I839325

(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 I839325 B**

(45)公告日： 中華民國 113 (2024) 年 04 月 21 日

(21)申請案號：107103559 (22)申請日： 中華民國 107 (2018) 年 02 月 01 日

(51)Int. Cl.： *C07K16/24 (2006.01)* *C07K16/28 (2006.01)*
A61K47/68 (2017.01) *A61P35/00 (2006.01)*
C12N15/13 (2006.01) *C12N15/63 (2006.01)*
C12P21/08 (2006.01) *G01N33/532 (2006.01)*

(30)優先權：2017/02/03 美國 62/454,476

(71)申請人：瑞士商諾華公司 (瑞士) NOVARTIS AG (CH)
瑞士

(72)發明人：班德 史蒂芬 BENDER, STEVEN (US)；查爾頓 崔西 CHARLTON, TRACY (CA)；加爾金 安娜 GALKIN, ANNA (US)；吉爾斯坦格 伯納德 修伯特 GEIERSTANGER, BERNHARD HUBERT (DE)；葛拉瑟 史考特 馬汀 GLASER, SCOTT MARTIN (US)；卡西巴拉 莎拉加 KASIBHATLA, SHAILAJA (US)；努素 馬克 KNUTH, MARK (US)；洛特曼 沙賓 ROTTMANN, SABINE (DE)；盧 莎拉 RUE, SARAH (US)；史布拉根 格倫 SPRAGGON, GLEN (GB)；宇野哲郎 UNO, TETSUO (JP)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

CN 101257923A CN 105007950A

CN 105884895A

審查人員：林佳慧

申請專利範圍項數：49 項 圖式數：18 共 620 頁

(54)名稱

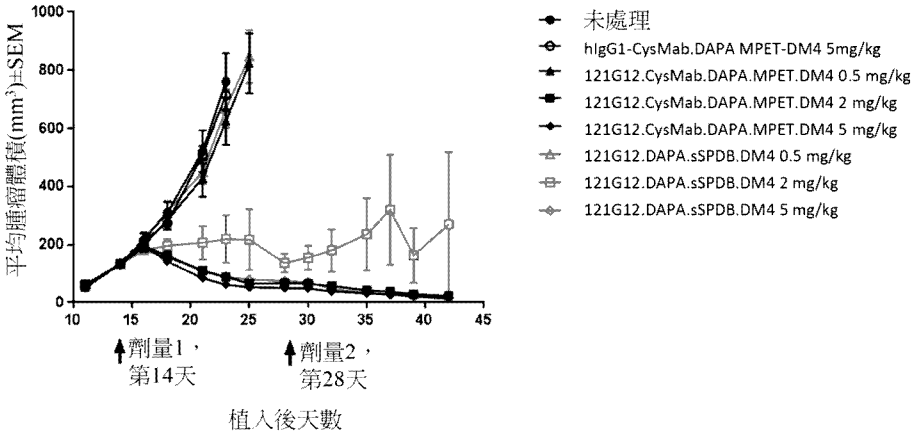
抗體藥物結合物

(57)摘要

本申請案揭示抗 CCR7 抗體、其抗原結合片段及該等抗體或抗原結合片段之抗體藥物結合物。本發明亦係關於使用抗體、抗原結合片段及抗體藥物結合物治療或預防癌症之方法。本文亦揭示製備抗體、抗原結合片段及抗體藥物結合物之方法，及使用抗體及抗原結合片段作為診斷試劑之方法。

This application discloses anti-CCR7 antibodies, antigen binding fragments thereof, and antibody drug conjugates of said antibodies or antigen binding fragments. The invention also relates to methods of treating or preventing cancer using the antibodies, antigen binding fragments, and antibody drug conjugates. Also disclosed herein are methods of making the antibodies, antigen binding fragments, and antibody drug conjugates, and methods of using the antibodies and antigen binding fragments as diagnostic reagents.

指定代表圖：


平均腫瘤體積(mm³)±SEM
1000
800
600
400
200
0
10
15
20
25
30
35
40
45
劑量1，
第14天
劑量2，
第28天
植入後天數
未處理
hIgG1-CysMab.DAPA MPET-DM4 5mg/kg
121G12.CysMab.DAPA.MPET.DM4 0.5 mg/kg
121G12.CysMab.DAPA.MPET.DM4 2 mg/kg
121G12.CysMab.DAPA.MPET.DM4 5 mg/kg
121G12.DAPA.sSPDB.DM4 0.5 mg/kg
121G12.DAPA.sSPDB.DM4 2 mg/kg
121G12.DAPA.sSPDB.DM4 5 mg/kg

【圖10】

公告本

I839325

【發明摘要】

【中文發明名稱】

抗體藥物結合物

【英文發明名稱】

ANTIBODY DRUG CONJUGATES

【中文】

本申請案揭示抗CCR7抗體、其抗原結合片段及該等抗體或抗原結合片段之抗體藥物結合物。本發明亦係關於使用抗體、抗原結合片段及抗體藥物結合物治療或預防癌症之方法。本文亦揭示製備抗體、抗原結合片段及抗體藥物結合物之方法，及使用抗體及抗原結合片段作為診斷試劑之方法。

【英文】

This application discloses anti-CCR7 antibodies, antigen binding fragments thereof, and antibody drug conjugates of said antibodies or antigen binding fragments. The invention also relates to methods of treating or preventing cancer using the antibodies, antigen binding fragments, and antibody drug conjugates. Also disclosed herein are methods of making the antibodies, antigen binding fragments, and antibody drug conjugates, and methods of using the antibodies and antigen binding fragments as diagnostic reagents.

【指定代表圖】

圖10

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

抗體藥物結合物

【英文發明名稱】

ANTIBODY DRUG CONJUGATES

【技術領域】

本發明大體上係關於抗CCR7抗體、其抗體片段及免疫結合物，以及其用於治療或預防癌症之用途。

【先前技術】

在1993年首次將CC-趨化因子受體7 (CCR7)鑑別為淋巴細胞特異性受體(參見例如Birkenbach等人, J Virol. 1993年4月;67(4):2209-20)。其表現受限於免疫細胞之子集，諸如原生T細胞、中央記憶體T細胞(Tcm)、調節T細胞(Treg)、原生B細胞、NK細胞及成熟抗原呈現樹突狀細胞(DC)。CCR7調節針對淋巴器官及淋巴器官內之免疫細胞之導向且因此在平衡免疫性及耐受性方面起重要作用(參見例如Förster等人, Nat Rev Immunol. 2008年5月;8(5):362-71)。

CCR7為A類、視紫質樣G蛋白偶合受體(GPCR)，其具有兩個配位體，CCL21及CCL19。然而，尚未完全理解CCR7結構，已發現某些主結構為受體活性所必需的(參見例如Legler等人, Int J Biochem Cell Biol. 2014年7月1日)。

CCR7及癌症

亦已知CCR7 (亦稱為EBI1、BLR2、CC-CKR-7、CMKBR7、CD197及CDw197)在許多惡性腫瘤中過表現，尤其包括B細胞惡性病(例

如CLL、MCL、伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma))、T細胞惡性病(例如ATLL)、HNSCC、ESCC、胃癌瘤、NSCLC、結腸直腸癌、胰臟癌、甲狀腺癌、乳癌及子宮頸癌。CCR7在例如結腸直腸癌、ESCC、胰臟癌、HNSCC及胃癌中之過表現與晚期腫瘤階段、淋巴結轉移及不良存活期相關聯(參見例如Malietzis等人, Journal of Surgical Oncology 2015;112:86-92；Irino等人, BMC Cancer 2014, 14:291；Guo等人, Oncology Letters 5: 1572-1578, 2013；Xia等人, Oral Dis. 2015年1月;21(1):123-31；Du等人, Gastric Cancer. 2016年3月16日)。

此外，已證實例如HNSCC中之CCR7表現在對化學療法之抗性方面起作用(參見例如Wang等人, JNCI J Natl Cancer Inst (2008) 100 (7): 502-512.)。在某些癌症類型中，諸如胰臟癌及鼻咽癌(NPC)，已知CCR7促進癌症類幹細胞轉移及細胞球形成(sphere formation)(參見例如Zhang等人, PLOS ONE 11 (8)；Lun等人, PLOS ONE 7(12))。CCR7在細胞遷移、侵襲性及EMT (上皮-間葉細胞轉化)中之活體外及活體內作用描述於各種癌症類型中，諸如乳癌及胰臟癌(參見例如Pang等人, Oncogene (2015), 1-13)；Sperveslage等人, Int. J. Cancer: 131, E371-E381 (2012))。已描述為CCR7信號傳導所必需之重要路徑包括b-抑制蛋白介導之p38/ERK1/2及Rho信號傳導(參見例如Noor等人, J Neuroinflammation 2012年4月25日; 9:77)。

已知許多癌症相關過程可誘導CCR7表現。在HNSCC中，已證實CCR7表現由NF-kB及AP1轉錄因子經由直接結合於CCR7啟動子中之位點來誘導(Mburu等人, J. Biol. Chem. 2012, 287:3581-3590)。特定言之，CCR7表現由腫瘤微環境中之各種因子調節。在此情形中，已知CCR7表

現係經由HNSCC中之b-防禦素3/NF-kB路徑(參見例如Mburu等人, Carcinogenesis 第32卷第2號第168-174頁, 2010)及乳房腫瘤細胞中之內皮素受體A及低氧誘導因子-1 (參見例如Wilson等人, Cancer Res 2006;66:11802-11807)誘導。

抗體藥物結合物

抗體藥結合物(「ADC」)已用於局部遞送細胞毒性劑以治療癌症(參見例如Lambert, Curr. Opinion In Pharmacology 5:543-549, 2005)。ADC允許藥物部分實現靶向遞送，其中可在最小毒性情況下實現最大功效。ADC包括針對其結合於以治療性干預為目標之細胞的能力而選擇之抗體，其連接至針對其細胞生長抑制性或細胞毒性活性而選擇之藥物。由此，抗體與目標細胞之結合使藥物傳遞至需要其治療作用之位點。

已揭示許多識別及選擇性結合於目標細胞(例如癌細胞)之抗體用於ADC。儘管對ADC起廣泛作用，但結合於特定相關目標之抗體不足以預示在ADC應用中之成功。可影響ADC之治療有效性的因素之實例(除目標內源性特徵)以外包括需要定製微調之各種態樣，諸如作為目標介導之處置(TMDD)與功效驅動暴露之間的平衡之最佳抗體親和力、Fc介導之功能(抗體依賴性細胞介導之細胞毒性，ADCC)之評估、結合方法(位點特異性或非位點特異性)、結合於各抗體之藥物/有效負載分子之比率(「DAR」或「藥物抗體比率」)、連接子之清除能力或穩定性、ADC之穩定性及ADC之聚集趨勢。

仍需要適用作有效ADC治療性組合物及方法之具有經改良的特性之抗體、連接方法及細胞毒性有效負載。

【發明內容】

本申請案揭示結合於人類CCR7蛋白質之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段與相同同型之野生型抗體相比具有降低或不顯著的效應功能。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段具有降低或不顯著的程度之抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)活性。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段包含靜默Fc區。在一些實施例中，抗體包含選自以下之Fc區中之突變：D265A；P329A；P329G；N297A；D265A及P329A；D265A及N297A；L234及L235A；P329A、L234A及L235A；以及P329G、L234A及L235A。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段不具有顯著的殺細胞活性。在一個實施例中，與表現較低含量之CCR7之細胞相比，抗體或其抗原結合片段以較大親和力結合於表現較高含量之CCR7之細胞。在一些實施例中，與表現較低含量之CCR7之正常細胞相比，抗體或其抗原結合片段以較大親和力結合於表現較高含量之CCR7之癌細胞。在一些實施例中，抗體或其抗原結合片段不顯著消耗表現CCR7之正常造血細胞。

在一個實施例中，本申請案揭示結合CCR7之抗體或其抗原結合片段，其包含：

a.重鏈可變區，其包含SEQ ID NO:1之HCDR1 (重鏈互補決定區1)、SEQ ID NO:2之HCDR2 (重鏈互補決定區2)及SEQ ID NO:3之HCDR3 (重鏈互補決定區3)；及輕鏈可變區，其包含SEQ ID NO:17之LCDR1 (輕鏈互補決定區1)、SEQ ID NO:18之LCDR2 (輕鏈互補決定區2)及SEQ ID NO:19之LCDR3 (輕鏈互補決定區3)；

b.重鏈可變區，其包含SEQ ID NO:4之HCDR1、SEQ ID NO:5之HCDR2及SEQ ID NO:6之HCDR3；及輕鏈可變區，其包含SEQ ID

NO:20之LCDR1、SEQ ID NO:21之LCDR2及SEQ ID NO:22之LCDR3；

c.重鏈可變區，其包含SEQ ID NO:7之HCDR1、SEQ ID NO:8之HCDR2及SEQ ID NO:9之HCDR3；及輕鏈可變區，其包含SEQ ID NO:23之LCDR1、SEQ ID NO:24之LCDR2及SEQ ID NO:25之LCDR3；

d.重鏈可變區，其包含SEQ ID NO:10之HCDR1、SEQ ID NO:11之HCDR2及SEQ ID NO:12之HCDR3；及輕鏈可變區，其包含SEQ ID NO:26之LCDR1、SEQ ID NO:27之LCDR2及SEQ ID NO:28之LCDR3；

e.重鏈可變區，其包含SEQ ID NO:33之HCDR1、SEQ ID NO:34之HCDR2及SEQ ID NO:35之HCDR3；及輕鏈可變區，其包含SEQ ID NO:49之LCDR1、SEQ ID NO:50之LCDR2及SEQ ID NO:51之LCDR3；

f.重鏈可變區，其包含SEQ ID NO:36之HCDR1、SEQ ID NO:37之HCDR2及SEQ ID NO:38之HCDR3；及輕鏈可變區，其包含SEQ ID NO:52之LCDR1、SEQ ID NO:53之LCDR2及SEQ ID NO:54之LCDR3；

g.重鏈可變區，其包含SEQ ID NO:39之HCDR1、SEQ ID NO:40之HCDR2及SEQ ID NO:41之HCDR3；及輕鏈可變區，其包含SEQ ID NO:55之LCDR1、SEQ ID NO:56之LCDR2及SEQ ID NO:57之LCDR3；

h.重鏈可變區，其包含SEQ ID NO:42之HCDR1、SEQ ID NO:43之HCDR2及SEQ ID NO:44之HCDR3；及輕鏈可變區，其包含SEQ ID NO:58之LCDR1、SEQ ID NO:59之LCDR2及SEQ ID NO:60之LCDR3；

i.重鏈可變區，其包含SEQ ID NO:65之HCDR1、SEQ ID NO:66之HCDR2及SEQ ID NO:67之HCDR3；及輕鏈可變區，其包含SEQ ID NO:81之LCDR1、SEQ ID NO:82之LCDR2及SEQ ID NO:83之LCDR3；

j.重鏈可變區，其包含SEQ ID NO:68之HCDR1、SEQ ID NO:69之

HCDR2及SEQ ID NO:70之HCDR3；及輕鏈可變區，其包含SEQ ID NO:84之LCDR1、SEQ ID NO:85之LCDR2及SEQ ID NO:86之LCDR3；

k.重鏈可變區，其包含SEQ ID NO:71之HCDR1、SEQ ID NO:72之HCDR2及SEQ ID NO:73之HCDR3；及輕鏈可變區，其包含SEQ ID NO:87之LCDR1、SEQ ID NO:88之LCDR2及SEQ ID NO:89之LCDR3；

l. 重鏈可變區，其包含SEQ ID NO:74之HCDR1、SEQ ID NO:75之HCDR2及SEQ ID NO:76之HCDR3；及輕鏈可變區，其包含SEQ ID NO:90之LCDR1、SEQ ID NO:91之LCDR2及SEQ ID NO:92之LCDR3；

m. 重鏈可變區，其包含SEQ ID NO:596之HCDR1、SEQ ID NO:597之HCDR2及SEQ ID NO:598之HCDR3；及輕鏈可變區，其包含SEQ ID NO:612之LCDR1、SEQ ID NO:613之LCDR2及SEQ ID NO:614之LCDR3；

n.重鏈可變區，其包含SEQ ID NO:599之HCDR1、SEQ ID NO:600之HCDR2及SEQ ID NO:601之HCDR3；及輕鏈可變區，其包含SEQ ID NO:615之LCDR1、SEQ ID NO:616之LCDR2及SEQ ID NO:617之LCDR3；

o.重鏈可變區，其包含SEQ ID NO:602之HCDR1、SEQ ID NO:603之HCDR2及SEQ ID NO:604之HCDR3；及輕鏈可變區，其包含SEQ ID NO:618之LCDR1、SEQ ID NO:619之LCDR2及SEQ ID NO:620之LCDR3；或

p.重鏈可變區，其包含SEQ ID NO:605之HCDR1、SEQ ID NO:606之HCDR2及SEQ ID NO:607之HCDR3；及輕鏈可變區，其包含SEQ ID NO:621之LCDR1、SEQ ID NO:622之LCDR2及SEQ ID NO:623之

LCDR3。

本申請案之結合CCR7之抗體或其抗原結合片段亦可包含：

a.重鏈可變區(VH)，其包含SEQ ID NO:13之胺基酸序列，及輕鏈可變區(VL)，其包含SEQ ID NO:29之胺基酸序列；

b.重鏈可變區(VH)，其包含SEQ ID NO:45之胺基酸序列，及輕鏈可變區(VL)，其包含SEQ ID NO:61之胺基酸序列；

c.重鏈可變區(VH)，其包含SEQ ID NO:77之胺基酸序列，及輕鏈可變區(VL)，其包含SEQ ID NO:93之胺基酸序列；或

d.重鏈可變區(VH)，其包含SEQ ID NO:608之胺基酸序列，及輕鏈可變區(VL)，其包含SEQ ID NO:624之胺基酸序列。

在另一實施例中，結合CCR7之抗體或其抗原結合片段包含：

a.重鏈，其包含SEQ ID NO:15之胺基酸序列，及輕鏈，其包含SEQ ID NO:31之胺基酸序列；

b.重鏈，其包含SEQ ID NO:47之胺基酸序列，及輕鏈，其包含SEQ ID NO:63之胺基酸序列；

c.重鏈，其包含SEQ ID NO:79之胺基酸序列，及輕鏈，其包含SEQ ID NO:95之胺基酸序列；或

d.重鏈，其包含SEQ ID NO:610之胺基酸序列，及輕鏈，其包含SEQ ID NO:626之胺基酸序列。

如本文中所描述之抗體或其抗原結合片段可包含一或多個半胱胺酸取代。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段包含一或多個選自抗體或其抗原結合片段之重鏈之S152C、S375C或S152C及S375C兩者之半胱胺酸取代，其中位置係根據EU系統編號。如本文中所揭示之抗體可為單株

抗體。

本申請案揭示包含下式之抗體藥物結合物：

$$Ab\text{-}(L\text{-}(D)_m)_n$$

或其醫藥學上可接受之鹽；其中

Ab為如本文中所揭示之抗體或其抗原結合片段；

L為連接子；

D為藥物部分；

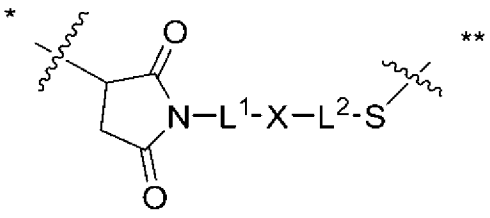
m整數1至8；及

n為整數1至12。

在一些實施例中，m為1。在一個實施例中，n為約3至約4。在一個實施例中，連接子係選自由以下組成之群：可裂解連接子、不可裂解連接子、親水性連接子、促帶電連接子及基於二羧酸之連接子。

在一個實施例中，連接子來源於選自由以下組成之群的交聯劑：N-丁二醯亞胺基-3-(2-吡啶基二硫基)丙酸酯(SPDP)、4-(2-吡啶基二硫基)戊酸N-丁二醯亞胺酯(SPP)、4-(2-吡啶基二硫基)丁酸N-丁二醯亞胺酯(SPDB)、N-丁二醯亞胺基-4-(2-吡啶基二硫基)-2-磺酸基-丁酸酯(磺酸基-SPDB)、碘乙酸N-丁二醯亞胺酯(SIA)、(4-碘乙醯基)胺基苯甲酸N-丁二醯亞胺酯(SIAB)、順丁烯二醯亞胺PEG NHS、4-(順丁烯二醯亞胺基甲基)環己甲酸N-丁二醯亞胺酯(SMCC)、4-(順丁烯二醯亞胺基甲基)環己甲酸N-磺基丁二醯亞胺酯(磺酸基-SMCC)及17-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-5,8,11,14-四側氧基-4,7,10,13-四氮雜十七烷-1-酸2,5-二側氧基吡咯啶-1-基酯(CX1-1)。

在其他實施例中，連接子具有以下式(IIA)：



(IIA)；

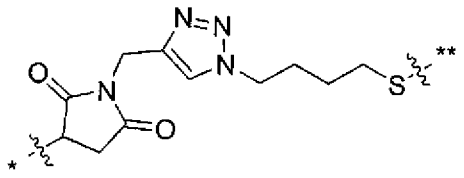
其中*連接至抗體上之硫醇官能基，且**連接至藥物部分之硫醇官能基；且其中：

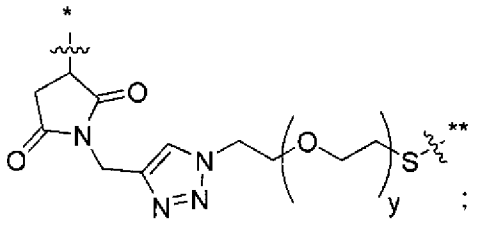
L^1為C_{1-6}伸烷基，其中一個亞甲基可由氧置換；

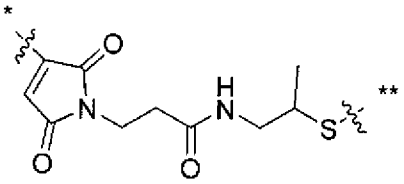
L^2為C_{1-6}伸烷基或$-(CH_2CH_2O)_y-CH_2-CH_2-$，其中y為1至11；

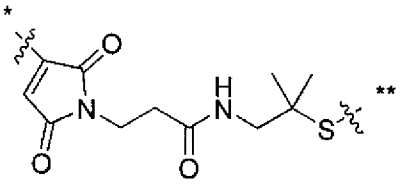
X為-C(O)-NH-、-NHC(O)-或三唑；且伸烷基為直鏈或分支鏈。

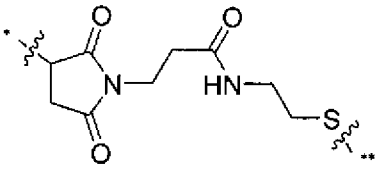
在另一實施例中，連接子具有下式：

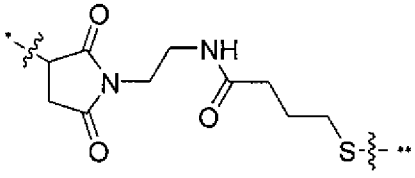

；

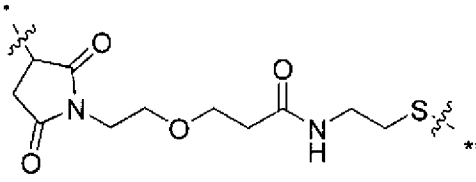

；


；


；


；


及

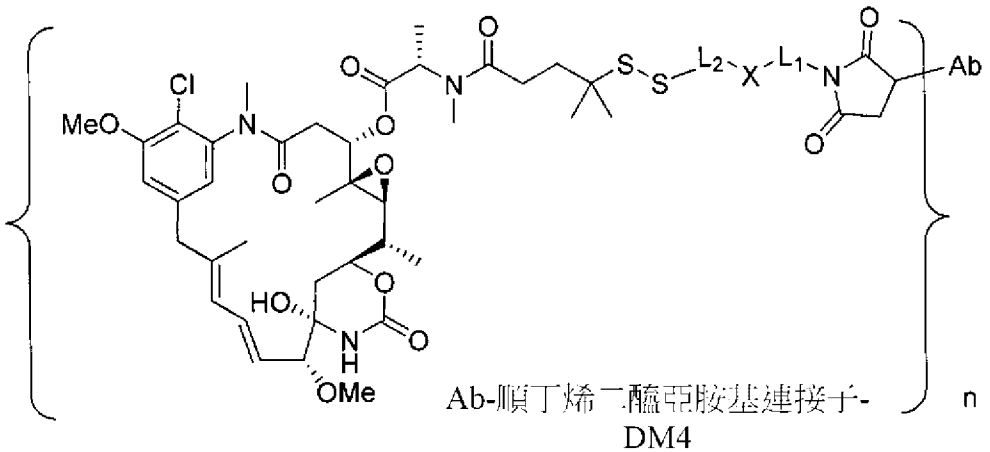

；

其中y為1至11；*連接至抗體上之硫醇官能基，且**連接至藥物部分之硫醇官能基。

在一個實施例中，藥物部分係選自由以下組成之群：V-ATPase抑制

劑、促細胞凋亡劑、Bcl2抑制劑、MCL1抑制劑、HSP90抑制劑、IAP抑制劑、mTor抑制劑、微管穩定劑、微管去穩定劑、奧瑞他汀(auristatin)、瓢菌素、吡咯并苯并二氮呼、RNA聚合酶抑制劑、多拉司他汀(dolastatin)、類美登素(maytansinoid)、MetAP (甲硫胺酸胺基肽酶)、蛋白質CRM1之細胞核輸出抑制劑、DPPIV抑制劑、蛋白酶體抑制劑、粒線體中之磷醯基轉移反應抑制劑、蛋白質合成抑制劑、激酶抑制劑、CDK2抑制劑、CDK9抑制劑、驅動蛋白抑制劑、HDAC抑制劑、DNA破害劑、DNA烷化劑、DNA嵌入劑、DNA小凹槽結合劑及DHFR抑制劑。在一些實施例中，細胞毒性劑為類美登素，其中類美登素為N(2')-去乙醯基-N(2')-(3-巰基-1-側氧基丙基)-美登素(DM1)、N(2')-去乙醯基-N(2')-(4-巰基-1-側氧基戊基)-美登素(DM3)或N(2')-去乙醯基-N2-(4-巰基-4-甲基-1-側氧基戊基)-美登素(DM4)。

在一個實施例中，本文中所揭示之抗體藥物結合物包含以下式(VIII)：



Ab-順丁烯二醯亞胺基連接子-DM4

(VIII)

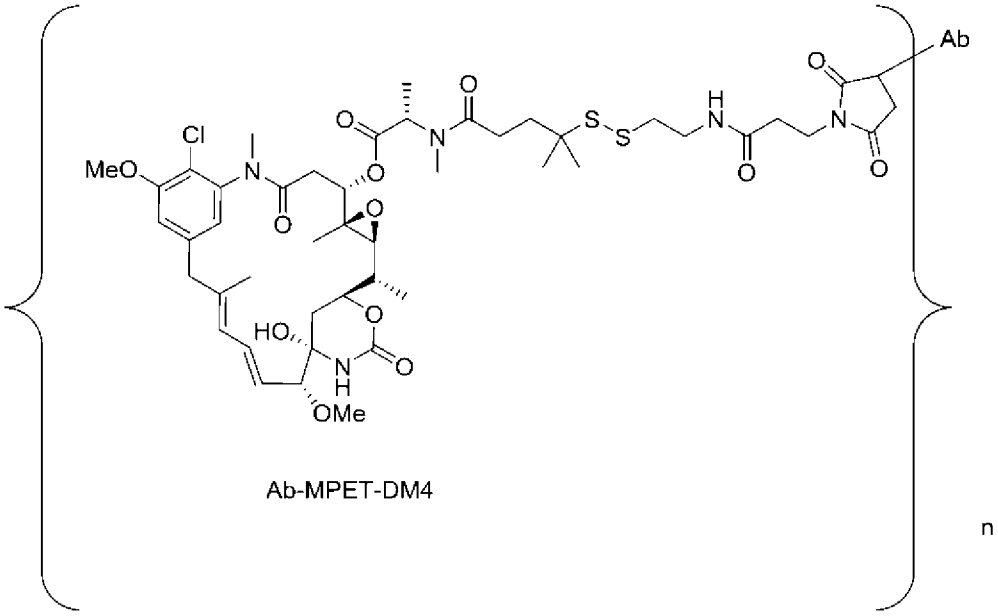
其中L^1為C_{1-6}伸烷基，其中一個亞甲基可由氧置換；

L^2為C_{1-6}伸烷基或$-(CH_2CH_2O)_y-CH_2-CH_2-$，其中y為1至11；

X為-C(O)-NH-、-NHC(O)-或三唑；且伸烷基直鏈或分支鏈；且其

中n為約3至約4；或其醫藥學上可接受之鹽。

在一個實施例中，本文中所揭示之抗體藥物結合物具有下式：



其中n為約3至約4，且Ab為抗體，其包含有包含SEQ ID NO:47之胺基酸序列之重鏈及包含SEQ ID NO:63之胺基酸序列之輕鏈；或其醫藥學上可接受之鹽。

本申請案亦揭示醫藥組合物，其包含本文中所揭示之抗體或其抗原結合片段及醫藥學上可接受之載劑。本申請案亦揭示包含如本文中所揭示之抗體藥物結合物之醫藥組合物。

本申請案亦揭示治療或預防有需要之患者中之癌症之方法，其包含向該患者投與本文中所揭示之抗體藥物結合物或醫藥組合物，其中癌症表現CCR7。

在治療或預防癌症之方法之一些實施例中，向患者投與抗體藥物結合物或醫藥組合物與一或多種其他治療性化合物之組合。在一個實施例中，該一或多種其他治療性化合物係選自標準護理化學治療劑、共刺激分子或檢查點抑制劑。在一個實施例中，共刺激分子係選自以下之促效劑：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、STING或CD83配位體。在另一實施例中，檢查點抑制劑係選自以下之抑制劑：PD-1、PD-L1、PD-L2、CTLA4、TIM3、LAG3、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4及/或TGFRβ。

本申請案亦揭示本文中所揭示之抗體藥物結合物或醫藥組合物，其係用作藥劑。在一個實施例中，本文中所揭示之抗體藥物結合物或醫藥組合物係用於治療或預防有需要之患者中之表現CCR7之癌症。

在一個實施例中，本申請案揭示如本文中所揭示之抗體或其抗原結合片段、抗體藥物結合物或醫藥組合物之用途，其係用於治療或預防有需要之患者中之表現CCR7之癌症。

在一個實施例中，本申請案揭示如本文中所揭示之抗體或其抗原結合片段、抗體藥物結合物或醫藥組合物之用途，其係用於製造藥劑。

在一個實施例中，癌症係選自由以下組成之群：慢性淋巴球性白血病(CLL)、周邊T細胞淋巴瘤(PTCL)(諸如成年人T細胞白血病/淋巴瘤(ATLL)及多形性大細胞淋巴瘤(ALCL))、非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)(諸如套細胞淋巴瘤(MCL))、伯基特氏淋巴瘤及彌漫性大型B細胞淋巴瘤(DLBCL)、胃癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、頭頸癌、鼻咽癌(NPC)、食道癌、結腸直腸癌、胰臟癌、甲狀腺癌、乳癌、腎細胞癌及子宮頸癌。在特定實施例中，癌症係選自由以下組成之群：慢性淋巴球性白血病(CLL)、周邊T細胞淋巴瘤(PTCL)(諸如成年人T細胞白血病/淋巴瘤(ATLL)及多形性大細胞淋巴瘤(ALCL))、非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)(諸如套細胞淋巴瘤(MCL))、伯基特氏淋巴瘤及彌漫性大型B細胞淋巴瘤

(DLBCL)以及非小細胞肺癌。

本申請案亦揭示編碼如本文中所揭示之抗體或抗原結合片段之核酸。在一個實施例中，核酸包含SEQ ID NO:14、16、30、32、46、48、62、64、78、80、94、96、481、483、497或499之核苷酸序列。本申請案亦揭示包含核酸之載體，及包含載體或核酸之宿主細胞。本申請案亦揭示用於製備本文中所揭示之抗體或抗原結合片段之方法，其包含培養宿主細胞及自細胞培養物回收抗體。在一個實施例中，自細胞培養物回收抗體之方法包含以下步驟：

a) 移除細胞及過濾培養物；

b) 藉由親和層析純化培養物；

c) 藉由將pH值調節至3.4-3.6，接著再將pH值調節至5.8-6.2使培養物中之任何病毒失活，且過濾培養物；

d) 藉由陽離子交換層析純化培養物且進行培養物之柱上還原(on-column reduction)；

e) 對培養物進行陰離子交換層析；

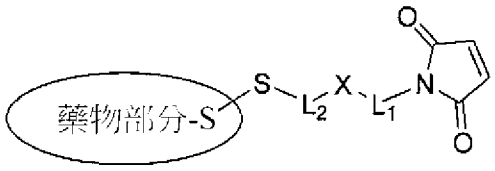
f) 藉由奈米過濾移除病毒；

g) 過濾含有抗體之培養物；及

h) 獲得經純化之抗體。

在另一實施例中，本文中揭示用於製備抗CCR7抗體藥物結合物之方法，其包含：

(a) 預先形成具有下式之連接子-藥物部分：



其中：

藥物部分為DM1、DM3或DM4且藥物部分經由其硫醇官能基連接至連接子；

L^1為C_{1-6}伸烷基，其中一個亞甲基可由氧置換；

L^2為C_{1-6}伸烷基或$-(CH_2CH_2O)_y-CH_2-CH_2-$，其中y為1至11；

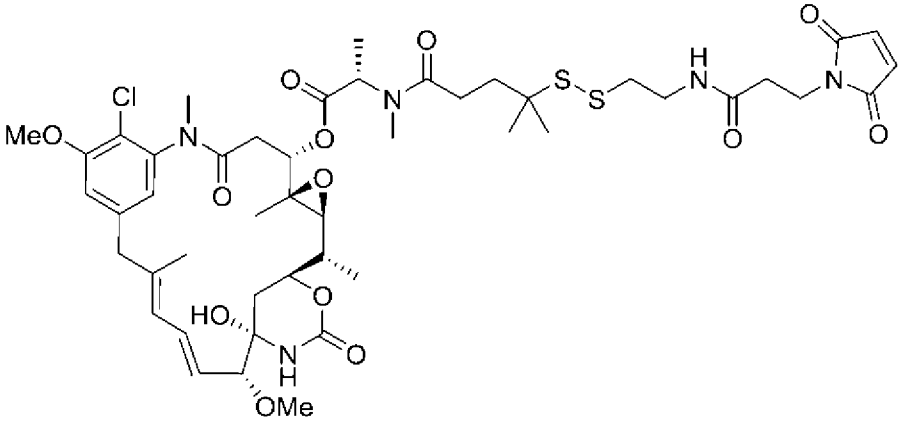
X為-C(O)-NH-、-NHC(O)-或三唑；且伸烷基為直鏈或分支鏈；

(b) 使該連接子-藥物部分與本文中所揭示之自細胞培養物回收之抗體結合，以產生抗體藥物結合物；及

(c) 純化抗體藥物結合物。

在一個實施例中，該方法包含：

(a) 預先形成具有下式之連接子-藥物部分：



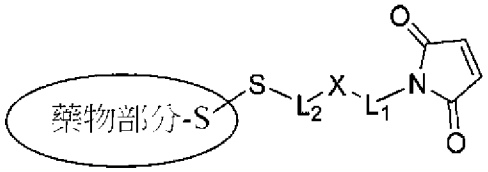
及

(b) 使該連接子-藥物部分與本文中所揭示之自細胞培養物回收之抗體結合，以產生抗體藥物結合物；及

(c) 純化抗體藥物結合物。

在另一實施例中，用於製造抗CCR7抗體藥物結合物之方法包含：

(a) 預先形成具有下式之連接子-藥物部分：



其中：

藥物部分為DM1、DM3或DM4且藥物部分經由其硫醇官能基連接至連接子；

L^1為C_{1-6}伸烷基，其中一個亞甲基可由氧置換；

L^2為C_{1-6}伸烷基或$-(CH_2CH_2O)_y-CH_2-CH_2-$，其中y為1至11；

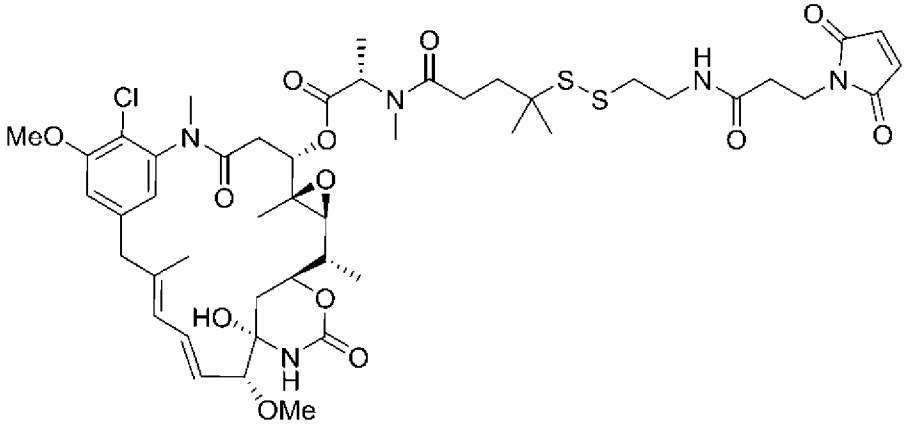
X為-C(O)-NH-、-NHC(O)-或三唑；且伸烷基為直鏈或分支鏈；

(b) 使該連接子-藥物部分與如本文中所揭示之抗體結合，以產生抗體藥物結合物；及

(c) 純化抗體藥物結合物。

在另一實施例中，用於製造抗CCR7抗體藥物結合物之方法包含：

(a) 預先形成具有下式之連接子-藥物部分：

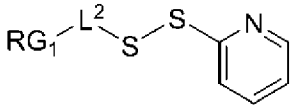


(b) 使該連接子-藥物部分與如本文中所揭示之抗體或其抗原結合片段結合，以產生抗體藥物結合物；及

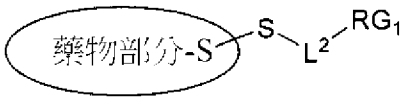
(c) 純化抗體藥物結合物。

在另一實施例中，預先形成該連接子-藥物部分之步驟包含：

a)使藥物部分經由其硫醇官能基與以下反應：

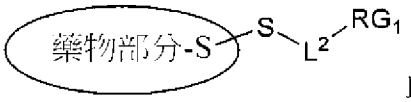

;

以形成：

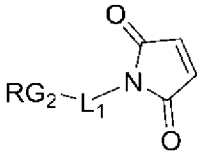


；

b)使所形成之

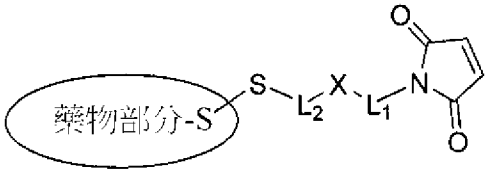


與



反應；

以形成連接子-藥物部分：



；

其中：

L^1為C_{1-6}伸烷基，其中一個亞甲基可由氧置換；

L^2為C_{1-6}伸烷基或$-(CH_2CH_2O)_y-CH_2-CH_2-$，其中y為1至11；及

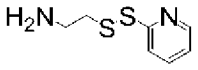
X為-C(O)-NH-、-NHC(O)-或三唑；

其中伸烷基為直鏈或分支鏈；及

RG1及RG2為2個形成基團X之反應性基團。

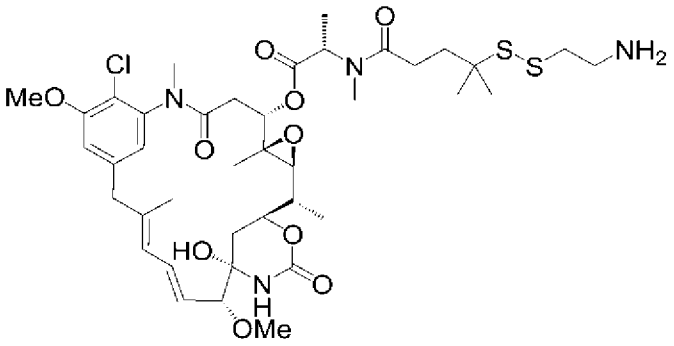
在另一實施例中，預先形成該連接子-藥物部分之步驟包含：

a)使藥物部分經由其硫醇官能基與以下反應：



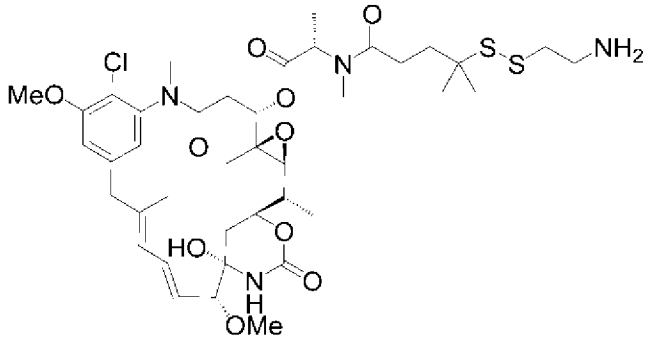
；

以形成：

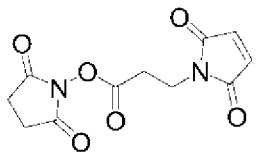


；

b)使所形成之

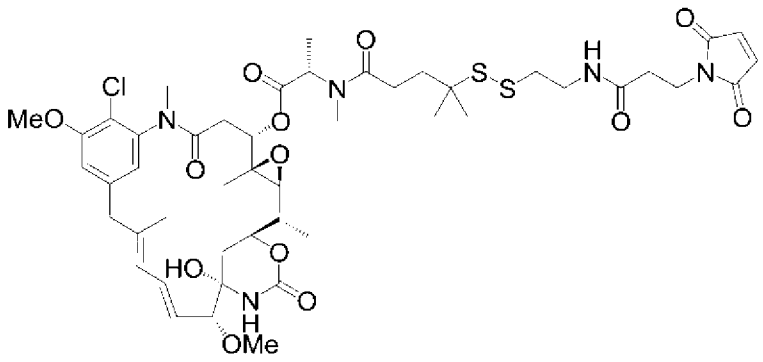


與



反應；

以形成連接子-藥物部分：



。

在一些實施例中，根據以上方法製得之抗體藥物結合物之平均DAR為約3至約4，藉由UV分光光度計量測。

在另一實施例中，本申請案揭示用於製備抗CCR7抗體藥物結合物之方法，其包含：

(a) 以化學方式使SMCC或MPET連接至藥物部分DM-1或DM-4，以形成連接子-藥物；

(b) 使該連接子-藥物與如本文中所揭示之抗體或其抗原結合片段結合；及

(c) 純化抗體藥物結合物。

在一個實施例中，根據此方法製得之抗體藥物結合物之平均DAR為約3至約4，藉由UV分光光度計量測。

本申請案亦揭示診斷試劑，其包含如本文中所揭示之抗體或其抗原結合片段。在一些實施例中，用放射性標記、螢光團、發色團、成像劑或金屬離子標記抗體或其抗原結合片段。

【圖式簡單說明】

圖1描繪使用替代性ADCC報導分析之呈CysMab格式的關於非人類化及人類化抗CCR7抗體之活體外ADCC活性之實驗資料。

圖2描繪使用替代性ADCC報導分析之關於非人類化抗CCR7抗體之DAPA Fc突變版本的活體外ADCC活性之實驗資料。

圖3描繪使用基於ELISA之分析之呈CysMab.DAPA格式的關於由抗CCR7抗體進行之與重組型hCCR7的結合之實驗資料。

圖4A-C描繪以促效模式(圖4A)及拮抗劑模式(圖4B、圖4C)使用β-Arrestin分析之關於親本抗CCR7抗體的功能性之實驗資料。

圖5描繪使用FACS分析之呈CysMab.DAPA格式的關於由抗CCR7抗體進行之與CCR7配位體的競爭之實驗資料。

圖6描繪使用經突變之CCR7蛋白質的關於親本抗CCR7抗體之抗原決定基定位之實驗資料。

圖7A-B描繪關於與有效負載結合之二級抗體片段複合的親本抗CCR7抗體之背駄式ADC (pgADC)分析之實驗資料。

圖8描繪使用目標陰性細胞株之關於與有效負載結合之二級抗體片段複合的121G12親本Ab之細胞毒性作用之背駄式ADC (pgADC)殺死分析之實驗資料。

圖9描繪說明呈CysMab野生型Fc格式之小鼠CCR7交叉反應121G12親本Ab (呈單獨的抗體或與奧瑞他汀(auristatin)細胞毒素結合之形式)的CD4+及CD8a+ T細胞消耗之曲線，該親本Ab之作用藉由轉化成DAPA靜默之Fc格式來修復。

圖10描繪說明KE97多發性骨髓瘤異種移植模型中抗體藥物結合物121G12.CysMab.DAPA.MPET.DM4及121G12.DAPA.sSPDB.DM4之劑量反應功效之圖。

圖11描繪說明在與圖10相比更大的起始腫瘤負荷下開始給藥的情況下，在KE97多發性骨髓瘤模型中抗體藥物結合物121G12.CysMab.DAPA.MPET.DM4及121G12.sSPDB.DM4之活性之圖。

圖12描繪說明原發性非小細胞肺腫瘤模型HLUX1934中結合物121G12.CysMab.DAPA.MPET.DM4之活體內活性之圖。

圖13描繪說明KE97多發性骨髓瘤異種移植模型中經結合之親本684E12.SMCC.DM1之活性之圖。

圖14A-B描繪在用2、5或10 mg/kg之121G12.CysMab.DAPA.MPET.DM4或10 mg/kg之同型對照物IgG1.CysMab.DAPA.MPET.DM4之單次給藥進行之治療的48小時後，跨越KE97腫瘤之磷酸基-組蛋白H3 IHC影像(圖14A)及定量磷酸基-組蛋白H3信號(圖14B)，說明在用抗CCR7 ADC進行之治療之後，有絲分裂阻滯(磷酸基-組蛋白H3)之誘導。

圖15描繪說明121G12.CysMab.DAPA.MPET.DM4針對OCI-LY3 ABC-DLBCL異種移植模型之劑量反應功效之圖。

圖16描繪說明121G12.CysMab.DAPA.MPET.DM4針對Toledo GCB-DLBCL異種移植模型之劑量反應功效之圖。

圖17描繪說明121G12.CysMab.DAPA.MPET.DM4針對DEL ALCL異種移植模型之功效之圖。

圖18描繪說明121G12.CysMab.DAPA.MPET.DM4針對HLUX1787 NSCLC患者衍生之異種移植模型之劑量反應功效之圖。

【實施方式】

相關申請案之交叉參考

本申請案主張2017年2月3日申請之美國臨時申請案第62/454,476號之權利，其內容以全文引用之方式併入本文中。

序列表

本申請案含有序列表，其已以ASCII格式以電子方式提交且其全部內容以引用之方式併入本文中。該ASCII複本於2018年1月10日建立，名為PAT057594-WO-PCT_SL.txt且大小為387,054個位元組。

定義

除非另有說明，否則如本文中所使用之以下術語及片語意欲具有以下含義：

術語「烷基」係指具有指定數目之碳原子的單價飽和烴鏈。舉例而言，C_{1-6}烷基係指具有1至6個碳原子之烷基。烷基可為直鏈或分支鏈的。代表性分支鏈烷基具有一個、兩個或三個分支鏈。烷基之實例包括(但不限於)甲基、乙基、丙基(正丙基及異丙基)、丁基(正丁基、異丁基、第二

丁基及第三丁基)、戊基(正戊基、異戊基及新戊基)及己基。術語「伸烷基」為「烷基」之二價形式。

如本文中所使用，術語「抗體」係指免疫球蛋白家族中之多肽，其能夠非共價、可逆地且以特異性方式結合相應抗原。舉例而言，天然存在之IgG抗體為包含藉由二硫鍵互連之至少兩條重(H)鏈及兩條輕(L)鏈之四聚體。各重鏈包含重鏈可變區(本文中簡稱為VH)及重鏈恆定區。重鏈恆定區包含三個域，CH1、CH2及CH3。各輕鏈包含輕鏈可變區(本文中簡稱為VL)及輕鏈恆定區。輕鏈恆定區包含一個域，CL。VH及VL區可進一步細分成高變區，稱為互補決定區(CDR)，穿插有稱為構架區(FR)之保守性更高的區域。各VH及VL由自胺基端至羧基端按以下順序排列之三個CDR及四個FR組成：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3及FR4。重鏈及輕鏈之可變區含有與抗原相互作用之結合域。抗體之恆定區可介導免疫球蛋白結合於宿主組織或因子，包括免疫系統之多種細胞(例如效應細胞)及經典補體系統之第一組分(C1q)。

術語「抗體」包括(但不限於)單株抗體、人類抗體、人類化抗體、嵌合抗體及抗個體基因型(抗Id)抗體(包括例如針對本發明之抗體之抗Id抗體)。抗體可具有任何同型/類別(例如IgG、IgE、IgM、IgD、IgA及IgY)或子類(例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1及IgA2)。

「互補決定域」或「互補決定區」(「CDR」)可互換地指VL及VH之高變區。CDR為具有針對此類目標蛋白質之特異性的抗體鏈之目標蛋白質結合位點。各人類VL或VH中存在三個CDR (CDR1-3，自N端依序編號)，占可變域之約15-20%。CDR在結構上與目標蛋白質之抗原決定基互補且因此直接促成結合特異性。VL或VH之其餘延伸部分，所謂的構架

區，呈現胺基酸序列中之較少變化(Kuby, Immunology, 第4版, 第4章. W.H. Freeman & Co., New York, 2000)。

CDR及構架區之位置可使用此項技術中各種熟知定義測定，例如Kabat、Chothia、國際免疫遺傳學資料庫(international ImMunoGeneTics database；IMGT)(全球資訊網網址www.imgt.org/)，及AbM (參見例如Johnson等人, Nucleic Acids Res., 29:205-206 (2001)；Chothia及Lesk, J. Mol. Biol., 196:901-917 (1987)；Chothia等人, Nature, 342:877-883 (1989)；Chothia等人, J. Mol. Biol., 227:799-817 (1992)；Al-Lazikani等人, J.Mol.Biol., 273:927-748 (1997))。抗原組合位點之定義亦描述於以下中：Ruiz等人, Nucleic Acids Res., 28:219-221 (2000)；及Lefranc, M.P., Nucleic Acids Res., 29:207-209 (2001)；MacCallum等人, J. Mol. Biol., 262:732-745 (1996)；及Martin等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 86:9268-9272 (1989)；Martin等人, Methods Enzymol., 203:121-153 (1991)；及Rees等人, In Sternberg M.J.E. (編), Protein Structure Prediction, Oxford University Press, Oxford, 141-172 (1996)。

將輕鏈及重鏈分成具有結構及功能同源性之區域。術語「恆定」和「可變」係依功能使用。在此方面，應瞭解，輕鏈(VL)及重鏈(VH)部分之可變域決定抗原識別及特異性。相反，輕鏈(CL)及重鏈(CH1、CH2或CH3)之恆定域賦予重要生物特性，諸如分泌、經胎盤移動性、Fc受體結合、補體結合及其類似特性。根據約定，恆定區結構域之編號隨著其距離抗體之抗原結合位點或胺基末端愈遠而增大。N端為可變區且C端為恆定區；CH3及CL域實際上分別包含重鏈及輕鏈之羧基端結構域。

如本文中所使用，術語「抗原結合片段」係指抗體中保留與抗原之

抗原決定基特異性相互作用(例如藉由結合、位阻、穩定化/去穩定化、空間分佈)的能力之一或多個部分。結合片段之實例包括(但不限於)單鏈Fv (scFv)、駱駝抗體、二硫鍵連接之Fv (sdFv)、Fab片段、F(ab')片段，一種由VL、VH、CL及CH1結構域組成之單價片段；F(ab)2片段，一種包含由鉸鏈區處之二硫橋鍵連接之兩個Fab片段之二價片段；由VH及CH1域組成之Fd片段；由抗體之單臂之VL及VH域組成之Fv片段；dAb片段(Ward等人, Nature 341:544-546, 1989)，其由VH域組成；及經分離之互補決定區(CDR)，或抗體之其他抗原決定基結合片段。

此外，儘管Fv片段之兩個結構域，VL及VH，由單獨的基因編碼，但其可使用重組方法藉由合成連接子接合，該合成連接子使其可製成單一蛋白質鏈，其中VL及VH區配對以形成單價分子(稱為單鏈Fv (「scFv」)；參見例如Bird等人, Science 242:423-426, 1988；及Huston等人, Proc. Natl. Acad. Sci. 85:5879-5883, 1988)。亦意欲此類單鏈抗體涵蓋於術語「抗原結合片段」內。此等抗原結合片段係使用熟習此項技術者已知之習知技術獲得，且以與完整抗體相同之方式針對效用來篩選片段。

抗原結合片段亦可併入單域抗體、最大抗體、微型抗體、單域抗體、胞內抗體、雙功能抗體、三功能抗體、四功能抗體、v-NAR及雙-scFv中(參見例如Hollinger及Hudson, Nature Biotechnology 23:1126-1136, 2005)。抗原結合片段可移植至基於多肽(諸如III型纖維結合蛋白(Fn3))之骨架中(參見美國專利案第6,703,199號，其描述纖維結合蛋白多肽單功能抗體)。

抗原結合片段可與互補輕鏈多肽一起併入包含一對串聯Fv區段(VH-

CH1-VH-CH1)之單鏈分子中，形成一對抗原結合區(Zapata等人, Protein Eng. 8:1057-1062, 1995；及美國專利案第5,641,870號)。

如本文中所使用，術語「單株抗體」或「單株抗體組合物」係指多肽，其包括具有實質上一致胺基酸序列或來源於相同基因來源的抗體及抗原結合片段。此術語亦包括具有單一分子組成之抗體分子之製劑。單株抗體組合物顯示針對特定抗原決定基之單一結合特異性及親和力。

如本文中所使用，術語「人類抗體」包括滿足以下條件之抗體：具有其中構架與CDR區皆來源於人源序列的可變區。此外，若抗體含有恆定區，則恆定區亦來源於此類人類序列，例如人類生殖系序列，或人類生殖系序列或抗體之突變版本，其含有來源於人類構架序列分析之共同構架序列，例如如Knappik等人, J. Mol. Biol. 296:57-86, 2000中所描述。亦包括來源於人類序列之抗體，其中一或多個CDR已經突變以用於親和力成熟或用於製造/有效負載結合目的。參見Kilpatrick等人，「Rapid development of affinity matured monoclonal antibodies using RIMMS」, Hybridoma. 1997年8月;16(4):381-9。

本發明之人類抗體可包括不由人類序列編碼之胺基酸殘基(例如藉由活體外隨機或定點突變誘發或藉由活體內體細胞突變引入之突變，或用於促進穩定性或製造之保守性取代)。

如本文中所使用，術語「識別」係指發現其抗原決定基(無論該抗原決定基為線形或構形)且與該抗原決定基相互作用(例如結合)之抗體或其抗原結合片段。術語「抗原決定基」係指本發明之抗體或抗原結合片段特異性結合之抗原上之位點。抗原決定基可由相鄰胺基酸或非相鄰胺基酸形成，該等胺基酸因蛋白質之三級摺疊而毗鄰。由相鄰胺基酸形成的抗原決

定基通常在暴露於變性溶劑後保留，而藉由三級摺疊形成的抗原決定基通常在變性溶劑處理後消失。抗原決定基典型地以獨特的空間構形包括至少3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸。測定抗原決定基之空間構形的方法包括此項技術中之技術，例如x射線結晶學及2維核磁共振(參見例如Epitope Mapping Protocols in Methods in Molecular Biology, 第66卷, G. E. Morris編(1996))。

如本文中所使用，術語「親和力」係指在單一抗原位點處抗體與抗原之間相互作用的強度。在各抗原位點內，抗體「臂」之可變區經由弱非共價力與抗原在多個位點處相互作用；相互作用越大，親和力越強。

術語「經分離之抗體」係指一種抗體，其實質上不含具有不同抗原特異性之其他抗體。然而，特異性結合於一種抗原的經分離之抗體可與其他抗原具有交叉反應性。此外，經分離之抗體可實質上不含其他細胞材料及/或化學物質。

術語「相應人類生殖系序列」係指編碼人類可變區胺基酸序列或子序列之核酸序列，其與由人類生殖系免疫球蛋白可變區序列編碼之所有其他已知可變區胺基酸序列相比，與參考可變區胺基酸序列或子序列共有所確定的最高胺基酸序列一致性。相應人類生殖系序列亦可指與所評估之所有其他可變區胺基酸序列相比，與參考可變區胺基酸序列或子序列具有最高胺基酸序列一致性的人類可變區胺基酸序列或子序列。相應人類生殖系序列可為單獨構架區、單獨互補決定區、構架及互補決定區、可變區段(如上文所定義)，或包含可變區之序列或子序列之其他組合。序列一致性可使用本文中所描述之方法測定，舉例而言，使用BLAST、ALIGN或此項技術中已知的另一種比對演算法比對兩個序列。相應人類生殖系核酸或

胺基酸序列可與參考可變區核酸或胺基酸序列具有至少約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性。相應人類生殖系序列可例如經由公開可獲得之國際免疫遺傳學資料庫(IMGT)(全球資訊網網址www.imgt.org/)及V-基質(全球資訊網網址vbase.mrc-cpe.cam.ac.uk)測定。

片語「特異性結合」或「選擇性結合」當在描述抗原(例如蛋白質)與抗體、抗體片段或抗體衍生之結合劑之間相互作用之情形中使用時，係指一種結合反應，其決定抗原在蛋白質及其他生物製劑之非均質群體中(例如在生物樣品，例如血液、血清、血漿或組織樣品中)的存在。因此，在某些指定的免疫分析條件下，具有特定結合特異性的抗體或結合劑對特定抗原的結合為背景的至少兩倍且不會大量地實質上結合於存在於樣品中之其他抗原。在一個實施例中，在指定免疫分析條件下，具有特定結合特異性之抗體或結合劑對特定抗原的結合為背景之至少十(10)倍且不會大量地實質上結合於存在於樣品中之其他抗原。在此類條件下，特異性結合於抗體或結合劑可能需要根據針對特定蛋白質之特異性來選擇抗體或藥劑。需要或適當時，可藉由減除與來自其他物種(例如小鼠或大鼠)或其他亞型之分子交叉反應的抗體來實現此選擇。或者，在一些實施例中，選擇與某些所需分子交叉反應之抗體或抗體片段。

多種免疫分析格式可用於選擇與特定蛋白質發生特異性免疫反應的抗體。舉例而言，固相ELISA免疫分析常規地用於選擇與蛋白質發生特異性免疫反應的抗體(關於可用於測定特異性免疫反應性的免疫分析格式及條件之說明，參見例如Harlow及Lane, Using Antibodies, A Laboratory Manual (1998))。典型地，特異性或選擇性結合反應產生的信號為背景信

號的至少兩倍且更典型地，為背景的至少10至100倍。

術語「平衡解離常數(KD，M)」係指解離速率常數(kd，時間-1)除以結合速率常數(ka，時間-1，M-1)。可使用此項技術中任何已知的方法量測平衡解離常數。本發明之抗體之平衡解離常數通常小於約10^{-7}或10^{-8} M，例如小於約10^{-9} M或10^{-10} M，在一些實施例中，小於約10^{-11} M、10^{-12} M或10^{-13} M。

術語「生物可用性」係指投與患者之指定量之藥物的全身可用性(亦即血液/血漿含量)。生物可用性為指示藥物自所投與之劑型達到整體循環所需之時間(速率)及總量(範圍)的量度之絕對術語。

如本文中所使用，片語「基本上由……組成」係指方法或組合物中所包括之活性藥劑的屬類或種類，以及對於方法或組合物之所欲目的而言無活性的任何賦形劑。在一些實施例中，除本發明之抗體藥物結合物以外，片語「基本上由……組成」明確地排除包含一或多種其他活性劑。在一些實施例中，除本發明之抗體藥物結合物及第二共同投與之藥劑以外，片語「基本上由……組成」明確地排除包含一或多種其他活性劑。

術語「胺基酸」係指天然存在、合成及非天然胺基酸，以及以類似於天然存在之胺基酸的方式發揮功能的胺基酸類似物及胺基酸模擬物。天然存在之胺基酸為由遺傳碼編碼之胺基酸，以及隨後經修飾之胺基酸，例如羥基脯胺酸、γ-羧基麩胺酸及O-磷酸絲胺酸。胺基酸類似物係指具有與天然存在之胺基酸相同之基本化學結構(亦即α-碳與氫、羧基、胺基及R基團結合)的化合物，例如高絲胺酸、正白胺酸、甲硫胺酸亞碸、甲硫胺酸甲基銃。此等類似物具有經修飾之R基團(例如正白胺酸)或經修飾之肽主鏈，但保留與天然存在之胺基酸相同之基本化學結構。胺基酸模擬物係指

具有與胺基酸之一般化學結構不同之結構，但以與天然存在之胺基酸類似之方式起作用的化合物。

術語「經保守性修飾之變異體」適用於胺基酸及核酸序列。相對於特定核酸序列，經保守性修飾之變異體係指編碼相同或基本上相同之胺基酸序列之核酸，或其中核酸不將胺基酸序列編碼成基本上相同之序列。由於遺傳密碼之簡併性，許多功能上一致之核酸編碼任何既定蛋白質。舉例而言，密碼子GCA、GCC、GCG及GCU皆編碼胺基酸丙胺酸。因此，在丙胺酸藉由密碼子說明之每一位置上，密碼子可在不改變所編碼之多肽的情況下改變成所描述之相應密碼子中之任一者。此類核酸變異為「靜默變異」，其為一種經保守性修飾之變異。本文中編碼多肽之每一核酸序列亦描述核酸之每一可能的靜默變異。熟習此項技術者應認識到，核酸中之各密碼子(除通常為甲硫胺酸之唯一密碼子之AUG及通常為色胺酸之唯一密碼子之TGG以外)可經修飾以產生功能上相同之分子。因此，編碼多肽之核酸的各靜默變異隱含於各所述序列中。

對於多肽序列，「經保守性修飾之變異體」包括對多肽序列之個別取代、刪除或添加，其引起用化學上相似胺基酸取代胺基酸。提供功能上類似之胺基酸的保守性取代表在此項技術中已熟知。此類經保守性修飾之變異體另外為且不排除本發明之多晶型變異體、種間同源物及對偶基因。以下八個組含有彼此可進行保守性取代之胺基酸：1)丙胺酸(A)、甘胺酸(G)；2)天冬胺酸(D)、麩胺酸(E)；3)天冬醯胺(N)、麩醯胺酸(Q)；4)精胺酸(R)、離胺酸(K)；5)異白胺酸(I)、白胺酸(L)、甲硫胺酸(M)、纈胺酸(V)；6)苯丙胺酸(F)、酪胺酸(Y)、色胺酸(W)；7)絲胺酸(S)、蘇胺酸(T)；及8)半胱胺酸(C)、甲硫胺酸(M)(參見例如Creighton, Proteins

(1984))。在一些實施例中，術語「保守性序列修飾」用於指胺基酸修飾，其不顯著影響或改變含有胺基酸序列之抗體之結合特徵。

如本文中所使用，術語「最佳化」係指核苷酸序列已使用在生產細胞或生物體(通常為真核細胞，例如酵母細胞、畢赤酵母屬細胞(Pichia cell)、真菌細胞、木黴菌屬細胞(Trichoderma cell)、中國倉鼠卵巢細胞(Chinese Hamster Ovary；CHO)或人類細胞)中較佳的密碼子改變以編碼胺基酸序列。最佳化核苷酸序列經工程改造以完全地或儘可能多地保留由起始核苷酸序列最初編碼之胺基酸序列，其亦稱為「親本」序列。

在兩個或更多個核酸或多肽序列之情形中，術語「一致百分比」或「一致性百分比」係指兩個或更多個序列或子序列的相同程度。兩個序列若其在所比較之區域上具有相同的胺基酸或核苷酸序列，則為「一致」。當在比較窗口或指定區域內針對最大對應性比較及比對時，如使用以下序列比較演算法中之一種或藉由人工比對及目測所量測，若兩個序列具有指定百分比之相同胺基酸殘基或核苷酸(亦即在指定區域內或當未指定時，在整個序列內具有60%一致性，視情況65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、或99%一致性)，則兩個序列為「實質上一致」。視情況，一致性存在於至少約30個核苷酸(或10個胺基酸)長度之區域上，或更佳存在於100至500或1000或更多個核苷酸(或20、50、200或更多個胺基酸)長度之區域上。

對於序列比較，通常一個序列充當參考序列，測試序列與其進行比較。當使用序列比較演算法時，將測試及參考序列輸入電腦中，視需要指定子序列座標，且指定序列演算法程式參數。可使用預設程式參數，或可指定替代參數。序列比較演算法隨後基於程式參數來計算測試序列相對於

參考序列之序列一致性百分比。

如本文中所使用，「比較窗口」包括對選自由20至600，通常約50至約200，更通常約100至約150組成之群的相鄰位置之編號中之任一者之區段的參考，其中在兩個序列經最佳比對後，可將序列與相鄰位置之相同編號之參考序列進行比較。用於比較之序列比對方法在此項技術中已熟知。用於比較之序列最佳比對可如下進行：例如Smith及Waterman (1970) Adv. Appl. Math. 2:482c中之局部同源性演算法；Needleman及Wunsch, J. Mol. Biol. 48:443 (1970)中之同源性比對演算法；Pearson及Lipman, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:2444 (1988)中之相似性搜尋方法；此等演算法之電腦化實施方法(Wisconsin Genetics套裝軟體中之GAP、BESTFIT、FASTA及TFASTA，Genetics Computer Group, 575 Science Dr., Madison, WI)，或人工比對及目測(參見例如Brent等人, Current Protocols in Molecular Biology, 2003)。

適用於測定序列一致性及序列相似性百分比之演算法之兩個實例為BLAST及BLAST 2.0演算法，其分別描述於Altschul等人, Nuc. Acids Res. 25:3389-3402, 1977；及Altschul等人, J. Mol. Biol. 215:403-410, 1990中。進行BLAST分析之軟體為可經由國家生物技術資訊中心(National Center for Biotechnology Information)公開獲得。此演算法涉及藉由鑑別查詢序列中之長度W之短字來首先鑑別高評分序列對(HSP)，該等短字當與資料庫序列中相同長度之字比對時匹配或滿足某一正值臨限值分數T。T稱為鄰域字分數臨限值(Altschul等人，同上)。此等初始鄰域字成功結果充當用於起始搜尋之種子以尋找含有其之較長HSP。字成功結果沿各序列以兩個方向延伸，只要累計比對分數可增加即可。對於核苷酸

序列，累計分數使用參數M (一對匹配殘基之獎勵分數；始終>0)及N (失配殘基之罰分；始終<0)計算。對於胺基酸序列，使用計分矩陣計算累計分數。當出現以下情況時，字成功結果在各方向上之延伸中斷：累計比對分數自其達成之最大值降低達量X；累計分數歸因於一或多個負評分殘基比對之累計而變成零或更低；或達到任一序列之末端。BLAST演算法參數W、T及X確定比對之靈敏度及速度。BLASTN程式(對於核苷酸序列)使用以下作為預設參數：字長(W)為11，期望值(E)為10，M=5，N=-4及兩股比較。對於胺基酸序列，BLASTP程式使用以下作為預設參數：字長為3，及期望值(E)為10，及BLOSUM62計分矩陣(參見Henikoff及Henikoff, (1989) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:10915)比對數(B)為50，期望值(E)為10，M=5，N=-4及雙股比較。

BLAST演算法亦對兩個序列之間的相似性進行統計分析(參見例如Karlin及Altschul, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:5873-5787, 1993)。一種由BLAST演算法提供之相似性量度為最小總機率(P(N))，其提供兩個核苷酸或胺基酸序列之間將偶然存在匹配之機率之說明。舉例而言，若測試核酸與參考核酸比較時的最小總機率小於約0.2，更佳小於約0.01，且最佳小於約0.001，則認為核酸與參考序列相似。

亦可使用E. Meyers及W. Miller, Comput. Appl. Biosci. 4:11-17, (1988)之演算法(其已併入ALIGN程式(2.0版)中)，使用PAM120權重殘基表、12分之空隙長度罰分及4分之空隙罰分來測定兩個胺基酸序列之間的一致性百分比。此外，可使用Needleman及Wunsch, J. Mol. Biol. 48:444-453 (1970)演算法(其已併入GCG套裝軟體中之GAP程式(可在www.gcg.com獲得)中)，使用BLOSUM62矩陣或PAM250矩陣以及16、

14、12、10、8、6或4之空隙權重及1、2、3、4、5或6之長度權重測定兩個胺基酸序列之間的一致性百分比。

如下文所描述，除上述序列一致性之百分比以外，兩個核酸序列或多肽實質上一致之另一指示為由第一核酸編碼之多肽與針對由第二核酸編碼之多肽所產生之抗體具有免疫交叉反應性。因此，多肽通常與第二多肽實質上一致，舉例而言，其中該兩個肽僅因保守性取代而不同。兩個核酸序列實質上一致之另一指示為兩個分子或其補體在嚴格條件下彼此雜交，如下文所描述。兩個核酸序列實質上一致之另一指示為可使用相同引子擴增序列。

術語「核酸」在本文中可與術語「聚核苷酸」互換使用且係指呈單股或雙股形式之脫氧核糖核苷酸或核糖核苷酸及其聚合物。術語涵蓋含有合成的、天然存在的及非天然存在的已知核苷酸類似物或經修飾之主鏈殘基或鍵之核酸，其具有與參考核酸類似之結合特性，且其以與參考核苷酸類似之方式代謝。此類類似物之實例包括(但不限於)硫代磷酸酯、胺基磷酸酯、膦酸甲酯、對掌性膦酸甲酯、2-O-甲基核糖核苷酸、肽-核酸(PNA)。

除非另有指示，否則特定核酸序列亦隱含地涵蓋其經保守性修飾之變異體(例如簡併密碼子取代)及互補序列，以及明確指示之序列。特定言之，如下文詳述，簡併密碼子取代可藉由產生其中一或多個所選擇之(或所有)密碼子之第三位置經混合鹼基及/或脫氧肌苷殘基取代之序列來達成(Batzer等人, (1991) Nucleic Acid Res. 19:5081；Ohtsuka等人, (1985) J. Biol. Chem. 260:2605-2608；及Rossolini等人, (1994) Mol. Cell. Probes 8:91-98)。

在核酸之情形下，術語「可操作地連接」係指兩個或更多個聚核苷酸(例如DNA)區段之間的功能性關係。典型地，其係指轉錄調節序列相對於經轉錄序列的功能關係。舉例而言，若啟動子或增強子序列在適合的宿主細胞或其他表現系統中刺激或調節編碼序列之轉錄，則其可操作地連接至編碼序列。通常，可操作地連接至轉錄序列之啟動子轉錄調節序列在實體上與所轉錄序列相鄰，亦即其為順式作用。然而，諸如增強子之一些轉錄調節序列無需在實體上相鄰於或緊鄰於其增強轉錄之編碼序列。

術語「多肽」或「蛋白質」在本文中可互換地用於指胺基酸殘基之聚合物。該等術語適用於胺基酸聚合物，其中一或多個胺基酸殘基為相應天然存在之胺基酸的人工化學模擬物，以及適用於天然存在之胺基酸聚合物及非天然存在之胺基酸聚合物。除非另有指示，否則特定多肽序列亦隱含地涵蓋其經保守性修飾之變異體。

如本文中所使用，術語「抗體藥物結合物」或「免疫結合物」係指抗體或其抗原結合片段與另一藥劑(諸如化學治療劑、毒素、免疫治療劑、成像探針及其類似物)之連接。連接可為共價鍵，或非共價相互作用，諸如經由靜電力。可使用此項技術中已知的各種連接子以形成抗體藥物結合物。此外，抗體藥物結合物可以融合蛋白形式提供，其可由編碼免疫結合物之聚核苷酸表現。如本文中所使用，「融合蛋白」係指經由兩個或更多個最初編碼各別蛋白質(包括肽及多肽)的基因或基因片段之連接而產生的蛋白質。融合基因之轉譯產生具有來源於各原始蛋白質的功能特性之單一蛋白質。

術語「個體」包括人類及非人類動物。非人類動物包括所有脊椎動物，例如哺乳動物及非哺乳動物，諸如非人類靈長類動物、綿羊、狗、

牛、雞、兩棲動物及爬行動物。除提及時以外，術語「患者」或「個體」在本文中可互換使用。

如本文中所使用，術語「細胞毒素」或「細胞毒性劑」係指不利於細胞生長及增殖且可用於減少、抑制或破壞細胞或惡性疾病的任何藥劑。

如本文中所使用，術語「抗癌劑」係指可用於治療或預防細胞增生性病症(諸如癌症)的任何藥劑，包括(但不限於)細胞毒性劑、化學治療劑、放射療法及放射性治療劑、靶向抗癌劑及免疫治療劑。

如本文中所使用，術語「藥物部分」或「有效負載」係指結合於本發明之抗體或抗原結合片段之化學部分，且可包括任何治療劑或診斷劑，例如抗癌劑、消炎劑、抗感染劑(例如抗真菌劑、抗菌劑、抗寄生蟲劑、抗病毒劑)或麻醉劑。舉例而言，藥物部分可為抗癌劑，諸如細胞毒素。在某些實施例中，藥物部分係選自V-ATP酶抑制劑、HSP90抑制劑、IAP抑制劑、mTor抑制劑、微管穩定劑、微管去穩定劑、奧瑞他汀(auristatin)、多拉司他汀(dolastatin)、類美登素(maytansinoid)、MetAP(甲硫胺酸胺基肽酶)、RNA聚合酶抑制劑、吡咯并苯并二氮呼(PBD)、瓢菌素蛋白質CRM1之細胞核輸出抑制劑、DPPIV抑制劑、粒線體中之磷醯基轉移反應抑制劑、蛋白質合成抑制劑、激酶抑制劑、CDK2抑制劑、CDK9抑制劑、蛋白酶體抑制劑、驅動蛋白抑制劑、HDAC抑制劑、DNA損壞劑、DNA烷化劑、DNA嵌入劑、DNA小凹槽結合劑及DHFR抑制劑。使此等物質中之每一者連接至與本發明之抗體及方法相容之連接子的方法在此項技術中已知。參見例如Singh等人, (2009) Therapeutic Antibodies: Methods and Protocols, 第525卷, 445-457。此外，有效負載可為生物物理學探針、螢光團、旋轉標記、紅外線探針、親和力探針、螯

合劑、光譜探針、放射性探針、脂質分子、聚乙二醇、聚合物、旋轉標記、DNA、RNA、蛋白質、肽、表面、抗體、抗體片段、奈米粒子、量子點、脂質體、PLGA粒子、醣或多醣。

術語「類美登素藥物部分」意謂抗體-藥物結合物之子結構具有類美登素化合物之結構。美登素首次自東非灌木齒葉美登木(Maytenus serrata)分離而得(美國專利案第3,896,111號)。接著，發現某些微生物亦產生類美登素，諸如美登醇及C-3美登醇酯(美國專利案第4,151,042號)。已報導合成美登醇及美登醇類似物。參見美國專利案第4,137,230號；第4,248,870號；第4,256,746號；第4,260,608號；第4,265,814號；第4,294,757號；第4,307,016號；第4,308,268號；第4,308,269號；第4,309,428號；第4,313,946號；第4,315,929號；第4,317,821號；第4,322,348號；第4,331,598號；第4,361,650號；第4,364,866號；第4,424,219號；第4,450,254號；第4,362,663號；及第4,371,533號，及Kawai等人, (1984) Chem. Pharm. Bull. 3441-3451，其各自以引用之方式明確併入本文中。適用於結合之特異性類美登素之實例包括DM1、DM3及DM4。

「腫瘤」係指贅生性細胞生長及增殖(不論惡性或良性)，及所有癌前及癌細胞及組織。

術語「抗腫瘤活性」意謂腫瘤細胞增殖速率、存活率或轉移活性降低。舉例而言，抗腫瘤活性可由與未接受療法之對照物相比，在療法期間產生之異常細胞之生長率降低或腫瘤尺寸穩定性或降低，或由療法引起之更長的存活期證實。此類活性可使用所接受的活體外或活體內腫瘤模型評估，包括(但不限於)異種移植模型、同種移植模型、MMTV模型及此項技

術中已知研究抗腫瘤活性的其他已知模型。

術語「惡性疾病」係指非良性腫瘤或癌症。如本文所使用，術語「癌症」包括以細胞生長失調或不受控為特徵的惡性疾病。例示性癌症包括：癌瘤、肉瘤、白血病及淋巴瘤。

術語「癌症」包括原發性惡性腫瘤(例如其細胞尚未遷移至個體體內之除原始腫瘤位點以外之位點的惡性腫瘤)及繼發性惡性腫瘤(例如轉移(腫瘤細胞遷移至不同於原始腫瘤位點的第二位點)產生的惡性腫瘤)。

術語「CCR7」(亦稱為BLR2、CC-CKR-7、CCR-7、CD197、CDw197、CMKBR7、EBI1或C-C主結構趨化細胞素受體7)係指G蛋白質偶合受體家族之成員。人類CCR7之核酸及胺基酸序列已在GenBank中由以下寄存編號公開：NP_001829、NP_001288643、NP_001288645、NP_001288646、NP_001288647(胺基酸序列)及NM_001838、NM_001301714、NM_001301716、NM_001301717、NM_001301718(核苷酸序列)。如本文所使用，術語「CCR7」用於總體上指CCR7蛋白質之所有天然存在之同功異型物或其變異體。

術語「變異體」係指與參考多肽具有實質上相同的胺基酸序列或由相同的編碼之多肽，且能夠具有參考多肽之一或多種活性。舉例而言，變異體可與參考多肽具有約85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性，同時保留參考多肽之一或多種活性。

如本文中所使用，在一個實施例中，術語「治療」任何疾病或病症係指改善疾病或病症(亦即，減緩或遏制或減少疾病或其至少一種臨床症狀之發展)。在另一實施例中，「治療」係指緩解或改善至少一種身體參

數，包括患者可能無法辨別之身體參數。在另一實施例中，「治療」係指在身體上(例如，穩定可辯別之症狀)、生理上(例如穩定身體參數)或其兩方面上調節疾病或病症。

如本文所使用，術語「預防(prevent/preventing/prevention)」任何疾病或病症係指對該疾病或病症之預防性治療；或延緩該疾病或病症之發作或進展。

術語「治療學上可接受之量」或「治療學上有效劑量」可互換地指足以實現所需結果(亦即降低腫瘤大小、抑制腫瘤生長、預防轉移、抑制或預防病毒、細菌、真菌或寄生蟲感染)的量。在一些實施例中，治療學上可接受之量不誘導或引起不合需要的副作用。在一些實施例中，治療學上可接受之量僅誘導或引起醫療供應者鑒於患者之病狀認為可接受之副作用。治療學上可接受之量可藉由首先投與低劑量，且接著遞增地增加劑量直至獲得所需作用來確定。本發明之分子之「預防有效劑量」及「治療有效劑量」可分別預防疾病症狀發作或引起疾病症狀之嚴重度降低，包括與癌症相關聯之症狀。

術語「共同投與」係指兩種活性劑同時存在於個體之血液中。共同投與之活性劑可同時或依序遞送。

本發明提供抗體、抗體片段(例如抗原結合片段)及其藥物結合物，亦即結合於CCR7之抗體藥物結合物或ADC。特定言之，本發明提供結合於CCR7且在此類結合時內化之抗體及抗體片段(例如抗原結合片段)。本發明之抗體及抗體片段(例如抗原結合片段)可用於製造抗體藥物結合物。此外，本發明提供抗體藥物結合物，其具有合乎需要的藥物動力學特徵及其他合乎需要的屬性，且因此可用於治療或預防表現CCR7之癌症。本發明

亦提供醫藥組合物，其包含本發明之抗體藥物結合物，及製造及使用此類醫藥組合物治療或預防癌症之方法。

抗體藥物結合物

本發明提供抗體藥物結合物，其亦稱為免疫結合物，其中特異性結合於CCR7之抗體、抗原結合片段或其功能等效物連接至藥物部分。在一個態樣中，本發明之抗體、抗原結合片段或其功能等效物經由藉由連接子進行之共價連接而連接至作為抗癌劑之藥物部分。本發明之抗體藥物結合物可遞送有效劑量之抗癌劑(例如細胞毒性劑)至表現CCR7之腫瘤組織，藉此可達成較大選擇性(及較低有效劑量)。

在一個態樣中，本發明提供式(I)之免疫結合物：

$$Ab\text{-}(L\text{-}(D)_m)_n$$

其中Ab表示本文中所描述之CCR7結合抗體；

L為連接子；

D為藥物部分；

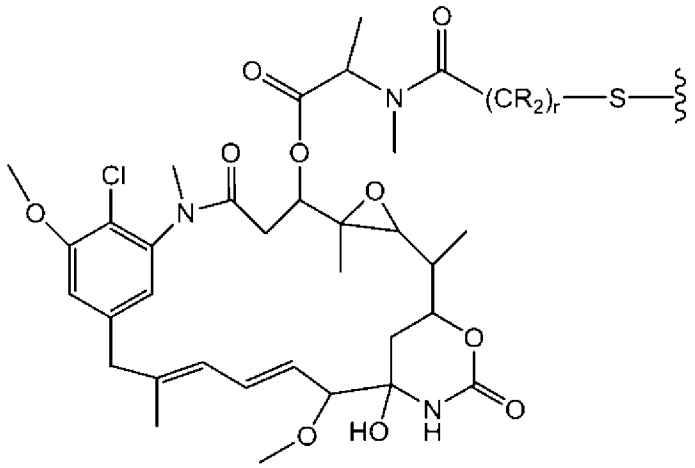
m整數1至8；及

n為1-20之整數。在一個實施例中，n為1至10、2至8或2至5之整數。在一個特定實施例中，n為2、3或4。在一些實施例中，m為1；在其他實施例中m為2、3或4。

儘管對於特異性結合物分子，藥物與抗體比率具有精確值(例如在式(I)中，n乘以m)，但應理解，當用於描述含有多個分子之樣品時，由於通常與結合步驟相關聯之一定程度的非均質性，值將通常為平均值。免疫結合物樣品中的平均負載率在本文中稱為藥物與抗體比率，或「DAR」。在一些實施例中，當藥物為類美登素時，其稱為「MAR.」。在一些實施例

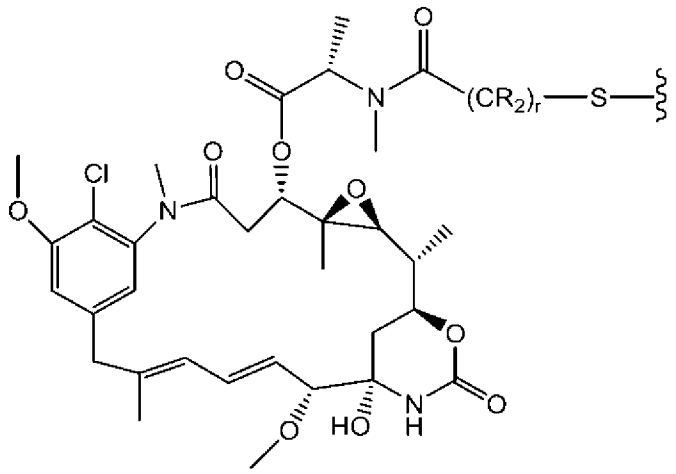
中，DAR在約2與約6之間，且典型地為約3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7.0、7.5、8.0。在一些實施例中，至少50重量%樣品為具有平均DAR加或減2之化合物，且較佳地，至少50%樣品為含有平均DAR加或減1的結合物。實施例包括其中為約3.5、3.6、3.7、3.8或3.9之免疫結合物。在一些實施例中，『約n』之DAR意謂DAR之量測值在n之20%內。

本發明亦係關於包含如本文中所揭示之抗體、抗體片段(例如抗原結合片段)及其功能等效物之免疫結合物，其連接或結合於藥物部分。在一個實施例中，藥物部分D為類美登素藥物部分，包括具有以下結構之藥物部分：

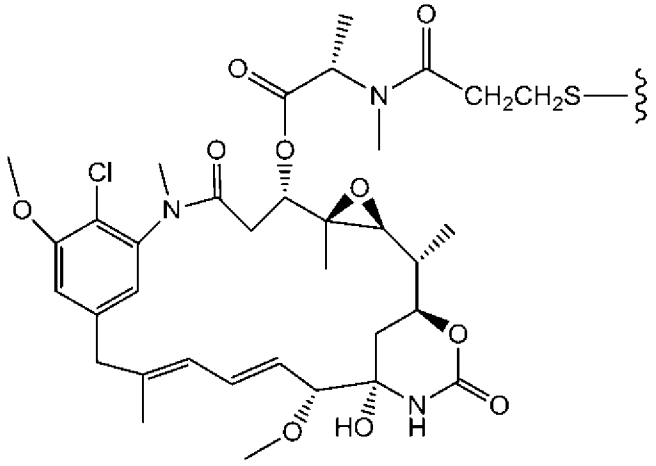


其中波浪線指示在抗體藥結合物中，類美登素中之硫原子共價連接至連接子。R在每次出現時獨立地為H或C_1-C_6烷基。使醯胺基連接至硫原子之伸烷基鏈可為甲烷基、乙烷基或丙基，亦即r 為1、2或3 (美國專利案第633,410號、美國專利案第5,208,020號，Chari等人 (1992) Cancer Res. 52;127-131，Lui等人 (1996) Proc. Natl. Acad. Sci. 93:8618-8623)。

涵蓋本發明之免疫結合物中的類美登素藥物部分之所有立體異構體，亦即類美登素之對掌性碳之R與S組態之任何組合。在一個實施例中，類美登素藥物部分具有以下立體化學結構。

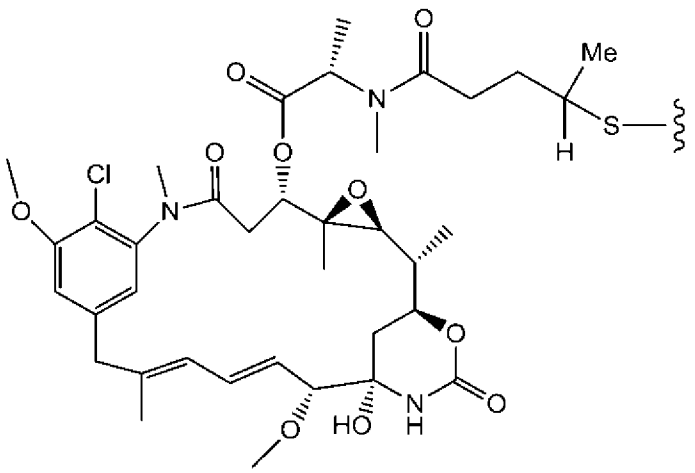


在一個實施例中，類美登素藥物部分為$N^{2'}$-去乙醯基-$N^{2'}$-(3-巰基-1-側氧基丙基)-美登素(亦稱為DM1)。DM1由以下結構式表示。



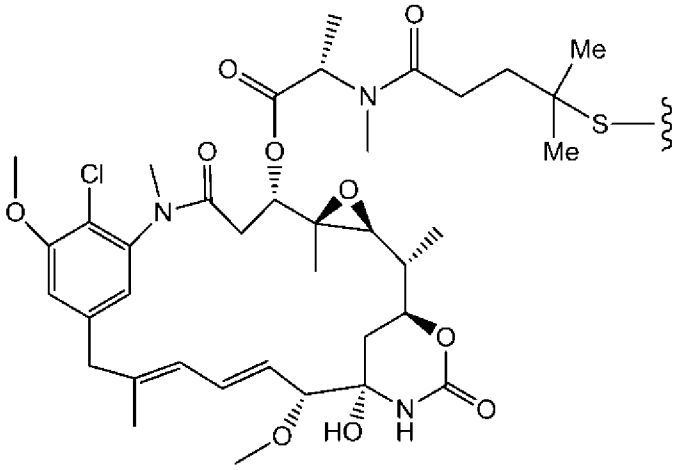
DM1

在另一實施例中，類美登素藥物部分為$N^{2'}$-去乙醯基-$N^{2'}$-(4-巰基-1-側氧基戊基)-美登素(亦稱為DM3)。DM3由以下結構式表示。



DM3

在另一實施例中，類美登素藥物部分為$N^{2'}$-去乙醯基-$N^{2'}$-(4-甲基-4-巰基-1-側氧基戊基)-美登素(亦稱為DM4)。DM4由以下結構式表示。



DM4

藥物部分D可經由連接子L連接至抗體Ab。L為任何能夠使藥物部分經由共價鍵連接至抗體之化學部分。交聯劑為可用於連接藥物部分及抗體以形成抗體藥物結合物之雙功能或多功能試劑。抗體藥物結合物可使用具有能夠結合於藥物部分及抗體之反應性官能基的交聯劑製備。舉例而言，半胱胺酸、硫醇或胺(例如N端或胺基酸側鏈，諸如抗體之離胺酸)可與交聯劑之官能基形成鍵。或者，抗體藥物結合物可藉由預先形成連接子-藥物部分(或藥物-連接物部分，兩個術語可互換地使用)，且使連接子-藥物

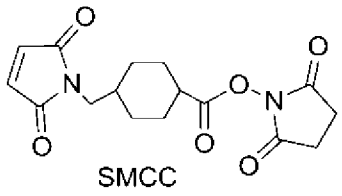
部分與抗體反應來製備。在某種情形中，使用若干連接部分在藥物上逐步構築連接部分，直至獲得所需連接子-藥物部分。

在一個實施例中，L為可裂解連接子。在另一實施例中，L為不可裂解連接子。在一些實施例中，L為酸不穩定連接子、光不穩定連接子、肽酶可裂解連接子、酯酶可裂解連接子、雙硫鍵可裂解連接子、親水性連接子、促帶電連接子、糖苷酶可裂解連接子、磷酸二酯酶可裂解連接子、磷酸酶可裂解連接子或基於二羧酸之連接子。

形成位於藥物部分(例如類美登素)與抗體之間的不可裂解連接子的適合的交聯試劑在此項技術中已熟知且可形成包含硫原子(諸如SMCC)之不可裂解連接子或不含硫原子之彼等物。形成位於藥物部分(例如類美登素)與抗體之間的不可裂解連接子的較佳交聯劑包含基於順丁烯二醯亞胺基或鹵乙醯基之部分。根據本發明，此類不可裂解連接子稱為來源於基於順丁烯二醯亞胺基或鹵乙醯基之部分。

包含基於順丁烯二醯亞胺基之部分的交聯劑包括(但不限於)N-丁二醯亞胺基-4-(順丁烯二醯亞胺基甲基)環己烷甲酸酯(SMCC)、4-(N-順丁烯二醯亞胺基甲基)環己烷-1-甲酸磺基丁二醯亞胺酯(磺基-SMCC)、N-丁二醯亞胺基-4-(順丁烯二醯亞胺基甲基)環己烷-1-羧基-(6-醯胺基己酸酯)(其為SMCC之「長鏈」類似物(LC-SMCC))、κ-順丁烯二醯亞胺基十一烷酸*N*-丁二醯亞胺基酯(KMUA)、γ-順丁烯二醯亞胺基丁酸*N*-丁二醯亞胺基酯(GMBS)、ε-順丁烯二醯亞胺基己酸*N*-丁二醯亞胺基酯(EMCS)、間順丁烯二醯亞胺基苯甲醯基-N-羥基丁二醯亞胺酯(MBS)、N-(α-順丁烯二醯亞胺基乙醯氧基)-丁二醯亞胺酯(AMSA)、丁二醯亞胺基-6-(β-順丁烯二醯亞胺基丙醯胺基)己酸酯(SMPH)、*N*-丁二醯亞胺基-4-(對順丁烯二醯亞胺基

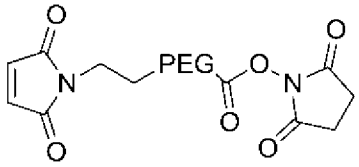
苯基)-丁酸酯(SMPB)、N-(對順丁烯二醯亞胺基苯基)異氰酸酯(PMIP)，及基於順丁烯二醯亞胺基之交聯劑，其含有聚乙二醇間隔子，諸如MAL-PEG-NHS。此等交聯劑形成來源於基於順丁烯二醯亞胺基之部分的不可裂解連接子。基於順丁烯二醯亞胺基之交聯劑之代表性結構展示如下。



SMCC



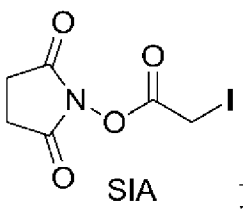
磺基-SMCC



MAL-PEG-NHS

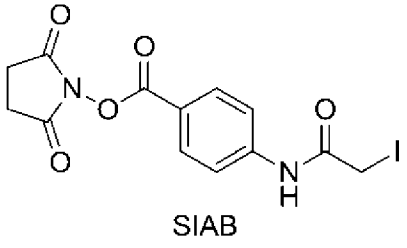
在另一實施例中，連接子L來源於*N*-丁二醯亞胺基-4-(順丁烯二醯亞胺基甲基)環己烷甲酸酯(SMCC)、4-(N-順丁烯二醯亞胺基甲基)環己烷-1-甲酸磺基丁二醯亞胺酯(磺基-SMCC)或MAL-PEG-NHS。

