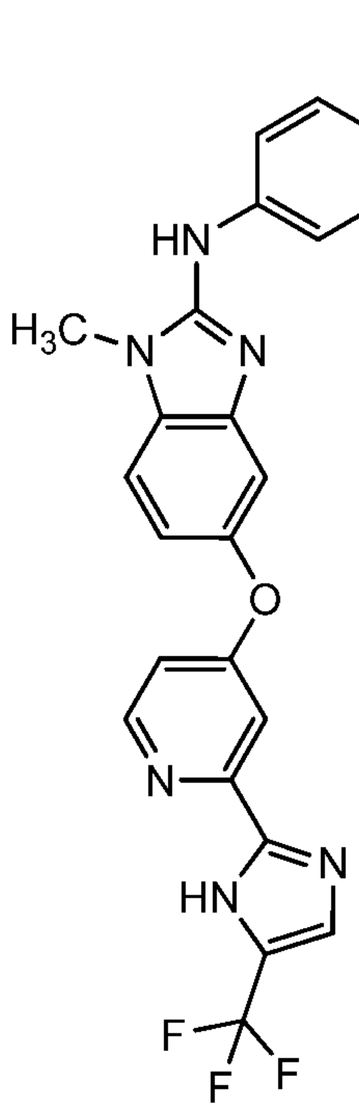
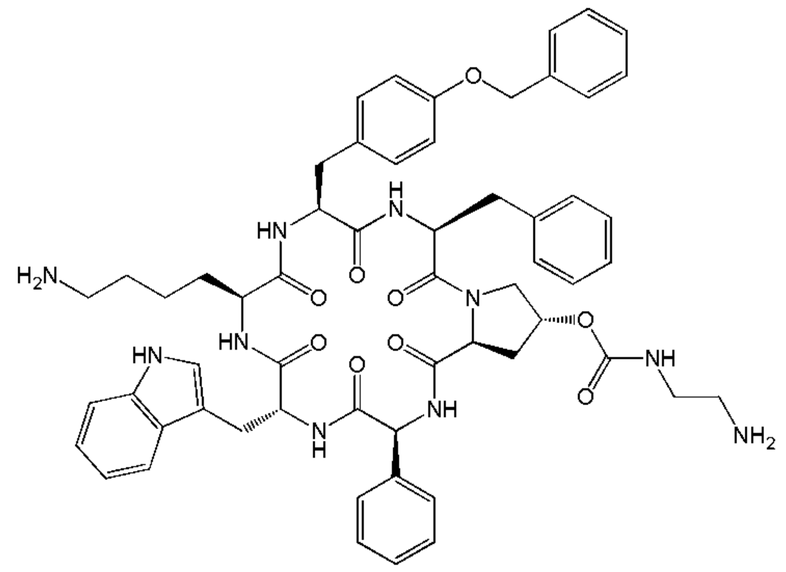
| | |
|---|---|
| A16 |  <br>甲磺酸鹽 |
| A17 |  <br>二鹽酸鹽 |

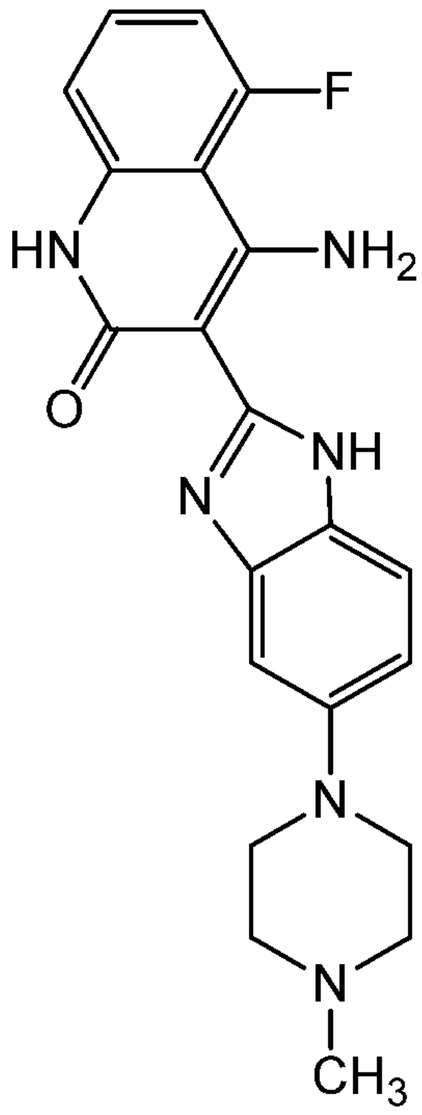
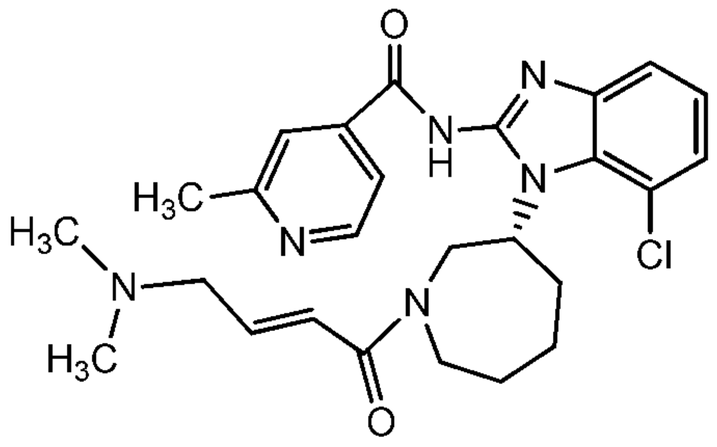
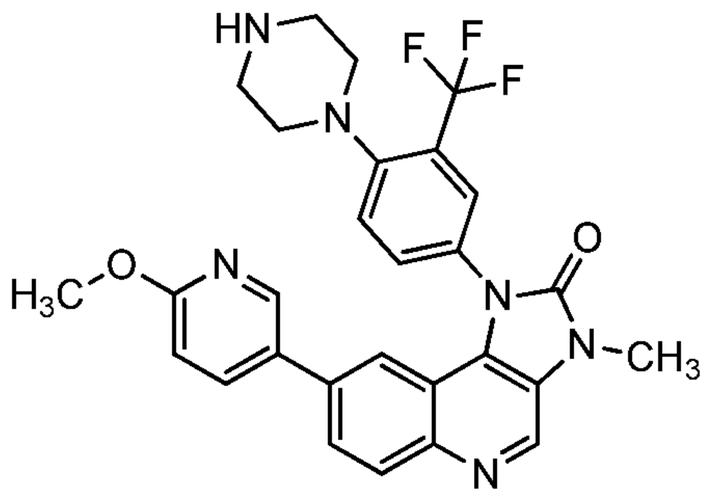
| | |
|---|---|
| A18 |  $H_3PO_4$ |
| A19 |  |
| A20 |  |
| A21 |  |

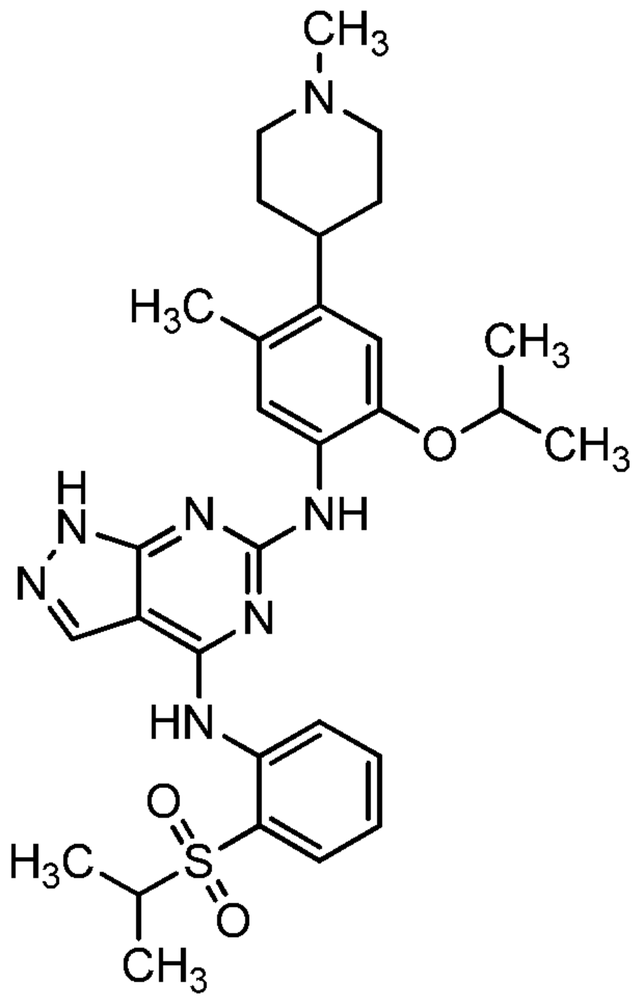
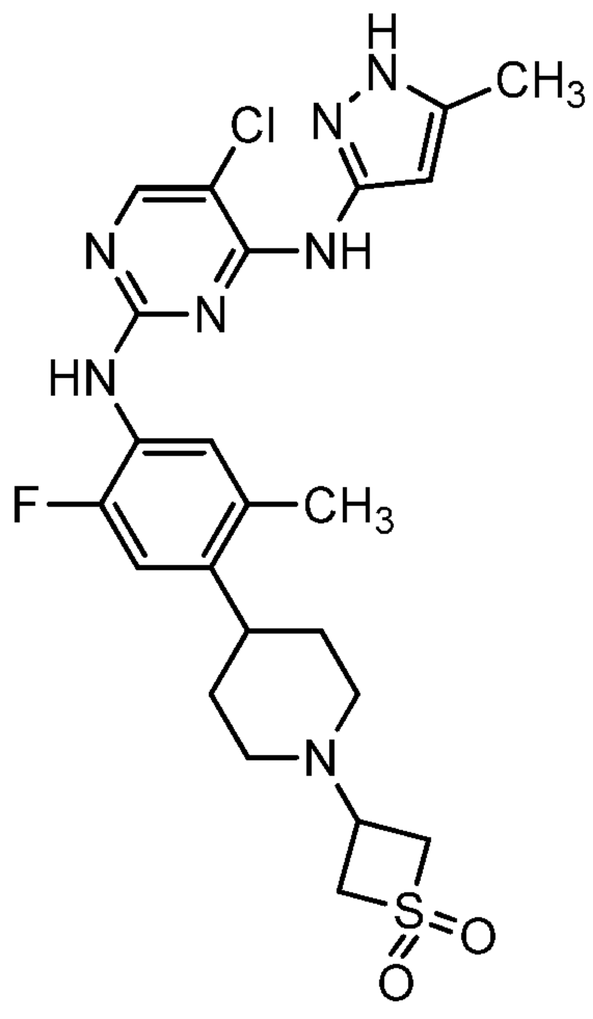
| | |
|---|---|
| A22 |  |
| A23 |  |
| A24 |  |

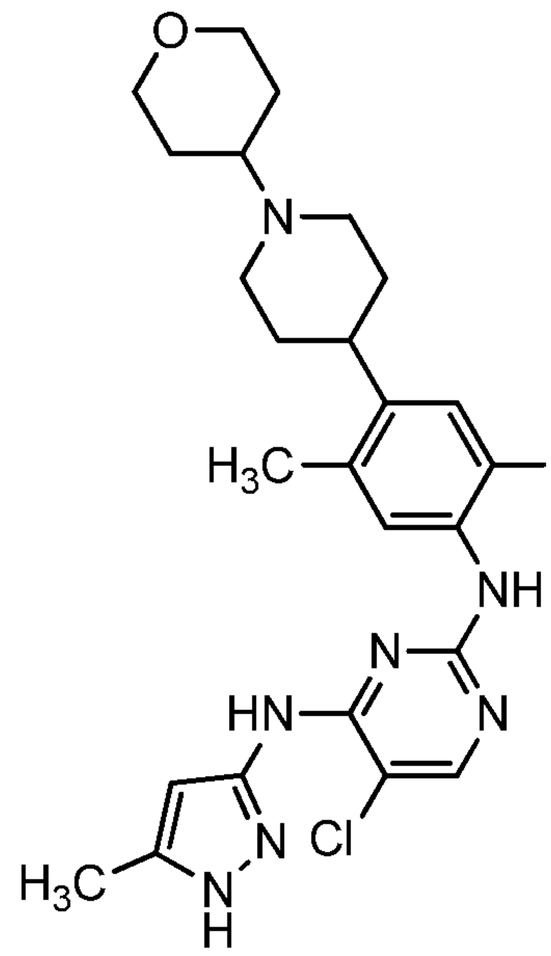
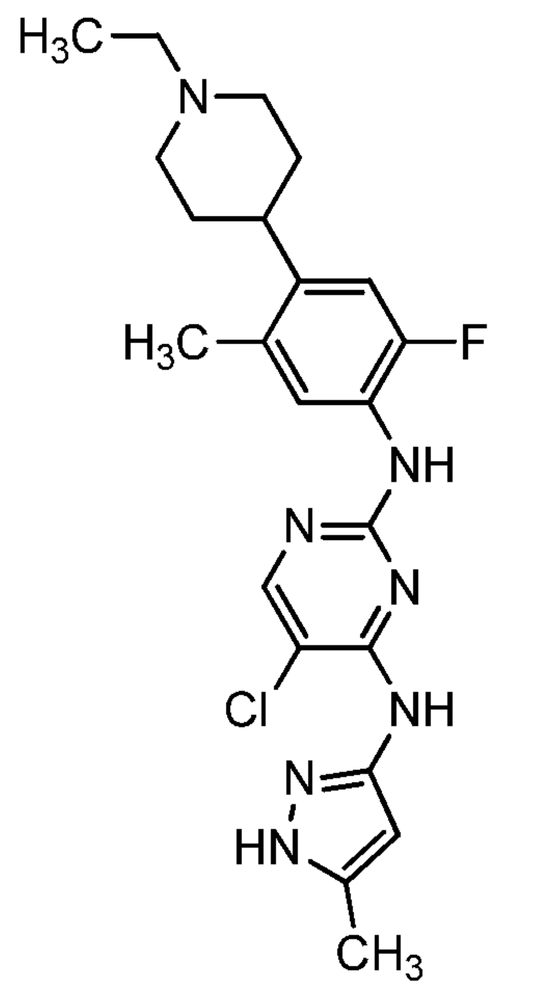
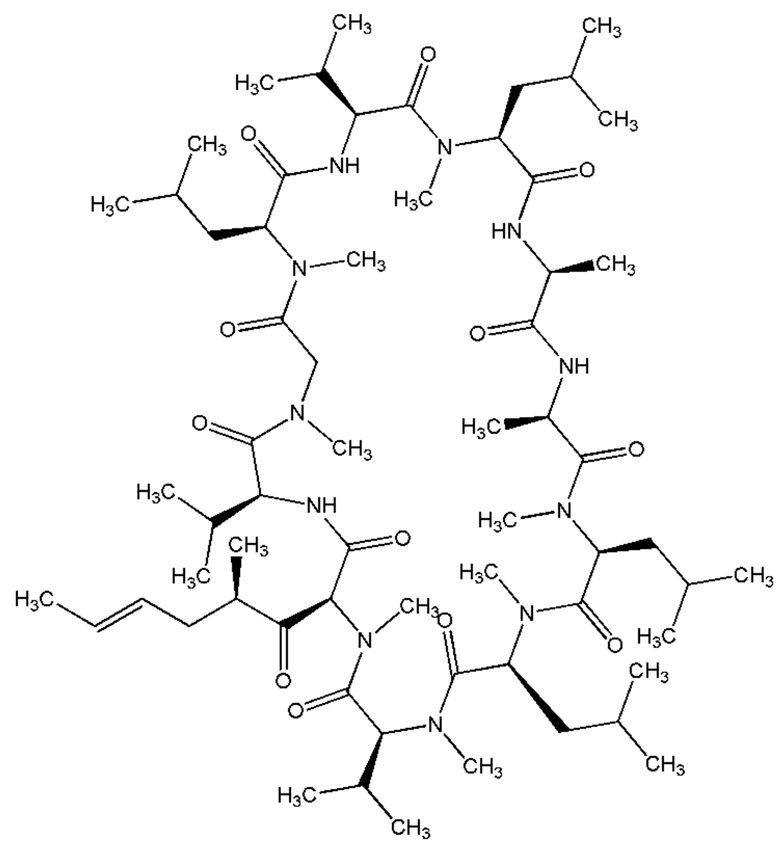
| | |
|---|---|
| A25 |  |
| A26 | 針對PRLR之人類單株抗體 |
| A27 |  |
| A28 |  |