包含基於鹵乙醯基之部分的交聯劑包括碘乙酸N-丁二醯亞胺酯(SIA)、(4-碘乙醯基)胺基苯甲酸N-丁二醯亞胺酯(SIAB)、溴乙酸N-丁二醯亞胺酯(SBA)及3-(溴乙醯胺基)丙酸N-丁二醯亞胺酯(SBAP)。此等交聯劑形成來源於基於鹵乙醯基之部分的不可裂解連接子。基於鹵乙醯基之交聯劑之代表性結構展示如下。



SIA

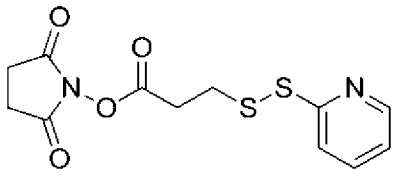
或



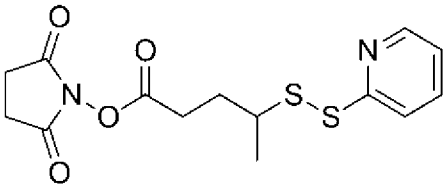
SIAB

在一個實施例中，連接子L來源於碘乙酸N-丁二醯亞胺酯(SIA)或(4-碘乙醯基)胺基苯甲酸N-丁二醯亞胺酯(SIAB)。

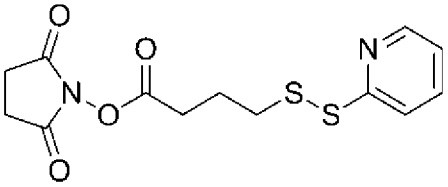
形成位於藥物部分(例如類美登素)與抗體之間的可裂解連接子的適合的交聯劑在此項技術中已熟知。含有二硫鍵的連接子為可經由二硫鍵交換而裂解的連接子，此可在生理學條件下發生。根據本發明，稱此等可裂解連接體來源於基於二硫鍵之部分。適合的二硫鍵交聯劑包括N-丁二醯亞胺基3-(2-吡啶基二硫基)丙酸酯(SPDP)、N-丁二醯亞胺基-4-(2-吡啶基二硫基)戊酸酯(SPP)、N-丁二醯亞胺基-4-(2-吡啶基二硫基)丁酸酯(SPDB)及*N*-丁二醯亞胺基-4-(2-吡啶基二硫基)-2-磺基-丁酸酯(磺基-SPDB)，其結構展示如下。此等二硫鍵交聯劑形成來源於基於二硫鍵之部分的可裂解連接子。



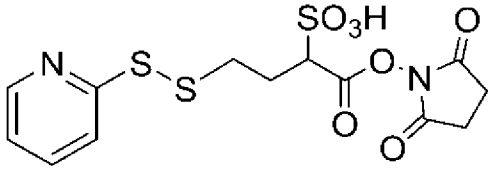
N-丁二醯亞胺基-3-(2-吡啶基二硫基)丙酸酯(SPDP)，



N-丁二醯亞胺基-4-(2-吡啶基二硫基)戊酸酯(SPP)，



N-丁二醯亞胺基-4-(2-吡啶基二硫基)丁酸酯(SPDB)，及

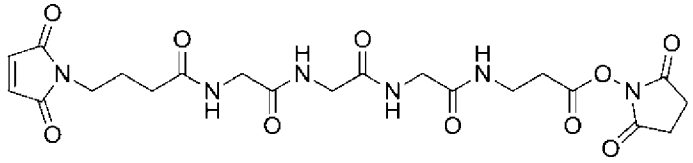


N-丁二醯亞胺基-4-(2-吡啶基二硫基)-2-磺酸基-丁酸酯(磺酸基-SPDB)。

在一個實施例中，連接子L來源於N-丁二醯亞胺基-4-(2-吡啶基二硫

基)丁酸酯(SPDB)。

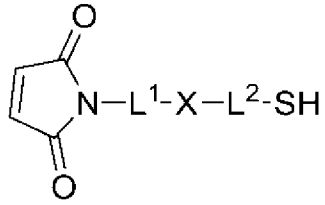
形成位於藥物部分(例如類美登素)與抗體之間的帶電連接子的適合交聯劑已知為促帶電交聯劑。在一個實施例中，來源於促帶電交聯劑的連接子L為CX1-1。CX1-1之結構如下。



2,5-二側氧基吡咯啶-1-基17-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-5,8,11,14-四側氧基-4,7,10,13-四氮雜十七烷-1-酸酯(CX1-1)。

上文描繪之交聯劑中之每一者在交聯劑之一端含有NHS-酯，其與抗體之伯胺反應以形成醯胺鍵，在另一端含有順丁烯二醯亞胺基或吡啶基二硫鍵基，其與類美登素藥物部分之硫氫基反應以形成硫醚或雙硫鍵。

在另一實施例中，形成藥物部分(例如類美登素)與抗體之間的可裂解連接子之適合的交聯部分由以下式(II)表示：



(II)；

其中：

L^1為C_{1-6}伸烷基，其中一個亞甲基可由氧置換；

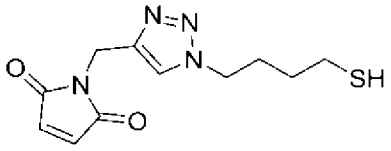
L^2為C_{1-6}伸烷基或$-(CH_2CH_2O)_y-CH_2-CH_2-$，其中y為1至11；及

X為-C(O)-NH-、-NHC(O)-或三唑；

其中伸烷基為直鏈或分支鏈。

在此實施例之一個態樣中，y為5、7、9或11。在此實施例之另一態樣中，y小於5。

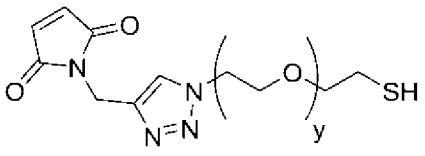
在另一實施例中，根據式I之適合的交聯部分係選自由以下組成之群：



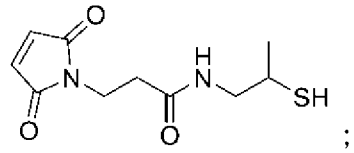
；

順丁烯二醯亞胺基甲基三唑丁烷硫醇

(MMTBT)

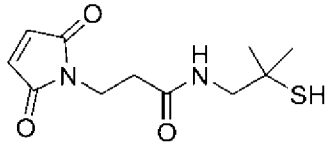


；



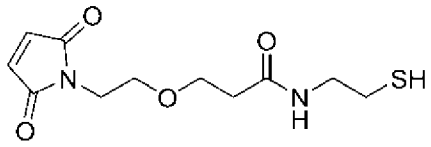
；

MPPT：順丁烯二醯亞胺基丙醯胺基丙烷硫



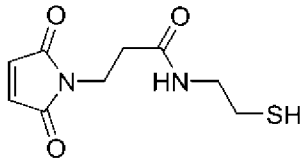
；

MPBT：順丁烯二醯亞胺基丙醯胺基丁基硫



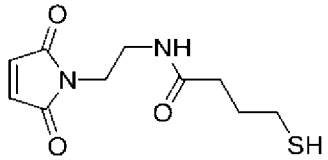
；

MEPET：順丁烯二醯亞胺基乙氧基丙醯胺基乙基硫



；及

MPET：順丁烯二醯亞胺基丙醯胺基乙基硫



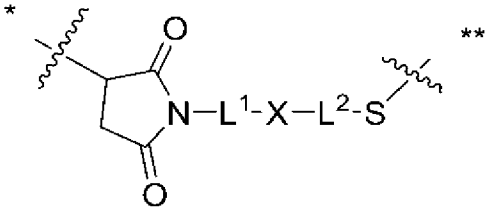
MBT：順丁烯二醯亞胺基丁醯胺基硫

其中y為1至11。

對於上文描繪之交聯部分(亦即MBT、MPET、MEPET；MMTBT、MPPT、MPBT)，順丁烯二醯亞胺基實現與抗體中半胱胺酸之硫氫基(或硫醇)之反應，籍此形成硫醚鍵；且交聯部分之硫醇官能基連接至類美登素藥物部分之硫醇以形成可裂解雙硫鍵。鑒於式(I)之鍵聯部分之交叉反應性(硫醇及順丁烯二醯亞胺可交叉反應)，一般熟習此項技術者將瞭解，必須如流程1中所描繪在藥物部分上逐步構築鍵聯部分。

根據以上實施例，由交聯部分(亦即MBT、MPET、MEPET)產生之

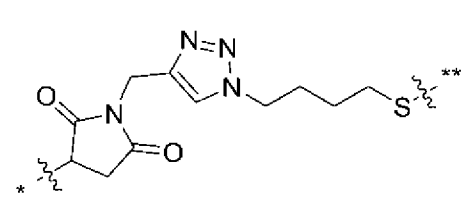
連接子可描繪如下：



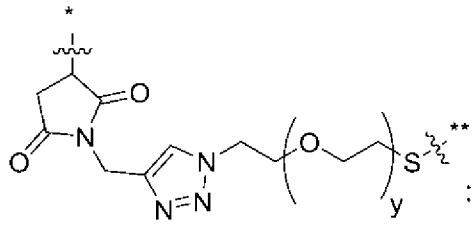
(IIA)；

其中*連接至抗體上之硫醇官能基，且**連接至藥物部分之硫醇官能基(例如類美登素藥物部分DM1、DM3或DM4)。

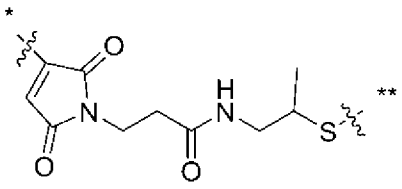
根據以上實施例，由交聯部分(亦即MBT、MPET、MEPET)產生之連接子可描繪如下：



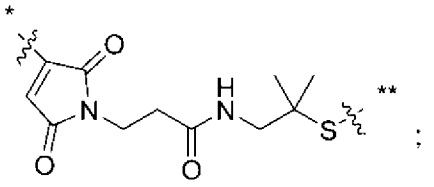
；



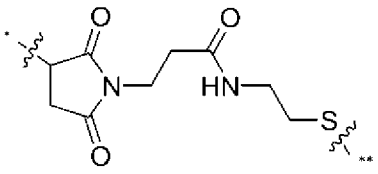
；



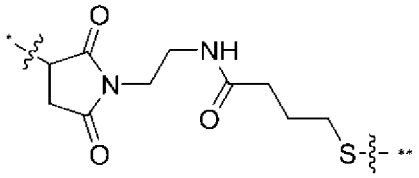
；



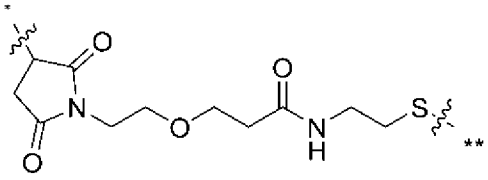
；



；



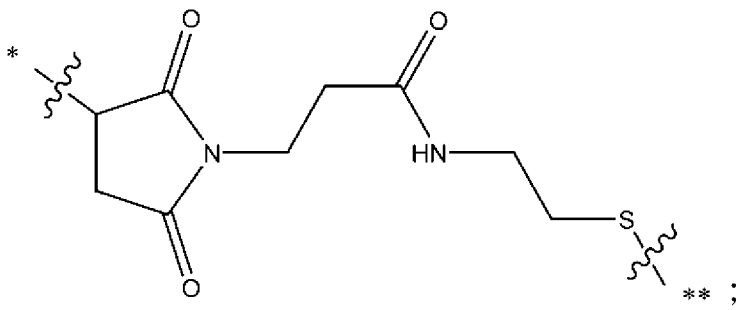
及



；

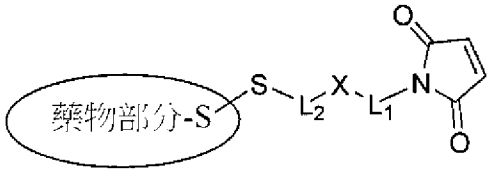
其中y為1至11；*連接至抗體上之硫醇官能基，且**連接至藥物部分之硫醇官能基(例如類美登素藥物部分DM1、DM3或DM4)。

在較佳實施例中，連接子具有下式：



其中*連接至抗體上之硫醇官能基，且**連接至類美登素藥物(DM1、DM3或DM4)之硫醇官能基

在一個實施例中，本發明係關於下式之連接子-藥物部分：



；其中

L^1為C_{1-6}伸烷基，其中一個亞甲基可由氧置換；

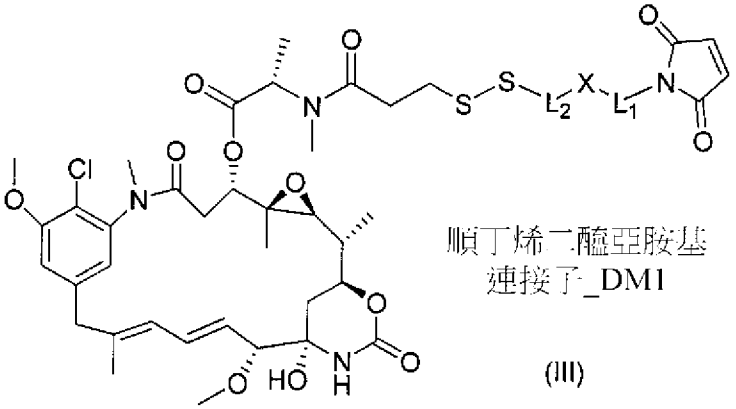
L^2為C_{1-6}伸烷基或$-(CH_2CH_2O)_y-CH_2-CH_2-$，其中y為1至11；及

X為-C(O)-NH-、-NHC(O)-或三唑；

其中伸烷基為直鏈或分支鏈。

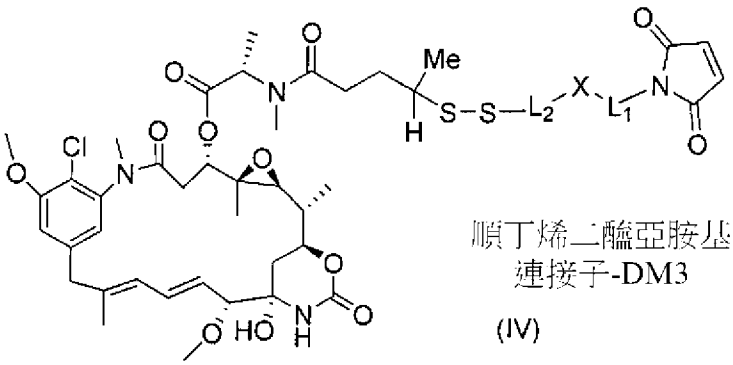
在另一實施例中，本發明係關於逐步形成上述連接子-藥物結合物，如本文中之流程1中所揭示。

在一個實施例中，本發明係關於具有以下式(III)、(IV)及(V)中之一者之連接子-藥物部分化合物：



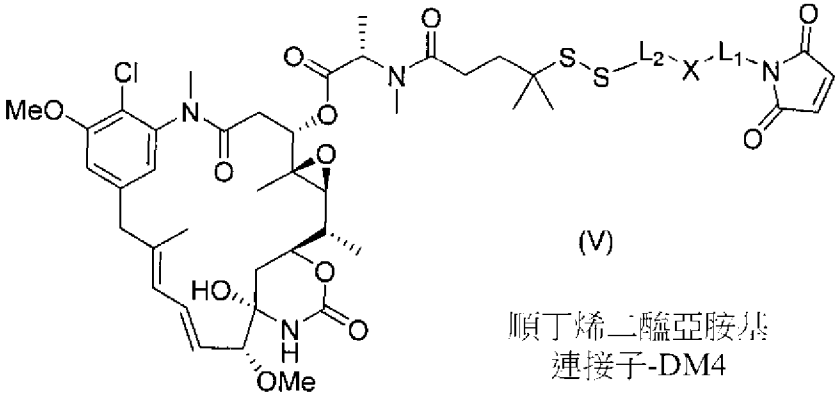
順丁烯二醯亞胺基
連接子_DM1

(III)



順丁烯二醯亞胺基
連接子-DM3

(IV)



(V)

順丁烯二醯亞胺基
連接子-DM4

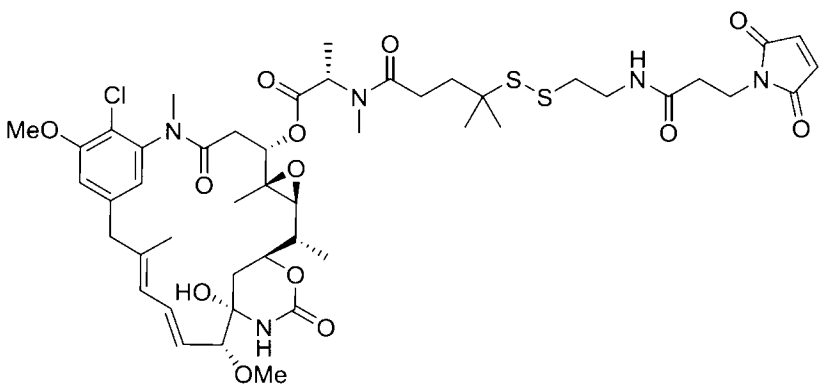
其中L^1為C_{1-6}伸烷基，其中一個亞甲基可由氧置換；

L^2為C_{1-6}伸烷基或$-(CH_2CH_2O)_y-CH_2-CH_2-$，其中y為1至11；及

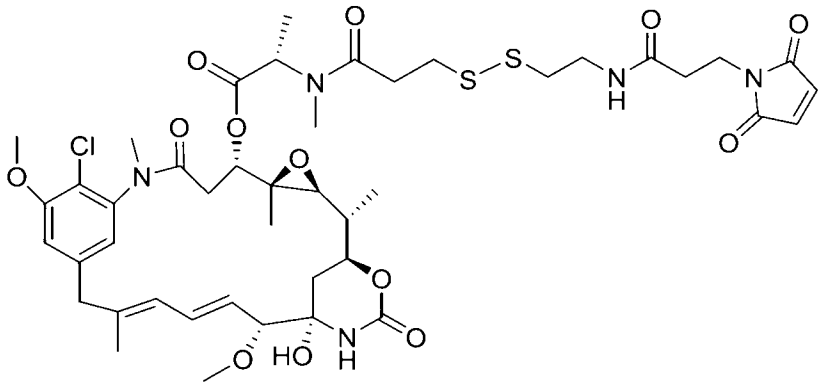
X為-C(O)-NH-、-NHC(O)-或三唑；

其中伸烷基為直鏈或分支鏈。

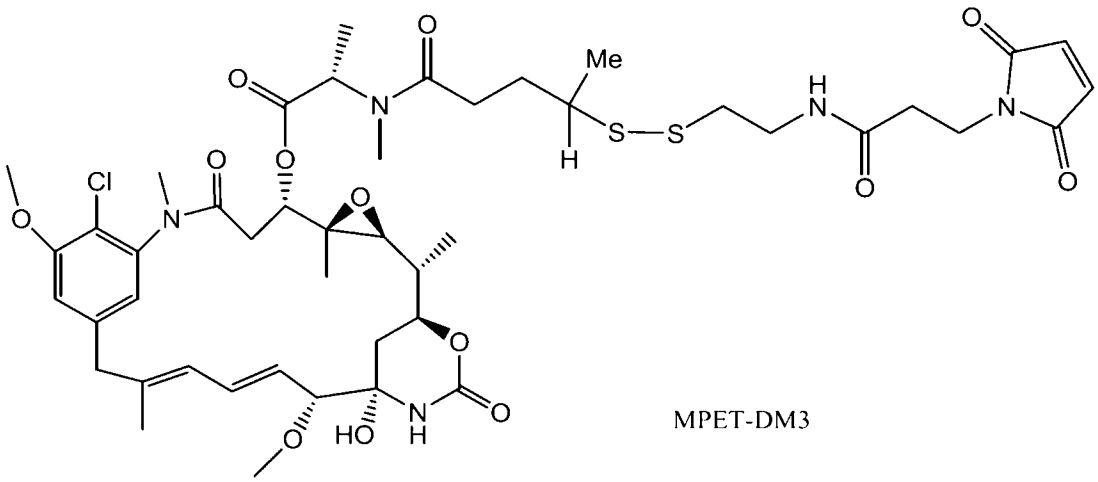
在一個實施例中，本發明係關於連接子-藥物部分化合物，其係選自下式：



MPET-DM4 ；

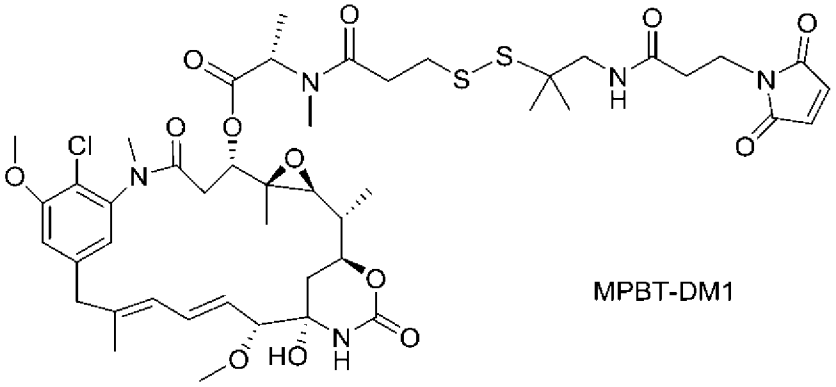


MPET-DM1 ；



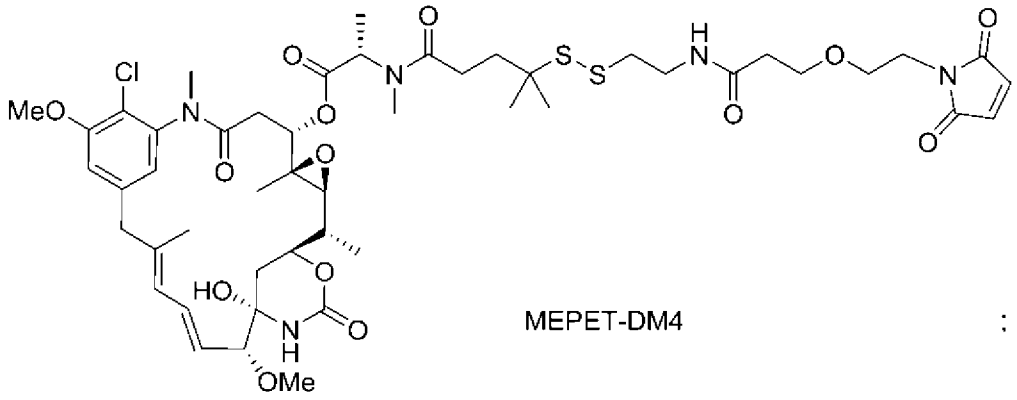
MPET-DM3

及

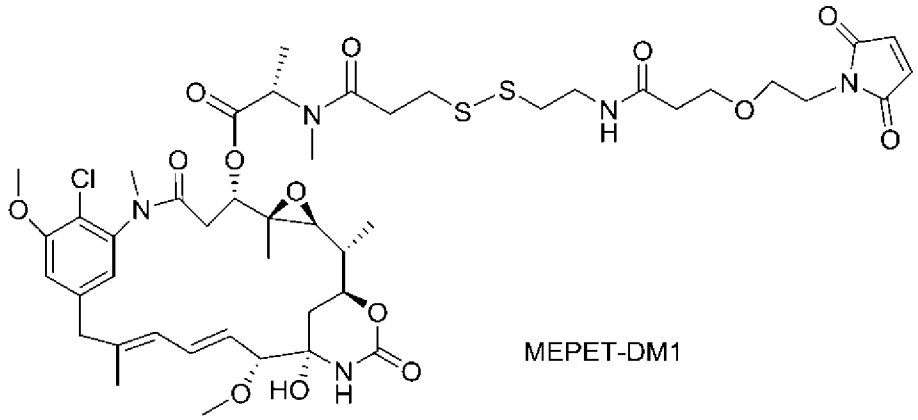


MPBT-DM1 。

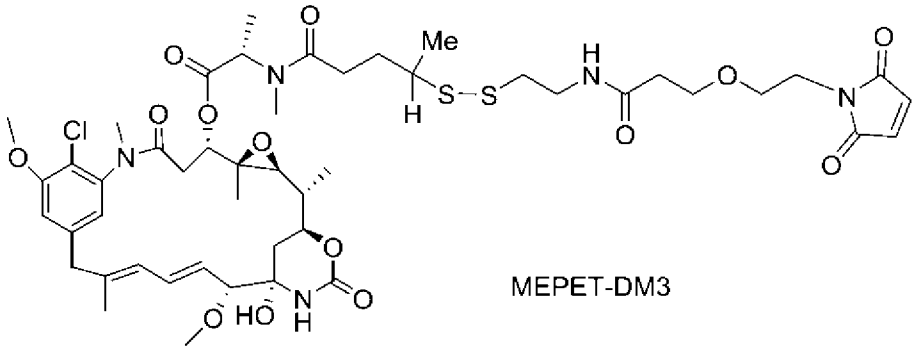
在另一實施例中，本發明係關於連接子-藥物部分化合物，其係選自下式：



MEPET-DM4 ；

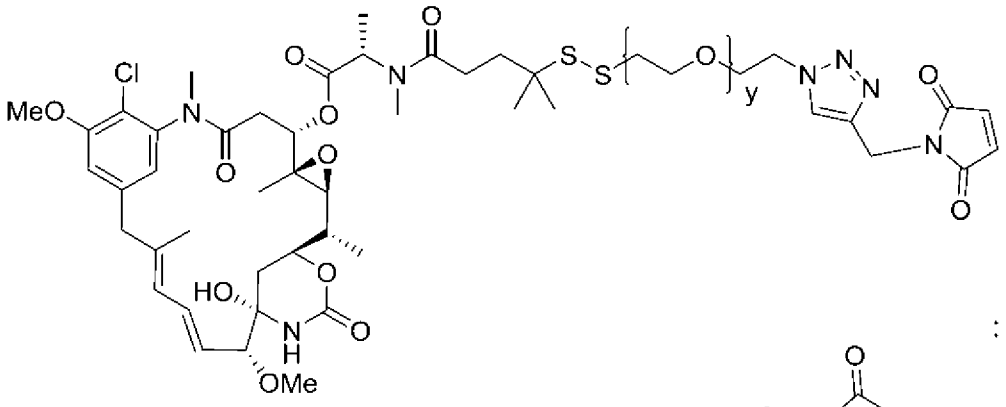


MEPET-DM1 ；

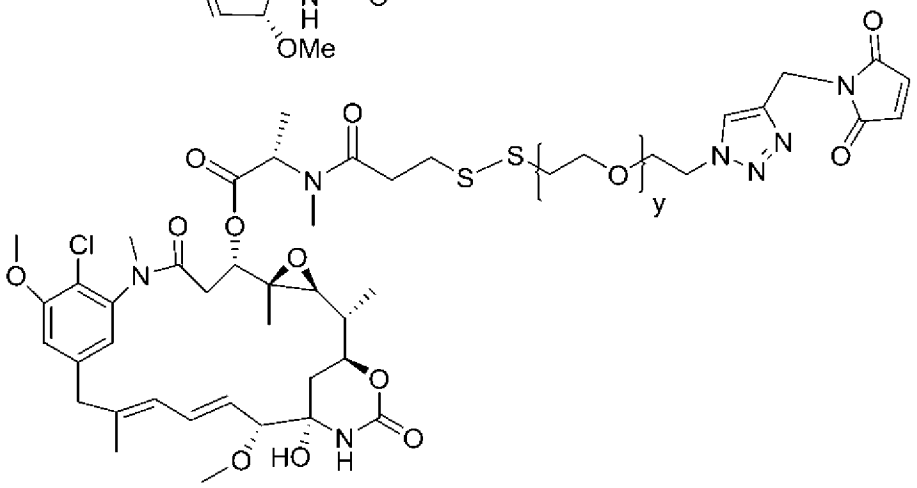


MEPET-DM3 。

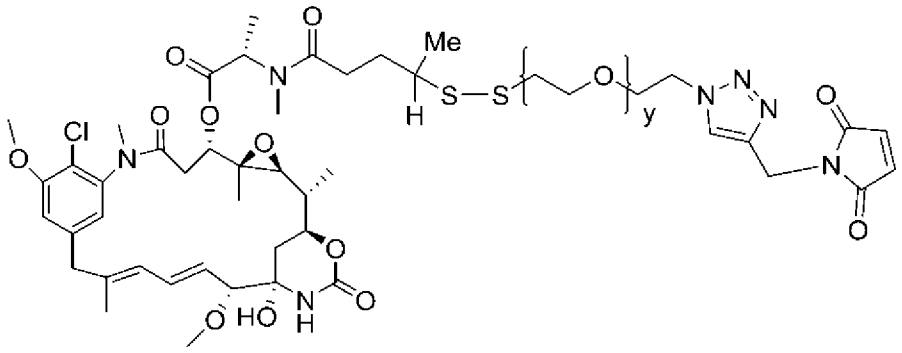
在另一實施例中，本發明之連接子-藥物由下式中之任一者表示：



：

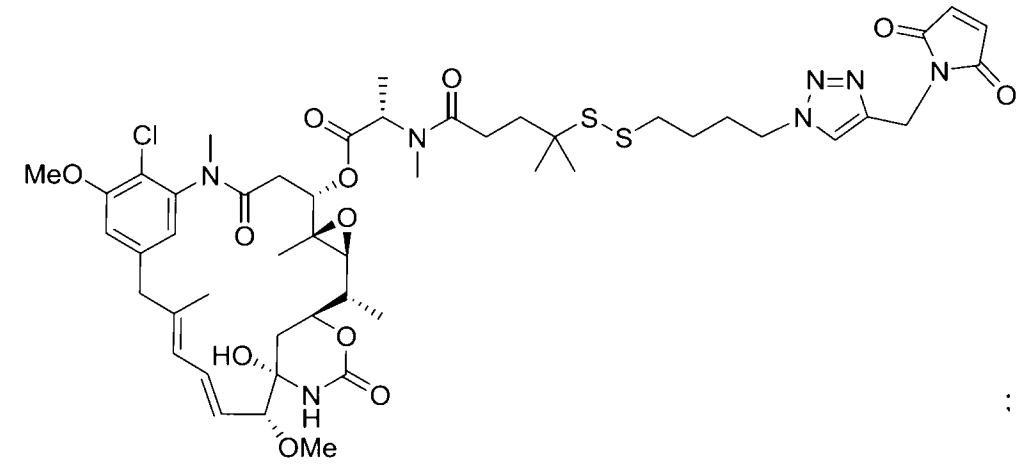


；

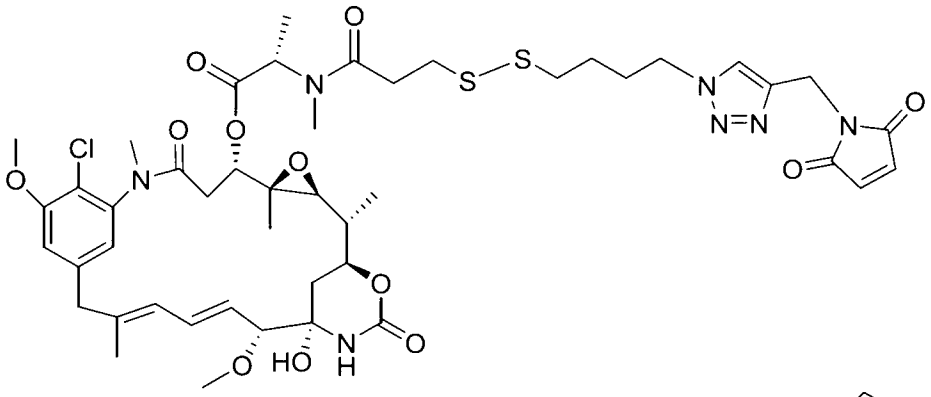


；其中y為1至11，優選為1至5。

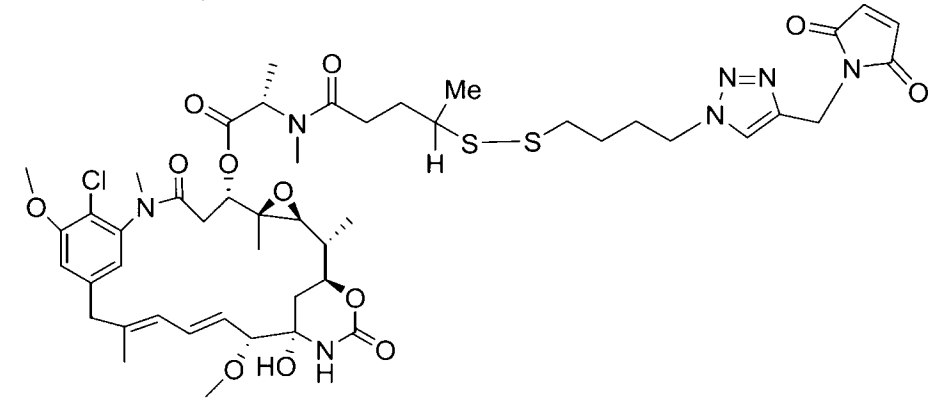
在一個實施例中，本發明之連接子-藥物由以下結構式中之任一者表示：



；

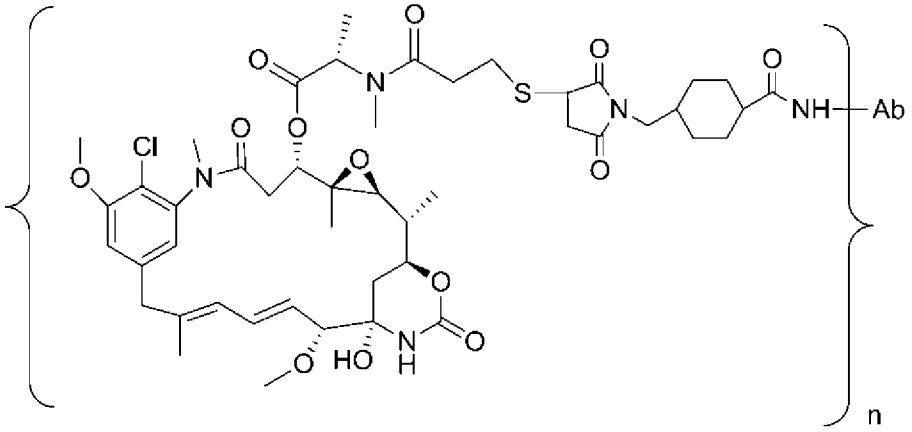


；

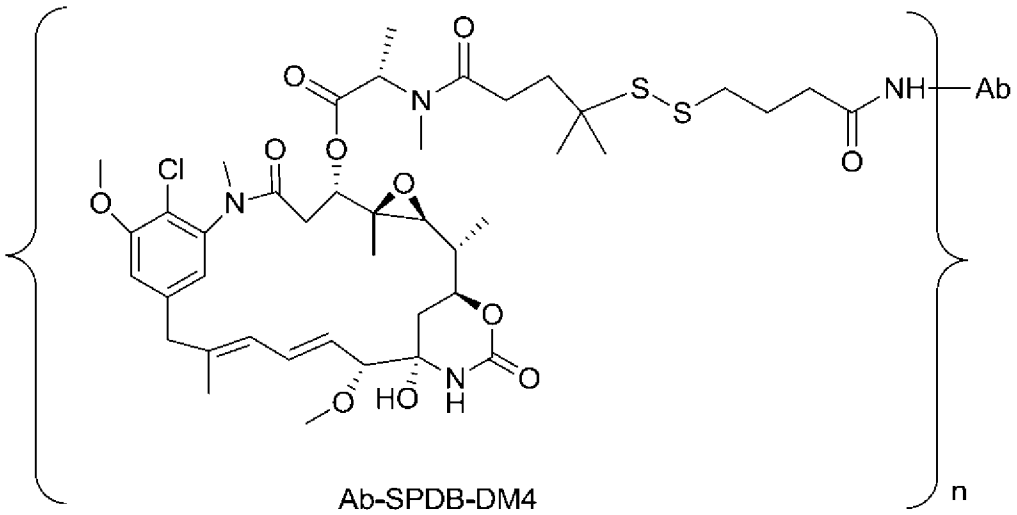


。

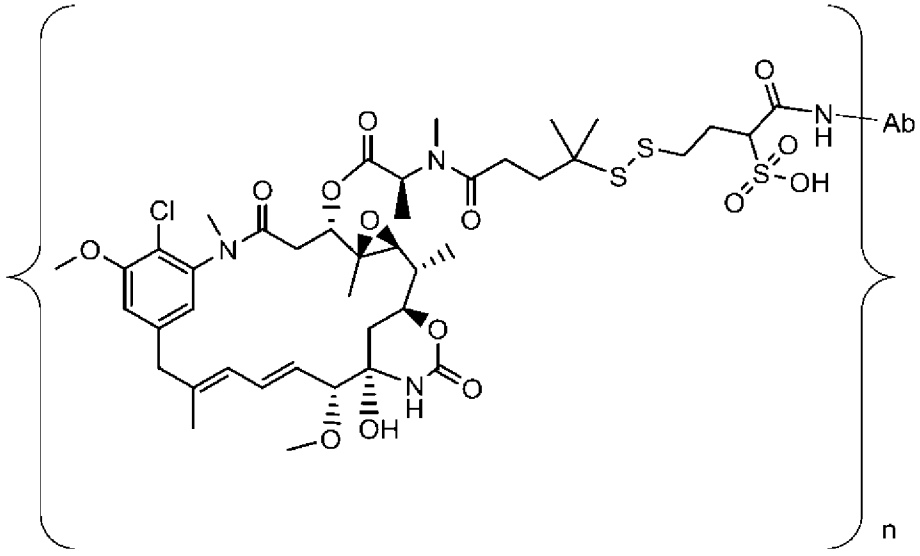
在一個實施例中，本發明之結合物由以下結構式中之任一者表示：



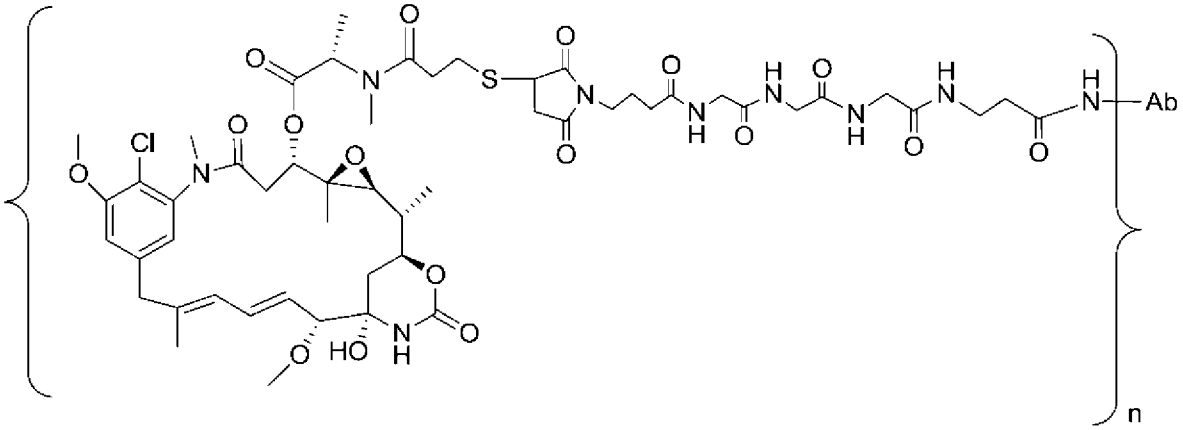
Ab-MCC-DM1



Ab-SPDB-DM4



Ab-sSPDB-DM4



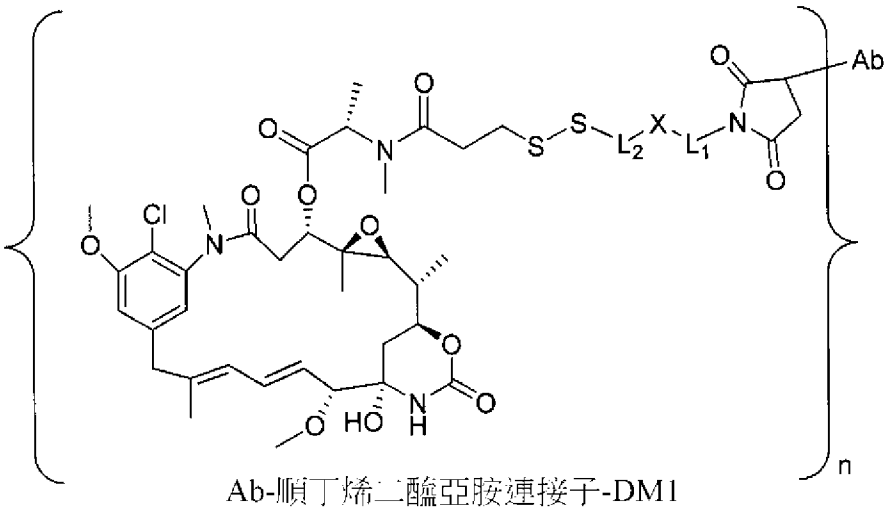
Ab-CX1-1-DM1

其中：

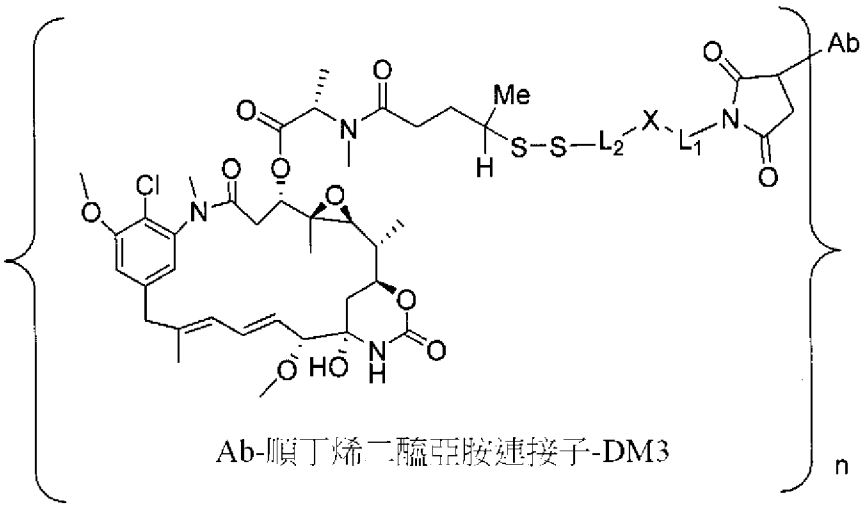
Ab為特異性結合CCR7之抗體或其抗原結合片段；

n，其指示經由與Ab之伯胺形成醯胺鍵而連接至Ab之連接子-藥物(L-D-)基團之數目，為1至20之整數。在一個實施例中，n為整數1至10、2至8或2至5。在特定實施例中，n為3或4。

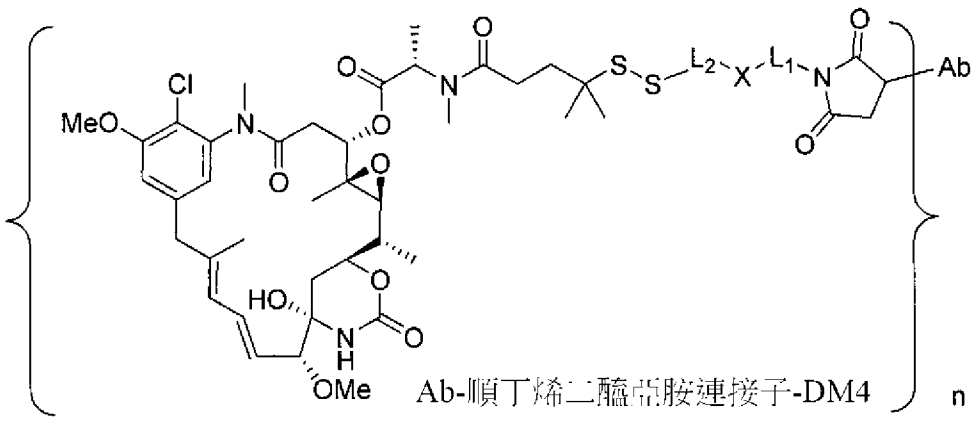
在另一實施例中，本發明之結合物由以下式(VI)、(VII)及(VIII)中之任一者表示：



Ab-順丁烯二醯亞胺連接子-DM1 (VI)



Ab-順丁烯二醯亞胺連接子-DM3 (VII)



Ab-順丁烯二醯亞胺連接子-DM4 (VIII)；

其中：

L^1為C_{1-6}伸烷基，其中一個亞甲基可由氧置換；

L^2為C_{1-6}伸烷基或$-(CH_2CH_2O)_y-CH_2-CH_2-$，其中y為1至11；及

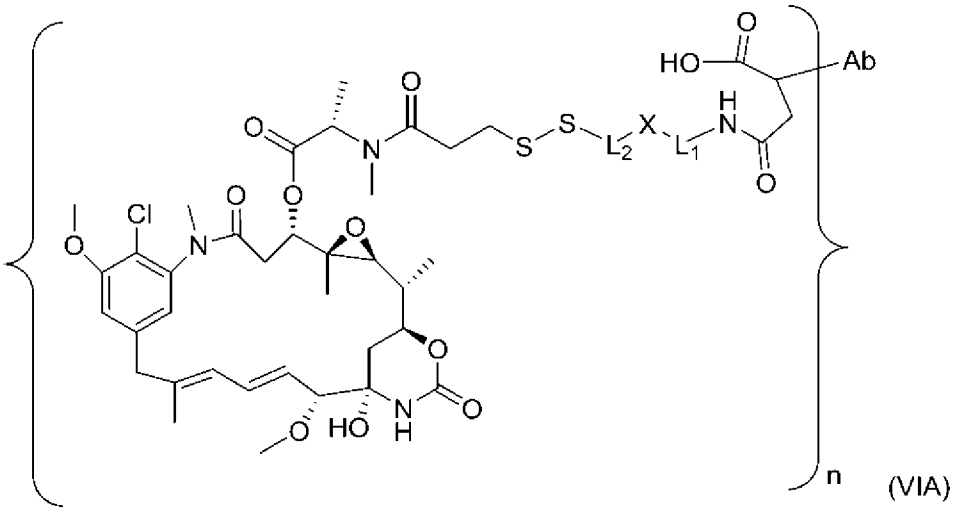
X為-C(O)-NH-、-NHC(O)-或三唑；

其中伸烷基為直鏈或分支鏈；及

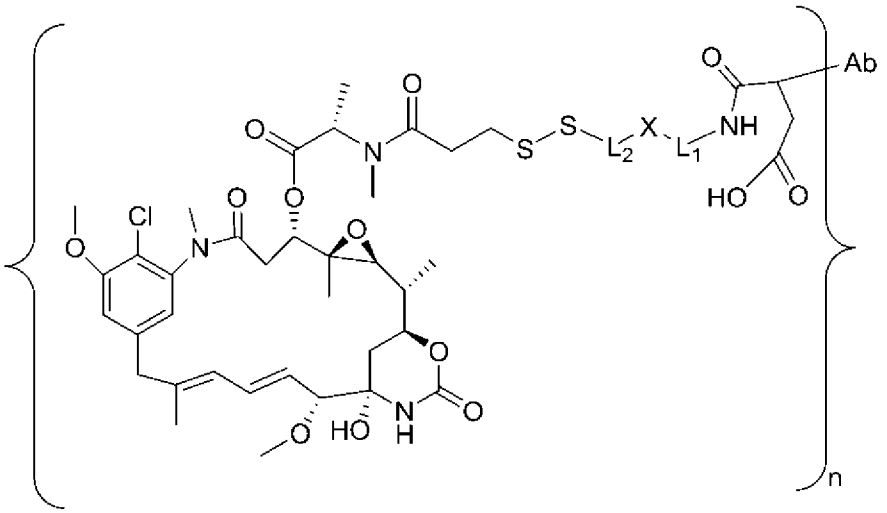
Ab為抗體或其抗原結合片段；

n，其指示經由與Ab之伯胺形成醯胺鍵而連接至Ab的連接子-藥物(L-D-)基團之數目，為整數1至20。在一個實施例中，n為整數1至10、2至8或2至5。在特定實施例中，n為3或4。在一些實施例中，抗體或其抗原結合片段結合於表現於腫瘤細胞上之抗原。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段特異性結合CCR7。在其他實施例中，抗體或其抗原結合片段特異性結合P-鈣黏素、鈣黏素6、FGFR2或FGFR4。

在另一實施例中，本發明之結合物具有式(VIA)或(VIB)，其對應於式(VI)之結合物之丁二醯亞胺之開放形式：



(VIA)



(VIB)

；

其中：

L^1為C_{1-6}伸烷基，其中一個亞甲基可由氧置換；

L^2為C_{1-6}伸烷基或-$(CH_2CH_2O)_y$-CH_2-CH_2-，其中y為1至11；及

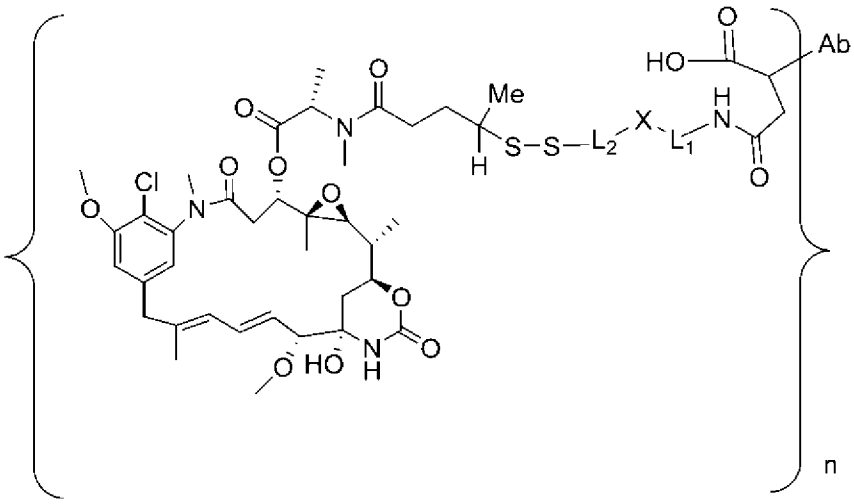
X為-C(O)-NH-、-NHC(O)-或三唑；

其中伸烷基為直鏈或分支鏈；及

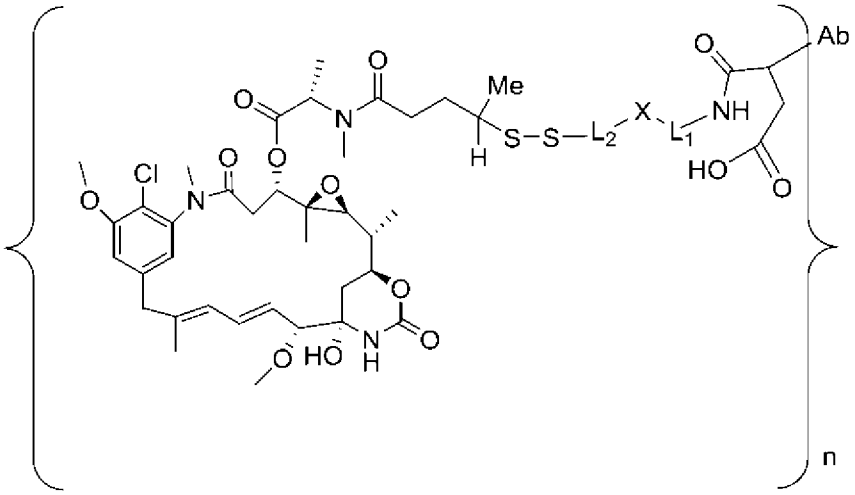
Ab為抗體或抗原結合片段；

n，其指示經由與Ab之伯胺形成醯胺鍵而連接至Ab之連接子-藥物(L-D-)基團之數目，為1至20之整數。在一個實施例中，n為整數1至10、2至8或2至5。在特定實施例中，n為3或4。在一些實施例中，抗體或其抗原結合片段結合於表現於腫瘤細胞上之抗原。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段特異性結合CCR7。在其他實施例中，抗體或其抗原結合片段特異性結合P-鈣黏素、鈣黏素6、FGFR2或FGFR4。

在另一實施例中，本發明之結合物具有式(VIIA)或(VIIB)，其對應於式(VII)之結合物之丁二醯亞胺之開放形式：



(VIIA)



(VIIB)

;

其中：

L^1為C_{1-6}伸烷基，其中一個亞甲基可由氧置換；

L^2為C_{1-6}伸烷基或$-(CH_2CH_2O)_y-CH_2-CH_2-$，其中y為1至11；及

X為-C(O)-NH-、-NHC(O)-或三唑；

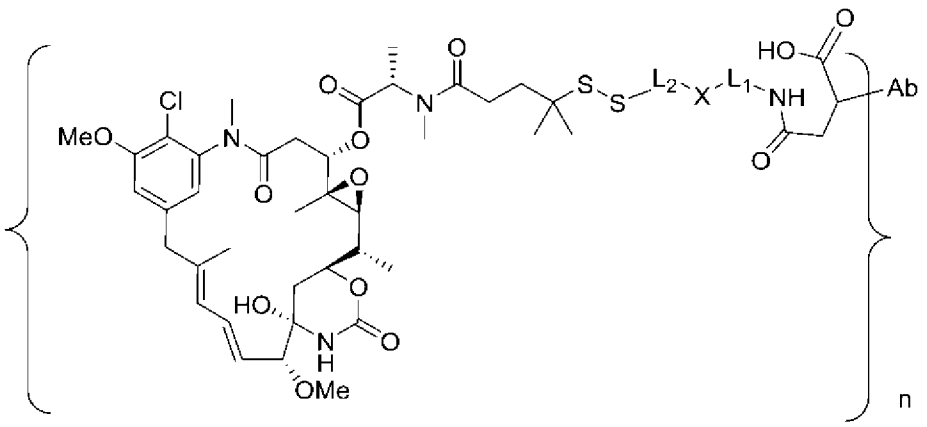
其中伸烷基為直鏈或分支鏈；及

Ab為抗體或其抗原結合片段；

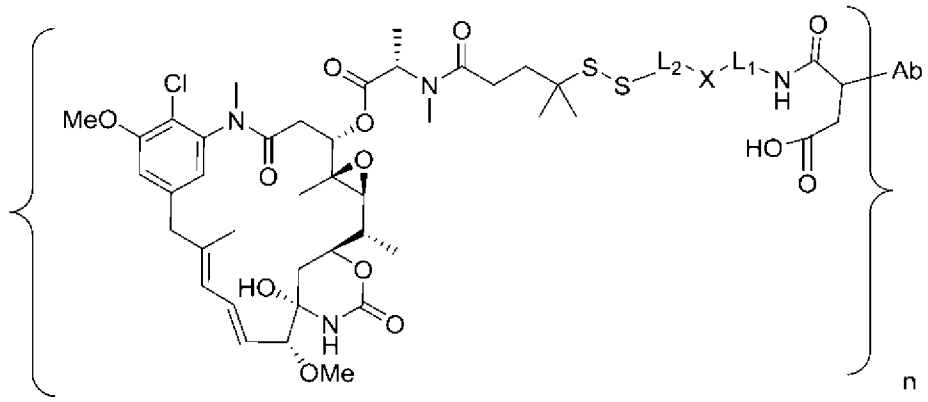
n，其指示經由與Ab之伯胺形成醯胺鍵而連接至Ab之連接子-藥物(L-D)基團之數目，為1至20之整數。在一個實施例中，n為整數1至10、2至8或2至5。在特定實施例中，n為3或4。在一些實施例中，抗體或其抗原結合片段結合於表現於腫瘤細胞上之抗原。在一個實施例中，抗體或其抗原

結合片段特異性結合CCR7。在其他實施例中，抗體或其抗原結合片段特異性結合P-鈣黏素、鈣黏素6、FGFR2或FGFR4。

在另一實施例中，本發明之結合物具有式(VIIIA)、(VIIIB)，其對應於式(VIII)之結合物之丁二醯亞胺之開放形式：



(VIIIA)



(VIIIB)；

其中：

L^1為C_{1-6}伸烷基，其中一個亞甲基可由氧置換；

L^2為C_{1-6}伸烷基或$-(CH_2CH_2O)_y-CH_2-CH_2-$，其中y為1至11；及

X為-C(O)-NH-、-NHC(O)-或三唑；

其中伸烷基為直鏈或分支鏈；及

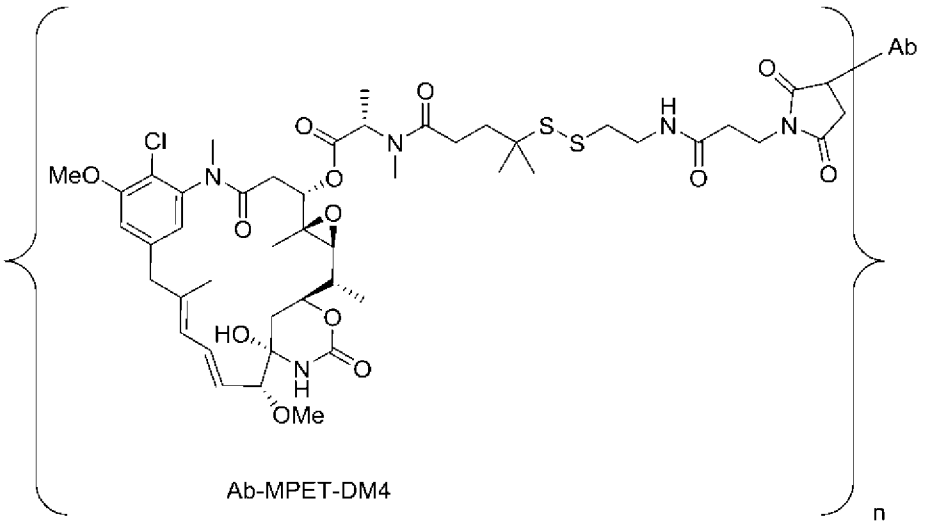
Ab為抗體或其抗原結合片段；

n，其指示經由與Ab之伯胺形成醯胺鍵而連接至Ab之連接子-藥物(L-

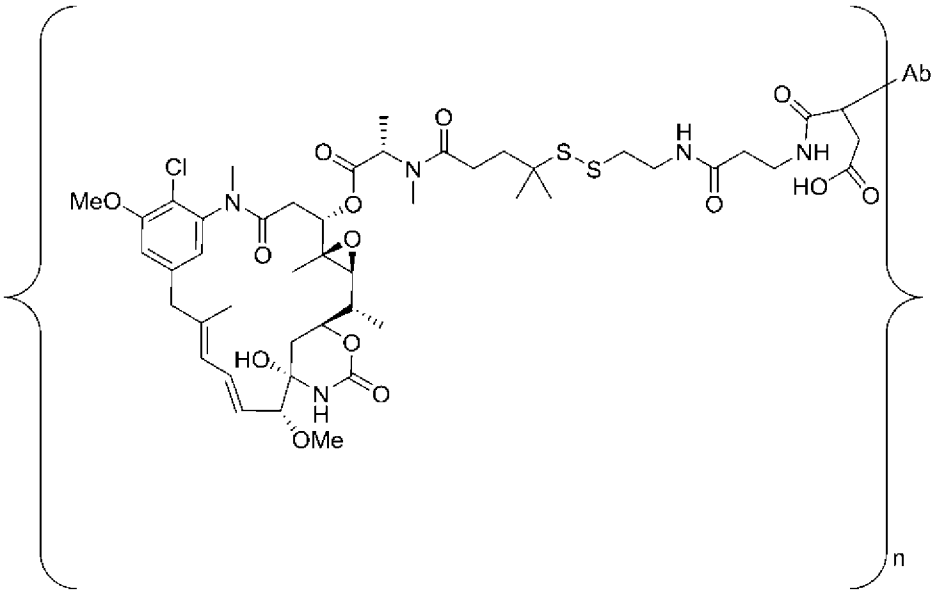
D-)基團之數目，為1至20之整數。在一個實施例中，n為整數1至10、2至8或2至5。在特定實施例中，n為3或4。在一些實施例中，抗體或其抗原結合片段結合於表現於腫瘤細胞上之抗原。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段特異性結合CCR7。在其他實施例中，抗體或其抗原結合片段特異性結合P-鈣黏素、鈣黏素6、FGFR2或FGFR4。

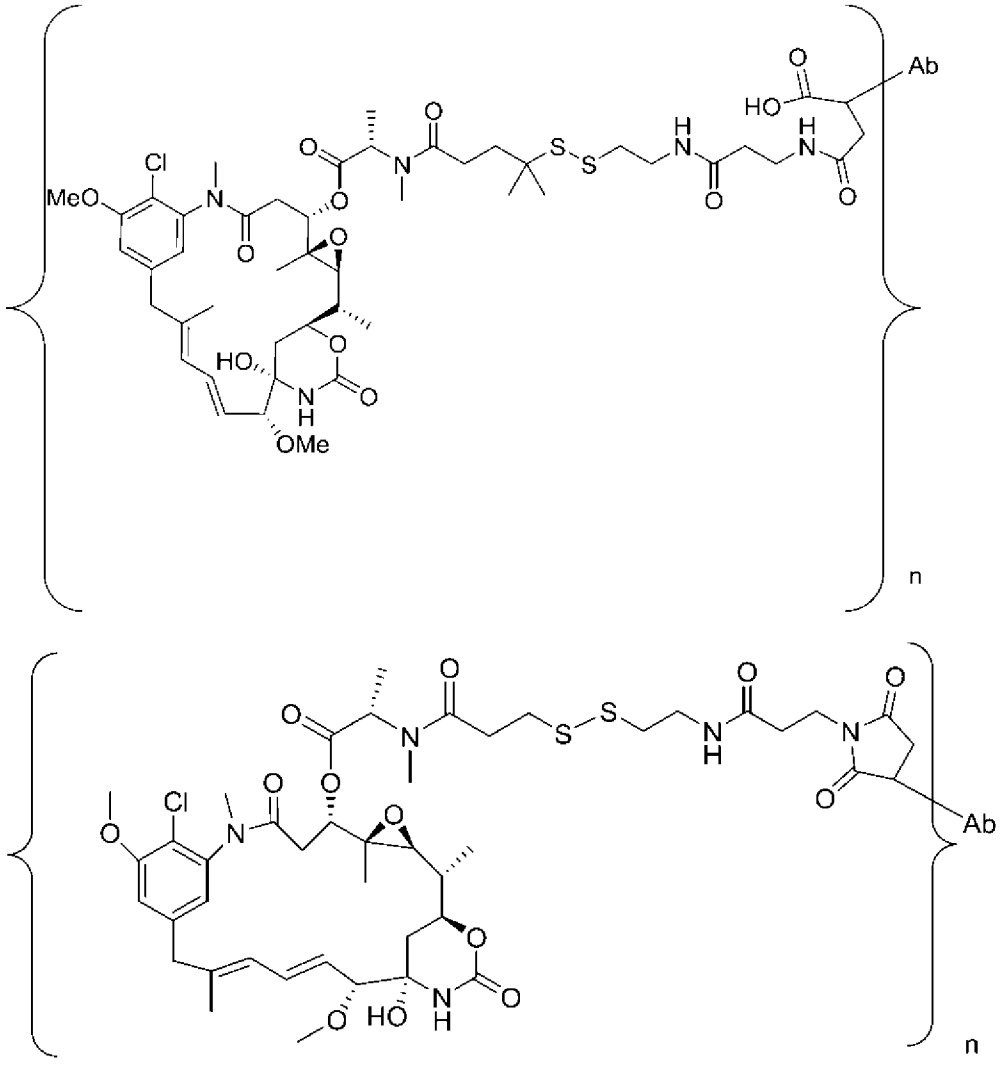
在一個實施例中，本文中所揭示之其中連接子-藥物部分經由丁二醯亞胺連接至抗體之各抗體藥物結合物亦可以如通常在式(VIA)、(VIB)、(VIIA)、(VIIB)、(VIIIA)及(VIIIB)中描繪之丁二醯亞胺之開放形式存在。

在另一實施例中，本發明之結合物由以下結構式中之任一者表示：

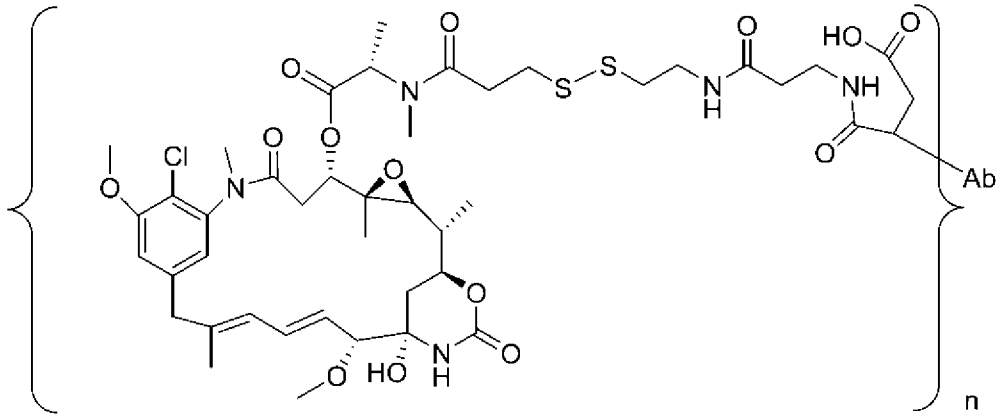


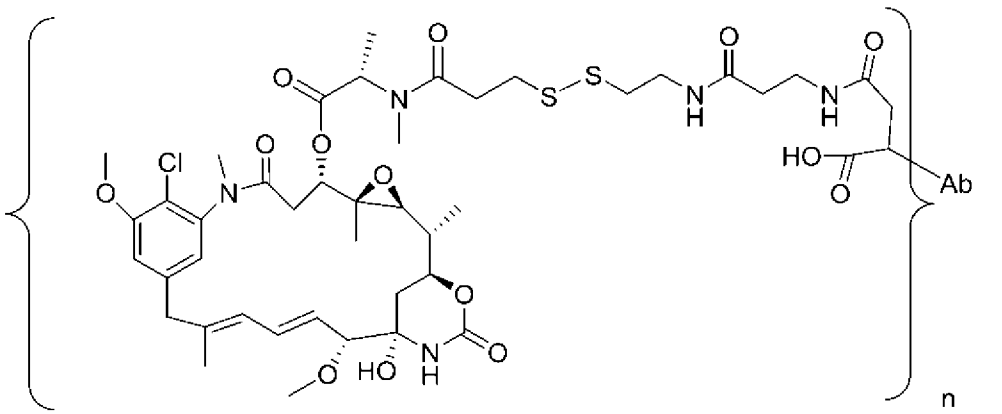
Ab-MPET-DM4

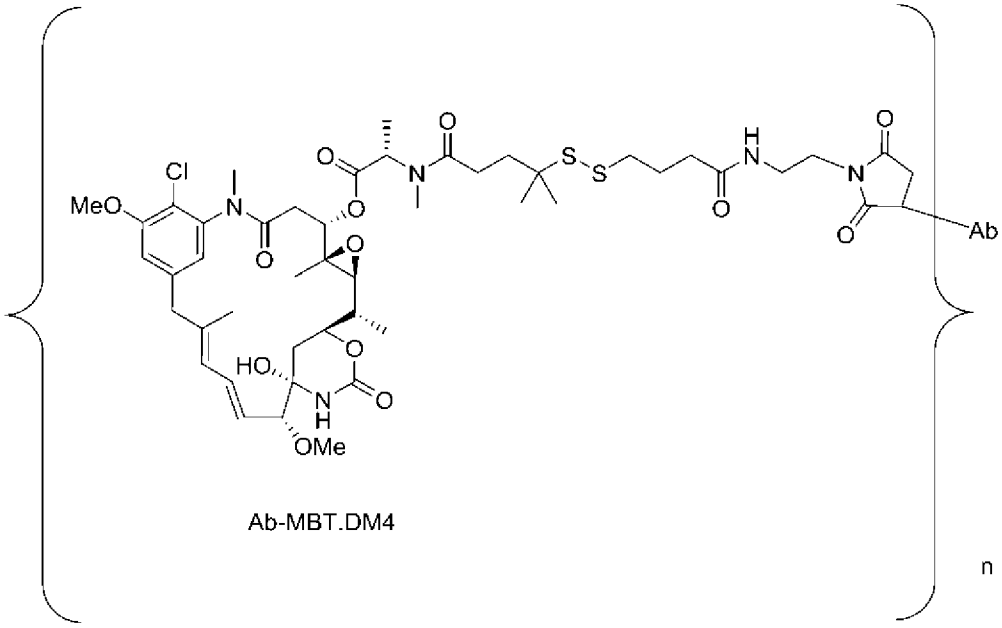




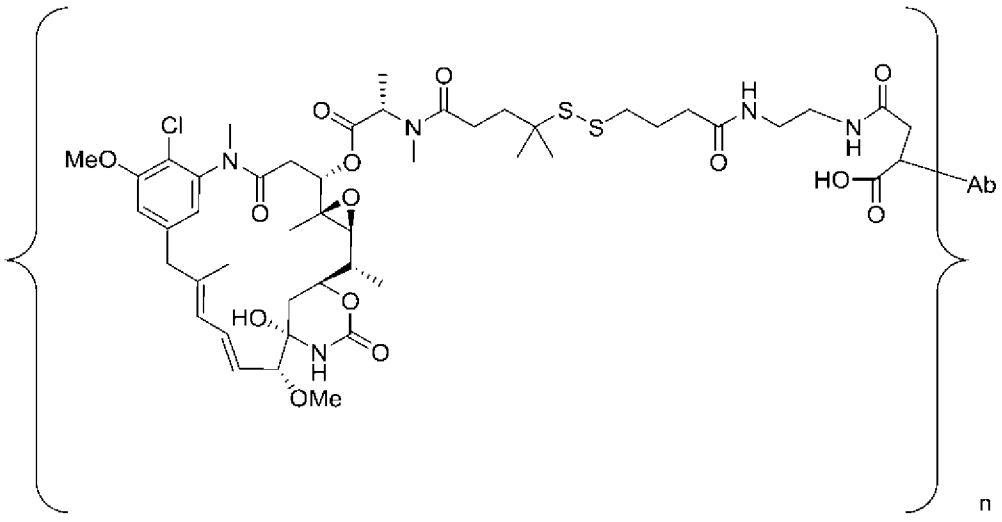
Ab-MPET-DM1

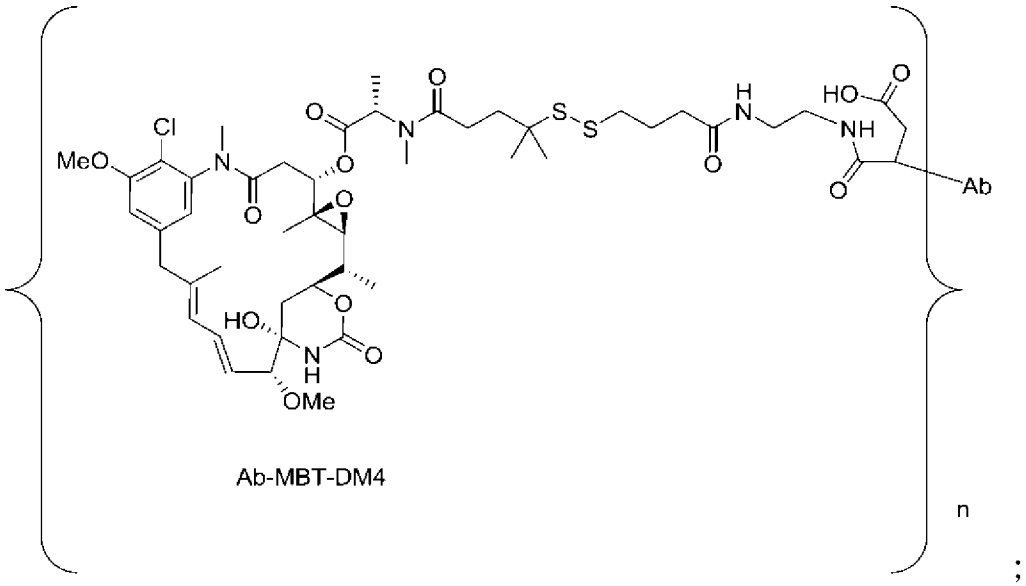



Cl
O
N
O
O
O
O
O
O
S
S
N
H
N
H
HO
O
Ab
HO
N
H
O
O
n


Cl
MeO
N
O
O
O
O
O
O
S
S
N
H
N
O
Ab
HO
N
H
OMe
n

Ab-MBT.DM4


Cl
MeO
N
O
O
O
O
O
O
S
S
N
H
N
H
HO
O
Ab
HO
N
H
OMe
n



Ab-MBT-DM4

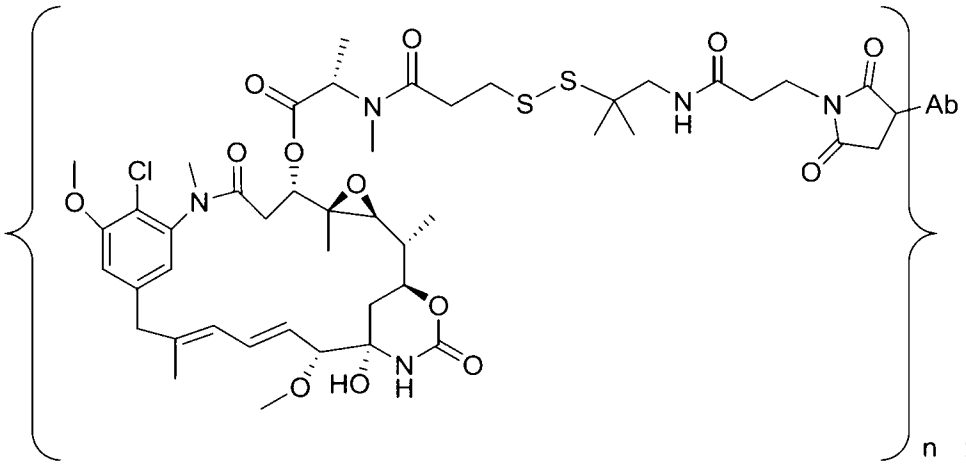
;

其中：

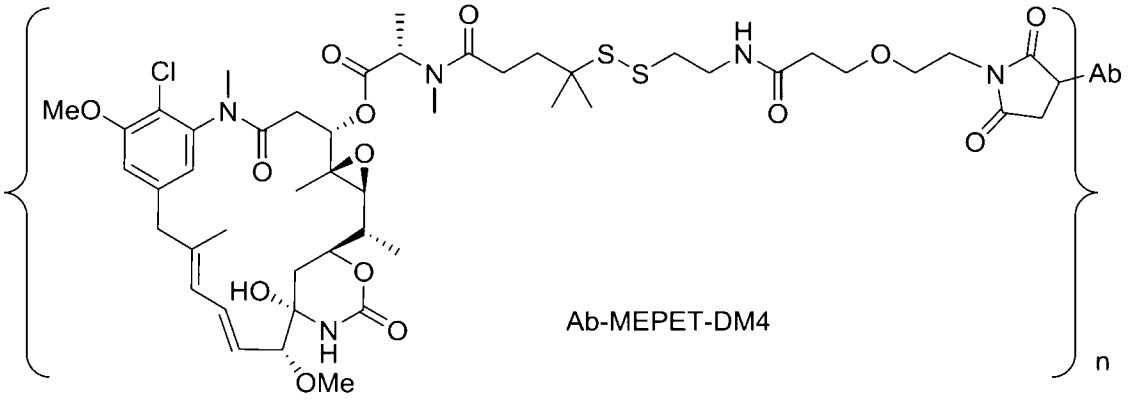
Ab為抗體或其抗原結合片段；

n，其指示經由與Ab之硫氫基形成硫酯鍵而連接至Ab的D-L基團之數目，為整數1至12，或1至8，或優選為1至4。在特定實施例中，n為3或4。在一些實施例中，抗體或其抗原結合片段結合於表現於腫瘤細胞上之抗原。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段特異性結合CCR7。在其他實施例中，抗體或其抗原結合片段特異性結合P-鈣黏素、鈣黏素6、FGFR2或FGFR4。

在另一實施例中，本發明之結合物由以下結構式中之任一者表示：

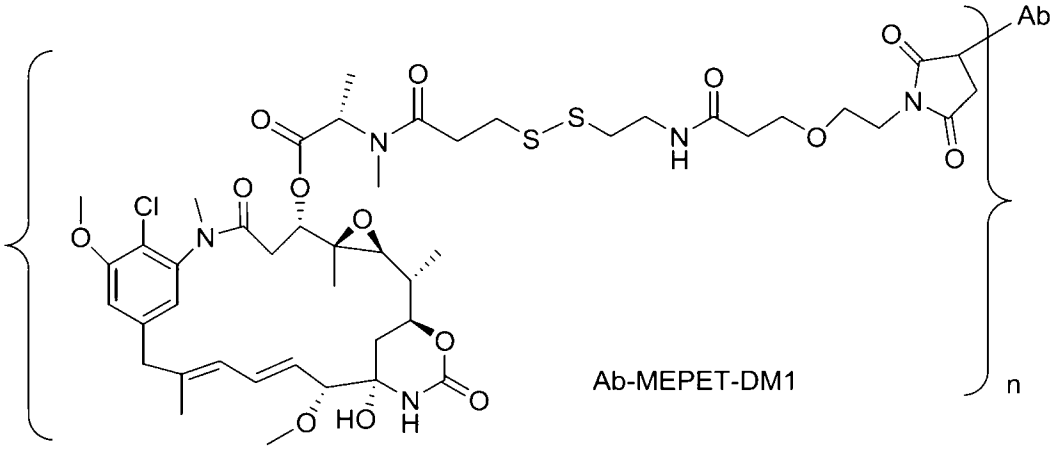


n ：



Ab-MEPET-DM4

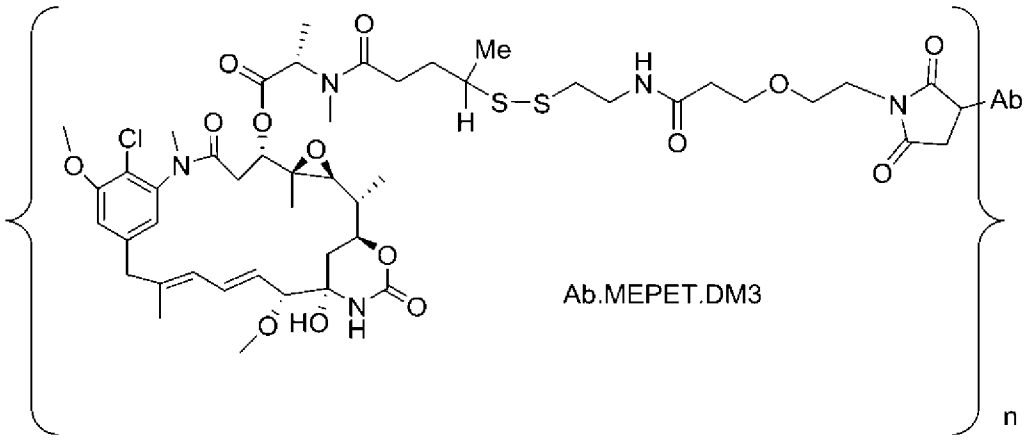
n ：



Ab-MEPET-DM1

n

及



Ab.MEPET.DM3

n ；

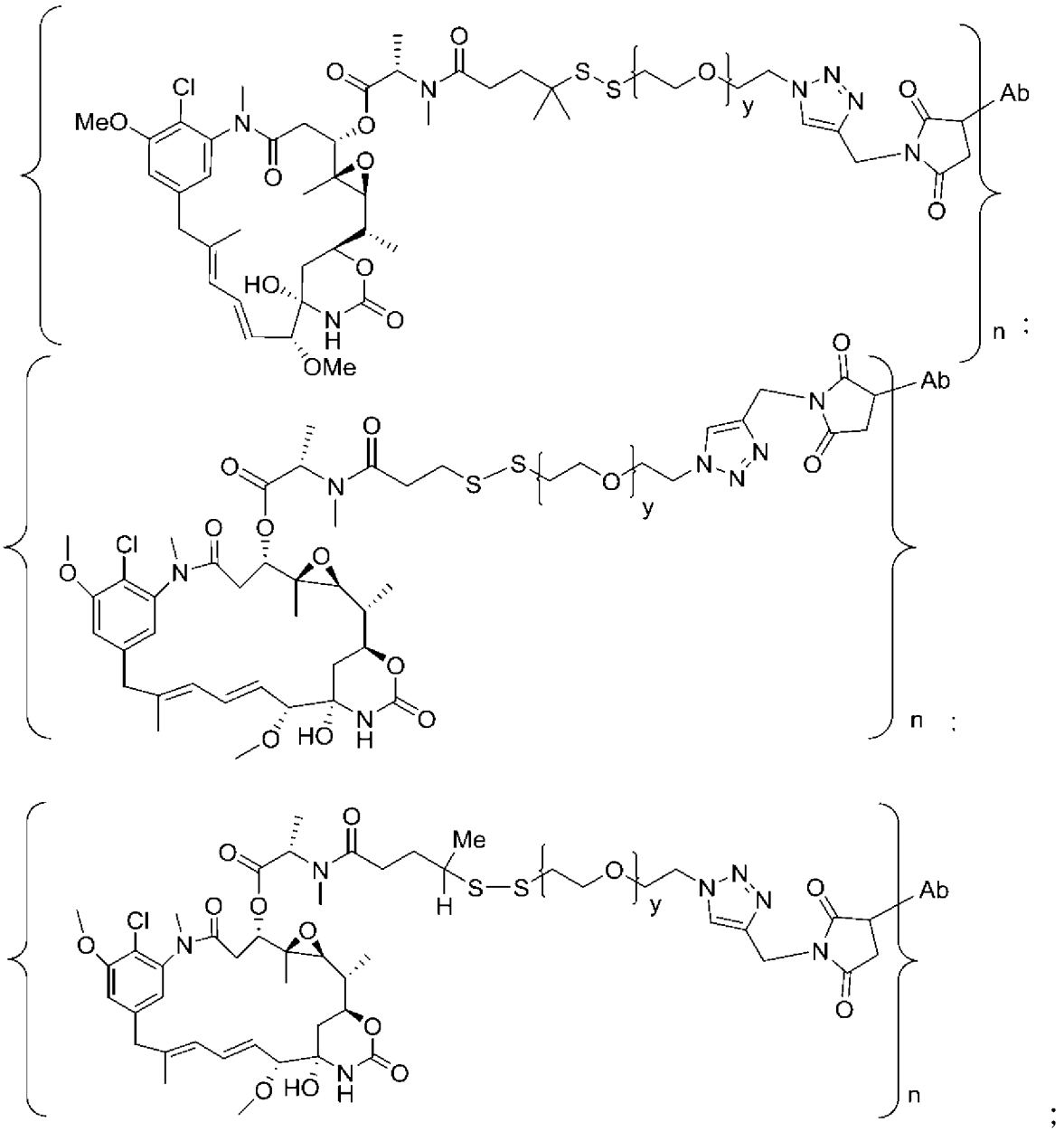
以及丁二醯亞胺之相應開放形式；

其中：

Ab為抗體或其抗原結合片段；

n，其指示經由與Ab之硫氫基形成硫酯鍵而連接至Ab的D-L基團之數目，為整數1至12，或1至8，或優選為1至4。在特定實施例中，n為3或4。在一些實施例中，抗體或其抗原結合片段結合於表現於腫瘤細胞上之抗原。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段特異性結合CCR7。在其他實施例中，抗體或其抗原結合片段特異性結合P-鈣黏素、鈣黏素6、FGFR2或FGFR4。

在另一實施例中，本發明之結合物由以下結構式中之任一者表示：



以及丁二醯亞胺之相應開放形式；

其中：

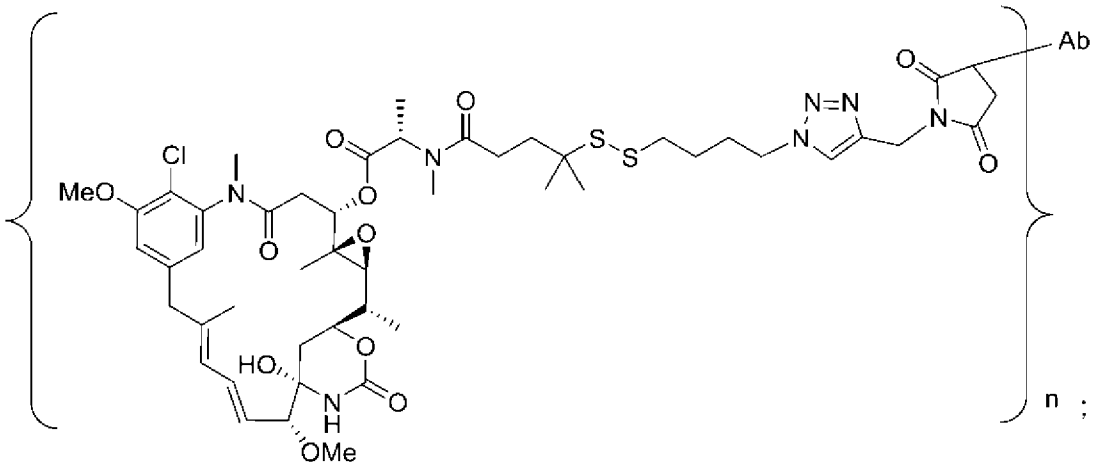
y為1至11，優選為1至5；

Ab為抗體或其抗原結合片段；

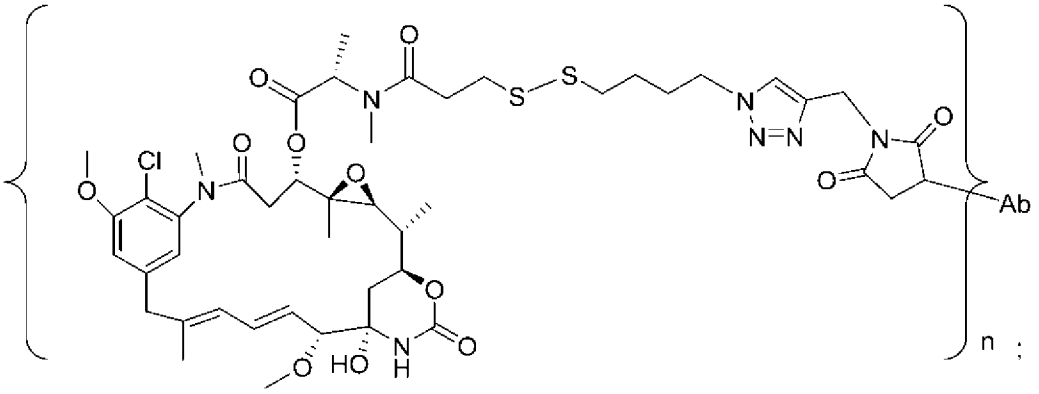
n，其指示經由與Ab之硫氫基形成硫酯鍵而連接至Ab的D-L基團之數目，為整數1至12，或1至8，或優選為1至4。在特定實施例中，n為3或4。在一些實施例中，抗體或其抗原結合片段結合於表現於腫瘤細胞上之抗原。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段特異性結合CCR7。在其

他實施例中，抗體或其抗原結合片段特異性結合P-鈣黏素、鈣黏素6、FGFR2或FGFR4。

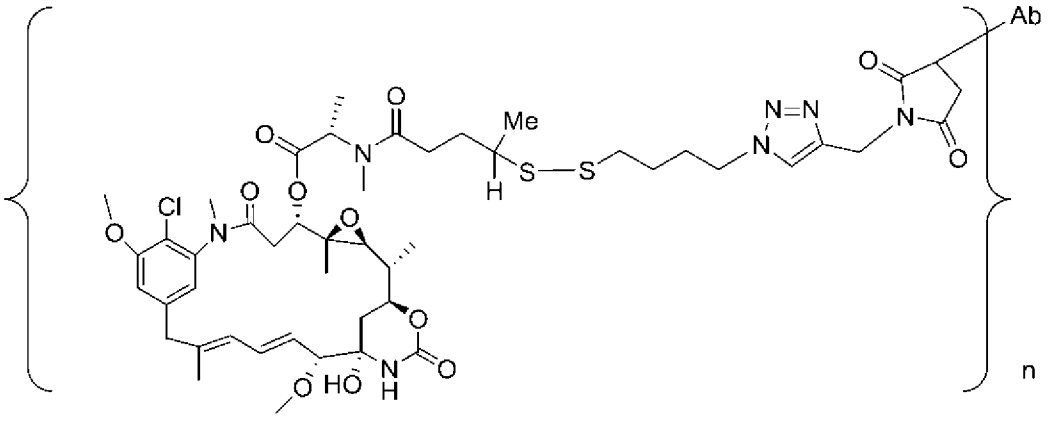
在另一實施例中，本發明之結合物由下式表示：



；



；



；

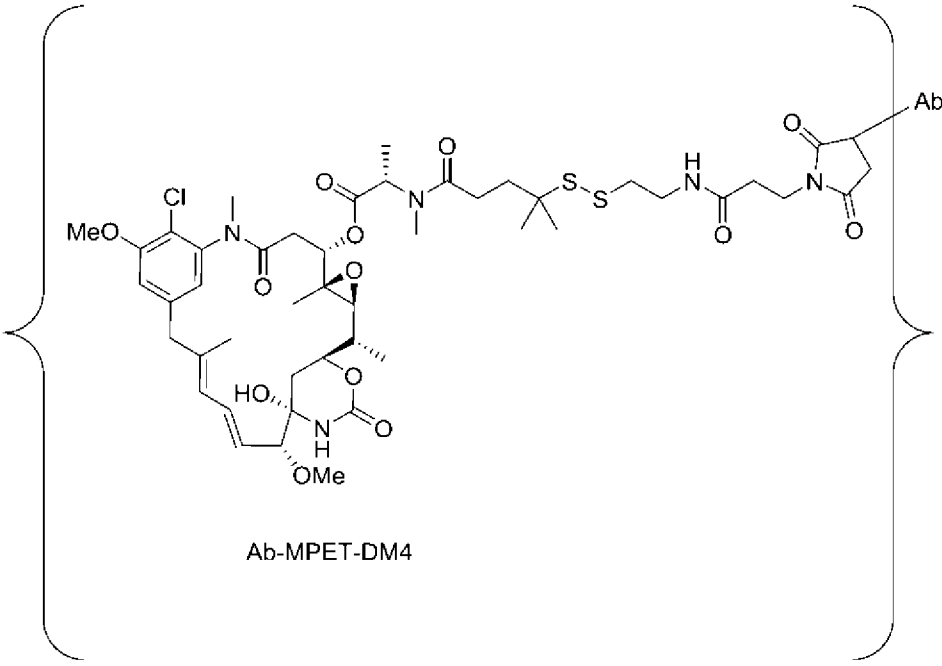
以及丁二醯亞胺之相應開放形式；

其中：

Ab為抗體或其抗原結合片段；

n，其指示經由與Ab之硫氫基形成硫酯鍵而連接至Ab的D-L基團之數目，為整數1至12，或1至8，或優選為1至4。在特定實施例中，n為3或4。在一些實施例中，抗體或其抗原結合片段結合於表現於腫瘤細胞上之抗原。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段特異性結合CCR7。在其他實施例中，抗體或其抗原結合片段特異性結合P-鈣黏素、鈣黏素6、FGFR2或FGFR4。

在較佳實施例中，本發明之結合物由下式表示：



Ab-MPET-DM4

其中：

Ab為抗體或其抗原結合片段；

n，其指示經由與Ab之硫氫基形成硫酯鍵而連接至Ab的D-L基團之數目，為整數1至20。在一些實施例中，n為整數1至12。在一些實施例中，n為整數1至8。在一些實施例中，n為整數1至4。在特定實施例中，n為3或4。在另一實施例中，n平均值為約3至約4。在一些實施例中，抗體或其抗原結合片段結合於表現於腫瘤細胞上之抗原。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段特異性結合CCR7。在其他實施例中，抗體或其抗原結

合片段特異性結合P-鈣黏素、鈣黏素6、FGFR2或FGFR4。

在一個實施例中，結合物中藥物(例如DM1、DM3或DM4)與抗體之平均莫耳比(亦即n平均值，亦稱為類美登素抗體比率(MAR))為約1至約10、約2至約8 (例如1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4.0、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8.0或8.1)、約2.5至約7、約3至約5、約2.5至約4.5 (例如約2.5、約2.6、約2.7、約2.8、約2.9、約3.0、約3.1、約3.3、約3.4、約3.5、約3.6、約3.7、約3.8、約3.9、約4.0、約4.1、約4.2、約4.3、約4.4、約4.5)、約3.0至約4.0、約3.2至約4.2，或約4.5至5.5 (例如約4.5、約4.6、約4.7、約4.8、約4.9、約5.0、約5.1、約5.2、約5.3、約5.4或約5.5)。

在本發明之一個態樣中，本發明之結合物具有實質上高純度且具有以下特徵中之一或多者：(a)大於約90% (例如大於或等於91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)，優選大於約95%的結合物物質為單體，(b)結合物製劑中之未結合的連接子含量小於約10% (例如小於或等於約9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%或0%)(以全部連接子計)，(c)小於10%的結合物物質交聯(例如小於或等於約9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%或0%)，(d)結合物製劑中之游離藥物(例如DM1、DM3或DM4)含量小於約2% (例如小於或等於約1.5%、1.4%、1.3%、1.2%、1.1%、1.0%、0.9%、0.8%、0.7%、0.6%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%或0%)(mol/mol，以總細胞毒性劑計)

及/或(e)在儲存時(例如在約1週、約2週、約3週、約1個月、約2個月、約3個月、約4個月、約5個月、約6個月、約1年、約2年、約3年、約4年或約5年之後)不發生游離藥物(例如DM1、DM3或DM4)之含量之顯著增加。游離藥物(例如DM1、DM3或DM4)之含量之「顯著增加」意謂在某段儲存時間(例如約1週、約2週、約3週、約1個月、約2個月、約3個月、約4個月、約5個月、約6個月、約1年、約2年、約3年、約4年或約5年)之後，游離藥物(例如DM1、DM3或DM4)含量之增加小於約0.1%、約0.2%、約0.3%、約0.4%、約0.5%、約0.6%、約0.7%、約0.8%、約0.9%、約1.0%、約1.1%、約1.2%、約1.3%、約1.4%、約1.5%、約1.6%、約1.7%、約1.8%、約1.9%、約2.0%、約2.2%、約2.5%、約2.7%、約3.0%、約3.2%、約3.5%、約3.7%或約4.0%。

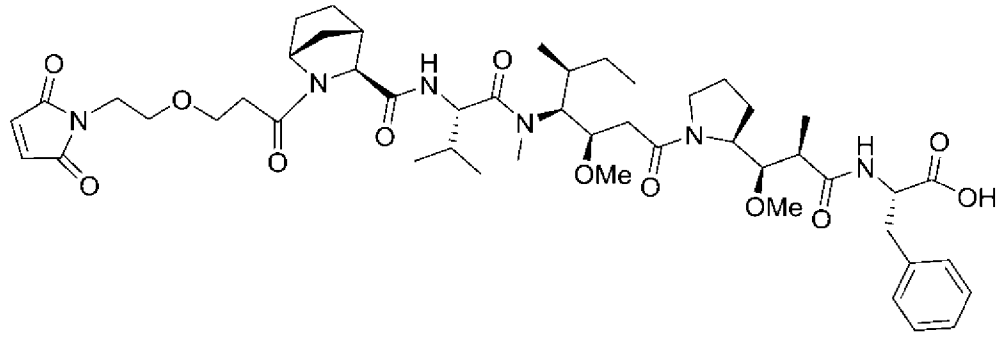
如本文所使用，術語「未結合之連接子」係指與來源於交聯劑之連接子(例如SMCC、磺酸基-SMCC、SPDB、磺酸基-SPDB或CX1-1)共價連接之抗體，其中抗體與藥物(例如DM1、DM3或DM4)不經由連接子(亦即，「未結合之連接子」可由Ab-SMCC、Ab-SPDB或Ab-CX1-1表示)共價偶合。

1. 藥物部分

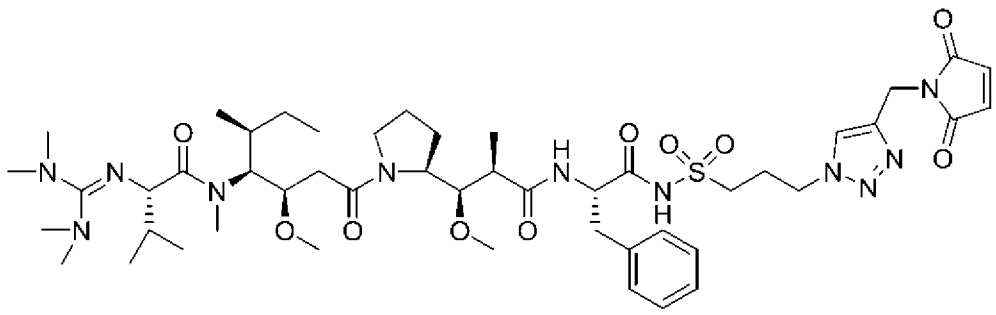
本發明提供特異性結合於CCR7之免疫結合物。本發明之抗體藥物結合物包含抗CCR7抗體、抗體片段(例如抗原結合片段)或功能等效物，其結合於藥物部分，例如抗癌劑、自體免疫性處理劑、消炎劑、抗真菌劑、抗細菌劑、抗寄生蟲劑、抗病毒劑或麻醉劑。本發明之抗體、抗體片段(例如抗原結合片段)或功能等效物可使用此項技術中已知之任何方法結合於若干相同或不同的藥物部分。

在某些實施例中，本發明之免疫結合物之藥物部分係選自由以下組成之群：V-ATPase抑制劑、促細胞凋亡劑、Bcl2抑制劑、MCL1抑制劑、HSP90抑制劑、IAP抑制劑、mTor抑制劑、微管穩定劑、微管去穩定劑、RNA聚合酶抑制劑、瓢菌素、吡咯并苯并二氮呼、奧瑞他汀、多拉司他汀、類美登素、MetAP (甲硫胺酸胺基肽酶)、蛋白質CRM1之細胞核輸出抑制劑、DPPIV抑制劑、Eg5抑制劑、蛋白酶體抑制劑、粒線體中之磷醯基轉移反應抑制劑、蛋白質合成抑制劑、激酶抑制劑、CDK2抑制劑、CDK9抑制劑、驅動蛋白抑制劑、HDAC抑制劑、DNA損壞劑、DNA烷化劑、DNA嵌入劑、DNA小凹槽結合劑及DHFR抑制劑。

在某一實施例中，本發明之免疫結合物之藥物部分為PCT公開案第WO 2015/095301號及第WO 2015/189791號中揭示之奧瑞他汀，該兩篇申請案皆以引用之方式併入本文中。奧瑞他汀藥物部分-連接子構築體之非限制性實例為：



(其為本申請案中揭示之AURIX2)；及



(其為如本申請案中揭示之AURIX1)。

在一個實施例中，本發明之免疫結合物之藥物部分為類美登素藥物部分，諸如(但不限於)DM1、DM3或DM4。

此外，本發明之抗體、抗體片段(例如抗原結合片段)或功能等效物可結合於藥物部分，該藥物部分調節既定生物反應。藥物部分不理解為限於經典化學治療劑。舉例而言，藥物部分可為具有所需生物活性之蛋白質、肽或多肽。此類蛋白質可包括例如毒素，諸如相思子毒素、蓖麻毒素A、綠膿桿菌外毒素、霍亂毒素或白喉毒素；蛋白質，諸如腫瘤壞死因子、α-干擾素、β-干擾素、神經生長因子、血小板衍生生長因子、組織纖維蛋白溶酶原活化因子、細胞介素、凋亡劑、抗血管生成劑或生物反應調節劑，諸如淋巴介質。

在一個實施例中，本發明之抗體、抗體片段(例如抗原結合片段)或功能等效物與藥物部分結合，諸如細胞毒素、藥物(例如免疫抑制劑)或放射性毒素。細胞毒素之實例包括(但不限於)紫杉烷(參見例如國際(PCT)專利申請案第WO 01/38318號及PCT/US03/02675)、DNA-烷基化劑(例如CC-1065類似物)、蒽環黴素、特吡萊辛(tubulysin)類似物、倍癌黴素(duocarmycin)類似物、奧瑞斯他汀E (auristatin E)、奧瑞他汀F、類美登素及細胞毒素劑，其包含反應性聚乙二醇部分(參見例如Sasse等人, J. Antibiot. (Tokyo), 53, 879-85 (2000)，Suzawa等人, Bioorg. Med. Chem., 8, 2175-84 (2000)，Ichimura等人, J. Antibiot. (Tokyo), 44, 1045-53 (1991)，Francisco等人, Blood (2003)(在印刷出版物之前的電子公開案)、美國專利案第5,475,092號、第6,340,701號、第6,372,738號及第6,436,931號、美國專利申請公開案第2001/0036923 A1號、同在申請中之美國專利申請案第10/024,290號及第10/116,053號，以及國際(PCT)專

利申請案第WO 01/49698號)、塔克酮(taxon)、細胞遲緩素B (cytochalasin B)、短桿菌素D (gramicidin D)、溴化乙錠、吐根素(emetine)、絲裂黴素、依託泊苷(etoposide)、特諾波賽(tenoposide)、長春新鹼(vincristine)、長春鹼(vinblastine)、秋水仙鹼(t.colchicin)、多柔比星(doxorubicin)、道諾黴素(daunorubicin)、二羥基炭疽菌素二酮、米托蒽醌(mitoxantrone)、光神黴素(mithramycin)、放線菌素D、1-去氫睪固酮、糖皮質激素(glucocorticoids)、普魯卡因(procaine)、四卡因(tetracaine)、利多卡因(lidocaine)、普萘洛爾(propranolol)及嘌呤黴素以及其類似物或同系物。治療劑亦包括例如抗代謝劑(例如甲胺喋呤(methotrexate)、6-巰基嘌呤、6-硫代鳥嘌呤、阿糖胞苷(cytarabine)、5-氟尿嘧啶達卡巴嗪(5-fluorouracil decarbazine))、消除劑(例如雙氯乙基甲胺、噻替派苯丁酸氮芥(thiotepa chlorambucil)、美法蘭(meiphalan)、卡莫司汀(carmustine)(BSNU)及洛莫司汀(lomustine)(CCNU)、環磷醯胺、白消安(busulfan)、二溴甘露醇、鏈佐黴素(streptozotocin)、絲裂黴素C及順二氯二胺鉑(II)(DDP)、順鉑、蒽環黴素(anthracyclines)(例如道諾黴素(daunorubicin)(先前為柔紅黴素(daunomycin)及多柔比星(doxorubicin))、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(mithramycin)及安麯黴素(anthramycin)(AMC))及抗有絲分裂劑(例如長春新鹼及長春鹼)(參見例如Seattle Genetics US20090304721)。

可與本發明之抗體、抗體片段(抗原結合片段)或功能等效物結合之細胞毒素之其他實例包括倍癌黴素、卡奇黴素(calicheamicins)、美登素及奧瑞他汀及其衍生物。

用於使治療劑與抗體結合之各種類型的細胞毒素、連接子及方法為此項技術中已知的，參見例如Saito等人, (2003) Adv. Drug Deliv. Rev. 55:199-215；Trail等人, (2003) Cancer Immunol. Immunother. 52:328-337；Payne, (2003) Cancer Cell 3:207-212；Allen, (2002) Nat. Rev. Cancer 2:750-763；Pastan及Kreitman, (2002) Curr. Opin. Investig. Drugs 3:1089-1091；Senter及Springer, (2001) Adv. Drug Deliv. Rev. 53:247-264。

本發明之抗體、抗體片段(例如抗原結合片段)或功能等效物亦可與放射性同位素結合以產生細胞毒性放射性藥物，稱為放射免疫結合物。可與抗體結合以供診斷或治療學上使用之放射性同位素之實例包括(但不限於)碘-131、銦-111、釔-90及鎦-177。此項技術中已建立用於製備放射免疫結合物之方法。放射免疫結合物之實例為可商購的，包括Zevalin™ (IDEC Pharmaceuticals)及Bexxar™ (Corixa Pharmaceuticals)，且可使用類似方法，使用本發明之抗體製備放射免疫結合物。在某些實施例中，巨環螯合劑為1,4,7,10-四氮雜環十二烷-N,N',N'',N'''-四乙酸(DOTA)，其可經由連接子分子連接至抗體。此類連接子分子通常為此項技術中已知，且描述於Denardo等人, (1998) Clin Cancer Res. 4(10):2483-90；Peterson等人, (1999) Bioconjug. Chem. 10(4):553-7；及Zimmerman等人, (1999) Nucl. Med. Biol. 26(8):943-50中，各自以全文引用之方式併入本文中。

本發明之抗體、抗體片段(例如抗原結合片段)或功能等效物亦可與異源蛋白質或多肽(或其片段，優選具有至少10個、至少20個、至少30個、至少40個、至少50個、至少60個、至少70個、至少80個至少90個或至少

100個胺基酸之多肽)結合以產生融合蛋白。特定言之，本發明提供融合蛋白，其包含本文中所描述之抗體片段(例如抗原結合片段)(例如Fab片段、Fd片段、Fv片段、$F(ab)_2$片段、VH域、VH CDR、VL域或VL CDR)及異源蛋白質、多肽或肽。

其他融合蛋白可經由基因改組、基元改組、外顯子改組及/或密碼子改組(統稱為「DNA改組」))之技術產生。可使用DNA改組以改變本發明之抗體或其片段(例如具有較高親和力及較低離解速率之抗體或其片段)之活性。一般而言，參見美國專利案第5,605,793號、第5,811,238號、第5,830,721號、第5,834,252號及第5,837,458號；Patten等人, (1997) Curr. Opinion Biotechnol. 8:724-33；Harayama, (1998) Trends Biotechnol. 16(2):76-82；Hansson等人, (1999) J. Mol. Biol. 287:265-76；及Lorenzo及Blasco, (1998) Biotechniques 24(2):308- 313 (此等專利案及公開案中之每一者以全文引用之方式併入本文中)。抗體或其片段，或經編碼之抗體或其片段可藉由在重組之前進行藉由易錯PCR之無規突變誘發、無規核苷酸插入或其他方法來改變。編碼特異性結合於抗原之抗體或其片段的聚核苷酸可與一或多種異質分子之一或多種組分、基元、區段、部分、結構域、片段等重組。

此外，本發明之抗體、抗體片段(例如抗原結合片段)或功能等效物可與標記物序列(諸如肽)結合以促進純化。在較佳實施例中，標記胺基酸序列為六組胺酸肽(SEQ ID NO:628)，諸如尤其pQE載體(QIAGEN, Inc., 9259 Eton Avenue, Chatsworth, CA, 91311)中提供之標籤，其中許多為市售的。如Gentz等人, (1989), Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:821-824中所述，例如六組胺酸(SEQ ID NO:628)便於純化融合蛋白。適用於純化之

其他肽標籤包括(但不限於)紅血球凝集素(「HA」)標籤，其對應於來源於流感紅血球凝集素蛋白質之抗原決定基(Wilson等人, (1984) Cell 37:767)及「FLAG」標籤(A. Einhauer等人, J. Biochem. Biophys. Methods 49:455-465, 2001)。根據本發明，抗體或抗原結合片段亦可與腫瘤穿透肽結合以增強其功效。

在其他實施例中，本發明之抗體、抗體片段(例如抗原結合片段)或功能等效物與診斷劑或可偵測劑結合。此類免疫結合物可適用於監測或預後疾病或病症之發作、發展、進程及/或嚴重度作為臨床測試程序之一部分，諸如測定特定療法之功效。此類診斷及偵測可藉由使抗體與可偵測物質偶合來實現，可偵測物質包括(但不限於)各種酶，諸如(但不限於)辣根過氧化酶、鹼性磷酸酶、β-半乳糖苷酶或乙醯膽鹼酯酶；輔基，諸如(但不限於)抗生蛋白鏈菌素/生物素及抗生素蛋白/生物素；螢光物質，諸如(但不限於) Alexa Fluor 350、Alexa Fluor 405、Alexa Fluor 430、Alexa Fluor 488、Alexa Fluor 500、Alexa Fluor 514、Alexa Fluor 532、Alexa Fluor 546、Alexa Fluor 555、Alexa Fluor 568、Alexa Fluor 594、Alexa Fluor 610、Alexa Fluor 633、Alexa Fluor 647、Alexa Fluor 660、Alexa Fluor 680、Alexa Fluor 700、Alexa Fluor 750、傘酮、螢光素、異硫氰酸螢光素、若丹明(rhodamine)、二氯三嗪基胺螢光素、丹磺醯氯(dansyl chloride)或藻紅素(phycoerythrin)；發光物質，諸如(但不限於)魯米諾(luminol)；生物發光物質，諸如(但不限於)螢光素酶、螢光素及發光蛋白質；放射性物質，諸如(但不限於)碘(^{131}I、^{125}I、^{123}I及^{121}I)、碳(^{14}C)、硫(^{35}S)、氚(^{3}H)、銦(^{115}In、^{113}In、^{112}In及^{111}In)、鎝(^{99}Tc)、鉈(^{201}Ti)、鎵(^{68}Ga、^{67}Ga)、鈀(^{103}Pd)、鉬(^{99}Mo)、氙(^{133}Xe)、

氟(^{18}F)、^{153}Sm、^{177}Lu、^{159}Gd、^{149}Pm、^{140}La、^{175}Yb、^{166}Ho、^{90}Y、^{47}Sc、^{186}Re、^{188}Re、^{142} Pr、^{105}Rh、^{97}Ru、^{68}Ge、^{57}Co、^{65}Zn、^{85}Sr、^{32}P、^{153}Gd、^{169}Yb、^{51}Cr、^{54}Mn、^{75}Se、^{64}Cu、^{113}Sn及^{117}Sn；及正電子發射金屬(使用各種正電子發射斷層攝影術)，及非放射性順磁金屬離子。

本發明之抗體、抗體片段(例如抗原結合片段)或功能等效物亦可連接至固體載體，其尤其適用於目標抗原之免疫分析或純化。此類固體載體包括(但不限於)玻璃、纖維素、聚丙烯醯胺、耐綸、聚苯乙烯、聚氯乙烯或聚丙烯。

2. 連接子

如本文中所使用，「連接子」為任何能夠使抗體、抗體片段(例如抗原結合片段)或功能等效物連接至另一部分(諸如藥物部分)之化學部分。在化合物或抗體保持活性之條件下，連接子可對裂解敏感(可裂解連接子)，諸如酸誘導之裂解、光誘導之裂解、肽酶誘導之裂解、酯酶誘導之裂解、糖苷酶誘導之裂解、磷酸二酯酶誘導之裂解、磷酸酶誘導之裂解及雙硫鍵誘導之裂解。或者，連接子可實質上抗裂解(例如穩定性連接子或不可裂解連接子)。在一些態樣中，連接子為促帶電連接子、親水性連接子或基於二羧酸之連接子。

在一個態樣中，本發明中使用之連接子來源於交聯劑，諸如N-丁二醯亞胺基-3-(2-吡啶基二硫基)丙酸酯(SPDP)、4-(2-吡啶基二硫基)戊酸N-丁二醯亞胺酯(SPP)、4-(2-吡啶基二硫基)丁酸N-丁二醯亞胺酯(SPDB)、N-丁二醯亞胺基-4-(2-吡啶基二硫基)-2-磺基-丁酸酯(磺基-SPDB)、碘乙酸N-丁二醯亞胺酯(SIA)、(4-碘乙醯基)胺基苯甲酸N-丁二醯亞胺酯(SIAB)、順丁烯二醯亞胺PEG NHS、4-(順丁烯二醯亞胺基甲基)環己烷

甲酸N-丁二醯亞胺酯(SMCC)、4-(順丁烯二醯亞胺基甲基)環己烷甲酸N-磺基丁二醯亞胺酯(磺基-SMCC)或17-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-5,8,11,14-四側氧基-4,7,10,13-四氮雜十七烷-1-酸2,5-二側氧基吡咯啶-1-基酯(CX1-1)。

不可裂解連接子為能夠使藥物(諸如類美登素)與抗體以穩定共價方式連接的任何化學部分且不偏離上文針對可裂解連接體所列之類別。因此，不可裂解連接子實質上耐受酸誘導之裂解、光誘導之裂解、肽酶誘導之裂解、酯酶誘導之裂解及雙硫鍵裂解。此外，不可裂解係指連接子中之化學鍵或鄰接連接子之化學鍵耐受由酸、光不穩定性裂解劑、肽酶、酯酶或化學或生理學化合物誘導之裂解的能力，該等化合物在藥物(諸如類美登素或抗體)不失去其活性的條件下使雙硫鍵裂解。

酸不穩定連接子為在酸性pH值下可裂解的連接子。舉例而言，某些細胞內隔室(諸如內體及溶酶體)具有酸性pH值(pH 4-5)，且提供適於使酸不穩定連接子裂解的條件。

光不穩定連接子為適於在體表上及光可接近的多個體腔內使用的連接子。此外，紅外光可穿透組織。

一些連接子可藉由肽酶裂解，亦即肽酶可裂解連接子。僅某些肽易於在細胞內部或外部裂解，參見例如Trout等人, 79 Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 626-629 (1982) 及 Umemoto 等人 43 Int. J. Cancer, 677-684 (1989)。此外，肽係由α-胺基酸及肽鍵組成，肽鍵在化學上為一個胺基酸之羧酸酯與第二個胺基酸之胺基之間的醯胺鍵。應理解，其他醯胺鍵(諸如離胺酸之甲酸酯與ε-胺基之間的鍵)不為肽鍵且視為不可裂解。

一些連接子可藉由酯酶裂解，亦即酯酶可裂解連接子。又，某些酯

僅可藉由存在於細胞內部或外部的酯酶裂解。酯由羧酸與醇縮合而形成。簡單酯為使用簡單醇(諸如脂肪族醇)以及小型環狀及小型芳族醇產生的酯。

促帶電連接子係來源於在併入抗體藥物結合物中之後保持其電荷的帶電交聯劑。促帶電連接子之實例可見於US 2009/0274713中。

3. ADC之結合及製備

許多使連接子-有效負載與抗原結合部分結合之方法為此項技術中已知的(評述於例如Antibody-Drug Conjugate, Methods in Molecular Biology, 第1045卷, 編者L. Ducry, Humana Press (2013)中)。傳統上，藥物結合於抗體之原生離胺酸或原生半胱胺酸殘基。所得製劑為複合物混合物。最近，使用定點結合方法改良ADC製劑之治療指數及均質性(關於評述：Panowski, S.; Bhakta, S.; Raab, H.; Polakis, P.; Junutula, J. R. *mAbs* **2014**, 6, 34)。除糖基工程改造以外(Zhou, Q.等人 *Bioconjugate chemistry* **2014**, 25, 510；Zhu, Z.等人 *mAbs* **2014**, 6, 1190)；一些更常見的製備定點ADC之方法係基於併入經工程改造之半胱胺酸(Junutula, J. R.等人, *Nature biotechnology* **2008**, *26*, 925；Shinmi, D.等人, *Bioconjugate chemistry* **2016**, *27*, 1324)、非標準胺基酸(Tian, F.等人, *Proceedings National Academy of Sciences USA* **2014**, *111*, 1766；Axup, J. Y.等人, *Proceedings National Academy of Sciences USA* **2012**, *109*, 16101)或短肽序列至抗體主鏈(Drake, P. M.等人, *Bioconjugate chemistry* **2014**, *25*, 1331；Strop, P.等人, *Chemistry & biology* **2013**, *20*, 161；Beerli, R. R.等人, *PloS one* **2015**, *10*, e0131177；Grunewald, J.等人, *Bioconjugate chemistry* **2015**, *26*, 2554)。此等方法提供對細胞毒素之化

學計量及連接位點之控制，與以傳統方式製備之ADC相比產生結合物之更好的藥物動力學(PK)、安全性及功效概況。

本發明之結合物可由此項技術中已知之任何方法製備，諸如美國專利案第7,811,572號、第6,411,163號、第7,368,565號及第8,163,888號、美國申請公開案2011/0003969、2011/0166319、2012/0253021及2012/0259100以及PCT公開案WO2014/124316及WO2015/138615中描述之方法。此等專利案及專利申請公開案之全部教示內容以引用的方式併入本文中。

用於結合於經工程改造之半胱胺酸抗體殘基之方法

本發明之結合物可使用藉由例如定點突變誘發而工程改造至抗體中之半胱胺酸殘基製備。此類定點結合物為均質的且具有經改良之特性(Junutula JR, Raab H, Clark S, Bhakta S, Leipold DD, Weir S, Chen Y, Simpson M, Tsai SP, Dennis MS, Lu Y, Meng YG, Ng C, Yang J, Lee CC, Duenas E, Gorrell J, Katta V, Kim A, McDorman K, Flagella K, Venook R, Ross S, Spencer SD, Lee Wong W, Lowman HB, Vandlen R, Sliwkowski MX, Scheller RH, Polakis P, Mallet W. (2008) Nature Biotechnology 26:925-932)。

因為表現於哺乳動物細胞中之抗體中之經工程改造之半胱胺酸在其生物合成期間由加合物(二硫化物)修飾，諸如谷胱甘肽(GSH)及/或半胱胺酸(Chen等人 2009)，如最初表現之產物中的經工程改造之半胱胺酸殘基對硫醇反應性試劑(諸如順丁烯二醯亞胺基或溴-或碘-乙醯胺基團)不起反應。為了在表現之後使有效負載結合於經工程改造之半胱胺酸，需要藉由還原此等二硫化物加合物來移除谷胱甘肽或半胱胺酸加合物，其通常亦需

要還原經表現之蛋白質中之原生二硫化物。加合的經工程改造之半胱胺酸之去保護可藉由首先使抗體暴露於還原劑，例如二硫蘇糖醇(DTT)、TCEP或還原性半胱胺酸，接著進行允許抗體之所有原生二硫鍵之再氧化以恢復及/或穩定功能性抗體結構之程序來實現。

可使用若干方法以降低及再氧化具有經工程改造之Cys殘基之抗體，以用於製備抗體藥物結合物。使用高濃度$CuSO_4$嘗試遵循文獻中先前所描述之再氧化方案可引起蛋白質沈澱(Junutula JR, Raab H, Clark S, Bhakta S, Leipold DD, Weir S, Chen Y, Simpson M, Tsai SP, Dennis MS, Lu Y, Meng YG, Ng C, Yang J, Lee CC, Duenas E, Gorrell J, Katta V, Kim A, McDorman K, Flagella K, Venook R, Ross S, Spencer SD, Lee Wong W, Lowman HB, Vandlen R, Sliwkowski MX, Scheller RH, Polakis P, Mallet W. (2008) Nature Biotechnology 26:925)。吾人已藉由若干種不同的用於還原及抗體再氧化之方法來成功製備及獲得抗體藥物結合物。

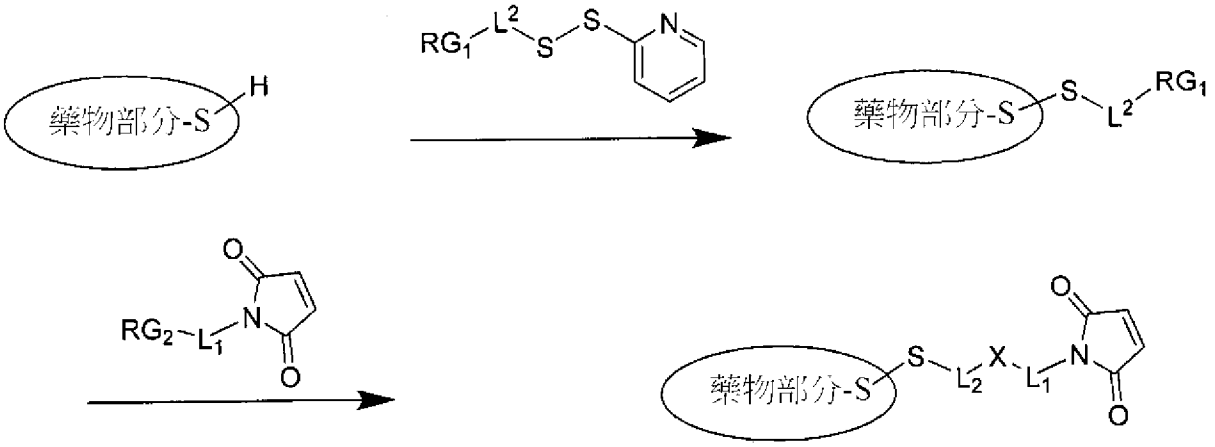
在一個實例中，向經純化之Cys突變型抗體中添加新近製備之DTT達到10 mM之最終濃度。在與DTT一起在室溫下培育1小時之後，混合物在4℃下針對PBS透析三天，其中每天更換緩衝液以移除DTT及再氧化抗體之原生二硫鍵。一種替代方法為經由去鹽柱(諸如Sephadex G-25，用PBS平衡)移除還原劑。一旦完全還原蛋白質，視情況向去鹽樣品中添加1 mM經氧化之抗壞血酸(脫氫抗壞血酸)且進行再氧化培育20-24小時。

在另一例示性方法中，藉由向結合於蛋白質A-瓊脂糖樹脂之抗體中以20 mM濃度添加完全還原之半胱胺酸來實現經工程改造之Cys殘基之去保護。藉由在室溫下培育約30-60分鐘，接著藉由用50床PBS洗滌樹脂來快速移除還原劑而實現Cys加合物之還原。藉由在添加或不添加50-2000

nM $CuCl_2$作為促進劑之情況下，在室溫下培育經洗滌之漿料來實現經還原之抗體之再氧化。除使用硫酸銅以外，本文中之實例使用具有類似結果之本文中所描述之方案中之每一者。再氧化恢復鏈內二硫鍵，而透析、去鹽或蛋白質A層析移除還原劑以及半胱胺酸及最初連接至抗體之經工程改造之半胱胺酸之麩胱甘肽。通常使用HPLC逆相層析監測再氧化過程：將抗體裝載至PLRP-S管柱(4000 Å，50 mm×2.1 mm，Agilent)上，加熱至80℃且以1.5 mL/min使用含有0.1% TFA之含30-45% CH3CN之水之線性梯度溶離，且在215、254及280 nm下進行峰值偵測。

在再氧化之後，抗體結合於預先形成之連接子-藥物部分。作為實例，相對於PBS緩衝液(pH 7.2)中之抗體，以10莫耳當量向經再氧化之Cys突變型抗體中添加預先形成之連接子-藥物部分(諸如例如MMTBT-DM4；MPET-DM4；MBT-DM4；MEPET-DM4、MPBT-DM1；及如本文中所描述之其他連接子-藥物部分)。進行培育1小時。藉由逆相HPLC監測結合過程，其能夠分離結合之抗體與未結合之抗體。在加熱至80℃之PRLP-S管柱(4000 Å，50 mm×2.1 mm，Agilent)上分析結合反應混合物，且以1.5 ml/min之流動速率藉由含有0.1% TFA之含30-60%乙腈之水之線性梯度進行管柱之溶離。在280 nm、254 nm及215 nm下監測蛋白質自管柱之溶離。

在一個實施例中，可根據流程1至3製備用於半胱胺酸結合之連接子-藥物部分之實例：



流程1

其中：

藥物部分係經由硫醇官能基連接至連接子；

L^1為C_{1-6}伸烷基，其中一個亞甲基可由氧置換；

L^2為C_{1-6}伸烷基或$-(CH_2CH_2O)_y-CH_2-CH_2-$，其中y為1至11；及

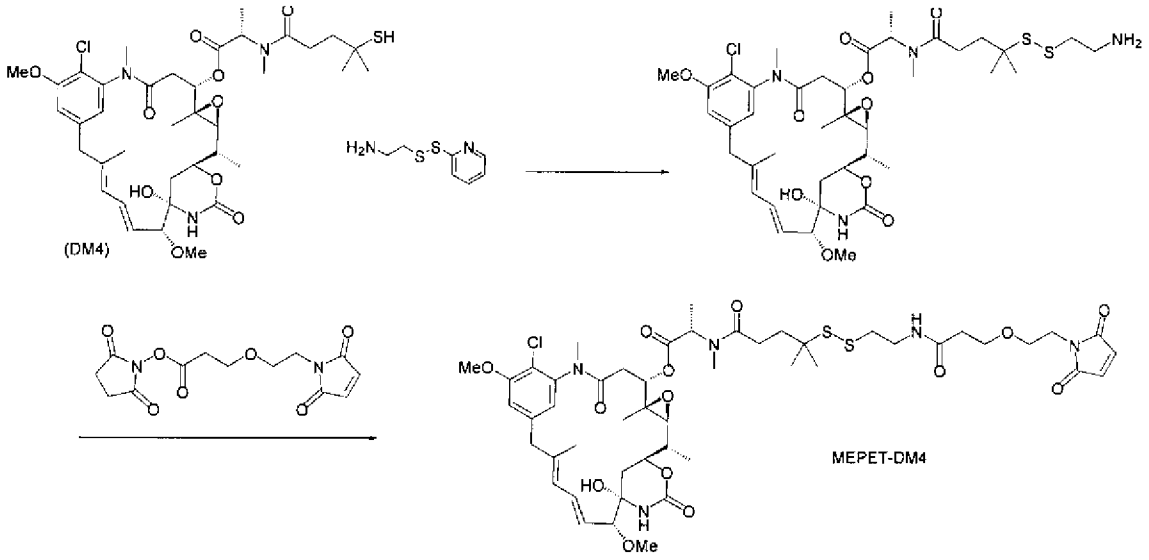
X為-C(O)-NH-、-NHC(O)-或三唑；

其中伸烷基為直鏈或分支鏈；及

RG1及RG2為2個形成基團X之反應性基團。

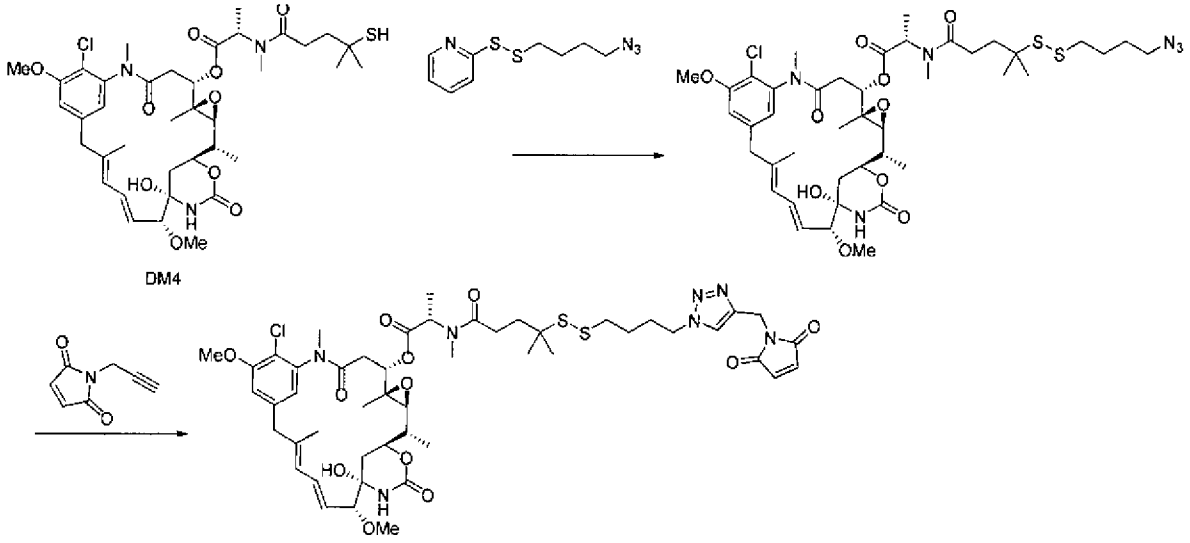
形成醯胺或三唑之反應基團為此項技術中熟知的。

預先形成連接子-藥物部分之一個實例呈現於流程2中，其中藥物部分為DM4；RG1為胺基且RG2為經活化之酸，引起形成醯胺鍵(X)：



流程2。

預先形成連接子-藥物部分之另一實例呈現於流程3中，其中藥物部分為DM4；RG1為疊氮基且RG2為炔烴基團，引起形成四唑(X)：



流程3

具有所連接之順丁烯二醯亞胺之各種藥物部分與Cys突變型抗體之結合效率視所使用之藥物部分之可溶性而變化，然而，許多反應產生超過90%的結合物。為了評估聚集狀態，在PBS中，在0.1 ml/min之流動速率下，在尺寸排阻層析管柱(GE，Superdex200，3.2/30)中分析所得結合物。所有結合物主要為單體性。大部分結合物含有小於3%的二聚及寡聚材料，表明具有所連接之順丁烯二醯亞胺之藥物部分與Cys突變型抗體之結合不引起聚集。

亦根據藥物部分對抗體結合部分之平均負載表徵免疫結合物，通常稱為藥物與抗體比率(DAR)。外推DAR值，例如自經還原及去糖基化之樣品之LC-MS資料。LC/MS實現ADC中連接至抗體之有效負載(藥物部分)之分子的平均數量之定量。HPLC使抗體分離成輕鏈及重鏈，且亦根據每條鏈中連接子-有效負載基團之數目分離重鏈(HC)及輕鏈(LC)。質譜資料實現混合物中組分物質之鑑別，例如LC、LC+1、LC+2、HC、HC+1、

HC+2等。由LC及HC鏈之平均負載，可計算ADC之平均DAR。既定免疫結合物樣品之DAR表示連接至含有兩個輕鏈及兩個重鏈之四聚抗體的藥物(有效負載)分子之平均數量。

用於結合於原生半胱胺酸抗體殘基之方法

亦可使用涉及抗體之部分還原之程序使如本文中所描述之連接子-藥物部分與未經工程改造之抗體之原生半胱胺酸殘基結合(Doronina, S. O., Toki, B. E., Torgov, M. Y., Mendelsohn, B. A., Cerveny, C. G., Chace, D. F., DeBlanc, R. L., Gearing,R. P., Bovee, T. D., Siegall, C. B., Francisco, J. A., Wahl, A. F., Meyer, D. L.及Senter, P. D. (2003) Development of potent monoclonal antibody auristatin conjugates for cancer therapy. *Nat. Biotechnol. 21*, 778-784)。以下方案為如何製備此類結合物之非限制性實例：首先在含有2 mM EDTA之PBS中，藉由添加TCEP達到10 mM之最終濃度且在37℃下培育混合物1小時來部分還原抗體(濃度通常為5至10 mg/ml)之鏈間及鏈內二硫鍵。在去鹽及添加1%w/v PS-20清潔劑之後，部分還原之抗體(1-2 mg/ml)在4℃下與每10 mg抗體0.5至1 mg含有順丁烯二醯亞胺之連接子有效負載化合物反應隔夜。藉由標準方法且緩衝液更換成PBS，藉由蛋白質A層析純化所得結合物，且通常藉由用於所得結合物之藥物與抗體比率、聚集傾向及疏水性之質譜法(MS)、分析型尺寸排阻層析(AnSEC)及分析型疏水性相互作用層析(AnHIC)以及藉由活性分析來進行分析。

用於與離胺酸抗體殘基交聯之一步型方法

在一個實施例中，本發明之結合物可藉由用於藥物與抗體上之離胺酸殘基交聯之一步型方法製備。方法包含將抗體、藥物及交聯劑在適合

pH值下合併於實質水性介質(視情況含有一或多種共溶劑)中。在一個實施例中，方法包含以下步驟：使本發明之抗體與藥物(例如DM1或DM4)接觸以形成包含抗體及藥物的第一混合物，且接著使包含抗體及藥物的第一混合物與交聯劑(例如SMCC、磺基-SMCC、SPDB、磺基-SPDB或CX1-1)在具有約4至約9之pH值的溶液中接觸以得到包含以下之混合物：(i)結合物(例如Ab-MCC-DM1、Ab-SPDB-DM4或Ab-CX1-1-DM1)，(ii)游離藥物(例如DM1或DM4)及(iii)反應副產物。

在一個實施例中，一步型方法包含使抗體與藥物(例如DM1或DM4)接觸，且接著在具有約6或更大的pH值(例如約6至約9、約6至約7、約7至約9、約7至約8.5、約7.5至約8.5、約7.5至約8.0、約8.0至約9.0或約8.5至約9.0)之溶液中與交聯劑(例如SMCC、磺酸基-SMCC、SPDB、磺酸基-SPDB或CX1-1)接觸。舉例而言，本發明之方法包含使細胞結合劑與藥物(DM1或DM4)接觸，且接著在具有約6.0、約6.1、約6.2、約6.3、約6.4、約6.5、約6.6、約6.7、約6.8、約6.9、約7.0、約7.1、約7.2、約7.3、約7.4、約7.5、約7.6、約7.7、約7.8、約7.9、約8.0、約8.1、約8.2、約8.3、約8.4、約8.5、約8.6、約8.7、約8.8、約8.9或約9.0之pH值之溶液中與交聯劑(例如SMCC、磺酸基-SMCC、SPDB、磺酸基-SPDB或CX1-1)接觸。在特定實施例中，本發明之方法包含使細胞結合劑與藥物(例如DM1或DM4)接觸，且接著在具有約7.8之pH值(例如7.6至8.0之pH值或7.7至7.9之pH值)之溶液中與交聯劑(例如SMCC、磺酸基-SMCC、SPDB、磺酸基-SPDB或CX1-1)接觸。

一步型方法(亦即使抗體與藥物(例如DM1或DM4)接觸且接著與交聯劑(例如SMCC、磺基-SMCC、SPDB、磺基-SPDB或CX1-1)接觸)可在此

項技術中已知的任何適合的溫度下進行。舉例而言，一步型方法可在約20℃或更低的溫度下(例如約-10℃ (限制條件為避免溶液冷凍，例如藉由存在用於溶解細胞毒性劑及雙功能性交聯劑之有機溶劑)至約20℃、約0℃至約18℃、約4℃至約16℃)、在室溫下(例如約20℃至約30℃或約20℃至約25℃)或在高溫下(例如約30℃至約37℃)進行。在一個實施例中，在約16℃至約24℃ (例如約16℃、約17℃、約18℃、約19℃、約20℃、約21℃、約22℃、約23℃、約24℃或約25℃)之溫度下進行一步型方法。在另一實施例中，在約15℃或更低的溫度下(例如約-10℃至約15℃，或約0℃至約15℃)下進行一步型方法。舉例而言，方法包含在約15℃、約14℃、約13℃、約12℃、約11℃、約10℃、約9℃、約8℃、約7℃、約6℃、約5℃、約4℃、約3℃、約2℃、約1℃、約0℃、約-1℃、約-2℃、約-3℃、約-4℃、約-5℃、約-6℃、約-7℃、約-8℃、約-9℃或約-10℃(其限制條件為防止溶液冷凍，例如存在用於溶解交聯劑(例如SMCC、磺基-SMCC、磺基-SPDB、SPDB或CX1-1)的有機溶劑)之溫度下使抗體與藥物(例如DM1或DM4)接觸且接著與交聯劑(例如SMCC、磺基-SMCC、SPDB、磺基-SPDB或CX1-1)接觸。在一個實施例中，方法包含在約-10℃至約15℃、約0℃至約15℃、約0℃至約10℃、約0℃至約5℃、約5℃至約15℃、約10℃至約15℃，或約5℃至約10℃之溫度下使抗體與藥物(例如DM1或DM4)接觸且接著與交聯劑(例如SMCC、磺基-SMCC、SPDB、磺基-SPDB或CX1-1)接觸。在另一實施例中，方法包含在約10℃之溫度(例如8℃至12℃之溫度或9℃至11℃之溫度)下使抗體與藥物(例如DM1或DM4)接觸且接著與交聯劑(例如SMCC、磺基-SMCC、SPDB、磺基-SPDB或CX1-1)接觸。

在一個實施例中，上述接觸如下實現：提供抗體，接著使抗體與藥物(例如DM1或DM4)接觸以形成包含抗體及藥物(例如DM1或DM4)的第一混合物，接著使包含抗體及藥物(例如DM1或DM4)的第一混合物與交聯劑(例如SMCC、磺基-SMCC、SPDB、磺基-SPDB或CX1-1)接觸。舉例而言，在一個實施例中，將抗體提供於反應容器中，向反應容器中添加藥物(例如DM1或DM4)(藉此接觸抗體)，接著將交聯劑(例如SMCC、磺基-SMCC、SPDB、磺基-SPDB或CX1-1)添加至包含抗體及藥物(例如DM1或DM4)的混合物中(藉此接觸包含抗體及藥物的混合物)。在一個實施例中，將抗體提供於反應容器中，且在將抗體提供至容器中之後立即向反應容器中添加藥物(例如DM1或DM4)。在另一實施例中，在反應容器中提供抗體，且在向容器中提供抗體之後的一段時間間隔(例如在向空間中提供細胞結合劑之後約5分鐘、約10分鐘、約20分鐘、約30分鐘、約40分鐘、約50分鐘、約1小時、約1天或更長時間)之後向反應容器中添加藥物(例如DM1或DM4)。可快速(亦即在短時間間隔內，諸如約5分鐘、約10分鐘)或緩慢(諸如使用泵)添加藥物(例如DM1或DM4)。

接著，在抗體與藥物(例如DM1或DM4)接觸之後立即，或在抗體與藥物(例如DM1或DM4)之後的一些後續時點(例如約5分鐘至約8小時或更長時間)，可使包含抗體及藥物(例如DM1或DM4)的混合物與交聯劑(例如SMCC、磺基-SMCC、SPDB、磺基-SPDB或CX1-1)接觸。舉例而言，在一個實施例中，在添加藥物(例如DM1或DM4)至包含抗體之反應容器中之後，立即將交聯劑(例如SMCC、磺基-SMCC、SPDB、磺基-SPDB或CX1-1)添加至包含抗體及藥物(例如DM1或DM4)的混合物中。或者，在抗體與藥物(例如DM1或DM4)接觸之後的約5分鐘、約10分鐘、約20分

鐘、約30分鐘、約1小時、約2小時、約3小時、約4小時、約5小時、約6小時、約7小時、約8小時或更長時間，可使包含抗體及藥物(例如DM1或DM4)的混合物與交聯劑(例如SMCC、磺基-SMCC、SPDB、磺基-SPDB或CX1-1)接觸。

在使包含抗體及藥物(例如DM1或DM4)的混合物與交聯劑(例如SMCC、磺基-SMCC、SPDB、磺基-SPDB或CX1-1)接觸之後，允許反應進行約1小時、約2小時、約3小時、約4小時、約5小時、約6小時、約7小時、約8小時、約9小時、約10小時、約11小時、約12小時、約13小時、約14小時、約15小時、約16小時、約17小時、約18小時、約19小時、約20小時、約21小時、約22小時、約23小時、約24小時或更長時間(例如約30小時、約35小時、約40小時、約45小時或約48小時)。

在一個實施例中，一步型方法進一步包含淬滅步驟以淬滅任何未反應之藥物(例如DM1或DM4)及/或未反應之交聯劑(例如SMCC、磺基-SMCC、SPDB、磺基-SPDB或CX1-1)。淬滅步驟典型地在純化結合物之前進行。在一個實施例中，藉由使混合物與淬滅試劑接觸來淬滅混合物。如本文中所使用，「淬滅試劑」係指與游離藥物(例如DM1或DM4)及/或交聯劑(例如SMCC、磺基-SMCC、SPDB、磺基-SPDB或CX1-1)反應的試劑。在一個實施例中，，順丁烯二醯亞胺或鹵乙醯胺淬滅試劑(諸如4-順丁烯二醯亞胺基丁酸、3-順丁烯二醯亞胺基丙酸、N-乙基順丁烯二醯亞胺、碘乙醯胺或碘乙醯胺基丙酸)可用於確保藥物(例如DM1或DM4)中之任何未反應基團(諸如硫醇)淬滅。淬滅步驟可有助於防止藥物(例如DM1)發生二聚。二聚DM1可能難以移除。用極性帶電硫醇淬滅試劑(諸如4-順丁烯二醯亞胺基丁酸或3-順丁烯二醯亞胺基丙酸)淬滅後，未反應之過量

DM1轉化成極性帶電水溶性加合物，在純化步驟期間，其可容易與共價連接的結合物分離。亦可使用非極性及中性硫醇淬滅試劑來淬滅。在一個實施例中，藉由使混合物與淬滅試劑接觸來淬滅混合物，該淬滅試劑與未反應之交聯劑(例如SMCC、磺基-SMCC、SPDB、磺基-SPDB或CX1-1)反應。舉例而言，可將親核試劑添加至混合物中以便淬滅任何未反應之SMCC。親核試劑較佳為含有胺基的親核試劑，諸如離胺酸、牛磺酸及羥胺。

在較佳實施例中，在混合物與淬滅試劑接觸之前，允許反應(亦即抗體與藥物(例如DM1或DM4)接觸且接著與交聯劑(例如SMCC、磺基-SMCC、SPDB、磺基-SPDB或CX1-1)接觸)進行至完成。在此方面，在使包含抗體及藥物(例如DM1或DM4)的混合物與交聯劑(例如SMCC、磺基-SMCC、SPDB、磺基-SPDB或CX1-1)接觸之後的約1小時至約48小時(例如約1小時、約2小時、約3小時、約4小時、約5小時、約6小時、約7小時、約8小時、約9小時、約10小時、約11小時、約12小時、約13小時、約14小時、約15小時、約16小時、約17小時、約18小時、約19小時、約20小時、約21小時、約22小時、約23小時、約24小時或約24小時至約48小時)，向混合物中添加淬滅試劑。

或者，藉由將混合物之pH值降低至約5.0 (例如4.8、4.9、5.0、5.1或5.2)來淬滅混合物。在另一實施例中，藉由將pH值降低至小於6.0、小於5.5、小於5.0、小於4.8、小於4.6、小於4.4、小於4.2、小於4.0來淬滅混合物。或者，將pH值降低至約4.0 (例如3.8、3.9、4.0、4.1或4.2)至約6.0 (例如5.8、5.9、6.0、6.1或6.2)、約4.0至約5.0、約4.5 (例如4.3、4.4、4.5、4.6或4.7)至約5.0。在一個實施例中，藉由使混合物之pH值降低至

4.8來淬滅混合物。在另一實施例中，藉由使混合物之pH值降低至5.5來淬滅混合物。

在一個實施例中，一步型方法進一步包含使未穩定結合之連接子自抗體釋放的保存步驟。固持步驟包含在純化結合物之前(例如在反應步驟之後，在反應步驟與淬滅步驟之間，或在淬滅步驟之後)保存混合物。舉例而言，方法包含(a)使抗體與藥物(例如DM1、DM3或DM4)接觸以形成包含抗體及藥物(例如DM1、DM3或DM4)的混合物；及接著使包含抗體及藥物(例如DM1、DM3或DM4)的混合物與交聯劑(例如SMCC、磺基-SMCC、SPDB、磺基-SPDB或CX1-1)在具有約4至約9之pH值的溶液中接觸，以得到包含(i)結合物(例如Ab-MCC-DM1、Ab-SPDB-DM4或Ab-CX1-1-DM1)，(ii)游離藥物(例如DM1、DM3或DM4)及(iii)反應副產物的混合物；(b)保存步驟(a)中所製備之混合物以使未穩定結合的連接子自細胞結合劑釋放；及(c)純化該混合物以得到經純化之結合物。

在另一實施例中，方法包含(a)使抗體與藥物(例如DM1、DM3或DM4)接觸以形成包含抗體及藥物(例如DM1、DM3或DM4)的混合物；及接著使包含抗體及藥物(例如DM1、DM3或DM4)的混合物與交聯劑(例如SMCC、磺基-SMCC、SPDB、磺基-SPDB或CX1-1)在具有約4至約9之pH值的溶液中接觸，以得到包含(i)結合物，(ii)游離藥物(例如DM1、DM3或DM4)及(iii)反應副產物的混合物；(b)淬滅步驟(a)中所製備的混合物以淬滅任何未反應之藥物(例如DM1、DM3或DM4)及/或未反應之交聯劑(例如SMCC、磺基-SMCC、SPDB、磺基-SPDB或CX1-1)；(c)保存步驟(b)中所製備之混合物以使未穩定結合之連接子自細胞結合劑釋放；及(d)純化該混合物以得到經純化之結合物(例如Ab-MCC-DM1、Ab-SPDB-

DM4或Ab-CX1-1-DM1)。

或者，可在純化結合物之後進行保存步驟，隨後進行另一純化步驟。

在較佳實施例中，在保存步驟之前使反應進行至完成。在此方面，可在使包含抗體及藥物(例如DM1、DM3或DM4)的混合物與交聯劑(例如SMCC、磺基-SMCC、SPDB、磺基-SPDB或CX1-1)接觸之後的約1小時至約48小時(例如約1小時、約2小時、約3小時、約4小時、約5小時、約6小時、約7小時、約8小時、約9小時、約10小時、約11小時、約12小時、約13小時、約14小時、約15小時、約16小時、約17小時、約18小時、約19小時、約20小時、約21小時、約22小時、約23小時、約24小時或約25小時至約48小時)進行保存步驟。

保存步驟包含在適合的溫度(例如約0℃至約37℃)下保持溶液適合的時間段(例如約1小時至約1週、約1小時至約24小時、約1小時至約8小時或約1小時至約4小時)，以自抗體釋放未穩定結合之連接子而不實質上自抗體釋放穩定結合之連接子。在一個實施例中，保存步驟包含在約20℃或更低的溫度下(例如約0℃至約18℃、約4℃至約16℃)、在室溫下(例如約20℃至約30℃或約20℃至約25℃)或在高溫下(例如約30℃至約37℃)保持溶液。在一個實施例中，保存步驟包含在約16℃至約24℃ (例如約15℃、約16℃、約17℃、約18℃、約19℃、約20℃、約21℃、約22℃、約23℃、約24℃或約25℃)之溫度下保持溶液。在另一實施例中，保存步驟包含在約2℃至約8℃ (例如約0℃、約1℃、約2℃、約3℃、約4℃、約5℃、約6℃、約7℃、約8℃、約9℃或約10℃)之溫度下保持溶液。在另一實施例中，保存步驟包含在約37℃之溫度(例如約34℃、約35℃、約36℃、約37

℃、約38℃、約39℃或約40℃)下保持溶液。

保存步驟之持續時間視保存步驟所進行之溫度及pH值而定。舉例而言，保存步驟之持續時間可藉由在高溫下進行保持步驟而實質性縮短，其最高溫度受到細胞結合劑-細胞毒性劑結合物的穩定性限制。保存步驟可包含使溶液保持約1小時至約1天(例如約1小時、約2小時、約3小時、約4小時、約5小時、約6小時、約7小時、約8小時、約9小時、約10小時、約12小時、約14小時、約16小時、約18小時、約20小時、約22小時或約24小時)、約10小時至約24小時、約12小時至約24小時、約14小時至約24小時、約16小時至約24小時、約18小時至約24小時、約20小時至約24小時、約5小時至約1週、約20小時至約1週、約12小時至約1週(例如約12小時、約16小時、約20小時、約24小時、約2天、約3天、約4天、約5天、約6天或約7天)，或約1天至約1週。

在一個實施例中，保存步驟包含在約2℃至約8℃之溫度下保持溶液至少約12小時至一週之時間。在另一實施例中，保存步驟包含使溶液在約2℃至約8℃之溫度下保持隔夜(例如約12至約24小時，較佳約20小時)。

保存步驟之pH值較佳為約4至約10。在一個實施例中，保存步驟之pH值為約4或更高，但小於約6 (例如4至5.9)或約5或更高，但小於約6 (例如5至5.9)。在另一實施例中，保存步驟之pH值在約6至約10 (例如約6.5至約9，約6至約8)範圍內。舉例而言，保存步驟之pH值可為約6、約6.5、約7、約7.5、約8、約8.5、約9、約9.5或約10。

在特定實施例中，保存步驟可包含將混合物在25℃下，在約6-7.5之pH值下培育約12小時至約1週；將混合物在4℃下，在約4.5-5.9之pH值下培育約5小時至約5天；或將混合物在25℃下，在約4.5-5.9之pH值下培育

約5小時至約1天。

一步型方法可視情況包括添加蔗糖至反應步驟中以提高結合物之溶解度及回收率。合乎需要的是，以約0.1% (w/v)至約20% (w/v)(例如約0.1% (w/v)、1% (w/v)、5% (w/v)、10% (w/v)、15% (w/v)或20% (w/v))之濃度添加蔗糖。較佳地，以約1% (w/v)至約10% (w/v)(例如約0.5% (w/v)、約1% (w/v)、約1.5% (w/v)、約2% (w/v)、約3% (w/v)、約4% (w/v)、約5% (w/v)、約6% (w/v)、約7% (w/v)、約8% (w/v)、約9% (w/v)、約10% (w/v)或約11% (w/v))之濃度添加蔗糖。此外，反應步驟亦可包含添加緩衝劑。可使用此項技術中已知的任何適合的緩衝劑。適合的緩衝劑包括例如檸檬酸鹽緩衝劑、乙酸鹽緩衝劑、丁二酸鹽緩衝劑及磷酸鹽緩衝劑。在一個實施例中，緩衝劑係選自由以下組成之群：HEPPSO (N-(2-羥基乙基)哌嗪-N'-(2-羥基丙磺酸))、POPSO (哌嗪-1,4-雙(2-羥基-丙烷-磺酸)脫水物)、HEPES (4-(2-羥基乙基)哌嗪-1-乙烷磺酸)、HEPPS (EPPS)(4-(2-羥基乙基)哌嗪-1-丙磺酸)、TES (N-[參(羥基甲基)甲基]-2-胺基乙烷磺酸)及其組合。

在一個實施例中，一步型方法可進一步包含純化混合物以提供經純化之結合物(例如Ab-MCC-DM1、Ab-SPDB-DM4或Ab-CX1-1-DM1)之步驟。此項技術中已知之任何純化方法可用於純化本發明之結合物。在一個實施例中，本發明之結合物係使用切向流過濾(TFF)、非吸附性層析、吸附性層析、吸附性過濾、選擇性沈澱，或任何其他適合的純化方法，以及其組合。在另一實施例中，在對結合物進行上述純化方法之前，首先使結合物經由一或多個PVDF膜過濾。或者，在對結合物進行上述純化方法之後，使結合物經由一或多個PVDF膜過濾。舉例而言，在一個實施例中，

使結合物經由一或多個PVDF膜過濾且接著使用切向流過濾加以純化。或者，結合物使用切向流過濾加以純化且接著經由一或多個PVDF膜過濾。

可使用任何適合的TFF系統進行純化，包括Pellicon型系統(Millipore, Billerica, MA)、Sartocon卡匣系統(Sartorius AG, Edgewood, NY)及Centrasette型系統(Pall Corp., East Hills, NY)。

可使用任何適合的吸附性層析樹脂進行純化。較佳吸附性層析樹脂包括羥基磷灰石層析、疏水性電荷誘導層析(HCIC)、疏水性相互作用層析(HIC)、離子交換層析、混合模式離子交換層析、固著金屬親和層析(IMAC)、染料配位體層析、親和層析、逆相層析及其組合。適合的羥基磷灰石樹脂之實例包括陶瓷羥基磷灰石(CHT I型及II型，Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA)、HA Ultrogel羥基磷灰石(Pall Corp., East Hills, NY)及陶瓷氟磷灰石(CFT I型及II型，Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA)。適合的HCIC樹脂之實例為MEP Hypercel樹脂(Pall Corp., East Hills, NY)。適合的HIC樹脂之實例包括丁基-瓊脂糖、己基-瓊脂糖、苯基-瓊脂糖及辛基瓊脂糖樹脂(皆來自GE Healthcare, Piscataway, NJ)，以及Macro-prep甲基樹脂及Macro-Prep第三丁基樹脂(Biorad Laboratories, Hercules, CA)。適合的離子交換樹脂之實例包括SP-Sepharose、CM-Sepharose及Q-Sepharose樹脂(皆來自GE Healthcare, Piscataway, NJ)，及Unosphere S樹脂(Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA)。適合的混合模式離子交換劑之實例包括Bakerbond ABx樹脂(JT Baker, Phillipsburg NJ)。適合的IMAC樹脂之實例包括Chelating Sepharose樹脂(GE Healthcare, Piscataway, NJ)及Profinity IMAC樹脂(Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA)。適合的染料配位體樹脂之實例包

括Blue Sepharose樹脂(GE Healthcare, Piscataway, NJ)及Affi-gel Blue樹脂(Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA)。適合的親和樹脂之實例包括Protein A Sepharose樹脂(例如MabSelect, GE Healthcare, Piscataway, NJ)及凝集素親和樹脂，例如Lentil Lectin Sepharose樹脂(GE Healthcare, Piscataway, NJ)，其中抗體具有適當的凝集素結合位點。適合的逆相樹脂之實例包括C4、C8及C18樹脂(Grace Vydac, Hesperia, CA)。

可使用任何適合的非吸附性層析樹脂進行純化。適合的非吸附性層析樹脂之實例包括(但不限於)SEPHADEX™ G-25、G-50、G-100；SEPHACRYL™樹脂(例如S-200及S-300)；SUPERDEX™樹脂(例如SUPERDEX™ 75及SUPERDEX™ 200)；BIO-GEL®樹脂(例如P-6、P-10、P-30、P-60及P-100)，及一般熟習此項技術者已知的其他樹脂。

用於與離胺酸抗體殘基交聯之兩步驟型方法及一鍋式方法

在一個實施例中，本發明之結合物可如美國專利案7,811,572及美國專利申請公開案第2006/0182750號中所描述製備。方法包含以下步驟：(a)使本發明之抗體與交聯劑(例如SMCC、磺基-SMCC、SPDB、磺基-SPDB或CX1-1)接觸以使連接子(亦即Ab-SMCC、Ab-SPDB或Ab-CX1-1)共價連接至抗體且籍此製備包含結合有連接子之抗體的第一混合物；(b)視情況使第一混合物經歷純化過程以製備結合有連接子之抗體之經純化之第一混合物；(c)藉由使結合有連接子之抗體與藥物(例如DM1、DM3或DM4)在具有約4至約9之pH值的溶液中反應而使藥物(例如DM1、DM3或DM4)與第一混合物中之結合有連接子之抗體結合，以製備第二混合物，該第二混合物包含(i)結合物(例如Ab-MCC-DM1、Ab-SPDB-DM4或Ab-CX1-1-DM1)、(ii)游離藥物(例如DM1、DM3或DM4)；及(iii)反應副產

物；及(d)使第二混合物經歷純化過程以自第二混合物之其他組分純化結合物。或者，可省略純化步驟(b)。本文中所描述之任何純化方法可用於步驟(b)及(d)。在一個實施例中，步驟(b)與(d)皆使用TFF。在另一個實施例中，步驟(b)使用TFF且步驟(d)使用吸收性層析(例如CHT)。

用於與離胺酸抗體殘基交聯之一步型試劑及原位過程

在一個實施例中，本發明之結合物可藉由使預先形成之連接子-藥物化合物(例如SMCC-DM1、磺酸基-SMCC-DM1、SPDB-DM4或CX1-1-DM1)與本發明之抗體結合(如美國專利案6,441,163及美國專利申請公開案第2011/0003969號及第2008/0145374號中所描述)，接著進行純化步驟來製備，。可使用本文中所描述之任何純化方法。連接子-藥物化合物係由使藥物(例如DM1、DM3或DM4)與交聯劑(例如SMCC、磺基-SMCC、SPDB、磺基-SPDB或CX1-1)反應而製備。連接子-藥物化合物(例如SMCC-DM1、磺酸基-SMCC-DM1、SPDB-DM4或CX1-1-DM1)在結合於抗體之前視情況經歷純化。

抗CCR7抗體

本發明提供特異性結合於CCR7之抗體或抗體片段(例如抗原結合片段)。本發明之抗體或抗體片段(例如抗原結合片段)包括(但不限於)人類單株抗體或其片段，如實例中所描述經分離。

在某些實施例中，本發明提供特異性結合CCR7之抗體或抗體片段(例如抗原結合片段)，該等抗體或抗體片段(例如抗原結合片段)包含具有SEQ ID NO:13、45、77或608之胺基酸序列之VH域。在某些實施例中，本發明亦提供特異性結合於CCR7之抗體或抗體片段(例如抗原結合片段)，該等抗體或抗體片段(例如抗原結合片段)包含具有表1及4 (見下文)

中列舉之VH CDR中之任一者之胺基酸序列之VH CDR。在特定實施例中，本發明提供特異性結合於CCR7之抗體或抗體片段(例如抗原結合片段)，該等抗體包含一個、兩個、三個、四個、五個或更多個具有表1及4(見下文)中列舉之VH CDR中之任一者之胺基酸序列之VH CDR (或替代地，由其組成)。

本發明提供特異性結合於CCR7之抗體或抗體片段(例如抗原結合片段)，該等抗體或抗體片段(例如抗原結合片段)包含具有SEQ ID NO:29、61、93或624之胺基酸序列之VL域。本發明亦提供特異性結合於CCR7之抗體或抗體片段(例如抗原結合片段)，該等抗體或抗體片段(例如抗原結合片段)包含表1及4 (見下文)中列舉之VL CDR中之任一者之胺基酸序列之VL CDR。特定言之，本發明提供特異性結合於CCR7之抗體或抗體片段(例如抗原結合片段)，該等抗體或抗體片段(例如抗原結合片段)包含一個、兩個、三個或更多個具有表1及4 (見下文)中列舉之VL CDR中之任一者之胺基酸序列之VL CDR (或替代地，由其組成)。

本發明之其他抗體或抗體片段(例如抗原結合片段)包括已突變，但在CDR區域中與表1及4中描述之序列中描繪之CDR區域具有至少60、70、80、90或95一致性百分比之胺基酸。在一些實施例中，抗體包含突變型胺基酸序列，其中當與表1及4中描述之序列中描繪之CDR區域相比時，CDR區域中不超過1、2、3、4或5個胺基酸突變。

本發明亦提供核酸序列，其編碼特異性結合於CCR7之抗體之VH、VL、全長重鏈及全長輕鏈。此類核酸序列可經最佳化以在哺乳動物細胞中表現。

在本申請案之本文通篇中，本說明書之文本與序列表之間若存在不

一致，則應以本說明書之文本為準。

表1. 本發明之抗CCR7抗體之實例

506E15（人類化 CysMab DAPA)		
SEQ ID NO:1	HCDR1 (組合型)	GFTFSSYAMS
SEQ ID NO:2	HCDR2 (組合型)	TISSGGSFTYYPDSVKG
SEQ ID NO:3	HCDR3 (組合型)	RASTVVGTDFDV
SEQ ID NO:4	HCDR1 (Kabat)	SYAMS
SEQ ID NO:5	HCDR2 (Kabat)	TISSGGSFTYYPDSVKG
SEQ ID NO:6	HCDR3 (Kabat)	RASTVVGTDFDV
SEQ ID NO:7	HCDR1 (Chothia)	GFTFSSY
SEQ ID NO:8	HCDR2 (Chothia)	SSGGSF
SEQ ID NO:9	HCDR3 (Chothia)	RASTVVGTDFDV
SEQ ID NO:10	HCDR1 (IMGT)	GFTFSSYA
SEQ ID NO:11	HCDR2 (IMGT)	ISSGGSFT
SEQ ID NO:12	HCDR3 (IMGT)	ARRASTVVGTDFDV
SEQ ID NO:13	VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYA MSWIRQAPGKGLEWVATISSGGSFTYYPDSVK GRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RRASTVVGTDFDVWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO:14	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGA CTGGTCAAGCCTGGCGGCTCCCTGAGACTGT CTTGCGCCGCCTCCGGCTTCACCTTCTCCAGC TACGCCATGTCCTGGATCCGGCAGGCCCCTG GCAAGGGACTGGAGTGGGTGGCCACCATCTC CTCCGGCGGCAGCTTCACCTACTACCCCGAC TCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGGG ACAACGCCAAGAACTCCCTGTACCTGCAGAT GAACTCCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGT GTACTACTGTGCCAGACGGGCCTCCACCGTC GTGGGCACCGATTTCGATGTGTGGGGCCAGG GCACAACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO:15	重鏈 (DAPA 、 CysMab	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYA MSWIRQAPGKGLEWVATISSGGSFTYYPDSVK

	突變加下劃線)	GRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RRASTVVGTDFDVWGQGTTVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP**C**PVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVV**A**VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKAL**A**APIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP**C**DIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO:16	DNA 重鏈	GAAGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGA CTGGTCAAGCCTGGCGGCTCCCTGAGACTGT CTTGCGCCGCCTCCGGCTTCACCTTCTCCAGC TACGCCATGTCCTGGATCCGGCAGGCCCCTG GCAAGGGACTGGAGTGGGTGGCCACCATCTC CTCCGGCGGCAGCTTCACCTACTACCCCGAC TCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGGG ACAACGCCAAGAACTCCCTGTACCTGCAGAT GAACTCCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGT GTACTACTGTGCCAGACGGGCCTCCACCGTC GTGGGCACCGATTTCGATGTGTGGGGCCAGG GCACAACCGTGACCGTGTCCTCCGCCTCCAC CAAGGGACCCTCCGTGTTCCCTCTGGCCCCT TCCAGCAAGTCCACCTCTGGCGGCACCGCCG CTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCC CTGCCCTGTGACAGTGTCCTGGAACTCCGGC GCTCTGACCTCCGGCGTGCACACCTTCCCTG CCGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCT GTCCTCCGTCGTGACCGTGCCTTCCTCCAGC CTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGA ACCACAAGCCCTCCAACACCAAAGTGGACA AGCGGGTGGAACCCAAGTCCTGCGACAAGA CCCACACCTGTCCTCCCTGCCCTGCCCCTGA

		GCTGCTGGGAGGCCCTTCCGTGTTCCTGTTC CCTCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCT CCCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGT GGCCGTGTCCCACGAGGATCCCGAAGTGAAG TTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGC ACAATGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAAC AGTACAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGT GCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAAC GGCAAAGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAAC AAGGCCCTGGCCGCTCCCATCGAAAAGACCA TCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGC CCCAAGTGTACACACTGCCTCCCAGCCGGGA AGAGATGACCAAGAACCAAGTGTCCCTGACC TGCCTCGTGAAGGGCTTCTACCCCTGCGATAT CGCCGTGGAGTGGGAGTCCAACGGCCAGCC CGAGAACAACTACAAGACCACCCCTCCCGTG CTGGACAGCGACGGCTCATTCTTCCTGTACTC CAAGCTGACCGTGGACAAGTCCCGGTGGCA GCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATG CACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGA AGTCCCTGTCCCTGAGCCCCGGCAAG
SEQ ID NO:17	LCDR1 (組合型)	RASQDIGSSLN
SEQ ID NO:18	LCDR2 (組合型)	ATSSLDS
SEQ ID NO:19	LCDR3 (組合型)	LQYASSPPT
SEQ ID NO:20	LCDR1 (Kabat)	RASQDIGSSLN
SEQ ID NO:21	LCDR2 (Kabat)	ATSSLDS
SEQ ID NO:22	LCDR3 (Kabat)	LQYASSPPT
SEQ ID NO:23	LCDR1 (Chothia)	SQDIGSS
SEQ ID NO:24	LCDR2 (Chothia)	ATS
SEQ ID NO:25	LCDR3 (Chothia)	YASSPP
SEQ ID NO:26	LCDR1 (IMGT)	QDIGSS
SEQ ID NO:27	LCDR2 (IMGT)	ATS
SEQ ID NO:28	LCDR3 (IMGT)	LQYASSPPT
SEQ ID NO:29	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTLTCRASQDIGSSL NWLQQKPGKAIKRLIYATSSLDSGVPSRFSGSR

		SGTDYTLTISSLQPEDFVVYYCLQYASSPPTFGG GTKLEIK
SEQ ID NO:30	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCCAGCC TGTCCGCCTCCGTGGGCGATAGAGTGACCCT GACCTGCCGGGCCTCCCAGGACATCGGCTCC TCCCTGAACTGGCTGCAGCAGAAGCCCGGCA AGGCCATCAAGCGGCTGATCTACGCCACCTC CTCCCTGGACTCCGGCGTGCCCTCCCGGTTC TCTGGCTCCAGATCCGGCACCGACTACACCC TGACCATCTCCAGCCTGCAGCCCGAGGACTT CGTGGTGTACTACTGCCTGCAGTACGCCTCC AGCCCTCCCACCTTCGGCGGAGGCACCAAGC TGGAAATCAAG
SEQ ID NO:31	輕鏈	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTLTCRASQDIGSSL NWLQQKPGKAIKRLIYATSSLDSGVPSRFSGSR SGTDYTLTISSLQPEDFVVYYCLQYASSPPTFGG GTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO:32	DNA輕鏈	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCCAGCC TGTCCGCCTCCGTGGGCGATAGAGTGACCCT GACCTGCCGGGCCTCCCAGGACATCGGCTCC TCCCTGAACTGGCTGCAGCAGAAGCCCGGCA AGGCCATCAAGCGGCTGATCTACGCCACCTC CTCCCTGGACTCCGGCGTGCCCTCCCGGTTC TCTGGCTCCAGATCCGGCACCGACTACACCC TGACCATCTCCAGCCTGCAGCCCGAGGACTT CGTGGTGTACTACTGCCTGCAGTACGCCTCC AGCCCTCCCACCTTCGGCGGAGGCACCAAGC TGGAAATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAG CGTGTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAG CTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGC CTGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCA AGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGC

		AGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCG AGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCC TGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCG ACTACGAGAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGA GGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTG ACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
121G12（人類化 CysMab, DAPA)		
SEQ ID NO:33	HCDR1 (組合型)	GFTFSTYAMS
SEQ ID NO:34	HCDR2 (組合型)	TISDAGSYSYYPDNVKG
SEQ ID NO:35	HCDR3 (組合型)	RGSRYEEYYVMDY
SEQ ID NO:36	HCDR1 (Kabat)	TYAMS
SEQ ID NO:37	HCDR2 (Kabat)	TISDAGSYSYYPDNVKG
SEQ ID NO:38	HCDR3 (Kabat)	RGSRYEEYYVMDY
SEQ ID NO:39	HCDR1 (Chothia)	GFTFSTY
SEQ ID NO:40	HCDR2 (Chothia)	SDAGSY
SEQ ID NO:41	HCDR3 (Chothia)	RGSRYEEYYVMDY
SEQ ID NO:42	HCDR1 (IMGT)	GFTFSTYA
SEQ ID NO:43	HCDR2 (IMGT)	ISDAGSYS
SEQ ID NO:44	HCDR3 (IMGT)	ARRGSRYEEYYVMDY
SEQ ID NO:45	VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSTYA MSWVRQAPGKGLEWVATISDAGSYSYYPDNV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARRGSRYEEYYVMDYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO:46	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGA CTGGTCAAGCCTGGCGGCTCCCTGAGACTGT CTTGCGCCGCCTCCGGCTTCACCTTCTCCACC TACGCCATGTCCTGGGTCCGACAGGCCCCTG GAAAGGGCCTGGAGTGGGTGGCCACCATCTC CGACGCCGGCTCCTACTCCTACTACCCCGAC AACGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGGG ACAACGCCAAGAACTCCCTGTACCTGCAGAT GAACTCCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGT GTACTACTGCGCCAGACGGGGCTCCAGATAC GAAGAGTACTACGTGATGGACTACTGGGGCC

		AGGGCACAACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO:47	重鏈 (DAPA、CysMab 突變加下劃線)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSTYA MSWVRQAPGKGLEWVATISDAGSYSYYPDNV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARRGSRYEEYYVMDYWGQGTTVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP**C**PVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVV**A**VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKAL**A**APIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP**C**DIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K
SEQ ID NO:48	DNA 重鏈	GAAGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGA CTGGTCAAGCCTGGCGGCTCCCTGAGACTGT CTTGCGCCGCCTCCGGCTTCACCTTCTCCACC TACGCCATGTCCTGGGTCCGACAGGCCCCTG GAAAGGGCCTGGAGTGGGTGGCCACCATCTC CGACGCCGGCTCCTACTCCTACTACCCCGAC AACGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGGG ACAACGCCAAGAACTCCCTGTACCTGCAGAT GAACTCCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGT GTACTACTGCGCCAGACGGGGCTCCAGATAC GAAGAGTACTACGTGATGGACTACTGGGGCC AGGGCACAACCGTGACCGTGTCCTCCGCCTC CACCAAGGGACCCTCCGTGTTCCCTCTGGCC CCTTCCAGCAAGTCCACCTCTGGCGGCACCG CCGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTT CCCCTGCCCTGTGACAGTGTCCTGGAACTCC GGCGCTCTGACCTCCGGCGTGCACACCTTCC CTGCCGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTC CCTGTCCTCCGTCGTGACCGTGCCTTCCTCCA

		GCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGT GAACCACAAGCCCTCCAACACCAAAGTGGA CAAGCGGGTGGAACCCAAGTCCTGCGACAA GACCCACACCTGTCCTCCCTGCCCTGCCCCT GAGCTGCTGGGAGGCCCTTCCGTGTTCCTGT TCCCTCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGAT CTCCCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTG GTGGCCGTGTCCCACGAGGATCCCGAAGTGA AGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGT GCACAATGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGA ACAGTACAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCC GTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGA ACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCA ACAAGGCCCTGGCCGCTCCCATCGAAAAGAC CATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGA GCCCCAAGTGTACACACTGCCTCCCAGCCGG GAAGAGATGACCAAGAACCAAGTGTCCCTG ACCTGCCTCGTGAAGGGCTTCTACCCCTGCG ATATCGCCGTGGAGTGGGAGTCCAACGGCCA GCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCTCCC GTGCTGGACTCCGACGGCTCATTCTTCCTGTA CTCCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCCGGTGG CAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGA TGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCA GAAGTCCCTGTCCCTGAGCCCCGGCAAG
SEQ ID NO:49	LCDR1 (組合型)	RASQSISNNLH
SEQ ID NO:50	LCDR2 (組合型)	YASQSIS
SEQ ID NO:51	LCDR3 (組合型)	QQSSSWLT
SEQ ID NO:52	LCDR1 (Kabat)	RASQSISNNLH
SEQ ID NO:53	LCDR2 (Kabat)	YASQSIS
SEQ ID NO:54	LCDR3 (Kabat)	QQSSSWLT
SEQ ID NO:55	LCDR1 (Chothia)	SQSISNN
SEQ ID NO:56	LCDR2 (Chothia)	YAS
SEQ ID NO:57	LCDR3 (Chothia)	SSSWL
SEQ ID NO:58	LCDR1 (IMGT)	QSISNN

SEQ ID NO:59	LCDR2 (IMGT)	YAS
SEQ ID NO:60	LCDR3 (IMGT)	QQSSSWLT
SEQ ID NO:61	VL	EIVLTQSPATLSVSPGERVTLSCRASQSISNNLH WYQQKPGQAPRLLIKYASQSISGIPARFSGSGS GTDFTLTISSVEPEDFGVYFCQQSSSWLTFGQG TKLEIK
SEQ ID NO:62	DNA VL	GAGATCGTGCTGACACAGTCCCCTGCCACCC TGTCTGTGTCTCCCGGCGAGAGAGTGACCCT GTCCTGCCGGGCCTCCCAGTCCATCTCCAAC AACCTGCACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCC AGGCCCCTCGGCTGCTGATTAAGTACGCCTC CCAGAGCATCTCCGGCATCCCTGCCAGATTCT CCGGCTCCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCT GACCATCTCCAGCGTGGAACCCGAGGACTTC GGCGTGTACTTCTGCCAGCAGTCCTCCTCCT GGCTGACCTTCGGCCAGGGCACCAAGCTGG AAATCAAG
SEQ ID NO:63	輕鏈	EIVLTQSPATLSVSPGERVTLSCRASQSISNNLH WYQQKPGQAPRLLIKYASQSISGIPARFSGSGS GTDFTLTISSVEPEDFGVYFCQQSSSWLTFGQG TKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO:64	DNA輕鏈	GAGATCGTGCTGACACAGTCCCCTGCCACCC TGTCTGTGTCTCCCGGCGAGAGAGTGACCCT GTCCTGCCGGGCCTCCCAGTCCATCTCCAAC AACCTGCACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCC AGGCCCCTCGGCTGCTGATTAAGTACGCCTC CCAGAGCATCTCCGGCATCCCTGCCAGATTCT CCGGCTCCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCT GACCATCTCCAGCGTGGAACCCGAGGACTTC GGCGTGTACTTCTGCCAGCAGTCCTCCTCCT GGCTGACCTTCGGCCAGGGCACCAAGCTGG AAATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGT

		GTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTG AAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTG CTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGG TGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGA GCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGC AGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGA GCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTA CGAGAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTG ACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCA AGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
674J13 (人類化、CysMab DAPA)		
SEQ ID NO:65	HCDR1 (組合型)	GYSITSGYSWH
SEQ ID NO:66	HCDR2 (組合型)	HIHSSGSTNYNPSLKS
SEQ ID NO:67	HCDR3 (組合型)	GGVQAFAY
SEQ ID NO:68	HCDR1 (Kabat)	SGYSWH
SEQ ID NO:69	HCDR2 (Kabat)	HIHSSGSTNYNPSLKS
SEQ ID NO:70	HCDR3 (Kabat)	GGVQAFAY
SEQ ID NO:71	HCDR1 (Chothia)	GYSITSGY
SEQ ID NO:72	HCDR2 (Chothia)	HSSGS
SEQ ID NO:73	HCDR3 (Chothia)	GGVQAFAY
SEQ ID NO:74	HCDR1 (IMGT)	GYSITSGYS
SEQ ID NO:75	HCDR2 (IMGT)	IHSSGST
SEQ ID NO:76	HCDR3 (IMGT)	ARGGVQAFAY
SEQ ID NO:77	VH	DVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSITSGY SWHWIRQHPGKGLEWMAHIHSSGSTNYNPSL KSRITISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCA RGGVQAFAYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO:78	DNA VH	GACGTGCAGCTGCAGGAATCTGGCCCTGGCC TGGTCAAGCCCTCCCAGACCCTGTCCCTGAC CTGCACCGTGTCCGGCTACTCTATCACCTCCG GCTACAGCTGGCACTGGATCCGGCAGCACCC CGGCAAGGGCCTGGAATGGATGGCCCACATC CACTCCTCCGGCTCCACCAACTACAACCCCA GCCTGAAGTCCCGGATCACCATCTCCCGGGA

		CACCTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTG TCCTCCGTGACCGCCGCTGACACCGCCGTGT ACTACTGTGCCAGAGGCGGCGTGCAGGCCTT CGCTTATTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACC GTGTCCTCC
SEQ ID NO:79	重鏈 (DAPA 、 CysMab 突變加下劃線)	DVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSITSGY SWHWIRQHPGKGLEWMAHIHSSGSTNYNPSL KSRITISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCA RGGVQAFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLA PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP**C**PVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVV**A**VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKAL**A**APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYP**C**DIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO:80	DNA 重鏈	GACGTGCAGCTGCAGGAATCTGGCCCTGGCC TGGTCAAGCCCTCCCAGACCCTGTCCCTGAC CTGCACCGTGTCCGGCTACTCTATCACCTCCG GCTACAGCTGGCACTGGATCCGGCAGCACCC CGGCAAGGGCCTGGAATGGATGGCCCACATC CACTCCTCCGGCTCCACCAACTACAACCCCA GCCTGAAGTCCCGGATCACCATCTCCCGGGA CACCTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTG TCCTCCGTGACCGCCGCTGACACCGCCGTGT ACTACTGTGCCAGAGGCGGCGTGCAGGCCTT CGCTTATTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACC GTGTCCTCCGCCAGCACCAAGGGACCCTCCG TGTTCCCTCTGGCCCCTTCCAGCAAGTCCAC CTCTGGCGGCACCGCCGCTCTGGGCTGCCTC GTGAAGGACTACTTCCCCTGCCCCGTGACCG TGTCCTGGAACTCCGGCGCTCTGACCTCCGG

		CGTGCACACCTTCCCTGCCGTGCTGCAGTCC TCCGGCCTGTACTCCCTGTCCAGCGTCGTGA CCGTGCCCTCCAGCTCTCTGGGCACCCAGAC CTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCTCC AACACCAAAGTGGACAAGCGGGTGGAACCC AAGTCCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCTC CCTGCCCTGCCCCTGAGCTGCTGGGAGGCCC TTCCGTGTTCCTGTTCCCTCCAAAGCCCAAG GACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCTGAAG TGACCTGCGTGGTGGTGGCCGTGTCCCACGA GGATCCCGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTG GACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACC AAGCCCAGAGAGGAACAGTACAACTCCACCT ACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCA CCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAA GTGCAAAGTGTCCAACAAGGCCCTGGCCGCT CCCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGG GCCAGCCCAGAGAGCCCCAAGTGTACACACT GCCTCCCAGCCGGGAAGAGATGACCAAGAAT CAAGTGTCCCTGACCTGTCTGGTCAAGGGCT TCTACCCCTGCGATATCGCCGTGGAGTGGGA GTCCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAA GACCACCCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGC TCATTCTTCCTGTACTCCAAGCTGACCGTGGA CAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTC TCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACA ACCACTACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTGTC CCCTGGCAAG
SEQ ID NO:81	LCDR1 (組合型)	SASSSVIYMH
SEQ ID NO:82	LCDR2 (組合型)	DTSKLAS
SEQ ID NO:83	LCDR3 (組合型)	QQWSSNPLT
SEQ ID NO:84	LCDR1 (Kabat)	SASSSVIYMH
SEQ ID NO:85	LCDR2 (Kabat)	DTSKLAS
SEQ ID NO:86	LCDR3 (Kabat)	QQWSSNPLT
SEQ ID NO:87	LCDR1 (Chothia)	SSSVIY

SEQ ID NO:88	LCDR2 (Chothia)	DTS
SEQ ID NO:89	LCDR3 (Chothia)	WSSNPL
SEQ ID NO:90	LCDR1 (IMGT)	SSVIY
SEQ ID NO:91	LCDR2 (IMGT)	DTS
SEQ ID NO:92	LCDR3 (IMGT)	QQWSSNPLT
SEQ ID NO:93	VL	EIVLTQSPATLSASPGERVTMSCSASSSVIYMH WYQQKPGQAPRRWIYDTSKLASGVPARFSGSG SGTDYTLTISSMEPEDAAVYYCQQWSSNPLTFG QGTKLEIK
SEQ ID NO:94	DNA VL	GAGATCGTGCTGACACAGTCCCCTGCCACCC TGTCCGCCTCTCCAGGCGAGCGCGTGACAAT GTCCTGCTCCGCCTCCTCCTCCGTGATCTACA TGCACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGC CCCTCGGCGGTGGATCTACGATACCTCCAAG CTGGCCTCCGGCGTGCCCGCCAGATTCTCCG GCTCTGGCTCTGGCACCGACTACACCCTGAC CATCTCCAGCATGGAACCCGAGGACGCCGCC GTGTACTACTGCCAGCAGTGGTCCTCCAACC CTCTGACCTTCGGCCAGGGCACCAAGCTGGA AATCAAG
SEQ ID NO:95	輕鏈	EIVLTQSPATLSASPGERVTMSCSASSSVIYMH WYQQKPGQAPRRWIYDTSKLASGVPARFSGSG SGTDYTLTISSMEPEDAAVYYCQQWSSNPLTFG QGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO:96	DNA輕鏈	GAGATCGTGCTGACACAGTCCCCTGCCACCC TGTCCGCCTCTCCAGGCGAGCGCGTGACAAT GTCCTGCTCCGCCTCCTCCTCCGTGATCTACA TGCACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGC CCCTCGGCGGTGGATCTACGATACCTCCAAG CTGGCCTCCGGCGTGCCCGCCAGATTCTCCG GCTCTGGCTCTGGCACCGACTACACCCTGAC CATCTCCAGCATGGAACCCGAGGACGCCGCC

		GTGTACTACTGCCAGCAGTGGTCCTCCAACC CTCTGACCTTCGGCCAGGGCACCAAGCTGGA AATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTG TTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGA AGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCT GAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTG CAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGC GGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAG GACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGC AGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACG AGAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGAC CCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAG AGCTTCAACAGGGGCGAGTGC

本發明之其他抗體包括其中編碼胺基酸之胺基酸或核酸已突變，但與表1及4中描述之序列具有至少60、70、80、90或95一致性百分比之抗體。在一些實施例中，當與表1及4中描述之序列中描繪之可變區相比時，可變區中之1、2、3、4或5個胺基酸已突變，同時保持與表1及4中列舉之抗體基本上相同的治療活性。

因為此等抗體中之每一者可結合於CCR7，VH、VL、全長輕鏈及全長重鏈序列(胺基酸序列及編碼胺基酸序列之核苷酸序列)可「經混合及匹配」以產生本發明之其他CCR7結合抗體。此類「經混合及匹配」CCR7結合抗體可使用此項技術中已知之結合分析(例如，ELISA及描述於實例部分中之其他分析)來測試。當此等鏈混合及匹配時，來自特定VH/VL對之VH序列應由結構上類似之VH序列置換。類似地，來自特定全長重鏈/全長輕鏈配對之全長重鏈序列應經結構上類似之全長重鏈序列置換。類似地，來自特定VH/VL對之VL序列應由結構上類似之VL序列置換。類似地，自特定全長重鏈/全長輕鏈配對之全長輕鏈序列應用結構上類似之全長輕鏈序列置換。因此，在一個態樣中，本發明提供經分離之單株抗體或

其抗原結合區域，其具有：重鏈可變區，其包含選自由SEQ ID NO:13、45、77及608組成之群之胺基酸序列；及輕鏈可變區，其包含選自由SEQ ID NO:29、61、93及624組成之群之胺基酸序列；其中抗體特異性結合於CCR7。

在另一態樣中，本發明提供(i)經分離之單株抗體，其具有：全長重鏈，其包含選自由以下組成之群的經最佳化以用於在哺乳動物表現系統之細胞中表現之胺基酸序列：SEQ ID NO:15、47、79及610；及全長輕鏈，其包含選自由以下組成之群的經最佳化以用於在哺乳動物之細胞中表現之胺基酸序列：SEQ ID NO:31、63、95及626；或(ii)包含其抗原結合部分之功能蛋白。

在另一態樣中，本發明提供CCR7結合抗體，其包含如表1及4中所述之重鏈及輕鏈CDR1、CDR2及CDR3或其組合。抗體之VH CDR1之胺基酸序列展示於例如SEQ ID NO:1、4、7、10、33、36、39、42、65、68、71及74中。抗體之VH CDR2之胺基酸序列展示於例如SEQ ID NO:2、5、8、11、34、37、40、43、66、69、72及75中。抗體之VH CDR3之胺基酸序列展示於例如SEQ ID NO:3、6、9、12、35、38、41、44、67、70、73及76中。抗體之VL CDR1之胺基酸序列展示於例如SEQ ID NO:17、20、23、26、49、52、55、58、81、84、87及90中。抗體之VL CDR2之胺基酸序列展示於例如SEQ ID NO:18、21、24、27、50、53、56、59、82、85、88及91中。抗體之VL CDR3之胺基酸序列展示於例如SEQ ID NO:19、22、25、28、51、54、57、60、83、86、89及92。

鑒於此等抗體中之每一者可結合於CCR7且抗原結合特異性主要由

CDR1、2及3區域提供，VH CDR1、CDR2及CDR3序列以及VL CDR1、CDR2及CDR3序列可「經混合及匹配」(亦即，來自不同抗體之CDR可經混合及匹配)。此類「經混合及匹配」之CCR7結合抗體可使用此項技術中已知的結合分析及實例中所述之結合分析(例如ELISA)來測試。當VH CDR序列混合及匹配時，來自特定VH序列之CDR1、CDR2及/或CDR3序列應由結構上類似之CDR序列置換。類似地，當VL CDR序列混合及匹配時，來自特定VL序列之CDR1、CDR2及/或CDR3序列應由結構上類似之CDR序列置換。一般熟習此項技術者將容易地顯而易見，新穎的VH及VL序列可藉由用選自本文中針對本發明之單株抗體所示之CDR序列之結構類似序列取代一或多個VH及/或VL CDR區序列來產生。

因此，在一些實施例中，本發明提供經分離之單株抗體或其抗原結合區域，其包含重鏈CDR1，其包含選由以下組成之群自之胺基酸序列：SEQ ID NO:1、4、7、10、33、36、39、42、65、68、71、74、596、599、602及605；重鏈CDR2，其包含選自由以下組成之群之胺基酸序列：SEQ ID NO:2、5、8、11、34、37、40、43、66、69、72、75、597、600、603及606；重鏈CDR3，其包含選自由以下組成之群之胺基酸序列：SEQ ID NO:3、6、9、12、35、38、41、44、67、70、73、76、598、601、604及607；輕鏈CDR1，其包含選自由以下組成之群之胺基酸序列：SEQ ID NO:17、20、23、26、49、52、55、58、81、84、87、90、612、615、618及621；輕鏈CDR2，其包含選自由以下組成之群之胺基酸序列：SEQ ID NO:18、21、24、27、50、53、56、59、82、85、88、91、613、616、619及622；以及輕鏈CDR3，其包含選自由以下組成之群之胺基酸序列：SEQ ID NO:19、22、25、28、51、54、57、60、

83、86、89、92、614、617、620及623；其中抗體特異性結合CCR7。

在特定實施例中，特異性結合於CCR7之抗體或抗體片段(例如抗原結合片段)包含SEQ ID NO:1之重鏈CDR1；SEQ ID NO:2之重鏈CDR2；SEQ ID NO:3之重鏈CDR3；SEQ ID NO:17之輕鏈CDR1；SEQ ID NO:18之輕鏈CDR2；及SEQ ID NO:19之輕鏈CDR3。