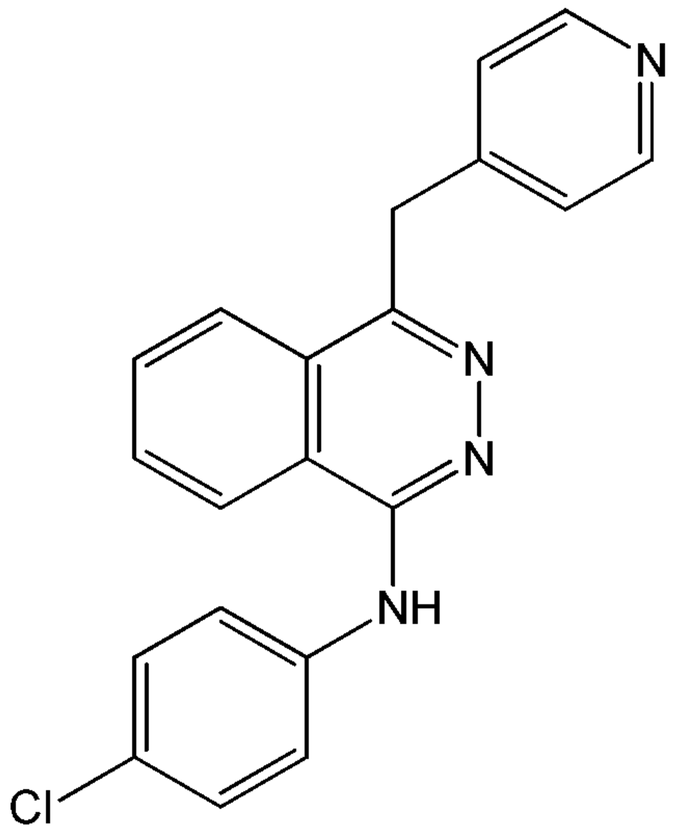
| | |
|---|---|
| A29 |  |
| A30 |  |
| A31 | 針對HER3之人類單株抗體 |
| A32 | 抗體藥物結合物(ADC) |
| A33 | 針對M-CSF之單株抗體或Fab |
| A34 |  |
| A35 |  |

| | |
|---|---|
| A36 |  |
| A37 |  |
| A38 |  |

| | |
|---|---|
| A39 |  |
| A40 |  |
| A41 |  |

| | |
|---|---|
| A42 |  |
| A43 |  |

| | |
|---|---|
| A44 |  |
| A45 |  |
| A46 |  |

| | |
|---|---|
| A47 |  <br>丁二酸鹽 |
| A48 | IDH抑制劑 |
| A49 | BCR-ABL抑制劑 |
| A50 | cRAF抑制劑 |
| A51 | ERK1/2 ATP競爭性抑制劑。 |

# 圖式

鼠類抗體*ABTIM3*之可變區序列

重鏈(118aa; SEQ ID NO: 1)

QVQLQQPGAE LVKPGASVKM SCKASGYTFT SYNMHWIKQT PGQGLEWIGD IYPGNGDTSY
NQKFKGKATL TADKSSSTVY MQLSSLTSED SAVYYCARVG GAFPMDTWGQ GTSVTVSS

輕鏈(111aa; SEQ ID NO: 2)

DIVLTQSPAS LAVSLGQRAT ISCRASESVE YYGTSLMQWY QQKPGQPPKL LIYAASNVES
GVPARFSGSG SGTDFSLNIH PVEEDDIAIY FSQQSRKDPS TFGGGTKLEI K

圖1A

鼠類抗體*ABTIM3*相對於鼠類生殖系抗體序列之序列比對

重鏈(118aa)
V-基因：與IGHV1-12*01F具有94.1%一致性(271/288 nt)
J-基因：與IGHJ4*01F具有90.57%一致性(48/53)
總共10個胺基酸差異

```
ABTIM3 QVQLQQPGAE LVKPGASVKM SCKASGYTFT SYNMHWIKQT PGQGLEWIGD IYPGNGDTSY
G1     -AY---S--- --R------- ---------- -----V--- -R------A ---------

ABTIM3 NQKFKGKATL TADKSSSTVY MQLSSLTSED SAVYYCARVG GAFPMDYWGQ GTSVTVSS
G1     ---------- -V------A- ---------- ----F---
```

輕鏈(111aa)
V-基因：與IGKV3-1*01F具有99.66%一致性(290/291 nt)
J-基因：與IGKJ1*01F具有97.06%一致性
總共2個胺基酸差異

```
ABTIM3 DIVLTQSPAS LAVSLGQRAT ISCRASESVE YYGTSLMQWY QQKPGQPPKL LIYAASNVES
g1     ---------- ---------- ---------- ---------- ---------- ----------

ABTIM3 GVPARFSGSG SGTDFSLNIH PVEEDDIAIY FCQQSRKDPS TFGGGTKLEI K
G1     ---------- ---------- --------M- ----------V-- ---------- -
```

圖1B

| | BIAcore $K_D$ (nM) | TIM-3-300.19 $K_D$ (nM) | 食蟹獼猴細胞 $K_D$ (nM) |
|---|---|---|---|
| 抗TIM-3 #2 | 0.459 | 1.57 | 7.4 |
| ABTIM3 | 0.042 | 0.16 | 0.68 |

圖2A

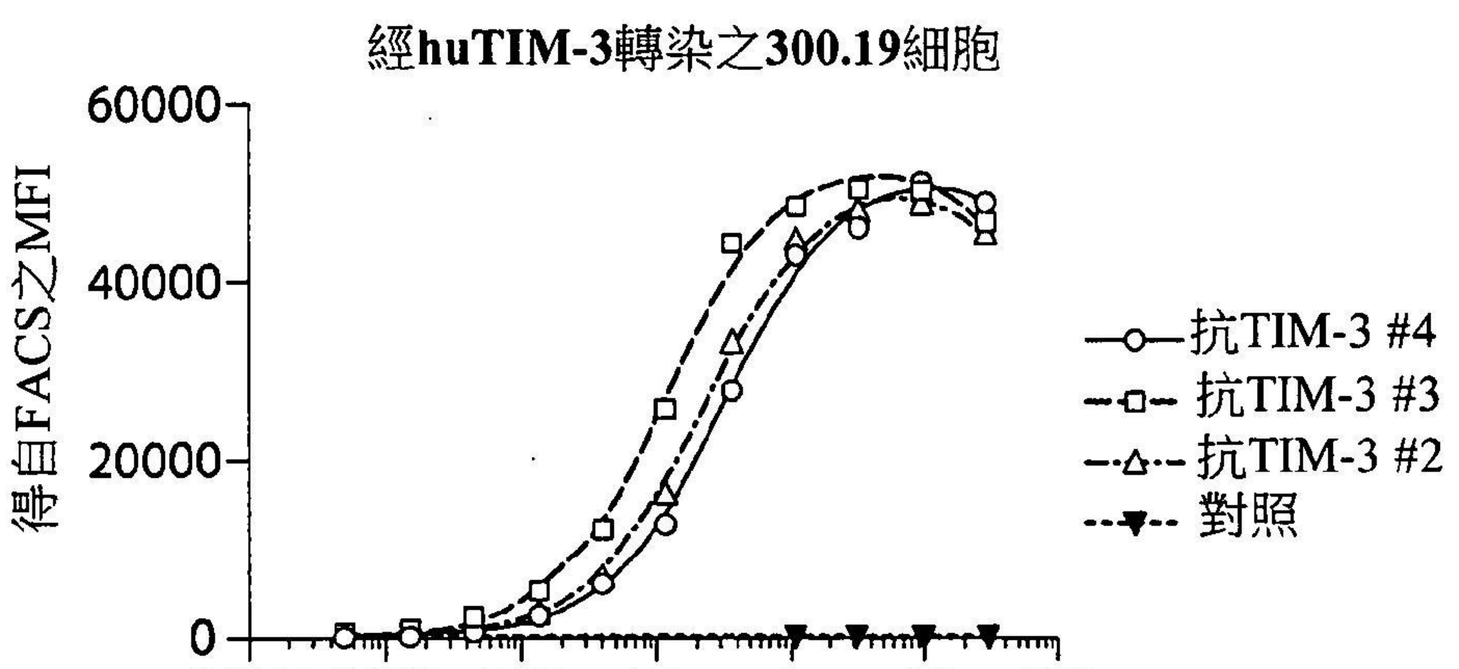



圖2B

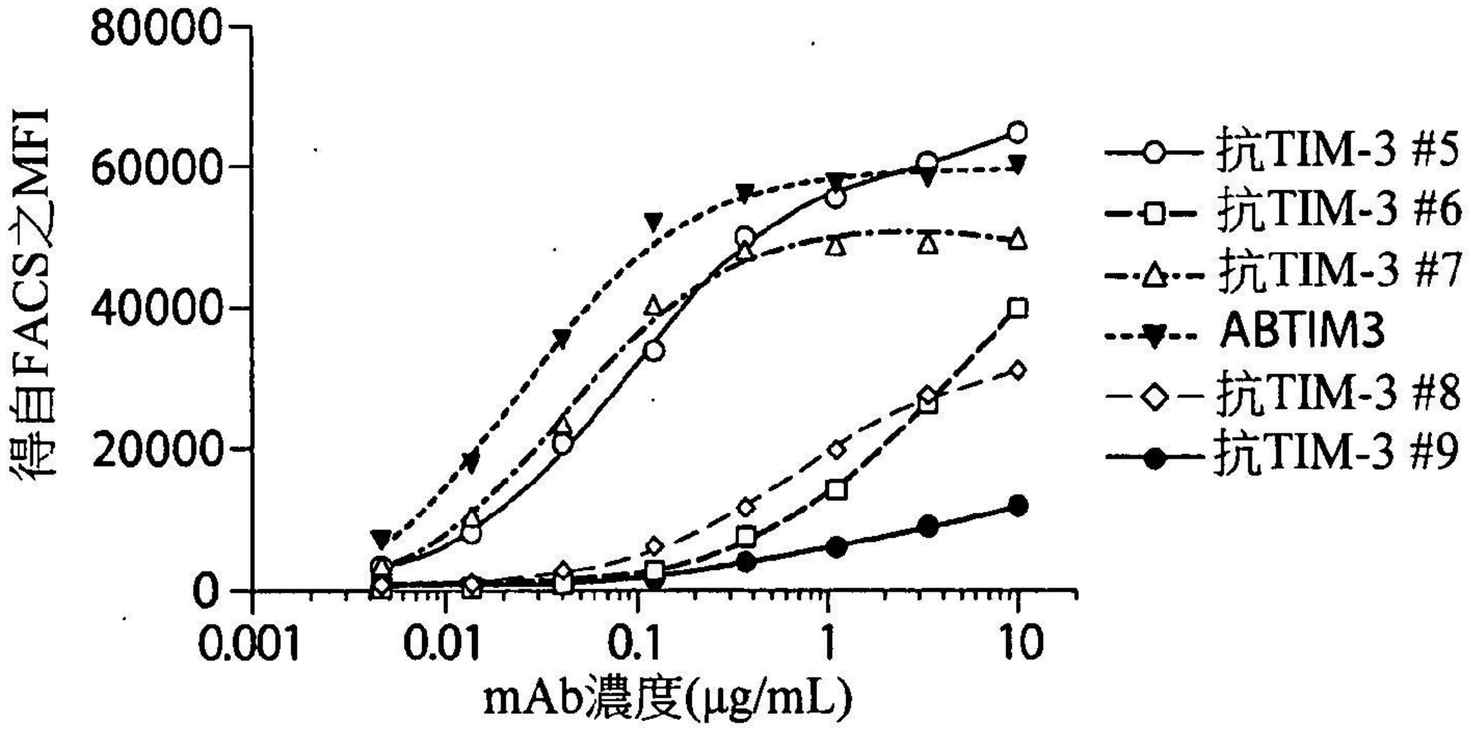



圖2C

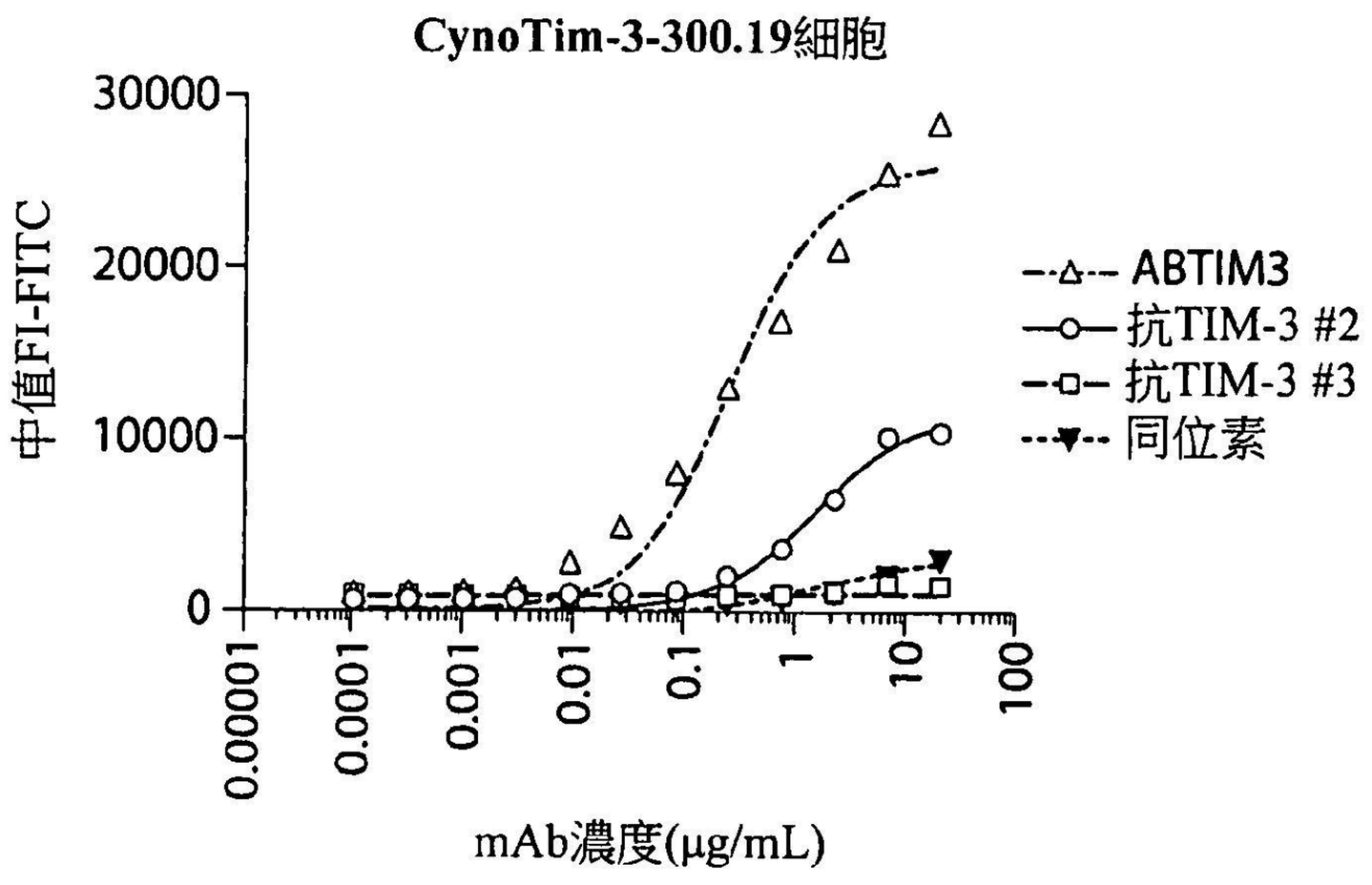

CynoTim-3-300.19細胞
30000
20000
10000
0
中值FI-FITC
0.00001
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
mAb濃度(μg/mL)
ABTIM3
抗TIM-3 #2
抗TIM-3 #3
同位素

圖2D

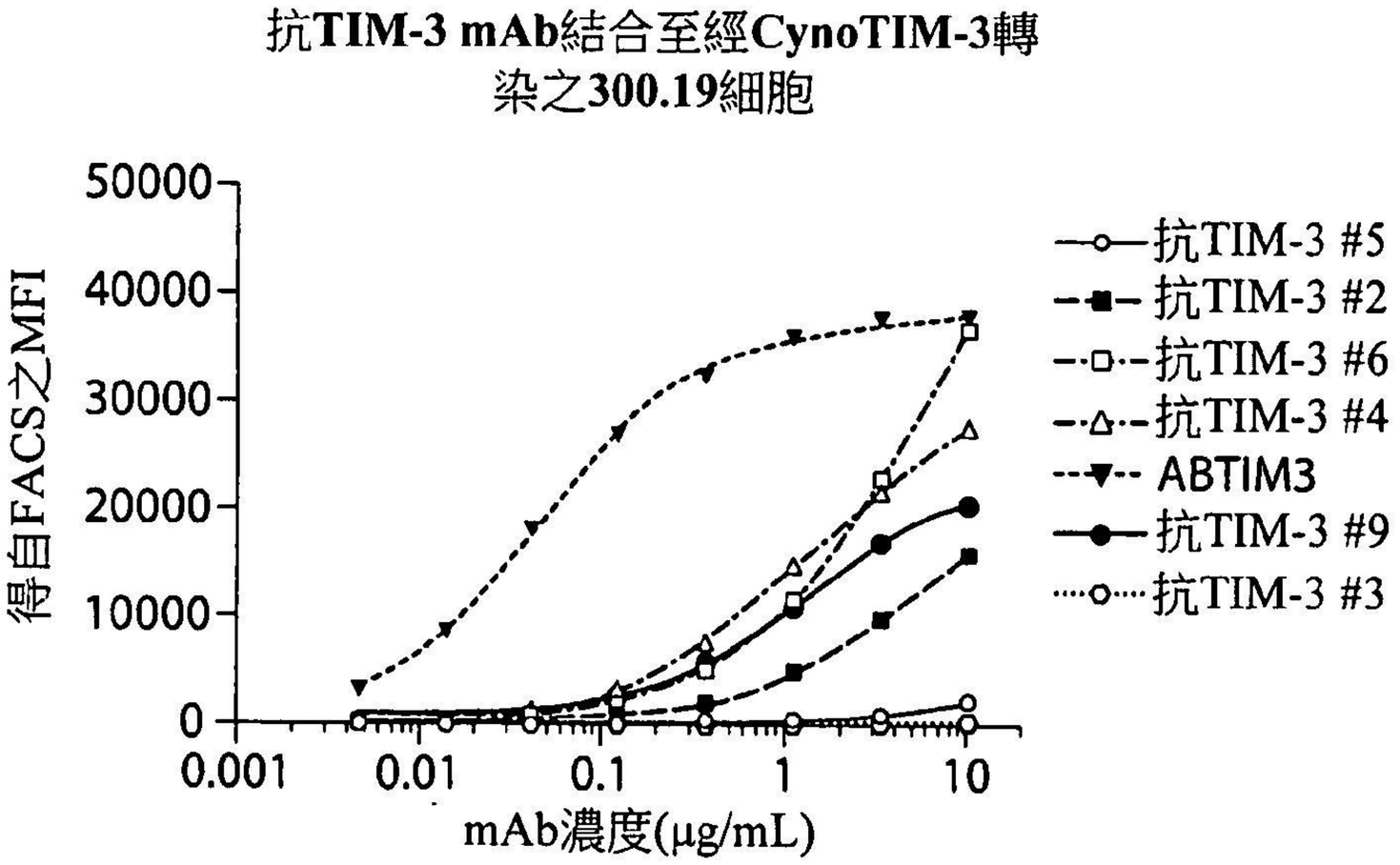

抗TIM-3 mAb結合至經CynoTIM-3轉染之300.19細胞
50000
40000
30000
20000
10000
0
得自FACS之MFI
0.001
0.01
0.1
1
10
mAb濃度(μg/mL)
抗TIM-3 #5
抗TIM-3 #2
抗TIM-3 #6
抗TIM-3 #4
ABTIM3
抗TIM-3 #9
抗TIM-3 #3