在特定實施例中，特異性結合於CCR7之抗體或抗體片段(例如抗原結合片段)包含SEQ ID NO:4之重鏈CDR1；SEQ ID NO:5之重鏈CDR2；SEQ ID NO:6之重鏈CDR3；SEQ ID NO:20之輕鏈CDR1；SEQ ID NO:21之輕鏈CDR2；及SEQ ID NO:22之輕鏈CDR3。

在特定實施例中，，特異性結合於CCR7志抗體或抗體片段(例如抗原結合片段)包含SEQ ID NO:7之重鏈CDR1；SEQ ID NO:8之重鏈CDR2；SEQ ID NO:9之重鏈CDR3；SEQ ID NO:23之輕鏈CDR1；SEQ ID NO:24之輕鏈CDR2；及SEQ ID NO:25之輕鏈CDR3。

在特定實施例中，特異性結合於CCR7之抗體或抗體片段(例如抗原結合片段)包含SEQ ID NO:10之重鏈CDR1；SEQ ID NO:11之重鏈CDR2；SEQ ID NO:12之重鏈CDR3；SEQ ID NO:26之輕鏈CDR1；SEQ ID NO:27之輕鏈CDR2；及SEQ ID NO:28之輕鏈CDR3。

在特定實施例中，特異性結合於CCR7之抗體或抗體片段(例如抗原結合片段)包含SEQ ID NO:33之重鏈CDR1；SEQ ID NO:34之重鏈CDR2；SEQ ID NO:35之重鏈CDR3；SEQ ID NO:49之輕鏈CDR1；SEQ ID NO:50之輕鏈CDR2；及SEQ ID NO:51之輕鏈CDR3。

在特定實施例中，特異性結合於CCR7之抗體或抗體片段(例如抗原結合片段)包含SEQ ID NO:36之重鏈CDR1；SEQ ID NO:37之重鏈

CDR2；SEQ ID NO:38之重鏈CDR3；SEQ ID NO:52之輕鏈CDR1；SEQ ID NO:53之輕鏈CDR2；及SEQ ID NO:54之輕鏈CDR3。

在特定實施例中，特異性結合於CCR7之抗體或抗體片段(例如抗原結合片段)包含SEQ ID NO:39之重鏈CDR1；SEQ ID NO:40之重鏈CDR2；SEQ ID NO:41之重鏈CDR3；SEQ ID NO:55之輕鏈CDR1；SEQ ID NO:56之輕鏈CDR2；及SEQ ID NO:57之輕鏈CDR3。

在特定實施例中，特異性結合於CCR7之抗體或抗體片段(例如抗原結合片段)包含SEQ ID NO:42之重鏈CDR1；SEQ ID NO:43之重鏈CDR2；SEQ ID NO:44之重鏈CDR3；SEQ ID NO:58之輕鏈CDR1；SEQ ID NO:59之輕鏈CDR2；及SEQ ID NO:60之輕鏈CDR3。

在特定實施例中，特異性結合於CCR7之抗體或抗體片段(例如抗原結合片段)包含SEQ ID NO:65之重鏈CDR1；SEQ ID NO:66之重鏈CDR2；SEQ ID NO:67之重鏈CDR3；SEQ ID NO:81之輕鏈CDR1；SEQ ID NO:82之輕鏈CDR2；及SEQ ID NO:83之輕鏈CDR3。

在特定實施例中，特異性結合於CCR7之抗體或抗體片段(例如抗原結合片段)包含SEQ ID NO:68之重鏈CDR1；SEQ ID NO:69之重鏈CDR2；SEQ ID NO:70之重鏈CDR3；SEQ ID NO:84之輕鏈CDR1；SEQ ID NO:85之輕鏈CDR2；及SEQ ID NO:86之輕鏈CDR3。

在特定實施例中，特異性結合於CCR7之抗體或抗體片段(例如抗原結合片段)包含SEQ ID NO:71之重鏈CDR1；SEQ ID NO:72之重鏈CDR2；SEQ ID NO:73之重鏈CDR3；SEQ ID NO:87之輕鏈CDR1；SEQ ID NO:88之輕鏈CDR2；及SEQ ID NO:89之輕鏈CDR3。

在特定實施例中，特異性結合於CCR7之抗體或抗體片段(例如抗原

結合片段)包含SEQ ID NO:74之重鏈CDR1；SEQ ID NO:75之重鏈CDR2；SEQ ID NO:76之重鏈CDR3；SEQ ID NO:90之輕鏈CDR1；SEQ ID NO:91之輕鏈CDR2；及SEQ ID NO:92之輕鏈CDR3。

在特定實施例中，特異性結合於CCR7之抗體或抗體片段(例如抗原結合片段)包含重鏈可變區，其包含SEQ ID NO:596之HCDR1、SEQ ID NO:597之HCDR2及SEQ ID NO:598之HCDR3；及輕鏈可變區，其包含SEQ ID NO:612之LCDR1、SEQ ID NO:613之LCDR2及SEQ ID NO:614之LCDR3。

在特定實施例中，特異性結合於CCR7之抗體或抗體片段(例如抗原結合片段)包含重鏈可變區，其包含SEQ ID NO:599之HCDR1、SEQ ID NO:600之HCDR2及SEQ ID NO:601之HCDR3；及輕鏈可變區，其包含SEQ ID NO:615之LCDR1、SEQ ID NO:616之LCDR2及SEQ ID NO:617之LCDR3。

在特定實施例中，特異性結合於CCR7之抗體或抗體片段(例如抗原結合片段)包含重鏈可變區，其包含SEQ ID NO:602之HCDR1、SEQ ID NO:603之HCDR2及SEQ ID NO:604之HCDR3；及輕鏈可變區，其包含SEQ ID NO:618之LCDR1、SEQ ID NO:619之LCDR2及SEQ ID NO:620之LCDR3。

在特定實施例中，特異性結合於CCR7之抗體或抗體片段(例如抗原結合片段)包含重鏈可變區，其包含SEQ ID NO:605之HCDR1、SEQ ID NO:606之HCDR2及SEQ ID NO:607之HCDR3；及輕鏈可變區，其包含SEQ ID NO:621之LCDR1、SEQ ID NO:622之LCDR2及SEQ ID NO:623之LCDR3。

在特定實施例中，特異性結合於CCR7之抗體或抗體片段(例如抗原結合片段)包含有包含SEQ ID NO:13之胺基酸序列之重鏈可變區(VH)，及包含SEQ ID NO:29之胺基酸序列之輕鏈可變區(VL)。

在特定實施例中，特異性結合於CCR7之抗體或抗體片段(例如抗原結合片段)包含有包含SEQ ID NO:45之胺基酸序列之重鏈可變區(VH)，及包含SEQ ID NO:61之胺基酸序列之輕鏈可變區(VL)。

在特定實施例中，特異性結合於CCR7之抗體或抗體片段(例如抗原結合片段)包含有包含SEQ ID NO:77之胺基酸序列之重鏈可變區(VH)，及包含SEQ ID NO:93之胺基酸序列之輕鏈可變區(VL)。

在特定實施例中，特異性結合於CCR7之抗體或抗體片段(例如抗原結合片段)包含有包含SEQ ID NO:608之胺基酸序列之重鏈可變區(VH)，及包含SEQ ID NO:624之胺基酸序列之輕鏈可變區(VL)。

在特定實施例中，特異性結合於CCR7之抗體或抗體片段(例如抗原結合片段)包含有包含SEQ ID NO:15之胺基酸序列之重鏈，及包含SEQ ID NO:31之胺基酸序列之輕鏈。

在特定實施例中，特異性結合於CCR7之抗體或抗體片段(例如抗原結合片段)包含有包含SEQ ID NO:47之胺基酸序列之重鏈，及包含SEQ ID NO:63之胺基酸序列之輕鏈。

在特定實施例中，特異性結合於CCR7之抗體或抗體片段(例如抗原結合片段)包含有包含SEQ ID NO:79之胺基酸序列之重鏈，及包含SEQ ID NO:95之胺基酸序列之輕鏈。

在特定實施例中，特異性結合於CCR7之抗體或抗體片段(例如抗原結合片段)包含有包含SEQ ID NO:610之胺基酸序列之重鏈，及包含SEQ

ID NO:626之胺基酸序列之輕鏈。

在某些實施例中，特異性結合於CCR7之抗體為表1及4中描述之抗體或抗體片段(例如抗原結合片段)。

1. 鑑別抗原決定基及結合於相同抗原決定基之抗體

本發明亦提供與表1及4中描述之抗CCR7抗體特異性結合於相同抗原決定基或與表1及4中描述之抗體競爭之抗體及抗體片段(例如抗原結合片段)。因此，其他抗體及抗體片段(例如抗原結合片段)可在CCR7結合分析中基於其與本發明之其他抗體之交叉競爭(例如以統計顯著方式競爭性抑制本發明之其他抗體之結合)的能力來鑑別，例如經由BIACORE或熟習此項技術者已知用於量測結合之分析。測試抗體抑制本發明之抗體及抗體片段(例如抗原結合片段)結合於CCR7 (例如人類CCR7)的能力表明，測試抗體可與該抗體或抗體片段(例如抗原結合片段)競爭結合於CCR7；根據非限制性理論，此類抗體可與其所競爭之抗體或抗體片段(例如抗原結合片段)結合於CCR7蛋白質上之相同或相關(例如結構上類似或空間上鄰近或重疊)的抗原決定基。在某些實施例中，與表1及4中描述之抗體或抗體片段(例如抗原結合片段)結合於CCR7上之相同抗原決定基之抗體為人類或人類化單株抗體。此類人類或人類化單株抗體可如本文中所描述製備及分離。

2. Fc區之構架之進一步改變

本發明之免疫結合物可包含經修飾之抗體或其抗原結合片段，其進一步包含對VH及/或VL內構架殘基之修飾例如以改良抗體之特性。在一些實施例中，進行構架修飾以降低抗體之免疫原性。舉例而言，一種方法為使一或多個構架殘基「回復突變」成相應生殖系序列。更特定言之，已

進行體細胞突變之抗體可含有不同於獲得抗體之生殖系序列的構架殘基。此類殘基可藉由比較抗體構架序列與衍生抗體之生殖系序列來識別。為使構架區序列恢復其生殖系構型，體細胞突變可藉由例如定點突變誘發來「回復突變」成生殖系序列。此類「回復突變」抗體亦意欲由本發明涵蓋。

構架修飾之另一類型涉及使構架區內，或甚至一或多個CDR區內之一或多個殘基突變，以移除T細胞抗原決定基，藉此降低抗體之潛在免疫原性。此方法亦稱為「去免疫」，且進一步詳細描述於Carr等人之美國專利公開案第20030153043號中。

此外或替代在構架或CDR區域內進行修飾，本發明之抗體可經工程改造以包括Fc區內之修飾，通常用於改變抗體之一或多種功能特性，諸如血清半衰期、補體結合、Fc受體結合及/或抗原依賴性細胞毒性(ADCC)。此外，本發明之抗體可經化學修飾(例如，可將一或多個化學部分連接至抗體)，或經修飾以改變其糖基化，再改變該抗體之一個多種功能特性。此等實施例中之每一者進一步詳細描述於下文中。

在一個實施例中，CH1之鉸鏈區經修飾使得鉸鏈區中之半胱胺酸殘基之數目改變，例如增加或減少。此方法進一步描述於Bodmer等人之美國專利案第5,677,425號中。CH1之鉸鏈區中之半胱胺酸殘基之數目經改變以例如促進輕鏈與重鏈組裝或提高或降低抗體之穩定性。

在一些實施例中，本文中所揭示之抗體或抗體片段包括經修飾或經工程改造之胺基酸殘基，例如一或多個半胱胺酸殘基，如用於與藥物部分之結合之位點(Junutula JR等人: Nat Biotechnol 2008, 26:925-932)。在一個實施例中，本發明提供經修飾之抗體或抗體片段，其包含在本文中所描

述之位置處用半胱胺酸進行之一或多個胺基酸之取代。用於半胱胺酸取代之位點位於抗體或抗體片段之恆定區中且因此適用於多種抗體或抗體片段，且位點經選擇以提供穩定及均質的結合物。經修飾之抗體或片段可具有一個、兩個或更多個半胱胺酸取代，且此等取代可與如本文中所描述之其他修飾及結合方法組合使用。用於在抗體之特異性位置插入半胱胺酸之方法為此項技術中已知的，參見例如Lyons等人, (1990) Protein Eng., 3:703-708、WO 2011/005481、WO 2014/124316、WO 2015/138615。在某些實施例中，經修飾之抗體包含在選自以下之其恆定區內用半胱胺酸進行之一或多個胺基酸之取代：抗體之重鏈之位置117、119、121、124、139、152、153、155、157、164、169、171、174、189、191、195、197、205、207、246、258、269、274、286、288、290、292、293、320、322、326、333、334、335、337、344、355、360、375、382、390、392、398、400及422，且其中該等位置係根據EU系統編號。在一些實施例中，經修飾之抗體或抗體片段包含在選自以下之其恆定區內用半胱胺酸進行之一或多個胺基酸之取代：抗體或抗體片段之輕鏈之位置107、108、109、114、129、142、143、145、152、154、156、159、161、165、168、169、170、182、183、197、199及203，其中該等位置係根據EU系統編號，且其中輕鏈為人類κ輕鏈。在某些實施例中，經修飾之抗體或其抗體片段包含在其恆定區內用半胱胺酸進行之兩個或更多個胺基酸之取代之組合，其中該等組合包含在抗體重鏈之位置375、抗體重鏈之位置152、抗體重鏈之位置360或抗體輕鏈之位置107處之取代，且其中該等位置係根據EU系統編號。在某些實施例中，經修飾之抗體或其抗體片段包含在其恆定區內用半胱胺酸進行之一個胺基酸之取代，其中該取代

為抗體重鏈之位置375、抗體重鏈之位置152、抗體重鏈之位置360、抗體輕鏈之位置107、抗體輕鏈之位置165或抗體輕鏈之位置159，且其中該等位置係根據EU系統編號，且其中輕鏈為κ鏈。在特定實施例中，經修飾之抗體或其抗體片段包含在其恆定區內用半胱胺酸進行之兩個胺基酸之取代之組合，其中該等組合包含抗體重鏈之位置375及抗體重鏈之位置152處之取代，其中該等位置係根據EU系統編號。在特定實施例中，經修飾之抗體或其抗體片段包含在抗體重鏈之位置360處用半胱胺酸進行之一個胺基酸之取代，其中該等位置係根據EU系統編號。在其他特定實施例中，經修飾之抗體或其抗體片段包含在抗體輕鏈之位置107處用半胱胺酸進行之一個胺基酸之取代，且其中該等位置係根據EU系統編號，且其中輕鏈為κ鏈。

在其他實施例中，本發明之免疫結合物中適用之抗體或抗體片段(例如抗原結合片段)包括經修飾或經工程改造之抗體，諸如經修飾以引入一或多個其他反應性胺基酸(除半胱胺酸以外)(包括Pcl、吡咯離胺酸肽標籤(諸如S6、A1及ybbR標籤))及非天然胺基酸代替原生序列中之至少一個胺基酸之抗體，因此在抗體或抗原結合片段上提供用於與具有互補反應性之藥物部分或連接子-藥物部分結合之反應性位點。舉例而言，抗體或抗體片段可經修飾以合併Pcl或吡咯離胺酸(W. Ou等人, (2011) PNAS 108 (26), 10437-10442；WO2014124258)或非天然胺基酸(J.Y. Axup等人, Proc Natl Acad Sci U S A, 109 (2012), 第16101-16106頁；關於評述，殘劍C.C. Liu及P.G. Schultz (2010) Annu Rev Biochem 79, 413-444；C.H. Kim等人, (2013) Curr Opin Chem Biol. 17, 412-419)作為用於與藥物結合之位點。類似地，可將用於酶促結合方法之肽標籤引入抗體(Strop P.等

人, Chem Biol. 2013, 20(2):161-7；Rabuka D., Curr Opin Chem Biol. 2010 Dec;14(6):790-6；Rabuka D等人, Nat Protoc. 2012, 7(6):1052-67)。另一實例為使用4'-磷醯基泛醯巯基轉移酶(PPTase)以用於共同輔酶A類似物(WO2013184514)及(Grünewald等人, (2015) Bioconjugate Chem. 26 (12), 2554-62)之結合。用於使此類經修飾或經工程改造之抗體與有效負載或連接子-有效負載組合結合之方法為此項技術中已知的。

在另一實施例中，抗體之Fc鉸鏈區經突變以減少抗體之生物半衰期。更特定言之，將一或多個胺基酸突變引入Fc鉸鏈片段之CH2-CH3域界面區域中，使得抗體對葡萄球菌蛋白質A (SpA)的結合相對於原生Fc鉸鏈域SpA結合而言減弱。此方法進一步詳細描述於Ward等人之美國專利案第6,165,745號中。

在其他實施例中，Fc區藉由用不同胺基酸殘基置換至少一個胺基酸殘基來改變，以改變抗體之效應功能。舉例而言，一或多個胺基酸可經不同胺基酸殘基置換以使得該抗體具有改變之針對效應子配位體的親和力，但保留親本抗體之抗原結合能力。親和力改變之效應子配位體可為例如Fc受體或補體之C1組分。此方法描述於例如Winter等人之美國專利案第5,624,821號及第5,648,260號中。

在另一實施例中，選自胺基酸殘基之一或多個胺基酸可經不同胺基酸殘基置換，以使得抗體具有改變之C1q結合及/或降低或消除之補體依賴性細胞毒性(CDC)。此方法描述於例如Idusogie等人之美國專利案第6,194,551號中。

在另一實施例中，一或多個胺基酸殘基經改變以藉此改變抗體固定補體之能力。此方法描述於例如Bodmer等人之PCT公開案WO 94/29351

中。異型胺基酸殘基亦包括(但不限於) IgG1、IgG2及IgG3子類之重鏈之恆定區以及κ同型之輕鏈之恆定區，如Jefferis等人, MAbs. 1:332-338 (2009)所述。

含有此類突變之抗體融合蛋白複合物介導降低之或不介導抗體依賴性細胞毒性(ADCC)或補體依賴性細胞毒性(CDC)。在一些實施例中，IgG1恆定區之胺基酸殘基L234及L235經取代為A234及A235。在一些實施例中，IgG1恆定區之胺基酸殘基N267取代為A267。在一些實施例中，IgG1恆定區之胺基酸殘基D265及P329取代為A265及A329。在某些實施例中，免疫球蛋白重鏈視情況包含選自以下中之任一者之提供降低之效應功能之突變或突變組合：D265A、P329A、P329G、N297A、D265A/P329A、D265A/N297A、L234/L235A、P329A/L234A/L235A及P329G/L234A/L235A。在特定實施例中，免疫結合物包含免疫球蛋白重鏈，其包含選自以下中之任一者之提供還原之效應功能之突變或突變組合：D265A、P329A、P329G、N297A、D265A/P329A、D265A/N297A、L234/L235A、P329A/L234A/L235A及P329G/L234A/L235A。

在另一實施例中，一或多個胺基酸殘基經改變以藉此改變抗體固定補體之能力。此方法描述於例如Bodmer等人之PCT公開案WO 94/29351中。在特定實施例中，本發明之抗體或其抗原結合片段之一或多個胺基酸由一或多個異型胺基酸殘基置換。異型胺基酸殘基亦包括(但不限於) IgG1、IgG2及IgG3子類之重鏈之恆定區以及κ同型之輕鏈之恆定區，如Jefferis等人, MAbs. 1:332-338 (2009)所述。

在另一實施例中，抗體之糖基化經修飾。舉例而言，可產生去糖基

化抗體(亦即，缺乏糖基化之抗體)。糖基化可經改變以例如提高抗體對「抗原」之親和力。此類碳水化合物修飾可藉由例如改變抗體序列內之一或多個糖基化位點來實現。舉例而言，可進行一或多個胺基酸取代，以消除一或多個可變區構架糖基化位點，藉此消除該位點之糖基化。此類非糖基化可提高抗體對抗原之親和力。此類方法描述於例如Co等人之美國專利案第5,714,350號及第6,350,861號中。

在另一實施例中，抗體經修飾以延長其生物半衰期。可進行多種方法。舉例而言，可引入以下突變中之一或多者：T252L、T254S、T256F，如Ward之美國專利案第6,277,375號中所述。或者，為了延長生物半衰期，可在CH1或CL區域內改變抗體以含有救助受體，其結合獲自IgG之Fc區之CH2域之兩個迴路之抗原決定基，如Presta等人之美國專利案第5,869,046號及第6,121,022號中所描述。

3. 製備CCR7抗體

抗CCR7抗體及其抗體片段(例如抗原結合片段)可藉由此項技術中已知的任何手段製造，包括(但不限於)重組表現、化學合成及抗體四聚體之酶促消化，而全長單株抗體可藉由例如融合瘤或重組製備而獲得。重組表現可來自此項技術中已知之任何適當宿主細胞，例如哺乳動物宿主細胞、細菌宿主細胞、酵母宿主細胞、昆蟲宿主細胞等。

本發明進一步提供編碼本文所述之抗體之聚核苷酸，例如編碼包含如本文所述之互補決定區之重鏈或輕鏈可變區或片段的聚核苷酸。在一些實施例中，編碼重鏈可變區之聚核苷酸與選自由SEQ ID NO:14、46、78及609組成之群之聚核苷酸具有至少85%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%核酸序列一致性。在

一些實施例中，編碼輕鏈可變區之聚核苷酸與選自由SEQ ID NO:30、62、94及625組成之群之聚核苷酸具有至少85%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%核酸序列一致性。

在一些實施例中，編碼重鏈之聚核苷酸與SEQ ID NO:16、48、80或611之聚核苷酸具有至少85%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%核酸序列一致性。在一些實施例中，編碼輕鏈之聚核苷酸與SEQ ID NO:32、64、96或627之聚核苷酸具有至少85%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%核酸序列一致性。

本發明之聚核苷酸僅可編碼抗CCR7抗體之可變區序列。其亦可編碼抗體之可變區與恆定區。一些聚核苷酸序列編碼包含例示性小鼠抗CCR7抗體中之一者的重鏈與輕鏈之可變區的多肽。一些其他聚核苷酸編碼與小鼠抗體中之一者的重鏈及輕鏈之可變區分別實質性一致的兩個多肽區段。

聚核苷酸序列可藉由重新固相DNA合成或藉由編碼抗CCR7抗體或其結合片段之現有序列(例如如以下實例中所述之序列)之PCR突變誘發來產生。核酸之直接化學合成可藉由此項技術中已知之方法實現，諸如Narang等人, Meth. Enzymol. 68:90, 1979之磷酸三酯法；Brown等人, Meth. Enzymol. 68:109, 1979之磷酸二酯法；Beaucage等人, Tetra. Lett., 22:1859, 1981之胺基磷酸二乙酯法；及美國專利案第4,458,066號之固體載體法。藉由PCR向聚核苷酸序列引入突變可如以下文獻中所述進行：例如PCR Technology: Principles and Applications for DNA Amplification, H.A. Erlich (編), Freeman Press, NY, NY, 1992；PCR Protocols: A

Guide to Methods and Applications, Innis等人(編), Academic Press, San Diego, CA, 1990；Mattila等人, Nucleic Acids Res. 19:967, 1991；及Eckert等人, PCR Methods and Applications 1:17, 1991。

本發明亦提供產生上文所述之抗CCR7抗體之表現載體及宿主細胞。多種表現載體可用於表現編碼抗CCR7抗體鏈或結合片段之聚核苷酸。基於病毒之表現載體與非病毒表現載體皆可用於在哺乳動物宿主細胞中產生抗體。非病毒載體及系統包括質體、游離型載體(通常具有用於表現蛋白質或RNA之表現卡匣)及人類人工染色體(參見例如Harrington等人, Nat Genet. 15:345, 1997)。舉例而言，適用於哺乳動物(例如人類)細胞中抗CCR7聚核苷酸及多肽之表現的非病毒載體包括A、B及C、pcDNA^{TM}3.1/His、pEBVHis A、B及C (Invitrogen, San Diego, CA)、MPSV載體及此項技術中已知用於表現其他蛋白質之許多其他載體。適用病毒載體包括基於反轉錄病毒之載體、腺病毒、腺相關病毒、疱疹病毒，基於SV40之載體、乳頭狀瘤病毒、HBP埃-巴二氏病毒(HBP Epstein Barr virus)、牛痘病毒載體及勝利基森林病毒(Semliki Forest virus；SFV)。參見Brent等人, 見上文；Smith, Annu. Rev. Microbiol. 49:807, 1995；及Rosenfeld等人, Cell 68:143, 1992。

表現載體之選擇視欲表現載體之所需宿主細胞而定。通常，表現載體含有可操作地連接至編碼抗CCR7抗體鏈或片段之聚核苷酸的啟動子及其他調節序列(例如強化子)。在一些實施例中，除在誘導條件下以外，使用誘導性啟動子防止所插入之序列之表現。誘導性啟動子包括例如阿拉伯糖、lacZ、金屬硫蛋白啟動子或熱休克啟動子。經轉型之生物體之培養可在使群體不偏向表現產物被宿主細胞良好耐受的非誘導條件下擴增。除啟

動子之外，其他調節要素亦可為抗CCR7抗體鏈或片段之有效表現所需的或所要的。此等元件典型地包括ATG起始密碼子及相鄰的核糖體結合位點或其他序列。此外，表現效率可藉由在使用中包涵對細胞株統合適之強化子來增強(參見例如Scharf等人, Results Probl. Cell Differ. 20:125, 1994；及Bittner等人, Meth. Enzymol., 153:516, 1987)。舉例而言，SV40強化子或CMV強化子可用於增加哺乳動物宿主細胞中之表現。

表現載體亦可提供分泌信號序列位置以與由所插入之抗CCR7抗體序列編碼之多肽形成融合蛋白。更通常，所插入之抗CCR7抗體序列在包括於載體中之前連接至信號序列。接收編碼抗CCR7抗體輕鏈及重鏈可變域之序列所用的載體有時亦編碼恆定區或其一部分。此類載體允許可變區以與恆定區形成之融合蛋白形式表現，籍此引起產生完整抗體或其片段。典型地，此類恆定區為人類恆定區。

含有及表現抗CCR7抗體鏈之宿主細胞可為原核或真核細胞。大腸桿菌(*E. coli*)為一種適用於選殖及表現本發明之聚核苷酸之原核宿主。其他適用的微生物宿主包括桿菌(諸如枯草桿菌(Bacillus subtilis))，及其他腸內菌科(諸如沙門氏菌(Salmonella)、沙雷氏菌(Serratia))，及各種假單胞菌(Pseudomonas)種。在此等原核宿主中，吾人亦可製造表現載體，其典型地含有與宿主細胞相容之表現控制序列(例如複製起點)。此外，將存在任何數目之多種熟知啟動子，諸如乳糖啟動子系統、色胺酸(trp)啟動子系統、β-內醯胺酶啟動子系統或來自噬菌體λ之啟動子系統。啟動子通常視情況與操縱序列一起控制表現，且具有用於起始且完成轉錄及轉譯之核糖體結合位點序列及其類似物。諸如酵母之其他微生物亦可用於表現本發明之抗CCR7多肽。亦可使用昆蟲細胞與桿狀病毒載體之組合。

在一些較佳實施例中，哺乳動物宿主細胞用於表現及產生本發明之抗CCR7多肽。舉例而言，其可為表現內源性免疫球蛋白基因之融合瘤細胞株(例如，如實例中所描述之骨髓瘤融合瘤純系)或具有外源性表現載體之哺乳動物細胞株(例如以下例示之SP2/0骨髓瘤細胞)。此等細胞包括任何正常致死或正常或異常永生之動物或人類細胞。舉例而言，已開發出能夠分泌完整免疫球蛋白之多種適合的宿主細胞株，包括CHO細胞株、各種Cos細胞株、HeLa細胞、骨髓瘤細胞株、經轉型之B細胞及融合瘤。使用哺乳動物組織細胞培養物表現多肽大體上論述於例如Winnacker, From Genes to Clones, VCH Publishers, N.Y., N.Y., 1987中。哺乳動物宿主細胞之表現載體可包括表現控制序列，諸如複製起點、啟動子及強化子(參見例如Queen等人, Immunol. Rev. 89:49-68, 1986)，及必需的處理資訊位點，諸如核糖體結合位點、RNA剪接位點、聚腺苷酸化位點，及轉錄終止子序列。此等表現載體通常含有來源於哺乳動物基因或來源於哺乳動物病毒之啟動子。適合的啟動子可為組成性、細胞類型特異性、階段特異性及/或可調節或可調控的。適用的啟動子包括(但不限於)金屬硫蛋白啟動子、組成性腺病毒主要晚期啟動子、地塞米松(dexamethasone)誘導性MMTV啟動子、SV40啟動子、MRP polIII啟動子、組成性MPSV啟動子、四環素(tetracycline)誘導性CMV啟動子(諸如人類即刻早期CMV啟動子)、組成性CMV啟動子及此項技術中已知之啟動子-強化子組合。

用於引入含有相關聚核苷酸序列之表現載體之方法視細胞宿主之類型而變化。舉例而言，氯化鈣轉染通常用於原核細胞，而磷酸鈣處理或電致孔可用於其他細胞宿主(通常參見Sambrook等人, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 第4版)。其他方法包括例如電致孔、磷酸鈣處理、脂

質體介導之轉型、注射及顯微注射、衝擊法、病毒顆粒(virosome)、免疫脂質體、聚陽離子:核酸結合物、裸DNA、人工病毒粒子、與疱疹病毒結構蛋白VP22融合(Elliot及O'Hare, Cell 88:223, 1997)、DNA之藥劑增強性吸收，及離體轉導。就長期高產量生產重組型蛋白質而言，通常需要穩定的表現。舉例而言，穩定表現抗CCR7抗體鏈或結合片段之細胞株可使用本發明之表現載體製備，其含有複製之病毒來源或內源性表現要素及可選標記基因。在引入載體之後，可允許細胞在豐富培養基中生長1-2天，隨後將其與選擇性培養基交換。可選標記之目的為向選擇賦予抵抗性，且其存在使得在選擇性培養基中成功表現所引入之序列的細胞生長。抗性、穩定轉染之細胞可使用適於該細胞類型之組織培養技術增殖。

治療用途

本發明之抗體、抗體片段(例如抗原結合片段)及抗體藥物結合物適用於多種應用，包括(但不限於)治療或預防癌症，諸如實體癌症或血紅素惡性病。在某些實施例中，本發明之抗體、抗體片段(例如抗原結合片段)及抗體藥物結合物適用於抑制腫瘤生長、誘導分化、減小腫瘤體積及/或降低腫瘤之致瘤性。使用方法可為活體外、離體或活體內方法。

在一個態樣中，本發明之抗體、抗體片段(例如抗原結合片段)及抗體藥物結合物適用於偵測生物樣品中存在CCR7。如本文中所使用，術語「偵測」涵蓋定量或定性偵測。在某些實施例中，生物樣品包含細胞或組織。在某些實施例中，此類組織包括相對於其他組織以較高含量表現CCR7的正常及/或癌性組織。

在一個態樣中，本發明提供偵測生物樣品中存在CCR7之方法。在某些實施例中，方法包含在允許抗體結合於抗原的條件下使生物樣品與抗

CCR7抗體接觸及偵測抗體與抗原之間是否形成複合物。

在一個態樣中，本發明提供診斷與CCR7之表現增加相關聯之病症之方法。在某些實施例中，該方法包含使測試細胞與抗CCR7抗體接觸；藉由偵測抗CCR7抗體與CCR7抗原之結合來測定測試細胞上CCR7之表現量(定量或定性)；及比較測試細胞中CCR7之表現量與對照性細胞(例如與測試細胞具有相同組織來源之正常細胞，或以與此類正常細胞類似之量表現CCR7之細胞)上CCR7之表現量，其中與對照性細胞相比，測試細胞上之高CCR7表現量指示存在與CCR7之表現增加相關聯之病症。在某些實施例中，自懷疑患有與CCR7之表現增加相關聯之病症的個體獲得測試細胞。在某些實施例中，病症為細胞增殖性病症，諸如癌症或腫瘤。在某些實施例中，該方法包含量測測試細胞中CCR7基因之複本數。

在某些實施例中，診斷或偵測之方法(諸如上述方法)包含偵測抗CCR7抗體與表現於細胞表面上或自在表面上表現CCR7之細胞獲得之膜製劑中之CCR7之結合。用於偵測抗CCR7抗體對表現於細胞表面上之CCR7之結合的例示性分析為「FACS」分析。

某些其他方法可用於偵測抗CCR7抗體與CCR7之結合。此類方法包括(但不限於)此項技術中熟知的抗原結合分析，諸如西方墨點法(Western blots)、放射免疫分析、ELISA (酶聯免疫吸附分析)、「夾心」免疫分析、免疫沈澱分析、螢光免疫分析、蛋白質A免疫分析及免疫組織化學(IHC)。

在某些實施例中，標記抗CCR7抗體。標記包括(但不限於)直接偵測之標記或部分(諸如螢光、發色、電子緻密、化學發光及放射性標記)，以及例如經由酶促反應或分子相互作用間接偵測之部分(諸如酶或配位體)。

在某些實施例中，在不可溶基質上固定抗CCR7抗體。固定需要分離抗CCR7抗體與在溶液中保持游離之任何CCR7蛋白質。此習知地如下達成：在分析程序之前，藉由吸附於水不溶性基質或表面(Bennich等人，美國專利案第3,720,760號)或藉由共價偶合(例如使用戊二醛交聯)而使抗CCR7抗體不溶解，或在抗CCR7抗體與CCR7蛋白質之間形成複合物之後，藉由例如免疫沈澱而使抗CCR7抗體不溶解。

替代或除抗CCR7抗體之外，可使用本發明之免疫結合物進行任一種上述診斷或偵測之實施例。

在一個實施例中，本發明提供治療或預防疾病之方法，其包含向患者投與本發明之抗體、抗體片段(例如抗原結合片段)或抗體藥物結合物。本發明亦提供本發明之抗體、抗體片段(例如抗原結合片段)或抗體藥物結合物之用途，其係用於治療或預防患者中之疾病。在一些實施例中，本發明提供本發明之抗體、抗體片段(例如抗原結合片段)抗體藥物結合物，其用於治療或預防患者中之疾病。在其它實施例中，本發明提供本發明之抗體、抗體片段(例如抗原結合片段)或抗體藥物結合物之用途，其係用於製造用以治療或預防患者中之疾病之藥劑。

在某些實施例中，用本發明之抗體、抗體片段(例如抗原結合片段)及抗體藥物結合物治療之疾病為癌症。在某些實施例中，癌症由本發明之抗體、抗體片段(例如抗原結合片段)及抗體藥物結合物結合之CCR7表現細胞表徵。在某些實施例中，癌症由與健康患者相比，CCR7之表現增加表徵。在一些實施例中，CCR7之表現可藉由CCR7 RNA之增加量測。在其他實施例中，癌症由CCR7之DNA複本數之增加表徵。其他量測或測定CCR7表現量之方法為熟習此項技術者已知的。可治療及/或預防之疾病之

實例包括(但不限於)慢性淋巴球性白血病(CLL)；周邊T細胞淋巴瘤(PTCL)，諸如成年人T細胞白血病/淋巴瘤(ATLL)及多形性大細胞淋巴瘤(ALCL)；非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)，諸如套細胞淋巴瘤(MCL)、伯基特氏淋巴瘤及彌漫性大型B細胞淋巴瘤(DLBCL)；胃癌；非小細胞肺癌；小細胞肺癌；頭頸癌；鼻咽癌(NPC)；食道癌；結腸直腸癌；胰臟癌；甲狀腺癌乳癌；腎細胞癌及子宮頸癌。

本發明提供治療或預防癌症之方法，其包含投與治療有效量之本發明之抗體、抗體片段(例如抗原結合片段)或抗體藥物結合物。在某些實施例中，癌症為實體癌症。在某些實施例中，個體為人類。在某些實施例中，癌症為耐藥性癌症及/或復發性癌症。在某些態樣中，舉例而言，耐藥性癌症對酪胺酸激酶抑制劑、EGFR抑制劑、Her2抑制劑、Her3抑制劑、IGFR抑制劑及Met抑制劑具有抗性。

在某些實施例中，本發明提供抑制腫瘤生長之方法，其包含向個體投與治療有效量之本發明之抗體、抗體片段(例如抗原結合片段)或抗體藥物結合物。在某些實施例中，個體為人類。在某些實施例中，個體患有腫瘤或所患腫瘤已移除。在某些實施例中，腫瘤對其他酪胺酸激酶抑制劑具有抗性，包括(但不限於)EGFR抑制劑、Her2抑制劑、Her3抑制劑、IGFR抑制劑及Met抑制劑。

在某些實施例中，腫瘤表現抗CCR7抗體結合之CCR7。在某些實施例中，腫瘤過表現人類CCR7。在某些實施例中，腫瘤具有CCR7基因之複本數增加。

本發明亦提供選擇用本發明之抗體、抗體片段(例如抗原結合片段)或抗體藥物結合物治療之患者之方法，其包含投與治療有效量之該等抗體、

抗體片段(例如抗原結合片段)或抗體藥物結合物。在某些態樣中，該方法包含選擇患有酪胺酸激酶抑制劑耐藥性癌症之患者。在某些態樣中，預期酪胺酸激酶抑制劑耐藥性癌症對EGFR抑制劑、Her2抑制劑、Her3抑制劑、IGFR抑制劑及/或Met抑制劑具有抗性。在某些態樣中，預期耐藥性癌症為Her2耐藥性癌症。在某些態樣中，預期癌症為重新耐藥性癌症，且在其他態樣中，預期癌症為復發性癌症。在本發明之某些態樣中，該等方法包含選擇患有重新耐藥性或復發性癌症之患者及量測CCR7之表現。預期在某些態樣中，復發性癌症或腫瘤最初不為CCR7表現癌症或腫瘤，但在用酪胺酸激酶抑制劑治療之後變成CCR7陽性癌症，其為酪胺酸激酶耐藥性或復發性癌症或腫瘤。

對於疾病之治療或預防，本發明之抗體、抗體片段(例如抗原結合片段)或抗體藥物結合物之適合的劑量取決於各種因素，諸如所治療之疾病之類型、疾病之嚴重度及病程、疾病之反應性、先前療法、患者之臨床病史等。抗體或藥劑可一次性投與或在持續數日至數月的一系列治療期間投與，或直至實現治癒或達成疾病病況之減弱(例如腫瘤尺寸減小)。可由患者體內藥物聚集之量測值計算最佳給藥時程且將視個別抗體、抗體片段(例如抗原結合片段)或抗體藥物結合物之相對效能而變化。治療醫師可根據藥物在體液或組織中之所量測之滯留時間及濃度估算重複給藥率。

組合療法

在某些情況下，本發明之抗體、抗體片段(例如抗原結合片段)或抗體藥結合物係與其他治療劑組合，諸如其他抗癌劑、抗過敏劑、抗噁心劑(或抗嘔吐劑)、疼痛舒解劑、細胞保護劑及其組合。

在一個實施例中，本發明之抗體、抗體片段(例如抗原結合片段)或抗

體藥物結合物以醫藥組合調配物或作為組合療法之給藥方案形式與具有抗癌特性之第二化合物組合。醫藥組合調配物或給藥方案中之第二化合物可與組合中之抗體或免疫結合物具有互補活性，使得其不會不利地彼此影響。舉例而言，本發明之抗體、抗體片段(例如抗原結合片段)或抗體藥物結合物可與(但不限於)化學治療劑、酪胺酸激酶抑制劑、CCR7下游信號傳導路徑抑制劑、IAP抑制劑、Bcl2抑制劑、Mcl1抑制劑及其他CCR7抑制劑組合投與。

如本文中所使用，術語「醫藥組合」係指呈一種單位劑型之固定組合，或非固定組合或分裝部分之套組以用於組合投藥，其中兩種或更多種治療劑可同時獨立地投與或在時間間隔內分別投與，尤其其中此等時間間隔使得組合搭配物展示協作效應，例如協同效應。

術語「組合療法」係指投與兩種或更多種治療劑來治療或預防本發明中所描述之治療性病狀或病症。此類投藥涵蓋此等治療劑以實質上同時之方式，諸如以具有固定比率之活性成分的單一膠囊之形式共同投藥。或者，此類投藥涵蓋各活性成分在多個或單獨容器(例如膠囊、粉末及液體)中共同投藥。粉末及/或液體在投藥之前可復原或稀釋至所需劑量。此外，此類投藥亦涵蓋在大致相同的時間或在不同時間依序使用各類型治療劑。在任一種情況下，治療方案將提供藥物組合在治療或預防本文中所描述之病狀或病症方面的有利作用。

組合療法可提供「協同作用」且證實「協同性」，亦即當活性成分一起使用時所達成之作用大於由分別使用化合物所產生之作用的總和。協同作用可在活性成分如下時獲得：(1)共同調配且以組合、單位劑量調配物形式同時投與或遞送；(2)以單獨調配物形式交替或同時遞送；或(3)藉由

某一其他方案。當以交替療法遞送時，協同作用可在化合物例如藉由在分開的注射器中的不同注射來依序投與或遞送時獲得。一般而言，在交替療法期間，連續，亦即依序投與各活性成分之有效劑量，而在組合療法中，共同投與兩種或更多種活性成分之有效劑量。

考慮用於組合療法之一般化學治療劑包括抗CD20抗體，諸如利妥昔單抗(Rituximab)(Rituxan®)、歐比托珠單抗(Obinutuzumab)(Gazyva®)、奧伐木單抗(Ofatumumab)(Arzerra®)、異貝莫單抗泰澤坦(Ibritumomab tiuxetan)(Zevalin®)及托西莫單抗(tositumomab)；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®)、白消安注射劑(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(Platinol®)、克拉屈濱(cladribine)(Leustatin®)、環磷醯胺(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劑(DepoCyt®)、達卡巴嗪(dacarbazine)(DTIC-Dome®)、放線菌素D(Actinomycin D，Cosmegan)、鹽酸道諾黴素(Cerubidine®)、檸檬酸道諾黴素脂質體注射劑(DaunoXome®)、地塞米松(dexamethasone)、多西他賽(docetaxel)(Taxotere®)、鹽酸阿黴素(doxorubicin hydrochloride)(Adriamycin®、Rubex®)、依託泊苷(etoposide)(Vepesid®)、磷酸氟達拉賓(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)、羥基尿素(Hydrea®)、伊達比星(Idarubicin)(Idamycin®)、異環磷醯胺(IFEX®)、伊立替康(irinotecan)(Camptosar®)、L-天冬醯胺酶(ELSPAR®)、甲醯四氫葉酸鈣、美法侖(melphalan)(Alkeran®)、6-巰基嘌呤(Purinethol®)、甲胺喋呤(Folex®)、米托蒽醌(mitoxantrone)(Novantrone®)、麥羅塔(mylotarg)、太平洋紫杉醇(Taxol®)、菲尼克斯(phoenix)(Yttrium90/MX-DTPA)、噴司他汀(pentostatin)、具有卡莫司汀植入物之聚苯丙生20(polifeprosan 20)(Gliadel®)、強的松(prednisone)、潑尼龍(prednisolone)、檸檬酸他莫昔芬(tamoxifen citrate)(Nolvadex®)、替尼泊苷(teniposide)(Vumon®)、6-硫代鳥嘌呤、噻替派(thiotepa)、替拉紮明(tirapazamine)(Tirazone®)、注射用鹽酸拓朴替康(topotecan hydrochloride)(Hycamptin®)、長春鹼(Velban®)、長春新鹼(Oncovin®)及長春瑞賓(vinorelbine)(Navelbine®)及培美曲塞(pemetrexed)。

在一個態樣中，本發明提供治療或預防癌症之方法，其係藉由向有需要之個體投與本發明之抗體藥物結合物與一或多種酪胺酸激酶抑制劑(包括(但不限於)BTK抑制劑、EGFR抑制劑、Her2抑制劑、Her3抑制劑、IGFR抑制劑及Met抑制劑)之組合。

舉例而言，酪胺酸激酶抑制劑包括(但不限於)依魯替尼(Ibrutinib)(PCI-32765)；鹽酸埃羅替尼(Erlotinib hydrochloride)(Tarceva®)；立尼法尼(Linifanib)(N-[4-(3-胺基-1H-吲唑-4-基)苯基]-N'-(2-氟-5-甲基苯基)脲，亦稱為ABT 869，可自Genentech購

得）；蘋果酸舒尼替尼(Sunitinib malate)(Sutent®)；伯舒替尼(Bosutinib)(4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-甲氧基-7-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基]喹啉-3-甲腈，亦稱為SKI-606，且描述於美國專利案第6,780,996號中)；達沙替尼(Dasatinib)(Sprycel®)；帕佐泮尼(Pazopanib)(Votrient®)；索拉非尼(Sorafenib)(Nexavar®)；紮克替馬(Zactima)(ZD6474)；及伊馬替尼(Imatinib)或甲磺酸伊馬替尼(Gilvec®及Gleevec®)。

表皮生長因子受體(EGFR)抑制劑包括(但不限於)鹽酸埃羅替尼(Tarceva®)、吉非替尼(Gefitnib)(Iressa®)；N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-7-[[(3"S")-四氫-3-呋喃基]氧基]-6-喹唑啉基]-4(二甲基胺基)-2-丁烯醯胺，Tovok®)；凡德他尼(Vandetanib)(Caprelsa®)；拉帕替尼(Lapatinib)(Tykerb®)；(3R,4R)-4-胺基-1-((4-((3-甲氧基苯基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)甲基)哌啶-3-醇(BMS690514)；二鹽酸卡奈替尼(Canertinib dihydrochloride)(CI-1033)；6-[4-[(4-乙基-1-哌嗪基)甲基]苯基]-N-[(1R)-1-苯基乙基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(AEE788，CAS 497839-62-0)；木利替尼(Mubritinib)(TAK165)；培利替尼(Pelitinib)(EKB569)；阿法替尼(Afatinib)(BIBW2992)；來那替尼(Neratinib)(HKI-272)；N-[4-[[1-[(3-氟苯基)甲基]-1H-吲唑-5-基]胺基]-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基]-胺基甲酸(3S)-3-嗎啉基甲基酯(BMS599626)；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)；及4-[4-[[(1R)-1-苯基乙基]胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-酚(PKI166，CAS 187724-61-4)。

EGFR抗體包括(但不限於)西妥昔單抗(Cetuximab)(Erbitux®)；帕尼單抗(Panitumumab)(Vectibix®)；馬妥珠單抗(Matuzumab)(EMD-72000)；尼妥珠單抗(Nimotuzumab)(hR3)；紮魯姆單抗(Zalutumumab)；TheraCIM h-R3；MDX0447 (CAS 339151-96 -1)；及ch806 (mAb-806，CAS 946414-09-1)。

人類表皮生長因子受體2 (HER2受體)(亦稱為Neu、ErbB-2、CD340或p185)抑制劑包括(但不限於)曲妥珠單抗(Trastuzumab)(Herceptin®)；帕妥珠單抗(Pertuzumab)(Omnitarg®)；曲妥珠單抗恩他新(trastuzumab emtansine)(Kadcyla®)；來那替尼(Neratinib)(HKI-272，(2E)-N-[4-[[3-氯-4-[(吡啶-2-基)甲氧基]苯基]胺基]-3-氰基-7-乙氧基喹啉-6-基]-4-(二甲基胺基)丁-2-烯醯胺，且描述於PCT公開案第WO 05/028443號中)；拉帕替尼或二甲苯磺酸拉帕替尼(Tykerb®)；(3R,4R)-4-胺基-1-((4-((3-甲氧基苯基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)甲基)哌啶-3-醇(BMS690514)；(2E)-N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-7-[[(3S)-四氫-3-呋喃基]氧基]-6-喹唑啉基]-4-(二甲基胺基)-2-丁烯醯胺(BIBW-2992，CAS 850140-72-6)；N-[4-[[1-[(3-氟苯基)甲基]-1H-吲唑-5-基]胺基]-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基]-胺基甲酸(3S)-3-嗎啉基甲基酯(BMS 599626，CAS 714971-09-2)；二鹽酸卡奈替尼(PD183805或CI-1033)；及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)。

HER3抑制劑包括(但不限於)LJM716、MM-121、AMG-888、RG7116、REGN-1400、AV-203、MP-RM-1、MM-111及MEHD-7945A。

MET抑制劑包括(但不限於)卡博替尼(Cabozantinib)(XL184，CAS 849217-68-1)；弗雷替尼(Foretinib)(GSK1363089，先前為XL880，CAS 849217-64-7)；提瓦替尼(Tivantinib)(ARQ197，CAS 1000873-98-2)；1-(2-羥基-2-甲基丙基)-*N*-(5-(7-甲氧基喹啉-4-基氧基)吡啶-2-基)-5-甲基-3-側氧基-2-苯基-2,3-二氫-1H-吡唑-4-甲醯胺(AMG 458)；克卓替尼(Cryzotinib)(Xalkori®，PF-02341066)；(3Z)-5-(2,3-二氫-1H-吲哚-1-基磺醯基)-3-({3,5-二甲基-4-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]-1H-吡咯-2-基}亞甲基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(SU11271)；(3Z)-N-(3-氯苯基)-3-({3,5-二甲基-4-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]-1H-吡咯-2-基}亞甲基)-N-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-磺醯胺(SU11274)；(3Z)-N-(3-氯苯基)-3-{[3,5-二甲基-4-(3-嗎啉-4-基丙基)-1H-吡咯-2-基]亞甲基}-N-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-磺醯胺(SU11606)；6-[二氟[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-三唑并[4,3-b]噠嗪-3-基]甲基]-喹啉(JNJ38877605，CAS 943540-75-8)；2-[4-[1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基]-1H-吡唑-1-基]乙醇(PF04217903，CAS 956905-27-4)；N-((2R)-1,4-二噁烷-2-基甲基)-N-甲基-N'-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-側氧基-5H-苯并[4,5]環庚并[1,2-b]吡啶-7-基]磺醯胺(MK2461，CAS 917879-39-1)；6-[[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-三唑并[4,3-b]噠嗪-3-基]硫基]-喹啉(SGX523，CAS 1022150-57-7)；及(3Z)-5-[[(2,6-二氯苯基)甲基]磺醯基]-3-[[3,5-二甲基-4-[[(2R)-2-(1-吡咯啶基甲基)-1-吡咯啶基]羰基]-1H-吡咯-2-基]亞甲基]-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(PHA665752，CAS 477575-56-7)。

IGF1R抑制劑包括(但不限於) BMS-754807、XL-228、OSI-906、GSK0904529A、A-928605、AXL1717、KW-2450、MK0646、

AMG479、IMCA12、MEDI-573及BI836845。關於評述，參見例如Yee, JNCI, 104; 975 (2012)。

在另一態樣中，本發明提供治療或預防癌症之方法，其係藉由向有需要之個體投與本發明之抗體藥物結合物與一或多種CCR7下游信號傳導路徑抑制劑(包括(但不限於)β-抑制蛋白抑制劑、GRK抑制劑、MAPK抑制劑、PI3K抑制劑、JAK抑制劑等)之組合。

舉例而言，磷酸肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑包括(但不限於)艾德斯布(Idelalisib)(Zydelig、GS-1101、Cal-101)、4-[2-(1H-吲唑-4-基)-6-[[4-(甲磺醯基)哌嗪-1-基]甲基]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基]嗎啉(亦稱為GDC 0941且描述於PCT公開案第WO 09/036082號及第WO 09/055730號中)；2-甲基-2-[4-[3-甲基-2-側氧-8-(喹啉-3-基)-2,3-二氫咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]苯基]丙腈(亦稱為BEZ 235或NVP-BEZ 235，且描述於PCT公開案第WO 06/122806號中)；4-(三氟甲基)-5-(2,6-二嗎啉基嘧啶-4-基)吡啶-2-胺(亦稱為BKM120或NVP-BKM120，且描述於PCT公開案第WO2007/084786號中)；陶紮色替(Tozasertib)(VX680或MK-0457，CAS 639089-54-6)；(5Z)-5-[[4-(4-吡啶基)-6-喹啉基]亞甲基]-2,4-噻唑啶二酮(GSK1059615，CAS 958852-01-2)；(1E,4S,4aR,5R,6aS,9aR)-5-(乙醯氧基)-1-[(二-2-丙烯基胺基)亞甲基]-4,4a,5,6,6a,8,9,9a--八氫-11-羥基-4-(甲氧基甲基)-4a,6a-二甲基-環戊二烯并[5,6]萘并[1,2-c]哌喃-2,7,10(1H)-三酮(PX866，CAS 502632-66-8)；及8-苯基-2-(嗎啉-4-基)-吭烯-4-酮(LY294002，CAS 154447-36-6)。

在另一態樣中，本發明提供治療或預防癌症之方法，其係藉由向有需要之個體投與本發明之抗體藥物結合物與一或多種促細胞凋亡劑(包括

(但不限於)IAP抑制劑、Bcl2抑制劑、MCl1抑制劑、Trail藥劑、Chk抑制劑)之組合。

舉例而言，IAP抑制劑包括(但不限於)LCL161、GDC-0917、AEG-35156、AT406及TL32711。IAP抑制劑之其他實例包括(但不限於)WO04/005284、WO 04/007529、WO 05/097791、WO 05/069894、WO 05/069888、WO 05/094818、US2006/0014700、US2006/0025347、WO 06/069063、WO 06/010118、WO 06/017295及WO 08/134679中揭示之抑制劑，其皆以引用之方式併入本文中。

BCL-2抑制劑包括(但不限於)維奈托克(Venetoclax)(亦稱為GDC-0199、ABT-199、RG7601)；4-[4-[[2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基-1-環己-1-基]甲基]-1-哌嗪基]-N-[[4-[[(1R)-3-(4-嗎啉基)-1-[(苯硫基)甲基]丙基]胺基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基]磺醯基]苯甲醯胺(亦稱為ABT-263且描述於PCT公開案第WO 09/155386號中)；替曲卡星A (Tetrocarcin A)；抗黴素(Antimycin)；棉籽醇((-)BL-193)；奧巴克拉(Obatoclax)；乙基-2-胺基-6-環戊基-4-(1-氰基-2-乙氧基-2-側氧基乙基)-4H色酮-3-甲酸酯(HA14-1)；奧利默森(Oblimersen)(G3139，Genasense®)；Bak BH3肽；(-)-棉籽醇乙酸(AT-101)；4-[4-[(4'-氯[1,1'-聯苯]-2-基)甲基]-1-哌嗪基]-N-[[4-[[(1**R**)-3-(二甲基胺基)-1-[(苯硫基)甲基]丙基]胺基]-3-硝基苯基]磺醯基]-苯甲醯胺(ABT-737，CAS 852808-04-9)；及納維克拉斯(Navitoclax)(ABT-263，CAS 923564-51-6)。

促細胞凋亡受體促效劑(PARAs)包括DR4 (TRAILR1)及DR5 (TRAILR2)，包括(但不限於)杜拉樂明(Dulanermin)(AMG-951，RhApo2L/TRAIL)；馬帕木單抗(Mapatumumab)(HRS-ETR1，CAS

658052-09-6)；來沙木單抗(Lexatumumab)(HGS-ETR2，CAS 845816-02-6)；阿撲單抗(Apomab)(Apomab®)；康納木單抗(Conatumumab)(AMG655，CAS 896731-82-1)；及替加珠單抗(Tigatuzumab)(CS1008，CAS 946415-34-5，可自Daiichi Sankyo購得)。

檢查點激酶(CHK)抑制劑包括(但不限於)7-羥基星孢菌素(UCN-01)；6-溴-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(3*R*)-3-哌啶基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-胺(SCH900776，CAS 891494-63-6)；5-(3-氟苯基)-3-脲基噻吩-2-甲酸N-[(S)-哌啶-3-基]醯胺(AZD7762，CAS 860352-01-8)；4-[((3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基)胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯喹啉-2(1H)-酮(CHIR 124，CAS 405168-58-3)；7-胺基放線菌素D (7-AAD)、異格魯醯胺(Isogranulatimide)、去溴已炔二醇；N-[5-溴-4-甲基-2-[(2S)-2-嗎啉基甲氧基]-苯基]-N'-(5-甲基-2-吡嗪基)脲(LY2603618，CAS 911222-45-2)；蘿蔔硫素(Sulforaphane)(CAS 4478-93-7，異硫氰酸4-甲基亞磺醯基丁酯)；9,10,11,12-四氫-9,12-環氧化物-1H-二吲哚并[1,2,3-*fg*:3',2',1'-*kl*]吡咯并[3,4-*i*][1,6]苯并二吖啐-1,3(2H)-二酮(SB-218078，CAS 135897-06-2)；及TAT-S216A (YGRKKRRQRRRLYRSPAMPENL (SEQ ID NO:629))及CBP501 ((d-Bpa)sws(d-Phe-F5)(d-Cha)rrrqrr)。

在另一實施例中，本發明提供治療或預防癌症之方法，其係藉由向有需要之個體投與本發明之抗體藥物結合物與一或多種免疫調節劑(例如以下中之一或多者：共刺激分子之活化因子或免疫檢查點分子之抑制劑)。

在某些實施例中，免疫調節劑為共刺激分子之活化因子。在一個實

施例中，共刺激分子之促效劑選自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、STING或CD83配位體之促效劑(例如促效抗體或其抗原結合片段，或可溶性融合物)。

在某些實施例中，免疫調節劑為免疫檢查點分子之抑制劑。在一個實施例中，免疫調節劑為PD-1、PD-L1、PD-L2、CTLA4、TIM3、LAG3、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4及/或TGFRβ之抑制劑。在一個實施例中，免疫檢查點分子抑制劑抑制PD-1、PD-L1、LAG-3、TIM-3或CTLA4，或其任何組合。術語「抑制」或「抑制劑」包括既定分子之某一參數(例如活性)降低，例如免疫檢查點抑制劑。舉例而言，此術語包括抑制活性(例如PD-1或PD-L1活性)達至少5%、10%、20%、30%、40%、50%或更高。因此，抑制無需為100%。

抑制性分子之抑制可以DNA、RNA或蛋白質位準進行。在一些實施例中，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多肽，例如可溶性配位體(例如PD-1-Ig或CTLA -4 Ig)，或抗體或其抗原結合片段，其結合於抑制性分子；例如抗體或其片段(在本文中亦稱為「抗體分子」)，其結合於PD-1、PD-L1、PD-L2、CTLA4、TIM3、LAG3、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4及/或TGFRβ，或其組合。

在一個實施例中，抗體分子為完全抗體或其片段(例如Fab、$F(ab')_2$、Fv或單鏈Fv片段(scFv))。在其他實施例中，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；特定言之，選自例如IgG1、IgG2、IgG3及IgG4之重鏈恆定區，更特定言之，IgG1或IgG4 (例如人類IgG1或IgG4)之重鏈恆定區。在一個實施例中，重鏈恆定區為人類IgG1或人類IgG4。在一個實施例中，恆定區經改變，例如經突變以改良抗體分子之特性(例如以提高或降低以下中之一或多者：Fc受體結合、抗體糖基化、半胱胺酸殘基之數目、效應細胞功能或補體功能)。

在某些實施例中，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PD-1或PD-L1之第一結合特異性及第二結合特異性，例如針對TIM-3、LAG-3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於PD-1或PD-L1及TIM-3。在另一實施例中，雙特異性抗體分子結合於PD-1或PD-L1及LAG-3。在另一實施例中，雙特異性抗體分子結合於PD-1及PD-L1。在另一實施例中，雙特異性抗體分子結合於PD-1及PD-L2。在另一實施例中，雙特異性抗體分子結合於TIM-3及LAG-3。可在多特異性抗體分子，例如包括針對PD-1或PD-1之第一結合特異性及針對TIM-3、LAG-3或PD-L2中之兩者或更多者之第二及第三結合特異性之三特異性抗體中製造前述分子之任何組合。

在某些實施例中，免疫調節劑為PD-1(例如人類PD-1)之抑制劑。在另一實施例中，免疫調節劑為PD-L1(例如人類PD-L1)之抑制劑。在一個實施例中，PD-1或PD-L1之抑制劑為針對PD-1或PD-L1之抗體分子。PD-1或PD-L1抑制劑可單獨投與，或與其他免疫調節劑組合，例如與LAG-3、TIM-3或CTLA4之抑制劑組合。在例示性實施例中，PD-1或PD-L1之抑制劑，例如抗PD-1或PD-L1抗體分子，與LAG-3抑制劑(例如抗LAG-3

抗體分子)組合投與。在另一實施例中，PD-1或PD-L1之抑制劑，例如抗PD-1或PD-L1抗體分子，與TIM-3抑制劑，例如抗TIM-3抗體分子組合投與。在其他實施例中，PD-1或PD-L1之抑制劑，例如抗PD-1抗體分子，與LAG-3抑制劑(例如抗LAG-3抗體分子)及TIM-3抑制劑(例如抗TIM-3抗體分子)組合投與。免疫調節劑與PD-1抑制劑(例如PD-L2、CTLA4、TIM3、LAG3、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4及/或TGFR中之一或多者)之其他組合亦屬於本發明。此項技術中已知或本文中所揭示之任何抗體分子皆可用於檢查點分子之抑制劑之前述組合中。

在一個實施例中，PD-1抑制劑為選自尼沃單抗(Nivolumab)、派立珠單抗(Pembrolizumab)或皮立珠單抗(Pidilizumab)之抗PD-1抗體。在一些實施例中，抗PD-1抗體為尼沃單抗。尼沃單抗之替代性名稱包括MDX-1106、MDX-1106-04、ONO-4538或BMS-936558。在一些實施例中，抗PD-1抗體為尼沃單抗(CAS寄存編號：946414-94-4)。尼沃單抗為完全人類IgG4單株抗體，其特異性阻斷PD1。尼沃單抗(純系5C4)及其他特異性結合於PD1之人類單株抗體揭示於美國專利案第8,008,449號及PCT公開案第WO2006/121168號中。

在其他實施例中，抗PD-1抗體為派立珠單抗。派立珠單抗(商標名KEYTRUDA，先前為Lambrolizumab，亦稱為Merck 3745、MK-3475或SCH-900475)為結合於PD1之人類化IgG4單株抗體。派立珠單抗揭示於例如Hamid, O等人 (2013) *New England Journal of Medicine* 369 (2): 134-44、PCT公開案第WO2009/114335號及美國專利案第8,354,509號中。

在一些實施例中，抗PD-1抗體為皮立珠單抗。皮立珠單抗(CT-011；Cure Tech)為結合於PD1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PCT公開案第WO2009/101611號中。其他抗PD1抗體揭示於美國專利案第8,609,089號、美國公開案第2010028330號及/或美國公開案第20120114649號中。其他抗PD1抗體包括AMP 514 (Amplimmune)。

在一些實施例中，PD-1抑制劑為PDR001或WO2015/112900中揭示之任何其他抗PD-1抗體。

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抑制劑係選自例如WO 2013/0179174中揭示之YW243.55.S70、MPDL3280A、MEDI-4736或MDX-1105MSB-0010718C (亦稱為A09-246-2)，且具有本文中所揭示之序列(或與其實質上一致或類似之序列，例如與指定序列至少85%、90%、95%或更多一致的序列)。

在一個實施例中，PD-L1抑制劑為MDX-1105。MDX-1105，亦稱為BMS-936559，為PCT公開案第WO2007/005874號中描述之抗PD-L1抗體。

在一個實施例中，PD-L1抑制劑為YW243.55.S70。YW243.55.S70抗體為PCT公開案第WO 2010/077634號中描述之抗PD-L1 (分別為SEQ ID NO:20及21中展示之重鏈及輕鏈可變區序列)。

在一個實施例中，PD-L1抑制劑為MDPL3280A (Genentech/Roche)。MDPL3280A為人類Fc最佳化IgG1單株抗體，其結合於PD-L1。MDPL3280A及其他針對PD-L1之人類單株抗體揭示於美國

專利案第7,943,743號及美國公開案第20120039906號中。

在其他實施例中，PD-L2抑制劑為AMP-224。AMP-224為PD-L2 Fc融合可溶性受體，其阻斷PD1與B7-H1 (B7-DCIg；Amplimmune；例如揭示於PCT公開案第WO2010/027827號及第WO2011/066342號中)之間的相互相用。

在一個實施例中，LAG-3抑制劑為抗LAG-3抗體分子。在一個實施例中，LAG-3抑制劑為BMS-986016。

醫藥組合物

為製備包括免疫結合物之醫藥或無菌組合物，將本發明之免疫結合物與醫藥學上可接受之載劑或賦形劑混合。組合物可額外含有一或多種適用於治療或預防表現CCR7之癌症(包括(但不限於)慢性淋巴球性白血病(CLL)；周邊T細胞淋巴瘤(PTCL)，諸如成年人T細胞白血病/淋巴瘤(ATLL)及多形性大細胞淋巴瘤(ALCL)；非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)，諸如套細胞淋巴瘤(MCL)、伯基特氏淋巴瘤及彌漫性大型B細胞淋巴瘤(DLBCL)；胃癌；非小細胞肺癌；小細胞肺癌；頭頸癌；鼻咽癌(NPC)；食道癌；結腸直腸癌；胰臟癌；甲狀腺癌；乳癌；腎細胞癌；及子宮頸癌)之其他治療劑。

治療劑及診斷劑之調配物可藉由與生理學上可接受之載劑、賦形劑或穩定劑混合、以例如凍乾粉末、漿液、水溶液、洗劑或懸浮液形式製備(參見例如Hardman等人, Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, McGraw-Hill, New York, N.Y., 2001；Gennaro, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott, Williams, and Wilkins, New York, N.Y., 2000；Avis等人 (編), Pharmaceutical

Dosage Forms: Parenteral Medications, Marcel Dekker, NY, 1993；Lieberman等人（編), Pharmaceutical Dosage Forms: tablets, Marcel Dekker, NY, 1990；Lieberman等人 (編) Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Marcel Dekker, NY, 1990；Weiner及Kotkoskie, Excipient Toxicity and Safety, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 2000)。

選擇用於治療之投藥方案視若干因素而定，包括實體之血清或組織周轉率、症狀程度、實體之免疫原性及生物基質中之目標細胞之可接近性。在某些實施例中，投藥方案根據副作用之可接受含量來最大化遞送至患者之治療劑量。因此，所遞送之生物製劑量部分視特定實體及所治療之病狀之嚴重度而定。關於選擇抗體、細胞因子及小分子之適當劑量之指導為可獲得的(參見例如Wawrzynczak, Antibody Therapy, Bios Scientific Pub. Ltd, Oxfordshire, UK, 1996；Kresina (編), Monoclonal Antibodies, Cytokines and Arthritis, Marcel Dekker, New York, N.Y., 1991；Bach（編), Monoclonal Antibodies and Peptide Therapy in Autoimmune Diseases, Marcel Dekker, New York, N.Y., 1993；Baert等人, New Engl. J. Med. 348:601-608, 2003；Milgrom等人, New Engl. J. Med. 341:1966-1973, 1999；Slamon等人, New Engl. J. Med. 344:783-792, 2001；Beniaminovitz等人, New Engl. J. Med. 342:613-619, 2000；Ghosh等人, New Engl. J. Med. 348:24-32, 2003；Lipsky等人, New Engl. J. Med. 343:1594-1602, 2000)。

由臨床醫師進行適合劑量之測定，例如使用在此項技術中已知或懷疑影響治療或預防或預期可影響治療或預防之參數或因素。通常，初始劑

量為稍微小於最佳劑量的量，且隨後以較小增量遞增，直至達成所需或最佳作用(相對於任何負面的副作用而言)。重要診斷量測包括例如炎症或所產生發炎細胞因子之含量之症狀。

本發明之醫藥組合物中活性成分之實際劑量水準可變化，以獲得在對患者無毒性之情況下有效地達成特定患者、組合物及投藥模式之所需治療響應的活性成分之量。所選劑量水平將視多種藥物動力學因素而定，該等因素包括所使用之本發明之特定組合物或其酯、鹽或醯胺的活性；投藥途徑；投藥時間；所使用之特定化合物之排泄速率；治療持續時間；與所使用之特定組合物組合的其他藥物、化合物及/或材料；所治療之患者之年齡、性別、體重、病狀、一般健康狀況及先前病史；及醫學技術中已知的類似因素。

包含本發明之抗體或其片段之組合物可藉由連續輸液或藉由以例如一天、一週或每週1-7次、每隔一週一次、每三週一次、每四週一次、每五週一次、每六週一次、每七週一次或每八週一次之間隔給藥來提供。可經靜脈內、皮下、局部、經口、經鼻、經直腸、肌肉內、顱內或藉由吸入提供劑量。特異性劑量方案為涉及避免大量不合需要的副作用之最大劑量或劑量頻率之方案。

對於本發明之免疫結合物，投與患者之劑量可為每公斤患者體重0.0001 mg至100 mg。劑量可在每公斤患者體重0.0001 mg與30 mg、0.0001 mg與20 mg、0.0001 mg與10 mg、0.0001 mg與5 mg、0.0001與2 mg、0.0001與1 mg、0.0001 mg與0.75 mg、0.0001 mg與0.5 mg、0.0001 mg與0.25 mg、0.0001至0.15 mg、0.0001至0.10 mg、0.001至0.5 mg、0.01至0.25 mg或0.01至0.10 mg之間。本發明之抗體或其片段之劑量可使

用患者體重(公斤；kg)乘以所投與之劑量(mg/kg)來計算。

本發明之免疫結合物之給藥可重複且投藥可間隔小於1天、至少1天、2天、3天、5天、10天、15天、30天、45天、2個月、75天、3個月、4個月、5個月或至少6個月。在一些實施例中，本發明之免疫結合物可每週兩次、每週一次、每兩週一次、每三週一次、每四週一次或更不頻繁地提供。在特定實施例中，每2週一次重複本發明之免疫結合物之給藥。

特定患者之有效量可視以下因素而變化：諸如所治療之病狀、患者之整體健康狀況、投藥方法、途徑及劑量，及副作用之嚴重度(參見例如Maynard等人, A Handbook of SOPs for Good Clinical Practice, Interpharm Press, Boca Raton, Fla., 1996; Dent, Good Laboratory and Good Clinical Practice, Urch Publ., London, UK, 2001)。

投藥途徑可為藉由例如藉由皮下、靜脈內、腹膜內、腦內、肌肉內、眼內、動脈內、腦脊髓內、病灶內投藥進行之局部或皮膚施用、注射或輸注，或藉由持續釋放系統或植入物(參見例如Sidman等人, Biopolymers 22:547-556, 1983；Langer等人, J. Biomed. Mater. Res. 15:167-277, 1981；Langer, Chem. Tech. 12:98-105, 1982；Epstein等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82:3688-3692, 1985；Hwang等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4030-4034, 1980；美國專利案第6,350,466號及第6,316,024號)。必要時，組合物亦可包括助溶劑或局部麻醉劑(諸如利多卡因)以減輕注射部位之疼痛，或其兩者。此外，亦可使用經肺投藥，例如藉由使用吸入器或噴霧器，及具有氣霧劑之調配物。參見例如美國專利案第6,019,968號、第5,985,320號、第5,985,309號、第5,934,272號、第5,874,064號、第5,855,913號、第5,290,540號及第4,880,078號；及PCT

公開案第WO 92/19244號、第WO 97/32572號、第WO 97/44013號、第WO 98/31346號及第WO 99/66903號，其各自以全文引用之方式併入本文中。

本發明之組合物亦可經由一或多種投藥途徑來投與，該等投藥途徑使用此項技術中已知的多種方法中之一或多者。如熟習此項技術者所瞭解，投藥途徑及/或模式將視所需結果而變化。本發明之免疫結合物之所選投藥途徑包括靜脈內、肌肉內、皮內、腹膜內、皮下、脊髓或其他非經腸投藥途徑，例如注射或輸注。非經腸投藥可表示除經腸及局部投與外之通常藉由注射的投藥模式，且包括(但不限於)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、蛛網膜下、脊椎內、硬膜外及胸骨內注射及輸注。或者，本發明之組合物可經由非非經腸途徑投與，諸如局部、表皮或經黏膜投與途徑，例如鼻內、經口、經陰道、經直腸、舌下或局部。在一個實施例中，藉由輸注投與本發明之免疫結合物。在另一實施例中，皮下投與本發明之免疫結合物。

若本發明之免疫結合物係以控制釋放或持續釋放系統投與，可使用泵實現控制或持續釋放(參見Langer, 見上文；Sefton, CRC Crit. Ref Biomed. Eng. 14:20, 1987；Buchwald等人, Surgery 88:507, 1980；Saudek等人, N. Engl. J. Med. 321:574, 1989)。聚合物材料可用於實現本發明之療法之控制或持續釋放(參見例如Medical Applications of Controlled Release, Langer及Wise (編), CRC Pres., Boca Raton, Fla., 1974；Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance, Smolen及Ball (編), Wiley, New York, 1984；Ranger及

Peppas, J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23:61, 1983；亦參見Levy等人, Science 228:190, 1985；During等人, Ann. Neurol. 25:351, 1989；Howard等人, J. Neurosurg. 7 1:105, 1989；美國專利案第5,679,377號；美國專利案第5,916,597號；美國專利案第5,912,015號；美國專利案第5,989,463號；美國專利案第5,128,326號；PCT公開案第WO 99/15154號；及PCT公開案第WO 99/20253號)。持續釋放調配物中所用之聚合物之實例包括(但不限於)聚(甲基丙烯酸2-羥基乙酯)、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚(丙烯酸)、聚(乙烯-共-乙酸乙烯酯)、聚(甲基丙烯酸)、聚乙交酯(PLG)、聚酸酐、聚(N-乙烯吡咯啶酮)、聚(乙烯醇)、聚丙烯醯胺、聚(乙二醇)、聚乳酸交酯(PLA)、聚(丙交酯-共-乙交酯)(PLGA)及聚原酸酯。在一個實施例中，用於持續釋放調配物之聚合物為惰性，不含可濾出雜質，儲存穩定，無菌及可生物降解的。控制或持續釋放型系統可置放於預防或治療目標附近，因此僅需要全身性劑量之一部分(參見例如Goodson, Medical Applications of Controlled Release, 見上文, 第2卷, 第115-138頁, 1984)。

控制釋放系統論述於Langer, Science 249:1527-1533, 1990之評述中。熟習此項技術者已知之任何技術可用於製造包含本發明之一或多種免疫結合物的持續釋放型調配物。參見例如美國專利第4,526,938號、PCT公開案WO 91/05548、PCT公開案WO 96/20698、Ning等人, Radiotherapy & Oncology 39:179-189, 1996；Song等人, PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 50:372-397, 1995；Cleek等人, Pro. Int'l. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 24:853-854, 1997；及Lam等人, Proc. Int'l. Symp. Control Rel. Bioact. Mater. 24:759-760, 1997，

其各自以全文引用之方式併入本文中。

若本發明之免疫結合物局部投與，則其可調配成以下形式：軟膏、乳膏、經皮貼片、洗劑、凝膠、噴霧劑、氣溶膠、溶液、乳液，或熟習此項技術者熟知的其他形式。參見例如Remington's Pharmaceutical Sciences and Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 第19版, Mack Pub. Co., Easton, Pa. (1995)。對於非可噴塗表面劑型，通常使用包含與表面應用相容的載劑或一或多種賦形劑且在一些情況下動態黏度大於水之黏稠-半固體或固體形式。適合調配物包括(但不限於)溶液、懸浮液、乳液、乳膏、軟膏、粉末、擦劑、油膏及其類似物，必要時其滅菌或與助劑(例如，防腐劑、穩定劑、潤濕劑、緩衝劑或鹽)混合以影響各種特性，諸如滲透壓。其他適合的局部劑型包括可噴霧氣溶膠製劑，其中在一些情況下，與固體或液體惰性載劑組合之活性成分封裝於具有加壓揮發物(例如氣態推進劑，諸如氟利昂(freon))之混合物或擠壓瓶中。必要時亦可將保濕霜或保濕劑添加至醫藥組合物及劑型中。此類其他成分之實例在此項技術中已熟知。

若包含免疫結合物之組合物係鼻內投與，則其可調配成氣溶膠形式、噴霧劑、霧狀或滴劑形式。特定言之，用於本發明之預防劑或治療劑宜呈來自加壓包裝或噴霧器之氣溶膠噴霧表現形式經傳遞，其中使用適合的推進劑(例如，二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他適合氣體)。在加壓氣溶膠之情況下，劑量單位可藉由提供遞送計量數量之閥門來測定。可調配含有化合物與諸如乳糖或澱粉之適合粉末基質之粉末混合物的膠囊及藥筒(由例如明膠構成)用於吸入器或吹入器中。

與第二治療劑(例如細胞激素、類固醇、化學治療劑、抗生素或輻射)

共投與或用其治療的方法在此項技術中已知(參見例如Hardman等人, (編) (2001) Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 第10版, McGraw-Hill, New York, N.Y.；Poole及Peterson (編) (2001) Pharmacotherapeutics for Advanced Practice:A Practical Approach, Lippincott, Williams & Wilkins, Phila., Pa.；Chabner及Longo (編) (2001) Cancer Chemotherapy and Biotherapy, Lippincott, Williams & Wilkins, Phila., Pa.)。有效量之治療劑可使症狀減少至少10%；至少20%；至少約30%；至少40%或至少50%。

其他療法(例如預防劑或治療劑)，其可與本發明之免疫結合物組合投與，可與本發明之免疫結合物相隔小於5分鐘、相隔小於30分鐘、相隔1小時、相隔約1小時、相隔約1至約2小時、相隔約2小時至約3小時、相隔約3小時至約4小時、相隔約4小時至約5小時、相隔約5小時至約6小時、相隔約6小時至約7小時、相隔約7小時至約8小時、相隔約8小時至約9小時、相隔約9小時至約10小時、相隔約10小時至約11小時、相隔約11小時至約12小時、相隔約12小時至18小時、相隔18小時至24小時、相隔24小時至36小時、相隔36小時至48小時、相隔48小時至52小時、相隔52小時至60小時、相隔60小時至72小時、相隔72小時至84小時、相隔84小時至96小時或相隔96小時至120小時投與。兩種或更多種治療劑可在同一患者問診內投與。

在某些實施例中，本發明之免疫結合物可經調配以確保活體內適當分佈。舉例而言，血腦障壁(BBB)排除多種高度親水性化合物。為確保本發明之治療性化合物交叉BBB(必要時)，其可例如在脂質體中經調配。對於製造脂質體之方法，參見例如美國專利案第4,522,811號；第5,374,548

號；及第5,399,331號。脂質體可包含選擇性輸送至特異性細胞或器官之一或多個部分，因此增強靶向藥物遞送(參見例如Ranade, 1989, J. Clin. Pharmacol. 29:685)。例示性靶向部分包括葉酸或生物素(參見例如Low等人之美國專利案第5,416,016號)；甘露糖苷(Umezawa等人, (1988) Biochem. Biophys. Res. Commun. 153:1038)；抗體(Bloeman等人, (1995) FEBS Lett. 357:140；Owais等人, (1995) Antimicrob. Agents Chemother. 39:180)；界面活性劑蛋白質A受體(Briscoe等人, (1995) Am. J. Physiol. 1233:134)；p 120 (Schreier等人, (1994) J. Biol. Chem. 269:9090)；亦參見K. Keinanen; M. L. Laukkanen (1994) FEBS Lett. 346:123；J. J. Killion; I. J. Fidler (1994) Immunomethods 4:273。

本發明提供用於向有需要的個體投與單獨的包含本發明之免疫結合物之醫藥組合物或其與其他療法之組合之方案。本發明之組合療法之療法(例如，預防劑或治療劑)可向個體同時或連續投與。本發明之組合療法之療法(例如，預防劑或治療劑)亦可循環投與。循環療法涉及在一段時間內投與第一療法(例如第一預防劑或治療劑)，接著在一段時間內投與第二療法(例如第二預防劑或治療劑)且重複此依序投藥，亦即循環，以降低對該等療法(例如藥劑)中之一者之耐藥性之發展，以避免或降低療法(例如藥劑)中之一者之副作用，及/或改良療法之功效。

本發明之組合療法之療法(例如，預防劑或治療劑)可同時向個體投與。

術語「同時」不限於在完全相同的時間投與療法(例如預防劑或治療劑)，而是指依序且在某一時間間隔內向個體投與包含本發明之抗體或其片段之醫藥組合物，使得本發明之抗體藥物結合物可與其他療法共同起作

用，以與其在以其他方式投與時相比提供增加之益處。舉例而言，各療法可同時或按任何次序在不同時間點依序向個體投與；然而，若未同時投與，則其應在時間充分接近時投與以提供所需治療或預防作用。各療法可以任何適當形式且藉由任何適合的途徑分別投與個體。在各種實施例中，以間隔小於5分鐘、間隔小於15分鐘、間隔小於30分鐘、間隔小於1小時、間隔約1小時、間隔約1小時至約2小時、間隔約2小時至約3小時、間隔約3小時至約4小時、間隔約4小時至約5小時、間隔約5小時至約6小時、間隔約6小時至約7小時、間隔約7小時至約8小時、間隔約8小時至約9小時、間隔約9小時至約10小時、間隔約10小時至約11小時、間隔約11小時至約12小時、間隔24小時、間隔48小時、間隔72小時或間隔1週向個體投與療法(例如預防劑或治療劑)。在其他實施例中，兩種或更多種療法(例如，預防劑或治療劑)可在同一患者問診內投與。

組合療法中之預防劑或治療劑可以相同醫藥組合物投與個體。或者，組合療法之預防劑或治療劑可在獨立醫藥組合物中向個體同時投與。預防劑或治療劑可藉由相同或不同投與途徑向個體投與。組合療法中之預防劑或治療劑可以相同醫藥組合物投與個體。或者，組合療法之預防劑或治療劑可在獨立醫藥組合物中向個體同時投與。預防劑或治療劑可藉由相同或不同投與途徑向個體投與。

實例

實例1：產生抗CCR7抗體

產生人類、大鼠、小鼠及食蟹獼猴CCR7之表現構築體

基於來自GenBank或Uniprot資料庫之胺基酸序列(SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:101)合成全長人類、食蟹獼猴及小鼠CCR7

基因。基於使用自各種大鼠組織分離之mRNA產生之胺基酸序列資訊(SEQ ID NO:103)對大鼠CCR7 cDNA模板進行基因合成。將所有合成之DNA片段選殖至適合的表現載體中。

表2：CCR7之胺基酸及核苷酸序列資訊

人類CCR7	
SEQ ID NO:97	MDLGKPMKSVLVVALLVIFQVCLCQDEVTDDYIGDNTTVDYTLFES LCSKKDVRNFKAWFLPIMYSIICFVGLLGNGLVVLTYIYFKRLKTMT DTYLLNLAVADILFLLTLPFWAYSAAKSWVFGVHFCKLIFAIYKMSFF SGMLLLLCISIDRYVAIVQAVSAHRHRARVLLISKLSCVGIWILATVLS IPELLYSDLQRSSSEQAMRCSLITEHVEAFITIQVAQMVIGFLVPLLAM SFCYLVIIRTLLQARNFERNKAIKVIIAVVVVFIVFQLPYNGVVLAQTV ANFNITSSTCELSKQLNIAYDVTYSLACVRCCVNPFLYAFIGVKFRND LFKLFKDLGCLSQEQLRQWSSCRHIRRSSMSVEAETTTTFSP
SEQ ID NO:98	ATGGACCTGGGGAAACCAATGAAAAGCGTGCTGGTGGTGGCTCT CCTTGTCATTTTCCAGGTATGCCTGTGTCAAGATGAGGTCACGGA CGATTACATCGGAGACAACACCACAGTGGACTACACTTTGTTCGA GTCTTTGTGCTCCAAGAAGGACGTGCGGAACTTTAAAGCCTGGTT CCTCCCTATCATGTACTCCATCATTTGTTTCGTGGGCCTACTGGGC AATGGGCTGGTCGTGTTGACCTATATCTATTTCAAGAGGCTCAAGA CCATGACCGATACCTACCTGCTCAACCTGGCGGTGGCAGACATCC TCTTCCTCCTGACCCTTCCCTTCTGGGCCTACAGCGCGGCCAAGT CCTGGGTCTTCGGTGTCCACTTTTGCAAGCTCATCTTTGCCATCTA CAAGATGAGCTTCTTCAGTGGCATGCTCCTACTTCTTTGCATCAGC ATTGACCGCTACGTGGCCATCGTCCAGGCTGTCTCAGCTCACCGC CACCGTGCCCGCGTCCTTCTCATCAGCAAGCTGTCCTGTGTGGGC ATCTGGATACTAGCCACAGTGCTCTCCATCCCAGAGCTCCTGTACA GTGACCTCCAGAGGAGCAGCAGTGAGCAAGCGATGCGATGCTCT CTCATCACAGAGCATGTGGAGGCCTTTATCACCATCCAGGTGGCC CAGATGGTGATCGGCTTTCTGGTCCCCCTGCTGGCCATGAGCTTCT GTTACCTTGTCATCATCCGCACCCTGCTCCAGGCACGCAACTTTG AGCGCAACAAGGCCATCAAGGTGATCATCGCTGTGGTCGTGGTCT TCATAGTCTTCCAGCTGCCCTACAATGGGGTGGTCCTGGCCCAGA CGGTGGCCAACTTCAACATCACCAGTAGCACCTGTGAGCTCAGTA

	AGCAACTCAACATCGCCTACGACGTCACCTACAGCCTGGCCTGCG TCCGCTGCTGCGTCAACCCTTTCTTGTACGCCTTCATCGGCGTCAA GTTCCGCAACGATCTCTTCAAGCTCTTCAAGGACCTGGGCTGCCT CAGCCAGGAGCAGCTCCGGCAGTGGTCTTCCTGTCGGCACATCC GGCGCTCCTCCATGAGTGTGGAGGCCGAGACCACCACCACCTTCT CCCCA
食蟹獼猴CCR7	
SEQ ID NO:99	MDLGKPMKSVLVVALLVIFQVCLCQDEVTDDYIGDNTTVDYTLFES LCSKKDVRNFKAWFLPIMYSIICFVGLLGNGLVVLTYIYFKRLKTMT DTYLLNLAVADILFLLTLPFWAYSAAKSWVFGVHFCKLIFAIYKMSFF SGMLLLLCISIDRYVAIVQAVSAHRHRARVLLISKLSCVGIWILATVLS IPELLYSGLQRSSSEQAMRCSLITEHVEAFITIQVAQMVIGFLVPLLAM SFCYLVIIRTLLQARNFERNKAIKVIIAVVVVFIVFQLPYNGVVLAQTV ANFNITSSTCELSKQLNIAYDVTYSLACVRCCVNPFLYAFIGVKFRND LFKLFKDLGCLSQEQLRQWSSCRHIRRSSMSVEAETTTTFSP
SEQ ID NO:100	ATGGACCTGGGGAAACCAATGAAAAGCGTGCTGGTGGTGGCTCT CCTTGTCATTTTCCAGGTATGCCTGTGTCAAGATGAGGTCACGGA CGATTACATCGGAGACAACACCACAGTGGACTACACTTTGTTCGA GTCTTTGTGCTCCAAGAAGGACGTGCGGAACTTTAAAGCCTGGTT CCTCCCTATCATGTACTCCATCATTTGTTTCGTGGGCCTACTGGGC AATGGGCTGGTCGTGTTGACCTATATCTATTTCAAGAGGCTCAAGA CCATGACCGATACCTACCTGCTCAACCTGGCGGTGGCAGACATCC TCTTCCTCCTGACCCTTCCCTTCTGGGCCTACAGCGCGGCCAAGT CCTGGGTCTTCGGTGTCCACTTTTGCAAGCTCATCTTTGCCATCTA CAAGATGAGCTTCTTCAGTGGCATGCTCCTACTTCTTTGCATCAGC ATTGACCGCTACGTGGCCATCGTCCAGGCTGTCTCAGCTCACCGC CACCGTGCCCGCGTCCTTCTCATCAGCAAGCTGTCCTGTGTGGGC ATCTGGATACTAGCCACAGTGCTCTCCATCCCAGAGCTCCTGTACA GTGGCCTCCAGAGGAGCAGCAGTGAGCAAGCGATGCGATGCTCT CTCATCACAGAGCATGTGGAGGCCTTTATCACCATCCAGGTGGCC CAGATGGTGATCGGCTTTCTGGTCCCCCTGCTGGCCATGAGCTTCT GTTACCTTGTCATCATCCGCACCCTGCTCCAGGCACGCAACTTTG AGCGCAACAAGGCCATCAAGGTGATCATCGCTGTGGTCGTGGTCT TCATAGTCTTCCAGCTGCCCTACAATGGGGTGGTCCTGGCCCAGA CGGTGGCCAACTTCAACATCACCAGTAGCACCTGTGAGCTCAGTA

	AGCAACTCAACATCGCCTACGACGTCACCTACAGCCTGGCCTGCG TCCGCTGCTGCGTCAACCCTTTCTTGTACGCCTTCATCGGCGTCAA GTTCCGCAACGATCTCTTCAAGCTCTTCAAGGACCTGGGCTGCCT CAGCCAGGAGCAGCTCCGGCAGTGGTCTTCCTGTCGGCACATCC GGCGCTCCTCCATGAGTGTGGAGGCCGAGACCACCACCACCTTCT CCCCA
小鼠CCR7	
SEQ ID NO:101	MDPGKPRKNVLVVALLVIFQVCFCQDEVTDDYIGENTTVDYTLYES VCFKKDVRNFKAWFLPLMYSVICFVGLLGNGLVILTYIYFKRLKTMT DTYLLNLAVADILFLLILPFWAYSEAKSWIFGVYLCKGIFGIYKLSFFS GMLLLLCISIDRYVAIVQAVSAHRHRARVLLISKLSCVGIWMLALFLS IPELLYSGLQKNSGEDTLRCSLVSAQVEALITIQVAQMVFGFLVPMLA MSFCYLIIIRTLLQARNFERNKAIKVIIAVVVVFIVFQLPYNGVVLAQT VANFNITNSSCETSKQLNIAYDVTYSLASVRCCVNPFLYAFIGVKFRS DLFKLFKDLGCLSQERLRHWSSCRHVRNASVSMEAETTTTFSP
SEQ ID NO:102	ATGGACCCAGGGAAACCCAGGAAAAACGTGCTGGTGGTGGCTCT CCTTGTCATTTTCCAGGTGTGCTTCTGCCAAGATGAGGTCACCGAT GACTACATCGGCGAGAATACCACGGTGGACTACACCCTGTACGAG TCGGTGTGCTTCAAGAAGGATGTGCGGAACTTTAAGGCCTGGTTC CTGCCTCTCATGTATTCTGTCATCTGCTTCGTGGGCCTGCTCGGCA ACGGGCTGGTGATACTGACGTACATCTATTTCAAGAGGCTCAAGA CCATGACGGATACCTACCTGCTCAACCTGGCCGTGGCAGACATCC TTTTCCTCCTGATTCTTCCCTTCTGGGCCTACAGCGAAGCCAAGTC CTGGATCTTTGGCGTCTACCTGTGTAAGGGCATCTTTGGCATCTAT AAGTTAAGCTTCTTCAGCGGGATGCTGCTGCTCCTATGCATCAGCA TTGACCGCTACGTAGCCATCGTCCAGGCCGTGTCGGCTCATCGCC ACCGCGCCCGCGTGCTTCTCATCAGCAAGCTGTCCTGTGTGGGCA TCTGGATGCTGGCCCTCTTCCTCTCCATCCCGGAGCTGCTCTACAG CGGCCTCCAGAAGAACAGCGGCGAGGACACGCTGAGATGCTCAC TGGTCAGTGCCCAAGTGGAGGCCTTGATCACCATCCAAGTGGCCC AGATGGTTTTTGGGTTCCTAGTGCCTATGCTGGCTATGAGTTTCTG CTACCTCATTATCATCCGTACCTTGCTCCAGGCACGCAACTTTGAG CGGAACAAGGCCATCAAGGTGATCATTGCCGTGGTGGTAGTCTTC ATAGTCTTCCAGCTGCCCTACAATGGGGTGGTCCTGGCTCAGACG GTGGCCAACTTCAACATCACCAATAGCAGCTGCGAAACCAGCAA

	GCAGCTCAACATTGCCTATGACGTCACCTACAGCCTGGCCTCCGT CCGCTGCTGCGTCAACCCTTTCTTGTATGCCTTCATCGGCGTCAAG TTCCGCAGCGACCTCTTCAAGCTCTTCAAGGACTTGGGCTGTCTC AGCCAGGAACGGCTCCGGCACTGGTCTTCCTGCCGGCATGTACGG AACGCGTCGGTGAGCATGGAGGCGGAGACCACCACAACCTTCTC CCCG
大鼠CCR7	
SEQ ID NO:103	MDLGKPTKNVLVVALLVIFQVCFCQDEVTDDYIGENTTVDYTLYES VCFKKDVRNFKAWFLPLMYSVICFVGLLGNGLVVLTYIYFKRLKTM TDTYLLNLAVADILFLMILPFWAYSEAKSWIFGAYLCKSIFGIYKLSFF SGMLLLLCISIDRYVAIVQAVSAHRHRARVLLISKLSCIGIWTLAFFLS IPELLYSGLQKNSGEDTWRCSLVSAQVEALIAIQVAQMVVGFVLPML AMSFCYLVIIRTLLQARNFERNKAIKVIIAVVVVFVVFQLPYNGVVL AQTVANFNITNSSCEASKQLNIAYDVTYSLASVRCCVNPFLYAFIGVK FRSDLFKLFKDLGCLSQERLRQWSSCRHVRHTSVSMEAETTTTFSP
SEQ ID NO:104	ATGGACCTGGGGAAGCCCACGAAAAACGTGCTGGTGGTGGCTCT CCTGGTCATTTTCCAGGTGTGCTTCTGCCAAGATGAGGTCACAGA CGACTACATCGGCGAGAACACCACCGTGGACTACACCCTGTATGA GTCGGTGTGCTTCAAGAAGGATGTGCGGAACTTTAAGGCCTGGTT CCTCCCTCTCATGTACTCAGTCATTTGCTTCGTGGGCCTGCTAGGC AATGGGCTGGTGGTGCTGACATACATCTATTTCAAGAGACTGAAG ACCATGACGGATACCTACCTGCTCAACCTGGCCGTGGCAGACATC CTCTTCCTCATGATCCTTCCCTTCTGGGCCTACAGCGAAGCCAAGT CCTGGATCTTTGGTGCCTACCTGTGTAAGAGCATCTTTGGCATCTA CAAGTTAAGCTTCTTCAGCGGGATGTTGCTGCTCCTGTGTATCAGC ATTGACCGCTATGTGGCCATCGTCCAGGCCGTGTCAGCCCACCGG CACCGCGCCCGCGTGCTTCTCATCAGCAAGCTGTCCTGTATAGGC ATCTGGACGCTGGCCTTTTTCCTTTCTATCCCTGAGCTGCTCTACA GCGGCCTCCAGAAGAACAGCGGCGAGGACACGTGGAGATGCTCC CTGGTCAGTGCCCAAGTGGAGGCCTTGATCGCCATCCAAGTGGCC CAGATGGTTGTTGGGTTTGTACTGCCTATGCTGGCTATGAGTTTCT GCTACCTGGTTATCATCCGCACTCTGCTCCAGGCGCGAAACTTCG AGCGGAACAAGGCCATCAAGGTGATCATCGCTGTGGTCGTAGTGT TCGTCGTCTTCCAGCTGCCCTACAATGGGGTGGTCCTGGCCCAGA CCGTGGCCAATTTCAACATCACCAATAGCAGCTGCGAAGCCAGCA

	AGCAGCTCAACATTGCCTATGACGTCACCTACAGCCTGGCCTCCG TCCGCTGCTGTGTCAACCCTTTCTTGTATGCCTTCATCGGCGTCAA GTTCCGCAGCGACCTCTTCAAGCTCTTCAAGGACTTGGGCTGCCT CAGCCAGGAACGGCTCCGGCAGTGGTCTTCCTGCCGCCATGTACG GCACACGTCCGTGAGCATGGAGGCGGAGACTACCACCACCTTCT CCCCG

產生穩定表現CCR7之細胞株

使用反轉錄病毒轉導產生穩定的表現CCR7之細胞株。使用Fugene 6轉染劑(Promega, USA，目錄號E2692)根據製造商建議將293T細胞與CCR7反轉錄病毒表現載體及pCL-Eco或pCL-10A1封裝載體(Novus, USA，cat#NBP2-29540或NBP2-2952)一起共轉染。細胞在37℃潮濕的CO_2培育箱中培育且在轉染後48小時收集病毒上清液。NIH/3T3及300.19細胞生長至幾乎匯合單層。自細胞移除生長培養基且在8 μg聚凝胺/ml (最終濃度)(EMD Millipore，目錄號TR-1003-G)存在下添加病毒上清液。在37℃下培育3-6小時之後，添加新鮮培養基。接著在適合的選擇條件下培養細胞以產生穩定的表現CCR7之細胞株。

病毒樣顆粒(VLP)之產生、表現及純化

HEK293T或NIH/3T3細胞保持在具有10% FBS之DMEM中。為了製備VLP，將細胞交換至具有4% FBS之DMEM中，接著與CCR7表現質體及反轉錄病毒Gag表現質體以3:2之μg比率共轉染。在轉染後四十八小時，收集細胞上清液且藉由在台式離心機中在2500×g下離心5分鐘且保持在冰上來使其澄清。在Sorvall RC6+超離心機中之Beckman Coulter SW 32 Ti旋轉器中，經由Beckman Ultra-Clear 38 ml離心管(目錄號344058)中之20%蔗糖襯墊，藉由在100,000×g下超速離心來純化VLP。所得顆粒再懸浮於300 μl冷的無菌PBS中且使用BCA分析(Pierce目錄號23225)定

量。

結構衍生之CCR7免疫原骨架之產生

G偶合蛋白質受體家族之成員為含有七個跨膜螺旋(TM1……TM7)之膜蛋白質，該等螺旋各自由不同長度之連接序列連接。蛋白質之胺基端位於細胞表面之胞外側上，其指示蛋白質之4個區域潛在地暴露於細胞表面上，胺基端(N端)及3個細胞外迴路區(EC1、EC2及EC3)。因此，此等區域可用作抗體之抗原。

設想可將此等4個入口中之一或多者之組合插入可溶性蛋白質骨架中，以在結構上與CCR7之胞外暴露區域類似。

為了測定CCR7之最佳細胞外區域，使用CXCR4結構與蛋白質資料組入口(3ODU、3OE0、3OE6、3OE8、3OE9)之組合及模型化軟體，使用緊密同系物CXCR4 之晶體結構構築模型(Wu等人，「Structures of the CXCR4 chemokine GPCR with small-molecule and cyclic peptide antagonists.」 (2010) Science 330: 1066-1071)。自待在蛋白質表面上暴露之模型推斷對連接跨膜螺旋呈間質性之胺基酸。此等區域標識於以下表3中。

表3：CCR7免疫原骨架之胺基酸及核苷酸序列資訊

SEQ ID NO:	**說明**		**組分**
105	CCR7 (NP_001829.1| C-C 趨化細胞素受體類型7)	MDLGKPMKSVLVVALLVIFQVCLC**QD EVTDDYIGDNTTVDYTLFESLCSKK DVR**NFKAWFLPIMYSIICFVGLLGNGL VVLTYIYFKRLKTMTDTYLLNLAVADI LFLLTLPFWAYSAA**KSWVFGVH**FCKL IFAIYKMSFFSGMLLLLCISIDRYVAIV QAVSAHRHRARVLLISKLSCVGIWILA TVLSIPELL**YSDLQRSSSEQAMRCSLI**	CCR7，前驅體。 細胞外區域以粗體突出顯示。 插入區或其衍生物以粗體及下劃線

SEQ ID NO:	說明		組分
		TEHVEAFITIQVAQMVIGFLVPLLAMS FCYLVIIRTLLQARNFERNKAIKVIIAV VVVFIVFQLPYNGVVLAQTVAN**FNIT SST**CELSKQLNIAYDVTYSLACVRCCV NPFLYAFIGVKFRNDLFKLFKDLGCLS QEQLRQWSSCRHIRRSSMSVEAETTT TFSP	表示。
106	N端	**QDEVTDDYIGDNTTVDYTLFESLCS KKDVR**	CCR7 N端細胞外序列
107	EC1	**KSWVFGVH**	CCR7 細胞外迴路1
108	EC2	**YSDLQRSSSEQAMRCSLIT**	CCR7 細胞外迴路2
109	EC3	**FNITSST**	CCR7 細胞外迴路3
110	EC2_C24S	**YSDLQRSSSEQAMRSSLIT**	
111	H_MGFTX1	EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASG FTFSDYGMLWVRQAPEKGLEWIAYIS SGSSTIYYADRVKGRFTISRDNAKNTL FLQMTSLRSEDTAMYYCSTGTFAYWG QGTPVTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQ TNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWNSG SLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPS STWPSETVTCNVAHPASSTKVDKKIVP RDC	小鼠 Fab 骨架之重鏈
112	L_MGFTX1	DVVMTQNPLSLPVSLGDQASISCRSSQ SLIYNNGNTYLHWYRQKPGQSPKLLI YKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDLGVYFCSQSTHVPFTFGSGT KLEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGA SVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQ	小鼠 Fab 骨架之輕鏈

SEQ ID NO:	說明		組分
		NGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLT KDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSF NRNEC	
113	H_FabCCR7M1	**QDEVTDDYIGDNTTVDYTLFESLCS KKDVR**EVQLVESGGGLVKPGGSLKLS CAASGFTFSDYGMLWVRQAPEKGLE WIAYISSGSSTIYYADRVKGRFTISRDN AKNTLFLQMTSLRSEDTAMYYCSTGT **YSDLQRSSSEQAMRSSLIT**FAYWGQG TPVTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTN SMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSL SSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSST WPSETVTCNVAHPASSTKVDKKIVPR DC	具有插入之N端及EC2之Fab之重鏈。 插入序列以下劃線及粗體表示。
114	H_FabCCR7M1	CAAGATGAGGTCACGGACGATTACA TCGGAGACAACACCACAGTGGACTA CACTTTGTTCGAGTCTTTGTGCTCCA AGAAGGACGTGCGGgaggtgcagctggtgga gtctggtggtggtctggtcaagcctggaggttccctgaaac tgagttgtgccgcatctgggtttacattctctgactacggaat gctgtgggtgaggcaggcaccagagaagggcctggaat ggatcgcttatatttccagcggatctagtactatctactatgc agacagggtcaagggccggttcaccattagcagagataac gccaaaaataccctgtttctgcagatgacatcactgaggtcc gaggataccgctatgtattattgctccacagggactTACA GTGACCTCCAGAGGAGCAGCAGTGA GCAAGCGATGCGATCCTCTCTCATCA CAtttgcttactggggacaggggacacccgtgaccgtca gctcagccaagaccacccccccagcgtgtaccctctggc ccctggctctgccgcccagaccaacagcatggtgaccctg ggctgcctggtgaagggctacttccccgagcccgtgaccg tgacctggaacagcggcagcctgagcagcggcgtgcaca ccttccccgccgtgctgcagagcgacctgtacaccctgag	HFabCCR7M1重鏈之DNA序列。 插入序列以大寫字母表示。

SEQ ID NO:	說明		組分
		cagctctgtgaccgtgcccagcagcacctggcccagcga gaccgtgacatgcaacgtggcccaccccgccagctccac caaggtggacaagaaaatcgtgccccgggactgc	
115	L_MGFTX1	atgtcgtgatgactcagaatccactgtccctgcctgtgtccct gggcgatcaggcttccattagctgtcgttcctctcagtccct gatctacaacaatggtaacacctacctgcactggtatagac agaagcccggccagtcccctaagctgctgatctacaaagt gagtaataggttctcaggagtcccagaccggttttccggca gcggatctgggaccgatttcacactgaaaatctctagggtg gaggccgaagacctgggcgtctacttttgtagtcagagcac tcacgtccccttcaccttcggcagcggaacaaaactggaa atcaagcgcgctgatgccgcccctaccgtgagcatcttccc ccccagcagcgagcagctgaccagcggcggagccagc gtggtgtgcttcctgaacaacttctaccccaaggacatcaac gtgaagtggaagatcgacggcagcgagcggcagaacgg cgtgctgaacagctggaccgaccaggacagcaaggactc cacctacagcatgagcagcaccctgaccctgaccaagga cgagtacgagcggcacaacagctacacctgcgaggccac ccacaagaccagcaccagccccatcgtgaagagcttcaa ccggaacgagtgc	L_MGFTX1之DNA序列

迴路EC1及EC3之小型尺寸及EC3與其他三個區域之空間分離優先考慮使用N端及EC2迴路作為候選抗原決定基。

模型化N端序列融合至具有插入Fab之各種迴路區域中(諸如構架1、CDR-H3或CDR3-H1中)之EC2序列的小鼠Fab之晶體結構中表明，若兩個序列中假定可撓性程度，則此等序列可合理地與CCR7中此等區域之結構類似。

用於小鼠免疫接種之免疫原骨架產生

藉由以下步驟產生用於小鼠免疫接種之移植構築體：使來自表3之N端序列與小鼠Fab骨架(稱為MGFTX1)之重鏈之N端融合，且將位置24處

之半胱胺酸殘基突變成絲胺酸之EC2序列之經修飾之版本(表3及SEQ ID NO:113之帶下劃線+粗體序列)移植至MGFTX1骨架之CDR3中，接著產生重鏈及輕鏈免疫球蛋白鏈以產生最終蛋白質構築體。構築體(稱為FabCCR7M1)因此含有小鼠構架，其應對與小鼠免疫反應針對之人類序列組合具有免疫耐受性。

N端序列與MGFTX1骨架之重鏈直接融合。基於可獲得的結構或同源性模型資料，選擇CDR迴路之中間點作為EC2之插入點。利用編碼相關序列之重組型DNA，使用標準分子生物學方法產生Fab移植之蛋白質。

舉例而言，合成插入重鏈CDR3中之含有EC2之各抗體之可變區。編碼可變區之DNA經由PCR擴增且將所得片段次選殖至含有輕鏈恆定區或重鏈恆定及Fc區之載體中。以此方式，製得對應於N端之融合及EC2插入H3中之FabCCR7M1蛋白質。所得構築體展示於表3中。重鏈及輕鏈載體之適合的組合之轉染引起含有一個N端及一個EC2分子之重組型Fab之表現。

選擇哪個CDR用於移植係基於迴路之暴露參數及與N端之接近性來決定。此時，由於在融合及移植之後迴路之可撓性，模型化軟體僅部分適用於預測哪個CDR及CDR內之哪個位置將提供所需參數。MGFTX1骨架之結構與EC2_C24S (表3，SEQ ID NO:110)之組合表明待暴露之序列及可撓性，如由缺乏大部分序列之電子密度判定。

總而言之，基於結構選擇CDR中之插入點，其中假設接枝至CDR中將提供一定程度的與原生抗原之結構類似性。

融合瘤產生

Bcl-2轉基因小鼠(C57BL/6-Tgn (bcl-2)22 WEHI品系)利用多個位點

需要重複免疫接種(Repetitive Immunization at Multiple Sites；RIMMS)之程序(McIntyre GD.Hybridoma 1997)，用抗原進行免疫。簡言之，在靠近周邊淋巴結(PLN)之8個特異性位點處向小鼠注射1-3 μg CCR7免疫原。在12天週期內重複此程序8次。在第12天，收集測試血液且藉由FACS分析血清抗體效價。在一些情況下，用穩定過表現人類CCR7 (SEQ ID NO:97)之NIH3T3或300.19細胞使BALB/c及/或C57BL/6小鼠免疫。每月一次向動物皮下注射含有5×10^6個細胞之PBS持續3個月，接著用25 μg表現人類CCR7之VLP進行靜脈內增強免疫。在增強免疫之後兩天，收集測試血液且藉由FACS分析血清抗體效價。自高效價小鼠取出脾及所收集之PLN。為了收集淋巴細胞，脾及PLN用DMEM洗滌兩次，且接著藉由通過70微米篩網(Falcon目錄號352350)來分離。再洗滌所得淋巴細胞2次，接著在Cytofusion培養基(BTXpress Cytofusion®電致孔培養基目錄號47001)中融合。

對於融合，F0骨髓瘤細胞與淋巴細胞以1:4比率混合。將細胞混合物離心，懸浮於Cytofusion培養基中且接著添加至電融合室(Harvard Apparatus Coaxial室9ML，零件號470020)中。使用CEEF-50B Hybrimune/Hybridoma系統(Cyto Pulse Sciences, Inc)根據製造商說明進行電融合。讓經融合細胞在融合室中恢復正常5分鐘，在不含HAT之Fusion培養基(DMEM+20% FBS，1% Pen/Strep/Glu，1×NEAA，0.5×HFCS)中稀釋1/10且在37℃下置放一小時。添加4×HAT培養基(DMEM+20% FBS，1% Pen/Strep/Glu，1×NEAA，4×HAT，0.5×HFCS)以製備成1×溶液，且將密度調節至1.67×10^4個細胞/毫升。將細胞以60微升/孔塗佈於384孔培養盤中。

FACS篩檢

在融合之後第十天，使用流式細胞測量術針對是否存在CCR7特異性抗體來篩檢融合瘤培養盤，以確認候選抗體與穩定過表現或內源性表現CCR7之細胞株之特異性結合。細胞以PBS充分沖洗且用阿庫酶(Accutase)(Millipore目錄號SCR005)處理以便自生長培養盤上脫離，並且再懸浮於冷的PBS中。細胞用螢光染料根據製造商說明進行生物素化標記 (FluoReporter Cell-Surface Biotinylation Kit，Thermo Fisher Scientific 目錄號 F-20650；PE-Cy7 Steptavidin，ThermoFisher Scientific目錄號SA1012)。細胞以約1×10^6個細胞/毫升再懸浮於FACS緩衝液(1×DPBS、3% FBS、5 mM EDTA、0.1%疊氮化鈉)中。在384孔盤中，預先接種20 μL融合瘤上清液及添加20 μL細胞懸浮液。細胞在4℃下培育1小時，用冷的FACS緩衝液洗滌兩次且再懸浮於20 μL 1:400二級抗體FACS緩衝液(別藻藍蛋白(Allophycocyanin)與F(ab')2山羊抗人類IgG之結合物，Fcγ特異性；Jackson Immunoresearch，目錄號109-136-098)中。在4℃下再培育45分鐘之後，細胞用FACS緩衝液洗滌兩次且再懸浮於20 μL FACS緩衝液+2 μg/ml碘化丙錠(Sigma Aldrich目錄號P4864-10ML)中。使用FlowJo™軟體，計算出在活的單細胞上的幾何平均螢光強度。

抗體純化

製備包含鼠類可變區及人類恆定區之嵌合抗體。此外，設計包含半胱胺酸突變(例如重鏈之位置K360C，或位置E152C及S375C處之半胱胺酸)之嵌合版本以用於藥物部分之結合及ADC之製備，如本文中進一步詳細描述。獲得融合瘤之可變區(VH及VL)DNA序列以用於產生所選擇的融

合瘤mAb121G12、mAb506E15、mAb674J13及mAb684E12中之每一者之最佳化序列(例如人類化，較佳特徵)。藉由來自RNA之RACE擴增來自鼠類單株抗體之可變區DNA，該RNA係使用標準方法自每個所選擇之融合瘤細胞株獲得。對於674J13、121G12、506E15及684E12融合瘤中之每一者，鼠類可變重/輕鏈中之每一者之多肽序列展示分別於SEQ ID NO:128/SEQ ID NO:144、SEQ ID NO:160/SEQ ID NO:176、SEQ ID NO:192/SEQ ID NO:208及SEQ ID NO:224/SEQ ID NO:240中。融合瘤中之每一者之相應衍生之可變重/輕核苷酸序列展示於SEQ ID NO:129/SEQ ID NO:145、SEQ ID NO:161/SEQ ID NO:177、SEQ ID NO:193/SEQ ID NO:209及SEQ ID NO:225/SEQ ID NO:241中。對於製備嵌合抗體，將編碼融合瘤VL及VH域之DNA序列次選殖至含有各別人類野生型或經工程改造之Cys或D265A/P329A (DAPA)突變重鏈及人類輕鏈恆定區序列(IgG1，κ)之表現載體中。

抗體之人類化

可變區構築體經設計以用於序列之人類化及最佳化(例如移除轉譯後修飾、非較佳位點等)，以包括半胱胺酸突變(例如重鏈之位置K360C，或位置E152C及S375C處之半胱胺酸)以用於藥物部分之結合及ADC之製備，如本文中進一步詳細描述；以及用於Fc效應子突變(例如Fc區中之D265A/P329A突變)之修飾，以包括具有降低之Fc效應功能之構築體，及其組合。

用GeneArt(Life Technologies Inc. Regensburg, Germany)對編碼人類化VL及VH域之DNA序列進行定序，包括關於灰倉鼠(Cricetulus griseus)之密碼子最佳化。將編碼VL及VH域之序列自GeneArt衍生之載體

次選殖至適用於哺乳動物細胞中之蛋白質產生之表現載體中。將重鏈及輕鏈選殖至允許共轉染的個別表現載體中。

使用PEI (聚伸乙亞胺，MW 25,000線形，Polysciences, USA，目錄號23966)作為轉染劑，藉由將載體共轉染至Freestyle™ 293表現細胞(Invitrogen, USA)中來製造重組型抗體(IgG1，κ)。藉由在室溫(RT)下使1 g PEI溶解於900 ml細胞培養物級水中來製備PEI儲備液。為了促進PEI溶解，藉由添加HCl至pH 3-5而將溶液酸化，隨後用NaOH中和至7.05之最終pH值。最終，將體積調節至1 L且溶液經由0.22 μm過濾器進行過濾器滅菌，等分且在-80℃下冷凍直至再使用。

在定軌振盪器(100-120 rpm)上，在37℃含濕氣培育箱中在5% CO_2下，在搖瓶(Corning, Tewksbury, MA)中，在Freestyle™ 293培養基(Gibco™，ThermoFisher scientific, USA，目錄號12338018)中培育Freestyle™ 293細胞(Gibco™，ThermoFisher scientific, USA，目錄號R79007)。對於瞬時轉染，細胞生長至某一密度或約3×10^6個細胞/毫升，且接著添加每毫升培養物(0.5 μg重鏈+0.5 μg輕鏈)1 μg經過濾器滅菌之DNA達到在OptiMem (ThermoFisher Scientific, USA，目錄號11058021)溶液2 μg PEI/1 μg DNA，且在室溫下培育8分鐘。在溫和渦漩下將混合物逐滴添加至Freestyle™ 293細胞中。在轉染之後，培養細胞一至兩週，隨後自上清液純化抗體。為了產生用於抗體產生之穩定細胞株，使用製造商建議藉由核轉染(Nucleofector™ 96孔shuttle™；Lonza)將載體共轉染至CHO細胞中，且在搖瓶中，在選擇條件下培養至多四週。藉由離心收集細胞，且回收上清液以用於抗體純化。使用蛋白質A、蛋白質G或MabSelect SuRe (GE Healthcare Life Sciences)管柱純化抗體。在裝載上

清液之前，用PBS平衡樹脂。在樣品結合之後，用PBS洗滌管柱，且用Thermo (Pierce)IgG pH 2.8 (目錄號21004)溶離抗體。溶離份用三價檸檬酸鈉脫水物緩衝液，pH 8.5 (Sigma Aldrich目錄號S4641-1Kg)中和，且接著在PBS，pH 7.2中透析隔夜。

抗體之概述

表4闡述來源於鼠類融合瘤之親本及人類化抗CCR7抗體之相關序列資訊。遍及本申請案，當描述抗體時，術語「融合瘤」及「親本」可互換地使用且係指來源於融合瘤之Ab。

表4：融合瘤及人類化抗CCR7抗體之胺基酸及核苷酸序列資訊

親本674J13 hIgG1		
SEQ ID NO:116	HCDR1 (組合型)	GYSITSGYSWH
SEQ ID NO:117	HCDR2 (組合型)	HIHSSGSTNYNPSLKS
SEQ ID NO:118	HCDR3 (組合型)	GGVQAFAY
SEQ ID NO:119	HCDR1 (Kabat)	SGYSWH
SEQ ID NO:120	HCDR2 (Kabat)	HIHSSGSTNYNPSLKS
SEQ ID NO:121	HCDR3 (Kabat)	GGVQAFAY
SEQ ID NO:122	HCDR1 (Chothia)	GYSITSGY
SEQ ID NO:123	HCDR2 (Chothia)	HSSGS
SEQ ID NO:124	HCDR3 (Chothia)	GGVQAFAY
SEQ ID NO:125	HCDR1 (IMGT)	GYSITSGYS
SEQ ID NO:126	HCDR2 (IMGT)	IHSSGST
SEQ ID NO:127	HCDR3 (IMGT)	ARGGVQAFAY
SEQ ID NO:128	VH	DVQLQESGPDLVKPSQSLSLTCTVTGYSI TSGYSWHWIRQFPGNKLEWMAHIHSSG STNYNPSLKSRISIIRDTSKNLFFLQLNSV TTEDTATYYCARGGVQAFAYWGQGTLV TVSA
SEQ ID NO:129	DNA VH	GATGTGCAGCTTCAGGAGTCAGGACCT GACCTGGTGAAACCTTCTCAGTCACTT TCACTCACCTGCACTGTCACTGGCTAC

		TCCATCACCAGTGGTTATAGCTGGCAC TGGATCCGGCAGTTTCCAGGAAACAA ACTGGAGTGGATGGCCCACATCCACTC CAGTGGTAGCACTAACTACAACCCATC TCTCAAAAGTCGCATCTCTATCATTCGA GACACATCCAAGAACCTGTTCTTCCTG CAGTTGAATTCTGTGACTACTGAGGAC ACAGCCACATATTACTGTGCAAGAGGG GGGGTACAGGCCTTTGCTTACTGGGGC CAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA
SEQ ID NO:130	重鏈(WT Fc)	DVQLQESGPDLVKPSQSLSLTCTVTGYSI TSGYSWHWIRQFPGNKLEWMAHIHSSG STNYNPSLKSRISIIRDTSKNLFFLQLNSV TTEDTATYYCARGGVQAFAYWGQGTLV TVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO:131	DNA重鏈	gatgtgcagcttcaggagtcaggacctgacctggtgaaaccttctcagtcactttcactcacctgcactgtcactggctactccatcaccagtggttatagctggcactggatccggcagtttccaggaaacaaactggagtggatggcccacatccactccagtggtagcactaactacaacccatctctcaaaagtcgcatctctatcattcgagacacatccaagaacctgttcttcctgcagttgaattctgtgactactgaggacacagccacatattactgtgcaagagggggggtacaggccttgcttactggggccaagggactctggtcactgtctctgcaGCTAGCACCAAGGGCCCAAGTGTGTT

		TCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGTCTAC TTCCGGCGGAACTGCTGCCCTGGGTTG CCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCC CGTGACAGTGTCCTGGAACTCTGGGGC TCTGACTTCCGGCGTGCACACCTTCCC CGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGT ACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACAGTG CCCTCCAGCTCTCTGGGAACCCAGACC TATATCTGCAACGTGAACCACAAGCCC AGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGT GGAGCCCAAGAGCTGCGACAAGACCC ACACCTGCCCCCCCTGCCCAGCTCCAG AACTGCTGGGAGGGCCTTCCGTGTTCC TGTTCCCCCCCAAGCCCAAGGACACCC TGATGATCAGCAGGACCCCCGAGGTGA CCTGCGTGGTGGTGGACGTGTCCCACG AGGACCCAGAGGTGAAGTTCAACTGG TACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAA CGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGC AGTACAACAGCACCTACAGGGTGGTGT CCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACT GGCTGAACGGCAAAGAATACAAGTGC AAAGTCTCCAACAAGGCCCTGCCAGC CCCAATCGAAAAGACAATCAGCAAGG CCAAGGGCCAGCCACGGGAGCCCCAG GTGTACACCCTGCCCCCCAGCCGGGAG GAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCT GACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCC CAGCGATATCGCCGTGGAGTGGGAGA GCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTAC AAGACCACCCCCCCAGTGCTGGACAG CGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAA GCTGACCGTGGACAAGTCCAGGTGGC AGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAGC GTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCA

		CTACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTGAG CCCCGGCAAG
SEQ ID NO:132	LCDR1 (組合型)	SASSSVIYMH
SEQ ID NO:133	LCDR2 (組合型)	DTSKLAS
SEQ ID NO:134	LCDR3 (組合型)	QQWSSNPLT
SEQ ID NO:135	LCDR1 (Kabat)	SASSSVIYMH
SEQ ID NO:136	LCDR2 (Kabat)	DTSKLAS
SEQ ID NO:137	LCDR3 (Kabat)	QQWSSNPLT
SEQ ID NO:138	LCDR1 (Chothia)	SSSVIY
SEQ ID NO:139	LCDR2 (Chothia)	DTS
SEQ ID NO:140	LCDR3 (Chothia)	WSSNPL
SEQ ID NO:141	LCDR1 (IMGT)	SSVIY
SEQ ID NO:142	LCDR2 (IMGT)	DTS
SEQ ID NO:143	LCDR3 (IMGT)	QQWSSNPLT
SEQ ID NO:144	VL	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSV IYMHWYQQKSGTSPKRWIYDTSKLASG VPARFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATY YCQQWSSNPLTFGAGTTLELK
SEQ ID NO:145	DNA VL	CAAATTGTCCTCACCCAGTCTCCAGCA ATCATGTCTGCATCTCCAGGGGAGAAG GTCACCATGACCTGCAGTGCCAGTTCA AGTGTAATTTACATGCACTGGTACCAG CAGAAGTCAGGCACCTCCCCCAAAAG ATGGATTTATGACACATCCAAACTGGC TTCTGGAGTCCCTGCTCGCTTCAGTGG TAGTGGGTCTGGGACCTCTTACTCTCT CACAATCAGCAGCATGGAGGCTGAAG ATGCTGCCACTTATTACTGCCAGCAGT GGAGTAGTAACCCGCTCACGTTCGGTG CTGGGACCACGTTGGAGCTGAAA
SEQ ID NO:146	輕鏈	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSV IYMHWYQQKSGTSPKRWIYDTSKLASG VPARFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATY YCQQWSSNPLTFGAGTTLELKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE

		AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO:147	DNA輕鏈	CAAATTGTCCTCACCCAGTCTCCAGCA ATCATGTCTGCATCTCCAGGGGAGAAG GTCACCATGACCTGCAGTGCCAGTTCA AGTGTAATTTACATGCACTGGTACCAG CAGAAGTCAGGCACCTCCCCCAAAAG ATGGATTTATGACACATCCAAACTGGC TTCTGGAGTCCCTGCTCGCTTCAGTGG TAGTGGGTCTGGGACCTCTTACTCTCT CACAATCAGCAGCATGGAGGCTGAAG ATGCTGCCACTTATTACTGCCAGCAGT GGAGTAGTAACCCGCTCACGTTCGGTG CTGGGACCACGTTGGAGCTGAAACGT ACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATC TTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAA GAGTGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCC TGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGG CCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAAC GCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGA GAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGG ACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCC TGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAG AAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTG ACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTG ACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTG C
親本121G12 hIgG1		
SEQ ID NO:148	HCDR1 (組合型)	GFTFSTYAMS
SEQ ID NO:149	HCDR2 (組合型)	TISDGGSYSYYPDNVKG
SEQ ID NO:150	HCDR3 (組合型)	RGSRYEEYYVMDY
SEQ ID NO:151	HCDR1 (Kabat)	TYAMS
SEQ ID NO:152	HCDR2 (Kabat)	TISDGGSYSYYPDNVKG
SEQ ID NO:153	HCDR3 (Kabat)	RGSRYEEYYVMDY

SEQ ID NO:154	HCDR1 (Chothia)	GFTFSTY
SEQ ID NO:155	HCDR2 (Chothia)	SDGGSY
SEQ ID NO:156	HCDR3 (Chothia)	RGSRYEEYYVMDY
SEQ ID NO:157	HCDR1 (IMGT)	GFTFSTYA
SEQ ID NO:158	HCDR2 (IMGT)	ISDGGSYS
SEQ ID NO:159	HCDR3 (IMGT)	ARRGSRYEEYYVMDY
SEQ ID NO:160	VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFT FSTYAMSWVRQTPEKRLEWVATISDGGS YSYYPDNVKGRFTISRDNAKNNLYLQM SHLKSEDTAMYYCARRGSRYEEYYVMD YWGQGTSVTVSS
SEQ ID NO:161	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGG AGGCTTAGTGAAGCCTGGAGGGTCCCT GAAACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATT CACTTTCAGTACCTATGCCATGTCTTGG GTTCGCCAGACTCCGGAAAAGAGGCT GGAGTGGGTCGCAACCATTAGTGATGG TGGTAGTTATTCGTACTATCCAGACAAT GTAAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGA GACAATGCCAAGAACAACCTATACCTG CAAATGAGCCATCTGAAGTCTGAGGAC ACAGCCATGTATTACTGTGCAAGACGA GGTAGTAGGTACGAAGAGTACTATGTT ATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCA GTCACCGTCTCCTCA
SEQ ID NO:162	重鏈 (WT Fc)	EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFT FSTYAMSWVRQTPEKRLEWVATISDGGS YSYYPDNVKGRFTISRDNAKNNLYLQM SHLKSEDTAMYYCARRGSRYEEYYVMD YWGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF

		NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK
SEQ ID NO:163	DNA重鏈	GAAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGG AGGCTTAGTGAAGCCTGGAGGGTCCCT GAAACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATT CACTTTCAGTACCTATGCCATGTCTTGG GTTCGCCAGACTCCGGAAAAGAGGCT GGAGTGGGTCGCAACCATTAGTGATGG TGGTAGTTATTCGTACTATCCAGACAAT GTAAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGA GACAATGCCAAGAACAACCTATACCTG CAAATGAGCCATCTGAAGTCTGAGGAC ACAGCCATGTATTACTGTGCAAGACGA GGTAGTAGGTACGAAGAGTACTATGTT ATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCA GTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAG GGCCCAAGTGTGTTTCCCCTGGCCCCC AGCAGCAAGTCTACTTCCGGCGGAACT GCTGCCCTGGGTTGCCTGGTGAAGGAC TACTTCCCCGAGCCCGTGACAGTGTCC TGGAACTCTGGGGCTCTGACTTCCGGC GTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAG AGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAG CGTGGTGACAGTGCCCTCCAGCTCTCT GGGAACCCAGACCTATATCTGCAACGT GAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGG TGGACAAGAGAGTGGAGCCCAAGAGC TGCGACAAGACCCACACCTGCCCCCCC TGCCCAGCTCCAGAACTGCTGGGAGG GCCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCCAA

		GCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCAG GACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGG TGGACGTGTCCCACGAGGACCCAGAG GTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGG CGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCA AGCCCAGAGAGGAGCAGTACAACAGC ACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACC GTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGG CAAAGAATACAAGTGCAAAGTCTCCA ACAAGGCCCTGCCAGCCCCAATCGAA AAGACAATCAGCAAGGCCAAGGGCCA GCCACGGGAGCCCCAGGTGTACACCC TGCCCCCCAGCCGGGAGGAGATGACC AAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTG GTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGATATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCA GCCCGAGAACAACTACAAGACCACCC CCCCAGTGCTGGACAGCGACGGCAGC TTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTG GACAAGTCCAGGTGGCAGCAGGGCAA CGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGA GGCCCTGCACAACCACTACACCCAGA AGTCCCTGAGCCTGAGCCCCGGCAAG
SEQ ID NO:164	LCDR1 (組合型)	RASQSISNNLH
SEQ ID NO:165	LCDR2 (組合型)	YASQSIS
SEQ ID NO:166	LCDR3 (組合型)	QQSNSWLT
SEQ ID NO:167	LCDR1 (Kabat)	RASQSISNNLH
SEQ ID NO:168	LCDR2 (Kabat)	YASQSIS
SEQ ID NO:169	LCDR3 (Kabat)	QQSNSWLT
SEQ ID NO:170	LCDR1 (Chothia)	SQSISNN
SEQ ID NO:171	LCDR2 (Chothia)	YAS
SEQ ID NO:172	LCDR3 (Chothia)	SNSWL
SEQ ID NO:173	LCDR1 (IMGT)	QSISNN
SEQ ID NO:174	LCDR2 (IMGT)	YAS
SEQ ID NO:175	LCDR3 (IMGT)	QQSNSWLT

SEQ ID NO:176	VL	DIVLTQSPATLSVTPGDSVSLSCRASQSIS NNLHWYQQKSHESPKLLIKYASQSISGIP SRFSGSGSGTDFTLSINSVETEDFGMYFC QQSNSWLTFGAGTKLGLK
SEQ ID NO:177	DNA VL	GATATTGTGCTAACTCAGTCTCCAGCC ACCCTGTCTGTGACTCCAGGAGATAGC GTCAGTCTTTCCTGCAGGGCCAGCCAA AGTATTAGCAACAACCTACACTGGTAT CAACAGAAATCACATGAGTCTCCAAAA CTTCTCATCAAGTATGCTTCCCAGTCCA TCTCTGGGATCCCCTCCAGGTTCAGTG GCAGTGGATCAGGGACAGATTTCACTC TCAGTATCAACAGTGTGGAGACTGAAG ATTTTGGAATGTATTTCTGTCAACAGAG TAACAGCTGGCTCACGTTCGGTGCTGG GACCAAGCTGGGGCTGAAA
SEQ ID NO:178	輕鏈	DIVLTQSPATLSVTPGDSVSLSCRASQSIS NNLHWYQQKSHESPKLLIKYASQSISGIP SRFSGSGSGTDFTLSINSVETEDFGMYFC QQSNSWLTFGAGTKLGLKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO:179	DNA輕鏈	GATATTGTGCTAACTCAGTCTCCAGCC ACCCTGTCTGTGACTCCAGGAGATAGC GTCAGTCTTTCCTGCAGGGCCAGCCAA AGTATTAGCAACAACCTACACTGGTAT CAACAGAAATCACATGAGTCTCCAAAA CTTCTCATCAAGTATGCTTCCCAGTCCA TCTCTGGGATCCCCTCCAGGTTCAGTG GCAGTGGATCAGGGACAGATTTCACTC TCAGTATCAACAGTGTGGAGACTGAAG ATTTTGGAATGTATTTCTGTCAACAGAG TAACAGCTGGCTCACGTTCGGTGCTGG

		GACCAAGCTGGGGCTGAAACGTACGG TGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCTTCC CCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGT GGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTG AACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAA GGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCC TGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGC GTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTC CACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGAC CCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGC ATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCC ACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACC AAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
親本506E15 hIgG1		
SEQ ID NO:180	HCDR1 (組合型)	GFTFSSYAMS
SEQ ID NO:181	HCDR2 (組合型)	TISSGGSFTYYPDSVKG
SEQ ID NO:182	HCDR3 (組合型)	RASTVVGTDFDV
SEQ ID NO:183	HCDR1 (Kabat)	SYAMS
SEQ ID NO:184	HCDR2 (Kabat)	TISSGGSFTYYPDSVKG
SEQ ID NO:185	HCDR3 (Kabat)	RASTVVGTDFDV
SEQ ID NO:186	HCDR1 (Chothia)	GFTFSSY
SEQ ID NO:187	HCDR2 (Chothia)	SSGGSF
SEQ ID NO:188	HCDR3 (Chothia)	RASTVVGTDFDV
SEQ ID NO:189	HCDR1 (IMGT)	GFTFSSYA
SEQ ID NO:190	HCDR2 (IMGT)	ISSGGSFT
SEQ ID NO:191	HCDR3 (IMGT)	ARRASTVVGTDFDV
SEQ ID NO:192	VH	EVMLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFT FSSYAMSWIRQTPEKRLEWVATISSGGSF TYYPDSVKGRFTISRDNVKNTLYLQMSS LRSEDTAMYYCARRASTVVGTDFDVW GAGTTVTVSS
SEQ ID NO:193	DNA VH	GAAGTGATGCTGGTGGAGTCTGGGGG AGGCTTAGTGAAGCCTGGAGGGTCCCT GAAACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATT CACTTTCAGTAGCTATGCCATGTCTTGG

		ATTCGCCAGACTCCGGAGAAGAGACT GGAGTGGGTCGCAACCATCAGTAGTG GTGGTAGTTTCACCTACTATCCAGACA GTGTGAAGGGGCGATTCACCATTTCTA GAGACAATGTCAAGAACACCCTGTACC TGCAAATGAGCAGTCTGAGGTCTGAA GACACGGCCATGTATTACTGTGCAAGA CGGGCTTCTACGGTAGTAGGTACGGAC TTCGATGTCTGGGGCGCAGGGACCACG GTCACCGTCTCCTCA
SEQ ID NO:194	重鏈 (WT Fc)	EVMLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFT FSSYAMSWIRQTPEKRLEWVATISSGGSF TYYPDSVKGRFTISRDNVKNTLYLQMSS LRSEDTAMYYCARRASTVVGTDFDVW GAGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK
SEQ ID NO:195	DNA重鏈	GAAGTGATGCTGGTGGAGTCTGGGGG AGGCTTAGTGAAGCCTGGAGGGTCCCT GAAACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATT CACTTTCAGTAGCTATGCCATGTCTTGG ATTCGCCAGACTCCGGAGAAGAGACT GGAGTGGGTCGCAACCATCAGTAGTG GTGGTAGTTTCACCTACTATCCAGACA GTGTGAAGGGGCGATTCACCATTTCTA

		GAGACAATGTCAAGAACACCCTGTACC TGCAAATGAGCAGTCTGAGGTCTGAA GACACGGCCATGTATTACTGTGCAAGA CGGGCTTCTACGGTAGTAGGTACGGAC TTCGATGTCTGGGGCGCAGGGACCACG GTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAG GGCCCAAGTGTGTTTCCCCTGGCCCCC AGCAGCAAGTCTACTTCCGGCGGAACT GCTGCCCTGGGTTGCCTGGTGAAGGAC TACTTCCCCGAGCCCGTGACAGTGTCC TGGAACTCTGGGGCTCTGACTTCCGGC GTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAG AGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAG CGTGGTGACAGTGCCCTCCAGCTCTCT GGGAACCCAGACCTATATCTGCAACGT GAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGG TGGACAAGAGAGTGGAGCCCAAGAGC TGCGACAAGACCCACACCTGCCCCCCC TGCCCAGCTCCAGAACTGCTGGGAGG GCCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCCAA GCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCAG GACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGG TGGACGTGTCCCACGAGGACCCAGAG GTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGG CGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCA AGCCCAGAGAGGAGCAGTACAACAGC ACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACC GTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGG CAAAGAATACAAGTGCAAAGTCTCCA ACAAGGCCCTGCCAGCCCCAATCGAA AAGACAATCAGCAAGGCCAAGGGCCA GCCACGGGAGCCCCAGGTGTACACCC TGCCCCCCAGCCGGGAGGAGATGACC AAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTG GTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGATATC

		GCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCA GCCCGAGAACAACTACAAGACCACCC CCCCAGTGCTGGACAGCGACGGCAGC TTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTG GACAAGTCCAGGTGGCAGCAGGGCAA CGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGA GGCCCTGCACAACCACTACACCCAGA AGTCCCTGAGCCTGAGCCCCGGCAAG
SEQ ID NO:196	LCDR1 (組合型)	RASQDIGSSLN
SEQ ID NO:197	LCDR2 (組合型)	ATSSLDS
SEQ ID NO:198	LCDR3 (組合型)	LQYASSPPT
SEQ ID NO:199	LCDR1 (Kabat)	RASQDIGSSLN
SEQ ID NO:200	LCDR2 (Kabat)	ATSSLDS
SEQ ID NO:201	LCDR3 (Kabat)	LQYASSPPT
SEQ ID NO:202	LCDR1 (Chothia)	SQDIGSS
SEQ ID NO:203	LCDR2 (Chothia)	ATS
SEQ ID NO:204	LCDR3 (Chothia)	YASSPP
SEQ ID NO:205	LCDR1 (IMGT)	QDIGSS
SEQ ID NO:206	LCDR2 (IMGT)	ATS
SEQ ID NO:207	LCDR3 (IMGT)	LQYASSPPT
SEQ ID NO:208	VL	DIQMTQSPSSLSASLGERVSLTCRASQDI GSSLNWLQQEPDGTIKRLIYATSSLDSGV PKRFSGSRSGSDYSLTISSLESEDFVVYY CLQYASSPPTFGGGTKLEIK
SEQ ID NO:209	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCC TCCTTATCTGCCTCTCTGGGAGAAAGA GTCAGTCTCACTTGTCGGGCAAGTCAG GACATTGGTAGTAGCTTAAACTGGCTT CAGCAGGAACCAGATGGAACTATTAAA CGCCTGATCTATGCCACATCCAGTTTAG ATTCTGGTGTCCCCAAAAGGTTCAGTG GCAGTAGGTCTGGGTCAGATTATTCTCT CACCATCAGCAGCCTTGAGTCTGAAGA TTTTGTAGTCTATTACTGTCTACAATATG CTAGTTCGCCTCCGACGTTCGGTGGAG

		GCACCAAGCTGGAAATCAAA
SEQ ID NO:210	輕鏈	DIQMTQSPSSLSASLGERVSLTCRASQDI GSSLNWLQQEPDGTIKRLIYATSSLDSGV PKRFSGSRSGSDYSLTISSLESEDFVVYY CLQYASSPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO:211	DNA輕鏈	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCC TCCTTATCTGCCTCTCTGGGAGAAAGA GTCAGTCTCACTTGTCGGGCAAGTCAG GACATTGGTAGTAGCTTAAACTGGCTT CAGCAGGAACCAGATGGAACTATTAAA CGCCTGATCTATGCCACATCCAGTTTAG ATTCTGGTGTCCCCAAAAGGTTCAGTG GCAGTAGGTCTGGGTCAGATTATTCTCT CACCATCAGCAGCCTTGAGTCTGAAGA TTTTGTAGTCTATTACTGTCTACAATATG CTAGTTCGCCTCCGACGTTCGGTGGAG GCACCAAGCTGGAAATCAAACGTACG GTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCTTC CCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAG TGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCT GAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCA AGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCC CTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAG CGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACT CCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGA CCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAG CATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACC CACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACC AAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
親本684E12 hIgG1		

SEQ ID NO:212	HCDR1 (組合型)	GFTFSNFAMS
SEQ ID NO:213	HCDR2 (組合型)	TISTGGTYTYYPDSVKG
SEQ ID NO:214	HCDR3 (組合型)	RGYDGVDK
SEQ ID NO:215	HCDR1 (Kabat)	SNFAMS
SEQ ID NO:216	HCDR2 (Kabat)	TISTGGTYTYYPDSVKG
SEQ ID NO:217	HCDR3 (Kabat)	RGYDGVDK
SEQ ID NO:218	HCDR1 (Chothia)	GFTFSNF
SEQ ID NO:219	HCDR2 (Chothia)	STGGTY
SEQ ID NO:220	HCDR3 (Chothia)	RGYDGVDK
SEQ ID NO:221	HCDR1 (IMGT)	GFTFSNFA
SEQ ID NO:222	HCDR2 (IMGT)	ISTGGTYT
SEQ ID NO:223	HCDR3 (IMGT)	TRRGYDGVDK
SEQ ID NO:224	VH	EVHLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFT FSNFAMSWVRQTPEKRLEWVATISTGGT YTYYPDSVKGRFTISRDNAKKTLYLQMS SLRSEDTAMYYCTRRGYDGVDKWGQG TTLTVSS
SEQ ID NO:225	DNA VH	gaagtgcatctggtggagtctgggggaggcttagtgaagcct ggagggtccctgaaactctcctgtgcagcctctggattcactttc agtaactttgccatgtcttgggttcgccagactccggagaagag actggagtgggtcgcaaccattagtactggtggtacttacacct actatccagacagtgtgaagggtcgattcaccatctccagaga caatgccaagaaaaccctgtacctgcaaatgagcagtctgag gtctgaggacacggccatgtattactgtacaagacgggggtac gacggcgtggacaaatggggccaaggcaccactctcacagt ctcctca
SEQ ID NO:226	重鏈 (WT Fc)	EVHLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFT FSNFAMSWVRQTPEKRLEWVATISTGGT YTYYPDSVKGRFTISRDNAKKTLYLQMS SLRSEDTAMYYCTRRGYDGVDKWGQG TTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL

		MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK
SEQ ID NO:227	DNA重鏈	GAAGTGCATCTGGTGGAGTCTGGGGG AGGCTTAGTGAAGCCTGGAGGGTCCCT GAAACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATT CACTTTCAGTAACTTTGCCATGTCTTGG GTTCGCCAGACTCCGGAGAAGAGACT GGAGTGGGTCGCAACCATTAGTACTGG TGGTACTTACACCTACTATCCAGACAGT GTGAAGGGTCGATTCACCATCTCCAGA GACAATGCCAAGAAAACCCTGTACCTG CAAATGAGCAGTCTGAGGTCTGAGGA CACGGCCATGTATTACTGTACAAGACG GGGGTACGACGGCGTGGACAAATGGG GCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCT CAgctagcaccaagggcccaagtgtgtttcccctggccccc agcagcaagtctacttccggcggaactgctgccctgggttgcc tggtgaaggactacttccccgagcccgtgacagtgtcctggaa ctctggggctctgacttccggcgtgcacaccttccccgccgtg ctgcagagcagcggcctgtacagcctgagcagcgtggtgac agtgccctccagctctctgggaacccagacctatatctgcaac gtgaaccacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagagt ggagcccaagagctgcgacaagacccacacctgcccccct gcccagctccagaactgctgggagggccttccgtgttcctgttc ccccccaagcccaaggacaccctgatgatcagcaggacccc cgaggtgacctgcgtggtggtggacgtgtcccacgaggaccc agaggtgaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgca caacgccaagaccaagcccagagaggagcagtacaacagc acctacagggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggact

		ggctgaacggcaaagaatacaagtgcaaagtctccaacaagg ccctgccagccccaatcgaaaagacaatcagcaaggccaag ggccagccacgggagccccaggtgtacaccctgccccccag ccgggaggagatgaccaagaaccaggtgtccctgacctgtct ggtgaagggcttctaccccagcgatatcgccgtggagtggga gagcaacggccagcccgagaacaactacaagaccaccccc ccagtgctggacagcgacggcagcttcttcctgtacagcaagc tgaccgtggacaagtccaggtggcagcagggcaacgtgttca gctgcagcgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacaccc agaagtccctgagcctgagccccggcaag
SEQ ID NO:228	LCDR1 (組合型)	KSGQSLLDSDGKTYLN
SEQ ID NO:229	LCDR2 (組合型)	LVSKLDS
SEQ ID NO:230	LCDR3 (組合型)	WQGTHFPQT
SEQ ID NO:231	LCDR1 (Kabat)	KSGQSLLDSDGKTYLN
SEQ ID NO:232	LCDR2 (Kabat)	LVSKLDS
SEQ ID NO:233	LCDR3 (Kabat)	WQGTHFPQT
SEQ ID NO:234	LCDR1 (Chothia)	GQSLLDSDGKTY
SEQ ID NO:235	LCDR2 (Chothia)	LVS
SEQ ID NO:236	LCDR3 (Chothia)	GTHFPQ
SEQ ID NO:237	LCDR1 (IMGT)	QSLLDSDGKTY
SEQ ID NO:238	LCDR2 (IMGT)	LVS
SEQ ID NO:239	LCDR3 (IMGT)	WQGTHFPQT
SEQ ID NO:240	VL	DVVMTQTPLTLSVTIGQPASISCKSGQSL LDSDGKTYLNWFLQRPGQSPKRLIYLVS KLDSGVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAE DLGVYYCWQGTHFPQTFGGGTKLEIK
SEQ ID NO:241	DNA VL	gatgttgtgatgacccagactccactcactttgtcggttaccatt ggacaaccagcctccatctcttgcaagtcaggtcagagcctctt agatagtgatggaaagacatatttgaattggtttttacagaggcc aggccagtctccaaagcgcctaatctatctggtgtctaaactgg actctggagtccctgacaggttcactggcagtggatcagggac agatttcacactgaaaatcagcagagtggaggctgaggatttg ggagtttattattgctggcaaggtacacattttcctcagacgttcg gtggaggcaccaagctggaaatcaaa
SEQ ID NO:242	輕鏈	DVVMTQTPLTLSVTIGQPASISCKSGQSL

		LDSDGKTYLNWFLQRPGQSPKRLIYLVS KLDSGVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAE DLGVYYCWQGTHFPQTFGGGTKLEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO:243	DNA輕鏈	GATGTTGTGATGACCCAGACTCCACTC ACTTTGTCGGTTACCATTGGACAACCA GCCTCCATCTCTTGCAAGTCAGGTCAG AGCCTCTTAGATAGTGATGGAAAGACA TATTTGAATTGGTTTTTACAGAGGCCAG GCCAGTCTCCAAAGCGCCTAATCTATC TGGTGTCTAAACTGGACTCTGGAGTCC CTGACAGGTTCACTGGCAGTGGATCAG GGACAGATTTCACACTGAAAATCAGCA GAGTGGAGGCTGAGGATTTGGGAGTTT ATTATTGCTGGCAAGGTACACATTTTCC TCAGACGTTCGGTGGAGGCACCAAGC TGGAAATCAAAcgtacggtggccgctcccagcgtgt tcatcttccccccagcgacgagcagctgaagagtggcaccg ccagcgtggtgtgcctgctgaacaacttctacccccgggagg ccaaggtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggc aacagccaggagagcgtcaccgagcaggacagcaaggact ccacctacagcctgagcagcaccctgaccctgagcaaggcc gactacgagaagcataaggtgtacgcctgcgaggtgacccac cagggcctgtccagccccgtgaccaagagcttcaacagggg cgagtgc
親本 674J13 hIgG1 CysMab		
SEQ ID NO:244	HCDR1 (組合型)	GYSITSGYSWH
SEQ ID NO:245	HCDR2 (組合型)	HIHSSGSTNYNPSLKS
SEQ ID NO:246	HCDR3 (組合型)	GGVQAFAY
SEQ ID NO:247	HCDR1 (Kabat)	SGYSWH

SEQ ID NO:248	HCDR2 (Kabat)	HIHSSGSTNYNPSLKS
SEQ ID NO:249	HCDR3 (Kabat)	GGVQAFAY
SEQ ID NO:250	HCDR1 (Chothia)	GYSITSGY
SEQ ID NO:251	HCDR2 (Chothia)	HSSGS
SEQ ID NO:252	HCDR3 (Chothia)	GGVQAFAY
SEQ ID NO:253	HCDR1 (IMGT)	GYSITSGYS
SEQ ID NO:254	HCDR2 (IMGT)	IHSSGST
SEQ ID NO:255	HCDR3 (IMGT)	ARGGVQAFAY
SEQ ID NO:256	VH	DVQLQESGPDLVKPSQSLSLTCTVTGYSI TSGYSWHWIRQFPGNKLEWMAHIHSSG STNYNPSLKSRISIIRDTSKNLFFLQLNSV TTEDTATYYCARGGVQAFAYWGQGTLV TVSA
SEQ ID NO:257	DNA VH	GATGTGCAGCTTCAGGAGTCAGGACCT GACCTGGTGAAACCTTCTCAGTCACTT TCACTCACCTGCACTGTCACTGGCTAC TCCATCACCAGTGGTTATAGCTGGCAC TGGATCCGGCAGTTTCCAGGAAACAA ACTGGAGTGGATGGCCCACATCCACTC CAGTGGTAGCACTAACTACAACCCATC TCTCAAAAGTCGCATCTCTATCATTCGA GACACATCCAAGAACCTGTTCTTCCTG CAGTTGAATTCTGTGACTACTGAGGAC ACAGCCACATATTACTGTGCAAGAGGG GGGGTACAGGCCTTTGCTTACTGGGGC CAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA
SEQ ID NO:258	重鏈 (Cys Mab突變帶下劃線)	DVQLQESGPDLVKPSQSLSLTCTVTGYSI TSGYSWHWIRQFPGNKLEWMAHIHSSG STNYNPSLKSRISIIRDTSKNLFFLQLNSV TTEDTATYYCARGGVQAFAYWGQGTLV TVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPCPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT

		PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPCDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO:259	DNA重鏈	GATGTGCAGCTTCAGGAGTCAGGACCT GACCTGGTGAAACCTTCTCAGTCACTT TCACTCACCTGCACTGTCACTGGCTAC TCCATCACCAGTGGTTATAGCTGGCAC TGGATCCGGCAGTTTCCAGGAAACAA ACTGGAGTGGATGGCCCACATCCACTC CAGTGGTAGCACTAACTACAACCCATC TCTCAAAAGTCGCATCTCTATCATTCGA GACACATCCAAGAACCTGTTCTTCCTG CAGTTGAATTCTGTGACTACTGAGGAC ACAGCCACATATTACTGTGCAAGAGGG GGGGTACAGGCCTTTGCTTACTGGGGC CAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA gctagcaccaagggcccaagtgtgtttcccctggcccccagc agcaagtctacttccggcggaactgctgccctgggttgcctgg tgaaggactacttcccctgtcccgtgacagtgtcctggaactct ggggctctgacttccggcgtgcacaccttccccgccgtgctgc agagcagcggcctgtacagcctgagcagcgtggtgacagtg ccctccagctctctgggaacccagacctatatctgcaacgtga accacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagagtgga gcccaagagctgcgacaagacccacacctgccccccctgcc cagctccagaactgctgggagggccttccgtgttcctgttcccc cccaagcccaaggacaccctgatgatcagcaggacccccga ggtgacctgcgtggtggtggacgtgtcccacgaggacccaga ggtgaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcacaa cgccaagaccaagcccagagaggagcagtacaacagcacct acagggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggc tgaacggcaaagaatacaagtgcaaagtctccaacaaggccc

		tgccagccccaatcgaaaagacaatcagcaaggccaagggc cagccacgggagccccaggtgtacaccctgcccccagccg ggaggagatgaccaagaaccaggtgtccctgacctgtctggt gaagggcttctaccctgtgatatcgccgtggagtgggagag caacggccagcccgagaacaactacaagaccacccccccag tgctggacagcgacggcagcttcttcctgtacagcaagctgac cgtggacaagtccaggtggcagcagggcaacgtgttcagctg cagcgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacccaga agtccctgagcctgagccccggcaag
SEQ ID NO:260	LCDR1 (組合型)	SASSSVIYMH
SEQ ID NO:261	LCDR2 (組合型)	DTSKLAS
SEQ ID NO:262	LCDR3 (組合型)	QQWSSNPLT
SEQ ID NO:263	LCDR1 (Kabat)	SASSSVIYMH
SEQ ID NO:264	LCDR2 (Kabat)	DTSKLAS
SEQ ID NO:265	LCDR3 (Kabat)	QQWSSNPLT
SEQ ID NO:266	LCDR1 (Chothia)	SSSVIY
SEQ ID NO:267	LCDR2 (Chothia)	DTS
SEQ ID NO:268	LCDR3 (Chothia)	WSSNPL
SEQ ID NO:269	LCDR1 (IMGT)	SSVIY
SEQ ID NO:270	LCDR2 (IMGT)	DTS
SEQ ID NO:271	LCDR3 (IMGT)	QQWSSNPLT
SEQ ID NO:272	VL	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSV IYMHWYQQKSGTSPKRWIYDTSKLASG VPARFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATY YCQQWSSNPLTFGAGTTLELK
SEQ ID NO:273	DNA VL	CAAATTGTCCTCACCCAGTCTCCAGCA ATCATGTCTGCATCTCCAGGGGAGAAG GTCACCATGACCTGCAGTGCCAGTTCA AGTGTAATTTACATGCACTGGTACCAG CAGAAGTCAGGCACCTCCCCCAAAAG ATGGATTTATGACACATCCAAACTGGC TTCTGGAGTCCCTGCTCGCTTCAGTGG TAGTGGGTCTGGGACCTCTTACTCTCT CACAATCAGCAGCATGGAGGCTGAAG ATGCTGCCACTTATTACTGCCAGCAGT

		GGAGTAGTAACCCGCTCACGTTCGGTG CTGGGACCACGTTGGAGCTGAAA
SEQ ID NO:274	輕鏈	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSV IYMHWYQQKSGTSPKRWIYDTSKLASG VPARFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATY YCQQWSSNPLTFGAGTTLELKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO:275	DNA輕鏈	CAAATTGTCCTCACCCAGTCTCCAGCA ATCATGTCTGCATCTCCAGGGGAGAAG GTCACCATGACCTGCAGTGCCAGTTCA AGTGTAATTTACATGCACTGGTACCAG CAGAAGTCAGGCACCTCCCCCAAAAG ATGGATTTATGACACATCCAAACTGGC TTCTGGAGTCCCTGCTCGCTTCAGTGG TAGTGGGTCTGGGACCTCTTACTCTCT CACAATCAGCAGCATGGAGGCTGAAG ATGCTGCCACTTATTACTGCCAGCAGT GGAGTAGTAACCCGCTCACGTTCGGTG CTGGGACCACGTTGGAGCTGAAACGT ACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATC TTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAA GAGTGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCC TGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGG CCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAAC GCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGA GAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGG ACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCC TGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAG AAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTG ACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTG ACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTG C

親本 674J13 hIgG1 DAPA CysMab		
SEQ ID NO:276	HCDR1 (組合型)	GYSITSGYSWH
SEQ ID NO:277	HCDR2 (組合型)	HIHSSGSTNYNPSLKS
SEQ ID NO:278	HCDR3 (組合型)	GGVQAFAY
SEQ ID NO:279	HCDR1 (Kabat)	SGYSWH
SEQ ID NO:280	HCDR2 (Kabat)	HIHSSGSTNYNPSLKS
SEQ ID NO:281	HCDR3 (Kabat)	GGVQAFAY
SEQ ID NO:282	HCDR1 (Chothia)	GYSITSGY
SEQ ID NO:283	HCDR2 (Chothia)	HSSGS
SEQ ID NO:284	HCDR3 (Chothia)	GGVQAFAY
SEQ ID NO:285	HCDR1 (IMGT)	GYSITSGYS
SEQ ID NO:286	HCDR2 (IMGT)	IHSSGST
SEQ ID NO:287	HCDR3 (IMGT)	ARGGVQAFAY
SEQ ID NO:288	VH	DVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSI TSGYSWHWIRQHPGKGLEWMAHIHSSG STNYNPSLKSRITISRDTSKNQFSLKLSSV TAADTAVYYCARGGVQAFAYWGQGTLV TVSS
SEQ ID NO:289	DNA VH	GACGTGCAGCTGCAGGAATCTGGCCCT GGCCTGGTGAAACCCTCCCAGACCCTG TCCCTGACCTGCACCGTGTCCGGCTAC TCCATCACCTCCGGCTACAGCTGGCAC TGGATCCGGCAGCACCCCGGCAAGGG CCTGGAATGGATGGCCCACATCCACTC CTCCGGCTCCACCAACTACAACCCCAG CCTGAAGTCCAGAATCACCATCAGCCG GGACACCTCCAAGAACCAGTTCTCCCT GAAGCTGTCCTCCGTGACCGCCGCTGA CACCGCCGTGTACTACTGTGCCAGAGG CGGCGTGCAGGCCTTCGCTTATTGGGG CCAGGGCACCCTGGTGACAGTGTCCTC C
SEQ ID NO:290	重鏈	DVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSI

	(DAPA，CysMab突變帶下劃線)	TSGYSWHWIRQHPGKGLEWMAHIHSSG STNYNPSLKSRITISRDTSKNQFSLKLSSV TAADTAVYYCARGGVQAFAYWGQGTLV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFP**C**PVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVV**A**VSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKAL**A**APIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYP**C**DIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO:291	DNA重鏈	GACGTGCAGCTGCAGGAATCTGGCCCT GGCCTGGTGAAACCCTCCCAGACCCTG TCCCTGACCTGCACCGTGTCCGGCTAC TCCATCACCTCCGGCTACAGCTGGCAC TGGATCCGGCAGCACCCCGGCAAGGG CCTGGAATGGATGGCCCACATCCACTC CTCCGGCTCCACCAACTACAACCCCAG CCTGAAGTCCAGAATCACCATCAGCCG GGACACCTCCAAGAACCAGTTCTCCCT GAAGCTGTCCTCCGTGACCGCCGCTGA CACCGCCGTGTACTACTGTGCCAGAGG CGGCGTGCAGGCCTTCGCTTATTGGGG CCAGGGCACCCTGGTGACAGTGTCCTC CGCTAGCACCAAGGGCCCAAGTGTGTT TCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGTCTAC TTCCGGCGGAACTGCTGCCCTGGGTTG CCTGGTGAAGGACTACTTCCCCTGTCC CGTGACAGTGTCCTGGAACTCTGGGGC TCTGACTTCCGGCGTGCACACCTTCCC CGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGT

		ACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACAGTG CCCTCCAGCTCTCTGGGAACCCAGACC TATATCTGCAACGTGAACCACAAGCCC AGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGT GGAGCCCAAGAGCTGCGACAAGACCC ACACCTGCCCCCCCTGCCCAGCTCCAG AACTGCTGGGAGGGCCTTCCGTGTTCC TGTTCCCCCCCAAGCCCAAGGACACCC TGATGATCAGCAGGACCCCCGAGGTGA CCTGCGTGGTGGTGGCCGTGTCCCACG AGGACCCAGAGGTGAAGTTCAACTGG TACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAA CGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGC AGTACAACAGCACCTACAGGGTGGTGT CCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACT GGCTGAACGGCAAAGAATACAAGTGC AAAGTCTCCAACAAGGCCCTGGCTGC CCCAATCGAAAAGACAATCAGCAAGG CCAAGGGCCAGCCACGGGAGCCCCAG GTGTACACCCTGCCCCCCAGCCGGGAG GAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCT GACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCC CTGTGATATCGCCGTGGAGTGGGAGAG CAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACA AGACCACCCCCCCAGTGCTGGACAGC GACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAAG CTGACCGTGGACAAGTCCAGGTGGCA GCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCG TGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACT ACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTGAGC CCCGGCAAG
SEQ ID NO:292	LCDR1 (組合型)	SASSSVIYMH
SEQ ID NO:293	LCDR2 (組合型)	DTSKLAS
SEQ ID NO:294	LCDR3 (組合型)	QQWSSNPLT
SEQ ID NO:295	LCDR1 (Kabat)	SASSSVIYMH

SEQ ID NO:296	LCDR2 (Kabat)	DTSKLAS
SEQ ID NO:297	LCDR3 (Kabat)	QQWSSNPLT
SEQ ID NO:298	LCDR1 (Chothia)	SSSVIY
SEQ ID NO:299	LCDR2 (Chothia)	DTS
SEQ ID NO:300	LCDR3 (Chothia)	WSSNPL
SEQ ID NO:301	LCDR1 (IMGT)	SSVIY
SEQ ID NO:302	LCDR2 (IMGT)	DTS
SEQ ID NO:303	LCDR3 (IMGT)	QQWSSNPLT
SEQ ID NO:304	VL	EIVLTQSPATLSASPGERVTMSCSASSSVI YMHWYQQKPGQAPRRWIYDTSKLASG VPARFSGSGSGTDYTLTISSMEPEDAAVY YCQQWSSNPLTFGQGTKLEIK
SEQ ID NO:305	DNA VL	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCTGCC ACCCTGTCTGCTAGCCCTGGCGAGCGC GTGACAATGTCCTGCTCCGCCTCCTCC TCCGTGATCTACATGCACTGGTATCAGC AGAAGCCCGGCCAGGCCCCTCGGCGG TGGATCTACGATACCTCCAAGCTGGCC TCCGGCGTGCCCGCCAGATTCTCCGGC TCTGGCTCTGGCACCGACTACACCCTG ACCATCTCCAGCATGGAACCCGAGGAC GCCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGTGG TCCTCCAACCCCCTGACCTTCGGCCAG GGCACCAAGCTGGAAATCAAG
SEQ ID NO:306	輕鏈	EIVLTQSPATLSASPGERVTMSCSASSSVI YMHWYQQKPGQAPRRWIYDTSKLASG VPARFSGSGSGTDYTLTISSMEPEDAAVY YCQQWSSNPLTFGQGTKLEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO:307	DNA輕鏈	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCTGCC ACCCTGTCTGCTAGCCCTGGCGAGCGC GTGACAATGTCCTGCTCCGCCTCCTCC

		TCCGTGATCTACATGCACTGGTATCAGC AGAAGCCCGGCCAGGCCCCTCGGCGG TGGATCTACGATACCTCCAAGCTGGCC TCCGGCGTGCCCGCCAGATTCTCCGGC TCTGGCTCTGGCACCGACTACACCCTG ACCATCTCCAGCATGGAACCCGAGGAC GCCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGTGG TCCTCCAACCCCCTGACCTTCGGCCAG GGCACCAAGCTGGAAATCAAGCGTAC GGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCTT CCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGA GTGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGC TGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCA AGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCC CTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAG CGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACT CCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGA CCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAG CATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACC CACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACC AAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
親本 121G12 hIgG1 CysMab		
SEQ ID NO:308	HCDR1 (組合型)	GFTFSTYAMS
SEQ ID NO:309	HCDR2 (組合型)	TISDAGSYSYYPDNVKG
SEQ ID NO:310	HCDR3 (組合型)	RGSRYEEYYVMDY
SEQ ID NO:311	HCDR1 (Kabat)	TYAMS
SEQ ID NO:312	HCDR2 (Kabat)	TISDAGSYSYYPDNVKG
SEQ ID NO:313	HCDR3 (Kabat)	RGSRYEEYYVMDY
SEQ ID NO:314	HCDR1 (Chothia)	GFTFSTY
SEQ ID NO:315	HCDR2 (Chothia)	SDAGSY
SEQ ID NO:316	HCDR3 (Chothia)	RGSRYEEYYVMDY
SEQ ID NO:317	HCDR1 (IMGT)	GFTFSTYA
SEQ ID NO:318	HCDR2 (IMGT)	ISDAGSYS

SEQ ID NO:319	HCDR3 (IMGT)	ARRGSRYEEYYVMDY
SEQ ID NO:320	VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFT FSTYAMSWVRQTPEKRLEWVATISDGGS YSYYPDNVKGRFTISRDNAKNNLYLQM SHLKSEDTAMYYCARRGSRYEEYYVMD YWGQGTSVTVSS
SEQ ID NO:321	DNA VH (CysMab 突變帶下劃線)	GAAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGG AGGCTTAGTGAAGCCTGGAGGGTCCCT GAAACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATT CACTTTCAGTACCTATGCCATGTCTTGG GTTCGCCAGACTCCGGAAAAGAGGCT GGAGTGGGTCGCAACCATTAGTGATGG TGGTAGTTATTCGTACTATCCAGACAAT GTAAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGA GACAATGCCAAGAACAACCTATACCTG CAAATGAGCCATCTGAAGTCTGAGGAC ACAGCCATGTATTACTGTGCAAGACGA GGTAGTAGGTACGAAGAGTACTATGTT ATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCA GTCACCGTCTCCTCA
SEQ ID NO:322	重鏈 (CysMab 突變帶下劃線)	EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFT FSTYAMSWVRQTPEKRLEWVATISDGGS YSYYPDNVKGRFTISRDNAKNNLYLQM SHLKSEDTAMYYCARRGSRYEEYYVMD YWGQGTSVTVSSastkgpsvfplapsskstsggtaa lgclvkdyfpCpvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssglysls svvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkrvepkscdktht cppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvs hedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvlt vlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepq vytlppsreemtknqvsltclvkgfypCdiavewesngqp ennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvm healhnhytqkslslspgk
SEQ ID NO:323	DNA重鏈	GAAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGG AGGCTTAGTGAAGCCTGGAGGGTCCCT

		GAAACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATT CACTTTCAGTACCTATGCCATGTCTTGG GTTCGCCAGACTCCGGAAAAGAGGCT GGAGTGGGTCGCAACCATTAGTGATGG TGGTAGTTATTCGTACTATCCAGACAAT GTAAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGA GACAATGCCAAGAACAACCTATACCTG CAAATGAGCCATCTGAAGTCTGAGGAC ACAGCCATGTATTACTGTGCAAGACGA GGTAGTAGGTACGAAGAGTACTATGTT ATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCA GTCACCGTCTCCTCAgctagcaccaagggccca agtgtgtttcccctggcccccagcagcaagtctacttccggcg gaactgctgccctgggttgcctggtgaaggactacttccccctgt cccgtgacagtgtcctggaactctggggctctgacttccggcg tgcacaccttccccgccgtgctgcagagcagcggcctgtaca gcctgagcagcgtggtgacagtgccctccagctctctgggaa cccagacctatatctgcaacgtgaaccacaagcccagcaaca ccaaggtggacaagagagtggagcccaagagctgcgacaa gacccacacctgccccccctgcccagctccagaactgctggg agggccttccgtgttcctgttcccccccaagcccaaggacacc ctgatgatcagcaggacccccgaggtgacctgcgtggtggtg gacgtgtcccacgaggacccagaggtgaagttcaactggtac gtggacggcgtggaggtgcacaacgccaagaccaagccca gagaggagcagtacaacagcacctacagggtggtgtccgtg ctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaaagaatac aagtgcaaagtctccaacaaggccctgccagccccaatcgaa aagacaatcagcaaggccaagggccagccacgggagcccc aggtgtacaccctgcccccccagccgggaggagatgaccaag aaccaggtgtccctgacctgtctggtgaagggcttctacccctg tgatatcgccgtggagtgggagagcaacggccagcccgaga acaactacaagaccacccccccagtgctggacagcgacggc agcttcttcctgtacagcaagctgaccgtggacaagtccaggt ggcagcagggcaacgtgttcagctgcagcgtgatgcacgag gccctgcacaaccactacacccagaagtccctgagcctgagc

		cccggcaag
SEQ ID NO:324	LCDR1 (組合型)	RASQSISNNLH
SEQ ID NO:325	LCDR2 (組合型)	YASQSIS
SEQ ID NO:326	LCDR3 (組合型)	QQSSSWLT
SEQ ID NO:327	LCDR1 (Kabat)	RASQSISNNLH
SEQ ID NO:328	LCDR2 (Kabat)	YASQSIS
SEQ ID NO:329	LCDR3 (Kabat)	QQSSSWLT
SEQ ID NO:330	LCDR1 (Chothia)	SQSISNN
SEQ ID NO:331	LCDR2 (Chothia)	YAS
SEQ ID NO:332	LCDR3 (Chothia)	SSSWL
SEQ ID NO:333	LCDR1 (IMGT)	QSISNN
SEQ ID NO:334	LCDR2 (IMGT)	YAS
SEQ ID NO:335	LCDR3 (IMGT)	QQSSSWLT
SEQ ID NO:336	VL	DIVLTQSPATLSVTPGDSVSLSCRASQSIS NNLHWYQQKSHESPKLLIKYASQSISGIP SRFSGSGSGTDFTLSINSVETEDFGMYFC QQSNSWLTFGAGTKLGLK
SEQ ID NO:337	DNA VL	GATATTGTGCTAACTCAGTCTCCAGCC ACCCTGTCTGTGACTCCAGGAGATAGC GTCAGTCTTTCCTGCAGGGCCAGCCAA AGTATTAGCAACAACCTACACTGGTAT CAACAGAAATCACATGAGTCTCCAAAA CTTCTCATCAAGTATGCTTCCCAGTCCA TCTCTGGGATCCCCTCCAGGTTCAGTG GCAGTGGATCAGGGACAGATTTCACTC TCAGTATCAACAGTGTGGAGACTGAAG ATTTTGGAATGTATTTCTGTCAACAGAG TAACAGCTGGCTCACGTTCGGTGCTGG GACCAAGCTGGGGCTGAAA
SEQ ID NO:338	輕鏈	DIVLTQSPATLSVTPGDSVSLSCRASQSIS NNLHWYQQKSHESPKLLIKYASQSISGIP SRFSGSGSGTDFTLSINSVETEDFGMYFC QQSNSWLTFGAGTKLGLKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK

		VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO:339	DNA輕鏈	GATATTGTGCTAACTCAGTCTCCAGCC ACCCTGTCTGTGACTCCAGGAGATAGC GTCAGTCTTTCCTGCAGGGCCAGCCAA AGTATTAGCAACAACCTACACTGGTAT CAACAGAAATCACATGAGTCTCCAAAA CTTCTCATCAAGTATGCTTCCCAGTCCA TCTCTGGGATCCCCTCCAGGTTCAGTG GCAGTGGATCAGGGACAGATTTCACTC TCAGTATCAACAGTGTGGAGACTGAAG ATTTTGGAATGTATTTCTGTCAACAGAG TAACAGCTGGCTCACGTTCGGTGCTGG GACCAAGCTGGGGCTGAAACGTACGG TGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCTTCC CCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGT GGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTG AACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAA GGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCC TGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGC GTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTC CACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGAC CCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGC ATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCC ACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACC AAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
親本 121G12 hIgG1 DAPA CysMab		
SEQ ID NO:340	HCDR1 (組合型)	GFTFSTYAMS
SEQ ID NO:341	HCDR2 (組合型)	TISDAGSYSYYPDNVKG
SEQ ID NO:342	HCDR3 (組合型)	RGSRYEEYYVMDY
SEQ ID NO:343	HCDR1 (Kabat)	TYAMS
SEQ ID NO:344	HCDR2 (Kabat)	TISDAGSYSYYPDNVKG

SEQ ID NO:345	HCDR3 (Kabat)	RGSRYEEYYVMDY
SEQ ID NO:346	HCDR1 (Chothia)	GFTFSTY
SEQ ID NO:347	HCDR2 (Chothia)	SDAGSY
SEQ ID NO:348	HCDR3 (Chothia)	RGSRYEEYYVMDY
SEQ ID NO:349	HCDR1 (IMGT)	GFTFSTYA
SEQ ID NO:350	HCDR2 (IMGT)	ISDAGSYS
SEQ ID NO:351	HCDR3 (IMGT)	ARRGSRYEEYYVMDY
SEQ ID NO:352	VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFT FSTYAMSWVRQAPGKGLEWVATISDAG SYSYYPDNVKGRFTISRDNAKNSLYLQM NSLRAEDTAVYYCARRGSRYEEYYVMD YWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO:353	DNA VH	GAGGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGG AGGCCTGGTGAAACCCGGCGGATCCCT GAGACTGTCCTGCGCCGCCTCCGGCTT CACCTTCTCCACCTACGCCATGTCCTG GGTGCGGCAGGCTCCCGGCAAGGGCC TGGAATGGGTGGCCACCATCTCCGACG CCGGCTCCTACTCCTACTACCCCGACA ACGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCC GGGACAACGCCAAGAACTCCCTGTAC CTGCAGATGAACTCCCTGCGGGCCGAG GACACCGCCGTGTACTACTGTGCCAGA CGGGGCTCCAGATACGAAGAGTACTAC GTGATGGACTATTGGGGCCAGGGCACC ACCGTGACAGTGTCCTCC
SEQ ID NO:354	重鏈 (DAPA，CysMab 突變帶下劃線)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFT FSTYAMSWVRQAPGKGLEWVATISDAG SYSYYPDNVKGRFTISRDNAKNSLYLQM NSLRAEDTAVYYCARRGSRYEEYYVMD YWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPCPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK

		PKDTLMISRTPEVTCVVV**A**VSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK AL**A**APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYP**C**DIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
SEQ ID NO:355	DNA重鏈	GAGGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGG AGGCCTGGTGAAACCCGGCGGATCCCT GAGACTGTCCTGCGCCGCCTCCGGCTT CACCTTCTCCACCTACGCCATGTCCTG GGTGCGGCAGGCTCCCGGCAAGGGCC TGGAATGGGTGGCCACCATCTCCGACG CCGGCTCCTACTCCTACTACCCCGACA ACGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCC GGGACAACGCCAAGAACTCCCTGTAC CTGCAGATGAACTCCCTGCGGGCCGAG GACACCGCCGTGTACTACTGTGCCAGA CGGGGCTCCAGATACGAAGAGTACTAC GTGATGGACTATTGGGGCCAGGGCACC ACCGTGACAGTGTCCTCCGCTAGCACC AAGGGCCCAAGTGTGTTTCCCCTGGCC CCCAGCAGCAAGTCTACTTCCGGCGGA ACTGCTGCCCTGGGTTGCCTGGTGAAG GACTACTTCCCCTGTCCCGTGACAGTG TCCTGGAACTCTGGGGCTCTGACTTCC GGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTG CAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAG CAGCGTGGTGACAGTGCCCTCCAGCTC TCTGGGAACCCAGACCTATATCTGCAA CGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCA AGGTGGACAAGAGAGTGGAGCCCAAG AGCTGCGACAAGACCCACACCTGCCC CCCCTGCCCAGCTCCAGAACTGCTGGG

		AGGGCCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCC CAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAG CAGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGG TGGTGGCCGTGTCCCACGAGGACCCA GAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGA CGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGA CCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTACAAC AGCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTG ACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAA CGGCAAAGAATACAAGTGCAAAGTCT CCAACAAGGCCCTGGCTGCCCCAATCG AAAAGACAATCAGCAAGGCCAAGGGC CAGCCACGGGAGCCCCAGGTGTACAC CCTGCCCCCCAGCCGGGAGGAGATGA CCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTC TGGTGAAGGGCTTCTACCCCTGTGATA TCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGC CAGCCCGAGAACAACTACAAGACCAC CCCCCCAGTGCTGGACAGCGACGGCA GCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCG TGGACAAGTCCAGGTGGCAGCAGGGC AACGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCAC GAGGCCCTGCACAACCACTACACCCA GAAGTCCCTGAGCCTGAGCCCCGGCA AG
SEQ ID NO:356	LCDR1 (組合型)	RASQSISNNLH
SEQ ID NO:357	LCDR2 (組合型)	YASQSIS
SEQ ID NO:358	LCDR3 (組合型)	QQSSSWLT
SEQ ID NO:359	LCDR1 (Kabat)	RASQSISNNLH
SEQ ID NO:360	LCDR2 (Kabat)	YASQSIS
SEQ ID NO:361	LCDR3 (Kabat)	QQSSSWLT
SEQ ID NO:362	LCDR1 (Chothia)	SQSISNN
SEQ ID NO:363	LCDR2 (Chothia)	YAS
SEQ ID NO:364	LCDR3 (Chothia)	SSSWL
SEQ ID NO:365	LCDR1 (IMGT)	QSISNN

SEQ ID NO:366	LCDR2 (IMGT)	YAS
SEQ ID NO:367	LCDR3 (IMGT)	QQSSSWLT
SEQ ID NO:368	VL	EIVLTQSPATLSVSPGERVTLSCRASQSIS NNLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSISGIP ARFSGSGSGTDFTLTISSVEPEDFGVYFC QQSSSWLTFGQGTKLEIK
SEQ ID NO:369	DNA VL	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCTGCC ACCCTGTCCGTGTCTCCCGGCGAGAGA GTGACCCTGTCCTGCCGGGCCTCCCAG TCCATCTCCAACAACCTGCACTGGTAT CAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCTCG GCTGCTGATTAAGTACGCCTCCCAGAG CATCTCCGGCATCCCTGCCAGATTCTCC GGCTCCGGCAGCGGCACCGACTTCAC CCTGACCATCTCCAGCGTGGAACCCGA GGACTTCGGCGTGTACTTCTGCCAGCA GTCCTCATCCTGGCTGACCTTCGGCCA GGGCACCAAGCTGGAAATCAAG
SEQ ID NO:370	輕鏈	EIVLTQSPATLSVSPGERVTLSCRASQSIS NNLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSISGIP ARFSGSGSGTDFTLTISSVEPEDFGVYFC QQSSSWLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIF PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY SLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO:371	DNA輕鏈	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCTGCC ACCCTGTCCGTGTCTCCCGGCGAGAGA GTGACCCTGTCCTGCCGGGCCTCCCAG TCCATCTCCAACAACCTGCACTGGTAT CAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCTCG GCTGCTGATTAAGTACGCCTCCCAGAG CATCTCCGGCATCCCTGCCAGATTCTCC GGCTCCGGCAGCGGCACCGACTTCAC CCTGACCATCTCCAGCGTGGAACCCGA

		GGACTTCGGCGTGTACTTCTGCCAGCA GTCCTCATCCTGGCTGACCTTCGGCCA GGGCACCAAGCTGGAAATCAAGCGTA CGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCT TCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAG AGTGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCT GCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGC CAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACG CCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAG AGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGA CTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCT GACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGA AGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGA CCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGA CCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
親本 506E15 hIgG1 CysMab		
SEQ ID NO:372	HCDR1 (組合型)	GFTFSSYAMS
SEQ ID NO:373	HCDR2 (組合型)	TISSGGSFTYYPDSVKG
SEQ ID NO:374	HCDR3 (組合型)	RASTVVGTDFDV
SEQ ID NO:375	HCDR1 (Kabat)	SYAMS
SEQ ID NO:376	HCDR2 (Kabat)	TISSGGSFTYYPDSVKG
SEQ ID NO:377	HCDR3 (Kabat)	RASTVVGTDFDV
SEQ ID NO:378	HCDR1 (Chothia)	GFTFSSY
SEQ ID NO:379	HCDR2 (Chothia)	SSGGSF
SEQ ID NO:380	HCDR3 (Chothia)	RASTVVGTDFDV
SEQ ID NO:381	HCDR1 (IMGT)	GFTFSSYA
SEQ ID NO:382	HCDR2 (IMGT)	ISSGGSFT
SEQ ID NO:383	HCDR3 (IMGT)	ARRASTVVGTDFDV
SEQ ID NO:384	VH	EVMLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFT FSSYAMSWIRQTPEKRLEWVATISSGGSF TYYPDSVKGRFTISRDNVKNTLYLQMSS LRSEDTAMYYCARRASTVVGTDFDVW GAGTTVTVSS

SEQ ID NO:385	DNA VH	GAAGTGATGCTGGTGGAGTCTGGGGG AGGCTTAGTGAAGCCTGGAGGGTCCCT GAAACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATT CACTTTCAGTAGCTATGCCATGTCTTGG ATTCGCCAGACTCCGGAGAAGAGACT GGAGTGGGTCGCAACCATCAGTAGTG GTGGTAGTTTCACCTACTATCCAGACA GTGTGAAGGGGCGATTCACCATTTCTA GAGACAATGTCAAGAACACCCTGTACC TGCAAATGAGCAGTCTGAGGTCTGAA GACACGGCCATGTATTACTGTGCAAGA CGGGCTTCTACGGTAGTAGGTACGGAC TTCGATGTCTGGGGCGCAGGGACCACG GTCACCGTCTCCTCA
SEQ ID NO:386	重鏈 (CysMab 突變帶下劃線)	EVMLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFT FSSYAMSWIRQTPEKRLEWVATISSGGSF TYYPDSVKGRFTISRDNVKNTLYLQMSS LRSEDTAMYYCARRASTVVGTDFDVW GAGTTVTVSSastkgpsvfplapsskstsggtaalgcl vkdyfpCpvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvt vpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkrvepkscdkthtcppc papellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedp evkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhq dwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepqvytlp psreemtknqvsltclvkgfypCdiavewesngqpenny kttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealh nhytqkslslspgk
SEQ ID NO:387	DNA重鏈	GAAGTGATGCTGGTGGAGTCTGGGGG AGGCTTAGTGAAGCCTGGAGGGTCCCT GAAACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATT CACTTTCAGTAGCTATGCCATGTCTTGG ATTCGCCAGACTCCGGAGAAGAGACT GGAGTGGGTCGCAACCATCAGTAGTG GTGGTAGTTTCACCTACTATCCAGACA GTGTGAAGGGGCGATTCACCATTTCTA

		GAGACAATGTCAAGAACACCCTGTACC TGCAAATGAGCAGTCTGAGGTCTGAA GACACGGCCATGTATTACTGTGCAAGA CGGGCTTCTACGGTAGTAGGTACGGAC TTCGATGTCTGGGGCGCAGGGACCACG GTCACCGTCTCCTCAgctagcaccaagggccca agtgtgtttcccctggcccccagcagcaagtctacttccggcg gaactgctgccctgggttgcctggtgaaggactacttccccctgt cccgtgacagtgtcctggaactctggggctctgacttccggcg tgcacaccttccccgccgtgctgcagagcagcggcctgtaca gcctgagcagcgtggtgacagtgccctccagctctctgggaa cccagacctatatctgcaacgtgaaccacaagcccagcaaca ccaaggtggacaagagagtggagcccaagagctgcgacaa gacccacacctgccccccctgcccagctccagaactgctggg agggccttccgtgttcctgttcccccccaagcccaaggacacc ctgatgatcagcaggacccccgaggtgacctgcgtggtggtg gacgtgtcccacgaggacccagaggtgaagttcaactggtac gtggacggcgtggaggtgcacaacgccaagaccaagccca gagaggagcagtacaacagcacctacagggtggtgtccgtg ctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaaagaatac aagtgcaaagtctccaacaaggccctgccagccccaatcgaa aagacaatcagcaaggccaagggccagccacgggagcccc aggtgtacaccctgcccccccagccgggaggagatgaccaag aaccaggtgtccctgacctgtctggtgaagggcttctacccctg tgatatcgccgtggagtgggagagcaacggccagcccgaga acaactacaagaccacccccccagtgctggacagcgacggc agcttcttcctgtacagcaagctgaccgtggacaagtccaggt ggcagcagggcaacgtgttcagctgcagcgtgatgcacgag gccctgcacaaccactacacccagaagtccctgagcctgagc cccggcaag
SEQ ID NO:388	LCDR1 (組合型)	RASQDIGSSLN
SEQ ID NO:389	LCDR2 (組合型)	ATSSLDS
SEQ ID NO:390	LCDR3 (組合型)	LQYASSPPT
SEQ ID NO:391	LCDR1 (Kabat)	RASQDIGSSLN
SEQ ID NO:392	LCDR2 (Kabat)	ATSSLDS

SEQ ID NO:393	LCDR3 (Kabat)	LQYASSPPT
SEQ ID NO:394	LCDR1 (Chothia)	SQDIGSS
SEQ ID NO:395	LCDR2 (Chothia)	ATS
SEQ ID NO:396	LCDR3 (Chothia)	YASSPP
SEQ ID NO:397	LCDR1 (IMGT)	QDIGSS
SEQ ID NO:398	LCDR2 (IMGT)	ATS
SEQ ID NO:399	LCDR3 (IMGT)	LQYASSPPT
SEQ ID NO:400	VL	DIQMTQSPSSLSASLGERVSLTCRASQDI GSSLNWLQQEPDGTIKRLIYATSSLDSGV PKRFSGSRSGSDYSLTISSLESEDFVVYY CLQYASSPPTFGGGTKLEIK
SEQ ID NO:401	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCC TCCTTATCTGCCTCTCTGGGAGAAAGA GTCAGTCTCACTTGTCGGGCAAGTCAG GACATTGGTAGTAGCTTAAACTGGCTT CAGCAGGAACCAGATGGAACTATTAAA CGCCTGATCTATGCCACATCCAGTTTAG ATTCTGGTGTCCCCAAAAGGTTCAGTG GCAGTAGGTCTGGGTCAGATTATTCTCT CACCATCAGCAGCCTTGAGTCTGAAGA TTTTGTAGTCTATTACTGTCTACAATATG CTAGTTCGCCTCCGACGTTCGGTGGAG GCACCAAGCTGGAAATCAAA
SEQ ID NO:402	輕鏈	DIQMTQSPSSLSASLGERVSLTCRASQDI GSSLNWLQQEPDGTIKRLIYATSSLDSGV PKRFSGSRSGSDYSLTISSLESEDFVVYY CLQYASSPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO:403	DNA輕鏈	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCC TCCTTATCTGCCTCTCTGGGAGAAAGA GTCAGTCTCACTTGTCGGGCAAGTCAG GACATTGGTAGTAGCTTAAACTGGCTT

		CAGCAGGAACCAGATGGAACTATTAAA CGCCTGATCTATGCCACATCCAGTTTAG ATTCTGGTGTCCCCAAAAGGTTCAGTG GCAGTAGGTCTGGGTCAGATTATTCTCT CACCATCAGCAGCCTTGAGTCTGAAGA TTTTGTAGTCTATTACTGTCTACAATATG CTAGTTCGCCTCCGACGTTCGGTGGAG GCACCAAGCTGGAAATCAAACGTACG GTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCTTC CCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAG TGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCT GAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCA AGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCC CTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAG CGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACT CCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGA CCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAG CATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACC CACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACC AAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
親本 506E15 hIgG1 DAPA CysMab		
SEQ ID NO:404	HCDR1 (組合型)	GFTFSSYAMS
SEQ ID NO:405	HCDR2 (組合型)	TISSGGSFTYYPDSVKG
SEQ ID NO:406	HCDR3 (組合型)	RASTVVGTDFDV
SEQ ID NO:407	HCDR1 (Kabat)	SYAMS
SEQ ID NO:408	HCDR2 (Kabat)	TISSGGSFTYYPDSVKG
SEQ ID NO:409	HCDR3 (Kabat)	RASTVVGTDFDV
SEQ ID NO:410	HCDR1 (Chothia)	GFTFSSY
SEQ ID NO:411	HCDR2 (Chothia)	SSGGSF
SEQ ID NO:412	HCDR3 (Chothia)	RASTVVGTDFDV
SEQ ID NO:413	HCDR1 (IMGT)	GFTFSSYA
SEQ ID NO:414	HCDR2 (IMGT)	ISSGGSFT
SEQ ID NO:415	HCDR3 (IMGT)	ARRASTVVGTDFDV