圖2E

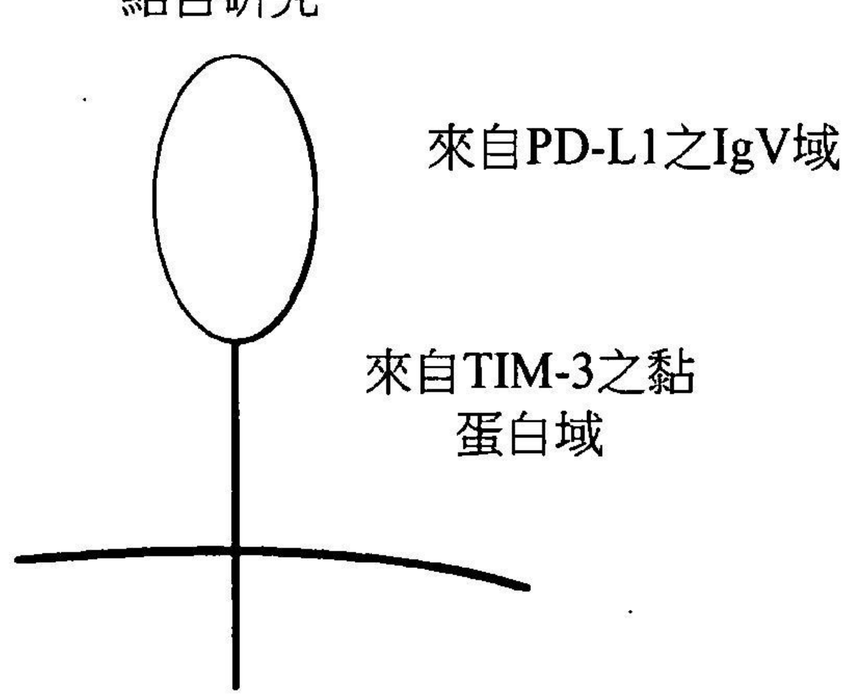

使用嵌合蛋白進行的
結合研究
來自PD-L1之IgV域
來自TIM-3之黏
蛋白域

圖3A

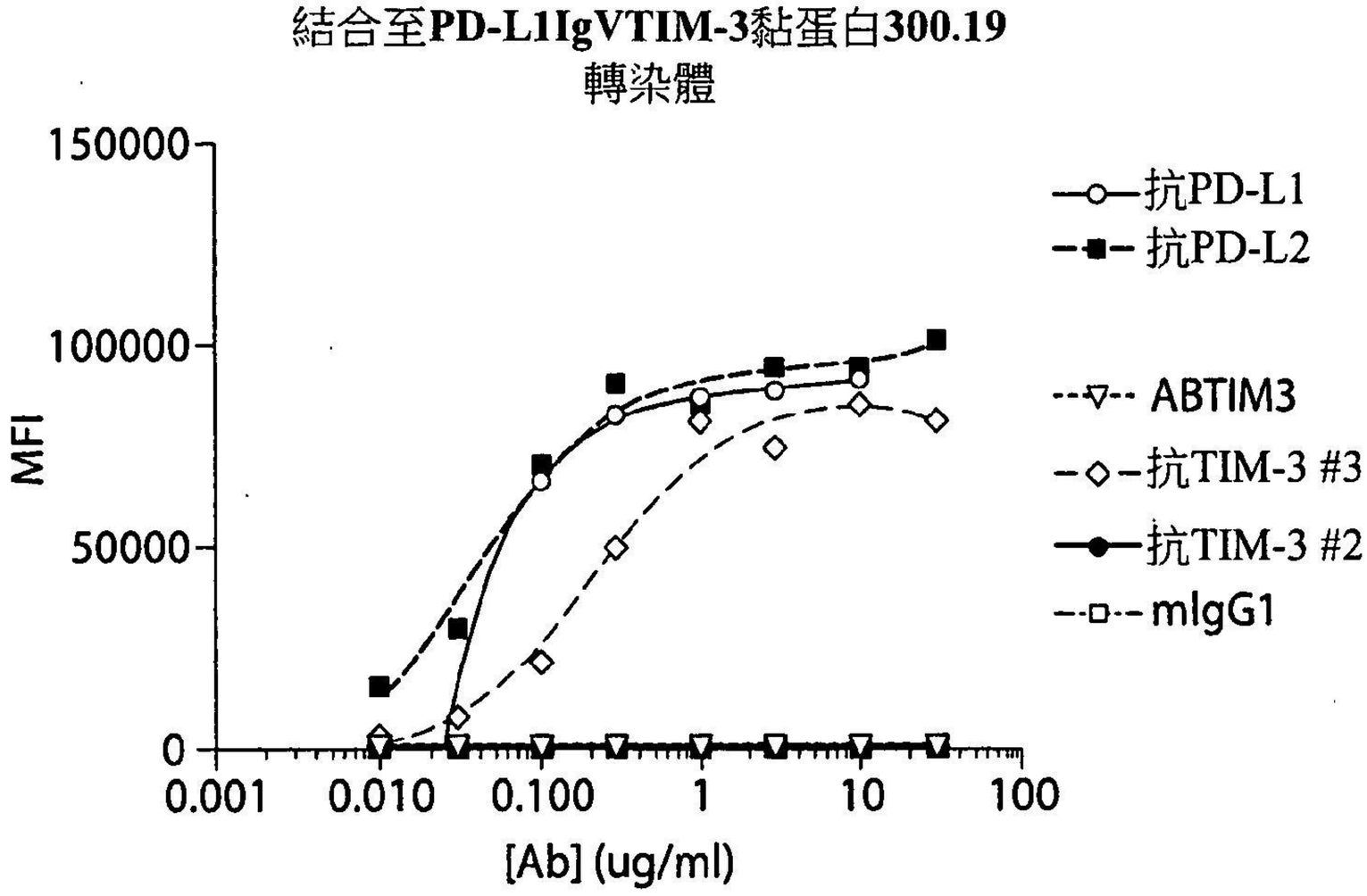

結合至PD-L1IgVTIM-3黏蛋白300.19
轉染體
150000
100000
50000
0
MFI
0.001
0.010
0.100
1
10
100
[Ab] (ug/ml)
抗PD-L1
抗PD-L2
ABTIM3
抗TIM-3 #3
抗TIM-3 #2
mIgG1

圖3B

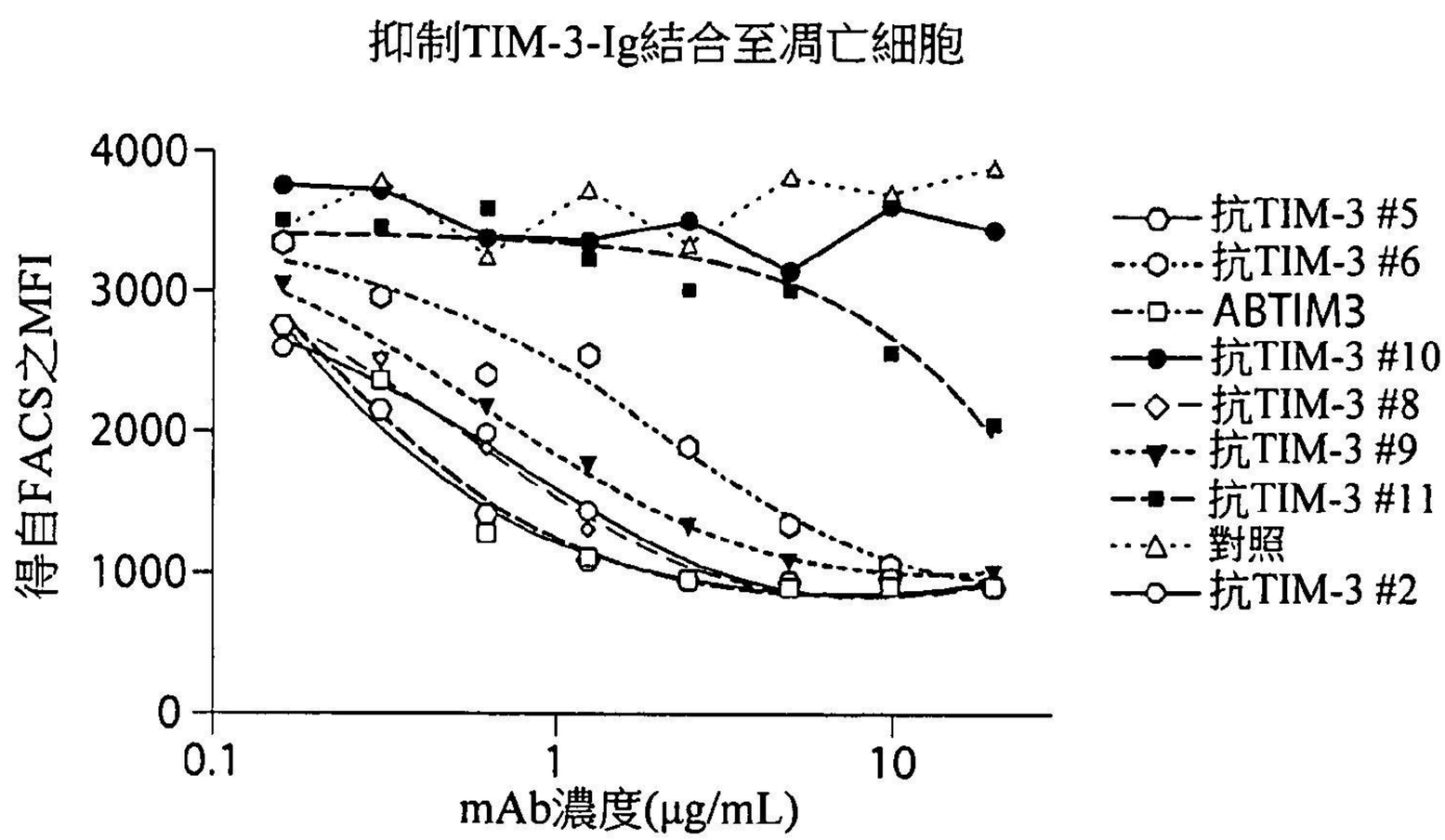

抑制TIM-3-Ig結合至凋亡細胞
得自FACS之MFI
4000
3000
2000
1000
0
0.1
1
10
mAb濃度(μg/mL)
抗TIM-3 #5
抗TIM-3 #6
ABTIM3
抗TIM-3 #10
抗TIM-3 #8
抗TIM-3 #9
抗TIM-3 #11
對照
抗TIM-3 #2

圖4

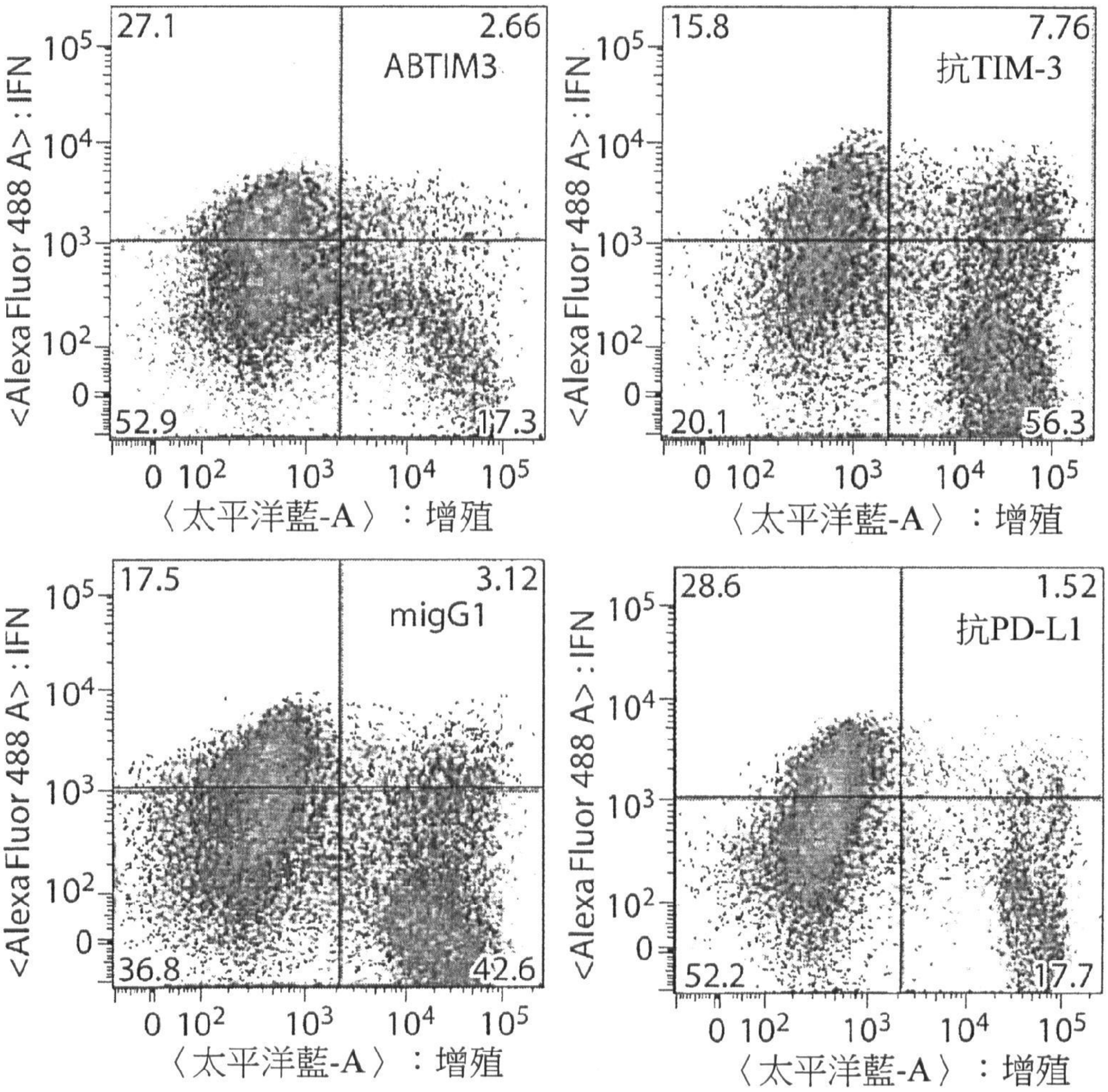

27.1
2.66
ABTIM3
52.9
17.3
15.8
7.76
抗TIM-3
20.1
56.3
17.5
3.12
migG1
36.8
42.6
28.6
1.52
抗PD-L1
52.2
17.7
<Alexa Fluor 488 A> : IFN
0 10² 10³ 10⁴ 10⁵
〈太平洋藍-A〉：增殖

圖5A

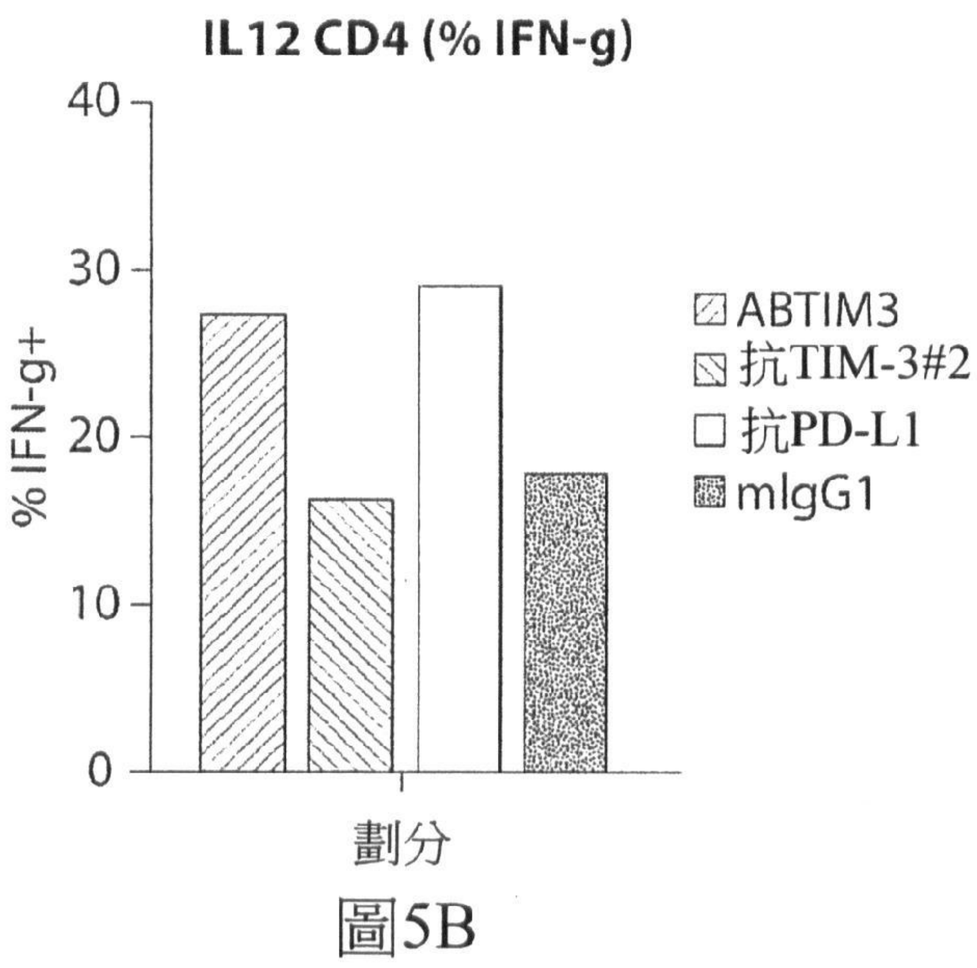

IL12 CD4 (% IFN-g)
% IFN-g+
40
30
20
10
0
ABTIM3
抗TIM-3#2
抗PD-L1
mIgG1
劃分

圖5B

對經純化之NK細胞殺死K562細胞的影響

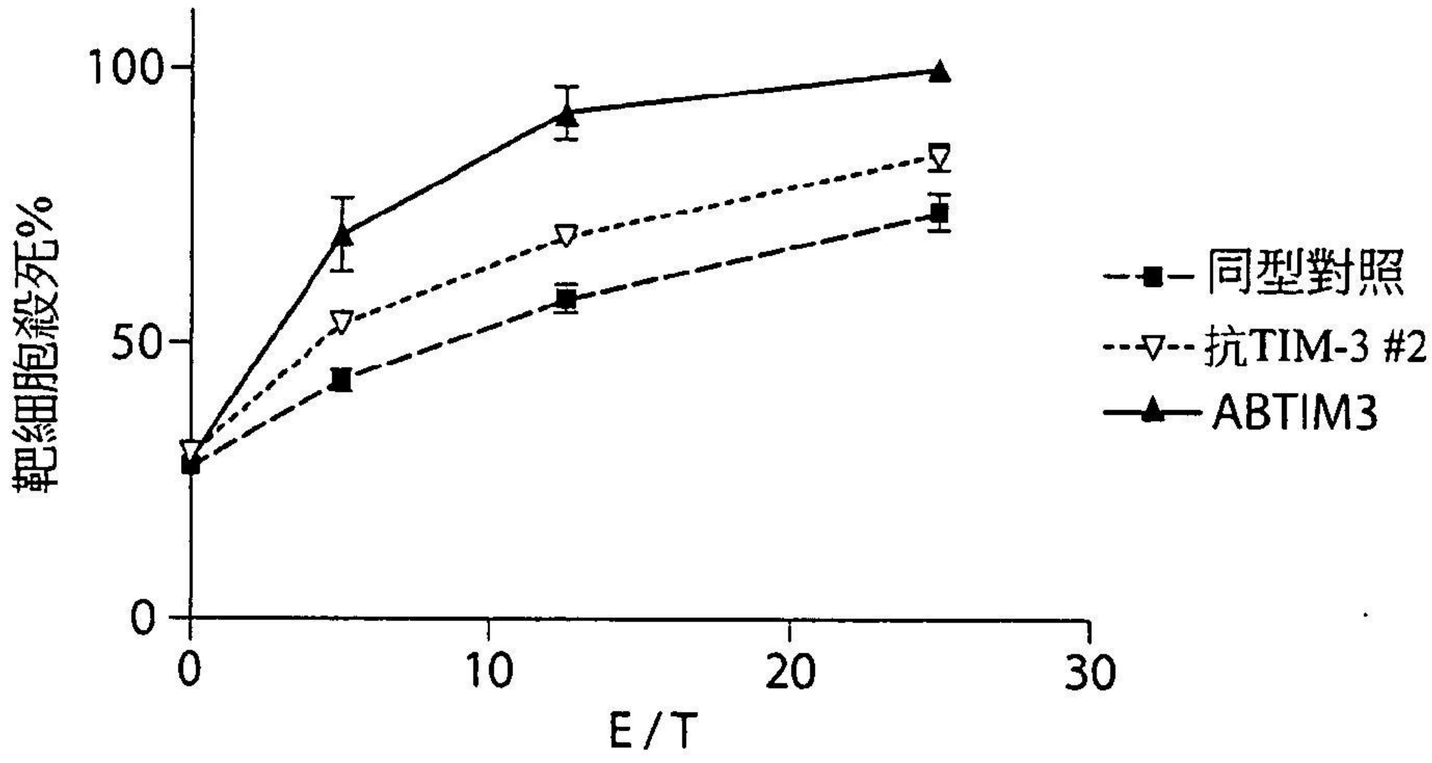



圖6

FACS競爭結合

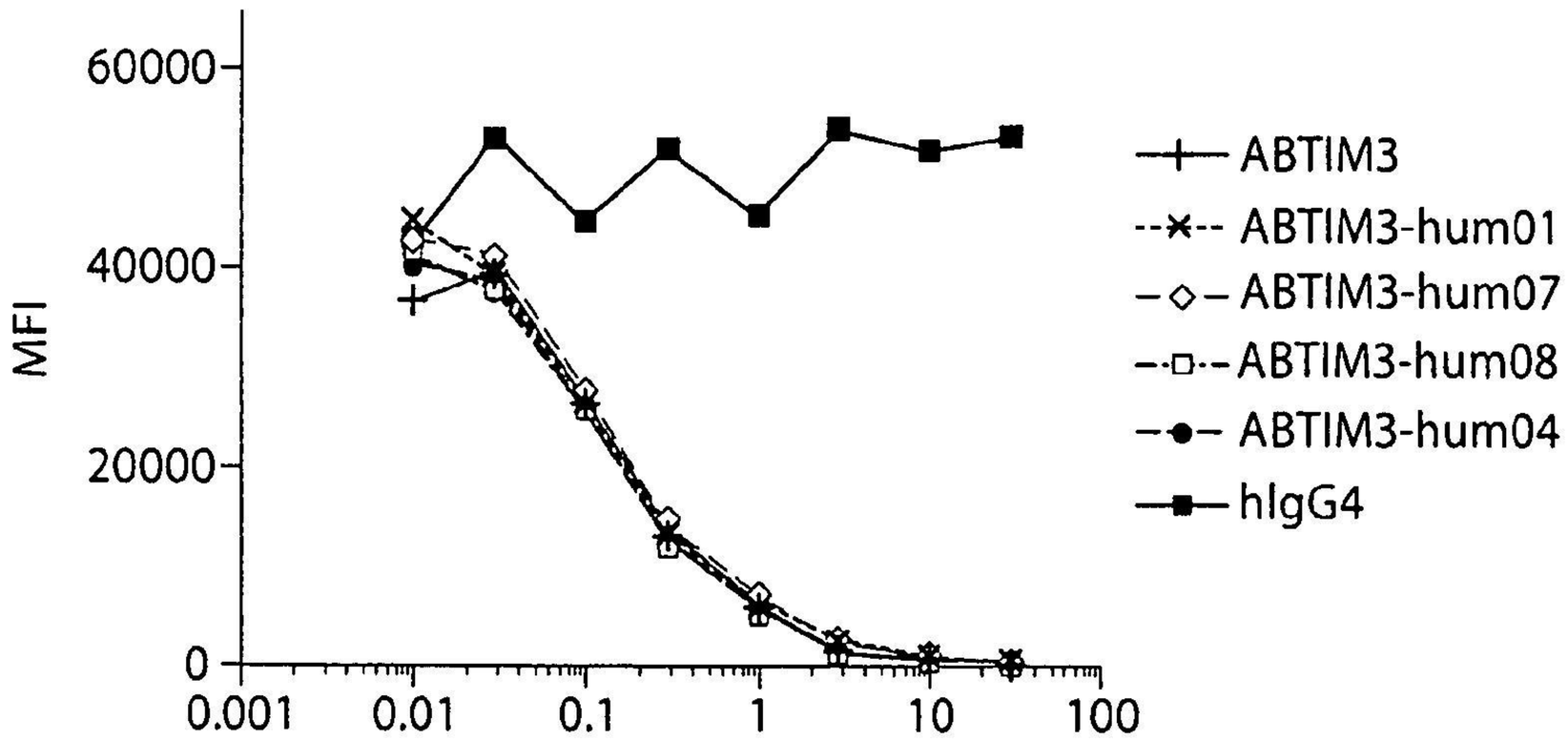



圖7

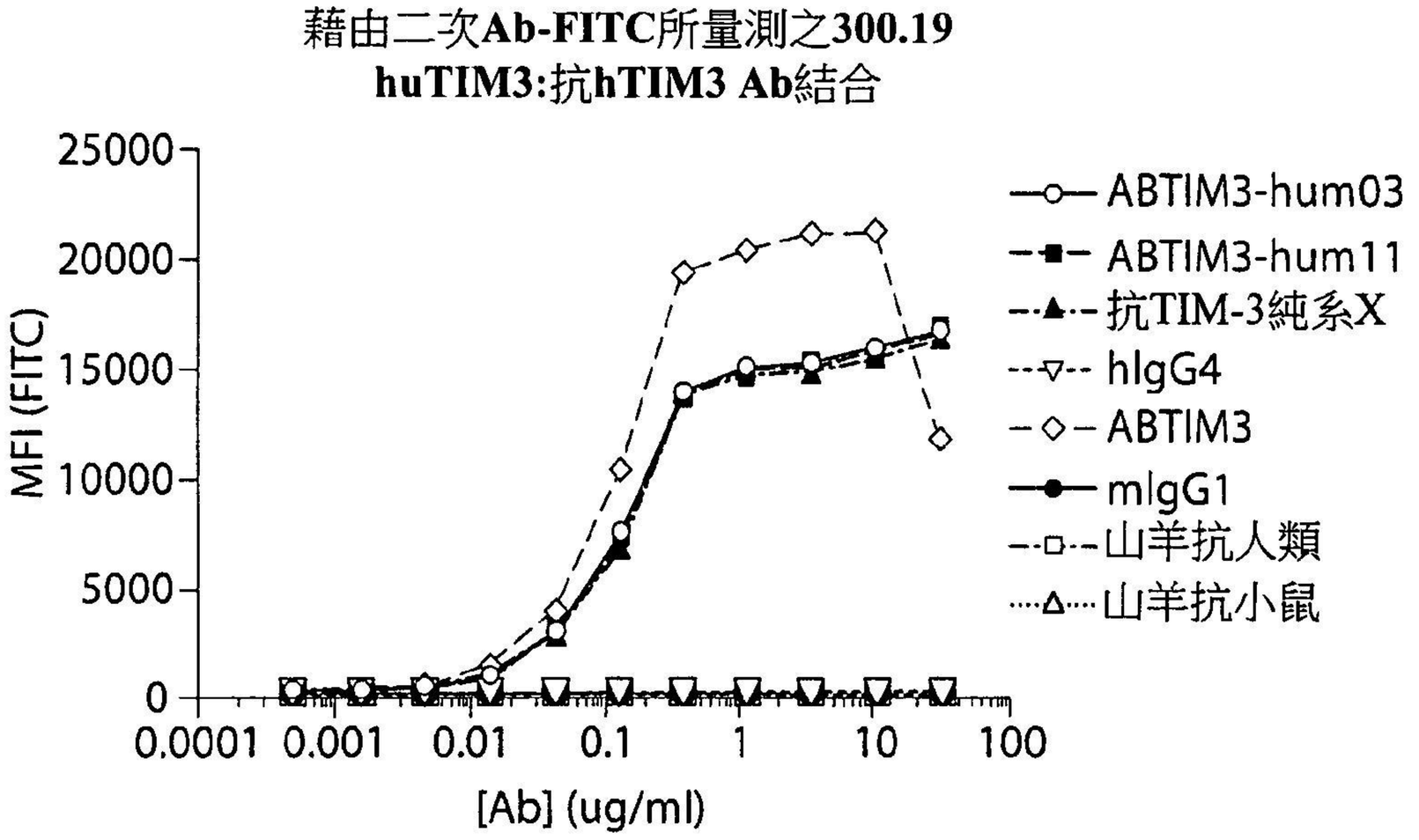

藉由二次Ab-FITC所量測之300.19
huTIM3:抗hTIM3 Ab結合
MFI (FITC)
25000
20000
15000
10000
5000
0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
[Ab] (ug/ml)
ABTIM3-hum03
ABTIM3-hum11
抗TIM-3純系X
hIgG4
ABTIM3
mIgG1
山羊抗人類
山羊抗小鼠

圖8A

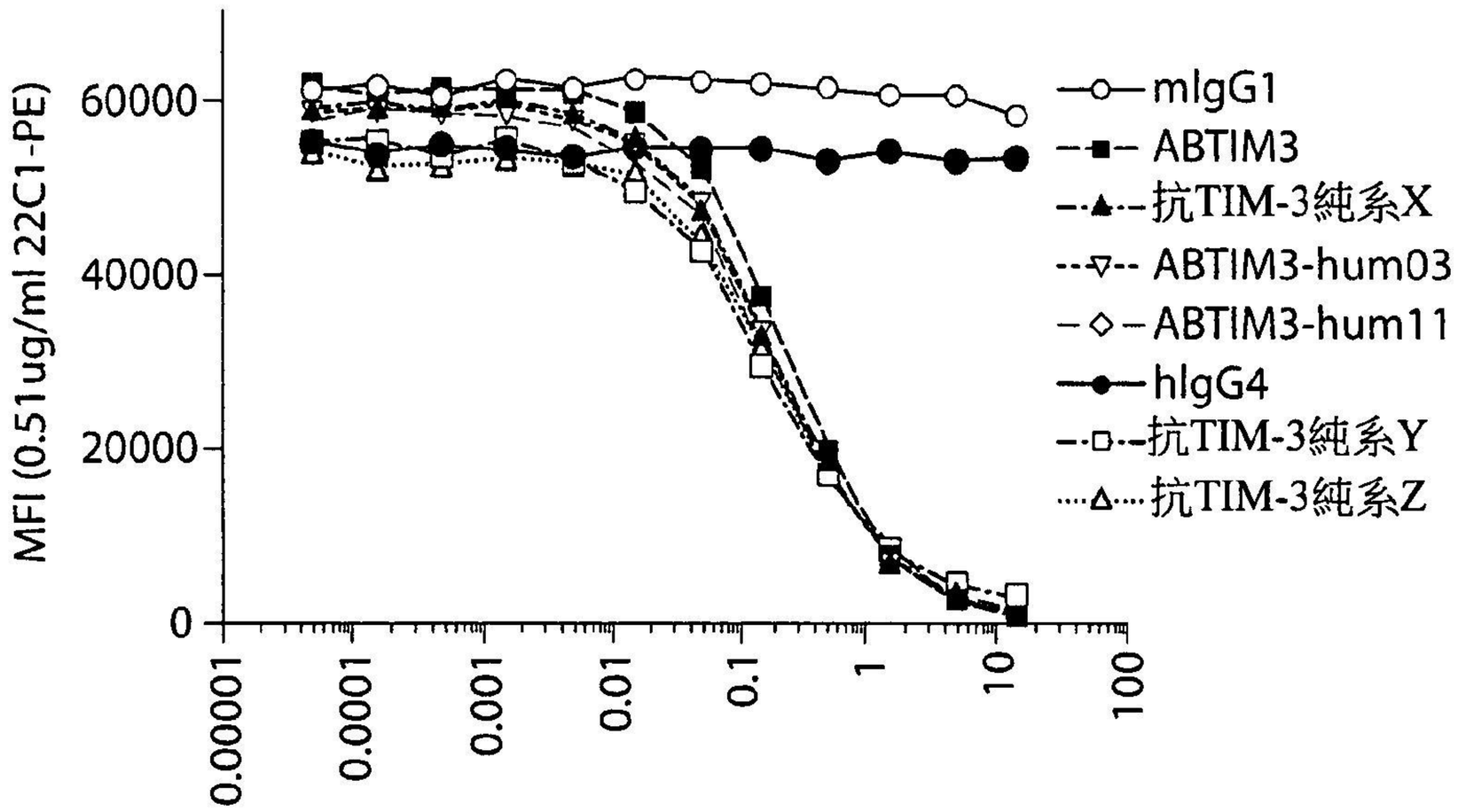

在ABTIM3存在下的300.19 hTIM3:抗hTIM3
Ab競爭結合
MFI (0.51ug/ml 22C1-PE)
60000
40000
20000
0
0.00001
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
[Ab] (ug/ml)
mIgG1
ABTIM3
抗TIM-3純系X
ABTIM3-hum03
ABTIM3-hum11
hIgG4
抗TIM-3純系Y
抗TIM-3純系Z