SEQ ID NO:416	VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFT FSSYAMSWIRQAPGKGLEWVATISSGGS FTYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMN SLRAEDTAVYYCARRASTVVGTDFDVW GQGTTVTVSS
SEQ ID NO:417	DNA VH	GAGGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGG AGGCCTGGTGAAACCCGGCGGATCCCT GAGACTGTCCTGCGCCGCCTCCGGCTT CACCTTCTCCAGCTACGCCATGTCCTG GATCCGGCAGGCTCCCGGCAAGGGCC TGGAATGGGTGGCCACCATCTCCTCCG GCGGCAGCTTCACCTACTACCCCGACA GCGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCC GGGACAACGCCAAGAACTCCCTGTAC CTGCAGATGAACTCCCTGCGGGCCGAG GACACCGCCGTGTACTACTGTGCCAGA CGGGCCTCCACCGTCGTGGGAACCGA CTTCGATGTGTGGGGCCAGGGCACCAC CGTGACAGTGTCCTCC
SEQ ID NO:418	重鏈 (DAPA，CysMab突變帶下劃線)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFT FSSYAMSWIRQAPGKGLEWVATISSGGS FTYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMN SLRAEDTAVYYCARRASTVVGTDFDVW GQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFP**C**PVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVV**A**VSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL**A**A PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYP**C**DIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS

		LSPGK
SEQ ID NO:419	DNA重鏈	GAGGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGG AGGCCTGGTGAAACCCGGCGGATCCCT GAGACTGTCCTGCGCCGCCTCCGGCTT CACCTTCTCCAGCTACGCCATGTCCTG GATCCGGCAGGCTCCCGGCAAGGGCC TGGAATGGGTGGCCACCATCTCCTCCG GCGGCAGCTTCACCTACTACCCCGACA GCGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCC GGGACAACGCCAAGAACTCCCTGTAC CTGCAGATGAACTCCCTGCGGGCCGAG GACACCGCCGTGTACTACTGTGCCAGA CGGGCCTCCACCGTCGTGGGAACCGA CTTCGATGTGTGGGGCCAGGGCACCAC CGTGACAGTGTCCTCCGCTAGCACCAA GGGCCCAAGTGTGTTTCCCCTGGCCCC CAGCAGCAAGTCTACTTCCGGCGGAA CTGCTGCCCTGGGTTGCCTGGTGAAGG ACTACTTCCCCTGTCCCGTGACAGTGT CCTGGAACTCTGGGGCTCTGACTTCCG GCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGC AGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGC AGCGTGGTGACAGTGCCCTCCAGCTCT CTGGGAACCCAGACCTATATCTGCAAC GTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAA GGTGGACAAGAGAGTGGAGCCCAAGA GCTGCGACAAGACCCACACCTGCCCC CCCTGCCCAGCTCCAGAACTGCTGGGA GGGCCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCC AAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGC AGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGT GGTGGCCGTGTCCCACGAGGACCCAG AGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGAC GGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGAC CAAGCCCAGAGAGGAGCAGTACAACA

		GCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGA CCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAAC GGCAAAGAATACAAGTGCAAAGTCTC CAACAAGGCCCTGGCTGCCCCAATCGA AAAGACAATCAGCAAGGCCAAGGGCC AGCCACGGGAGCCCCAGGTGTACACC CTGCCCCCCAGCCGGGAGGAGATGAC CAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCT GGTGAAGGGCTTCTACCCCTGTGATAT CGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCC AGCCCGAGAACAACTACAAGACCACC CCCCCAGTGCTGGACAGCGACGGCAG CTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGT GGACAAGTCCAGGTGGCAGCAGGGCA ACGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACG AGGCCCTGCACAACCACTACACCCAG AAGTCCCTGAGCCTGAGCCCCGGCAA G
SEQ ID NO:420	LCDR1 (組合型)	RASQDIGSSLN
SEQ ID NO:421	LCDR2 (組合型)	ATSSLDS
SEQ ID NO:422	LCDR3 (組合型)	LQYASSPPT
SEQ ID NO:423	LCDR1 (Kabat)	RASQDIGSSLN
SEQ ID NO:424	LCDR2 (Kabat)	ATSSLDS
SEQ ID NO:425	LCDR3 (Kabat)	LQYASSPPT
SEQ ID NO:426	LCDR1 (Chothia)	SQDIGSS
SEQ ID NO:427	LCDR2 (Chothia)	ATS
SEQ ID NO:428	LCDR3 (Chothia)	YASSPP
SEQ ID NO:429	LCDR1 (IMGT)	QDIGSS
SEQ ID NO:430	LCDR2 (IMGT)	ATS
SEQ ID NO:431	LCDR3 (IMGT)	LQYASSPPT
SEQ ID NO:432	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTLTCRASQDI GSSLNWLQQKPGKAIKRLIYATSSLDSG VPSRFSGSRSGTDYTLTISSLQPEDFVVY YCLQYASSPPTFGGGTKLEIK
SEQ ID NO:433	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCC

		AGCCTGTCCGCCTCCGTGGGCGATAGA GTGACCCTGACCTGCCGGGCCTCCCAG GACATCGGCTCCTCCCTGAACTGGCTG CAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCATCAA GCGGCTGATCTACGCCACCTCCTCCCT GGACTCCGGCGTGCCCTCCCGGTTCTC CGGCTCTAGATCCGGCACCGACTACAC CCTGACCATCTCCAGCCTGCAGCCCGA GGACTTCGTGGTGTACTACTGCCTGCA GTACGCCTCCAGCCCCCCCACCTTTGG CGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAG
SEQ ID NO:434	輕鏈	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTLTCRASQDI GSSLNWLQQKPGKAIKRLIYATSSLDSG VPSRFSGSRSGTDYTLTISSLQPEDFVVY YCLQYASSPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO:435	DNA輕鏈	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCC AGCCTGTCCGCCTCCGTGGGCGATAGA GTGACCCTGACCTGCCGGGCCTCCCAG GACATCGGCTCCTCCCTGAACTGGCTG CAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCATCAA GCGGCTGATCTACGCCACCTCCTCCCT GGACTCCGGCGTGCCCTCCCGGTTCTC CGGCTCTAGATCCGGCACCGACTACAC CCTGACCATCTCCAGCCTGCAGCCCGA GGACTTCGTGGTGTACTACTGCCTGCA GTACGCCTCCAGCCCCCCCACCTTTGG CGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAGC GTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCA TCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGA AGAGTGGCACCGCCAGCGTGGTGTGC CTGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAG

		GCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAA CGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGG AGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAG GACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACC CTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGA GAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGT GACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGT GACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGT GC
親本 684E12 hIgG1 CysMab		
SEQ ID NO:436	HCDR1 (組合型)	GFTFSNFAMS
SEQ ID NO:437	HCDR2 (組合型)	TISTGGTYTYYPDSVKG
SEQ ID NO:438	HCDR3 (組合型)	RGYDGVDK
SEQ ID NO:439	HCDR1 (Kabat)	SNFAMS
SEQ ID NO:440	HCDR2 (Kabat)	TISTGGTYTYYPDSVKG
SEQ ID NO:441	HCDR3 (Kabat)	RGYDGVDK
SEQ ID NO:442	HCDR1 (Chothia)	GFTFSNF
SEQ ID NO:443	HCDR2 (Chothia)	STGGTY
SEQ ID NO:444	HCDR3 (Chothia)	RGYDGVDK
SEQ ID NO:445	HCDR1 (IMGT)	GFTFSNFA
SEQ ID NO:446	HCDR2 (IMGT)	ISTGGTYT
SEQ ID NO:447	HCDR3 (IMGT)	TRRGYDGVDK
SEQ ID NO:448	VH	EVHLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFT FSNFAMSWVRQTPEKRLEWVATISTGGT YTYYPDSVKGRFTISRDNAKKTLYLQMS SLRSEDTAMYYCTRRGYDGVDKWGQG TTLTVSS
SEQ ID NO:449	DNA VH	GAAGTGCATCTGGTGGAGTCTGGGGG AGGCTTAGTGAAGCCTGGAGGGTCCCT GAAACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATT CACTTTCAGTAACTTTGCCATGTCTTGG GTTCGCCAGACTCCGGAGAAGAGACT GGAGTGGGTCGCAACCATTAGTACTGG

		TGGTACTTACACCTACTATCCAGACAGT GTGAAGGGTCGATTCACCATCTCCAGA GACAATGCCAAGAAAACCCTGTACCTG CAAATGAGCAGTCTGAGGTCTGAGGA CACGGCCATGTATTACTGTACAAGACG GGGGTACGACGGCGTGGACAAATGGG GCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCT CA
SEQ ID NO:450	重鏈 (CysMab 突變帶下劃線)	EVHLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFT FSNFAMSWVRQTPEKRLEWVATISTGGT YTYYPDSVKGRFTISRDNAKKTLYLQMS SLRSEDTAMYYCTRRGYDGVDKWGQG TTLTVSSastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyf p**C**pvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpsssl gtqtyicnvnhkpsntkvdkrvepkscdkthtcppcpapell ggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfn wyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlng keykckvsnkalpapiektiskakgqprepqvytlppsree mtknqvsltclvkgfyp**C**diavewesngqpennykttpp vldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhyt qkslslspgk
SEQ ID NO:451	DNA重鏈 (CysMab 突變帶下劃線)	GAAGTGCATCTGGTGGAGTCTGGGGG AGGCTTAGTGAAGCCTGGAGGGTCCCT GAAACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATT CACTTTCAGTAACTTTGCCATGTCTTGG GTTCGCCAGACTCCGGAGAAGAGACT GGAGTGGGTCGCAACCATTAGTACTGG TGGTACTTACACCTACTATCCAGACAGT GTGAAGGGTCGATTCACCATCTCCAGA GACAATGCCAAGAAAACCCTGTACCTG CAAATGAGCAGTCTGAGGTCTGAGGA CACGGCCATGTATTACTGTACAAGACG GGGGTACGACGGCGTGGACAAATGGG GCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCT CAgctagcaccaagggcccaagtgtgtttcccctggccccc

		agcagcaagtctacttccggcggaactgctgccctgggttgcc tggtgaaggactacttcccctgtcccgtgacagtgtcctggaac tctggggctctgacttccggcgtgcacaccttccccgccgtgct gcagagcagcggcctgtacagcctgagcagcgtggtgacag tgccctccagctctctgggaacccagacctatatctgcaacgtg aaccacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagagtgg agcccaagagctgcgacaagacccacacctgccccccctgc ccagctccagaactgctgggagggccttccgtgttcctgttccc ccccaagcccaaggacaccctgatgatcagcaggacccccg aggtgacctgcgtggtggtggacgtgtcccacgaggacccag aggtgaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcaca acgccaagaccaagcccagagaggagcagtacaacagcac ctacagggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactg gctgaacggcaaagaatacaagtgcaaagtctccaacaaggc cctgccagccccaatcgaaaagacaatcagcaaggccaagg gccagccacgggagccccaggtgtacaccctgcccccagc cgggaggagatgaccaagaaccaggtgtccctgacctgtctg gtgaagggcttctacccctgtgatatcgccgtggagtgggaga gcaacggccagcccgagaacaactacaagaccacccccca gtgctggacagcgacggcagcttcttcctgtacagcaagctga ccgtggacaagtccaggtggcagcagggcaacgtgttcagct gcagcgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacccag aagtccctgagcctgagccccggcaag
SEQ ID NO:452	LCDR1 (組合型)	KSGQSLLDSDGKTYLN
SEQ ID NO:453	LCDR2 (組合型)	LVSKLDS
SEQ ID NO:454	LCDR3 (組合型)	WQGTHFPQT
SEQ ID NO:455	LCDR1 (Kabat)	KSGQSLLDSDGKTYLN
SEQ ID NO:456	LCDR2 (Kabat)	LVSKLDS
SEQ ID NO:457	LCDR3 (Kabat)	WQGTHFPQT
SEQ ID NO:458	LCDR1 (Chothia)	GQSLLDSDGKTY
SEQ ID NO:459	LCDR2 (Chothia)	LVS
SEQ ID NO:460	LCDR3 (Chothia)	GTHFPQ
SEQ ID NO:461	LCDR1 (IMGT)	QSLLDSDGKTY
SEQ ID NO:462	LCDR2 (IMGT)	LVS
SEQ ID NO:463	LCDR3 (IMGT)	WQGTHFPQT

SEQ ID NO:464	VL	DVVMTQTPLTLSVTIGQPASISCKSGQSL LDSDGKTYLNWFLQRPGQSPKRLIYLVS KLDSGVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAE DLGVYYCWQGTHFPQTFGGGTKLEIK
SEQ ID NO:465	DNA VL	gatgttgtgatgacccagactccactcactttgtcggttaccatt ggacaaccagcctccatctcttgcaagtcaggtcagagcctctt agatagtgatggaaagacatatttgaattggtttttacagaggcc aggccagtctccaaagcgcctaatctatctggtgtctaaactgg actctggagtccctgacaggttcactggcagtggatcagggac agatttcacactgaaaatcagcagagtggaggctgaggatttg ggagtttattattgctggcaaggtacacattttcctcagacgttcg gtggaggcaccaagctggaaatcaaa
SEQ ID NO:466	輕鏈	DVVMTQTPLTLSVTIGQPASISCKSGQSL LDSDGKTYLNWFLQRPGQSPKRLIYLVS KLDSGVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAE DLGVYYCWQGTHFPQTFGGGTKLEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO:467	DNA輕鏈	GATGTTGTGATGACCCAGACTCCACTC ACTTTGTCGGTTACCATTGGACAACCA GCCTCCATCTCTTGCAAGTCAGGTCAG AGCCTCTTAGATAGTGATGGAAAGACA TATTTGAATTGGTTTTTACAGAGGCCAG GCCAGTCTCCAAAGCGCCTAATCTATC TGGTGTCTAAACTGGACTCTGGAGTCC CTGACAGGTTCACTGGCAGTGGATCAG GGACAGATTTCACACTGAAAATCAGCA GAGTGGAGGCTGAGGATTTGGGAGTTT ATTATTGCTGGCAAGGTACACATTTTCC TCAGACGTTCGGTGGAGGCACCAAGC TGGAAATCAAAcgtacggtggccgctcccagcgtgt tcatcttccccccagcgacgagcagctgaagagtggcaccg ccagcgtggtgtgcctgctgaacaacttctacccccgggagg

		ccaaggtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggc aacagccaggagagcgtcaccgagcaggacagcaaggact ccacctacagcctgagcagcaccctgaccctgagcaaggcc gactacgagaagcataaggtgtacgcctgcgaggtgacccac cagggcctgtccagccccgtgaccaagagcttcaacagggg cgagtgc
親本 684E12 hIgG1 DAPA CysMab		
SEQ ID NO:468	HCDR1 (組合型)	GFTFSNFAMS
SEQ ID NO:469	HCDR2 (組合型)	TISTGGTYTYYPDSVKG
SEQ ID NO:470	HCDR3 (組合型)	RGYDGVDK
SEQ ID NO:471	HCDR1 (Kabat)	SNFAMS
SEQ ID NO:472	HCDR2 (Kabat)	TISTGGTYTYYPDSVKG
SEQ ID NO:473	HCDR3 (Kabat)	RGYDGVDK
SEQ ID NO:474	HCDR1 (Chothia)	GFTFSNF
SEQ ID NO:475	HCDR2 (Chothia)	STGGTY
SEQ ID NO:476	HCDR3 (Chothia)	RGYDGVDK
SEQ ID NO:477	HCDR1 (IMGT)	GFTFSNFA
SEQ ID NO:478	HCDR2 (IMGT)	ISTGGTYT
SEQ ID NO:479	HCDR3 (IMGT)	TRRGYDGVDK
SEQ ID NO:480	VH	EVHLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFT FSNFAMSWVRQTPEKRLEWVATISTGGT YTYYPDSVKGRFTISRDNAKKTLYLQMS SLRSEDTAMYYCTRRGYDGVDKWGQG TTLTVSS
SEQ ID NO:481	DNA VH	GAAGTGCATCTGGTGGAGTCTGGGGG AGGCTTAGTGAAGCCTGGAGGGTCCCT GAAACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATT CACTTTCAGTAACTTTGCCATGTCTTGG GTTCGCCAGACTCCGGAGAAGAGACT GGAGTGGGTCGCAACCATTAGTACTGG TGGTACTTACACCTACTATCCAGACAGT GTGAAGGGTCGATTCACCATCTCCAGA GACAATGCCAAGAAAACCCTGTACCTG

		CAAATGAGCAGTCTGAGGTCTGAGGA CACGGCCATGTATTACTGTACAAGACG GGGGTACGACGGCGTGGACAAATGGG GCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCT CA
SEQ ID NO:482	重鏈 (DAPA，CysMab 突變帶下劃線)	EVHLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFT FSNFAMSWVRQTPEKRLEWVATISTGGT YTYYPDSVKGRFTISRDNAKKTLYLQMS SLRSEDTAMYYCTRRGYDGVDKWGQG TTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPCPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPCDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK
SEQ ID NO:483	DNA重鏈	GAAGTGCATCTGGTGGAGTCTGGGGG AGGCTTAGTGAAGCCTGGAGGGTCCCT GAAACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATT CACTTTCAGTAACTTTGCCATGTCTTGG GTTCGCCAGACTCCGGAGAAGAGACT GGAGTGGGTCGCAACCATTAGTACTGG TGGTACTTACACCTACTATCCAGACAGT GTGAAGGGTCGATTCACCATCTCCAGA GACAATGCCAAGAAAACCCTGTACCTG CAAATGAGCAGTCTGAGGTCTGAGGA CACGGCCATGTATTACTGTACAAGACG GGGGTACGACGGCGTGGACAAATGGG GCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCT

		CAgctagcaccaagggcccaagtgtgtttcccctggccccc agcagcaagtctacttccggcggaactgctgccctgggttgcc tggtgaaggactacttcccctgtcccgtgacagtgtcctggaac tctggggctctgacttccggcgtgcacaccttccccgccgtgct gcagagcagcggcctgtacagcctgagcagcgtggtgacag tgccctccagctctctgggaacccagacctatatctgcaacgtg aaccacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagagtgg agcccaagagctgcgacaagacccacacctgccccccctgc ccagctccagaactgctgggagggccttccgtgttcctgttccc ccccaagcccaaggacaccctgatgatcagcaggacccccg aggtgacctgcgtggtggtggccgtgtcccacgaggacccag aggtgaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcaca acgccaagaccaagcccagagaggagcagtacaacagcac ctacagggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactg gctgaacggcaaagaatacaagtgcaaagtctccaacaaggc cctggctgccccaatcgaaaagacaatcagcaaggccaagg gccagccacgggagccccaggtgtacaccctgcccccagc cgggaggagatgaccaagaaccaggtgtccctgacctgtctg gtgaagggcttctacccctgtgatatcgccgtggagtgggaga gcaacggccagcccgagaacaactacaagaccacccccca gtgctggacagcgacggcagcttcttcctgtacagcaagctga ccgtggacaagtccaggtggcagcagggcaacgtgttcagct gcagcgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacccag aagtccctgagcctgagccccggcaag
SEQ ID NO:484	LCDR1 (組合型)	KSGQSLLDSDGKTYLN
SEQ ID NO:485	LCDR2 (組合型)	LVSKLDS
SEQ ID NO:486	LCDR3 (組合型)	WQGTHFPQT
SEQ ID NO:487	LCDR1 (Kabat)	KSGQSLLDSDGKTYLN
SEQ ID NO:488	LCDR2 (Kabat)	LVSKLDS
SEQ ID NO:489	LCDR3 (Kabat)	WQGTHFPQT
SEQ ID NO:490	LCDR1 (Chothia)	GQSLLDSDGKTY
SEQ ID NO:491	LCDR2 (Chothia)	LVS
SEQ ID NO:492	LCDR3 (Chothia)	GTHFPQ
SEQ ID NO:493	LCDR1 (IMGT)	QSLLDSDGKTY
SEQ ID NO:494	LCDR2 (IMGT)	LVS

SEQ ID NO:495	LCDR3 (IMGT)	WQGTHFPQT
SEQ ID NO:496	VL	DVVMTQTPLTLSVTIGQPASISCKSGQSL LDSDGKTYLNWFLQRPGQSPKRLIYLVS KLDSGVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAE DLGVYYCWQGTHFPQTFGGGTKLEIK
SEQ ID NO:497	DNA VL	gatgttgtgatgacccagactccactcactttgtcggttaccatt ggacaaccagcctccatctcttgcaagtcaggtcagagcctctt agatagtgatggaaagacatatttgaattggtttttacagaggcc aggccagtctccaaagcgcctaatctatctggtgtctaaactgg actctggagtccctgacaggttcactggcagtggatcagggac agatttcacactgaaaatcagcagagtggaggctgaggatttg ggagtttattattgctggcaaggtacacattttcctcagacgttcg gtggaggcaccaagctggaaatcaaa
SEQ ID NO:498	輕鏈	DVVMTQTPLTLSVTIGQPASISCKSGQSL LDSDGKTYLNWFLQRPGQSPKRLIYLVS KLDSGVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAE DLGVYYCWQGTHFPQTFGGGTKLEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO:499	DNA輕鏈	GATGTTGTGATGACCCAGACTCCACTC ACTTTGTCGGTTACCATTGGACAACCA GCCTCCATCTCTTGCAAGTCAGGTCAG AGCCTCTTAGATAGTGATGGAAAGACA TATTTGAATTGGTTTTTACAGAGGCCAG GCCAGTCTCCAAAGCGCCTAATCTATC TGGTGTCTAAACTGGACTCTGGAGTCC CTGACAGGTTCACTGGCAGTGGATCAG GGACAGATTTCACACTGAAAATCAGCA GAGTGGAGGCTGAGGATTTGGGAGTTT ATTATTGCTGGCAAGGTACACATTTTCC TCAGACGTTCGGTGGAGGCACCAAGC TGGAAATCAAAcgtacggtggccgctcccagcgtgt tcatcttccccccagcgacgagcagctgaagagtggcaccg

		ccagcgtggtgtgcctgctgaacaacttctacccccgggagg ccaaggtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggc aacagccaggagagcgtcaccgagcaggacagcaaggact ccacctacagcctgagcagcaccctgaccctgagcaaggcc gactacgagaagcataaggtgtacgcctgcgaggtgacccac cagggcctgtccagccccgtgaccaagagcttcaacagggg cgagtgc
人類化674J13 hIgG1 DAPA		
SEQ ID NO:500	HCDR1 (組合型)	GYSITSGYSWH
SEQ ID NO:501	HCDR2 (組合型)	HIHSSGSTNYNPSLKS
SEQ ID NO:502	HCDR3 (組合型)	GGVQAFAY
SEQ ID NO:503	HCDR1 (Kabat)	SGYSWH
SEQ ID NO:504	HCDR2 (Kabat)	HIHSSGSTNYNPSLKS
SEQ ID NO:505	HCDR3 (Kabat)	GGVQAFAY
SEQ ID NO:506	HCDR1 (Chothia)	GYSITSGY
SEQ ID NO:507	HCDR2 (Chothia)	HSSGS
SEQ ID NO:508	HCDR3 (Chothia)	GGVQAFAY
SEQ ID NO:509	HCDR1 (IMGT)	GYSITSGYS
SEQ ID NO:510	HCDR2 (IMGT)	IHSSGST
SEQ ID NO:511	HCDR3 (IMGT)	ARGGVQAFAY
SEQ ID NO:512	VH	DVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSI TSGYSWHWIRQHPGKGLEWMAHIHSSG STNYNPSLKSRITISRDTSKNQFSLKLSSV TAADTAVYYCARGGVQAFAYWGQGTLV TVSS
SEQ ID NO:513	DNA VH	GACGTGCAGCTGCAGGAATCTGGCCCT GGCCTGGTGAAACCCTCCCAGACCCTG TCCCTGACCTGCACCGTGTCCGGCTAC TCCATCACCTCCGGCTACAGCTGGCAC TGGATCCGGCAGCACCCCGGCAAGGG CCTGGAATGGATGGCCCACATCCACTC CTCCGGCTCCACCAACTACAACCCCAG CCTGAAGTCCAGAATCACCATCAGCCG

		GGACACCTCCAAGAACCAGTTCTCCCT GAAGCTGTCCTCCGTGACCGCCGCTGA CACCGCCGTGTACTACTGTGCCAGAGG CGGCGTGCAGGCCTTCGCTTATTGGGG CCAGGGCACCCTGGTGACAGTGTCCTC C
SEQ ID NO:514	重鏈 (DAPA突變帶下劃線)	DVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSI TSGYSWHWIRQHPGKGLEWMAHIHSSG STNYNPSLKSRITISRDTSKNQFSLKLSSV TAADTAVYYCARGGVQAFAYWGQGTLV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVV**a**VSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKAL**a**APIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO:515	DNA重鏈	GACGTGCAGCTGCAGGAATCTGGCCCT GGCCTGGTGAAACCCTCCCAGACCCTG TCCCTGACCTGCACCGTGTCCGGCTAC TCCATCACCTCCGGCTACAGCTGGCAC TGGATCCGGCAGCACCCCGGCAAGGG CCTGGAATGGATGGCCCACATCCACTC CTCCGGCTCCACCAACTACAACCCCAG CCTGAAGTCCAGAATCACCATCAGCCG GGACACCTCCAAGAACCAGTTCTCCCT GAAGCTGTCCTCCGTGACCGCCGCTGA CACCGCCGTGTACTACTGTGCCAGAGG CGGCGTGCAGGCCTTCGCTTATTGGGG CCAGGGCACCCTGGTGACAGTGTCCTC

		CGCTAGCACCAAGGGCCCAAGTGTGTT TCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGTCTAC TTCCGGCGGAACTGCTGCCCTGGGTTG CCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCC CGTGACAGTGTCCTGGAACTCTGGGGC TCTGACTTCCGGCGTGCACACCTTCCC CGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGT ACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACAGTG CCCTCCAGCTCTCTGGGAACCCAGACC TATATCTGCAACGTGAACCACAAGCCC AGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGT GGAGCCCAAGAGCTGCGACAAGACCC ACACCTGCCCCCCCTGCCCAGCTCCAG AACTGCTGGGAGGGCCTTCCGTGTTCC TGTTCCCCCCCAAGCCCAAGGACACCC TGATGATCAGCAGGACCCCCGAGGTGA CCTGCGTGGTGGTGGCCGTGTCCCACG AGGACCCAGAGGTGAAGTTCAACTGG TACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAA CGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGC AGTACAACAGCACCTACAGGGTGGTGT CCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACT GGCTGAACGGCAAAGAATACAAGTGC AAAGTCTCCAACAAGGCCCTGGCTGC CCCAATCGAAAAGACAATCAGCAAGG CCAAGGGCCAGCCACGGGAGCCCCAG GTGTACACCCTGCCCCCCAGCCGGGAG GAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCT GACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCC CAGCGATATCGCCGTGGAGTGGGAGA GCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTAC AAGACCACCCCCCCAGTGCTGGACAG CGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAA GCTGACCGTGGACAAGTCCAGGTGGC AGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAGC

		GTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCA CTACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTGAG CCCCGGCAAG
SEQ ID NO:516	LCDR1 (組合型)	SASSSVIYMH
SEQ ID NO:517	LCDR2 (組合型)	DTSKLAS
SEQ ID NO:518	LCDR3 (組合型)	QQWSSNPLT
SEQ ID NO:519	LCDR1 (Kabat)	SASSSVIYMH
SEQ ID NO:520	LCDR2 (Kabat)	DTSKLAS
SEQ ID NO:521	LCDR3 (Kabat)	QQWSSNPLT
SEQ ID NO:522	LCDR1 (Chothia)	SSSVIY
SEQ ID NO:523	LCDR2 (Chothia)	DTS
SEQ ID NO:524	LCDR3 (Chothia)	WSSNPL
SEQ ID NO:525	LCDR1 (IMGT)	SSVIY
SEQ ID NO:526	LCDR2 (IMGT)	DTS
SEQ ID NO:527	LCDR3 (IMGT)	QQWSSNPLT
SEQ ID NO:528	VL	EIVLTQSPATLSASPGERVTMSCSASSSVI YMHWYQQKPGQAPRRWIYDTSKLASG VPARFSGSGSGTDYTLTISSMEPEDAAVY YCQQWSSNPLTFGQGTKLEIK
SEQ ID NO:529	DNA VL	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCTGCC ACCCTGTCTGCTAGCCCTGGCGAGCGC GTGACAATGTCCTGCTCCGCCTCCTCC TCCGTGATCTACATGCACTGGTATCAGC AGAAGCCCGGCCAGGCCCCTCGGCGG TGGATCTACGATACCTCCAAGCTGGCC TCCGGCGTGCCCGCCAGATTCTCCGGC TCTGGCTCTGGCACCGACTACACCCTG ACCATCTCCAGCATGGAACCCGAGGAC GCCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGTGG TCCTCCAACCCCCTGACCTTCGGCCAG GGCACCAAGCTGGAAATCAAG
SEQ ID NO:530	輕鏈	EIVLTQSPATLSASPGERVTMSCSASSSVI YMHWYQQKPGQAPRRWIYDTSKLASG VPARFSGSGSGTDYTLTISSMEPEDAAVY YCQQWSSNPLTFGQGTKLEIKRTVAAPS

		VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO:531	DNA輕鏈	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCTGCC ACCCTGTCTGCTAGCCCTGGCGAGCGC GTGACAATGTCCTGCTCCGCCTCCTCC TCCGTGATCTACATGCACTGGTATCAGC AGAAGCCCGGCCAGGCCCCTCGGCGG TGGATCTACGATACCTCCAAGCTGGCC TCCGGCGTGCCCGCCAGATTCTCCGGC TCTGGCTCTGGCACCGACTACACCCTG ACCATCTCCAGCATGGAACCCGAGGAC GCCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGTGG TCCTCCAACCCCCTGACCTTCGGCCAG GGCACCAAGCTGGAAATCAAGCGTAC GGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCTT CCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGA GTGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGC TGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCA AGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCC CTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAG CGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACT CCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGA CCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAG CATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACC CACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACC AAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
人類化 121G12 hIgG1 DAPA		
SEQ ID NO:532	HCDR1 (組合型)	GFTFSTYAMS
SEQ ID NO:533	HCDR2 (組合型)	TISDAGSYSYYPDNVKG
SEQ ID NO:534	HCDR3 (組合型)	RGSRYEEYYVMDY
SEQ ID NO:535	HCDR1 (Kabat)	TYAMS

SEQ ID NO:536	HCDR2 (Kabat)	TISDAGSYSYYPDNVKG
SEQ ID NO:537	HCDR3 (Kabat)	RGSRYEEYYVMDY
SEQ ID NO:538	HCDR1 (Chothia)	GFTFSTY
SEQ ID NO:539	HCDR2 (Chothia)	SDAGSY
SEQ ID NO:540	HCDR3 (Chothia)	RGSRYEEYYVMDY
SEQ ID NO:541	HCDR1 (IMGT)	GFTFSTYA
SEQ ID NO:542	HCDR2 (IMGT)	ISDAGSYS
SEQ ID NO:543	HCDR3 (IMGT)	ARRGSRYEEYYVMDY
SEQ ID NO:544	VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFT FSTYAMSWVRQAPGKGLEWVATISDAG SYSYYPDNVKGRFTISRDNAKNSLYLQM NSLRAEDTAVYYCARRGSRYEEYYVMD YWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO:545	DNA VH	GAGGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGG AGGCCTGGTGAAACCCGGCGGATCCCT GAGACTGTCCTGCGCCGCCTCCGGCTT CACCTTCTCCACCTACGCCATGTCCTG GGTGCGGCAGGCTCCCGGCAAGGGCC TGGAATGGGTGGCCACCATCTCCGACG CCGGCTCCTACTCCTACTACCCCGACA ACGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCC GGGACAACGCCAAGAACTCCCTGTAC CTGCAGATGAACTCCCTGCGGGCCGAG GACACCGCCGTGTACTACTGTGCCAGA CGGGGCTCCAGATACGAAGAGTACTAC GTGATGGACTATTGGGGCCAGGGCACC ACCGTGACAGTGTCCTCC
SEQ ID NO:546	重鏈 (DAPA突變帶下劃線)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFT FSTYAMSWVRQAPGKGLEWVATISDAG SYSYYPDNVKGRFTISRDNAKNSLYLQM NSLRAEDTAVYYCARRGSRYEEYYVMD YWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPK

		SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVV**a**VSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA L**a**APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK
SEQ ID NO:547	DNA重鏈	GAGGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGG AGGCCTGGTGAAACCCGGCGGATCCCT GAGACTGTCCTGCGCCGCCTCCGGCTT CACCTTCTCCACCTACGCCATGTCCTG GGTGCGGCAGGCTCCCGGCAAGGGCC TGGAATGGGTGGCCACCATCTCCGACG CCGGCTCCTACTCCTACTACCCCGACA ACGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCC GGGACAACGCCAAGAACTCCCTGTAC CTGCAGATGAACTCCCTGCGGGCCGAG GACACCGCCGTGTACTACTGTGCCAGA CGGGGCTCCAGATACGAAGAGTACTAC GTGATGGACTATTGGGGCCAGGGCACC ACCGTGACAGTGTCCTCCGCTAGCACC AAGGGCCCAAGTGTGTTTCCCCTGGCC CCCAGCAGCAAGTCTACTTCCGGCGGA ACTGCTGCCCTGGGTTGCCTGGTGAAG GACTACTTCCCCGAGCCCGTGACAGTG TCCTGGAACTCTGGGGCTCTGACTTCC GGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTG CAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAG CAGCGTGGTGACAGTGCCCTCCAGCTC TCTGGGAACCCAGACCTATATCTGCAA CGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCA AGGTGGACAAGAGAGTGGAGCCCAAG AGCTGCGACAAGACCCACACCTGCCC

		CCCCTGCCCAGCTCCAGAACTGCTGGG AGGGCCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCC CAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAG CAGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGG TGGTGGCCGTGTCCCACGAGGACCCA GAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGA CGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGA CCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTACAAC AGCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTG ACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAA CGGCAAAGAATACAAGTGCAAAGTCT CCAACAAGGCCCTGGCTGCCCCAATCG AAAAGACAATCAGCAAGGCCAAGGGC CAGCCACGGGAGCCCCAGGTGTACAC CCTGCCCCCCAGCCGGGAGGAGATGA CCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTC TGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGATA TCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGC CAGCCCGAGAACAACTACAAGACCAC CCCCCCAGTGCTGGACAGCGACGGCA GCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCG TGGACAAGTCCAGGTGGCAGCAGGGC AACGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCAC GAGGCCCTGCACAACCACTACACCCA GAAGTCCCTGAGCCTGAGCCCCGGCA AG
SEQ ID NO:548	LCDR1 (組合型)	RASQSISNNLH
SEQ ID NO:549	LCDR2 (組合型)	YASQSIS
SEQ ID NO:550	LCDR3 (組合型)	QQSSSWLT
SEQ ID NO:551	LCDR1 (Kabat)	RASQSISNNLH
SEQ ID NO:552	LCDR2 (Kabat)	YASQSIS
SEQ ID NO:553	LCDR3 (Kabat)	QQSSSWLT
SEQ ID NO:554	LCDR1 (Chothia)	SQSISNN
SEQ ID NO:555	LCDR2 (Chothia)	YAS
SEQ ID NO:556	LCDR3 (Chothia)	SSSWL

SEQ ID NO:557	LCDR1 (IMGT)	QSISNN
SEQ ID NO:558	LCDR2 (IMGT)	YAS
SEQ ID NO:559	LCDR3 (IMGT)	QQSSSWLT
SEQ ID NO:560	VL	EIVLTQSPATLSVSPGERVTLSCRASQSIS NNLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSISGIP ARFSGSGSGTDFTLTISSVEPEDFGVYFC QQSSSWLTFGQGTKLEIK
SEQ ID NO:561	DNA VL	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCTGCC ACCCTGTCCGTGTCTCCCGGCGAGAGA GTGACCCTGTCCTGCCGGGCCTCCCAG TCCATCTCCAACAACCTGCACTGGTAT CAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCTCG GCTGCTGATTAAGTACGCCTCCCAGAG CATCTCCGGCATCCCTGCCAGATTCTCC GGCTCCGGCAGCGGCACCGACTTCAC CCTGACCATCTCCAGCGTGGAACCCGA GGACTTCGGCGTGTACTTCTGCCAGCA GTCCTCATCCTGGCTGACCTTCGGCCA GGGCACCAAGCTGGAAATCAAG
SEQ ID NO:562	輕鏈	EIVLTQSPATLSVSPGERVTLSCRASQSIS NNLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSISGIP ARFSGSGSGTDFTLTISSVEPEDFGVYFC QQSSSWLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIF PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY SLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO:563	DNA輕鏈	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCTGCC ACCCTGTCCGTGTCTCCCGGCGAGAGA GTGACCCTGTCCTGCCGGGCCTCCCAG TCCATCTCCAACAACCTGCACTGGTAT CAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCTCG GCTGCTGATTAAGTACGCCTCCCAGAG CATCTCCGGCATCCCTGCCAGATTCTCC GGCTCCGGCAGCGGCACCGACTTCAC

		CCTGACCATCTCCAGCGTGGAACCCGA GGACTTCGGCGTGTACTTCTGCCAGCA GTCCTCATCCTGGCTGACCTTCGGCCA GGGCACCAAGCTGGAAATCAAGCGTA CGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCT TCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAG AGTGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCT GCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGC CAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACG CCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAG AGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGA CTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCT GACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGA AGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGA CCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGA CCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
人類化 506E15 hIgG1 DAPA		
SEQ ID NO:564	HCDR1 (組合型)	GFTFSSYAMS
SEQ ID NO:565	HCDR2 (組合型)	TISSGGSFTYYPDSVKG
SEQ ID NO:566	HCDR3 (組合型)	RASTVVGTDFDV
SEQ ID NO:567	HCDR1 (Kabat)	SYAMS
SEQ ID NO:568	HCDR2 (Kabat)	TISSGGSFTYYPDSVKG
SEQ ID NO:569	HCDR3 (Kabat)	RASTVVGTDFDV
SEQ ID NO:570	HCDR1 (Chothia)	GFTFSSY
SEQ ID NO:571	HCDR2 (Chothia)	SSGGSF
SEQ ID NO:572	HCDR3 (Chothia)	RASTVVGTDFDV
SEQ ID NO:573	HCDR1 (IMGT)	GFTFSSYA
SEQ ID NO:574	HCDR2 (IMGT)	ISSGGSFT
SEQ ID NO:575	HCDR3 (IMGT)	ARRASTVVGTDFDV
SEQ ID NO:576	VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFT FSSYAMSWIRQAPGKGLEWVATISSGGS FTYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMN SLRAEDTAVYYCARRASTVVGTDFDVW

		GQGTTVTVSS
SEQ ID NO:577	DNA VH	GAGGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGG AGGCCTGGTGAAACCCGGCGGATCCCT GAGACTGTCCTGCGCCGCCTCCGGCTT CACCTTCTCCAGCTACGCCATGTCCTG GATCCGGCAGGCTCCCGGCAAGGGCC TGGAATGGGTGGCCACCATCTCCTCCG GCGGCAGCTTCACCTACTACCCCGACA GCGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCC GGGACAACGCCAAGAACTCCCTGTAC CTGCAGATGAACTCCCTGCGGGCCGAG GACACCGCCGTGTACTACTGTGCCAGA CGGGCCTCCACCGTCGTGGGAACCGA CTTCGATGTGTGGGGCCAGGGCACCAC CGTGACAGTGTCCTCC
SEQ ID NO:578	重鏈 (DAPA突變帶下劃線)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFT FSSYAMSWIRQAPGKGLEWVATISSGGS FTYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMN SLRAEDTAVYYCARRASTVVGTDFDVW GQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVV**a**VSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL**a**AP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK
SEQ ID NO:579	DNA重鏈	GAGGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGG AGGCCTGGTGAAACCCGGCGGATCCCT GAGACTGTCCTGCGCCGCCTCCGGCTT

		CACCTTCTCCAGCTACGCCATGTCCTG GATCCGGCAGGCTCCCGGCAAGGGCC TGGAATGGGTGGCCACCATCTCCTCCG GCGGCAGCTTCACCTACTACCCCGACA GCGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCC GGGACAACGCCAAGAACTCCCTGTAC CTGCAGATGAACTCCCTGCGGGCCGAG GACACCGCCGTGTACTACTGTGCCAGA CGGGCCTCCACCGTCGTGGGAACCGA CTTCGATGTGTGGGGCCAGGGCACCAC CGTGACAGTGTCCTCCGCTAGCACCAA GGGCCCAAGTGTGTTTCCCCTGGCCCC CAGCAGCAAGTCTACTTCCGGCGGAA CTGCTGCCCTGGGTTGCCTGGTGAAGG ACTACTTCCCCGAGCCCGTGACAGTGT CCTGGAACTCTGGGGCTCTGACTTCCG GCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGC AGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGC AGCGTGGTGACAGTGCCCTCCAGCTCT CTGGGAACCCAGACCTATATCTGCAAC GTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAA GGTGGACAAGAGAGTGGAGCCCAAGA GCTGCGACAAGACCCACACCTGCCCC CCCTGCCCAGCTCCAGAACTGCTGGGA GGGCCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCC AAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGC AGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGT GGTGGCCGTGTCCCACGAGGACCCAG AGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGAC GGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGAC CAAGCCCAGAGAGGAGCAGTACAACA GCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGA CCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAAC GGCAAAGAATACAAGTGCAAAGTCTC CAACAAGGCCCTGGCTGCCCCAATCGA

		AAAGACAATCAGCAAGGCCAAGGGCC AGCCACGGGAGCCCCAGGTGTACACC CTGCCCCCCAGCCGGGAGGAGATGAC CAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCT GGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGATAT CGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCC AGCCCGAGAACAACTACAAGACCACC CCCCCAGTGCTGGACAGCGACGGCAG CTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGT GGACAAGTCCAGGTGGCAGCAGGGCA ACGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACG AGGCCCTGCACAACCACTACACCCAG AAGTCCCTGAGCCTGAGCCCCGGCAA G
SEQ ID NO:580	LCDR1 (組合型)	RASQDIGSSLN
SEQ ID NO:581	LCDR2 (組合型)	ATSSLDS
SEQ ID NO:582	LCDR3 (組合型)	LQYASSPPT
SEQ ID NO:583	LCDR1 (Kabat)	RASQDIGSSLN
SEQ ID NO:584	LCDR2 (Kabat)	ATSSLDS
SEQ ID NO:585	LCDR3 (Kabat)	LQYASSPPT
SEQ ID NO:586	LCDR1 (Chothia)	SQDIGSS
SEQ ID NO:587	LCDR2 (Chothia)	ATS
SEQ ID NO:588	LCDR3 (Chothia)	YASSPP
SEQ ID NO:589	LCDR1 (IMGT)	QDIGSS
SEQ ID NO:590	LCDR2 (IMGT)	ATS
SEQ ID NO:591	LCDR3 (IMGT)	LQYASSPPT
SEQ ID NO:592	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTLTCRASQDI GSSLNWLQQKPGKAIKRLIYATSSLDSG VPSRFSGSRSGTDYTLTISSLQPEDFVVY YCLQYASSPPTFGGGTKLEIK
SEQ ID NO:593	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCC AGCCTGTCCGCCTCCGTGGGCGATAGA GTGACCCTGACCTGCCGGGCCTCCCAG GACATCGGCTCCTCCCTGAACTGGCTG CAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCATCAA

		GCGGCTGATCTACGCCACCTCCTCCCT GGACTCCGGCGTGCCCTCCCGGTTCTC CGGCTCTAGATCCGGCACCGACTACAC CCTGACCATCTCCAGCCTGCAGCCCGA GGACTTCGTGGTGTACTACTGCCTGCA GTACGCCTCCAGCCCCCCCACCTTTGG CGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAG
SEQ ID NO:594	輕鏈	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTLTCRASQDI GSSLNWLQQKPGKAIKRLIYATSSLDSG VPSRFSGSRSGTDYTLTISSLQPEDFVVY YCLQYASSPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO:595	DNA輕鏈	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCC AGCCTGTCCGCCTCCGTGGGCGATAGA GTGACCCTGACCTGCCGGGCCTCCCAG GACATCGGCTCCTCCCTGAACTGGCTG CAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCATCAA GCGGCTGATCTACGCCACCTCCTCCCT GGACTCCGGCGTGCCCTCCCGGTTCTC CGGCTCTAGATCCGGCACCGACTACAC CCTGACCATCTCCAGCCTGCAGCCCGA GGACTTCGTGGTGTACTACTGCCTGCA GTACGCCTCCAGCCCCCCCACCTTTGG CGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAGC GTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCA TCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGA AGAGTGGCACCGCCAGCGTGGTGTGC CTGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAG GCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAA CGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGG AGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAG GACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACC

		CTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGA GAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGT GACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGT GACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGT GC
人類化 684E12 hIgG1 DAPA CysMab		
SEQ ID NO:596	HCDR1 (組合型)	GFTFSNFAMS
SEQ ID NO:597	HCDR2 (組合型)	TISTGGTYTYYPDSVKG
SEQ ID NO:598	HCDR3 (組合型)	RGYSGVDK
SEQ ID NO:599	HCDR1 (Kabat)	SNFAMS
SEQ ID NO:600	HCDR2 (Kabat)	TISTGGTYTYYPDSVKG
SEQ ID NO:601	HCDR3 (Kabat)	RGYSGVDK
SEQ ID NO:602	HCDR1 (Chothia)	GFTFSNF
SEQ ID NO:603	HCDR2 (Chothia)	STGGTY
SEQ ID NO:604	HCDR3 (Chothia)	RGYSGVDK
SEQ ID NO:605	HCDR1 (IMGT)	GFTFSNFA
SEQ ID NO:606	HCDR2 (IMGT)	ISTGGTYT
SEQ ID NO:607	HCDR3 (IMGT)	TRRGYSGVDK
SEQ ID NO:608	VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFT FSNFAMSWVRQAPGKGLEWVSTISTGG TYTYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQM NSLRAEDTAVYYCARRGYSGVDKWGQ GTTVTVSS
SEQ ID NO:609	DNA VH	GAGGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGG AGGCCTGGTGAAACCCGGCGGATCCCT GAGACTGTCCTGCGCCGCCTCCGGCTT CACCTTCTCCAACTTCGCCATGTCCTG GGTGCGGCAGGCTCCCGGCAAGGGCC TGGAATGGGTGTCCACCATCTCCACCG GCGGCACCTACACCTACTACCCCGACA GCGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCC GGGACAACGCCAAGAACTCCCTGTAC

		CTGCAGATGAACTCCCTGCGGGCCGAG GACACCGCCGTGTACTACTGTGCCAGA CGGGGCTACTCAGGCGTGGACAAATG GGGCCAGGGCACCACCGTGACAGTGT CCTCC
SEQ ID NO:610	重鏈 (DAPA，CysMab突變帶下劃線)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFT FSNFAMSWVRQAPGKGLEWVSTISTGG TYTYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQM NSLRAEDTAVYYCARRGYSGVDKWGQ GTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFP**C**PVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVV**A**VSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL**A**API EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYP**C**DIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK
SEQ ID NO:611	DNA重鏈	GAGGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGG AGGCCTGGTGAAACCCGGCGGATCCCT GAGACTGTCCTGCGCCGCCTCCGGCTT CACCTTCTCCAACTTCGCCATGTCCTG GGTGCGGCAGGCTCCCGGCAAGGGCC TGGAATGGGTGTCCACCATCTCCACCG GCGGCACCTACACCTACTACCCCGACA GCGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCC GGGACAACGCCAAGAACTCCCTGTAC CTGCAGATGAACTCCCTGCGGGCCGAG GACACCGCCGTGTACTACTGTGCCAGA CGGGGCTACTCAGGCGTGGACAAATG GGGCCAGGGCACCACCGTGACAGTGT

		CCTCCgctagcaccaagggcccaagtgtgtttcccctggc ccccagcagcaagtctacttccggcggaactgctgccctgggt tgcctggtgaaggactacttcccctgtcccgtgacagtgtcctg gaactctggggctctgacttccggcgtgcacaccttccccgcc gtgctgcagagcagcggcctgtacagcctgagcagcgtggtg acagtgccctccagctctctgggaacccagacctatatctgca acgtgaaccacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaga gtggagcccaagagctgcgacaagacccacacctgccccc ctgcccagctccagaactgctgggagggccttccgtgttcctgt tcccccccaagcccaaggacaccctgatgatcagcaggaccc ccgaggtgacctgcgtggtggtggccgtgtcccacgaggacc cagaggtgaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgc acaacgccaagaccaagcccagagaggagcagtacaacag cacctacagggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccagga ctggctgaacggcaaagaatacaagtgcaaagtctccaacaa ggccctggctgccccaatcgaaaagacaatcagcaaggcca agggccagccacgggagccccaggtgtacaccctgccccc agccgggaggagatgaccaagaaccaggtgtccctgacctgt ctggtgaagggcttctacccctgtgatatcgccgtggagtggg agagcaacggccagcccgagaacaactacaagaccacccc cccagtgctggacagcgacggcagcttcttcctgtacagcaag ctgaccgtggacaagtccaggtggcagcagggcaacgtgttc agctgcagcgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacc cagaagtccctgagcctgagccccggcaag
SEQ ID NO:612	LCDR1 (組合型)	KSGQSLLDSTGKTYLN
SEQ ID NO:613	LCDR2 (組合型)	LVSKLDS
SEQ ID NO:614	LCDR3 (組合型)	WQGTHFPQT
SEQ ID NO:615	LCDR1 (Kabat)	KSGQSLLDSTGKTYLN
SEQ ID NO:616	LCDR2 (Kabat)	LVSKLDS
SEQ ID NO:617	LCDR3 (Kabat)	WQGTHFPQT
SEQ ID NO:618	LCDR1 (Chothia)	GQSLLDSTGKTY
SEQ ID NO:619	LCDR2 (Chothia)	LVS
SEQ ID NO:620	LCDR3 (Chothia)	GTHFPQ
SEQ ID NO:621	LCDR1 (IMGT)	QSLLDSTGKTY
SEQ ID NO:622	LCDR2 (IMGT)	LVS

SEQ ID NO:623	LCDR3 (IMGT)	WQGTHFPQT
SEQ ID NO:624	VL	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSGQSL LDSTGKTYLNWFLQRPGQSPRRLIYLVS KLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAE DVGVYYCWQGTHFPQTFGGGTKLEIK
SEQ ID NO:625	DNA VL	GACGTGGTGATGACCCAGTCCCCCCTG TCCCTGCCTGTGACCCTGGGCCAGCCT GCCTCCATCTCCTGCAAGTCCGGCCAG TCCCTGCTGGACTCCACTGGCAAGACC TACCTGAACTGGTTCCTGCAGCGGCCT GGCCAGTCCCCTCGGCGGCTGATCTAC CTGGTGTCCAAGCTGGACAGCGGCGT GCCCGACAGATTCTCCGGCTCTGGCTC CGGCACCGACTTCACCCTGAAGATCTC CCGGGTGGAAGCCGAGGACGTGGGCG TGTACTACTGCTGGCAGGGCACCCACT TCCCCCAGACCTTCGGCGGAGGCACC AAGCTGGAAATCAAG
SEQ ID NO:626	輕鏈	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSGQSL LDSTGKTYLNWFLQRPGQSPRRLIYLVS KLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAE DVGVYYCWQGTHFPQTFGGGTKLEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO:627	DNA輕鏈	GACGTGGTGATGACCCAGTCCCCCCTG TCCCTGCCTGTGACCCTGGGCCAGCCT GCCTCCATCTCCTGCAAGTCCGGCCAG TCCCTGCTGGACTCCACTGGCAAGACC TACCTGAACTGGTTCCTGCAGCGGCCT GGCCAGTCCCCTCGGCGGCTGATCTAC CTGGTGTCCAAGCTGGACAGCGGCGT GCCCGACAGATTCTCCGGCTCTGGCTC CGGCACCGACTTCACCCTGAAGATCTC

		CCGGGTGGAAGCCGAGGACGTGGGCG TGTACTACTGCTGGCAGGGCACCCACT TCCCCCAGACCTTCGGCGGAGGCACC AAGCTGGAAATCAAGcgtacggtggccgctccc agcgtgttcatcttcccccccagcgacgagcagctgaagagtg gcaccgccagcgtggtgtgcctgctgaacaacttctacccccg ggaggccaaggtgcagtggaaggtggacaacgccctgcag agcggcaacagccaggagagcgtcaccgagcaggacagca aggactccacctacagcctgagcagcaccctgaccctgagca aggccgactacgagaagcataaggtgtacgcctgcgaggtg acccaccagggcctgtccagccccgtgaccaagagcttcaac aggggcgagtgc

實例2：抗體誘導之ADCC活性之活體外評估

使用替代性ADCC報導分析評估候選抗體介導ADCC之能力。使用表現CCR7及CD20之JVM2細胞作為目標細胞。洗滌JVM2細胞且以8×10^4個細胞/毫升再懸浮。此分析中之效應細胞為穩定表現CD16V158之Jurkat細胞株及NFAT依賴性螢光素酶報導子(Jurkat-V158)；螢光素酶之表現為經由CD16進行之標準ADCC信號傳導之替代物。簡言之，將在懸浮液中生長之Jurkat-V158細胞快速離心以移除消耗培養基，離心塊再懸浮於分析培養基中且調節1.6×10^6個細胞/毫升。混合相同體積之效應子及目標細胞以產生細胞之基本混合物，產生1:5或1:20之目標細胞與效應細胞比率。在分析孔中50 μg/mL之最終頂部濃度下，在分析培養基中稀釋一滴抗體。向384孔圓底盤中添加12.5 μl Ab溶液且接著添加12.5 μl主要細胞混合物。藉由移液充分混合抗體及細胞且在37℃下，在5% CO_2中培育4小時。在培育之後，向各孔中添加15 μL Bright Glo受質(Promega目錄號G7572)且在室溫下，在1050 rpm下振盪5分鐘。用Envision盤讀取器(Perkin Elmer)讀取發光信號。

包括CD20靶向抗體作為陽性對照，且展示顯著NFAT信號傳導，如藉由螢光素酶活性所量測。類似地，候選抗CCR7抗體誘導顯著ADCC活性(圖1)。

下表概述使用JVM2及Jurkat-V158細胞在ADCC分析中操作之各種抗體格式之代表性結果。

表5：非人類化及人類化抗CCR7抗體之ADCC活性

	ADCC活性；IC50 (nM)
121G12非人類化CysMab	0.077
506E15非人類化CysMab	0.131
674J13非人類化CysMab	1.09
684E12非人類化CysMab	2.63
121G12非人類化CysMab	是，但不充分曲線擬合
506E15非人類化CysMab	0.054
674J13非人類化CysMab	是，但不充分曲線擬合
CD20對照性ADCC	0.132

用非人類化506E15抗體作為代表性能夠跨越各種細胞株實現ADCC之抗CCR7抗體，在多種CCR7受體數目下進行ADCC分析，以測定ADCC活性所需之最小受體密度及是否存在關於正常CCR7+ T細胞之足夠安全性邊界。下表概述一些資料。

表6：非人類化506E15抗體之ADCC活性

細胞株	CCR7受體數目	506E15 IC50 (nM)	506E15 (最大RLU)
JVM2	66,500	0.046	5840
MOTN-1	64,600	0.077	5387
DEL	62,000	0.074	6480
CMLT-1	29,000	0.011	4400
SR786	27,800	0.011	4067
PEER	8,700	0.038	3360
ALL-SIL	6,200	0.008	3720
Jurkat V158	3,400	0.004	3267

DND-41	1,700	0.002	3733
正常T細胞	< 1.5 K	活體內消耗	n.a.

資料表明甚至與正常T細胞上之CCR7受體含量類似的極低的CCR7受體含量亦足以實現顯著ADCC活性。亦使用NK細胞與CCR7+癌細胞之共同培養存活率分析評估ADCC且收集類似發現結果(本文中未論述)。

此符合下文所描述之觀測結果，其中發現活體內T細胞消耗且發現係基於ADCC機制。此等發現結果說明由安全性觀點出發，ADCC儀器治療不適用於CCR7。因此，所有候選物換成Fc沉默(DAPA)格式以改良整體目標安全性。

重複ADCC活體外報導分析且確認對於非人類化抗CCR7抗體之DAPA Fc突變型版本缺乏ADCC活性(圖2)。

實例3：抗體之生物化學表徵

抗CCR7抗體對CCR7之親和力

使用FACS測定各種抗體及ADC對CCR7及其物種直系同源物之親和力。滴定經純化之IgG以測定結合於表現CCR7之細胞表面之EC50值。

為此目的，收集CCR7陽性細胞(用阿庫酶剝離黏附細胞)，用FACS緩衝液(PBS/3% FCS/0.02%疊氮化鈉)洗滌兩次且在FACS緩衝液中稀釋至約2×10^6個細胞/毫升。在冰上完成所有後續步驟以防止受體內化。將100 µl細胞懸浮液/孔轉移至96孔U形底部培養盤(Falcon)中。2×10^5個細胞/孔與跨越若干對數級之相關抗CCR7抗體之抗體濃縮物之連續稀釋物一起培育，以在4℃下100 nM之高度歷時60分鐘起始，溫和振盪。在培育之後，細胞快速離心(1200 rpm，2 min，4℃)且用FACS緩衝液洗滌三次。以1:400添加螢光團結合之抗hFc γ-APC (Jackson ImmunoResearch)偵測抗體且樣品在黑暗中，在溫和振盪下，在冰上培育1小時。在最終洗滌之

後，細胞再懸浮於100 μl含有0.2 μg/ml DAPI之FACS緩衝液中，接著用流式細胞測量術機器讀取(BD LSRFortessa Cell Analyzer；目錄號647177)。在Flowjo 10.0.8中計算活的單細胞之平均螢光強度(MFI)且輸出至Graphpad Prism6以用於EC50測定。

藉由量測對經工程改造以過表現CCR7之同基因細胞對以及表現CCR7旁系同源物(例如CCR9、CCR6、CXCR4及CCR8)之細胞株的表觀結合親和力來評估選擇性。所有抗CCR7抗體僅以特異性方式結合於表現CCR7之細胞，如以下表7中所示。

表7：各種抗CCR7抗體與表現CCR7之細胞之結合

	表觀FACS結合(5 μg/ml)			
人類化CysMab (Fc野生型)抗體	121G12	506E15	674J13	684E12
NIH3T3細胞	未結合	未結合	未結合	未結合
NIH3T3.hCCR7	結合	結合	結合	結合
PF382細胞 (CCR7-/ CCR9+/ CCR6+)	未結合	未結合	未結合	未結合
HEK293-CXCR4	未結合	未結合	未結合	未結合
CHO-CCR8	未結合	未結合	未結合	未結合

在類似實驗中，使用經工程改造之同基因匹配細胞株集合(NIH3T3系列)及CD4+ T細胞(其係由來自健康供體以及食蟹獼猴、威斯塔大鼠(Wistar rats)及CD-1小鼠之若干PBMC批料純化)測試抗體之交叉反應。發現所有抗體以類似表觀親和力特異性結合人類及食蟹獼猴CCR7，如以下表8及9中所示。僅非人類化121G12抗體為嚙齒動物交叉反應性。

表8：各種非人類化抗CCR7抗體之交叉反應性

	表觀FACS親和力；EC50 (nM)			
非人類化CysMab抗體	121G12	506E15	674J13	684E12
人類CD4+ T細胞	22-30	4.6-9.7	0.39-1.4	n.d.
食蟹獼猴CD4+ T細胞	5.8-12	6.6	0.45	n.d.

小鼠CD4+ T細胞	48-51	未結合	未結合	n.d.
大鼠CD4+ T細胞	18-31	未結合	未結合	n.d.
NIH3T3人類CCR7	1.3	n.d.	3.6	>30
NIH3T3食蟹獼猴CCR7	1.3	n.d.	n.d.	結合
NIH3T3小鼠CCR7	2.5	未結合	未結合	未結合
NIH3T3.rat CCR7	2.4	未結合	未結合	未結合
Jeko-1癌細胞(CCR7+)	1.5	n.d.	n.d.	12

表9：各種人類化抗CCR7抗體之交叉反應性

	表觀FACS親和力；EC50 (nM)			
人類化CysMab抗體	121G12	506E15	674J13	684E12
人類CD4+ T細胞	30-34	7.8-11	0.87-2.7	6.7
食蟹獼猴CD4+ T細胞	12	7	0.5	n.d.
NIH3T3人類CCR7	1	n.d.	n.d.	n.d.
NIH3T3食蟹獼猴CCR7	0.9	n.d.	n.d.	n.d.

為了測定受體密度對表觀親和力之影響及因此對抗體之細胞結合產生之貢獻親合力，用具有不同表現量之表現人類CCR7之癌症細胞株正常CCR7陽性PBMC衍生之T細胞進行FACS滴定實驗。使用來自Bangs Laboratories之微粒作為計數標準且根據製造商說明，經由FACS進行受體定量。例示性結果展示於以下表10中。

表10：與受體密度有關之對表觀親和力之親合力貢獻

		表觀FACS親和力；EC50 (nM)			
人類化CysMab.DAPA抗體	CCR7受體密度	121G12	506E15	674J13	684E12
NIH3T3.hCCR7細胞	>1,000,000	2.5	1.8	0.64	n.d.
DEL癌細胞	~100,000	1.78	3.09	0.47	n.d.
人類CD4+ T細胞	<2,000	~30	~10	~2	~7

所有抗CCR7抗體皆展示與受體密度有關之對表觀親和力之實質性親合力貢獻及結合強度降低。尤其121G12展示顯著較弱的對低CCR7表現細胞之結合，如由正常CD4+ T細胞與指示代表性DEL癌細胞相比表示。

尤其121G12之相對弱親和力，其展示抗CCR7抗體中之最強親合力

作用，對於使用正常與癌細胞之間的受體密度差作為偏移結合於癌細胞之抗體之方式而言為最佳的。

ELISA中與重組型hCCR7之結合

亦使用重組型CCR7 (Origene目錄號TP306614)在基於ELISA之分析中評估結合及親和力。用在PBS中稀釋之3.5 μg/ml之重組型CCR7塗佈Maxisorp™ 384孔培養盤(Thermo Nunc)。在室溫下用含3% BSA (牛血清白蛋白)之PBS阻斷1小時之後，用PBS-T (含0.01% Tween 20之PBS)洗滌培養盤3次，以連續稀釋物方式添加初級抗體且在室溫下培育1小時。再次洗滌培養盤且藉由以下步驟偵測結合抗體：與1:5000抗hFc γ與辣根過氧化酶(HRP；傑克遜ImmunoResearch，目錄號115-035-098)一起在室溫下培育1小時，接著用PBS-T洗滌且隨後添加SureBlue Peroxidase受質(KPL，目錄號52-00-03)受質。在15分鐘之後，記錄在650 nM下之吸光度且在GraphPad Prism6中分析。

所有測試之抗CCR7抗體皆能夠結合重組型hCCR7 (表11；圖3)。

表11：人類化抗CCR7抗體對重組型hCCR7之結合親和力

人類化CysMab抗體	親和力，Kd (nM)
121G12.DAPA	0.677
506E15.DAPA	5.731
674J13.DAPA	0.006

與雙重FabGraft之結合

進行FabGraft ELISA以評估與最小抗原決定基空間之結合，該空間包含CCR7之N端及EC2。簡言之，用5 μg/ml之FabGraft塗佈Maxisorp™ 384孔培養盤(Thermo Nunc)。或者，遵循如上文所描述之通用ELISA方案指令。所有抗CCR7抗體皆能夠結合雙重FabGraft，如以下表12中所示。

表12：人類化抗CCR7抗體對FabGraft之結合親和力

人類化CysMab抗體	ELISA；Kd (nM)
121G12.DAPA	0.023
506E15.DAPA	0.025
674J13.DAPA	0.023

用VLP進行之pH值依賴性ELISA

已知CCR7結合之CCL19可內化受體-配位體複合物。然而，儘管CCR7循環回到細胞表面，CCL19分選至溶酶體以用於降解，展示內吞CCR7及其配位體之相對歸宿(Otero等人, J Immunol 2006; 177:2314-2323)。對於成功的抗CCR7 ADC，較佳抗體表現得與配位體類似，例如快速內化，但不與CCR7一起再循環。為了實現此目標，吾人確保選擇pH值依賴性抗體，其將在低pH值條件下顯示較弱的與CCR7之結合。

為了評估抗CCR7抗體之pH值依賴性，使用表現CCR7之病毒樣顆粒(VLP)進行ELISA。簡言之，用25 μg/ml之VLP塗佈Maxisorp™ 384孔培養盤(Thermo Nunc)。在pH 5.8 (1:1；dH2O:0.1 M檸檬酸鹽緩衝液，150 mM NaCl)或pH 7.4緩衝液中培育初級抗體。或者，遵循如上文所描述之通用ELISA方案指令。

在用於各候選物之許多人類化變異體中，在中性(7.4)及酸性(5.8)pH值下結合之抗體之比較表明所有CCR7候選抗體在pH 7.4下皆具有改良之親和力(表13)。以下實體係基於其優良ph值依賴性及其他特徵而選擇。

表13：針對表現CCR7之VLP之人類化抗CCR7抗體之pH值依賴性

	ELISA；Kd (nM)		
人類化CysMab抗體	pH 7.4緩衝液	pH 5.8緩衝液	倍數變化(pH 5.8/7.4)
121G12	0.1411	0.5207	4
506E15	0.0571	0.4942	9

674J13	0.0162	0.1657	10
684E12	0.0374	0.5041	13

bArrestin分析

為了測定抗CCR7抗體之功能性，使用來自DiscoverX之PathHunter Flash偵測套組(目錄號93-0247)，以用於評估促效功能之促效模式或用於評估拮抗性功能之拮抗性模式進行β-抑制蛋白分析。

在促效模式中，CHO-flpin-hCCR7 (由標記有ProLink之表現hCCR7之DiscoverX製得之細胞株，β-抑制蛋白-EA)以8×10^4個細胞/孔，以20微升/孔在覆蓋有金屬蓋之384孔培養盤中，在具有Dox 100 ng/ml之生長培養基(Ham's F-12/Glutamax培養基；Invitrogen+10% FBS+0.5mg/ml G418+0.2 mg/ml hygromycinB；Invitrogen+5 μg/ml殺稻瘟菌素(Blasticidin)；Gibco)中接種，在37℃，5% CO_2下培育隔夜。第二天，使用配位體hCCL19 (R&D，361/MI-025/CF)，用測試抗體或陽性對照製備含5×工作溶液之1×分析緩衝液(20 mM HEPES/0.1% BSA/1×HBSS pH 7.4)之連續稀釋物。向各孔中添加5 μl抗體或配位體之5×工作溶液，簡單快速離心且在37℃/5% CO_2下培育2小時。在培育之後，向各孔中添加25 μl偵測試劑，在室溫下，在黑暗中培育同時振盪20分鐘。接著，用Envision機器量測酶活性之螢光信號。最終，使用Excel分析酶活性。

在拮抗性模式中，如上文所描述接種CHO-flpin-hCCR7細胞。第二天，製備各測試抗體或陽性對照MAB197 (R&D參考抗體；配位體拮抗劑)或陰性對照hIgG之含6×工作溶液(0.5 μM×6=3.0 μM)之1×分析緩衝液。向各孔中添加5 μl抗體或對照物之6×工作溶液，簡單快速離心，且在37℃/5% CO_2下培育30分鐘。在培育期間，製備hCCL19之含6×工作溶液之1×分析緩衝液之連續稀釋物。在培育之後，向各孔中添加5 μl hCCL19

之6×工作溶液，簡單快速離心，且在37℃/5% CO_2下培育90分鐘。在培育之後，向各孔中添加25 μl偵測試劑，在室溫下，在黑暗中培育同時振盪20分鐘。接著，用Envision機器量測酶活性之螢光信號且在Excel中分析。

無親本抗CCR7抗體在促效模型中展示活性(圖4A)。然而，當以拮抗性格式操作時，發現506E15及121G12為強拮抗劑，例如配位體阻斷抗體(圖4B、4C)。674J12為中性、非配位體阻斷抗體。684E12為弱拮抗劑。

用配位體進行之FACS競爭分析

為了確認與CCR7配位體之抗體競爭，在過量配位體濃縮物存在下進行FACS分析。如上文所描述進行FACS分析。對方案作出一些變化，例如CCL19保持在1 μM之恆定濃度下，而初級抗體同時施用於跨越若干個對數級之DEL細胞，以100 nM之高度起始。在冰冷的FACS緩衝液中之30分鐘培育時間之後，洗滌細胞，歷時15分鐘施用二級抗hFc.PE抗體且如上文所描述測定MFI。

圖5展示人類化CysMab.DAPA 674J13不受存在過量CCL19影響，證實其中性功能性。人類化CysMab.DAPA 121G12及506E15之結合親和力實際上因存在過量配位體而受到強烈影響。

在一系列受體密度下跨越細胞株之內化功能

成功的抗CCR7 ADC之另一態樣應確保CCR7之不同表現分佈之最佳使用。作為正常的表現CCR7之細胞之代表，自健康供體PBMC分離CD4+ T細胞。此外，選擇呈現一系列受體密度之許多CCR7陽性癌細胞株。吾人故意選擇與CCR7+癌細胞相比，對CCR7+ T細胞具有較弱表觀FACS結合親和力之抗體。此外，本文中描述之pHrodo分析使用抗CCR7抗體上之

低pH值活化之螢光團標記以評估(若抗體吸收至細胞中，如藉由螢光所量測)與受體密度之相關性。較佳最小化對正常細胞之抗體吸收以最大化治療窗口。

簡言之，根據製造商說明用順丁烯二醯亞胺-pHrodo (ThermoFisher)以CysMab格式進行抗CCR7抗體之標記，產生DAR=4 (藥物，例如螢光團與抗體比率)實體。如上文所描述進行FACS分析。對方案作出一些變化，例如允許內化，初級抗體以5 μg/ml在37℃下，在培養基中與細胞一起培育6小時，接著用含有疊氮化鈉之冰冷的FACS緩衝液洗滌以停止反應。

以下表14概述跨越一組細胞株之三種抗體之內化能力。使用非靶向pHrodo標記之抗體作為對照物且發現至多400 MFI組成信號之背景雜訊，例如非目標介導之抗體-結合物吸收。資料表明所有三種抗CCR7抗體需要典型用於大部分CCR7+癌症細胞株之範圍內的CCR7受體含量(例如超過20,000個受體)以有效內化及積聚結合物質，同時避開正常CD4+ T細胞。

表14：各種抗CCR7抗體之內化功能

細胞株	受體數目	pHrodo (6h MFI)		
		人類化121G12.CysMab.DAPA	人類化506E15.CysMab.DAPA	人類化617J13.CysMab.DAPA
CD4+ T細胞	2000	278	429	402
JVM3	8717	148	238	146
CMLT1	19583	301	465	561
Jeko-1	28852	450	908	1389
Mec2	50840	1340	3089	3004
L1236	61602	1237	3126	5824
MOTN1	84200	1026	2899	2539
DEL	110685	1913	3058	3777

MJ	111121	1649	3870	3259
KE97	152093	1567	2723	4416
L540	167549	6836	16117	11800

使用Octet Red96系統之抗原決定基分組

使用測量生物層干涉法(BLI)之Octet Red96系統(ForteBio, USA)進行抗hCCR7親本抗體之抗原決定基分組。根據製造商建議，使用BirA生物素連接酶經由AviTag™ (Avidity, LLC, USA，目錄號BirA500)生物素化CCR7免疫原骨架。以1.5 μg/ml將生物素化免疫原骨架裝載至預先平衡之抗生蛋白鏈菌素感測器(ForteBio, USA)上。接著將感測器轉移至含有含100 nM抗體A之1×動力學緩衝液(ForteBio, USA)之溶液中。在1×動力學緩衝液中簡單洗滌感測器且轉移至含有100 nM競爭抗體之第二溶液中。使用Octet Red96系統分析軟體(6.3版，ForteBio, USA)由原始資料測定結合動力學。在所有成對組合中測試抗體，如兩個抗體A及如競爭抗體。

表15：抗體分組結果

分組	抗體
1	684E12；MAB197
2	674J13
3	506E15
4	121G12

使用CCR7突變之抗原決定基定位

使用突變型CCR7細胞株進行額外的抗原決定基定位。產生表現人類CCR7之突變型變異體之NIH/3T3細胞株。在特異性位置引入突變以將人類CCR7殘基更換成相應的鼠類CCR7殘基。所產生之突變包括D35E、F44Y、L47V、S49F、D198G、R201K、S202N、S204G、Q206D、A207T、M208L、I213V、T214S、E215A及H216Q。藉由定點突變誘發

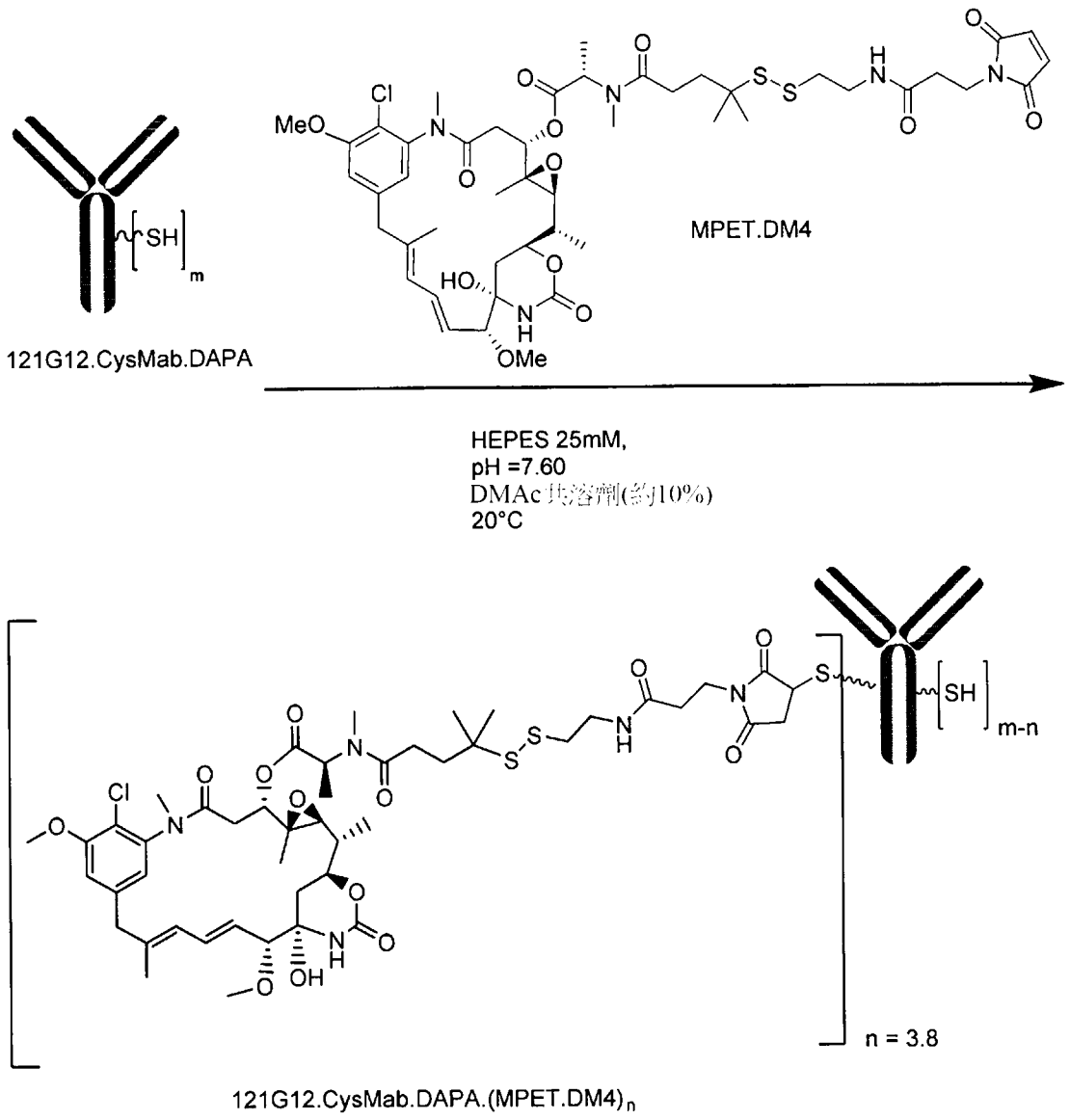
產生突變型CCR7質體構築體且引入NIH/3T3細胞中以產生穩定表現細胞株。藉由流式細胞測量術評估候選抗體與各突變型CCR7細胞株之特異性結合。細胞用PBS充分沖洗且用阿庫酶(Millipore目錄號SCR005)處理以自生長培養盤上升，且以1×10^5個細胞/90微升再懸浮於1×FACS緩衝液(2% FBS+含0.1% NaN3之PBS)中。在96孔U型底培養盤中，預先接種10 μL含10×抗體溶液之FACS緩衝液且添加90 μL細胞懸浮液。細胞在4℃下培育30分鐘，用冷的PBS洗滌1次且再懸浮於100 μL 1:500二級抗體1×FACS緩衝液(別藻藍蛋白與F(ab')2山羊抗人類IgG之結合物，Fcγ特異性；Jackson Immunoresearch，目錄號109至136-098)中。在4℃下再培育15分鐘之後，細胞用PBS洗滌兩次且再懸浮於100 μL 1×FACS緩衝液+4 μg/mL 碘化丙錠(Life Technologies，目錄號P3566)中。使用FlowJo，用活的單細胞計算幾何平均螢光強度且標繪為WT CCR7之百分比。

針對點突變型CCR7之基於EC50之親和力證實所有測試抗體具有不同結合概況，意指構形抗原決定基之不同使用方式(圖6)。在所有展示之抗體中，506E15具有與MAB197最類似之結合模式，例如當CCR7之N端中之殘基F44或L47突變時皆展示結合親和力之顯著下降，但在EC2迴路中之M208或I213突變時未展示。121G12及674J13似乎使用構形抗原決定基空間內關鍵接觸點之不同集合，因為其與MAB197相差8個測試點突變中的至少4個。

實例4：CCR7抗體藥物結合物之產生及表徵

在以下章節中，uL及μL可互換地用於指微升。類似地，uM及μM可互換地用於指微莫耳；且μm用於指微米。

實例4A：製備抗體藥物結合物121G12.CysMab.DAPA.MPET.DM4



經純化之121G12.CysMab.DAPA與MPET.DM4之結合：

起始物質為於10 mM組胺酸鹽酸鹽緩衝液中之121G12.CysMab.DAPA抗體，127 mg/ml (對於10 mg/ml IgG溶液，具有13.7之消光係數之OD280)。向7.9 ml抗體(1003 mg)中添加16 ml 0.5 M磷酸鈉pH 8 (Teknova S1280)，檢驗pH>7，接著在室溫下，在平緩渦漩下經25分鐘將抗體吸收至100.3 ml RMP蛋白質A樹脂(GE Healthcare 1-223BPO/I)中。以10 mg Ab/ml床裝載之樹脂藉由經由bottletop 0.2 μm過濾器單元(Nalgene 567-0020)真空過濾，用15倍床體積之1×PBS緩衝液(Hyclone SH30256.02)洗滌，接著再懸浮於100.3 ml 1×PBS中，得到50%

漿料。

向漿料中添加在0.5 M磷酸鹽pH 8中調配之4329 µl 0.5 M半胱胺酸(Sigma G121-03)，該磷酸鹽中已以13.6 g/L之比率添加NaOH (Alfa Aesar A16037)。在室溫下偶爾渦旋漿料30分鐘，接著在至少10個過濾及添加循環中，用50倍床體積之1×PBS，經由bottletop 0.2 µm過濾器單元藉由真空過濾洗滌。經洗滌之樹脂再懸浮於100.3 ml 1×PBS (50%漿料)中且添加1003 µl 100 µM $CuCl_2$ (Aldrich 751944)(淨500 nM $Cu2^+$)以起始再氧化。藉由以下步驟測試抗體之再氧化：移除漿料之30 µl等分試樣，添加參考順丁烯二醯亞胺(實例3，WO2015/095301第110頁)之1 µl 20 mM儲備液，藉由RPLC已知其使抗體峰值偏移，混合1分鐘，在7,000×g下旋轉10秒，移除上清液，添加60 µl Thermo IgG溶離緩衝液(Thermo Scientific 21009)，在14,000×g下旋轉10秒，對上清液進行取樣且藉由RPLC如下分析產物：將2 µl樣品注射至經加熱(80℃)之4.6×50 mm Agilent PLRP-S管柱(5 µm顆粒，4000 Å孔徑)上，以1.5 ml/min操作，在29.5% CH_3CN/水(Millipore TX1280P-1，Burdick and Jackson 407-4)中平衡至0.1%三氟乙酸。管柱用5分鐘梯度溶離至44.5% CH_3CN/水，其保持1.9分鐘且在280 nm下偵測峰值。最佳結合時間定義為主產物峰最大、稍後溶離峰最小化且更早的溶離峰不再增加之時間。

當RPLC分析指示再氧化最佳時(在此情況下，60分鐘)，添加3010 µl含20 mM MPET.DM4儲備液之DMSO且在室溫下偶爾溫和地渦旋漿料30分鐘。接著，在至少10個過濾及添加循環中用20倍床體積之1×PBS洗滌漿料。

接著將漿料轉移至預先用0.5倍床體積之Thermo IgG溶離緩衝液(丟

棄)溶離之燒結管柱(Pierce 7375021)，接著用2倍床體積之相同緩衝液溶離。全部溶離液(201 ml)用20.1 ml 0.5 M磷酸鈉pH 8中和，接著使用旋轉濃縮器(Amicon UFC905024)在3,000×g下濃縮至60 ml。接著濃縮物施用於平衡至1×PBS之24×PD-10緩衝液交換管柱(GE Healthcare 17-0851-01)，根據製造商裝載2.5 ml濃縮物且用3.5 ml 1×PBS溶離。

對於穩定性研究，用以相同方式製備之批料收集材料以提供2公克起始物質。針對10 mM組胺酸氯化物緩衝液pH 5 (來自JTBaker 2080-05之組胺酸)充分透析所收集之材料(Slidealyzer燒瓶，Thermo Scientific 87762)，濃縮至約30 mg/ml，接著添加蔗糖(Millipore 1.00892.1003)及Tween 20 (JTBaker 4116-04)分別達到240 mM及0.02% (v/v)。對於穩定性研究所需而言過量的材料再更換成1×PBS。將樣品等分且用液氮急驟冷凍，且在-80℃下儲存。最終濃度為23.9 mg/ml (經調配以用於穩定性測試之材料)及18.9 mg/ml (在1×PBS中調配之材料)。

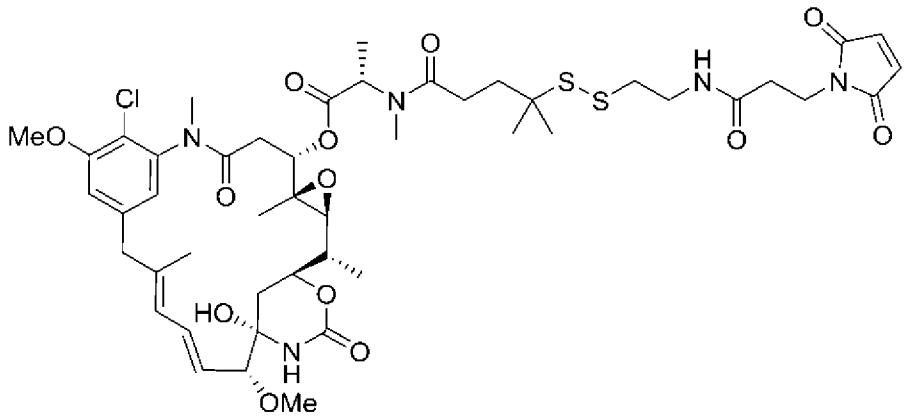
對所得樣品之分析如下：

參數	穩定性樣品	1xPBS樣品
濃度(mg/ml)	23.9	18.9
熱原質(EU/ml)	0.1	0.05
聚集物百分比	<1	<1
DAR	3.79	3.79

分析方法：對於10 mg/ml IgG溶液，在13.7之消光係數下藉由OD280測定濃度。使用Kinetic QCL分析(Lonza Walkersville 50-650H)測定熱原質，用TECAN Safire盤讀取器讀取。用Shodex KW-G保護件(Thomson Instrument Company目錄號6960955)及用移動相[20 mM Tris，約pH 7.65 (預先製備，具有10 mM Tris pH 7.4、10 mM Tris pH 8)，200 mM NaCl，0.02%疊氮化鈉]平衡之KW-803管柱(TIC目錄號

6960940)，藉由分析型尺寸排阻層析測定聚集物百分比，在280 nm下獲取資料。藉由以下步驟製備用於DAR測定之樣品之等分試樣：將樣品在1×PBS中稀釋至2 mg/ml，在50℃下用PNGaseF (自製)經10分鐘使樣品去糖基化，藉由結合於蛋白質A來移除PNGaseF，用1×PBS洗滌且用1%甲酸溶離。接著將樣品注射至2.1×50 mm PLRP-S管柱(8 μm顆粒，1000 Å孔徑)上，在0.5 ml/min下操作，在20% CH_3CN/水(Invitrogen)中平衡至0.1%甲酸。在20% CH_3CN/水下洗滌管柱3分鐘，接著用0.1分鐘梯度溶離至0.1%甲酸90% CH_3CN/水，其保持1.9分鐘。用Agilent 1260儀器收集質譜資料且用MassHunter Qualitative Analysis B.05.00在110-180 kDa範圍內解卷積。根據各峰之DAR將對應於各種所計算之DAR狀態之峰面積加權，接著求和且將DAR4峰之加權面積除以所有加權峰之總和，獲得DAR值。

製備連接子有效負載MPET.DM4：



分析方法

除非另有指示，否則使用以下HPLC及HPLC/MS方法製備中間物及實例。

用Agilent 1200sl/6140系統進行LC/MS分析。

管柱：Waters Acquity HSS T3 C18，50×2.0，1.8 μm

移動相：A)H_2O+0.05% TFA；B：乙腈+0.035% TFA

泵方法：

時間	A%	B%	流動速率(mL/min)
0	90	10	0.9
1.35	0	100	0.9
1.36	0	100	0.9
1.95	0	100	0.9
1.96	90	10	0.9
2.0	90	10	0.9

偵測：UV二極體陣列，在190 nm-400 nm下

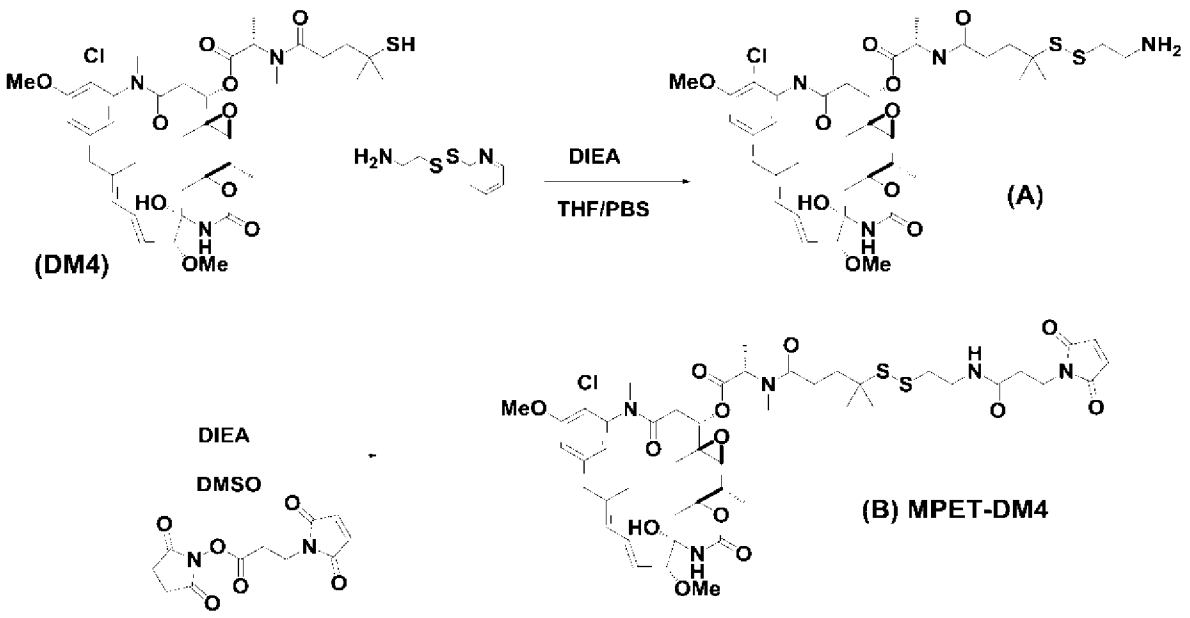
MS掃描：200-1350 amu

ELSD：60℃

MS參數：

極性	正性
乾燥氣體	12
噴霧器壓力	50
乾燥氣體溫度	350
毛細管電壓	3000

N-(4-((2-(3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)丙醯胺基)乙基)二硫基)-4-甲基戊醯基)-N-甲基-L-丙胺酸(14S,16S,32S,33S,2R,4S,10E,12E,14R)-86-氯-14-羥基-85,14-二甲氧基-33,2,7,10-四甲基-12,6-二側氧基-7-氮雜-1(6,4)-氮氧雜環己烷-3(2,3)-環氧乙烷-8(1,3)-苯環十四卡芬-10,12-二烯-4-基酯



步驟1：製備N-(4-((2-胺基乙基)二硫基)-4-甲基戊醯基)-N-甲基-L-丙胺酸(14S,16S,32S,33S,2R,4S,10E,12E,14R)-86-氯-14-羥基-85,14-二甲氧基-33,2,7,10-四甲基-12,6-二側氧基-7-氮雜-1(6,4)-氮氧雜環己烷-3(2,3)-環氧乙烷-8(1,3)-苯環十四卡芬-10,12-二烯-4-基酯

在室溫下，向溶解於PBS緩衝液(10.5 mL)及無水THF (21 mL)中之DM4 (480 mg，0.62 mmol)中添加2-(吡啶-2-基二硫基)乙-1-胺(151 mg，0.68 mmol)及DIEA (0.27 mL，1.54 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物30分鐘且在真空中濃縮。水性殘餘物用CH_3CN (1 mL)及H_2O (2 mL)稀釋且用含有0.05% TFA之10-60%乙腈-H_2O溶離，藉由逆相ISCO純化。將含有所需產物之溶離份凍乾，以獲得所需產物(555 mg，93%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 0.83 (s, 3 H) 1.21 (d, *J*=5.0 Hz, 3 H) 1.25 (s, 3 H) 1.28 (s, 3 H) 1.30 (d, *J*=5.0 Hz, 3 H) 1.45-1.55 (m, 3 H) 1.67 (s, 3 H) 1.84-1.88 (m, 1 H) 1.95 - 2.01 (m, 1 H) 2.14 (dd, *J*=5.0及15.0 Hz, 1 H) 2.37-2.43 (m, 1 H) 2.53-2.59 (m, 1 H) 2.64 (dd, *J*=10.0及15.0 Hz, 1 H) 2.82-2.89 (m, 5 H) 2.91 (d, *J*=10.0 Hz, 1 H) 3.16 (dd, *J*=5.0及10.0 Hz, 2 H) 3.20 (s, 3 H) 3.23 (d, *J*=10.0 Hz, 1 H) 3.35 (s, 3 H) 3.55 (d,