圖8B

CI87582DA.pdf

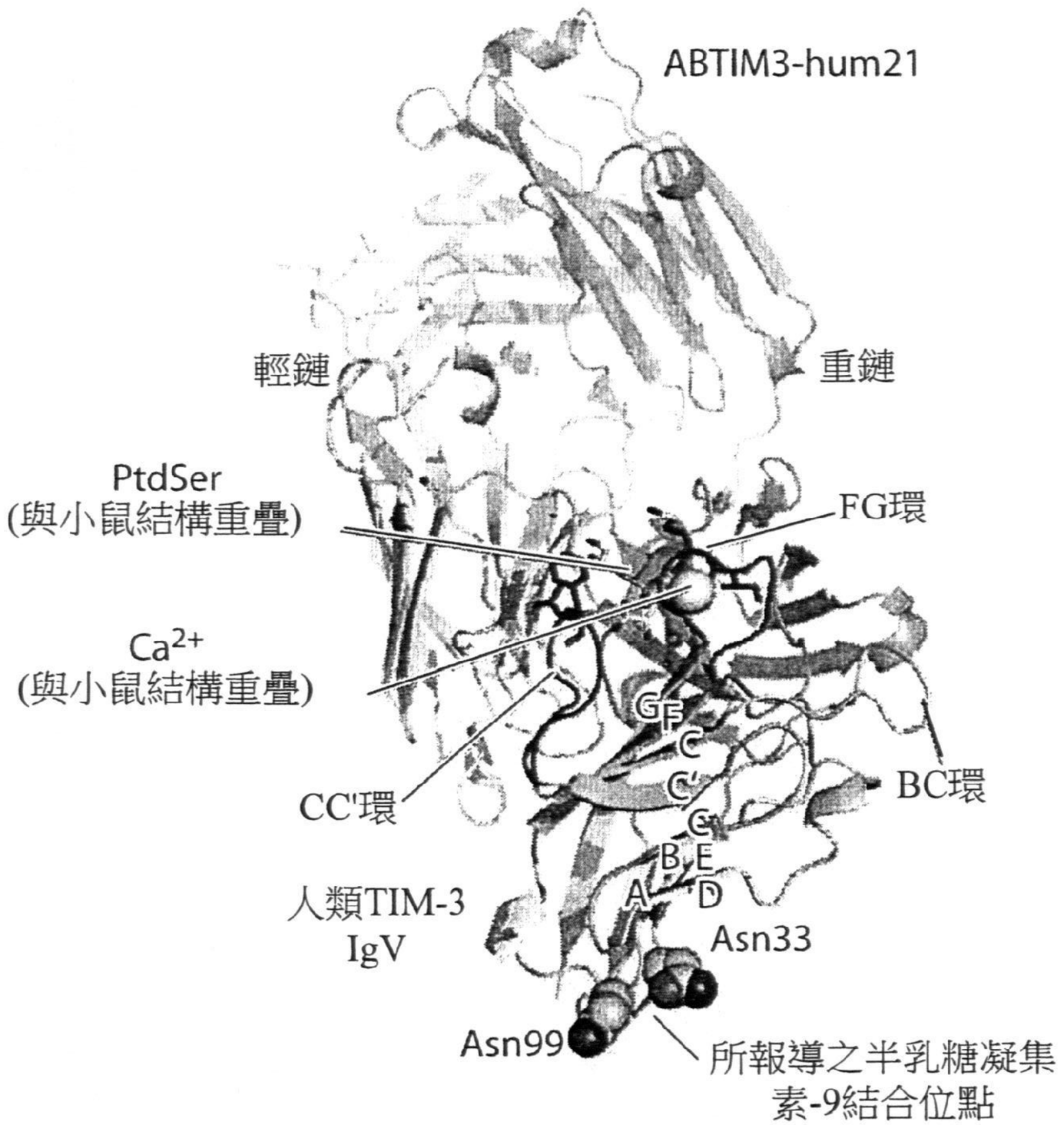



圖9A

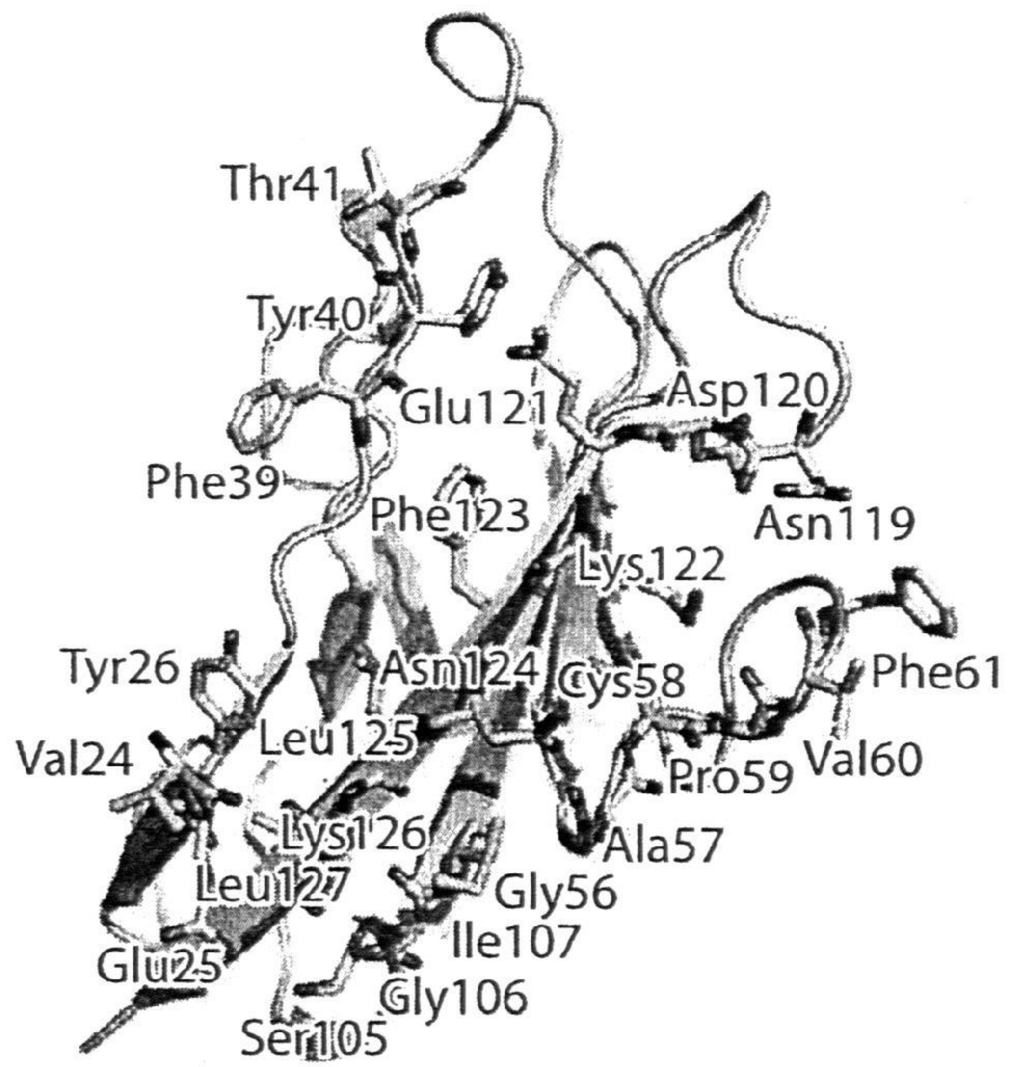
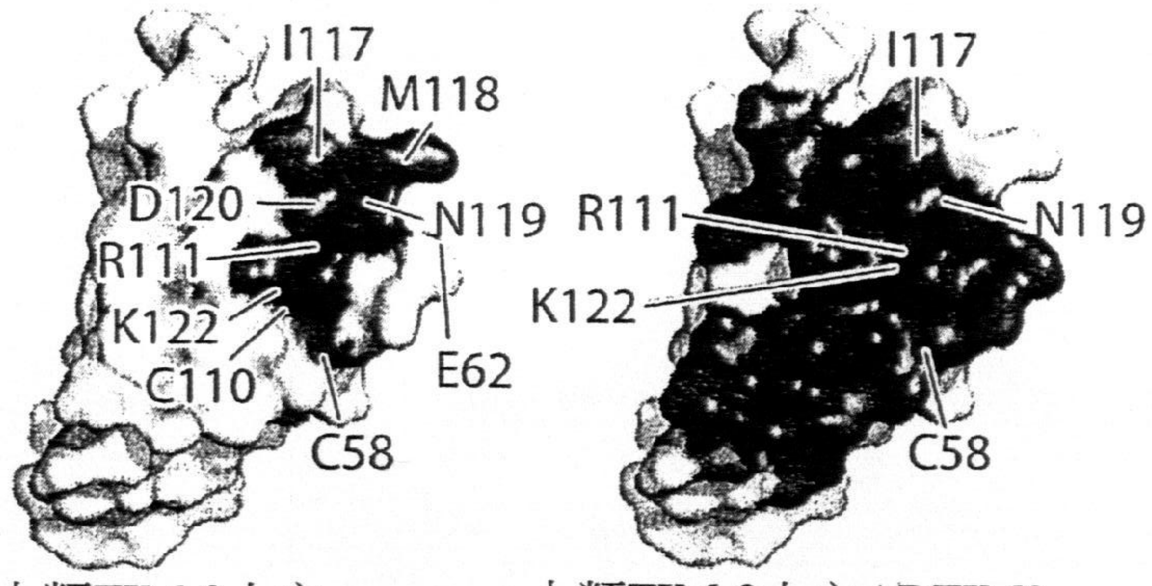



圖9B

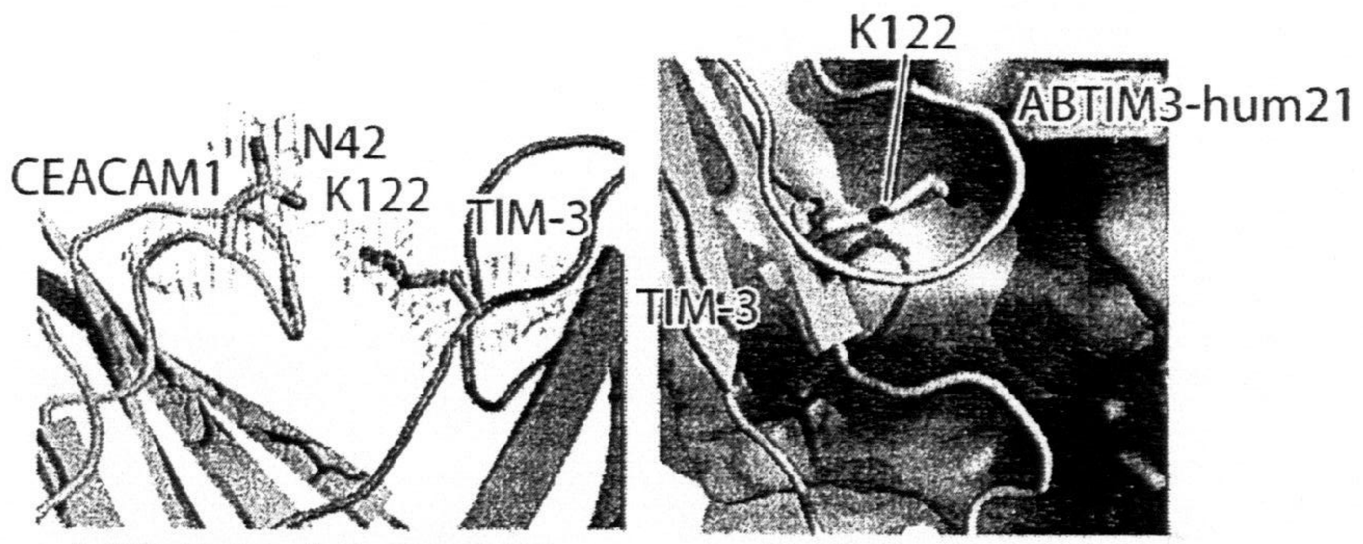
C187582DA.pdf




人類TIM-3上之
CEACAM1結合殘基

人類TIM-3上之ABTIM3-
hum21抗原決定基

圖10A




人類TIM-3中之K122與
CEACAM1形成氫鍵
(Huang等人, (2014) Nature)

人類TIM-3中之K122被
ABTIM3-hum21完全阻斷

圖10B

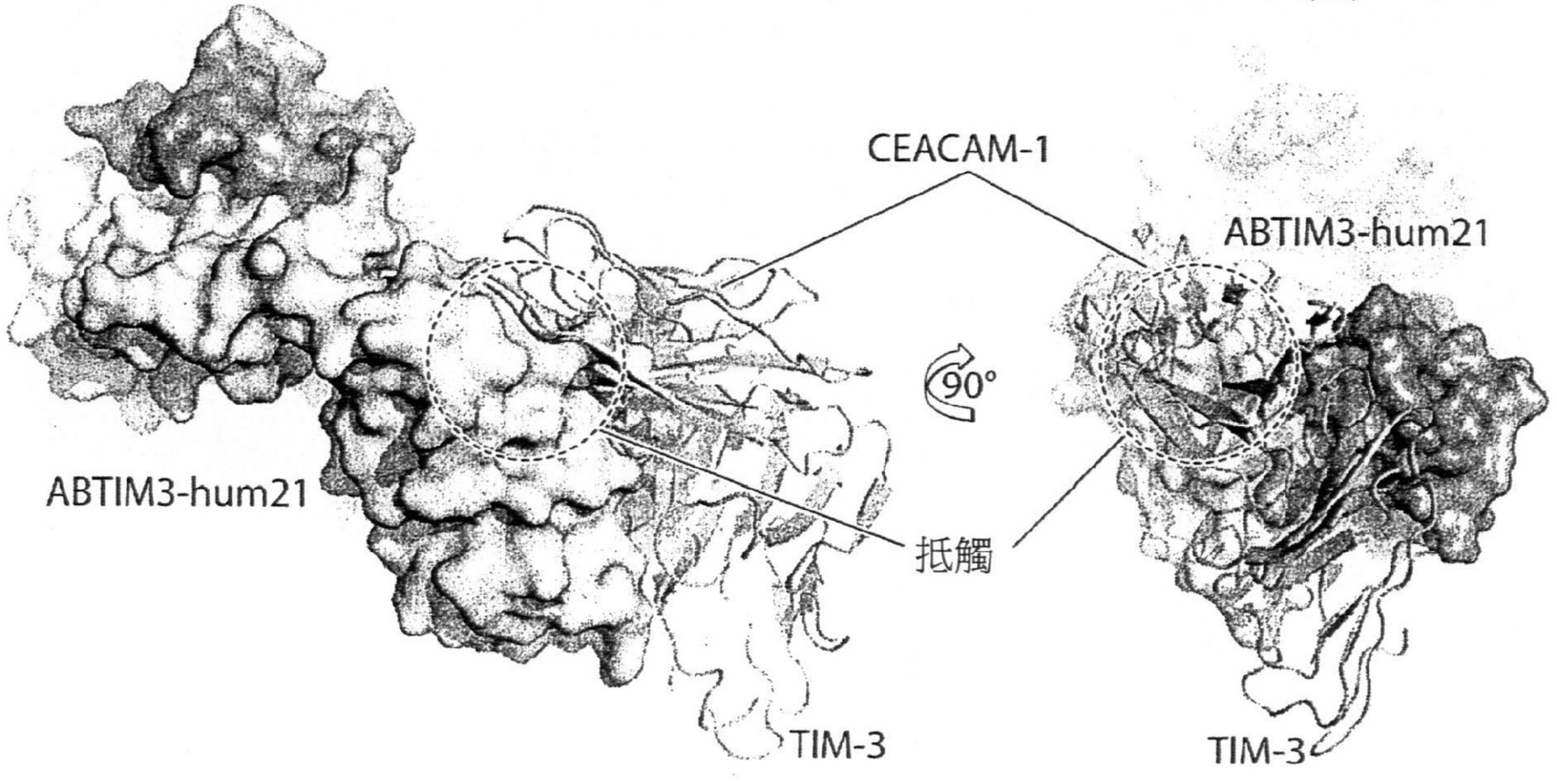
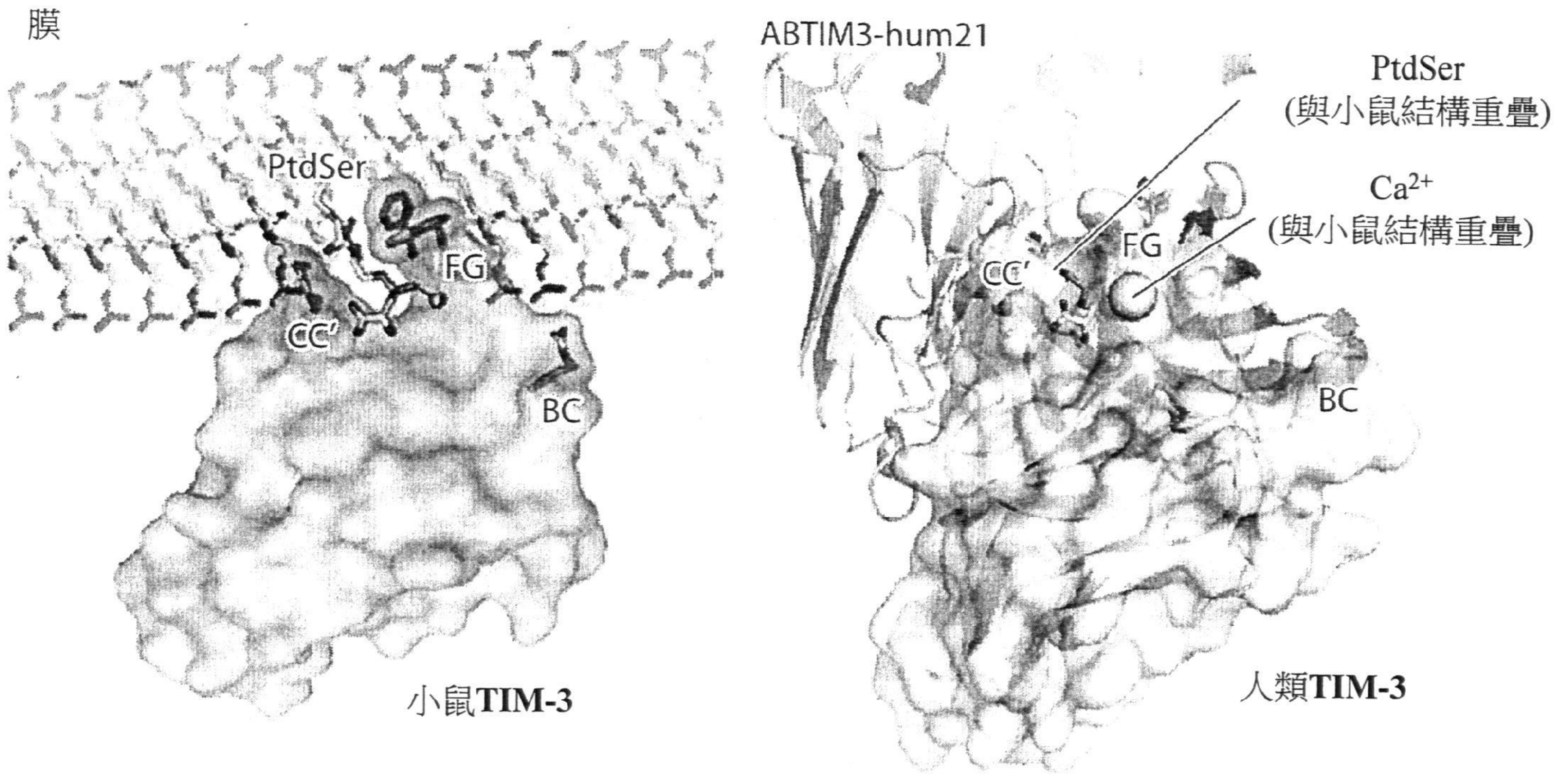



圖10C




DeKruyff等人, (2010) J Immunol. 184(4):1918-1930

圖11

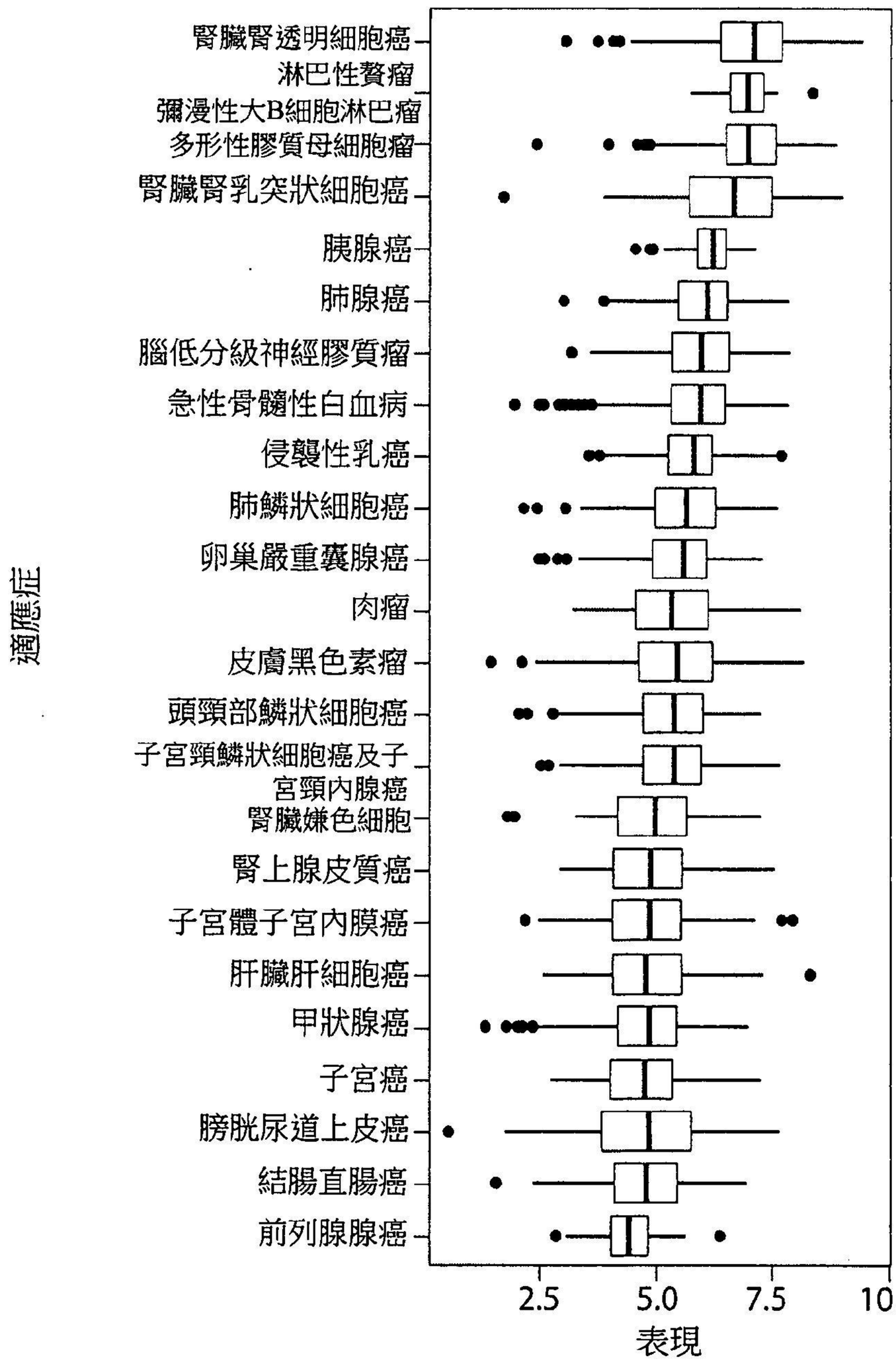

HAVCR2
腎臟腎透明細胞癌
淋巴性贅瘤
彌漫性大B細胞淋巴瘤
多形性膠質母細胞瘤
腎臟腎乳突狀細胞癌
胰腺癌
肺腺癌
腦低分級神經膠質瘤
急性骨髓性白血病
侵襲性乳癌
肺鱗狀細胞癌
卵巢嚴重囊腺癌
肉瘤
皮膚黑色素瘤
頭頸部鱗狀細胞癌
子宮頸鱗狀細胞癌及子宮頸內腺癌
腎臟嫌色細胞
腎上腺皮質癌
子宮體子宮內膜癌
肝臟肝細胞癌
甲狀腺癌
子宮癌
膀胱尿道上皮癌
結腸直腸癌
前列腺腺癌
適應症
2.5
5.0
7.5
10.0
表現

圖12

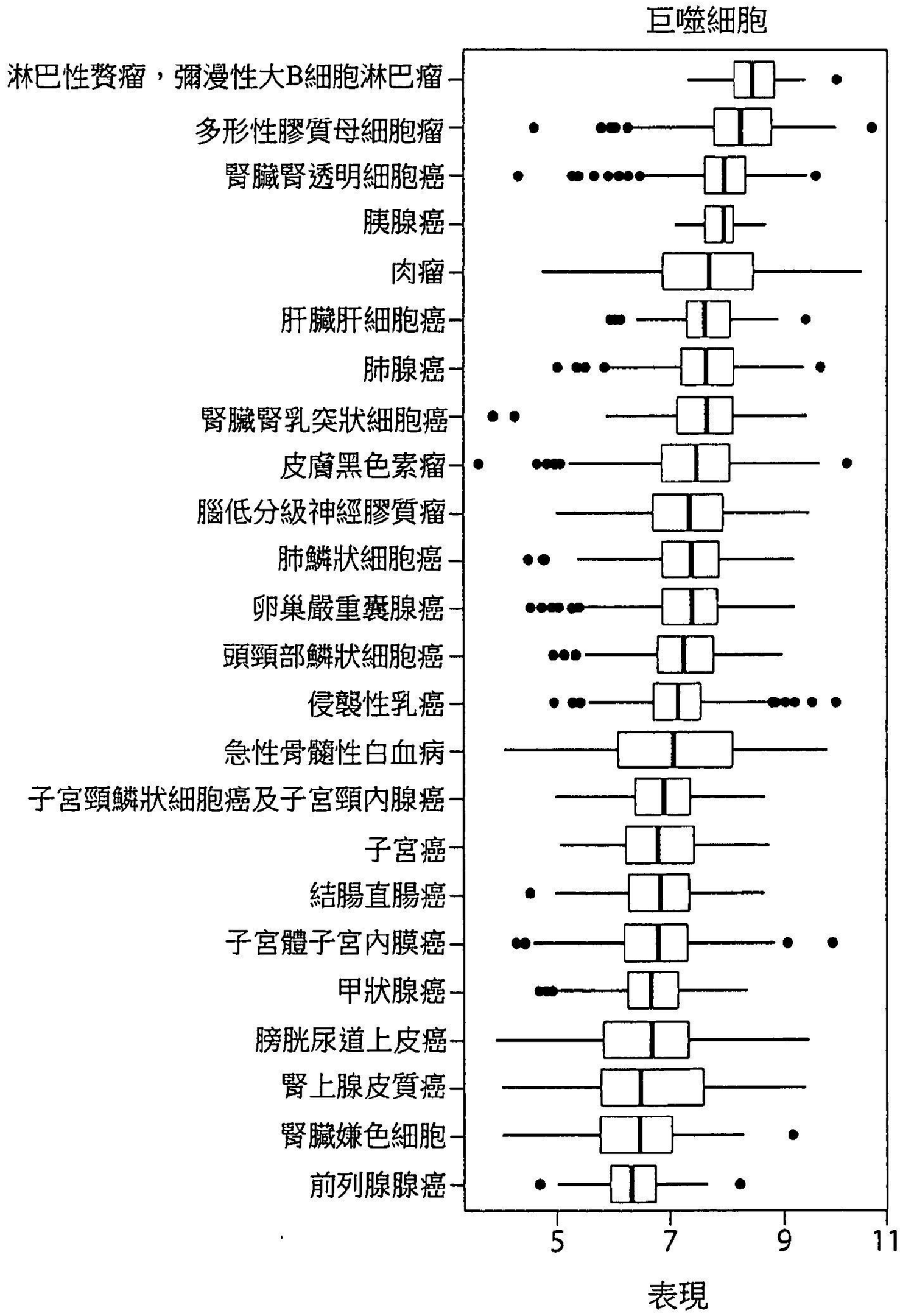

巨噬細胞
淋巴性贅瘤，彌漫性大B細胞淋巴瘤
多形性膠質母細胞瘤
腎臟腎透明細胞癌
胰腺癌
肉瘤
肝臟肝細胞癌
肺腺癌
腎臟腎乳突狀細胞癌
皮膚黑色素瘤
腦低分級神經膠質瘤
肺鱗狀細胞癌
卵巢嚴重囊腺癌
頭頸部鱗狀細胞癌
侵襲性乳癌
急性骨髓性白血病
子宮頸鱗狀細胞癌及子宮頸內腺癌
子宮癌
結腸直腸癌
子宮體子宮內膜癌
甲狀腺癌
膀胱尿道上皮癌
腎上腺皮質癌
腎臟嫌色細胞
前列腺腺癌
適應症
5
7
9
11
表現

圖13

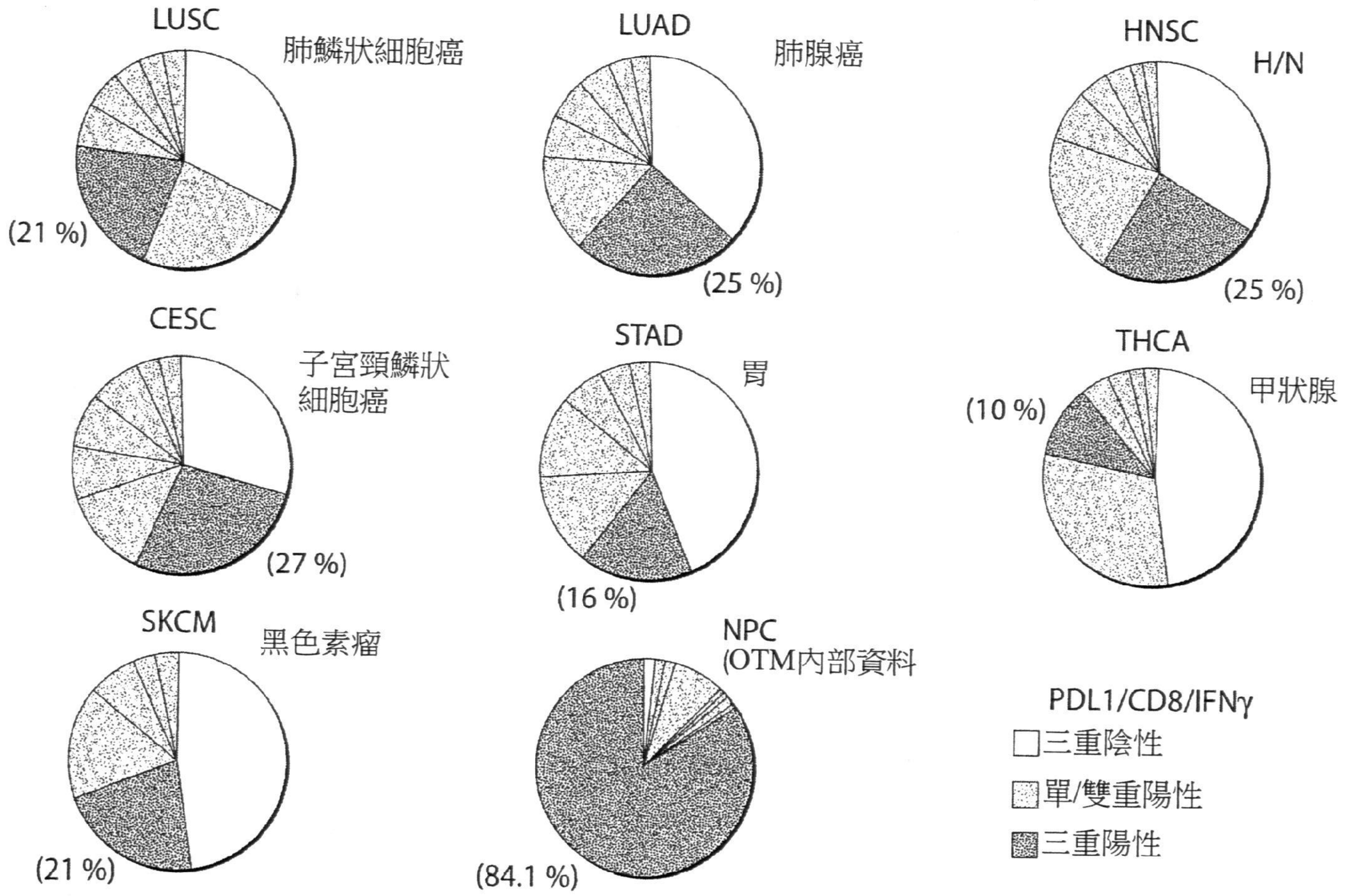

LUSC
肺鱗狀細胞癌
(21 %)
LUAD
肺腺癌
(25 %)
HNSC
H/N
(25 %)
CESC
子宮頸鱗狀
細胞癌
(27 %)
STAD
胃
(16 %)
THCA
甲狀腺
(10 %)
SKCM
黑色素瘤
(21 %)
NPC
(OTM內部資料
(84.1 %)
PDL1/CD8/IFNγ
三重陰性
單/雙重陽性
三重陽性