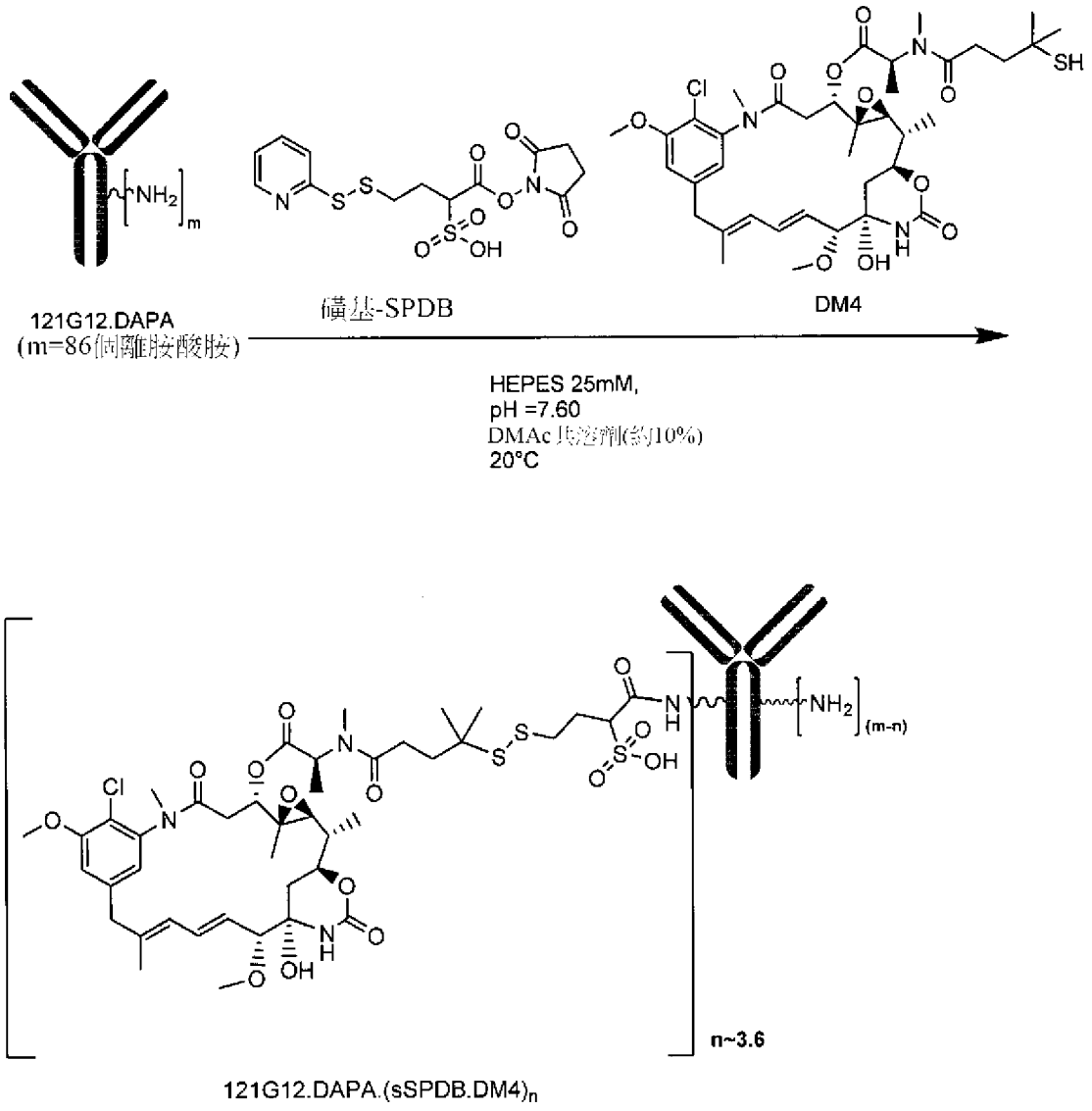
J=5.0 Hz, 1 H) 3.58 (d, *J*=10.0 Hz, 1 H) 4.15-4.20 (m, 1 H) 4.64 (dd, *J*=5.0及10.0 Hz, 1 H) 5.43 (q, *J*=5.0 Hz, 2 H) 5.66 (dd, *J*=10.0及15.0 Hz, 1 H)) 6.58 (dd, *J*=10.0及15.0 Hz, 1 H) 6.65 (d, *J*=10.0 Hz, 1 H) 6.66 (s, 1 H) 7.11 (bs, 1H) 7.28 (bs, 1H); MS m/z 855.3 (M+H), 滯留時間0.988分鐘。

步驟2：製備N-(4-((2-(3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)丙醯胺基)乙基)二硫基)-4-甲基戊醯基)-N-甲基-L-丙胺酸(14S,16S,32S,33S,2R,4S,10E,12E,14R)-86-氯-14-羥基-85,14-二甲氧基-33,2,7,10-四甲基-12,6-二側氧基-7-氮雜-1(6,4)-氮氧雜環己烷-3(2,3)-環氧乙烷-8(1,3)-苯環十四卡芥-10,12-二烯-4-基酯

在室溫下，向溶解於無水DMSO (7 mL)中之N-(4-((2-胺基乙基)二硫基)-4-甲基戊醯基)-N-甲基-L-丙胺酸(14S,16S,32S,33S,2R,4S,10E,12E,14R)-86-氯-14-羥基-85,14-二甲氧基-33,2,7,10-四甲基-12,6-二側氧基-7-氮雜-1(6,4)-氮氧雜環己烷-3(2,3)-環氧乙烷-8(1,3)-苯環十四卡芥-10,12-二烯-4-基酯(555 mg，0.57 mmol)中添加3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)丙酸2,5-二側氧基吡咯啶-1-基酯(171 mg，0.63 mmol)及DIEA (249 mL，1.43 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物15分鐘且使用TFA中和。用冰浴將混合物冷卻至0℃，接著添加CH_3CN (2 mL)及H_2O (7 mL)，且接著用含有0.05% TFA之10-70%乙腈-H_2O溶離，藉由逆相ISCO純化。將含有所需產物之溶離份凍乾，以獲得所需產物(430 mg，66%產率)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.81 (s, 3 H) 1.23 (s, 3 H) 1.24 (s, 3 H) 1.25 (s, 1 H) 1.28 (d, *J*=5.0 Hz, 3 H) 1.31 (d, *J*=5.0 Hz, 3 H) 1.43-1.49 (m, 1 H) 1.61 (d, *J*=15.0 Hz, 1 H) 1.64

(s, 3 H) 1.81-1.87 (m, 1 H) 1.94 - 2.01 (m, 1 H) 2.19 (dd, *J*=5.0及15.0 Hz, 1 H) 2.30-2.36 (m, 1 H) 2.54 (t, *J*=5.0 Hz, 2 H) 2.61 (dd, *J*=10.0及15.0 Hz, 1 H) 2.70 (t, *J*=5.0 Hz, 2 H) 2.88 (s, 3 H) 3.00 (d, *J*=10.0 Hz, 1 H) 3.13 (d, *J*=10.0 Hz, 1 H) 3.21 (s, 3 H) 3.55 (s, 3 H) 3.45 (q, *J*=5.0 Hz, 2 H) 3.49 (d, *J*=5.0 Hz, 1 H) 3.62 (d, *J*=10.0 Hz, 1 H) 3.83 (t, *J*=5.0 Hz, 1 H) 3.98 (s, 3 H) 4.32 (m, 1 H) 4.80 (dd, *J*=5.0及10.0 Hz, 1 H) 5.28 (d, *J*=5.0 Hz, 1 H) 5.66 (dd, *J*=10.0及15.0 Hz, 1 H)) 6.22 (bs, 1 H) 6.42 (dd, *J*=10.0及15.0 Hz, 1 H) 6.50 (s, 1 H) 6.63 (s, 1 H) 6.66 (d, *J*=10.0 Hz, 1 H) 6.70 (s, 2H) 6.83(s, 1H); MS m/z 988.3 (M+H-H_2O), 滯留時間1.145分鐘。

實例4B：製備抗體藥物結合物121G12.DAPA.sSPDB.DM4



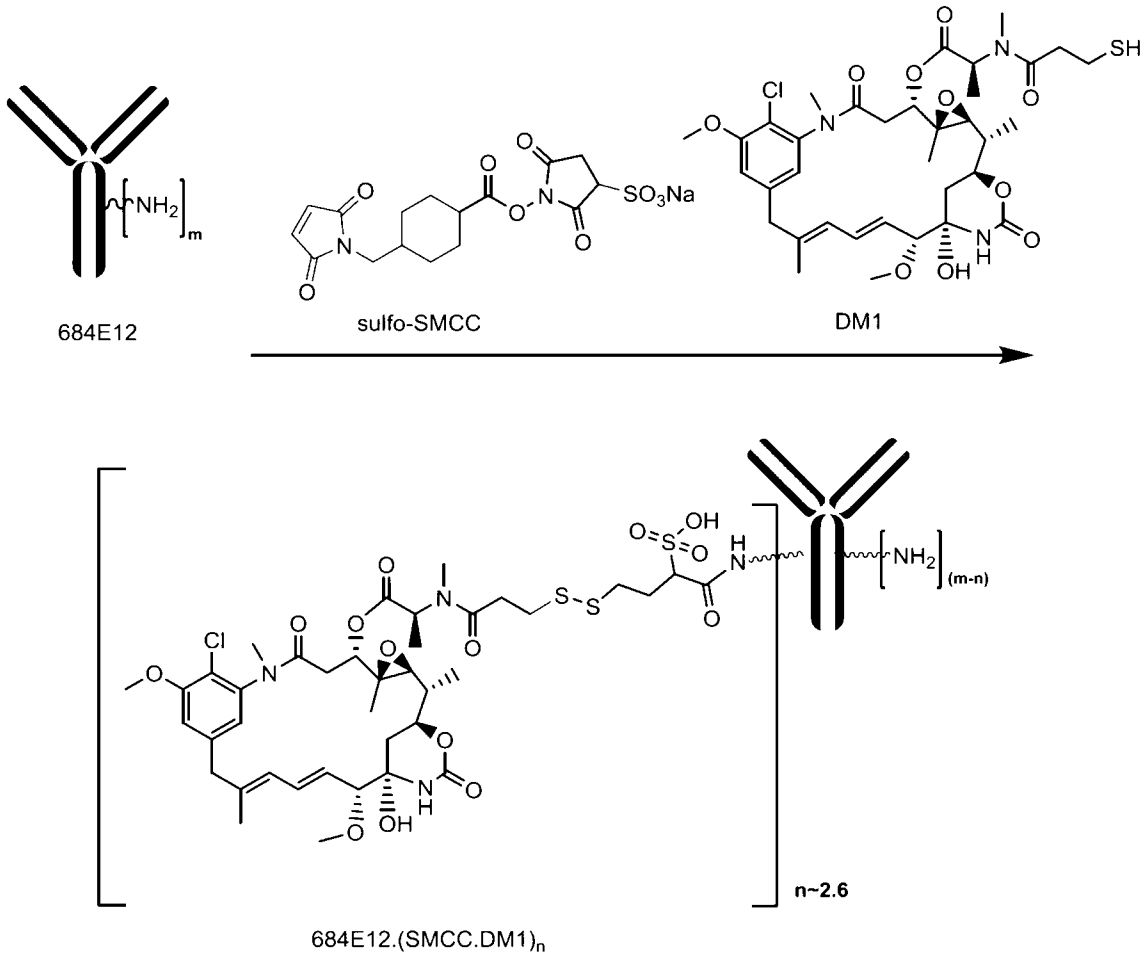
在22℃下，向經攪拌之25 mM HEPES緩衝液pH 7.6 (3 ml；無菌)及二甲基乙醯胺(DMAc；0.12 ml)之溶液中添加121G12.DAPA(MW為約145546 g/mol；62 mg (0.426 μmol))於磷酸鉀緩衝液(10 mM，pH 6；無菌)中之溶液(1.695 ml)。添加溶解於0.242 ml DMAc中之類美登素DM4 (2.42 mg，3.101 μmol)。添加溶解於0.970 ml DMAc中之連接子磺醯基-SPDB (0.970 mg，2.386 μmol，關於分析校正)。在18小時之後，藉由SEC-UV及HPLC分析反應混合物之反應完成性。

自小分子副產物純化反應混合物且藉由經Amicon膜細胞過濾進行緩衝液更換；截止30 kDa，使用10 mM PBS-pH 7.4緩衝液(無菌)進行洗

滌。合併所得Amicon滯留物且稀釋至10 mg/ml (UV)，得到2.9 ml抗體藥物結合物121G12.DAPA.sSPDB-DM4於10 mM PBS-pH 7.4緩衝液中之溶液(49%蛋白質回收率)。

藉由SEC-UV，測定藥物抗體比率為n=3.6且單體純度為98.7%。內毒素含量為0.14 EU/mg (BET Endosafe測試)。

實例4C：製備抗體藥物結合物684E12.SMCC.DM1



向抗體(親本684E12)溶液(7.1 mg/mL，3.4 mL，約47 μM，PBS，pH 7.4)中添加100 μL含2 mM DM1 (0.17 mg)之DMA及50 μL含4 mM磺酸基-SMCC (0.15 mg)之DMA，且在4℃下培育及溫和攪拌混合物隔夜。在培育之後，使用PBS，pH 7.4作為操作緩衝液，在HiPrep 26/10 Desalting管柱(GE Healthcare)上經由去鹽純化反應混合物，且無菌過

濾。藉由MALDI-MS分析經純化之結合物且估算DAR為2.6。分析型SEC展示樣品中存在3.7%聚集(或96.3%單體)，且LAL測試(PTS，Charles River Laboratories)測定內毒素值為0.36 EU/mg。

實例4D：製備抗體藥物結合物506E15.AURIX1

起始物質為含506E15.CysMab(WT Fc)抗體(18.8 mg/ml)(對於10 mg/ml IgG溶液，具有13.7之消光係數之OD280)之1×磷酸鹽緩衝生理食鹽水(1×PBS)。1.76 ml抗體吸收至3 ml RMP蛋白質A樹脂(GE Healthcare 1-223BPO/I)中且向所得漿料中添加在0.5 M磷酸鹽pH 8中調配之240 µl 0.5 M半胱胺酸(Sigma G121-03)，該磷酸鹽中已以13.6 g/L之比率添加NaOH (Alfa Aesar A16037)。在室溫下偶爾渦旋漿料30分鐘，接著在至少10個過濾及添加循環中，用50倍床體積之1×PBS，經由bottletop 0.2 µm過濾器單元藉由真空過濾洗滌。經洗滌之樹脂再懸浮於2 ml 1×PBS (50%漿料)中且添加60 µl 100 µM CuCl2 (Aldrich 751944)(淨100 nM $Cu2^{+}$)以起始再氧化。在420分鐘之後，且添加額外的90 µl 100 µM CuCl2以進一步促進再氧化。藉由以下步驟測試抗體之再氧化：移除漿料之30 µl等分試樣，添加參考順丁烯二醯亞胺(實例3，WO2015/095301第110頁)之1 µl 20 mM儲備液，藉由RPLC已知其使抗體峰值偏移，混合1分鐘，在7,000×g下旋轉10秒，移除上清液，添加60 µl Thermo IgG溶離緩衝液(Thermo Scientific 21009)，在14,000×g下旋轉10秒，對上清液進行取樣且藉由RPLC如下分析產物：將2 µl樣品注射至經加熱(80℃)之4.6×50 mm Agilent PLRP-S管柱(5 µm顆粒，4000 Å孔徑)上，以1.5 ml/min操作，在29.5% CH_3CN/水(Millipore TX1280P-1，Burdick and Jackson 407-4)中平衡至0.1%三氟乙酸。管柱用5分鐘梯度溶

離至44.5% CH_3CN/水，其保持1.9分鐘且在280 nm下偵測峰值。最佳結合時間定義為主產物峰最大、稍後溶離峰最小化且更早的溶離峰不再增加之時間。

當RPLC分析指示再氧化最佳時(在此情況下，565分鐘)，添加220 µl含20 mM AURIX1儲備液之DMSO且在室溫下偶爾溫和地渦旋漿料70分鐘。接著，在至少10個過濾及添加循環中用20倍床體積之1×PBS洗滌漿料。

接著將漿料轉移至預先用0.5倍床體積之Thermo IgG溶離緩衝液(丟棄)溶離之燒結管柱(Pierce 7375021)，接著用2倍床體積之相同緩衝液溶離。全部溶離液(6 ml)用0.6 ml 0.5 M磷酸鈉pH 8中和，使用旋轉濃縮器(Amicon UFC905024)在3,000×g下濃縮至2.5 ml，施用於針對1×PBS平衡之PD-10緩衝液交換管柱(GE Healthcare 17-0851-01)，根據製造商裝載2.5 ml濃縮物且用3.5 ml 1×PBS溶離。產量為22 mg (66%)。

實例4E：製備抗體藥物結合物506E15.CysMab.DAPA.AURIX2

起始物質為含506E15.CysMab.DAPA抗體(10 mg/ml)(對於10 mg/ml IgG溶液，具有13.7之消光係數之OD280)之1×磷酸鹽緩衝生理食鹽水(1×PBS)。2.0 ml抗體吸收至2 ml RMP 蛋白質A樹脂(GE Healthcare 1-223BPO/I)中且向所得漿料中添加在0.5 M磷酸鹽pH 8中調配之160 µl 0.5 M半胱胺酸(Sigma G121-03)，該磷酸鹽中已以13.6 g/L之比率添加NaOH (Alfa Aesar A16037)。在室溫下偶爾渦旋漿料30分鐘，接著在至少10個過濾及添加循環中，用50倍床體積之1×PBS，經由bottletop 0.2 µm過濾器單元藉由真空過濾洗滌。經洗滌之樹脂再懸浮於2 ml 1×PBS (50%漿料)中且添加10 µl 100 µM CuCl2 (Aldrich 751944)(淨250 nM $Cu2^+$)以起

始再氧化。藉由以下步驟測試抗體之再氧化：移除漿料之30 µl等分試樣，添加參考順丁烯二醯亞胺(實例3，WO2015/095301第110頁)之1 µl 20 mM儲備液，藉由RPLC已知其使抗體峰值偏移，混合1分鐘，在7,000×g下旋轉10秒，移除上清液，添加60 µl Thermo IgG溶離緩衝液(Thermo Scientific 21009)，在14,000×g下旋轉10秒，對上清液進行取樣且藉由RPLC如下分析產物：將2 µl樣品注射至經加熱(80℃)之4.6×50 mm Agilent PLRP-S管柱(5 µm顆粒，4000 Å孔徑)上，以1.5 ml/min操作，在29.5% CH_3CN/水(Millipore TX1280P-1，Burdick and Jackson 407-4)中平衡至0.1%三氟乙酸。管柱用5分鐘梯度溶離至44.5% CH_3CN/水，其保持1.9分鐘且在280 nm下偵測峰值。最佳結合時間定義為主產物峰最大、稍後溶離峰最小化且更早的溶離峰不再增加之時間。

當RPLC分析指示再氧化最佳時(在此情況下，295分鐘)，添加80 µl含20 mM AURIX2儲備液之DMSO且在室溫下偶爾溫和地渦旋漿料85分鐘。接著，在至少10個過濾及添加循環中用20倍床體積之1×PBS洗滌漿料。

接著將漿料轉移至預先用0.5倍床體積之Thermo IgG溶離緩衝液(丟棄)溶離之燒結管柱(Pierce 7375021)，接著用2倍床體積之相同緩衝液溶離。全部溶離液(4 ml)用0.4 ml 0.5 M磷酸鈉pH 8中和，施用於針對1×PBS平衡之2×PD-10緩衝液交換管柱(GE Healthcare 17-0851-01)，根據製造商裝載2.5 ml溶離液且用3.5 ml 1×PBS溶離。產量為13.3 mg (67%)。

實例4F：製備抗體藥物結合物674J13.CysMab.AURIX1

起始物質為含674J13.CysMab(WT Fc)抗體(9 mg/ml)(對於10 mg/ml

IgG溶液，具有13.7之消光係數之OD280)之1×磷酸鹽緩衝生理食鹽水(1×PBS)。向DTT中添加57.6 ml抗體達到200 mM (Invitrogen 15508-013)且培育溶液75分鐘以顯著減少Ab。接著將經還原之Ab施用於針對1×PBS平衡之PD-10緩衝液交換管柱(GE Healthcare 17-0851-01)，根據製造商裝載2.5 ml濃縮物且用3.5 ml 1×PBS溶離。收集來自PD10之溶離液，接著再施用於PD10管柱以更完全地移除DTT。應注意，在單獨的實驗中，與僅經由尺寸排阻機制所發現的相比，PD10管柱在移除DTT方面更有效，限制條件為管柱僅使用一次。

藉由以下步驟測試抗體之再氧化：移除漿料之30 µl等分試樣，添加1 µl 20 mM AURIX1儲備液，藉由RPLC已知其使抗體峰值偏移，混合1分鐘，在7,000×g下旋轉10秒，移除上清液，添加60 µl Thermo IgG溶離緩衝液(Thermo Scientific 21009)，在14,000×g下旋轉10秒，對上清液進行取樣且藉由RPLC如下分析產物：以1.5 ml/min操作，將2 µl樣品注射至經加熱(80℃)之4.6×50 mm Agilent PLRP-S管柱(5 µm顆粒，4000 Å孔徑)上，該管柱在29.5% CH_3CN/水(Millipore TX1280P-1，Burdick and Jackson 407-4)中針對0.1%三氟乙酸平衡。管柱用5分鐘梯度溶離至44.5% CH_3CN/水，其保持1.9分鐘且在280 nm下偵測峰值。最佳結合時間定義為主產物峰最大、稍後溶離峰最小化且更早的溶離峰不再增加之時間。

當RPLC分析指示再氧化最佳時(在此情況下，180分鐘)，添加290 µl含20 mM AURIX1儲備液之DMSO及6 ml RMP 蛋白質A樹脂(GE Healthcare 1-223BPO/I)樹脂。在室溫下偶爾溫和地渦旋漿料40分鐘。接著，在至少10個過濾及添加循環中用20倍床體積之1×PBS洗滌漿料。

接著將漿料轉移至預先用0.5倍床體積之Thermo IgG溶離緩衝液(丟

棄)溶離之燒結管柱(Pierce 7375021)，接著用2倍床體積之相同緩衝液溶離。全部溶離液(11.5 ml)用1.2 ml 0.5 M磷酸鈉pH 8中和，使用旋轉濃縮器(Amicon UFC905024)在3,000×g下濃縮至2.5 ml，施用於針對1×PBS平衡之PD-10緩衝液交換管柱(GE Healthcare 17-0851-01)，根據製造商裝載2.5 ml濃縮物且用3.5 ml 1×PBS溶離。產量為26 mg (41%)。

實例4G：製備抗體藥物結合物674J13.CysMab.DAPA.AURIX2

起始物質為含674J13.CysMab.DAR4.DAPA抗體(31.7 mg/ml)(對於10 mg/ml IgG溶液，具有13.7之消光係數之OD280)之1×磷酸鹽緩衝生理食鹽水(1×PBS)。9.5 ml抗體吸收至30.1毫升RMP 蛋白質A樹脂(GE Healthcare 1-223BPO/I)中，且向所得漿料中添加1800 mg DTT (Invitrogen 15508-013)以顯著減少Ab (淨200 mM DTT)。在室溫下偶爾渦旋漿料20分鐘，接著在至少10個過濾及添加循環中，用50倍床體積之1×PBS，經由bottletop 0.2 μm過濾器單元藉由真空過濾洗滌。經洗滌之樹脂再懸浮於2 ml 1×PBS中且在室溫下渦旋，不添加銅(此過於嚴重地加速再氧化)。藉由以下步驟測試抗體之再氧化：移除漿料之30 μl等分試樣，添加參考順丁烯二醯亞胺(實例3，WO2015/095301第110頁)之1 μl 20 mM儲備液，藉由RPLC已知其使抗體峰值偏移，混合1分鐘，在7,000×g下旋轉10秒，移除上清液，添加60 μl Thermo IgG溶離緩衝液(Thermo Scientific 21009)，在14,000×g下旋轉10秒，對上清液進行取樣且藉由RPLC如下分析產物：將2 μl樣品注射至經加熱(80℃)之4.6×50 mm Agilent PLRP-S管柱(5 μm顆粒，4000 Å孔徑)上，以1.5 ml/min操作，在29.5% CH_3CN/水(Millipore TX1280P-1，Burdick and Jackson 407-4)中平衡至0.1%三氟乙酸。管柱用5分鐘梯度溶離至44.5% CH_3CN/水，其保

持1.9分鐘且在280 nm下偵測峰值。最佳結合時間定義為主產物峰最大、稍後溶離峰最小化且更早的溶離峰不再增加之時間。

當RPLC分析指示再氧化最佳時(在此情況下，80分鐘)，添加903 µl含20 mM AURIX2儲備液之DMSO且在室溫下偶爾溫和地渦旋漿料50分鐘。接著，在至少10個過濾及添加循環中用20倍床體積之1×PBS洗滌漿料。

接著將漿料轉移至預先用0.5倍床體積之Thermo IgG溶離緩衝液(丟棄)溶離之燒結管柱(Pierce 7375021)，接著用2倍床體積之相同緩衝液溶離。全部溶離液(60.2 ml)用6.0 ml 0.5 M磷酸鈉pH 8中和，使用旋轉濃縮器(Amicon UFC905024)在3,000×g下濃縮至17.5 ml，施用於針對1×PBS平衡之7個PD-10緩衝液交換管柱(GE Healthcare 17-0851-01)，根據製造商裝載2.5 ml濃縮物且用3.5 ml 1×PBS溶離。產量為243 mg (81%)

實例4H：製備抗體藥物結合物121G12.CysMab.DAPA.AURIX1

起始物質為含121G12.CysMab.DAPA抗體(16.7 mg/ml)(對於10 mg/ml IgG溶液，具有13.7之消光係數之OD280)之1×磷酸鹽緩衝生理食鹽水(1×PBS)。3.6 ml抗體吸收至6 ml RMP 蛋白質A樹脂(GE Healthcare 1-223BPO/I)中且在室溫下渦旋所得漿料125分鐘，接著添加544 µl在0.5 M磷酸鹽pH 8中調配之0.5 M半胱胺酸(Sigma G121-03)，該磷酸鹽中已以13.6 g/L之比率添加NaOH (Alfa Aesar A16037)。在室溫下偶爾渦旋漿料60分鐘，接著在至少10個過濾及添加循環中，用50倍床體積之1×PBS，經由bottletop 0.2 µm過濾器單元藉由真空過濾洗滌。經洗滌之樹脂再懸浮於2 ml 1×PBS (50%漿料)中且添加16 µl 100 µM CuCl2 (Aldrich 751944)(淨250 nM $Cu2^{+}$)以起始再氧化。藉由以下步驟測試抗體之再氧

化：移除漿料之30 μl等分試樣，添加1 μl 20 mM AURIX1儲備液，藉由RPLC已知其使抗體峰值偏移，混合1分鐘，在7,000×g下旋轉10秒，移除上清液，添加60 μl Thermo IgG溶離緩衝液(Thermo Scientific 21009)，在14,000×g下旋轉10秒，對上清液進行取樣且藉由RPLC如下分析產物：以1.5 ml/min操作，將2 μl樣品注射至經加熱(80℃)之4.6×50 mm Agilent PLRP-S管柱(5 μm顆粒，4000 Å孔徑)上，該管柱在29.5% CH_3CN/水(Millipore TX1280P-1，Burdick and Jackson 407-4)中針對0.1%三氟乙酸平衡。管柱用5分鐘梯度溶離至44.5% CH_3CN/水，其保持1.9分鐘且在280 nm下偵測峰值。最佳結合時間定義為主產物峰最大、稍後溶離峰最小化且更早的溶離峰不再增加之時間。

當RPLC分析指示再氧化最佳時(在此情況下，170分鐘)，添加67 μl含20 mM AURIX1儲備液之DMSO且在室溫下偶爾溫和地渦旋漿料120分鐘。接著，在至少10個過濾及添加循環中用20倍床體積之1×PBS洗滌漿料。

接著將漿料轉移至預先用0.5倍床體積之Thermo IgG溶離緩衝液(丟棄)溶離之燒結管柱(Pierce 7375021)，接著用2倍床體積之相同緩衝液溶離。全部溶離液(15 ml)用1.5 ml 0.5 M磷酸鈉pH 8中和，使用旋轉濃縮器(Amicon UFC905024)在3,000×g下濃縮至5 ml，施用於針對1×PBS平衡之2×PD-10緩衝液交換管柱(GE Healthcare 17-0851-01)，根據製造商裝載2.5 ml濃縮物且用3.5 ml 1×PBS溶離。產量為54 mg (92%)。

實例4I：製備抗體藥物結合物121G12.CysMab.AURIX1

起始物質為含121G12.CysMab (Fc WT)抗體(12.5 mg/ml)(對於10 mg/ml IgG溶液，具有13.7之消光係數之OD280)之1×磷酸鹽緩衝生理食

鹽水(1×PBS)。4.8 ml抗體吸收至6 ml RMP 蛋白質A樹脂(GE Healthcare 1-223BPO/I)中且在室溫下渦旋所得漿料125分鐘，接著添加592 μl在0.5 M磷酸鹽pH 8中調配之0.5 M半胱胺酸(Sigma G121-03)，該磷酸鹽中已以13.6 g/L之比率添加NaOH (Alfa Aesar A16037)。在室溫下偶爾渦旋漿料60分鐘，接著在至少10個過濾及添加循環中，用50倍床體積之1×PBS，經由bottletop 0.2 μm過濾器單元藉由真空過濾洗滌。經洗滌之樹脂再懸浮於2 ml 1×PBS (50%漿料)中且添加16 μl 100 μM CuCl2 (Aldrich 751944)(淨250 nM $Cu2^{+}$)以起始再氧化。藉由以下步驟測試抗體之再氧化：移除漿料之30 μl等分試樣，添加1 μl 20 mM AURIX1儲備液，藉由RPLC已知其使抗體峰值偏移，混合1分鐘，在7,000×g下旋轉10秒，移除上清液，添加60 μl Thermo IgG溶離緩衝液(Thermo Scientific 21009)，在14,000×g下旋轉10秒，對上清液進行取樣且藉由RPLC如下分析產物：以1.5 ml/min操作，將2 μl樣品注射至經加熱(80℃)之4.6×50 mm Agilent PLRP-S管柱(5 μm顆粒，4000 Å孔徑)上，該管柱在29.5% CH_3CN/水(Millipore TX1280P-1，Burdick and Jackson 407-4)中針對0.1%三氟乙酸平衡。管柱用5分鐘梯度溶離至44.5% CH_3CN/水，其保持1.9分鐘且在280 nm下偵測峰值。最佳結合時間定義為主產物峰最大、稍後溶離峰最小化且更早的溶離峰不再增加之時間。

當RPLC分析指示再氧化最佳時(在此情況下，160分鐘)，添加67 μl含20 mM AURIX1儲備液之DMSO且在室溫下偶爾溫和地渦旋漿料120分鐘。接著，在至少10個過濾及添加循環中用20倍床體積之1×PBS洗滌漿料。

接著將漿料轉移至預先用0.5倍床體積之Thermo IgG溶離緩衝液(丟

棄)溶離之燒結管柱(Pierce 7375021)，接著用2倍床體積之相同緩衝液溶離。全部溶離液(15 ml)用1.5 ml 0.5 M磷酸鈉pH 8中和，使用旋轉濃縮器(Amicon UFC905024)在3,000×g下濃縮至5 ml，施用於針對1×PBS平衡之2×PD-10緩衝液交換管柱(GE Healthcare 17-0851-01)，根據製造商裝載2.5 ml濃縮物且用3.5 ml 1×PBS溶離。產量為52 mg (89%)。

分析方法：對於10 mg/ml IgG溶液，在13.7之消光係數下藉由OD280測定濃度。使用Kinetic QCL分析(Lonza Walkersville 50-650H)測定熱原質，用TECAN Safire盤讀取器讀取。用Shodex KW-G保護件(Thomson Instrument Company目錄號6960955)及用移動相[20 mM Tris，約pH 7.65 (預先製備，具有10 mM Tris pH 7.4、10 mM Tris pH 8)，200 mM NaCl，0.02%疊氮化鈉]平衡之KW-803管柱(TIC目錄號6960940)，藉由分析型尺寸排阻層析測定聚集物百分比，在280 nm下獲取資料。藉由以下步驟製備用於DAR測定之樣品之等分試樣：在1×PBS中稀釋樣品達到2 mg/ml，在50℃下經10分鐘用PNGaseF (自製)使樣品去糖基化，藉由結合於蛋白質A來移除PNGaseF，用1×PBS洗滌且用1%甲酸溶離。藉由添加¼體積之含有0.5 M TCEP之5 M乙酸銨pH 5.0且在室溫下培育30分鐘來還原樣品。接著將樣品注射至2.1×50 mm PLRP-S(8 μm顆粒，1000 Å孔徑)柱上，在0.5 ml/min下操作，在20% CH_3CN/水(Invitrogen)中平衡至0.1%甲酸。在20% CH_3CN/水下洗滌管柱3分鐘，接著用0.1分鐘梯度溶離至0.1%甲酸90% CH_3CN/水，其保持1.9分鐘。用Agilent 1260儀器收集質譜資料且用MassHunter Qualitative Analysis B.05.00在15-60 kDa範圍內解卷積。根據各峰之DAR將對應於各種所計算之DAR狀態之峰面積加權，接著求和且將DAR4峰之加權面積除以所有

加權峰之總和，獲得DAR值。

對所得樣品之分析如下：

參數	506E15.DAPA.AURIX2	506E15.AURIX1	674J13.DAPA.AURIX2	674J13.AURIX1	121G12.AURIX1	121G12.DAPAAURIX1
濃度(mg/ml)	1.9	6.7	9	8.4	7.5	7.8
熱原質(EU/ml)	0.05	0.42	0.05	<0.5	0.05	0.05
聚集物百分比	<1	<1	2.8	<1	1.2	1.9
DAR	3.80	3.78	HC 3.93 LC 0.03	HC 3.8	3.80	3.80

實例4J：使用其他CysMab抗體製備其他結合物

亦使用實例4A中描述之方法製備具有其他經半胱胺酸工程改造之抗體之MPET.DM4結合物。

使用PCT公開案第WO2016/203432號中揭示之抗體NOV169N31Q (E152C-S375C)、NEG0012 (E152C-S375C)、NEG0013 (E152C-S375C)、NEG0016 (E152C-S375C)、NEG0064 (E152C-S375C)、NEG0067 (E152C-S375C)、NOV169N31Q (K360C(HC)-K107C(LC))、NEG0012 (K360C(HC)-K107C(LC))、NEG0013 (K360C(HC)-K107C(LC))、NEG0016 (K360C(HC)-K107C(LC))、NEG0064 (K360C(HC)-K107C(LC))及NEG0067 (K360C(HC)-K107C(LC))，使用該等方法產生抗P-鈣黏素Ab.CysMab.MPET.DM4結合物。

實例5：活體外ADC表徵

藉由各種功能性及分析方法表徵抗體藥物結合物(ADC)。ADC保持結合於細胞上之目標CCR7蛋白質，如藉由FACS評估。對於所有ADC，FACS結合分析中之幾何平均螢光強度在未結合之抗體的值之20%內。藉

由分析型SEC，在所需分子量下ADC展示為>95%材料；在其中關於初始反應產物未觀測到此情況之情況下，使用製備型SEC獲得所需說明。藉由去糖基化還原抗體樣品之LCMS評估藥物抗體比率(DAR)，將各種DAR物質之豐度求和且藉由各DAR物質上藥物分子之數目進行加權(例如單個DAR2離子計數為2，單個DAR1離子計數為1)。包含含有兩個半胱胺酸突變之恆定區之結合物至少在DAR 3.4或高於DAR 3.4處，且最通常在DAR 3.8或高於DAR 3.8處。此在所報導之結合物範圍內並非恆定的。

實例6細胞增殖之抑制/細胞存活率分析

上文中吾人證實在一系列細胞株範圍內，全部三種抗CCR7抗體之螢光團結合版本可內化CCR7且使結合之螢光團在細胞之低pH值部分中有效積聚。此處吾人證實抗體之在結合物質為毒性有效負載之情形中細胞內內化及積聚結合物質之能力。

在背駄式ADC (pgADC)設定中，藉由在處理之後第四天評估細胞存活率來研究抗CCR7抗體與有效負載結合之二級抗體片段之複合物之細胞毒性作用。製備CCR7特異性IgG之三倍稀釋物且與恆定量有效負載偶合之Fab片段混合。有效負載偶合之Fab片段之最終濃度為0.5 μg/ml。Fab試劑為結合於MMAF或皂草素之抗小鼠Fc定向Fab (Advanced Targeting Systems，Fab-Zap)。在室溫下預先培育30分鐘之後，一式三份地向384孔白色底部培養盤中添加10微升/孔之抗體-有效負載複合物。接種各別CCR7(+)細胞使得其密度小於1×10^6個/毫升(對於懸浮細胞)且對於黏附細胞，實現80%匯合。收集細胞(用阿庫酶剝離黏附細胞)且再懸浮達到約2×10^4個細胞/毫升。在抗體-有效負載複合物頂部上，向384孔培養盤中添加細胞(20微升/孔)。盤在37℃及5% CO_2下培育四天。接著，製備20微升/

孔之CellTiter-Glo溶液(CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay；Promega，目錄號G7571)且添加至細胞中。僅活細胞產生ATP，其為產生螢光之螢光素酶反應(藉由CellTiter-Glo提供)所需的。據此，藉由螢光信號測定細胞存活率，在22℃下培育10分鐘之後且用Envision 2104 Multilabel讀取器在400 rpm下量測螢光信號。使用Graphpad Prism軟體計算IC50值。

圖7A及圖7B展示在使用MMAF結合之試劑之背駄式分析格式中，所有四種抗CCR7抗體皆能夠進行CCR7+ KE97細胞之濃度依賴性細胞殺死。下表概述來自使用MMAF或皂草素作為工具背駄式有效負載之實驗之結果。

表16：pgADC細胞毒性分析中抗CCR7抗體之IC50及AMAX

	抗mFc.MMAF		Fab-ZAP	
	IC50 (nM)	AMAX (%)	IC50 (nM)	AMAX (%)
121G12親本	0.055	104	0.064	43
506E15親本	0.070	95	0.135	60
674J13親本	0.137	102	6.12	31
684E12親本	0.214	80	2.60	33
MAB197 (R&D)	0.142	85	0.155	40

使用目標陰性細胞株評估pgADC殺死之特異性。使用FabZAP試劑，實例展示於圖8中。與CCR7陰性NIH3T3親本細胞或mIgG對照抗體相比，在KE97及NIH3T3.hCCR7細胞中發現121G12 pgADC活性之特異性CCR7依賴性增加。

實例7：活體內小鼠交叉反應性未結合或AURIX1結合之抗CCR7抗體對正常小鼠造血細胞之影響

跨越物種之正常組織表現受限於造血細胞來源，包括血液及淋巴器官中之CD4+及CD8+ T細胞，其呈現關於靶向ADC之CCR7之潛在安全性

可靠性，尤其在可能引起ADCC及淋巴細胞消耗之野生型Fc格式中。

為了測定活體內正常造血細胞上用ADC靶向CCR7之影響，在健康雌性6-8週齡CD-1小鼠中以野生型或沉默(DAPA)Fc格式評估未結合或結合於AURIX1之小鼠交叉反應性121G12親本Ab。小鼠以10 mg/kg之最終劑量接受121G12親本.Cys-Mab.野生型Fc.hIgG1 (121G12.wt.Fc)、121G12親本.Cys-Mab.DAPA.hIgG1 (121G12.DAPA.Fc)、121G12親本.Cys-Mab.野生型Fc.hIgG1.AURIX1 (121G12.wt.Fc.AURIX1)或121G12.親本.Cys-Mab.DAPA.hIgG1.AURIX1 (121G12.DAPA.Fc.AURIX1)之單次靜脈內處理。針對個別小鼠體重調節所有劑量。

在處理後第25天，提取脾且使用gentleMACS解離劑(Miltenyi Biotec Inc, San Diego, CA)解離成單細胞懸浮液。接著各樣品之1百萬個細胞用Ab混合物染色，該混合物包括BUV737大鼠抗小鼠CD8a抗體，純系53-6.7 (1:100)(BD Biosciences, San Jose, CA，目錄號564297)及BV510大鼠抗小鼠CD4，純系RM4-5 (1:200)(BD Biosciences, San Jose, CA，目錄號563106)，以測定個別處理對CD4+及CD8a+ T細胞之影響。在4℃下培育樣品30分鐘，在冰冷的HyClone磷酸鹽緩衝生理食鹽水(Hyclone Laboratories, Logan, Utah)中洗滌且用BD LSRFortessaTM細胞分析儀(BD Biosciences, San Jose, CA)評估。使用總脾細胞細胞計數測定CD4+或CD8a+ T細胞消耗。使用T-測試測定各組之間的顯著性。

如表17及圖9中所示，在10 mg/kg下用121G12.wt.FC或121G12.wt.Fc.AURIX1 Ab治療之第3天，觀測到脾中CD4+ (FC 0.5-0.6)及CD8a+ T細胞(FC 0.3-0.5)之顯著減少，表明T細胞消耗影響與存在AURIX1有效負載無關。藉由經由引入DAPA突變使Fc沉默來修復此等影

響。與未處理組相比，121G12.DAPA.Fc及121G12.DAPA.Fc.AURIX1皆未能影響T細胞群體。此等資料表明抗CCR7 ADC可具有可經由Fc之DAPA沉默修復之T細胞消耗安全性可靠性。

表17：CD-1小鼠中121G12抗體對CD4+及CD8a+ T細胞群體之影響

	CD8+ T細胞				
	未處理	**121G12-wtFc**	**121G12.DAPA.Fc**	**121G12.wt.Fc. AURIX1**	**121G12.DAPA.Fc. AURIX1**
平均值	5833	3041	6003	2013	5317
SE	650	629	860	426	526
倍數變化		0.5	1.0	0.3	0.9
p值		<0.05	NS	<0.001	NS
	CD4+ T細胞				
	未處理	**121G12-wtFc**	**121G12.DAPA.Fc**	**121G12.wt.Fc. AURIX1**	**121G12.DAPA.Fc. AURIX1**
平均值	20896	12512	18547	10324	19633
SE	480	2326	2004	1602	1520
倍數變化		0.6	0.9	0.5	0.9
p值		<0.05	NS	<0.001	NS

在第25天治療時評估實驗。倍數變化(FC)=第25天時之平均脾細胞計數(所指示之處理組)/第3天時之平均脾細胞計數(未治療對照組)。使用T-測試測定針對未處理組之顯著性(*p<0.05，***p<0.001；NS=不顯著)。

實例8：直接結合物之抗CCR7 ADC活性

在治療之後第四天，藉由評估細胞存活率來研究在直接結合之抗體(ADC)與各種有效負載結合且其內化成CCR7(+)細胞之後的細胞毒性作用。向384孔白色底部培養盤中一式三份地添加ADC之三倍稀釋物(10 µl/ml)。接種各別CCR7(+)細胞使得其密度小於1×10^6個/毫升(對於懸浮細胞)且對於黏附細胞，實現80%匯合。收集細胞(用阿庫酶剝離黏附細胞)且再懸浮達到約2×10^4個細胞/毫升。在抗體頂部將細胞添加至384孔培養盤

中(20微升/孔)。培養盤在37℃及5% CO_2下培育四天。接著，製備20微升/孔之CellTiter-Glo溶液(CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay；Promega，目錄號G7571)且添加至細胞中。藉由螢光信號測定細胞存活率，該信號係在22℃及400 rpm下培育10分鐘之後用Envision讀取器量測。使用Graphpad Prism軟體計算IC_{50}值。

下表展示在結合於AURIX1或AURIX2之野生型Fc或沉默(DAPA)Fc格式中，用抗CCR7 CysMab抗體量測之細胞存活率作用之實例。

表18：細胞毒性分析中抗CCR7 ADC之IC50

		細胞存活率分析中之ADC活性；IC50 (nM)			
細胞株	癌症類型	506E15.CysMab.AURIX1	674J13.CysMab.AURIX1	506E15.CysMab.DAPA.AURIX2	674J13.CysMab.DAPA.AURIX2
DEL	ALCL	0.0029	0.0741	0.0084	0.1167
KE97	多發性骨髓瘤	0.0031	0.03	0.0131	0.0658

為了評估ADC之目標特異性及受體含量依賴性，在不同CCR7受體含量下跨越細胞株測試ADC活性。下表展示呈CysMab.DAPA格式且結合於AURIX2之人類化674J13抗體之實例。基於對有效負載之類似敏感性選擇細胞株。

表19：呈DAPA格式且結合於AURIX2之人類化674J13抗體之IC50

			細胞存活率分析中之ADC活性；IC50 (nM)
細胞株	癌症類型	CCR7受體含量	674J13.CysMab.DAPA.AURIX2
DEL	ALCL	約100,000	0.2417 (>95% AMAX)
KE97	多發性骨髓瘤	約100,000	0.1018 (>95% AMAX)
SR786	多形性大型T細胞淋巴瘤	約28,000	2.737 (90% AMAX)
CML-T1	T細胞白血病	約29,000	3.779 (60% AMAX)

DND-41	T細胞白血病	1,700	< 20% AMAX
NCI-H82	小細胞肺癌	0	無殺死

如在pHrodo實驗中所見，與ADCC儀器治療相比，ADC活性需要更高程度之受體數目。精確受體截止取決於各種參數(例如抗體親合力、有效負載效能)，但本文中展示之資料描述一般概念。使用呈DAPA格式之親合力依賴性抗CCR7抗體，與正常CCR7+ PBMC相比使ADC活性朝向癌細胞偏移，此處由具有小於2,000個CCR7受體之癌細胞株表示。

實例9：定點MPET.DM4 ADC之引入

在ADC領域中明確結合ADC之DM4。此處吾人描述使用抗體之CysMab版本，產生及使用定點結合之MPET.DM4，其具有產生可再現均質、DAR控制ADC批料之優勢，其中DAR (藥物與抗體比率)為約4。已描述非定點結合物通常含有具有高DAR之大量群體，其與不良的生物物理學特徵有關，包括疏水性增加及必然地，更快速清除率、不良PK概況及毒性增加。下文中吾人展示基於抗CCR7 ADC之MPET.DM4與其sSPDB.DM4對應物相比之各種活體外及活體內評估。

實例10：MPET.DM4對比sSPDB.DM4 ADC之FACS結合親和力

定點結合與非定點結合相比之另一潛在改良為結構上鄰近基本CSD殘基之離胺酸結合位點之潛在干擾。預期與此類離胺酸位點之有效負載結合可影響ADC之結合親和力。為了與內源性離胺酸結合之sSPDB.DM4相比，使用本文中描述之CysMab結合之MPET.DM4測試ADC之結合親和力，藉由如上文所描述之FACS測定結合親和力。下表概述一些代表性親和力資料，其展示與MPET.DM4 ADC相比，sSPDB.DM4 ADC之結合親和力之輕微降低。

表20：抗CCR7 ADC之結合親和力

		FACS中之ADC親和力；EC50 (nM)		
細胞株	CCR7 受體含量	未結合之 121G12.CysMab.DAR4	121G12.CysMab.DAPA.MPET.DM4 (DAR 3.8)	121G12.DAPA.sSPDB.DM4 (DAR3.9)
DEL	≥100,000	5.24	5.61	8.42

實例11：MPET.DM4對比sSPDB.DM4.ADC之活體外活性

在如上文所描述之活體外存活率分析中評估ADC 121G12.CysMab.DAPA.MPET.DM4 及 121G12.DAPA.sSPDB.DM4 (DAR3.9)之細胞毒性作用。下表展示與sSPDB.DM4相比，MPET.DM4結合物之類似、略微改良之活性。此可為保守性更高的親和力或其他因素之結果。

表21：抗CCR7 ADC之活體外細胞毒性活性

	細胞存活率分析中之ADC活性；IC50 (nM)	
細胞株	121G12.CysMab.DAPA.MPET.DM4	121G12.DAPA.sSPDB.DM4 (DAR3.9)
L540	2.944	3.905
DEL	2.286	2.983
KE97	2.171	3.177

在涵蓋各種指示設置之多種癌細胞株中進一步測試121G12.CysMab.DAPA.MPET.DM4 ADC，其中其實現與受體密度相關之實質性細胞殺死。

表22：細胞株中抗CCR7 ADC之活體外細胞毒性活性

細胞株	癌症類型	相對受體密度(%)	121G12.CysMab.DAPA.MPET.DM4 IC50 (nM)
SUPHD1	霍奇金氏淋巴瘤	310	1.69
L540	霍奇金氏淋巴瘤	175	4.90
KE97	多發性骨髓瘤	100	2.24
JVM2	MCL	79	4.62
MOTN1	CLL	67	4.24
DEL	ALCL	67	2.28
OCI-Ly3	ABC-DLBCL	43	6.42

Toledo	DLBCL	20	n.d.
Mec-2	CLL	15	>20
PEER	T-ALL	2	>20

實例12：SCID-Beige小鼠中121G12.CysMab.DAPA.MPET.DM4及121G12.DAPA.sSPDB.DM4針對KE97多發性骨髓瘤異種移植模型之活體內劑量依賴性功效

為了說明活體內121G12.CysMab.DAPA.MPET.DM4及121G12.DAPA.sSPDB.DM4之靶向抗腫瘤活性，藉由將3×10^6個細胞皮下注射至各小鼠之右側腹來在雌性SCID-Beige小鼠中建立KE97異種移植模型。一旦腫瘤達到約135 mm^3，根據腫瘤體積將小鼠隨機分配至處理組中(n=8隻/組)。小鼠接收0.5、2或5 mg/kg之最終劑量下的121G12.CysMab.DAPA.MPET.DM4 (DAR4)；0.5、2或5 mg/kg下的121G12.DAPA.sSPDB.DM4 (DAR 3.9)或5 mg/kg下的非特異性同型對照IgG1.CysMab.DAPA.MPET.DM4之靜脈內處理。針對個別小鼠體重調節所有劑量。

所有測試藥劑在研究中耐受且未在任一處理組中觀測到明顯的毒性臨床症狀或體重損失(表23)。

表23：KE97異種移植模型中之抗CCR7 ADC劑量反應功效

		腫瘤反應		宿主反應	
處理	劑量，時程	ΔT/ΔC (%)	消退(%)	Δ體重(%)	存活率(存活數/總數)
未處理	無	100	-	2.09	8/8
IgG1.CysMab.DAPA.MPET.DM4	5 mg/kg 單次給藥	92.94	-	3.02	8/8
121G12.CysMab.DAPA.MPET.DM4	0.5 mg/kg 單次給藥	78.62	-	1.05	8/8
121G12.CysMab.DAPA.MPET.DM4	2 mg/kg 單次給藥	-	33.07*	2.74	8/8

121G12.CysMab.DAPA.MPET.DM4	5 mg/kg 單次給藥	-	53.66*	0.46	8/8
121G12.DAPA.sSPDB.DM4	0.5 mg/kg 單次給藥	85.38	-	1.84	8/8
121G12.DAPA.sSPDB.DM4	2 mg/kg 單次給藥	13.77*	-	0.59	8/8
121G12.DAPA.sSPDB.DM4	5 mg/kg 單次給藥	-	32.63*	3.63	8/8

在第9天處理(植入後第23天)時評估實驗，*p<0.001對比對照性未處理組(單向ANOVA/塔氏多重比較測試(Tukey's Multiple Comparisons Test))。%ΔT/ΔC = 100 ΔT/ΔC，其中：ΔT=在研究之第23天藥物處理組之平均腫瘤體積-在開始給藥當天藥物處理組之平均腫瘤體積；ΔC=研究之第23天對照組之平均腫瘤體積-在第14天開始給藥當天對照組之平均腫瘤體積。消退%=(1-T最終/T初始)×100，其中T最終為第23天之平均腫瘤體積且T初始定義為植入後第14天之腫瘤體積。Δ體重(%)=(第23天之平均體重-第14天之平均體重)×100/處理中第14天之平均體重。

在5 mg/kg下用非特異性同型對照物IgG1.CysMab.DAPA.MPET.DM4處理之後，未觀測到顯著抗腫瘤功效。121G12.CysMab.DAPA.MPET.DM4處理引起劑量依賴性抗腫瘤功效，其中ΔT/ΔC為78.62% (0.5 mg/kg)，同時在首次給藥之後第9天(植入後第23天)，2及5 mg/kg之劑量分別引起平均消退達33%及54%。121G12.DAPA.sSPDB.DM4治療亦顯示劑量依賴性抗腫瘤功效，其中ΔT/ΔC值為85.38% (0.5 mg/公斤)及13.77% (2 mg/kg)，同時在首次給藥之後第9天(植入後第23天)，5 mg/kg劑量引起平均消退達33%。在植入後第23-25天，處死對照組及0.5 mg/kg處理組，且其餘組在植入後第28天接受2或5 mg/kg之121G12.CysMab.DAPA.MPET.DM4或2或5 mg/kg之

121G12.DAPA.sSPDB.DM4之第二次給藥。在2及5 mg/kg之121G12.CysMab.DAPA.MPET.DM4以及5 mg/kg之121G12.DAPA.sSPDB.DM4情況下觀測到持續腫瘤消退，直至植入後第42天研究結束。在2 mg/kg之121G12.DAPA.sSPDB.DM4情況下，反應更非均勻，其中約25%小鼠呈現持續腫瘤消退，而其餘組展示穩定疾病或腫瘤進程(圖10，表23)。

實例13：在較大起始腫瘤體積下，KE97多發性骨髓瘤模型中121G12.CysMab.DAPA.MPET.DM4對比121G12.DAPA.sSPDB.DM4之功效評估

使用KE97多發性骨髓瘤細胞株設置較高條狀活體內模型以進一步區分不同可裂解連接體之抗腫瘤功效，比較在首次給藥時，在較大起始腫瘤體積下121G12.CysMab.DAPA.MPET.DM4 121G12.DAPA.sSPDB.DM4(DAR3.9)在腫瘤中之功效。將3×10^6個細胞皮下注射至各小鼠之右側腹中來在雌性SCID-Beige小鼠中建立KE97異種移植模型。一旦腫瘤達到約450 mm^3，根據腫瘤體積將小鼠隨機分成兩個處理組(n=8)。小鼠接收2 mg/kg之121G12.CysMab.DAPA.MPET.DM4或121G12.DAPA.sSPDB.DM4之靜脈內處理。

在用2 mg/kg之121G12.DAPA.sSPDB.DM4處理之後未觀測到顯著抗腫瘤功效。在單次給藥處理中，121G12.CysMab.DAPA.MPET.DM4處理在75% (8隻中之6隻)小鼠中引起部分消退/長期停滯(圖11)。在此模型中，121G12.CysMab.DAPA.MPET.DM4顯著優於121G12.DAPA.sSPDB.DM4(分別在第25天平均腫瘤體積524.83±143.20對比1337.13±35.13，$p<0.001$；不成對T-測試)。

實例14：針對原發性患者衍生之非小細胞肺癌HLUX1934腫瘤模型之121G12.CysMab.DAPA.MPET.DM4之活體內功效

在表現CCR7之HLUX1934原發性非小細胞肺癌異種移植模型中評估121G12.CysMab.DAPA.MPET.DM4之抗腫瘤活性。對雌性無胸腺裸鼠進行皮下植入，其中將腫瘤片段植入各小鼠之右側腹。一旦腫瘤達到約100 mm^3，根據腫瘤體積將小鼠隨機分配至各處理組中(n=8)。小鼠接受10 mg/kg之121G12.CysMab.DAPA.MPET.DM4 (DAR4)或10 mg/kg之非特異性同型對照IgG1.CysMab.DAPA.MPET.DM4之靜脈內處理。在2週後遞送各抗體之第二劑量。針對個別小鼠體重調節所有劑量。

與未處理組相比，10 mg/kg之非特異性同型對照IgG1.CysMab.DAPA.MPET.DM4呈現稍微延遲腫瘤生長(ΔT/ΔC值53.07%)，潛在地歸因於HLUX1934模型中抗體與偏離目標之非特異性結合。121G12.CysMab.DAPA.MPET.DM4處理引起更顯著功效，其在第二劑量之投藥下持續。10 mg/kg劑量之121G12.CysMab.DAPA.MPET.DM4處理可良好耐受性，其中在植入後第34天無表觀體重損失且ΔT/ΔC值為18.83% (圖12，表24)。

表24：HLUX1934 NSCLC患者衍生模型中之121G12.CysMab.DAPA.MPET.DM4功效。在植入後第34天評估實驗(處理後第23天)。

		腫瘤反應	宿主反應	
處理	劑量	ΔT/ΔC (%)	Δ體重(%)	存活率(存活數/總數)
未處理	無	100	5.12	5/8**
IgG1.CysMab.DAPA.MPET.DM4	10 mg/kg	53.07	2.81	8/8
121G12.CysMab.DAPA.MPET.DM4	10 mg/kg	18.83*	0.61	8/8

* p<0.001對比對照性未處理組(單向ANOVA/塔氏多重比較測試)。%ΔT/ΔC = 100 ΔT/ΔC，其中：ΔT=在研究之第34天藥物處理組之平均腫瘤體積-在開始給藥當天藥物處理組之平均腫瘤體積；ΔC=研究之第34天對照組之平均腫瘤體積-開始給藥當天對照組之平均腫瘤體積。Δ體重(%)=(第34天之平均體重-第11天之平均體重)×100/處理中第11天之平均體重。**在處理後第25-27天由於過度腫瘤負荷而處死未處理組中之小鼠。

實例15：SCID-Beige小鼠中684E12.SMCC.DM1針對KE97多發性骨髓瘤異種移植模型之活體內功效

為了說明活體內684E12.SMCC.DM1之靶向抗腫瘤活性，藉由將3×10^6個細胞皮下注射至各小鼠之右側腹中來在雌性SCID-beige小鼠中建立KE97異種移植模型。一旦腫瘤達到約200 mm^3，根據腫瘤體積將小鼠隨機分配至各處理組中(n=8隻/組)。小鼠接受2或6 mg/kg之最終劑量之親本684E12.SMCC.DM1 (DAR2.6)或6 mg/kg之非特異性同型對照IgG1.SMCC.DM1之靜脈內處理。針對個別小鼠體重調節所有劑量。

所有測試藥劑在研究中耐受且未在任一處理組中觀測到明顯毒性臨床症狀或體重損失。在用2 mg/kg之非特異性同型對照IgG1.SMCC.DM1或親本684E12.SMCC.DM1處理之後未觀測到顯著抗腫瘤功效。在給藥後第11天，6 mg/kg之親本684E12.SMCC.DM1處理引起ΔT/ΔC值為6.72%(p<0.0001，單向ANOVA/塔氏多重比較測試)(圖13)。

實例16：KE97腫瘤模型中藉由121G12.CysMab.DAPA.MPET.DM4進行之活體內命中目標藥效學標記物調節

使用在用121G12.CysMab.DAPA.MPET.DM4處理後，磷酸基-組蛋白H3標記物陽性腫瘤細胞之聚集評估抗CCR7 ADC活體內誘導G2/M阻滯

之能力。

進行研究，其中藉由將3×10^6個細胞皮下注射至各小鼠之右側腹中來在雌性SCID-beige小鼠中建立KE97異種移植模型。一旦腫瘤達到約140 mm^3，根據腫瘤體積將小鼠隨機分配至各處理組中(n=3隻/組)。小鼠接受2、5或10 mg/kg之最終劑量之121G12.CysMab.DAPA.MPET.DM4或10 mg/kg之非特異性同型對照IgG1.CysMab.DAPA.MPET.DM4之單次靜脈內處理。針對個別小鼠體重調節所有劑量。在處理後第48小時，收集腫瘤以藉由下文所描述之免疫組織化學染色評估磷酸基-組蛋白H3含量。

為了藉由免疫組織化學量測磷酸基-組蛋白H3陽性細胞核之聚集，自Ventana Medical Systems (Tuscon, AZ, Cat #760-4591)獲得靶向人類組蛋白H3之磷酸化絲胺酸10周圍的殘基之兔多株抗體。IHC方案包括熱及溫和暴露(32分鐘)於Ventana Discovery Cell Conditioner 1抗原恢復劑。樣品在室溫下與初級抗體(由製造商預先稀釋)一起培育60分鐘。接著進行與OmniMap抗兔HRP二級Ab (Ventana, Tuscon, AZ，目錄號760-4311)一起培育12分鐘(由製造商預先稀釋)。

在圖14A中，儘管代表性未處理及同型對照IgG1.CysMab.DAPA.MPET.DM4展示磷酸化-組蛋白H3之偶發性腫瘤細胞陽性，但在121G12.CysMab.DAPA.MPET.DM4之投藥後48小時偵測到磷酸化-組蛋白H3免疫染色之穩定的劑量依賴性增加。使用MatLab (MathWorks, Natick MA)進行信號之定量，其中藉由細胞核之總面積(μm^2)標準化二氧磷基-組蛋白H3信號之總面積(μm^2)，產生下文展示之各處理組之二氧磷基-組蛋白H3比率(%)值。圖14B中之此等資料指示121G12.CysMab.DAPA.MPET.DM4能夠在腫瘤異種移植中引起強G2/M

阻滯，與有效負載之預期作用機制一致。

實例17：用於產生121G12.CysMab.DAPA抗體之方法

此實例描述用於由細胞培養物製備CCR7抗體121G12.CysMab.DAPA之方法，其中Ab由編碼Ab之載體表現。一旦Ab在細胞培養物中表現，則如下自細胞培養物純化Ab：

121G12.CysMab.DAPA抗體藥物中間物之純化過程中之第一步驟由藉由沿線深度過濾進行細胞移除，接著進行0.2 μm過濾組成。

第二步驟由蛋白質A親和力液相層析步驟組成。視主體產物之總量而定，此步驟進行若干輪。各輪實現約20 g/L管柱體積之最大負載。用50 mM乙酸在約pH 3.0下進行溶離。操作溫度為18-28℃。收集所有溶離液且在2-8℃下儲存，隨後進行病毒去活化步驟。

步驟三為「低pH值處理」病毒去活化。將步驟2之中間物溶液調節至18-28℃且將pH值調節至3.5 (範圍3.4-3.6)。接著將產物中間物溶液靜置70分鐘(範圍60-90分鐘)以用於病毒去活化。在靜置之後，將溶液調節至pH 6.0 (範圍5.8-6.2)。在步驟結束時，用0.2 μm過濾器沿線深度過濾溶液且在2-8℃下儲存。

第四步驟為結合/溶離模式之陽離子交換層析，其包括整合式柱上還原。視效價而定，此步驟進行若干輪。各輪實現約30 g/L管柱體積之負載。管柱用含有20 mM丁二酸鈉之緩衝液A，pH 6.0平衡。使用20 mM磷酸鈉、1 mM EDTA、7 mM L-半胱胺酸pH 7.1作為還原緩衝液進行柱上還原。移除還原緩衝液與緩衝液A，且用緩衝液A及含有10 mM丁二酸鈉、300 mM氯化鈉之緩衝液B，pH 6.0，用10%至90%之線性梯度進行溶離。在多模式陰離子交換層析步驟之前，溶離液及收集物可在2-8℃下儲

存。

過程之第五步驟為流通模式之陰離子交換層析。視效價而定，此步驟進行若干輪。各輪實現約350 g/L管柱體積之最大負載。操作溫度為18-28℃。用20 mM丁二酸鈉、119 mM氯化鈉，pH 6.0進行平衡。在病毒移除步驟之前，最終滲濾物在2-8℃下儲存。

病毒過濾，步驟六，由用0.1 μm過濾器預先過濾，接著用Planova 20N奈米過濾器進行病毒過濾組成。在病毒過濾之前，將來自步驟5之中間物溶液之溫度調節至18-28℃。操作溫度為18-28℃。在奈米過濾之後，中間物在2-8℃或18-28℃下儲存。

第七步驟，超濾/透濾，由達到約70 g/L之上調濃度步驟，接著用10 mM磷酸鉀，pH 6.0進行第1透濾步驟組成。目標係透濾交換因子至少為7，接著稀釋至約50 g/L。最終藥物中間物為0.2 μm，過濾且在2-8℃下儲存。

在第八及最終步驟中，以等分試樣將最終主體藥物中間物填充至適合的容器中，且在冷凍之後，在低於-60℃下儲存。

表25 純化及還原過程之流程圖

步驟	操作
操作1	收集、細胞移除及過濾
操作2	親和層析(MabSelect SuRE)
操作3	病毒去活化，pH 3.5
操作4	陽離子交換層析及柱上還原(Fractogel EMD SO3 (M))
操作5	多模式陰離子交換層析(Capto黏著)
操作6	藉由奈米過濾移除病毒(Planova 20N)
操作7	超濾/透濾及最終過濾
操作8	填充及深度冷凍

實例18：NSG小鼠中121G12.CysMab.DAPA.MPET.DM4針對OCI-LY3

ABC-DLBCL異種移植模型之劑量依賴性活體內功效

為了說明ABC-DLBCL模型中121G12.CysMab.DAPA.MPET.DM4之活體內靶向抗腫瘤活性，藉由將10×10^6個細胞皮下注射至各小鼠之右側腹中來在雌性NSG小鼠中建立OCI-LY3異種移植模型。一旦腫瘤達到約140 mm^3，根據腫瘤體積將小鼠隨機分配至各處理組中(n=6隻/組)。在研究研究第1天及第15天，小鼠接受0.5、1或2 mg/kg之最終劑量之121G12.CysMab.DAPA.MPET.DM4 (DAR4)或2 mg/kg之非特異性同型對照hIgG1.CysMab.DAPA.MPET.DM4之靜脈內處理。針對個別小鼠體重調節所有劑量。所有測試藥劑在研究中耐受且未在任一處理組中觀測到明顯毒性臨床症狀或體重損失(表26)。

在用2 mg/kg之非特異性同型對照hIgG1.CysMab.DAPA.MPET.DM4處理之後未觀測到顯著抗腫瘤功效。121G12.CysMab.DAPA.MPET.DM4處理引起劑量依賴性抗腫瘤功效，其中ΔT/ΔC為74.6% (0.5 mg/kg)及10.7% (1 mg/kg)，同時在研究之第28天，2 mg/kg劑量引起平均消退達65.9%。在2 mg/kg之121G12.CysMab.DAPA.MPET.DM4組中，6隻小鼠中之3隻顯示完全消退(圖15)。

表26：在處理之第28天，OCI-LY3異種移植模型中之抗CCR7 ADC劑量反應功效

		腫瘤反應		宿主反應	
處理	**劑量，時程**	**ΔT/ΔC (%)**	**消退 (%)**	**Δ體重 (%)**	**存活率(存活數/總數)**
未處理	無	100.0	-	5.6	6/6
hIgG1.CysMab.DAPA.MPET.DM4	2 mg/kg 第1天及第15天給藥	119.7	-	1.8	5/6

121G12.CysMab.DAPA.MPET.DM4	0.5 mg/kg 第1天及第15天給藥	74.6	-	3.5	5/6
121G12.CysMab.DAPA.MPET.DM4	1 mg/kg 第1天及第15天給藥	10.7**		2.9	6/6
121G12.CysMab.DAPA.MPET.DM4	2 mg/kg 第1天及第15天給藥	-	65.9**	-0.8	6/6

在第28天處理時評估實驗，**p<0.005對比對照性未處理組(單向ANOVA/塔氏多重比較測試)。%ΔT/ΔC = 100 ΔT/ΔC，其中：ΔT=在研究之第28天藥物處理組之平均腫瘤體積-在開始給藥當天藥物處理組之平均腫瘤體積；ΔC=研究之第28天對照組之平均腫瘤體積-第1天開始給藥當天對照組之平均腫瘤體積。若ΔT<0，則計算%消退=(1-$T_{最終}/T_{初始}$)×100，其中$T_{最終}$為第28天時的平均腫瘤體積且$T_{初始}$定義為第1天處理時的腫瘤體積。Δ體重(%)=(第28天時的平均體重-第1天時的平均體重)×100/第1天處理時的平均體重。

實例19：SCID-bg小鼠中121G12.CysMab.DAPA.MPET.DM4針對Toledo GCB-DLBCL異種移植模型之劑量依賴性活體內功效

為了說明GCB-DLBCL模型中121G12.CysMab.DAPA.MPET.DM4之活體內靶向抗腫瘤活性，藉由將3×10^6個細胞皮下注射至各小鼠之右側腹中來在雌性Scid-bg小鼠中建立Toledo異種移植模型。一旦腫瘤達到約100 mm^3，根據腫瘤體積將小鼠隨機分配至各處理組中(n=4隻/組)。在研究之第1天及第15天，小鼠接受2或5 mg/kg之最終劑量之121G12.CysMab.DAPA.MPET.DM4 (DAR4)或5 mg/kg之非特異性同型對照hIgG1.CysMab.DAPA.MPET.DM4之靜脈內處理。針對個別小鼠體重調

節所有劑量。所有測試藥劑在研究中耐受且未在任一處理組中觀測到明顯毒性臨床症狀或體重損失(表27)。

在用5 mg/kg之非特異性同型對照hIgG1.CysMab.DAPA.MPET.DM4處理之後未觀測到顯著抗腫瘤功效。121G12.CysMab.DAPA.MPET.DM4處理引起劑量依賴性抗腫瘤功效，其中ΔT/ΔC值為52.7% (2 mg/kg)及20.6% (5 mg/kg)(圖16，表27)。

表27：在處理之第20天，Toledo異種移植模型中之抗CCR7 ADC劑量反應功效

		腫瘤反應	宿主反應	
處理	**劑量，時程**	**ΔT/ΔC (%)**	**Δ體重(%)**	**存活率(存活數/總數)**
未處理	無	100.0	4.9	3/6
hIgG1.CysMab.DAPA.MPET.DM4	5 mg/kg 第1天及第15天給藥	94.5	1.0	3/6
121G12.CysMab.DAPA.MPET.DM4	2 mg/kg 第1天及第15天給藥	52.7*	3.2	4/6
121G12.CysMab.DAPA.MPET.DM4	5 mg/kg 第1天及第15天給藥	20.6 **	0.1	4/6

在處理第20天評估實驗，*p<0.05、**p<0.005對比對照性未處理組(單向ANOVA/塔氏多重比較測試)。%ΔT/ΔC = 100 ΔT/ΔC，其中：ΔT=在研究之第20天藥物處理組之平均腫瘤體積-在開始給藥當天藥物處理組之平均腫瘤體積；ΔC=研究之第20天對照組之平均腫瘤體積-第1天開始給藥當天對照組之平均腫瘤體積。Δ體重(%)=(第20天時的平均體重-第1天時的平均體重)×100/第1天處理時的平均體重。

實例20：SCID-bg小鼠中121G12.CysMab.DAPA.MPET.DM4針對DEL

ALCL異種移植模型之活體內功效

為了說明CCR7陽性ALCL模型中121G12.CysMab.DAPA.MPET.DM4之活體內靶向抗腫瘤活性，藉由將3×10^6個細胞皮下注射至各小鼠之右側腹中來在雌性Scid-bg小鼠中建立DEL異種移植模型。一旦腫瘤達到約100 mm^3，根據腫瘤體積將小鼠隨機分配至各處理組中(n=4隻/組)。在研究之第1天及第15天，小鼠接受2 mg/kg之最終劑量之121G12.CysMab.DAPA.MPET.DM4 (DAR4)或2 mg/kg之非特異性同型對照同型.MPET.DM4之靜脈內處理。針對個別小鼠體重調節所有劑量。

在用2 mg/kg之非特異性同型對照hIgG1.CysMab.DAPA.MPET.DM4處理之後未觀測到顯著抗腫瘤功效。在單次給藥之後，在研究之第14天，用2 mg/kg之121G12.CysMab.DAPA.MPET.DM4進行之處理引起平均消退達40.2% ($p<0.01$)。小鼠在第15天接受第二劑量且再監測三週。一隻離群動物未能對第二劑量之處理起反應且歸因於腫瘤負荷而必須在第28天處死。另一隻動物展示緩慢疾病進程且亦在第28天記錄以用於後續目標表現。四隻小鼠中之兩隻繼續顯示對腫瘤生長之持續影響(圖17)。所有處理皆良好耐受且無明顯體重損失。

實例21：121G12.CysMab.DAPA.MPET.DM4針對原發性患者衍生之非小細胞肺癌HLUX1787腫瘤模型之活體內功效

在表現CCR7之HLUX1787原發性非小細胞肺癌異種移植模型中評估121G12.CysMab.DAPA.MPET.DM4之抗腫瘤活性。對雌性NSG小鼠進行皮下植入，其中將腫瘤片段植入各小鼠之右側腹。一旦腫瘤達到約150 mm^3，根據腫瘤體積將小鼠隨機分配至各處理組中(n=6隻/組)。小鼠在第

1天接受0.5、2或5 mg/kg之121G12.CysMab.DAPA.MPET.DM4 (DAR4)之靜脈內處理，且在2週後的第15天遞送第二劑量。針對個別小鼠體重調節所有劑量。

在較低劑量之結合之Ab情況下未觀測到顯著抗腫瘤功效，然而在5 mg/kg之121G12.CysMab.DAPA.MPET.DM4處理情況下觀測到部分消退或穩定的疾病。在第二次給藥之後兩週觀測到持續腫瘤功效，在處理之第30天引起ΔT/ΔC值為1.3% ($p<0.001$；單向ANOVA/塔氏多重比較測試)(圖18)。所有處理皆良好耐受且無明顯體重損失。

【序列表】

<110> 瑞士商諾華公司(NOVARTIS AG)

<120> 抗體藥物結合物

<130> PAT057594-WO-PCT

<140> TW 107103559
<141> 2018-02-01

<150> US 62/454,476
<151> 2017-02-03

<160> 629

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 1
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser
1 5 10

<210> 2
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 2
Thr Ile Ser Ser Gly Gly Ser Phe Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 3

<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 3
Arg Ala Ser Thr Val Val Gly Thr Asp Phe Asp Val
1 5 10

<210> 4
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 4
Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 5
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 5
Thr Ile Ser Ser Gly Gly Ser Phe Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 6
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 6
Arg Ala Ser Thr Val Val Gly Thr Asp Phe Asp Val
1 5 10

<210> 7
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 7
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
1 5

<210> 8
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 8
Ser Ser Gly Gly Ser Phe
1 5

<210> 9
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 9
Arg Ala Ser Thr Val Val Gly Thr Asp Phe Asp Val
1 5 10

<210> 10
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 10
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5

<210> 11
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 11
Ile Ser Ser Gly Gly Ser Phe Thr
1 5

<210> 12
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 12
Ala Arg Arg Ala Ser Thr Val Val Gly Thr Asp Phe Asp Val
1 5 10

<210> 13
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 13
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 14
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成聚核苷酸

<400> 14
gaagtgcagc tggtggaatc tggcggcgga ctggtcaagc ctggcggctc cctgagactg 60

tcttgcgccg cctccggctt caccttctcc agctacgcca tgtcctggat ccggcaggcc 120

cctggcaagg gactggagtg ggtggccacc atctcctccg gcggcagctt cacctactac 180

cccgactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgggaca acgccaagaa ctccctgtac 240

ctgcagatga actccctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagacgggcc 300

tccaccgtcg tgggcaccga tttcgatgtg tggggccagg gcacaaccgt gaccgtgtcc 360

tcc 363

<210> 15
<211> 451

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 15

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

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

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

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

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

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

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

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

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

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Cys Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175
```

```
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225                 230                 235                 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala Val Ser His
            260                 265                 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    290                 295                 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Ala Ala Pro Ile
                325                 330                 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
            340                 345                 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
        355                 360                 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Cys Asp Ile Ala Val Glu
```

370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 16
<211> 1353
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成聚核苷酸

<400> 16
gaagtgcagc tggtggaatc tggcggcgga ctggtcaagc ctggcggctc cctgagactg 60

tcttgcgccg cctccggctt caccttctcc agctacgcca tgtcctggat ccggcaggcc 120

cctggcaagg gactggagtg ggtggccacc atctcctccg gcggcagctt cacctactac 180

cccgactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgggaca acgccaagaa ctccctgtac 240

ctgcagatga actccctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagacgggcc 300

tccaccgtcg tgggcaccga tttcgatgtg tggggccagg gcacaaccgt gaccgtgtcc 360

tccgcctcca ccaagggacc ctccgtgttc cctctggccc cttccagcaa gtccacctct 420

ggcggcaccg ccgctctggg ctgcctggtc aaggactact tccccctgccc tgtgacagtg 480

tcctggaact ccggcgctct gacctccggc gtgcacacct tccctgccgt gctgcagtcc 540

tccggcctgt actccctgtc ctccgtcgtg accgtgcctt cctccagcct gggcacccag 600

acctacatct gcaacgtgaa ccacaagccc tccaacacca aagtggacaa gcgggtggaa 660

cccaagtcct gcgacaagac ccacacctgt cctccctgcc ctgcccctga gctgctggga 720

ggcccttccg tgttcctgtt ccctccaaag cccaaggaca ccctgatgat ctcccggacc 780

cctgaagtga cctgcgtggt ggtggccgtg tcccacgagg atcccgaagt gaagttcaat 840

tggtacgtgg acggcgtgga agtgcacaat gccaagacca agcccagaga ggaacagtac 900

aactccacct accgggtggt gtccgtgctg accgtgctgc accaggactg gctgaacggc 960

aaagagtaca agtgcaaagt gtccaacaag gccctggccg ctcccatcga aaagaccatc 1020

tccaaggcca agggccagcc cagagagccc caagtgtaca cactgcctcc cagccgggaa 1080

gagatgacca agaaccaagt gtccctgacc tgcctcgtga agggcttcta ccccctgcgat 1140

atcgccgtgg agtgggagtc caacggccag cccgagaaca actacaagac cacccctccc 1200

gtgctggaca gcgacggctc attcttcctg tactccaagc tgaccgtgga caagtcccgg 1260

tggcagcagg gcaacgtgtt ctcctgctcc gtgatgcacg aggccctgca caaccactac 1320

acccagaagt ccctgtccct gagccccggc aag 1353

<210> 17
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 17
Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser Ser Leu Asn
1 5 10

<210> 18
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 18
Ala Thr Ser Ser Leu Asp Ser
1 5

<210> 19
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 19
Leu Gln Tyr Ala Ser Ser Pro Pro Thr
1 5

<210> 20
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 20
Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser Ser Leu Asn
1 5 10

<210> 21
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 21
Ala Thr Ser Ser Leu Asp Ser
1 5

<210> 22
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 22
Leu Gln Tyr Ala Ser Ser Pro Pro Thr
1 5

<210> 23
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 23
Ser Gln Asp Ile Gly Ser Ser
1 5

<210> 24
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 24
Ala Thr Ser
1

<210> 25
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 25
Tyr Ala Ser Ser Pro Pro
1 5

<210> 26
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 26
Gln Asp Ile Gly Ser Ser
1 5

<210> 27
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 27
Ala Thr Ser
1

<210> 28
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 28
Leu Gln Tyr Ala Ser Ser Pro Pro Thr
1 5

<210> 29
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 29
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

Ser Arg Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 30
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成聚核苷酸

<400> 30
gacatccaga tgacccagag cccctccagc ctgtccgcct ccgtgggcga tagagtgacc 60

ctgacctgcc gggcctccca ggacatcggc tcctccctga actggctgca gcagaagccc 120

ggcaaggcca tcaagcggct gatctacgcc acctcctccc tggactccgg cgtgccctcc 180

cggttctctg gctccagatc cggcaccgac tacaccctga ccatctccag cctgcagccc 240

gaggacttcg tggtgtacta ctgcctgcag tacgcctcca gccctcccac cttcggcgga 300

ggcaccaagc tggaaatcaa g 321

<210> 31
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 31

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

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

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

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

Ser Arg Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190
```

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 32
<211> 642
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成聚核苷酸

<400> 32
gacatccaga tgacccagag cccctccagc ctgtccgcct ccgtgggcga tagagtgacc 60

ctgacctgcc gggcctccca ggacatcggc tcctccctga actggctgca gcagaagccc 120

ggcaaggcca tcaagcggct gatctacgcc acctcctccc tggactccgg cgtgccctcc 180

cggttctctg gctccagatc cggcaccgac tacaccctga ccatctccag cctgcagccc 240

gaggacttcg tggtgtacta ctgcctgcag tacgcctcca gccctcccac cttcggcgga 300

ggcaccaagc tggaaatcaa gcgtacggtg gccgctccca gcgtgttcat cttccccccc 360

agcgacgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac 420

ccccgggagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480

gagagcgtca ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540

ctgagcaagg ccgactacga gaagcataag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagggc 600

ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac aggggcgagt gc 642

<210> 33
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 33

Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Ala Met Ser
1 5 10

<210> 34
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 34
Thr Ile Ser Asp Ala Gly Ser Tyr Ser Tyr Tyr Pro Asp Asn Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 35
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 35
Arg Gly Ser Arg Tyr Glu Glu Tyr Tyr Val Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 36
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 36
Thr Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 37
<211> 17
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 37
Thr Ile Ser Asp Ala Gly Ser Tyr Ser Tyr Tyr Pro Asp Asn Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 38
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 38
Arg Gly Ser Arg Tyr Glu Glu Tyr Tyr Val Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 39
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 39
Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
1 5

<210> 40
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 40
Ser Asp Ala Gly Ser Tyr

1 5

<210> 41
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 41
Arg Gly Ser Arg Tyr Glu Glu Tyr Tyr Val Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 42
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 42
Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Ala
1 5

<210> 43
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 43
Ile Ser Asp Ala Gly Ser Tyr Ser
1 5

<210> 44
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 44
Ala Arg Arg Gly Ser Arg Tyr Glu Glu Tyr Tyr Val Met Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 45
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 45
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Arg Arg Gly Ser Arg Tyr Glu Glu Tyr Tyr Val Met Asp Tyr Trp
100 105 110

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

<210> 46
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成聚核苷酸

<400> 46
gaagtgcagc tggtggaatc tggcggcgga ctggtcaagc ctggcggctc cctgagactg 60

tcttgcgccg cctccggctt caccttctcc acctacgcca tgtcctgggt ccgacaggcc 120

cctggaaagg gcctggagtg ggtggccacc atctccgacg ccggctccta ctcctactac 180

cccgacaacg tgaagggccg gttcaccatc tcccgggaca acgccaagaa ctccctgtac 240

ctgcagatga actccctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc cagacggggc 300

tccagatacg aagagtacta cgtgatggac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 360

tcctcc 366

<210> 47
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 47
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

85 90 95

Ala Arg Arg Gly Ser Arg Tyr Glu Glu Tyr Tyr Val Met Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

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

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Cys Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala Val Ser
260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Ala Ala Pro
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Cys Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro Gly Lys
450

<210> 48
<211> 1356
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成聚核苷酸

<400> 48
gaagtgcagc tggtggaatc tggcggcgga ctggtcaagc ctggcggctc cctgagactg 60

tcttgcgccg cctccggctt caccttctcc acctacgcca tgtcctgggt ccgacaggcc 120

cctggaaagg gcctggagtg ggtggccacc atctccgacg ccggctccta ctcctactac 180

cccgacaacg tgaagggccg gttcaccatc tcccgggaca acgccaagaa ctccctgtac 240

ctgcagatga actccctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc cagacggggc 300

tccagatacg aagagtacta cgtgatggac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 360

tcctccgcct ccaccaaggg accctccgtg ttccctctgg ccccttccag caagtccacc 420

tctggcggca ccgccgctct gggctgcctg gtcaaggact acttccccctg ccctgtgaca 480

gtgtcctgga actccggcgc tctgacctcc ggcgtgcaca ccttccctgc cgtgctgcag 540

tcctccggcc tgtactccct gtcctccgtc gtgaccgtgc cttcctccag cctgggcacc 600

cagacctaca tctgcaacgt gaaccacaag ccctccaaca ccaaagtgga caagcgggtg 660

gaacccaagt cctgcgacaa gacccacacc tgtcctccct gccctgcccc tgagctgctg 720

ggaggccctt ccgtgttcct gttccctcca aagcccaagg acaccctgat gatctcccgg 780

acccctgaag tgacctgcgt ggtggtggcc gtgtcccacg aggatcccga agtgaagttc 840

aattggtacg tggacggcgt ggaagtgcac aatgccaaga ccaagcccag agaggaacag 900

tacaactcca cctaccgggt ggtgtccgtg ctgaccgtgc tgcaccagga ctggctgaac 960

ggcaaagagt acaagtgcaa agtgtccaac aaggccctgg ccgctcccat cgaaaagacc 1020

atctccaagg ccaagggcca gcccagagag ccccaagtgt acacactgcc tcccagccgg 1080

gaagagatga ccaagaacca agtgtccctg acctgcctcg tgaagggctt ctacccctgc 1140

gatatcgccg tggagtggga gtccaacggc cagcccgaga acaactacaa gaccacccct 1200

cccgtgctgg actccgacgg ctcattcttc ctgtactcca agctgaccgt ggacaagtcc 1260

cggtggcagc agggcaacgt gttctcctgc tccgtgatgc acgaggccct gcacaaccac 1320

tacacccaga agtccctgtc cctgagcccc ggcaag 1356

<210> 49
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 49
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Asn Leu His
1 5 10

<210> 50
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 50
Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser
1 5

<210> 51
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 51
Gln Gln Ser Ser Ser Trp Leu Thr
1 5

<210> 52
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 52
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Asn Leu His

1 5 10

<210> 53
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 53
Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser
1 5

<210> 54
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 54
Gln Gln Ser Ser Ser Trp Leu Thr
1 5

<210> 55
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 55
Ser Gln Ser Ile Ser Asn Asn
1 5

<210> 56
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 56
Tyr Ala Ser
1

<210> 57
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 57
Ser Ser Ser Trp Leu
1 5

<210> 58
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 58
Gln Ser Ile Ser Asn Asn
1 5

<210> 59
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 59
Tyr Ala Ser
1

<210> 60
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 60
Gln Gln Ser Ser Ser Trp Leu Thr
1 5

<210> 61
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 61
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

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

<210> 62
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成聚核苷酸

<400> 62
gagatcgtgc tgacacagtc ccctgccacc ctgtctgtgt ctcccggcga gagagtgacc 60

ctgtcctgcc gggcctccca gtccatctcc aacaacctgc actggtatca gcagaagccc 120

ggccaggccc ctcggctgct gattaagtac gcctcccaga gcatctccgg catccctgcc 180

agattctccg gctccggcag cggcaccgac ttcaccctga ccatctccag cgtggaaccc 240

gaggacttcg gcgtgtactt ctgccagcag tcctcctcct ggctgacctt cggccagggc 300

accaagctgg aaatcaag 318

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

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 63
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro

100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 64
<211> 639
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成聚核苷酸

<400> 64
gagatcgtgc tgacacagtc ccctgccacc ctgtctgtgt ctcccggcga gagagtgacc 60

ctgtcctgcc gggcctccca gtccatctcc aacaacctgc actggtatca gcagaagccc 120

ggccaggccc ctcggctgct gattaagtac gcctcccaga gcatctccgg catccctgcc 180

agattctccg gctccggcag cggcaccgac ttcaccctga ccatctccag cgtggaaccc 240

gaggacttcg gcgtgtactt ctgccagcag tcctcctcct ggctgacctt cggccagggc 300

accaagctgg aaatcaagcg tacggtggcc gctcccagcg tgttcatctt ccccccccagc 360

gacgagcagc tgaagagcgg caccgccagc gtggtgtgcc tgctgaacaa cttctacccc 420

cgggaggcca aggtgcagtg gaaggtggac aacgccctgc agagcggcaa cagccaggag 480

agcgtcaccg agcaggacag caaggactcc acctacagcc tgagcagcac cctgaccctg 540

agcaaggccg actacgagaa gcataaggtg tacgcctgcg aggtgaccca ccagggcctg 600

tccagccccg tgaccaagag cttcaacagg ggcgagtgc 639

<210> 65
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 65
Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly Tyr Ser Trp His
1 5 10

<210> 66
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 66
His Ile His Ser Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 67
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 67
Gly Gly Val Gln Ala Phe Ala Tyr
1 5

<210> 68
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 68
Ser Gly Tyr Ser Trp His
1 5

<210> 69
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 69
His Ile His Ser Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 70
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 70
Gly Gly Val Gln Ala Phe Ala Tyr
1 5

<210> 71
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 71

Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly Tyr
1 5

<210> 72
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 72
His Ser Ser Gly Ser
1 5

<210> 73
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 73
Gly Gly Val Gln Ala Phe Ala Tyr
1 5

<210> 74
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 74
Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly Tyr Ser
1 5

<210> 75
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 75
Ile His Ser Ser Gly Ser Thr
1 5

<210> 76
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 76
Ala Arg Gly Gly Val Gln Ala Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 77
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 77
Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
20 25 30

Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Met Ala His Ile His Ser Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 78
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成聚核苷酸

<400> 78
gacgtgcagc tgcaggaatc tggccctggc ctggtcaagc cctcccagac cctgtccctg 60

acctgcaccg tgtccggcta ctctatcacc tccggctaca gctggcactg gatccggcag 120

caccccggca agggcctgga atggatggcc cacatccact cctccggctc caccaactac 180

aaccccagcc tgaagtcccg gatcaccatc tcccgggaca cctccaagaa ccagttctcc 240

ctgaagctgt cctccgtgac cgccgctgac accgccgtgt actactgtgc cagaggcggc 300

gtgcaggcct tcgcttattg gggccaggga accctggtca ccgtgtcctc c 351

<210> 79
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 79
Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
20 25 30

Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Met Ala His Ile His Ser Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

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

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

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Cys Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Ala Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Cys Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435 440 445

<210> 80
<211> 1341
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成聚核苷酸

<400> 80
gacgtgcagc tgcaggaatc tggccctggc ctggtcaagc cctcccagac cctgtccctg 60

acctgcaccg tgtccggcta ctctatcacc tccggctaca gctggcactg gatccggcag 120

caccccggca agggcctgga atggatggcc cacatccact cctccggctc caccaactac 180

aaccccagcc tgaagtcccg gatcaccatc tcccgggaca cctccaagaa ccagttctcc 240

ctgaagctgt cctccgtgac cgccgctgac accgccgtgt actactgtgc cagaggcggc 300

gtgcaggcct tcgcttattg gggccaggga accctggtca ccgtgtcctc cgccagcacc 360

aagggaccct ccgtgttccc tctggccccc tccagcaagt ccacctctgg cggcaccgcc 420

gctctgggct gcctcgtgaa ggactacttc ccctgccccg tgaccgtgtc ctggaactcc 480

ggcgctctga cctccggcgt gcacaccttc cctgccgtgc tgcagtcctc cggcctgtac 540

tccctgtcca gcgtcgtgac cgtgccctcc agctctctgg gcacccagac ctacatctgc 600

aacgtgaacc acaagccctc caacaccaaa gtggacaagc gggtggaacc caagtcctgc 660

gacaagaccc acacctgtcc tccctgccct gcccctgagc tgctgggagg cccttccgtg 720

ttcctgttcc ctccaaagcc caaggacacc ctgatgatct cccggacccc tgaagtgacc 780

tgcgtggtgg tggccgtgtc ccacgaggat cccgaagtga agttcaattg gtacgtggac 840

ggcgtggaag tgcacaacgc caagaccaag cccagagagg aacagtacaa ctccacctac 900

cgggtggtgt ccgtgctgac cgtgctgcac caggactggc tgaacggcaa agagtacaag 960

tgcaaagtgt ccaacaaggc cctggccgct cccatcgaaa agaccatctc caaggccaag 1020

ggccagccca gagagccccа agtgtacaca ctgcctccca gccgggaaga gatgaccaag 1080

aatcaagtgt ccctgacctg tctggtcaag ggcttctacc cctgcgatat cgccgtggag 1140

tgggagtcca acggccagcc cgagaacaac tacaagacca cccctcccgt gctggactcc 1200

gacggctcat tcttcctgta ctccaagctg accgtggaca agtcccggtg gcagcagggc 1260

aacgtgttct cctgctccgt gatgcacgag gccctgcaca accactacac ccagaagtcc 1320

ctgagcctgt cccctggcaa g 1341

<210> 81
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 81
Ser Ala Ser Ser Ser Val Ile Tyr Met His
1 5 10

<210> 82
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 82
Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser
1 5

<210> 83
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 83
Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr
1 5

<210> 84
<211> 10

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 84
Ser Ala Ser Ser Ser Val Ile Tyr Met His
1 5 10

<210> 85
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 85
Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser
1 5

<210> 86
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 86
Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr
1 5

<210> 87
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 87
Ser Ser Ser Val Ile Tyr
1 5

<210> 88
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 88
Asp Thr Ser
1

<210> 89
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 89
Trp Ser Ser Asn Pro Leu
1 5

<210> 90
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 90
Ser Ser Val Ile Tyr
1 5

<210> 91
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 91
Asp Thr Ser
1

<210> 92
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 92
Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr
1 5

<210> 93
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 93
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Met Ser Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ile Tyr Met
20 25 30

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

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Pro Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr
85 90 95

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

<210> 94
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成聚核苷酸

<400> 94
gagatcgtgc tgacacagtc ccctgccacc ctgtccgcct ctccaggcga gcgcgtgaca 60

atgtcctgct ccgcctcctc ctccgtgatc tacatgcact ggtatcagca gaagcccggc 120

caggcccctc ggcggtggat ctacgatacc tccaagctgg cctccggcgt gcccgccaga 180

ttctccggct ctggctctgg caccgactac accctgacca tctccagcat ggaacccgag 240

gacgccgccg tgtactactg ccagcagtgg tcctccaacc ctctgacctt cggccagggc 300

accaagctgg aaatcaag 318

<210> 95
<211> 213
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 95
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Met Ser Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ile Tyr Met
20 25 30

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

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Pro Glu

65 70 75 80

Asp Ala Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 96
<211> 639
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成聚核苷酸

<400> 96
gagatcgtgc tgacacagtc ccctgccacc ctgtccgcct ctccaggcga gcgcgtgaca 60

atgtcctgct ccgcctcctc ctccgtgatc tacatgcact ggtatcagca gaagcccggc 120

caggcccctc ggcggtggat ctacgatacc tccaagctgg cctccggcgt gcccgccaga 180

ttctccggct ctggctctgg caccgactac accctgacca tctccagcat ggaacccgag 240

gacgccgccg tgtactactg ccagcagtgg tcctccaacc ctctgacctt cggccagggc 300

accaagctgg aaatcaagcg tacggtggcc gctcccagcg tgttcatctt ccccccccagc 360

gacgagcagc tgaagagcgg caccgccagc gtggtgtgcc tgctgaacaa cttctacccc 420

cgggaggcca aggtgcagtg gaaggtggac aacgccctgc agagcggcaa cagccaggag 480

agcgtcaccg agcaggacag caaggactcc acctacagcc tgagcagcac cctgaccctg 540

agcaaggccg actacgagaa gcataaggtg tacgcctgcg aggtgaccca ccagggcctg 600

tccagccccg tgaccaagag cttcaacagg ggcgagtgc 639

<210> 97
<211> 378
<212> PRT
<213> 智人

<400> 97
Met Asp Leu Gly Lys Pro Met Lys Ser Val Leu Val Val Ala Leu Leu
1 5 10 15