圖14

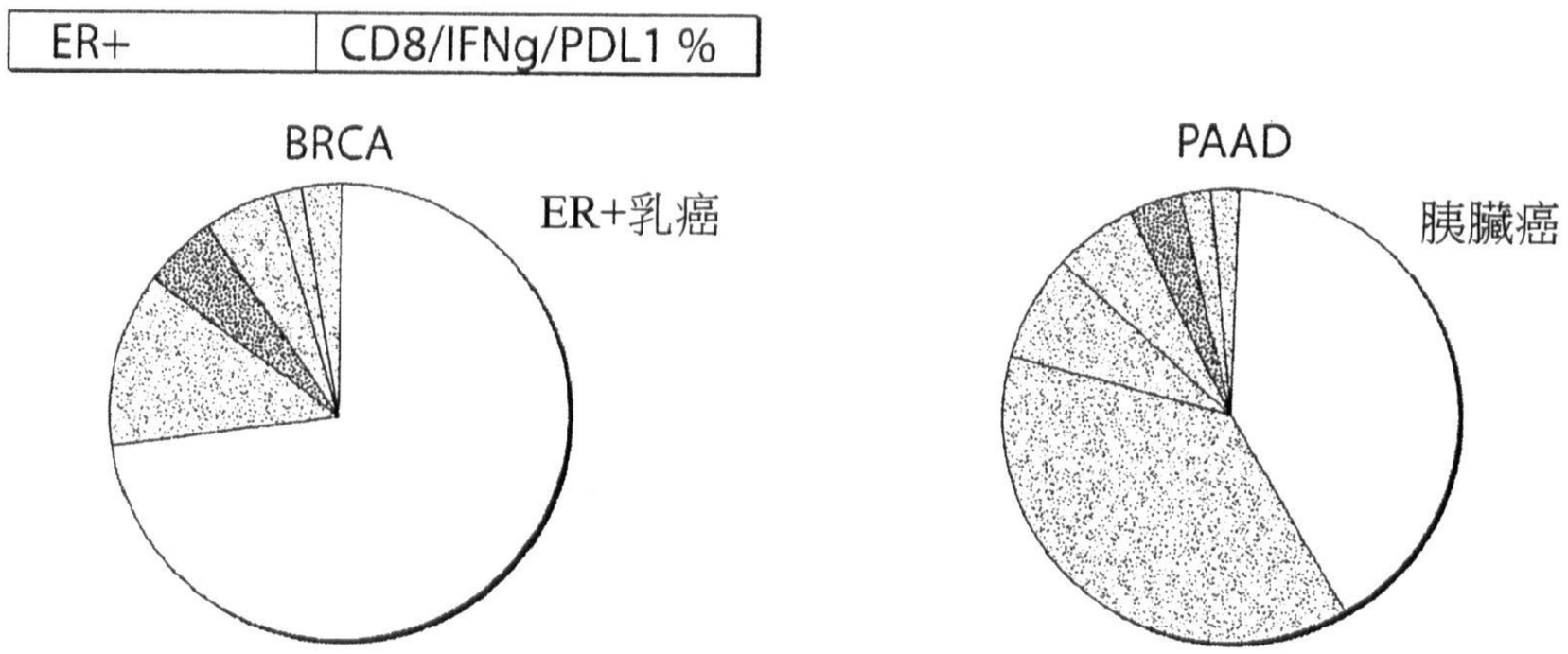

ER+
CD8/IFNg/PDL1 %
BRCA
ER+乳癌
PAAD
胰臟癌
PDL1/CD8/IFNγ
三重陰性
單/雙重陽性
三重陽性

圖15

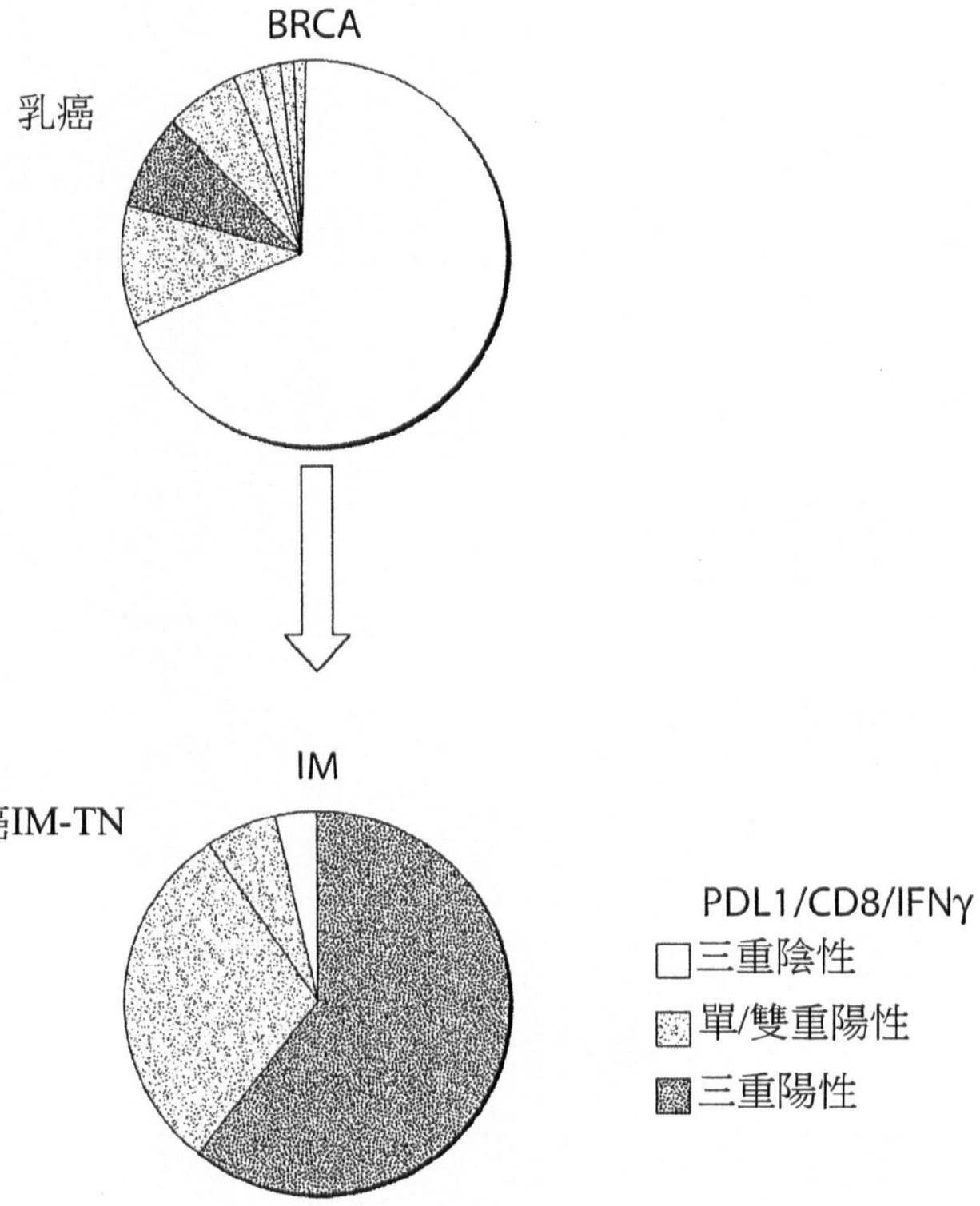



圖16

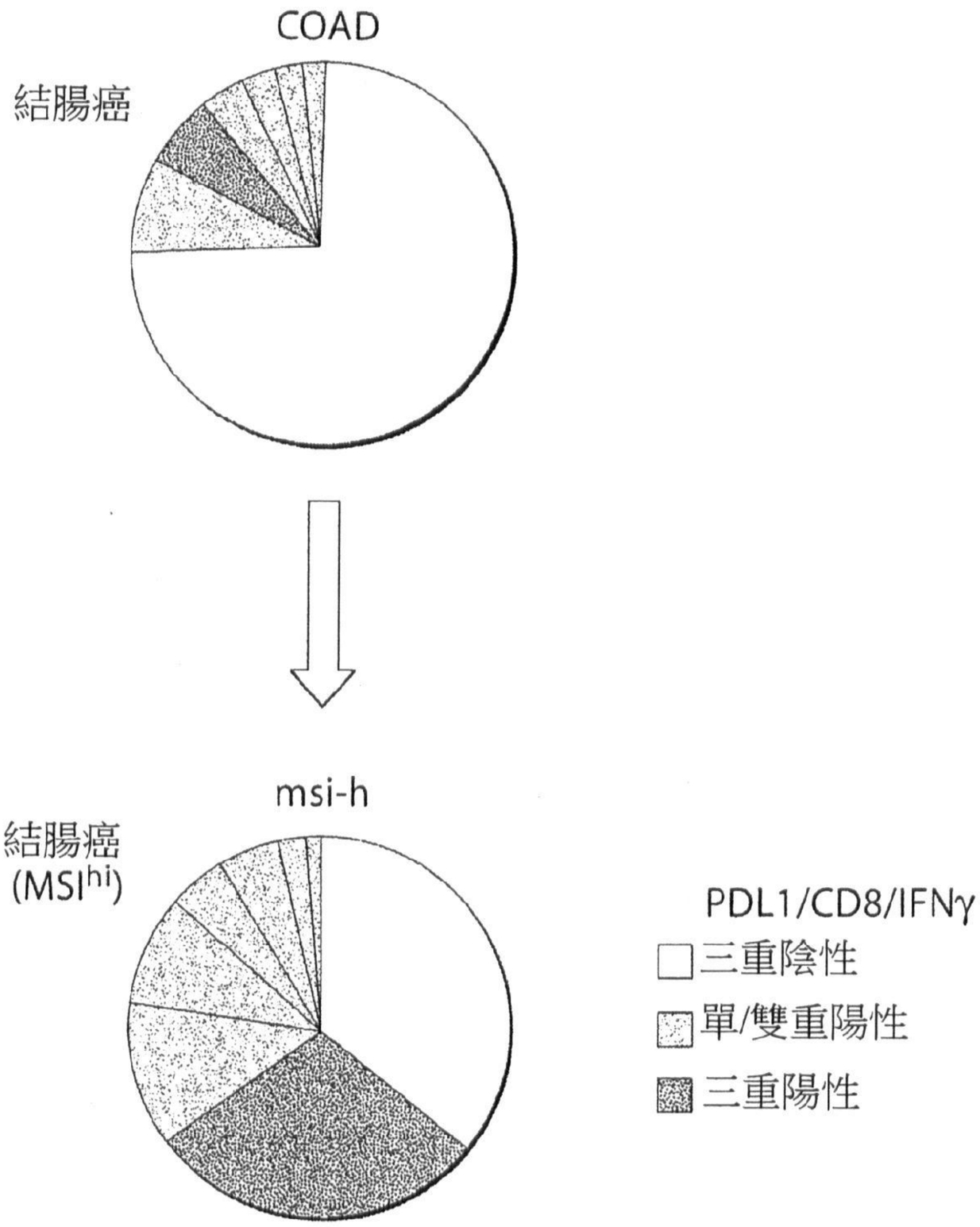



圖17

S E V E Y R A E V G Q N A Y L P C F Y T P A A P G N L V P
25 30 35 40 45 50
V C W G K G A C P V F E C G N V V L R T D E R D V N Y W T S R Y W L N G D G R K G D V S L T I E N V
55 60 65 70 75 80 85 90 95 100
T L A D S G I Y C C R I Q I P G I M N D E K F N L K L V I K P A K V T
105 110 115 120 125 130 135

圖18

C18758ZDA.pdf

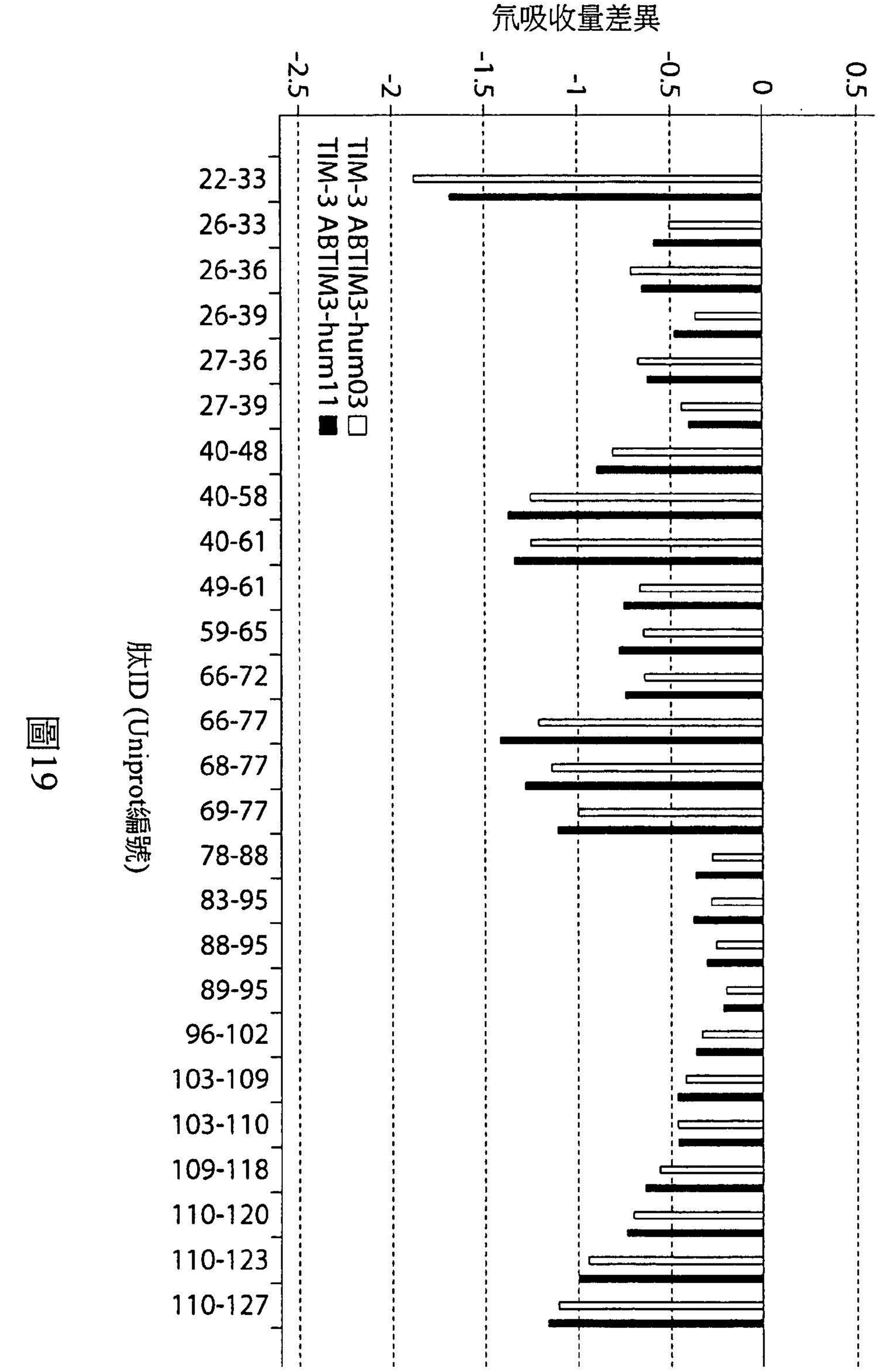



圖19

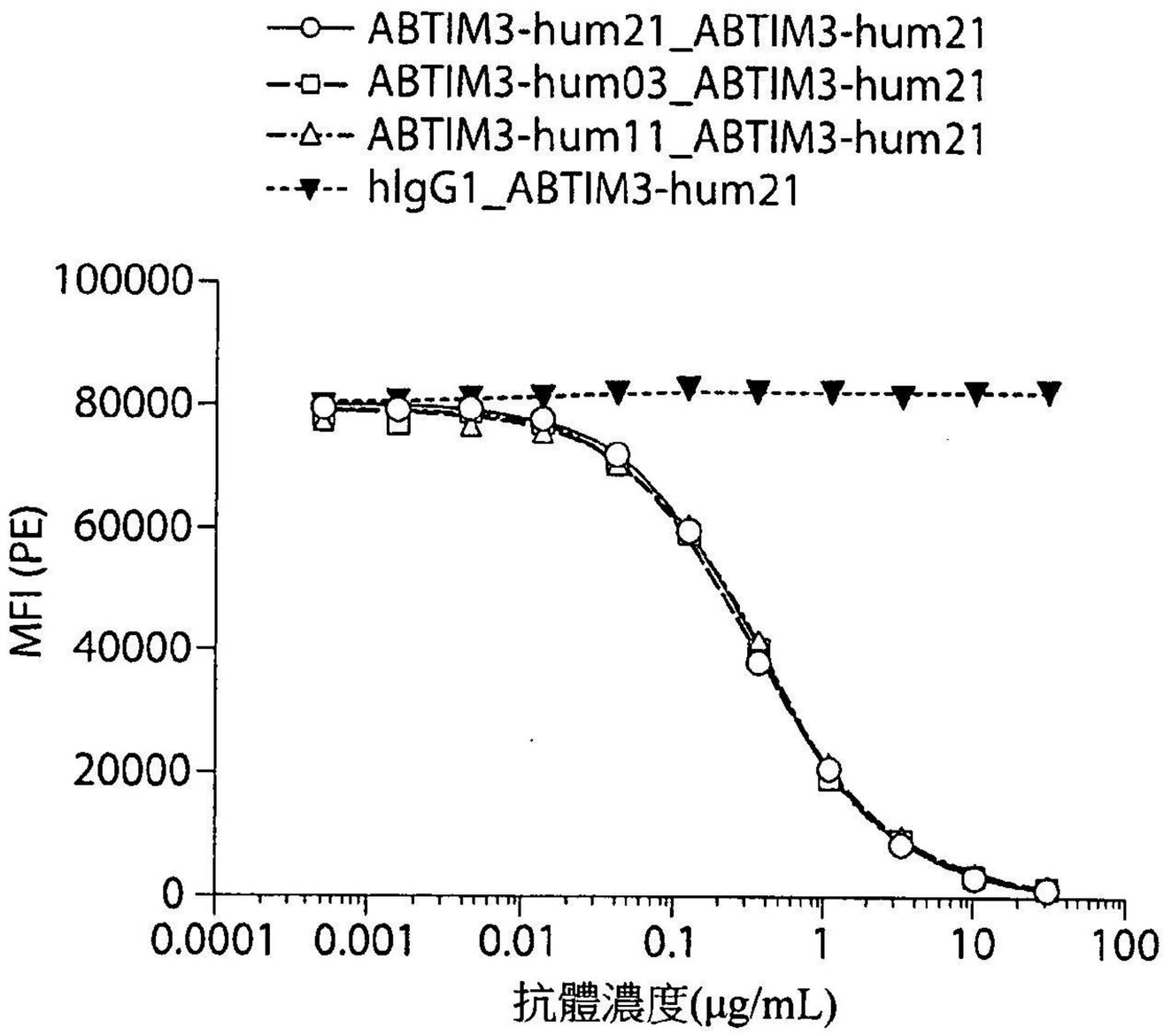

ABTIM3-hum21_ABTIM3-hum21
ABTIM3-hum03_ABTIM3-hum21
ABTIM3-hum11_ABTIM3-hum21
hIgG1_ABTIM3-hum21
100000
80000
60000
40000
20000
0
MFI (PE)
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
抗體濃度(μg/mL)

圖20

C187582DA.pdf

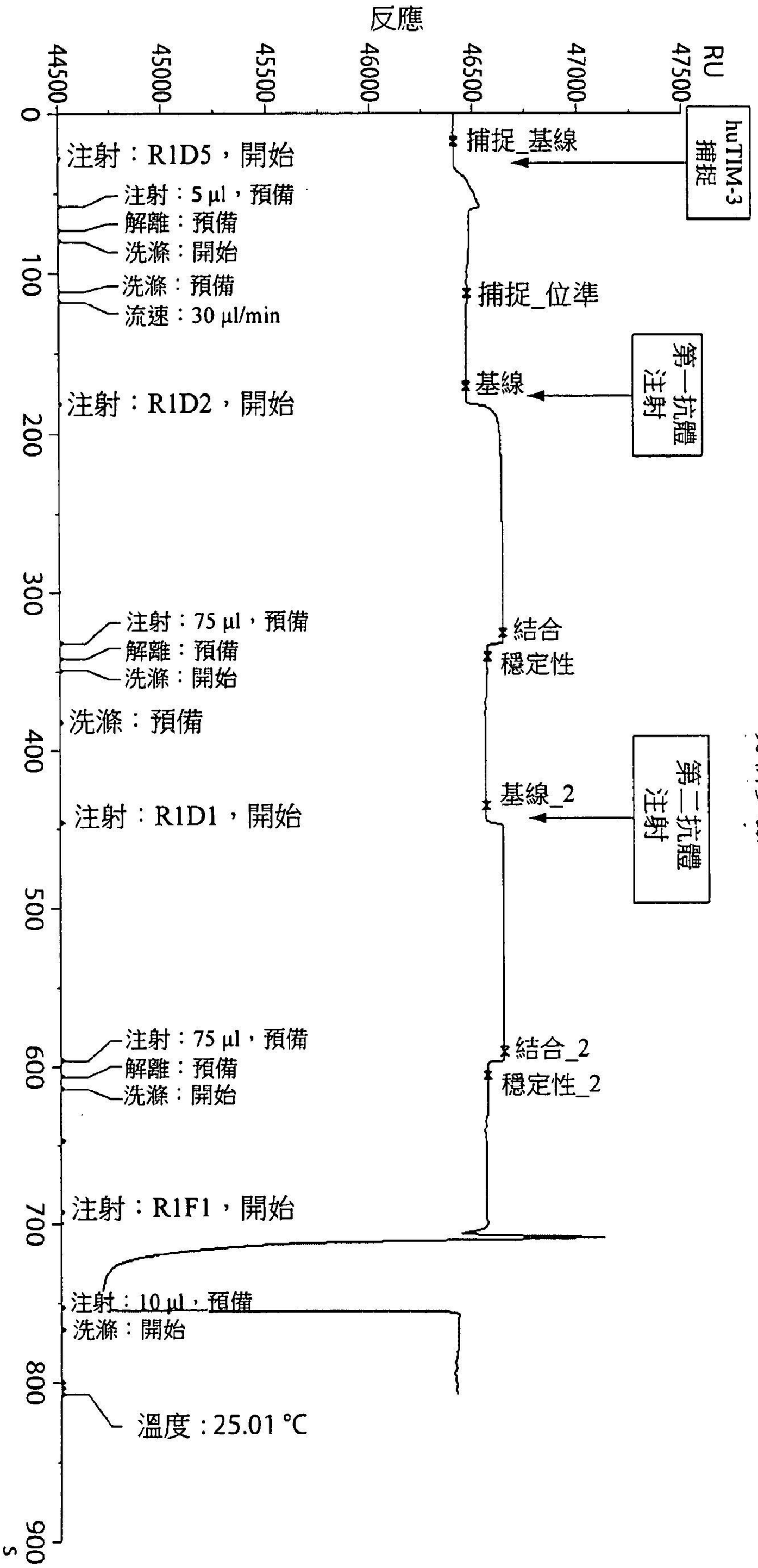



圖21

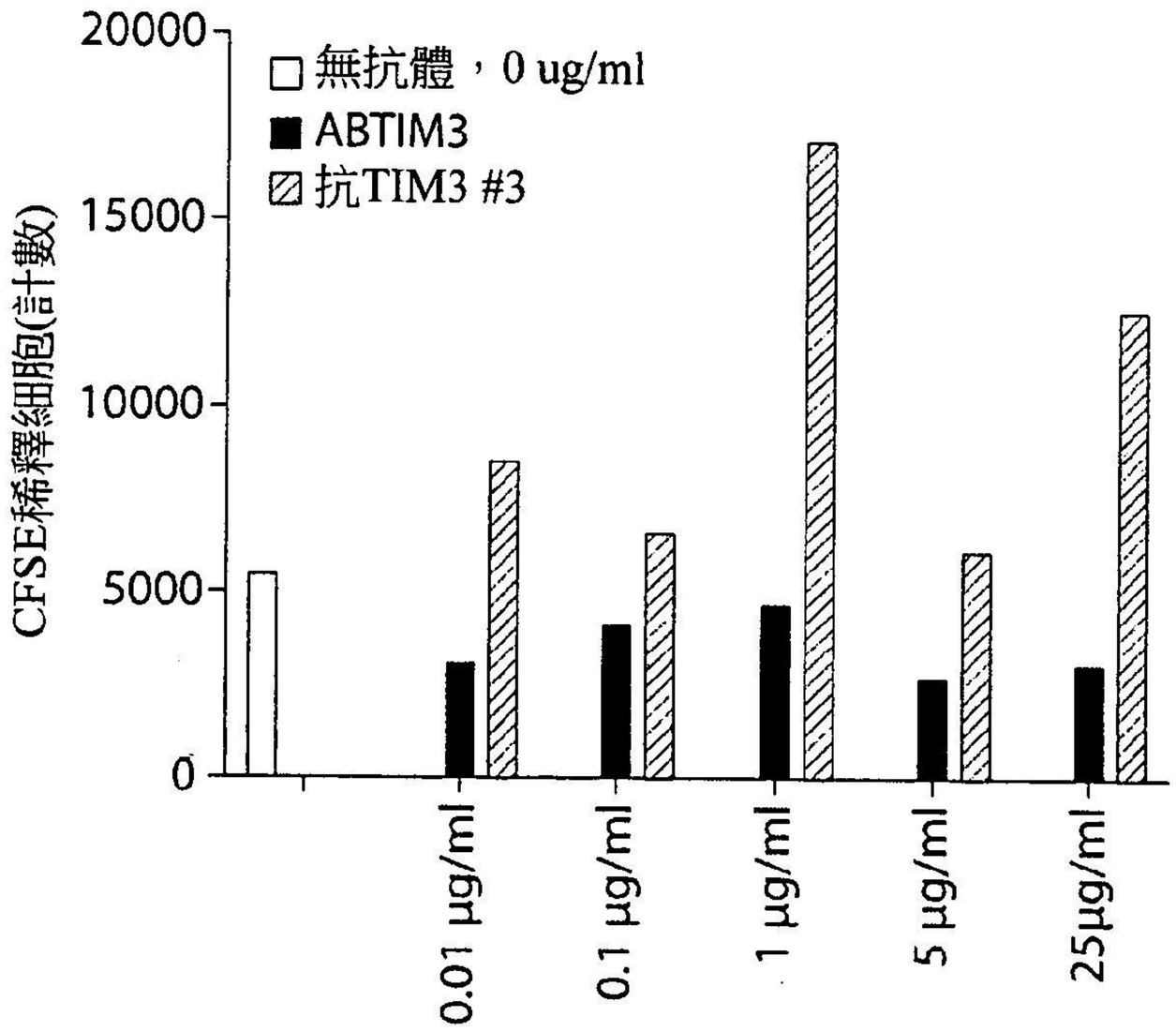

20000
15000
10000
5000
0
CFSE稀釋細胞(計數)
無抗體，0 ug/ml
ABTIM3
抗TIM3 #3
0.01 µg/ml
0.1 µg/ml
1 µg/ml
5 µg/ml
25µg/ml

圖22

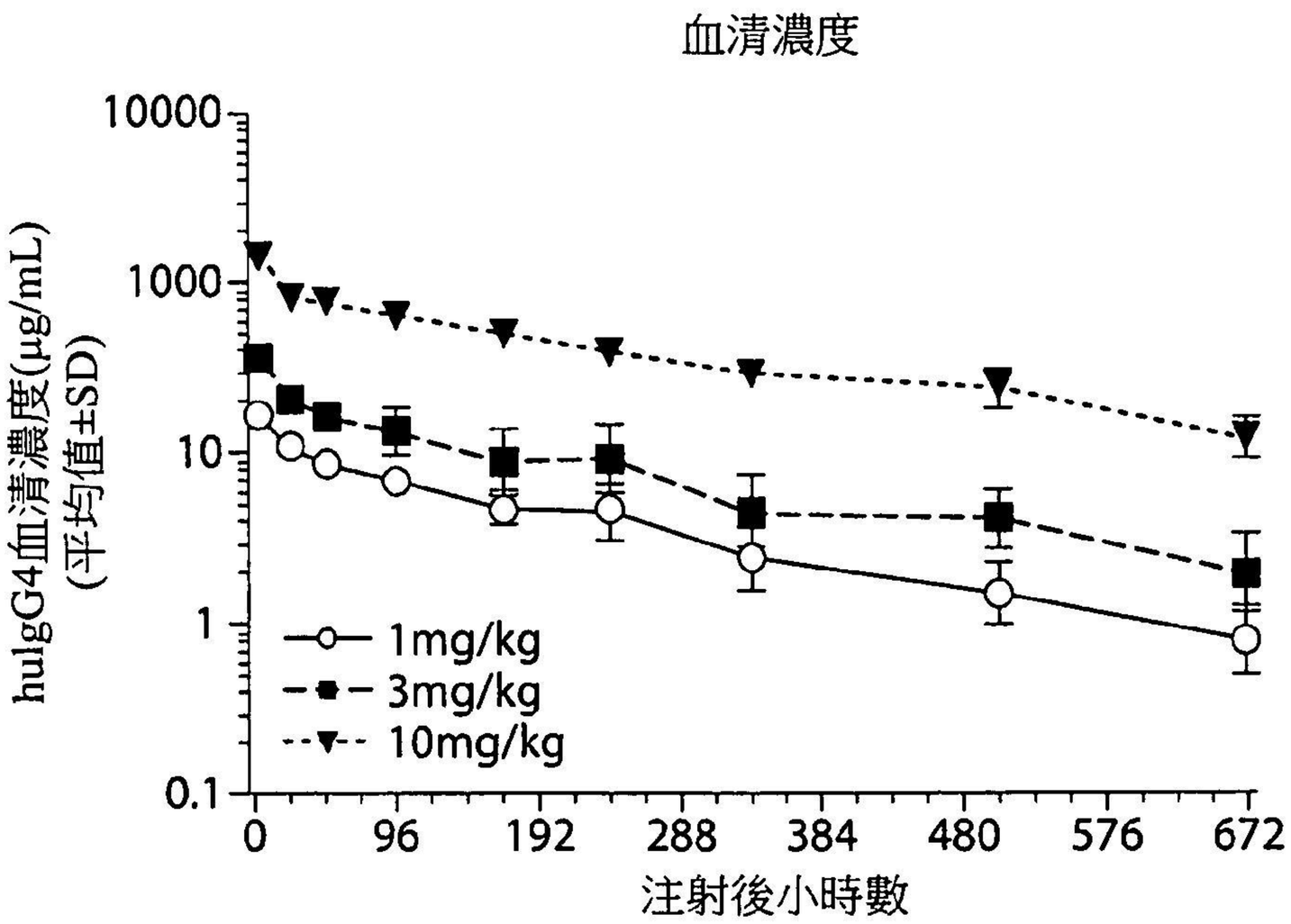

血清濃度
10000
1000
10
1
0.1
hulgG4血清濃度(μg/mL)
(平均值±SD)
1mg/kg
3mg/kg
10mg/kg
0
96
192
288
384
480
576
672
注射後小時數

圖23A

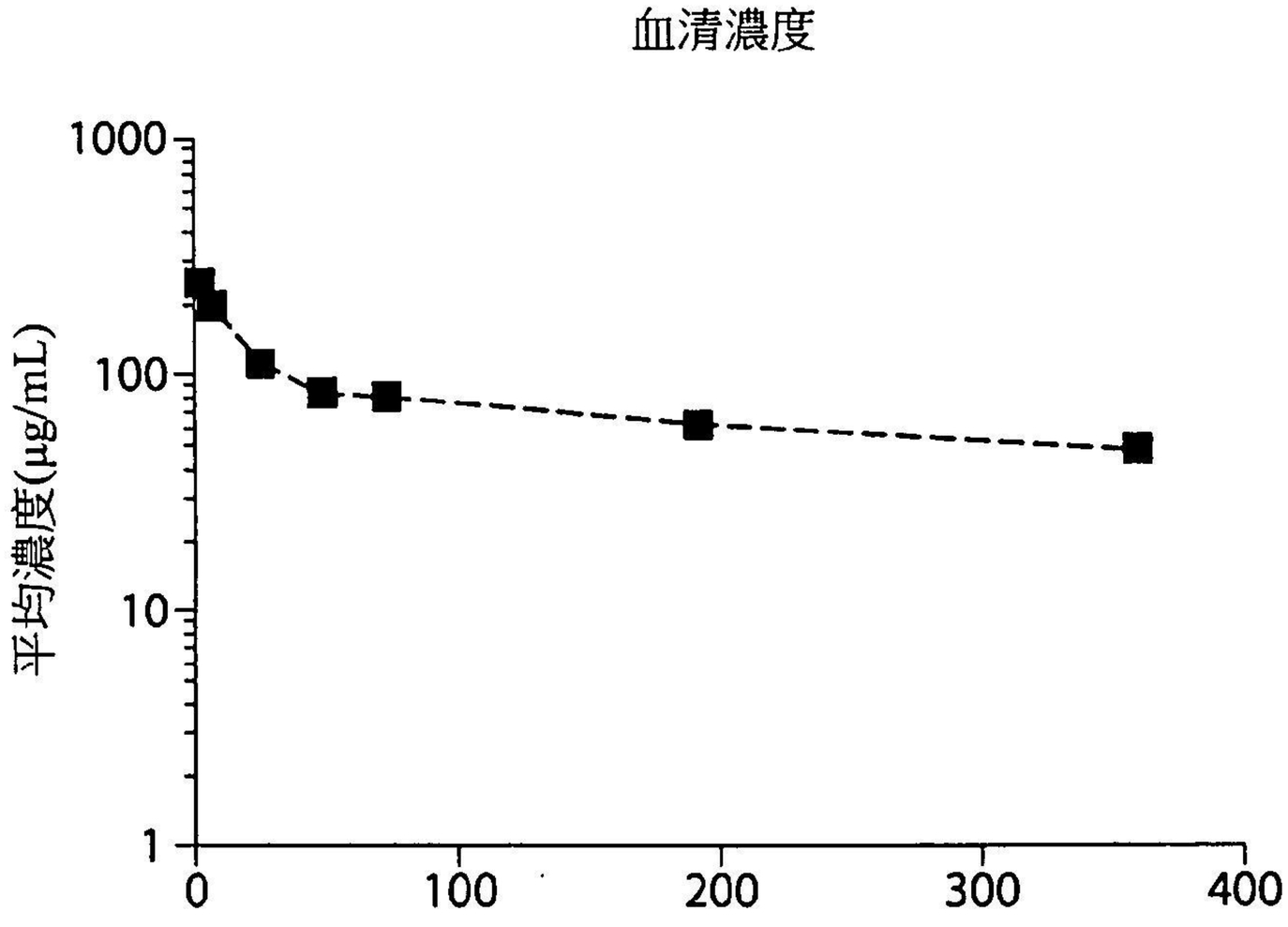

血清濃度
1000
100
10
1
平均濃度(μg/mL)
0
100
200
300
400
時間(小時)

圖23B