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

Ile Gly Asp Asn Thr Thr Val Asp Tyr Thr Leu Phe Glu Ser Leu Cys
35 40 45

Ser Lys Lys Asp Val Arg Asn Phe Lys Ala Trp Phe Leu Pro Ile Met
50 55 60

Tyr Ser Ile Ile Cys Phe Val Gly Leu Leu Gly Asn Gly Leu Val Val
65 70 75 80

Leu Thr Tyr Ile Tyr Phe Lys Arg Leu Lys Thr Met Thr Asp Thr Tyr
85 90 95

Leu Leu Asn Leu Ala Val Ala Asp Ile Leu Phe Leu Leu Thr Leu Pro
100 105 110

Phe Trp Ala Tyr Ser Ala Ala Lys Ser Trp Val Phe Gly Val His Phe
115 120 125

Cys Lys Leu Ile Phe Ala Ile Tyr Lys Met Ser Phe Phe Ser Gly Met
130 135 140

Leu Leu Leu Leu Cys Ile Ser Ile Asp Arg Tyr Val Ala Ile Val Gln
145 150 155 160

Ala Val Ser Ala His Arg His Arg Ala Arg Val Leu Leu Ile Ser Lys
165 170 175

Leu Ser Cys Val Gly Ile Trp Ile Leu Ala Thr Val Leu Ser Ile Pro
180 185 190

Glu Leu Leu Tyr Ser Asp Leu Gln Arg Ser Ser Ser Glu Gln Ala Met
195 200 205

Arg Cys Ser Leu Ile Thr Glu His Val Glu Ala Phe Ile Thr Ile Gln
210 215 220

Val Ala Gln Met Val Ile Gly Phe Leu Val Pro Leu Leu Ala Met Ser
225 230 235 240

Phe Cys Tyr Leu Val Ile Ile Arg Thr Leu Leu Gln Ala Arg Asn Phe
245 250 255

Glu Arg Asn Lys Ala Ile Lys Val Ile Ile Ala Val Val Val Val Phe
260 265 270

Ile Val Phe Gln Leu Pro Tyr Asn Gly Val Val Leu Ala Gln Thr Val
275 280 285

Ala Asn Phe Asn Ile Thr Ser Ser Thr Cys Glu Leu Ser Lys Gln Leu

290 295 300

Asn Ile Ala Tyr Asp Val Thr Tyr Ser Leu Ala Cys Val Arg Cys Cys
305 310 315 320

Val Asn Pro Phe Leu Tyr Ala Phe Ile Gly Val Lys Phe Arg Asn Asp
325 330 335

Leu Phe Lys Leu Phe Lys Asp Leu Gly Cys Leu Ser Gln Glu Gln Leu
340 345 350

Arg Gln Trp Ser Ser Cys Arg His Ile Arg Arg Ser Ser Met Ser Val
355 360 365

Glu Ala Glu Thr Thr Thr Thr Phe Ser Pro
370 375

<210> 98
<211> 1134
<212> DNA
<213> 智人

<400> 98
atggacctgg ggaaaccaat gaaaagcgtg ctggtggtgg ctctccttgt cattttccag 60

gtatgcctgt gtcaagatga ggtcacggac gattacatcg gagacaacac cacagtggac 120

tacactttgt tcgagtcttt gtgctccaag aaggacgtgc ggaactttaa agcctggttc 180

ctccctatca tgtactccat catttgtttc gtgggcctac tgggcaatgg gctggtcgtg 240

ttgacctata tctatttcaa gaggctcaag accatgaccg atacctacct gctcaacctg 300

gcggtggcag acatcctctt cctcctgacc cttcccttct gggcctacag cgcggccaag 360

tcctgggtct tcggtgtcca cttttgcaag ctcatctttg ccatctacaa gatgagcttc 420

ttcagtggca tgctcctact tctttgcatc agcattgacc gctacgtggc catcgtccag 480

gctgtctcag ctcaccgcca ccgtgcccgc gtccttctca tcagcaagct gtcctgtgtg 540

ggcatctgga tactagccac agtgctctcc atcccagagc tcctgtacag tgacctccag 600

aggagcagca gtgagcaagc gatgcgatgc tctctcatca cagagcatgt ggaggccttt 660

atcaccatcc aggtggccca gatggtgatc ggctttctgg tccccctgct ggccatgagc 720

ttctgttacc ttgtcatcat ccgcaccctg ctccaggcac gcaactttga gcgcaacaag 780

gccatcaagg tgatcatcgc tgtggtcgtg gtcttcatag tcttccagct gccctacaat 840

ggggtggtcc tggcccagac ggtggccaac ttcaacatca ccagtagcac ctgtgagctc 900

agtaagcaac tcaacatcgc ctacgacgtc acctacagcc tggcctgcgt ccgctgctgc 960

gtcaaccctt tcttgtacgc cttcatcggc gtcaagttcc gcaacgatct cttcaagctc 1020

ttcaaggacc tgggctgcct cagccaggag cagctccggc agtggtcttc ctgtcggcac 1080

atccggcgct cctccatgag tgtggaggcc gagaccacca ccaccttctc ccca 1134

<210> 99
<211> 378
<212> PRT
<213> 食蟹猴

<400> 99
Met Asp Leu Gly Lys Pro Met Lys Ser Val Leu Val Val Ala Leu Leu
1 5 10 15

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

Ile Gly Asp Asn Thr Thr Val Asp Tyr Thr Leu Phe Glu Ser Leu Cys
35 40 45

Ser Lys Lys Asp Val Arg Asn Phe Lys Ala Trp Phe Leu Pro Ile Met
50 55 60

Tyr Ser Ile Ile Cys Phe Val Gly Leu Leu Gly Asn Gly Leu Val Val
65 70 75 80

Leu Thr Tyr Ile Tyr Phe Lys Arg Leu Lys Thr Met Thr Asp Thr Tyr
85 90 95

Leu Leu Asn Leu Ala Val Ala Asp Ile Leu Phe Leu Leu Thr Leu Pro
100 105 110

```
Phe Trp Ala Tyr Ser Ala Ala Lys Ser Trp Val Phe Gly Val His Phe
        115                 120                 125

Cys Lys Leu Ile Phe Ala Ile Tyr Lys Met Ser Phe Phe Ser Gly Met
    130                 135                 140

Leu Leu Leu Leu Cys Ile Ser Ile Asp Arg Tyr Val Ala Ile Val Gln
145                 150                 155                 160

Ala Val Ser Ala His Arg His Arg Ala Arg Val Leu Leu Ile Ser Lys
                165                 170                 175

Leu Ser Cys Val Gly Ile Trp Ile Leu Ala Thr Val Leu Ser Ile Pro
            180                 185                 190

Glu Leu Leu Tyr Ser Gly Leu Gln Arg Ser Ser Ser Glu Gln Ala Met
        195                 200                 205

Arg Cys Ser Leu Ile Thr Glu His Val Glu Ala Phe Ile Thr Ile Gln
    210                 215                 220

Val Ala Gln Met Val Ile Gly Phe Leu Val Pro Leu Leu Ala Met Ser
225                 230                 235                 240

Phe Cys Tyr Leu Val Ile Ile Arg Thr Leu Leu Gln Ala Arg Asn Phe
                245                 250                 255

Glu Arg Asn Lys Ala Ile Lys Val Ile Ile Ala Val Val Val Val Phe
            260                 265                 270

Ile Val Phe Gln Leu Pro Tyr Asn Gly Val Val Leu Ala Gln Thr Val
        275                 280                 285

Ala Asn Phe Asn Ile Thr Ser Ser Thr Cys Glu Leu Ser Lys Gln Leu
    290                 295                 300
```

Asn Ile Ala Tyr Asp Val Thr Tyr Ser Leu Ala Cys Val Arg Cys Cys
305 310 315 320

Val Asn Pro Phe Leu Tyr Ala Phe Ile Gly Val Lys Phe Arg Asn Asp
325 330 335

Leu Phe Lys Leu Phe Lys Asp Leu Gly Cys Leu Ser Gln Glu Gln Leu
340 345 350

Arg Gln Trp Ser Ser Cys Arg His Ile Arg Arg Ser Ser Met Ser Val
355 360 365

Glu Ala Glu Thr Thr Thr Thr Phe Ser Pro
370 375

<210> 100
<211> 1134
<212> DNA
<213> 食蟹猴

<400> 100
atggacctgg ggaaaccaat gaaaagcgtg ctggtggtgg ctctccttgt cattttccag 60

gtatgcctgt gtcaagatga ggtcacggac gattacatcg gagacaacac cacagtggac 120

tacactttgt tcgagtcttt gtgctccaag aaggacgtgc ggaactttaa agcctggttc 180

ctccctatca tgtactccat catttgtttc gtgggcctac tgggcaatgg gctggtcgtg 240

ttgacctata tctatttcaa gaggctcaag accatgaccg atacctacct gctcaacctg 300

gcggtggcag acatcctctt cctcctgacc cttcccttct gggcctacag cgcggccaag 360

tcctgggtct tcggtgtcca cttttgcaag ctcatctttg ccatctacaa gatgagcttc 420

ttcagtggca tgctcctact tctttgcatc agcattgacc gctacgtggc catcgtccag 480

gctgtctcag ctcaccgcca ccgtgcccgc gtccttctca tcagcaagct gtcctgtgtg 540

ggcatctgga tactagccac agtgctctcc atcccagagc tcctgtacag tggcctccag 600

aggagcagca gtgagcaagc gatgcgatgc tctctcatca cagagcatgt ggaggccttt 660

atcaccatcc aggtggccca gatggtgatc ggctttctgg tccccctgct ggccatgagc 720

ttctgttacc ttgtcatcat ccgcaccctg ctccaggcac gcaactttga gcgcaacaag 780

gccatcaagg tgatcatcgc tgtggtcgtg gtcttcatag tcttccagct gccctacaat 840

ggggtggtcc tggcccagac ggtggccaac ttcaacatca ccagtagcac ctgtgagctc 900

agtaagcaac tcaacatcgc ctacgacgtc acctacagcc tggcctgcgt ccgctgctgc 960

gtcaaccctt tcttgtacgc cttcatcggc gtcaagttcc gcaacgatct cttcaagctc 1020

ttcaaggacc tgggctgcct cagccaggag cagctccggc agtggtcttc ctgtcggcac 1080

atccggcgct cctccatgag tgtggaggcc gagaccacca ccaccttctc ccca 1134

<210> 101
<211> 378
<212> PRT
<213> 小鼠物種

<400> 101
Met Asp Pro Gly Lys Pro Arg Lys Asn Val Leu Val Val Ala Leu Leu
1 5 10 15

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

Ile Gly Glu Asn Thr Thr Val Asp Tyr Thr Leu Tyr Glu Ser Val Cys
35 40 45

Phe Lys Lys Asp Val Arg Asn Phe Lys Ala Trp Phe Leu Pro Leu Met
50 55 60

Tyr Ser Val Ile Cys Phe Val Gly Leu Leu Gly Asn Gly Leu Val Ile
65 70 75 80

Leu Thr Tyr Ile Tyr Phe Lys Arg Leu Lys Thr Met Thr Asp Thr Tyr
85 90 95

Leu Leu Asn Leu Ala Val Ala Asp Ile Leu Phe Leu Leu Ile Leu Pro
100 105 110

Phe Trp Ala Tyr Ser Glu Ala Lys Ser Trp Ile Phe Gly Val Tyr Leu

115 120 125

Cys Lys Gly Ile Phe Gly Ile Tyr Lys Leu Ser Phe Phe Ser Gly Met
130 135 140

Leu Leu Leu Leu Cys Ile Ser Ile Asp Arg Tyr Val Ala Ile Val Gln
145 150 155 160

Ala Val Ser Ala His Arg His Arg Ala Arg Val Leu Leu Ile Ser Lys
165 170 175

Leu Ser Cys Val Gly Ile Trp Met Leu Ala Leu Phe Leu Ser Ile Pro
180 185 190

Glu Leu Leu Tyr Ser Gly Leu Gln Lys Asn Ser Gly Glu Asp Thr Leu
195 200 205

Arg Cys Ser Leu Val Ser Ala Gln Val Glu Ala Leu Ile Thr Ile Gln
210 215 220

Val Ala Gln Met Val Phe Gly Phe Leu Val Pro Met Leu Ala Met Ser
225 230 235 240

Phe Cys Tyr Leu Ile Ile Ile Arg Thr Leu Leu Gln Ala Arg Asn Phe
245 250 255

Glu Arg Asn Lys Ala Ile Lys Val Ile Ile Ala Val Val Val Val Phe
260 265 270

Ile Val Phe Gln Leu Pro Tyr Asn Gly Val Val Leu Ala Gln Thr Val
275 280 285

Ala Asn Phe Asn Ile Thr Asn Ser Ser Cys Glu Thr Ser Lys Gln Leu
290 295 300

Asn Ile Ala Tyr Asp Val Thr Tyr Ser Leu Ala Ser Val Arg Cys Cys
305 310 315 320

Val Asn Pro Phe Leu Tyr Ala Phe Ile Gly Val Lys Phe Arg Ser Asp
325 330 335

Leu Phe Lys Leu Phe Lys Asp Leu Gly Cys Leu Ser Gln Glu Arg Leu
340 345 350

Arg His Trp Ser Ser Cys Arg His Val Arg Asn Ala Ser Val Ser Met
355 360 365

Glu Ala Glu Thr Thr Thr Thr Phe Ser Pro
370 375

<210> 102
<211> 1134
<212> DNA
<213> 小鼠物種

<400> 102
atggacccag ggaaacccag gaaaaacgtg ctggtggtgg ctctccttgt cattttccag 60

gtgtgcttct gccaagatga ggtcaccgat gactacatcg gcgagaatac cacggtggac 120

tacaccctgt acgagtcggt gtgcttcaag aaggatgtgc ggaactttaa ggcctggttc 180

ctgcctctca tgtattctgt catctgcttc gtgggcctgc tcggcaacgg gctggtgata 240

ctgacgtaca tctatttcaa gaggctcaag accatgacgg atacctacct gctcaacctg 300

gccgtggcag acatcctttt cctcctgatt cttcccttct gggcctacag cgaagccaag 360

tcctggatct ttggcgtcta cctgtgtaag ggcatctttg gcatctataa gttaagcttc 420

ttcagcggga tgctgctgct cctatgcatc agcattgacc gctacgtagc catcgtccag 480

gccgtgtcgg ctcatcgcca ccgcgcccgc gtgcttctca tcagcaagct gtcctgtgtg 540

ggcatctgga tgctggccct cttcctctcc atcccggagc tgctctacag cggcctccag 600

aagaacagcg gcgaggacac gctgagatgc tcactggtca gtgcccaagt ggaggccttg 660

atcaccatcc aagtggccca gatggttttt gggttcctag tgcctatgct ggctatgagt 720

ttctgctacc tcattatcat ccgtaccttg ctccaggcac gcaactttga gcggaacaag 780

gccatcaagg tgatcattgc cgtggtggta gtcttcatag tcttccagct gccctacaat 840

ggggtggtcc tggctcagac ggtggccaac ttcaacatca ccaatagcag ctgcgaaacc 900

agcaagcagc tcaacattgc ctatgacgtc acctacagcc tggcctccgt ccgctgctgc 960

gtcaaccctt tcttgtatgc cttcatcggc gtcaagttcc gcagcgacct cttcaagctc 1020

ttcaaggact tgggctgtct cagccaggaa cggctccggc actggtcttc ctgccggcat 1080

gtacggaacg cgtcggtgag catggaggcg gagaccacca caaccttctc cccg 1134

<210> 103
<211> 378
<212> PRT
<213> 大鼠物種

<400> 103
Met Asp Leu Gly Lys Pro Thr Lys Asn Val Leu Val Val Ala Leu Leu
1 5 10 15

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

Ile Gly Glu Asn Thr Thr Val Asp Tyr Thr Leu Tyr Glu Ser Val Cys
35 40 45

Phe Lys Lys Asp Val Arg Asn Phe Lys Ala Trp Phe Leu Pro Leu Met
50 55 60

Tyr Ser Val Ile Cys Phe Val Gly Leu Leu Gly Asn Gly Leu Val Val
65 70 75 80

Leu Thr Tyr Ile Tyr Phe Lys Arg Leu Lys Thr Met Thr Asp Thr Tyr
85 90 95

Leu Leu Asn Leu Ala Val Ala Asp Ile Leu Phe Leu Met Ile Leu Pro
100 105 110

Phe Trp Ala Tyr Ser Glu Ala Lys Ser Trp Ile Phe Gly Ala Tyr Leu
115 120 125

Cys Lys Ser Ile Phe Gly Ile Tyr Lys Leu Ser Phe Phe Ser Gly Met
130 135 140

Leu Leu Leu Leu Cys Ile Ser Ile Asp Arg Tyr Val Ala Ile Val Gln
145 150 155 160

Ala Val Ser Ala His Arg His Arg Ala Arg Val Leu Leu Ile Ser Lys
165 170 175

Leu Ser Cys Ile Gly Ile Trp Thr Leu Ala Phe Phe Leu Ser Ile Pro
180 185 190

Glu Leu Leu Tyr Ser Gly Leu Gln Lys Asn Ser Gly Glu Asp Thr Trp
195 200 205

Arg Cys Ser Leu Val Ser Ala Gln Val Glu Ala Leu Ile Ala Ile Gln
210 215 220

Val Ala Gln Met Val Val Gly Phe Val Leu Pro Met Leu Ala Met Ser
225 230 235 240

Phe Cys Tyr Leu Val Ile Ile Arg Thr Leu Leu Gln Ala Arg Asn Phe
245 250 255

Glu Arg Asn Lys Ala Ile Lys Val Ile Ile Ala Val Val Val Val Phe
260 265 270

Val Val Phe Gln Leu Pro Tyr Asn Gly Val Val Leu Ala Gln Thr Val
275 280 285

Ala Asn Phe Asn Ile Thr Asn Ser Ser Cys Glu Ala Ser Lys Gln Leu
290 295 300

Asn Ile Ala Tyr Asp Val Thr Tyr Ser Leu Ala Ser Val Arg Cys Cys
305 310 315 320

Val Asn Pro Phe Leu Tyr Ala Phe Ile Gly Val Lys Phe Arg Ser Asp
325 330 335

Leu Phe Lys Leu Phe Lys Asp Leu Gly Cys Leu Ser Gln Glu Arg Leu
340 345 350

Arg Gln Trp Ser Ser Cys Arg His Val Arg His Thr Ser Val Ser Met
355 360 365

Glu Ala Glu Thr Thr Thr Thr Phe Ser Pro
370 375

<210> 104
<211> 1134
<212> DNA
<213> 大鼠物種

<400> 104
atggacctgg ggaagcccac gaaaaacgtg ctggtggtgg ctctcctggt cattttccag 60

gtgtgcttct gccaagatga ggtcacagac gactacatcg gcgagaacac caccgtggac 120

tacaccctgt atgagtcggt gtgcttcaag aaggatgtgc ggaactttaa ggcctggttc 180

ctccctctca tgtactcagt catttgcttc gtgggcctgc taggcaatgg gctggtggtg 240

ctgacataca tctatttcaa gagactgaag accatgacgg atacctacct gctcaacctg 300

gccgtggcag acatcctctt cctcatgatc cttcccttct gggcctacag cgaagccaag 360

tcctggatct ttggtgccta cctgtgtaag agcatctttg gcatctacaa gttaagcttc 420

ttcagcggga tgttgctgct cctgtgtatc agcattgacc gctatgtggc catcgtccag 480

gccgtgtcag cccaccggca ccgcgcccgc gtgcttctca tcagcaagct gtcctgtata 540

ggcatctgga cgctggcctt tttcctttct atccctgagc tgctctacag cggcctccag 600

aagaacagcg gcgaggacac gtggagatgc tccctggtca gtgcccaagt ggaggccttg 660

atcgccatcc aagtggccca gatggttgtt gggtttgtac tgcctatgct ggctatgagt 720

ttctgctacc tggttatcat ccgcactctg ctccaggcgc gaaacttcga gcggaacaag 780

gccatcaagg tgatcatcgc tgtggtcgta gtgttcgtcg tcttccagct gccctacaat 840

ggggtggtcc tggcccagac cgtggccaat ttcaacatca ccaatagcag ctgcgaagcc 900

agcaagcagc tcaacattgc ctatgacgtc acctacagcc tggcctccgt ccgctgctgt 960

gtcaaccctt tcttgtatgc cttcatcggc gtcaagttcc gcagcgacct cttcaagctc 1020

ttcaaggact tgggctgcct cagccaggaa cggctccggc agtggtcttc ctgccgccat 1080

gtacggcaca cgtccgtgag catggaggcg gagactacca ccaccttctc cccg 1134

<210> 105
<211> 378
<212> PRT
<213> 智人

<400> 105

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

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

Ile Gly Asp Asn Thr Thr Val Asp Tyr Thr Leu Phe Glu Ser Leu Cys
35 40 45

Ser Lys Lys Asp Val Arg Asn Phe Lys Ala Trp Phe Leu Pro Ile Met
50 55 60

Tyr Ser Ile Ile Cys Phe Val Gly Leu Leu Gly Asn Gly Leu Val Val
65 70 75 80

Leu Thr Tyr Ile Tyr Phe Lys Arg Leu Lys Thr Met Thr Asp Thr Tyr
85 90 95

Leu Leu Asn Leu Ala Val Ala Asp Ile Leu Phe Leu Leu Thr Leu Pro
100 105 110

Phe Trp Ala Tyr Ser Ala Ala Lys Ser Trp Val Phe Gly Val His Phe
115 120 125

Cys Lys Leu Ile Phe Ala Ile Tyr Lys Met Ser Phe Phe Ser Gly Met
130 135 140

```
Leu Leu Leu Leu Cys Ile Ser Ile Asp Arg Tyr Val Ala Ile Val Gln
145                 150                 155                 160

Ala Val Ser Ala His Arg His Arg Ala Arg Val Leu Leu Ile Ser Lys
                165                 170                 175

Leu Ser Cys Val Gly Ile Trp Ile Leu Ala Thr Val Leu Ser Ile Pro
            180                 185                 190

Glu Leu Leu Tyr Ser Asp Leu Gln Arg Ser Ser Ser Glu Gln Ala Met
        195                 200                 205

Arg Cys Ser Leu Ile Thr Glu His Val Glu Ala Phe Ile Thr Ile Gln
    210                 215                 220

Val Ala Gln Met Val Ile Gly Phe Leu Val Pro Leu Leu Ala Met Ser
225                 230                 235                 240

Phe Cys Tyr Leu Val Ile Ile Arg Thr Leu Leu Gln Ala Arg Asn Phe
                245                 250                 255

Glu Arg Asn Lys Ala Ile Lys Val Ile Ile Ala Val Val Val Val Phe
            260                 265                 270

Ile Val Phe Gln Leu Pro Tyr Asn Gly Val Val Leu Ala Gln Thr Val
        275                 280                 285

Ala Asn Phe Asn Ile Thr Ser Ser Thr Cys Glu Leu Ser Lys Gln Leu
    290                 295                 300

Asn Ile Ala Tyr Asp Val Thr Tyr Ser Leu Ala Cys Val Arg Cys Cys
305                 310                 315                 320

Val Asn Pro Phe Leu Tyr Ala Phe Ile Gly Val Lys Phe Arg Asn Asp
                325                 330                 335

Leu Phe Lys Leu Phe Lys Asp Leu Gly Cys Leu Ser Gln Glu Gln Leu
```

340 345 350

Arg Gln Trp Ser Ser Cys Arg His Ile Arg Arg Ser Ser Met Ser Val
355 360 365

Glu Ala Glu Thr Thr Thr Thr Phe Ser Pro
370 375

<210> 106
<211> 30
<212> PRT
<213> 智人

<400> 106
Gln Asp Glu Val Thr Asp Asp Tyr Ile Gly Asp Asn Thr Thr Val Asp
1 5 10 15

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

<210> 107
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 107
Lys Ser Trp Val Phe Gly Val His
1 5

<210> 108
<211> 19
<212> PRT
<213> 智人

<400> 108
Tyr Ser Asp Leu Gln Arg Ser Ser Ser Glu Gln Ala Met Arg Cys Ser
1 5 10 15

Leu Ile Thr

<210> 109

<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 109
Phe Asn Ile Thr Ser Ser Thr
1 5

<210> 110
<211> 19
<212> PRT
<213> 智人

<400> 110
Tyr Ser Asp Leu Gln Arg Ser Ser Ser Glu Gln Ala Met Arg Ser Ser
1 5 10 15

Leu Ile Thr

<210> 111
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 111
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ser Thr Gly Thr Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Pro Val Thr Val
100 105 110

Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly
115 120 125

Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys
130 135 140

Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu
145 150 155 160

Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr
165 170 175

Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu
180 185 190

Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp
195 200 205

Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys
210 215

<210> 112
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 112
Asp Val Val Met Thr Gln Asn Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

```
Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Ile Tyr Asn
            20                  25                  30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Arg Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser
                85                  90                  95

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

Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu
        115                 120                 125

Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe
    130                 135                 140

Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg
145                 150                 155                 160

Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser
                165                 170                 175

Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu
            180                 185                 190

Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser
        195                 200                 205

Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
```

210 215

<210> 113
<211> 265
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 113

```
Gln Asp Glu Val Thr Asp Asp Tyr Ile Gly Asp Asn Thr Thr Val Asp
1               5                  10                  15

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

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

Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Gly Met
    50                  55                  60

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

Ile Ser Ser Gly Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Arg Val Lys Gly
                85                  90                  95

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

Met Thr Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ser Thr
        115                 120                 125

Gly Thr Tyr Ser Asp Leu Gln Arg Ser Ser Ser Glu Gln Ala Met Arg
    130                 135                 140

Ser Ser Leu Ile Thr Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Pro Val Thr
145                 150                 155                 160
```

Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro
165 170 175

Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val
180 185 190

Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser
195 200 205

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

Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser
225 230 235 240

Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val
245 250 255

Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys
260 265

<210> 114
<211> 795
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成聚核苷酸

<400> 114
caagatgagg tcacggacga ttacatcgga gacaacacca cagtggacta cactttgttc 60

gagtctttgt gctccaagaa ggacgtgcgg gaggtgcagc tggtggagtc tggtggtggt 120

ctggtcaagc ctggaggttc cctgaaactg agttgtgccg catctgggtt tacattctct 180

gactacggaa tgctgtgggt gaggcaggca ccagagaagg gcctggaatg gatcgcttat 240

atttccagcg gatctagtac tatctactat gcagacaggg tcaagggccg gttcaccatt 300

agcagagata acgccaaaaa taccctgttt ctgcagatga catcactgag gtccgaggat 360

accgctatgt attattgctc cacagggact tacagtgacc tccagaggag cagcagtgag 420

caagcgatgc gatcctctct catcacattt gcttactggg gacaggggac acccgtgacc 480

gtcagctcag ccaagaccac ccccccccagc gtgtaccctc tggcccctgg ctctgccgcc 540

cagaccaaca gcatggtgac cctgggctgc ctggtgaagg gctacttccc cgagcccgtg 600

accgtgacct ggaacagcgg cagcctgagc agcggcgtgc acaccttccc cgccgtgctg 660

cagagcgacc tgtacaccct gagcagctct gtgaccgtgc ccagcagcac ctggcccagc 720

gagaccgtga catgcaacgt ggcccacccc gccagctcca ccaaggtgga caagaaaatc 780

gtgccccggg actgc 795

<210> 115
<211> 656
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成聚核苷酸

<400> 115
atgtcgtgat gactcagaat ccactgtccc tgcctgtgtc cctgggcgat caggcttcca 60

ttagctgtcg ttcctctcag tccctgatct acaacaatgg taacacctac ctgcactggt 120

atagacagaa gcccggccag tcccctaagc tgctgatcta caaagtgagt aataggttct 180

caggagtccc agaccggttt tccggcagcg gatctgggac cgatttcaca ctgaaaatct 240

ctagggtgga ggccgaagac ctgggcgtct acttttgtag tcagagcact cacgtccccct 300

tcaccttcgg cagcggaaca aaactggaaa tcaagcgcgc tgatgccgcc cctaccgtga 360

gcatcttccc ccccagcagc gagcagctga ccagcggcgg agccagcgtg gtgtgcttcc 420

tgaacaactt ctaccccaag gacatcaacg tgaagtggaa gatcgacggc agcgagcggc 480

agaacggcgt gctgaacagc tggaccgacc aggacagcaa ggactccacc tacagcatga 540

gcagcaccct gaccctgacc aaggacgagt acgagcggca caacagctac acctgcgagg 600

ccacccacaa gaccagcacc agccccatcg tgaagagctt caaccggaac gagtgc 656

<210> 116
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 116
Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly Tyr Ser Trp His
1 5 10

<210> 117
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 117
His Ile His Ser Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 118
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 118
Gly Gly Val Gln Ala Phe Ala Tyr
1 5

<210> 119
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 119
Ser Gly Tyr Ser Trp His
1 5

<210> 120
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 120
His Ile His Ser Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 121
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 121
Gly Gly Val Gln Ala Phe Ala Tyr
1 5

<210> 122
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 122
Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly Tyr
1 5

<210> 123
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 123

His Ser Ser Gly Ser
1 5

<210> 124
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 124
Gly Gly Val Gln Ala Phe Ala Tyr
1 5

<210> 125
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 125
Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly Tyr Ser
1 5

<210> 126
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 126
Ile His Ser Ser Gly Ser Thr
1 5

<210> 127
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 127
Ala Arg Gly Gly Val Gln Ala Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 128
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 128
Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Asp Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Ser Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
20 25 30

Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Trp
35 40 45

Met Ala His Ile His Ser Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

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

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

Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 129
<211> 351
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成聚核苷酸

<400> 129
gatgtgcagc ttcaggagtc aggacctgac ctggtgaaac cttctcagtc actttcactc 60

acctgcactg tcactggcta ctccatcacc agtggttata gctggcactg gatccggcag 120

tttccaggaa acaaactgga gtggatggcc cacatccact ccagtggtag cactaactac 180

aacccatctc tcaaaagtcg catctctatc attcgagaca catccaagaa cctgttcttc 240

ctgcagttga attctgtgac tactgaggac acagccacat attactgtgc aagaggggggg 300

gtacaggcct ttgcttactg gggccaaggg actctggtca ctgtctctgc a 351

<210> 130
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 130
Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Asp Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Ser Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
20 25 30

Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Trp
35 40 45

Met Ala His Ile His Ser Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

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

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

Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 131
<211> 1341
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成聚核苷酸

<400> 131
gatgtgcagc ttcaggagtc aggacctgac ctggtgaaac cttctcagtc actttcactc 60

acctgcactg tcactggcta ctccatcacc agtggttata gctggcactg gatccggcag 120

tttccaggaa acaaactgga gtggatggcc cacatccact ccagtggtag cactaactac 180

aacccatctc tcaaaagtcg catctctatc attcgagaca catccaagaa cctgttcttc 240

ctgcagttga attctgtgac tactgaggac acagccacat attactgtgc aagaggggag 300

gtacaggcct ttgcttactg gggccaaggg actctggtca ctgtctctgc agctagcacc 360

aagggcccaa gtgtgtttcc cctggccccc agcagcaagt ctacttccgg cggaactgct 420

gccctgggtt gcctggtgaa ggactacttc cccgagcccg tgacagtgtc ctggaactct 480

ggggctctga cttccggcgt gcacaccttc cccgccgtgc tgcagagcag cggcctgtac 540

agcctgagca gcgtggtgac agtgccctcc agctctctgg gaacccagac ctatatctgc 600

aacgtgaacc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagtggagcc caagagctgc 660

gacaagaccc acacctgccc cccctgccca gctccagaac tgctgggagg gccttccgtg 720

ttcctgttcc cccccaagcc caaggacacc ctgatgatca gcaggacccc cgaggtgacc 780

tgcgtggtgg tggacgtgtc ccacgaggac ccagaggtga agttcaactg gtacgtggac 840

ggcgtggagg tgcacaacgc caagaccaag cccagagagg agcagtacaa cagcacctac 900

agggtggtgt ccgtgctgac cgtgctgcac caggactggc tgaacggcaa agaatacaag 960

tgcaaagtct ccaacaaggc cctgccagcc ccaatcgaaa agacaatcag caaggccaag 1020

ggccagccac gggagcccca ggtgtacacc ctgccccccа gccgggagga gatgaccaag 1080

aaccaggtgt ccctgacctg tctggtgaag ggcttctacc ccagcgatat cgccgtggag 1140

tgggagagca acggccagcc cgagaacaac tacaagacca ccccccccagt gctggacagc 1200

gacggcagct tcttcctgta cagcaagctg accgtggaca agtccaggtg gcagcagggc 1260

aacgtgttca gctgcagcgt gatgcacgag gccctgcaca accactacac ccagaagtcc 1320

ctgagcctga gccccggcaa g 1341

<210> 132
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 132
Ser Ala Ser Ser Ser Val Ile Tyr Met His
1 5 10

<210> 133
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 133
Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser
1 5

<210> 134
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 134
Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr
1 5

<210> 135
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 135
Ser Ala Ser Ser Ser Val Ile Tyr Met His
1 5 10

<210> 136
<211> 7

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 136
Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser
1 5

<210> 137
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 137
Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr
1 5

<210> 138
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 138
Ser Ser Ser Val Ile Tyr
1 5

<210> 139
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 139
Asp Thr Ser
1

<210> 140
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 140
Trp Ser Ser Asn Pro Leu
1 5

<210> 141
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 141
Ser Ser Val Ile Tyr
1 5

<210> 142
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 142
Asp Thr Ser
1

<210> 143
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 143
Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr
1 5

<210> 144
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 144
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ile Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr
85 90 95

Phe Gly Ala Gly Thr Thr Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 145
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成聚核苷酸

<400> 145
caaattgtcc tcacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc 60

atgacctgca gtgccagttc aagtgtaatt tacatgcact ggtaccagca gaagtcaggc 120

acctccccca aaagatggat ttatgacaca tccaaactgg cttctggagt ccctgctcgc 180

ttcagtggta gtgggtctgg gacctcttac tctctcacaa tcagcagcat ggaggctgaa 240

gatgctgcca cttattactg ccagcagtgg agtagtaacc cgctcacgtt cggtgctggg 300

accacgttgg agctgaaa 318

<210> 146
<211> 213
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 146
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ile Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr
85 90 95

Phe Gly Ala Gly Thr Thr Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 147
<211> 639
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成聚核苷酸

<400> 147
caaattgtcc tcacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc 60

atgacctgca gtgccagttc aagtgtaatt tacatgcact ggtaccagca gaagtcaggc 120

acctccccca aaagatggat ttatgacaca tccaaactgg cttctggagt ccctgctcgc 180

ttcagtggta gtgggtctgg gacctcttac tctctcacaa tcagcagcat ggaggctgaa 240

gatgctgcca cttattactg ccagcagtgg agtagtaacc cgctcacgtt cggtgctggg 300

accacgttgg agctgaaacg tacggtggcc gctcccagcg tgttcatctt cccccccagc 360

gacgagcagc tgaagagtgg caccgccagc gtggtgtgcc tgctgaacaa cttctacccc 420

cgggaggcca aggtgcagtg gaaggtggac aacgccctgc agagcggcaa cagccaggag 480

agcgtcaccg agcaggacag caaggactcc acctacagcc tgagcagcac cctgaccctg 540

agcaaggccg actacgagaa gcataaggtg tacgcctgcg aggtgaccca ccagggcctg 600

tccagccccg tgaccaagag cttcaacagg ggcgagtgc 639

<210> 148
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 148
Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Ala Met Ser
1 5 10

<210> 149
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 149
Thr Ile Ser Asp Gly Gly Ser Tyr Ser Tyr Tyr Pro Asp Asn Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 150
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 150
Arg Gly Ser Arg Tyr Glu Glu Tyr Tyr Val Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 151
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 151
Thr Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 152
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 152
Thr Ile Ser Asp Gly Gly Ser Tyr Ser Tyr Tyr Pro Asp Asn Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 153
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 153
Arg Gly Ser Arg Tyr Glu Glu Tyr Tyr Val Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 154
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 154
Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
1 5

<210> 155
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 155
Ser Asp Gly Gly Ser Tyr
1 5

<210> 156
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 156
Arg Gly Ser Arg Tyr Glu Glu Tyr Tyr Val Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 157
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 157
Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Ala
1 5

<210> 158
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 158
Ile Ser Asp Gly Gly Ser Tyr Ser
1 5

<210> 159
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 159
Ala Arg Arg Gly Ser Arg Tyr Glu Glu Tyr Tyr Val Met Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 160
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 160
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Arg Arg Gly Ser Arg Tyr Glu Glu Tyr Tyr Val Met Asp Tyr Trp
100 105 110

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

<210> 161
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成聚核苷酸

<400> 161
gaagtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttagtgaagc ctggagggtc cctgaaactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt acctatgcca tgtcttgggt tcgccagact 120

ccggaaaaga ggctggagtg ggtcgcaacc attagtgatg gtggtagtta ttcgtactat 180

ccagacaatg taaagggccg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa caacctatac 240

ctgcaaatga gccatctgaa gtctgaggac acagccatgt attactgtgc aagacgaggt 300

agtaggtacg aagagtacta tgttatggac tactggggtc aaggaacctc agtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 162
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 162
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

```
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
            20                  25                  30

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

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

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

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

Ala Arg Arg Gly Ser Arg Tyr Glu Glu Tyr Tyr Val Met Asp Tyr Trp
            100                 105                 110

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
        115                 120                 125

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

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145                 150                 155                 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
                165                 170                 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
            180                 185                 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
        195                 200                 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
    210                 215                 220
```

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro Gly Lys
450

<210> 163
<211> 1356
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成聚核苷酸

<400> 163
gaagtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttagtgaagc ctggagggtc cctgaaactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt acctatgcca tgtcttgggt tcgccagact 120

ccggaaaaga ggctggagtg ggtcgcaacc attagtgatg gtggtagtta ttcgtactat 180

ccagacaatg taaagggccg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa caacctatac 240

ctgcaaatga gccatctgaa gtctgaggac acagccatgt attactgtgc aagacgaggt 300

agtaggtacg aagagtacta tgttatggac tactggggtc aaggaacctc agtcaccgtc 360

tcctcagcta gcaccaaggg cccaagtgtg tttcccctgg cccccagcag caagtctact 420

tccggcggaa ctgctgccct gggttgcctg gtgaaggact acttccccga gcccgtgaca 480

gtgtcctgga actctggggc tctgacttcc ggcgtgcaca ccttccccgc cgtgctgcag 540

agcagcggcc tgtacagcct gagcagcgtg gtgacagtgc cctccagctc tctgggaacc 600

cagacctata tctgcaacgt gaaccacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagagagtg 660

gagcccaaga gctgcgacaa gacccacacc tgccccccct gcccagctcc agaactgctg 720

ggagggcctt ccgtgttcct gttccccccc aagcccaagg acaccctgat gatcagcagg 780

acccccgagg tgacctgcgt ggtggtggac gtgtcccacg aggacccaga ggtgaagttc 840

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcac aacgccaaga ccaagcccag agaggagcag 900

tacaacagca cctacagggt ggtgtccgtg ctgaccgtgc tgcaccagga ctggctgaac 960

ggcaaagaat acaagtgcaa agtctccaac aaggccctgc cagccccaat cgaaaagaca 1020

atcagcaagg ccaagggcca gccacgggag ccccaggtgt acaccctgcc ccccagccgg 1080

gaggagatga ccaagaacca ggtgtccctg acctgtctgg tgaagggctt ctaccccagc 1140

gatatcgccg tggagtggga gagcaacggc cagcccgaga acaactacaa gaccaccccc 1200

ccagtgctgg acagcgacgg cagcttcttc ctgtacagca agctgaccgt ggacaagtcc 1260

aggtggcagc agggcaacgt gttcagctgc agcgtgatgc acgaggccct gcacaaccac 1320

tacacccaga agtccctgag cctgagcccc ggcaag 1356

<210> 164
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 164
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Asn Leu His
1 5 10

<210> 165
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 165
Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser
1 5

<210> 166
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 166
Gln Gln Ser Asn Ser Trp Leu Thr
1 5

<210> 167
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 167
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Asn Leu His
1 5 10

<210> 168
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 168
Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser
1 5

<210> 169
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 169
Gln Gln Ser Asn Ser Trp Leu Thr
1 5

<210> 170
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 170
Ser Gln Ser Ile Ser Asn Asn
1 5

<210> 171
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 171
Tyr Ala Ser
1

<210> 172
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 172
Ser Asn Ser Trp Leu
1 5

<210> 173
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 173
Gln Ser Ile Ser Asn Asn
1 5

<210> 174
<211> 3

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 174
Tyr Ala Ser
1

<210> 175
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 175
Gln Gln Ser Asn Ser Trp Leu Thr
1 5

<210> 176
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 176
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Asp Ser Val Ser Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Asn
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser His Glu Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Thr

65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Asn Ser Trp Leu Thr
85 90 95

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Gly Leu Lys
100 105

<210> 177
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成聚核苷酸

<400> 177
gatattgtgc taactcagtc tccagccacc ctgtctgtga ctccaggaga tagcgtcagt 60

ctttcctgca gggccagcca aagtattagc aacaacctac actggtatca acagaaatca 120

catgagtctc caaaacttct catcaagtat gcttcccagt ccatctctgg gatcccctcc 180

aggttcagtg gcagtggatc agggacagat ttcactctca gtatcaacag tgtggagact 240

gaagattttg gaatgtattt ctgtcaacag agtaacagct ggctcacgtt cggtgctggg 300

accaagctgg ggctgaaa 318

<210> 178
<211> 213
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 178
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Asp Ser Val Ser Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Asn
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser His Glu Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Gly Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Asn Ser Trp Leu Thr
85 90 95

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Gly Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 179
<211> 639

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成聚核苷酸

<400> 179
gatattgtgc taactcagtc tccagccacc ctgtctgtga ctccaggaga tagcgtcagt 60

ctttcctgca gggccagcca aagtattagc aacaacctac actggtatca acagaaatca 120

catgagtctc caaaacttct catcaagtat gcttcccagt ccatctctgg gatcccctcc 180

aggttcagtg gcagtggatc agggacagat ttcactctca gtatcaacag tgtggagact 240

gaagattttg gaatgtattt ctgtcaacag agtaacagct ggctcacgtt cggtgctggg 300

accaagctgg ggctgaaacg tacggtggcc gctcccagcg tgttcatctt ccccccccagc 360

gacgagcagc tgaagagtgg caccgccagc gtggtgtgcc tgctgaacaa cttctacccc 420

cgggaggcca aggtgcagtg gaaggtggac aacgccctgc agagcggcaa cagccaggag 480

agcgtcaccg agcaggacag caaggactcc acctacagcc tgagcagcac cctgaccctg 540

agcaaggccg actacgagaa gcataaggtg tacgcctgcg aggtgaccca ccagggcctg 600

tccagccccg tgaccaagag cttcaacagg ggcgagtgc 639

<210> 180
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 180
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser
1 5 10

<210> 181
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 181
Thr Ile Ser Ser Gly Gly Ser Phe Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 182
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 182
Arg Ala Ser Thr Val Val Gly Thr Asp Phe Asp Val
1 5 10

<210> 183
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 183
Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 184
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 184
Thr Ile Ser Ser Gly Gly Ser Phe Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 185
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 185
Arg Ala Ser Thr Val Val Gly Thr Asp Phe Asp Val
1 5 10

<210> 186
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 186
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
1 5

<210> 187
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 187
Ser Ser Gly Gly Ser Phe
1 5

<210> 188
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 188
Arg Ala Ser Thr Val Val Gly Thr Asp Phe Asp Val
1 5 10

<210> 189
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 189
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5

<210> 190
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 190
Ile Ser Ser Gly Gly Ser Phe Thr
1 5

<210> 191
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 191
Ala Arg Arg Ala Ser Thr Val Val Gly Thr Asp Phe Asp Val
1 5 10

<210> 192
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 192

```
Glu Val Met Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1               5                  10                  15

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

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

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

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

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

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

Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 193
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成聚核苷酸

<400> 193

```
gaagtgatgc tggtggagtc tgggggaggc ttagtgaagc ctggagggtc cctgaaactc       60

tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt agctatgcca tgtcttggat tcgccagact      120

ccggagaaga gactggagtg ggtcgcaacc atcagtagtg gtggtagttt cacctactat      180
```

ccagacagtg tgaaggggcg attcaccatt tctagagaca atgtcaagaa caccctgtac 240

ctgcaaatga gcagtctgag gtctgaagac acggccatgt attactgtgc aagacgggct 300

tctacggtag taggtacgga cttcgatgtc tggggcgcag ggaccacggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 194
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 194

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

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

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

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

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

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

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

Ala	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser
			115					120					125		

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

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 195
<211> 1353
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成聚核苷酸

<400> 195
gaagtgatgc tggtggagtc tgggggaggc ttagtgaagc ctggagggtc cctgaaactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt agctatgcca tgtcttggat tcgccagact 120

ccggagaaga gactggagtg ggtcgcaacc atcagtagtg gtggtagttt cacctactat 180

ccagacagtg tgaaggggcg attcaccatt tctagagaca atgtcaagaa caccctgtac 240

ctgcaaatga gcagtctgag gtctgaagac acggccatgt attactgtgc aagacgggct 300

tctacggtag taggtacgga cttcgatgtc tggggcgcag ggaccacggt caccgtctcc 360

tcagctagca ccaagggccc aagtgtgttt cccctggccc ccagcagcaa gtctacttcc 420

ggcggaactg ctgccctggg ttgcctggtg aaggactact tccccgagcc cgtgacagtg 480

tcctggaact ctggggctct gacttccggc gtgcacacct tccccgccgt gctgcagagc 540

agcggcctgt acagcctgag cagcgtggtg acagtgccct ccagctctct gggaacccag 600

acctatatct gcaacgtgaa ccacaagccc agcaacacca aggtggacaa gagagtggag 660

cccaagagct gcgacaagac ccacacctgc cccccctgcc cagctccaga actgctggga 720

gggccttccg tgttcctgtt ccccccccaag cccaaggaca ccctgatgat cagcaggacc 780

cccgaggtga cctgcgtggt ggtggacgtg tcccacgagg acccagaggt gaagttcaac 840

tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcacaac gccaagacca agcccagaga ggagcagtac 900

aacagcacct acagggtggt gtccgtgctg accgtgctgc accaggactg gctgaacggc 960

aaagaataca agtgcaaagt ctccaacaag gccctgccag ccccaatcga aaagacaatc 1020

agcaaggcca agggccagcc acgggagccc caggtgtaca ccctgccccc cagccgggag 1080

gagatgacca agaaccaggt gtccctgacc tgtctggtga agggcttcta ccccagcgat 1140

atcgccgtgg agtgggagag caacggccag cccgagaaca actacaagac cacccccca 1200

gtgctggaca gcgacggcag cttcttcctg tacagcaagc tgaccgtgga caagtccagg 1260

tggcagcagg gcaacgtgtt cagctgcagc gtgatgcacg aggccctgca caaccactac 1320

acccagaagt ccctgagcct gagccccggc aag 1353

<210> 196
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 196
Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser Ser Leu Asn

1 5 10

<210> 197
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 197
Ala Thr Ser Ser Leu Asp Ser
1 5

<210> 198
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 198
Leu Gln Tyr Ala Ser Ser Pro Pro Thr
1 5

<210> 199
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 199
Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser Ser Leu Asn
1 5 10

<210> 200
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 200
Ala Thr Ser Ser Leu Asp Ser
1 5

<210> 201
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 201
Leu Gln Tyr Ala Ser Ser Pro Pro Thr
1 5

<210> 202
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 202
Ser Gln Asp Ile Gly Ser Ser
1 5

<210> 203
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 203
Ala Thr Ser
1

<210> 204
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 204
Tyr Ala Ser Ser Pro Pro
1 5

<210> 205
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 205
Gln Asp Ile Gly Ser Ser
1 5

<210> 206
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 206
Ala Thr Ser
1

<210> 207
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 207
Leu Gln Tyr Ala Ser Ser Pro Pro Thr
1 5

<210> 208
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 208
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

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

Leu Asn Trp Leu Gln Gln Glu Pro Asp Gly Thr Ile Lys Arg Leu Ile
35 40 45

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 209
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成聚核苷酸

<400> 209
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ttatctgcct ctctgggaga aagagtcagt 60

ctcacttgtc gggcaagtca ggacattggt agtagcttaa actggcttca gcaggaacca 120

gatggaacta ttaaacgcct gatctatgcc acatccagtt tagattctgg tgtccccaaa 180

aggttcagtg gcagtaggtc tgggtcagat tattctctca ccatcagcag ccttgagtct 240

gaagattttg tagtctatta ctgtctacaa tatgctagtt cgcctccgac gttcggtgga 300

ggcaccaagc tggaaatcaa a 321

<210> 210
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 210

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

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

Leu	Asn	Trp	Leu	Gln	Gln	Glu	Pro	Asp	Gly	Thr	Ile	Lys	Arg	Leu	Ile
	35					40					45				

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

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

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

Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala
		100					105					110			

Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly
	115					120					125				

Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala
130					135					140					

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 211
<211> 642
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成聚核苷酸

<400> 211
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ttatctgcct ctctgggaga aagagtcagt 60

ctcacttgtc gggcaagtca ggacattggt agtagcttaa actggcttca gcaggaacca 120

gatggaacta ttaaacgcct gatctatgcc acatccagtt tagattctgg tgtccccaaa 180

aggttcagtg gcagtaggtc tgggtcagat tattctctca ccatcagcag ccttgagtct 240

gaagattttg tagtctatta ctgtctacaa tatgctagtt cgcctccgac gttcggtgga 300

ggcaccaagc tggaaatcaa acgtacggtg gccgctccca gcgtgttcat cttcccccc 360

agcgacgagc agctgaagag tggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac 420

ccccgggagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480

gagagcgtca ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540

ctgagcaagg ccgactacga gaagcataag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagggc 600

ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac aggggcgagt gc 642

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

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 212
Gly Phe Thr Phe Ser Asn Phe Ala Met Ser
1 5 10

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

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 213
Thr Ile Ser Thr Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 214
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 214
Arg Gly Tyr Asp Gly Val Asp Lys
1 5

<210> 215
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 215
Ser Asn Phe Ala Met Ser
1 5

<210> 216
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 216
Thr Ile Ser Thr Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 217
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 217
Arg Gly Tyr Asp Gly Val Asp Lys
1 5

<210> 218
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 218
Gly Phe Thr Phe Ser Asn Phe
1 5

<210> 219
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 219
Ser Thr Gly Gly Thr Tyr
1 5

<210> 220
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 220
Arg Gly Tyr Asp Gly Val Asp Lys
1 5

<210> 221
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 221
Gly Phe Thr Phe Ser Asn Phe Ala
1 5

<210> 222
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 222
Ile Ser Thr Gly Gly Thr Tyr Thr

1 5

<210> 223
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 223
Thr Arg Arg Gly Tyr Asp Gly Val Asp Lys
1 5 10

<210> 224
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 224
Glu Val His Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 225
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成聚核苷酸

<400> 225
gaagtgcatc tggtggagtc tgggggaggc ttagtgaagc ctggagggtc cctgaaactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt aactttgcca tgtcttgggt tcgccagact 120

ccggagaaga gactggagtg ggtcgcaacc attagtactg gtggtactta cacctactat 180

ccagacagtg tgaagggtcg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa aaccctgtac 240

ctgcaaatga gcagtctgag gtctgaggac acggccatgt attactgtac aagacggggg 300

tacgacggcg tggacaaatg gggccaaggc accactctca cagtctcctc a 351

<210> 226
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 226
Glu Val His Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
        115                 120                 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
    130                 135                 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145                 150                 155                 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
                165                 170                 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
            180                 185                 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
        195                 200                 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
    210                 215                 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255
```

```
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
    290                 295                 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
        355                 360                 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
    370                 375                 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385                 390                 395                 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
                405                 410                 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
            420                 425                 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 227
<211> 1341
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成聚核苷酸

<400> 227
gaagtgcatc tggtggagtc tgggggaggc ttagtgaagc ctggagggtc cctgaaactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt aactttgcca tgtcttgggt tcgccagact 120

ccggagaaga gactggagtg ggtcgcaacc attagtactg gtggtactta cacctactat 180

ccagacagtg tgaagggtcg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa aaccctgtac 240

ctgcaaatga gcagtctgag gtctgaggac acggccatgt attactgtac aagacggggg 300

tacgacggcg tggacaaatg gggccaaggc accactctca cagtctcctc agctagcacc 360

aagggcccaa gtgtgtttcc cctggccccc agcagcaagt ctacttccgg cggaactgct 420

gccctgggtt gcctggtgaa ggactacttc cccgagcccg tgacagtgtc ctggaactct 480

ggggctctga cttccggcgt gcacaccttc cccgccgtgc tgcagagcag cggcctgtac 540

agcctgagca gcgtggtgac agtgccctcc agctctctgg gaacccagac ctatatctgc 600

aacgtgaacc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagtggagcc caagagctgc 660

gacaagaccc acacctgccc cccctgccca gctccagaac tgctgggagg gccttccgtg 720

ttcctgttcc cccccaagcc caaggacacc ctgatgatca gcaggacccc cgaggtgacc 780

tgcgtggtgg tggacgtgtc ccacgaggac ccagaggtga agttcaactg gtacgtggac 840

ggcgtggagg tgcacaacgc caagaccaag cccagagagg agcagtacaa cagcacctac 900

agggtggtgt ccgtgctgac cgtgctgcac caggactggc tgaacggcaa agaatacaag 960

tgcaaagtct ccaacaaggc cctgccagcc ccaatcgaaa agacaatcag caaggccaag 1020

ggccagccac gggagcccca ggtgtacacc ctgccccccca gccgggagga gatgaccaag 1080

aaccaggtgt ccctgacctg tctggtgaag ggcttctacc ccagcgatat cgccgtggag 1140

tgggagagca acggccagcc cgagaacaac tacaagacca ccccccccagt gctggacagc 1200

gacggcagct tcttcctgta cagcaagctg accgtggaca agtccaggtg gcagcagggc 1260

aacgtgttca gctgcagcgt gatgcacgag gccctgcaca accactacac ccagaagtcc 1320

ctgagcctga gccccggcaa g 1341

<210> 228
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 228
Lys Ser Gly Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn
1 5 10 15

<210> 229
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 229
Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser
1 5

<210> 230
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 230
Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Gln Thr
1 5

<210> 231
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 231
Lys Ser Gly Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn
1 5 10 15

<210> 232
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 232
Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser
1 5

<210> 233
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 233
Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Gln Thr
1 5

<210> 234
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 234
Gly Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Gly Lys Thr Tyr
1 5 10

<210> 235
<211> 3
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 235
Leu Val Ser
1

<210> 236
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 236
Gly Thr His Phe Pro Gln
1 5

<210> 237
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 237
Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Gly Lys Thr Tyr
1 5 10

<210> 238
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 238
Leu Val Ser
1

<210> 239

<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 239
Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Gln Thr
1 5

<210> 240
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 240
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Thr Leu Ser Val Thr Ile Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Gly Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly
85 90 95

Thr His Phe Pro Gln Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 241

<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成聚核苷酸

<400> 241
gatgttgtga tgacccagac tccactcact ttgtcggtta ccattggaca accagcctcc 60

atctcttgca agtcaggtca gagcctctta gatagtgatg gaaagacata tttgaattgg 120

tttttacaga ggccaggcca gtctccaaag cgcctaatct atctggtgtc taaactggac 180

tctggagtcc ctgacaggtt cactggcagt ggatcaggga cagatttcac actgaaaatc 240

agcagagtgg aggctgagga tttgggagtt tattattgct ggcaaggtac acattttcct 300

cagacgttcg gtggaggcac caagctggaa atcaaa 336

<210> 242
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 242
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Thr Leu Ser Val Thr Ile Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Gly Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly
85 90 95

Thr His Phe Pro Gln Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 243
<211> 657
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成聚核苷酸

<400> 243
gatgttgtga tgacccagac tccactcact ttgtcggtta ccattggaca accagcctcc 60

atctcttgca agtcaggtca gagcctctta gatagtgatg gaaagacata tttgaattgg 120

tttttacaga ggccaggcca gtctccaaag cgcctaatct atctggtgtc taaactggac 180

tctggagtcc ctgacaggtt cactggcagt ggatcaggga cagatttcac actgaaaatc 240

agcagagtgg aggctgagga tttgggagtt tattattgct ggcaaggtac acattttcct 300

cagacgttcg gtggaggcac caagctggaa atcaaacgta cggtggccgc tcccagcgtg 360

ttcatcttcc cccccagcga cgagcagctg aagagtggca ccgccagcgt ggtgtgcctg 420

ctgaacaact tctacccccg ggaggccaag gtgcagtgga aggtggacaa cgccctgcag 480

agcggcaaca gccaggagag cgtcaccgag caggacagca aggactccac ctacagcctg 540

agcagcaccc tgaccctgag caaggccgac tacgagaagc ataaggtgta cgcctgcgag 600

gtgacccacc agggcctgtc cagccccgtg accaagagct tcaacagggg cgagtgc 657

<210> 244
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 244
Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly Tyr Ser Trp His
1 5 10

<210> 245
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 245
His Ile His Ser Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 246
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 246
Gly Gly Val Gln Ala Phe Ala Tyr
1 5

<210> 247
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 247
Ser Gly Tyr Ser Trp His
1 5

<210> 248
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 248
His Ile His Ser Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 249
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 249
Gly Gly Val Gln Ala Phe Ala Tyr
1 5

<210> 250
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 250
Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly Tyr
1 5

<210> 251
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 251
His Ser Ser Gly Ser
1 5

<210> 252
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 252
Gly Gly Val Gln Ala Phe Ala Tyr
1 5

<210> 253
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 253
Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly Tyr Ser
1 5

<210> 254
<211> 7

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 254
Ile His Ser Ser Gly Ser Thr
1 5

<210> 255
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 255
Ala Arg Gly Gly Val Gln Ala Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 256
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 256
Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Asp Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Ser Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
20 25 30

Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Trp
35 40 45

Met Ala His Ile His Ser Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

65 70 75 80

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

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

Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 257
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成聚核苷酸

<400> 257
gatgtgcagc ttcaggagtc aggacctgac ctggtgaaac cttctcagtc actttcactc 60

acctgcactg tcactggcta ctccatcacc agtggttata gctggcactg gatccggcag 120

tttccaggaa acaaactgga gtggatggcc cacatccact ccagtggtag cactaactac 180

aacccatctc tcaaaagtcg catctctatc attcgagaca catccaagaa cctgttcttc 240

ctgcagttga attctgtgac tactgaggac acagccacat attactgtgc aagaggggggg 300

gtacaggcct ttgcttactg gggccaaggg actctggtca ctgtctctgc a 351

<210> 258
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 258
Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Asp Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Ser Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
20 25 30

Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Trp
35 40 45

Met Ala His Ile His Ser Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

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

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

Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Cys Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Cys Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 259
<211> 1341
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成聚核苷酸

<400> 259
gatgtgcagc ttcaggagtc aggacctgac ctggtgaaac cttctcagtc actttcactc 60

acctgcactg tcactggcta ctccatcacc agtggttata gctggcactg gatccggcag 120

tttccaggaa acaaactgga gtggatggcc cacatccact ccagtggtag cactaactac 180

aacccatctc tcaaaagtcg catctctatc attcgagaca catccaagaa cctgttcttc 240

ctgcagttga attctgtgac tactgaggac acagccacat attactgtgc aagaggggggg 300

gtacaggcct ttgcttactg gggccaaggg actctggtca ctgtctctgc agctagcacc 360

aagggcccaa gtgtgtttcc cctggccccc agcagcaagt ctacttccgg cggaactgct 420

gccctgggtt gcctggtgaa ggactacttc ccctgtcccg tgacagtgtc ctggaactct 480

ggggctctga cttccggcgt gcacaccttc cccgccgtgc tgcagagcag cggcctgtac 540

agcctgagca gcgtggtgac agtgccctcc agctctctgg gaacccagac ctatatctgc 600

aacgtgaacc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagtggagcc caagagctgc 660

gacaagaccc acacctgccc cccctgccca gctccagaac tgctgggagg gccttccgtg 720

ttcctgttcc cccccaagcc caaggacacc ctgatgatca gcaggacccc cgaggtgacc 780

tgcgtggtgg tggacgtgtc ccacgaggac ccagaggtga agttcaactg gtacgtggac 840

ggcgtggagg tgcacaacgc caagaccaag cccagagagg agcagtacaa cagcacctac 900

agggtggtgt ccgtgctgac cgtgctgcac caggactggc tgaacggcaa agaatacaag 960

tgcaaagtct ccaacaaggc cctgccagcc ccaatcgaaa agacaatcag caaggccaag 1020

ggccagccac gggagcccca ggtgtacacc ctgcccccca gccgggagga gatgaccaag 1080

aaccaggtgt ccctgacctg tctggtgaag ggcttctacc cctgtgatat cgccgtggag 1140

tgggagagca acggccagcc cgagaacaac tacaagacca ccccccccagt gctggacagc 1200

gacggcagct tcttcctgta cagcaagctg accgtggaca agtccaggtg gcagcagggc 1260

aacgtgttca gctgcagcgt gatgcacgag gccctgcaca accactacac ccagaagtcc 1320

ctgagcctga gccccggcaa g 1341

<210> 260
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 260
Ser Ala Ser Ser Ser Val Ile Tyr Met His
1 5 10

<210> 261
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 261
Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser
1 5

<210> 262
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 262
Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr

1 5

<210> 263
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 263
Ser Ala Ser Ser Ser Val Ile Tyr Met His
1 5 10

<210> 264
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 264
Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser
1 5

<210> 265
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 265
Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr
1 5

<210> 266
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 266
Ser Ser Ser Val Ile Tyr
1 5

<210> 267
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 267
Asp Thr Ser
1

<210> 268
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 268
Trp Ser Ser Asn Pro Leu
1 5

<210> 269
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 269
Ser Ser Val Ile Tyr
1 5

<210> 270
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 270
Asp Thr Ser
1

<210> 271
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 271
Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr
1 5

<210> 272
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 272
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ile Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr

85 90 95

Phe Gly Ala Gly Thr Thr Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 273
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成聚核苷酸

<400> 273
caaattgtcc tcacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc 60

atgacctgca gtgccagttc aagtgtaatt tacatgcact ggtaccagca gaagtcaggc 120

acctccccca aaagatggat ttatgacaca tccaaactgg cttctggagt ccctgctcgc 180

ttcagtggta gtgggtctgg gacctcttac tctctcacaa tcagcagcat ggaggctgaa 240

gatgctgcca cttattactg ccagcagtgg agtagtaacc cgctcacgtt cggtgctggg 300

accacgttgg agctgaaa 318

<210> 274
<211> 213
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 274
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ile Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr
85 90 95

Phe Gly Ala Gly Thr Thr Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 275
<211> 639
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成聚核苷酸

<400> 275
caaattgtcc tcacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc 60

atgacctgca gtgccagttc aagtgtaatt tacatgcact ggtaccagca gaagtcaggc 120

acctccccca aaagatggat ttatgacaca tccaaactgg cttctggagt ccctgctcgc 180

ttcagtggta gtgggtctgg gacctcttac tctctcacaa tcagcagcat ggaggctgaa 240

gatgctgcca cttattactg ccagcagtgg agtagtaacc cgctcacgtt cggtgctggg 300

accacgttgg agctgaaacg tacggtggcc gctcccagcg tgttcatctt cccccccagc 360

gacgagcagc tgaagagtgg caccgccagc gtggtgtgcc tgctgaacaa cttctacccc 420

cgggaggcca aggtgcagtg gaaggtggac aacgccctgc agagcggcaa cagccaggag 480

agcgtcaccg agcaggacag caaggactcc acctacagcc tgagcagcac cctgaccctg 540

agcaaggccg actacgagaa gcataaggtg tacgcctgcg aggtgaccca ccagggcctg 600

tccagccccg tgaccaagag cttcaacagg ggcgagtgc 639

<210> 276
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 276
Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly Tyr Ser Trp His
1 5 10

<210> 277
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 277
His Ile His Ser Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 278
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 278
Gly Gly Val Gln Ala Phe Ala Tyr
1 5

<210> 279
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 279
Ser Gly Tyr Ser Trp His
1 5

<210> 280
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 280
His Ile His Ser Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 281
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 281

Gly Gly Val Gln Ala Phe Ala Tyr
1 5

<210> 282
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 282
Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly Tyr
1 5

<210> 283
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 283
His Ser Ser Gly Ser
1 5

<210> 284
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 284
Gly Gly Val Gln Ala Phe Ala Tyr
1 5

<210> 285
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 285
Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly Tyr Ser
1 5

<210> 286
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 286
Ile His Ser Ser Gly Ser Thr
1 5

<210> 287
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 287
Ala Arg Gly Gly Val Gln Ala Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 288
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 288
Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
20 25 30

Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Met Ala His Ile His Ser Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 289
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成聚核苷酸

<400> 289
gacgtgcagc tgcaggaatc tggccctggc ctggtgaaac cctcccagac cctgtccctg 60

acctgcaccg tgtccggcta ctccatcacc tccggctaca gctggcactg gatccggcag 120

caccccggca agggcctgga atggatggcc cacatccact cctccggctc caccaactac 180

aaccccagcc tgaagtccag aatcaccatc agccgggaca cctccaagaa ccagttctcc 240

ctgaagctgt cctccgtgac cgccgctgac accgccgtgt actactgtgc cagaggcggc 300

gtgcaggcct tcgcttattg gggccagggc accctggtga cagtgtcctc c 351

<210> 290
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 290

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
            20                  25                  30

Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

Met Ala His Ile His Ser Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

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

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

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
        115                 120                 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
    130                 135                 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Cys Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145                 150                 155                 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
                165                 170                 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
            180                 185                 190
```

```
Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
        195                 200                 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
    210                 215                 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala Val Ser His Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
    290                 295                 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Ala Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
        355                 360                 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Cys Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
    370                 375                 380
```

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 291
<211> 1341
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成聚核苷酸

<400> 291
gacgtgcagc tgcaggaatc tggccctggc ctggtgaaac cctcccagac cctgtccctg 60

acctgcaccg tgtccggcta ctccatcacc tccggctaca gctggcactg gatccggcag 120

caccccggca agggcctgga atggatggcc cacatccact cctccggctc caccaactac 180

aaccccagcc tgaagtccag aatcaccatc agccgggaca cctccaagaa ccagttctcc 240

ctgaagctgt cctccgtgac cgccgctgac accgccgtgt actactgtgc cagaggcggc 300

gtgcaggcct tcgcttattg gggccagggc accctggtga cagtgtcctc cgctagcacc 360

aagggcccaa gtgtgtttcc cctggccccc agcagcaagt ctacttccgg cggaactgct 420

gccctgggtt gcctggtgaa ggactacttc ccctgtcccg tgacagtgtc ctggaactct 480

ggggctctga cttccggcgt gcacaccttc ccgccgtgc tgcagagcag cggcctgtac 540

agcctgagca gcgtggtgac agtgccctcc agctctctgg gaacccagac ctatatctgc 600

aacgtgaacc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagtggagcc caagagctgc 660

gacaagaccc acacctgccc cccctgccca gctccagaac tgctgggagg gccttccgtg 720

ttcctgttcc cccccaagcc caaggacacc ctgatgatca gcaggacccc cgaggtgacc 780

tgcgtggtgg tggccgtgtc ccacgaggac ccagaggtga agttcaactg gtacgtggac 840

ggcgtggagg tgcacaacgc caagaccaag cccagagagg agcagtacaa cagcacctac 900

agggtggtgt ccgtgctgac cgtgctgcac caggactggc tgaacggcaa agaatacaag 960

tgcaaagtct ccaacaaggc cctggctgcc ccaatcgaaa agacaatcag caaggccaag 1020

ggccagccac gggagcccca ggtgtacacc ctgccccccа gccgggagga gatgaccaag 1080

aaccaggtgt ccctgacctg tctggtgaag ggcttctacc cctgtgatat cgccgtggag 1140

tgggagagca acggccagcc cgagaacaac tacaagacca ccccccccagt gctggacagc 1200

gacggcagct tcttcctgta cagcaagctg accgtggaca agtccaggtg gcagcagggc 1260

aacgtgttca gctgcagcgt gatgcacgag gccctgcaca accactacac ccagaagtcc 1320

ctgagcctga gccccggcaa g 1341

<210> 292
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 292
Ser Ala Ser Ser Ser Val Ile Tyr Met His
1 5 10

<210> 293
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 293
Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser
1 5

<210> 294
<211> 9

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 294
Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr
1 5

<210> 295
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 295
Ser Ala Ser Ser Ser Val Ile Tyr Met His
1 5 10

<210> 296
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 296
Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser
1 5

<210> 297
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 297
Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr
1 5

<210> 298
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 298
Ser Ser Ser Val Ile Tyr
1 5

<210> 299
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 299
Asp Thr Ser
1

<210> 300
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 300
Trp Ser Ser Asn Pro Leu
1 5

<210> 301
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 301
Ser Ser Val Ile Tyr
1 5

<210> 302
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 302
Asp Thr Ser
1

<210> 303
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 303
Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr
1 5

<210> 304
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 304
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Met Ser Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ile Tyr Met
20 25 30

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

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Pro Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr
85 90 95

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

<210> 305
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成聚核苷酸

<400> 305
gagatcgtgc tgacccagtc ccctgccacc ctgtctgcta gccctggcga gcgcgtgaca 60

atgtcctgct ccgcctcctc ctccgtgatc tacatgcact ggtatcagca gaagcccggc 120

caggcccctc ggcggtggat ctacgatacc tccaagctgg cctccggcgt gcccgccaga 180

ttctccggct ctggctctgg caccgactac accctgacca tctccagcat ggaacccgag 240

gacgccgccg tgtactactg ccagcagtgg tcctccaacc ccctgacctt cggccagggc 300

accaagctgg aaatcaag 318

<210> 306
<211> 213
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 306
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

```
Glu Arg Val Thr Met Ser Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ile Tyr Met
            20                  25                  30

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

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Pro Glu
65                  70                  75                  80

Asp Ala Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr
                85                  90                  95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
            100                 105                 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
        115                 120                 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
    130                 135                 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145                 150                 155                 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
                165                 170                 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
            180                 185                 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
        195                 200                 205

Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 307
<211> 639
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成聚核苷酸

<400> 307
gagatcgtgc tgacccagtc ccctgccacc ctgtctgcta gccctggcga gcgcgtgaca 60

atgtcctgct ccgcctcctc ctccgtgatc tacatgcact ggtatcagca gaagccccggc 120

caggcccctc ggcggtggat ctacgatacc tccaagctgg cctccggcgt gcccgccaga 180

ttctccggct ctggctctgg caccgactac accctgacca tctccagcat ggaacccgag 240

gacgccgccg tgtactactg ccagcagtgg tcctccaacc ccctgacctt cggccagggc 300

accaagctgg aaatcaagcg tacggtggcc gctcccagcg tgttcatctt cccccccagc 360

gacgagcagc tgaagagtgg caccgccagc gtggtgtgcc tgctgaacaa cttctacccc 420

cgggaggcca aggtgcagtg gaaggtggac aacgccctgc agagcggcaa cagccaggag 480

agcgtcaccg agcaggacag caaggactcc acctacagcc tgagcagcac cctgaccctg 540

agcaaggccg actacgagaa gcataaggtg tacgcctgcg aggtgaccca ccagggcctg 600

tccagccccg tgaccaagag cttcaacagg ggcgagtgc 639

<210> 308
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 308
Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Ala Met Ser
1 5 10

<210> 309
<211> 17
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 309
Thr Ile Ser Asp Ala Gly Ser Tyr Ser Tyr Tyr Pro Asp Asn Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 310
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 310
Arg Gly Ser Arg Tyr Glu Glu Tyr Tyr Val Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 311
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 311
Thr Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 312
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 312
Thr Ile Ser Asp Ala Gly Ser Tyr Ser Tyr Tyr Pro Asp Asn Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 313
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 313
Arg Gly Ser Arg Tyr Glu Glu Tyr Tyr Val Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 314
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 314
Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
1 5

<210> 315
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 315
Ser Asp Ala Gly Ser Tyr
1 5

<210> 316
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 316
Arg Gly Ser Arg Tyr Glu Glu Tyr Tyr Val Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 317
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 317
Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Ala
1 5

<210> 318
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 318
Ile Ser Asp Ala Gly Ser Tyr Ser
1 5

<210> 319
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 319
Ala Arg Arg Gly Ser Arg Tyr Glu Glu Tyr Tyr Val Met Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 320
<211> 122

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 320

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Arg Gly Ser Arg Tyr Glu Glu Tyr Tyr Val Met Asp Tyr Trp
            100                 105                 110

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 321
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成聚核苷酸

<400> 321

```
gaagtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttagtgaagc ctggagggtc cctgaaactc       60
```

tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt acctatgcca tgtcttgggt tcgccagact 120

ccggaaaaga ggctggagtg ggtcgcaacc attagtgatg gtggtagtta ttcgtactat 180

ccagacaatg taaagggccg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa caacctatac 240

ctgcaaatga gccatctgaa gtctgaggac acagccatgt attactgtgc aagacgaggt 300

agtaggtacg aagagtacta tgttatggac tactggggtc aaggaacctc agtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 322
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 322

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

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

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

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

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

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

Ala	Arg	Arg	Gly	Ser	Arg	Tyr	Glu	Glu	Tyr	Tyr	Val	Met	Asp	Tyr	Trp
			100					105					110		

```
Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
        115                 120                 125

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

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Cys Pro Val Thr
145                 150                 155                 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
                165                 170                 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
            180                 185                 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
        195                 200                 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
    210                 215                 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225                 230                 235                 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
                245                 250                 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
            260                 265                 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
        275                 280                 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
    290                 295                 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305                 310                 315                 320
```

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Cys Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro Gly Lys
450

<210> 323
<211> 1356
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成聚核苷酸

<400> 323
gaagtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttagtgaagc ctggagggtc cctgaaactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt acctatgcca tgtcttgggt tcgccagact 120

ccggaaaaga ggctggagtg ggtcgcaacc attagtgatg gtggtagtta ttcgtactat 180

ccagacaatg taaagggccg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa caacctatac 240

ctgcaaatga gccatctgaa gtctgaggac acagccatgt attactgtgc aagacgaggt 300

agtaggtacg aagagtacta tgttatggac tactggggtc aaggaacctc agtcaccgtc 360

tcctcagcta gcaccaaggg cccaagtgtg tttcccctgg cccccagcag caagtctact 420

tccggcggaa ctgctgccct gggttgcctg gtgaaggact acttcccctg tcccgtgaca 480

gtgtcctgga actctggggc tctgacttcc ggcgtgcaca ccttccccgc cgtgctgcag 540

agcagcggcc tgtacagcct gagcagcgtg gtgacagtgc cctccagctc tctgggaacc 600

cagacctata tctgcaacgt gaaccacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagagagtg 660

gagcccaaga gctgcgacaa gacccacacc tgccccccct gcccagctcc agaactgctg 720

ggagggcctt ccgtgttcct gttcccccccc aagcccaagg acaccctgat gatcagcagg 780

acccccgagg tgacctgcgt ggtggtggac gtgtcccacg aggacccaga ggtgaagttc 840

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcac aacgccaaga ccaagcccag agaggagcag 900

tacaacagca cctacagggt ggtgtccgtg ctgaccgtgc tgcaccagga ctggctgaac 960

ggcaaagaat acaagtgcaa agtctccaac aaggccctgc cagccccaat cgaaaagaca 1020

atcagcaagg ccaagggcca gccacgggag ccccaggtgt acaccctgcc ccccagccgg 1080

gaggagatga ccaagaacca ggtgtccctg acctgtctgg tgaagggctt ctacccctgt 1140

gatatcgccg tggagtggga gagcaacggc cagcccgaga acaactacaa gaccacccccc 1200

ccagtgctgg acagcgacgg cagcttcttc ctgtacagca agctgaccgt ggacaagtcc 1260

aggtggcagc agggcaacgt gttcagctgc agcgtgatgc acgaggccct gcacaaccac 1320

tacacccaga agtccctgag cctgagcccc ggcaag 1356

<210> 324
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 324
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Asn Leu His
1 5 10

<210> 325
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 325
Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser
1 5

<210> 326
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 326
Gln Gln Ser Ser Ser Trp Leu Thr
1 5

<210> 327
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 327
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Asn Leu His
1 5 10

<210> 328
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 328
Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser
1 5

<210> 329
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 329
Gln Gln Ser Ser Ser Trp Leu Thr
1 5

<210> 330
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 330
Ser Gln Ser Ile Ser Asn Asn
1 5

<210> 331
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 331
Tyr Ala Ser
1

<210> 332
<211> 5

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 332
Ser Ser Ser Trp Leu
1 5

<210> 333
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 333
Gln Ser Ile Ser Asn Asn
1 5

<210> 334
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 334
Tyr Ala Ser
1

<210> 335
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 335
Gln Gln Ser Ser Ser Trp Leu Thr
1 5

<210> 336
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 336

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

Asp Ser Val Ser Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Asn
            20                  25                  30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser His Glu Ser Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

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

Glu Asp Phe Gly Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Asn Ser Trp Leu Thr
                85                  90                  95

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Gly Leu Lys
            100                 105
```

<210> 337
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成聚核苷酸

<400> 337

```
gatattgtgc taactcagtc tccagccacc ctgtctgtga ctccaggaga tagcgtcagt       60

ctttcctgca gggccagcca aagtattagc aacaacctac actggtatca acagaaatca      120
```

catgagtctc caaaacttct catcaagtat gcttcccagt ccatctctgg gatcccctcc 180

aggttcagtg gcagtggatc agggacagat ttcactctca gtatcaacag tgtggagact 240

gaagattttg gaatgtattt ctgtcaacag agtaacagct ggctcacgtt cggtgctggg 300

accaagctgg ggctgaaa 318

<210> 338
<211> 213
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 338
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Asp Ser Val Ser Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Asn
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser His Glu Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Gly Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Asn Ser Trp Leu Thr
85 90 95

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Gly Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 339
<211> 639
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成聚核苷酸

<400> 339
gatattgtgc taactcagtc tccagccacc ctgtctgtga ctccaggaga tagcgtcagt 60

ctttcctgca gggccagcca aagtattagc aacaacctac actggtatca acagaaatca 120

catgagtctc caaaacttct catcaagtat gcttcccagt ccatctctgg gatcccctcc 180

aggttcagtg gcagtggatc agggacagat ttcactctca gtatcaacag tgtggagact 240

gaagattttg gaatgtattt ctgtcaacag agtaacagct ggctcacgtt cggtgctggg 300

accaagctgg ggctgaaacg tacggtggcc gctcccagcg tgttcatctt ccccccccagc 360

gacgagcagc tgaagagtgg caccgccagc gtggtgtgcc tgctgaacaa cttctacccc 420

cgggaggcca aggtgcagtg gaaggtggac aacgccctgc agagcggcaa cagccaggag 480

agcgtcaccg agcaggacag caaggactcc acctacagcc tgagcagcac cctgaccctg 540

agcaaggccg actacgagaa gcataaggtg tacgcctgcg aggtgaccca ccagggcctg 600

tccagccccg tgaccaagag cttcaacagg ggcgagtgc 639

<210> 340
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 340
Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Ala Met Ser
1 5 10

<210> 341
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 341
Thr Ile Ser Asp Ala Gly Ser Tyr Ser Tyr Tyr Pro Asp Asn Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 342
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 342
Arg Gly Ser Arg Tyr Glu Glu Tyr Tyr Val Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 343

<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 343
Thr Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 344
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 344
Thr Ile Ser Asp Ala Gly Ser Tyr Ser Tyr Tyr Pro Asp Asn Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 345
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 345
Arg Gly Ser Arg Tyr Glu Glu Tyr Tyr Val Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 346
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 346
Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
1 5

<210> 347
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 347
Ser Asp Ala Gly Ser Tyr
1 5

<210> 348
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 348
Arg Gly Ser Arg Tyr Glu Glu Tyr Tyr Val Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 349
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 349
Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Ala
1 5

<210> 350
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 350
Ile Ser Asp Ala Gly Ser Tyr Ser
1 5

<210> 351
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 351
Ala Arg Arg Gly Ser Arg Tyr Glu Glu Tyr Tyr Val Met Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 352
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 352
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

85 90 95

Ala Arg Arg Gly Ser Arg Tyr Glu Glu Tyr Tyr Val Met Asp Tyr Trp
100 105 110

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

<210> 353
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成聚核苷酸

<400> 353
gaggtgcagc tggtggaatc tggcggaggc ctggtgaaac ccggcggatc cctgagactg 60

tcctgcgccg cctccggctt caccttctcc acctacgcca tgtcctgggt gcggcaggct 120

cccggcaagg gcctggaatg ggtggccacc atctccgacg ccggctccta ctcctactac 180

cccgacaacg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acgccaagaa ctccctgtac 240

ctgcagatga actccctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagacggggc 300

tccagatacg aagagtacta cgtgatggac tattggggcc agggcaccac cgtgacagtg 360

tcctcc 366

<210> 354
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 354
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Arg Arg Gly Ser Arg Tyr Glu Glu Tyr Tyr Val Met Asp Tyr Trp
            100                 105                 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
        115                 120                 125

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

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Cys Pro Val Thr
145                 150                 155                 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
                165                 170                 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
            180                 185                 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
        195                 200                 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
    210                 215                 220
```

```
Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225                 230                 235                 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
                245                 250                 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala Val Ser
            260                 265                 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
        275                 280                 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
    290                 295                 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305                 310                 315                 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Ala Ala Pro
                325                 330                 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
            340                 345                 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
        355                 360                 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Cys Asp Ile Ala Val
    370                 375                 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385                 390                 395                 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
                405                 410                 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
            420                 425                 430
```

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro Gly Lys
450

<210> 355
<211> 1356
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成聚核苷酸

<400> 355
gaggtgcagc tggtggaatc tggcggaggc ctggtgaaac ccggcggatc cctgagactg 60

tcctgcgccg cctccggctt caccttctcc acctacgcca tgtcctgggt gcggcaggct 120

cccggcaagg gcctggaatg ggtggccacc atctccgacg ccggctccta ctcctactac 180

cccgacaacg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acgccaagaa ctccctgtac 240

ctgcagatga actccctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagacggggc 300

tccagatacg aagagtacta cgtgatggac tattggggcc agggcaccac cgtgacagtg 360

tcctccgcta gcaccaaggg cccaagtgtg tttcccctgg cccccagcag caagtctact 420

tccggcggaa ctgctgccct gggttgcctg gtgaaggact acttccccctg tcccgtgaca 480

gtgtcctgga actctggggc tctgacttcc ggcgtgcaca ccttccccgc cgtgctgcag 540

agcagcggcc tgtacagcct gagcagcgtg gtgacagtgc cctccagctc tctgggaacc 600

cagacctata tctgcaacgt gaaccacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagagagtg 660

gagcccaaga gctgcgacaa gacccacacc tgccccccct gcccagctcc agaactgctg 720

ggagggcctt ccgtgttcct gttcccccccc aagcccaagg acaccctgat gatcagcagg 780

acccccgagg tgacctgcgt ggtggtggcc gtgtcccacg aggacccaga ggtgaagttc 840

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcac aacgccaaga ccaagcccag agaggagcag 900

tacaacagca cctacagggt ggtgtccgtg ctgaccgtgc tgcaccagga ctggctgaac 960

ggcaaagaat acaagtgcaa agtctccaac aaggccctgg ctgccccaat cgaaaagaca 1020

atcagcaagg ccaagggcca gccacgggag ccccaggtgt acaccctgcc ccccagccgg 1080

gaggagatga ccaagaacca ggtgtccctg acctgtctgg tgaagggctt ctacccctgt 1140

gatatcgccg tggagtggga gagcaacggc cagcccgaga acaactacaa gaccaccccc 1200

ccagtgctgg acagcgacgg cagcttcttc ctgtacagca agctgaccgt ggacaagtcc 1260

aggtggcagc agggcaacgt gttcagctgc agcgtgatgc acgaggccct gcacaaccac 1320

tacacccaga agtccctgag cctgagcccc ggcaag 1356

<210> 356
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 356
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Asn Leu His
1 5 10

<210> 357
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 357
Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser
1 5

<210> 358
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 358
Gln Gln Ser Ser Ser Trp Leu Thr
1 5

<210> 359
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 359
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Asn Leu His
1 5 10

<210> 360
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 360
Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser
1 5

<210> 361
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 361
Gln Gln Ser Ser Ser Trp Leu Thr
1 5

<210> 362
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 362
Ser Gln Ser Ile Ser Asn Asn
1 5

<210> 363
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 363
Tyr Ala Ser
1

<210> 364
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 364
Ser Ser Ser Trp Leu
1 5

<210> 365
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 365
Gln Ser Ile Ser Asn Asn
1 5

<210> 366
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 366
Tyr Ala Ser
1

<210> 367
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 367
Gln Gln Ser Ser Ser Trp Leu Thr
1 5

<210> 368
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 368
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

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

<210> 369
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成聚核苷酸

<400> 369
gagatcgtgc tgacccagtc ccctgccacc ctgtccgtgt ctcccggcga gagagtgacc 60

ctgtcctgcc gggcctccca gtccatctcc aacaacctgc actggtatca gcagaagccc 120

ggccaggccc ctcggctgct gattaagtac gcctcccaga gcatctccgg catccctgcc 180

agattctccg gctccggcag cggcaccgac ttcaccctga ccatctccag cgtggaaccc 240

gaggacttcg gcgtgtactt ctgccagcag tcctcatcct ggctgacctt cggccagggc 300

accaagctgg aaatcaag 318

<210> 370
<211> 213
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 370
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 371
<211> 639
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成聚核苷酸

<400> 371
gagatcgtgc tgacccagtc ccctgccacc ctgtccgtgt ctcccggcga gagagtgacc 60

ctgtcctgcc gggcctccca gtccatctcc aacaacctgc actggtatca gcagaagccc 120

ggccaggccc ctcggctgct gattaagtac gcctcccaga gcatctccgg catccctgcc 180

agattctccg gctccggcag cggcaccgac ttcaccctga ccatctccag cgtggaaccc 240

gaggacttcg gcgtgtactt ctgccagcag tcctcatcct ggctgacctt cggccagggc 300

accaagctgg aaatcaagcg tacggtggcc gctcccagcg tgttcatctt cccccccagc 360

gacgagcagc tgaagagtgg caccgccagc gtggtgtgcc tgctgaacaa cttctacccc 420

cgggaggcca aggtgcagtg gaaggtggac aacgccctgc agagcggcaa cagccaggag 480

agcgtcaccg agcaggacag caaggactcc acctacagcc tgagcagcac cctgaccctg 540

agcaaggccg actacgagaa gcataaggtg tacgcctgcg aggtgaccca ccagggcctg 600

tccagccccg tgaccaagag cttcaacagg ggcgagtgc 639

<210> 372
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 372
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser
1 5 10

<210> 373
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 373

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

Gly

<210> 374
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 374
Arg Ala Ser Thr Val Val Gly Thr Asp Phe Asp Val
1 5 10

<210> 375
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 375
Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 376
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 376
Thr Ile Ser Ser Gly Gly Ser Phe Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 377
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 377
Arg Ala Ser Thr Val Val Gly Thr Asp Phe Asp Val
1 5 10

<210> 378
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 378
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
1 5

<210> 379
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 379
Ser Ser Gly Gly Ser Phe
1 5

<210> 380
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 380
Arg Ala Ser Thr Val Val Gly Thr Asp Phe Asp Val

1 5 10

<210> 381
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 381
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5

<210> 382
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 382
Ile Ser Ser Gly Gly Ser Phe Thr
1 5

<210> 383
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 383
Ala Arg Arg Ala Ser Thr Val Val Gly Thr Asp Phe Asp Val
1 5 10

<210> 384
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 384

```
Glu Val Met Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1               5                  10                  15

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

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

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

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

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

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

Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 385
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成聚核苷酸

<400> 385

```
gaagtgatgc tggtggagtc tgggggaggc ttagtgaagc ctggagggtc cctgaaactc       60

tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt agctatgcca tgtcttggat tcgccagact      120

ccggagaaga gactggagtg ggtcgcaacc atcagtagtg gtggtagttt cacctactat      180

ccagacagtg tgaaggggcg attcaccatt tctagagaca atgtcaagaa caccctgtac      240
```

ctgcaaatga gcagtctgag gtctgaagac acggccatgt attactgtgc aagacgggct 300

tctacggtag taggtacgga cttcgatgtc tggggcgcag ggaccacggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 386
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 386

```
Glu Val Met Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1               5                  10                  15

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

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

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

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

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

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

Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

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

```
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Cys Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225                 230                 235                 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    290                 295                 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335
```

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Cys Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 387
<211> 1353
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成聚核苷酸

<400> 387
gaagtgatgc tggtggagtc tgggggaggc ttagtgaagc ctggagggtc cctgaaactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt agctatgcca tgtcttggat tcgccagact 120

ccggagaaga gactggagtg ggtcgcaacc atcagtagtg gtggtagttt cacctactat 180

ccagacagtg tgaaggggcg attcaccatt tctagagaca atgtcaagaa caccctgtac 240

ctgcaaatga gcagtctgag gtctgaagac acggccatgt attactgtgc aagacgggct 300

tctacggtag taggtacgga cttcgatgtc tggggcgcag ggaccacggt caccgtctcc 360

tcagctagca ccaagggccc aagtgtgttt cccctggccc ccagcagcaa gtctacttcc 420

ggcggaactg ctgccctggg ttgcctggtg aaggactact tcccctgtcc cgtgacagtg 480

tcctggaact ctggggctct gacttccggc gtgcacacct tccccgccgt gctgcagagc 540

agcggcctgt acagcctgag cagcgtggtg acagtgccct ccagctctct gggaacccag 600

acctatatct gcaacgtgaa ccacaagccc agcaacacca aggtggacaa gagagtggag 660

cccaagagct gcgacaagac ccacacctgc ccccccctgcc cagctccaga actgctggga 720

gggccttccg tgttcctgtt ccccccccaag cccaaggaca ccctgatgat cagcaggacc 780

cccgaggtga cctgcgtggt ggtggacgtg tcccacgagg acccagaggt gaagttcaac 840

tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcacaac gccaagacca agcccagaga ggagcagtac 900

aacagcacct acagggtggt gtccgtgctg accgtgctgc accaggactg gctgaacggc 960

aaagaataca agtgcaaagt ctccaacaag gccctgccag ccccaatcga aaagacaatc 1020

agcaaggcca agggccagcc acgggagccc caggtgtaca ccctgccccc cagccgggag 1080

gagatgacca agaaccaggt gtccctgacc tgtctggtga agggcttcta cccctgtgat 1140

atcgccgtgg agtgggagag caacggccag cccgagaaca actacaagac cacccccca 1200

gtgctggaca gcgacggcag cttcttcctg tacagcaagc tgaccgtgga caagtccagg 1260

tggcagcagg gcaacgtgtt cagctgcagc gtgatgcacg aggccctgca caaccactac 1320

acccagaagt ccctgagcct gagccccggc aag 1353

<210> 388
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 388
Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser Ser Leu Asn
1 5 10

<210> 389
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 389
Ala Thr Ser Ser Leu Asp Ser
1 5

<210> 390
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 390
Leu Gln Tyr Ala Ser Ser Pro Pro Thr
1 5

<210> 391
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 391
Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser Ser Leu Asn
1 5 10

<210> 392
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 392
Ala Thr Ser Ser Leu Asp Ser

1 5

<210> 393
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 393
Leu Gln Tyr Ala Ser Ser Pro Pro Thr
1 5

<210> 394
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 394
Ser Gln Asp Ile Gly Ser Ser
1 5

<210> 395
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 395
Ala Thr Ser
1

<210> 396
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 396
Tyr Ala Ser Ser Pro Pro
1 5

<210> 397
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 397
Gln Asp Ile Gly Ser Ser
1 5

<210> 398
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 398
Ala Thr Ser
1

<210> 399
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 399
Leu Gln Tyr Ala Ser Ser Pro Pro Thr
1 5

<210> 400
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 400

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

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

Leu Asn Trp Leu Gln Gln Glu Pro Asp Gly Thr Ile Lys Arg Leu Ile
        35                  40                  45

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 401
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成聚核苷酸

<400> 401

```
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ttatctgcct ctctgggaga aagagtcagt       60

ctcacttgtc gggcaagtca ggacattggt agtagcttaa actggcttca gcaggaacca      120

gatggaacta ttaaacgcct gatctatgcc acatccagtt tagattctgg tgtccccaaa      180

aggttcagtg gcagtaggtc tgggtcagat tattctctca ccatcagcag ccttgagtct      240

gaagattttg tagtctatta ctgtctacaa tatgctagtt cgcctccgac gttcggtgga      300
```

ggcaccaagc tggaaatcaa a 321

<210> 402
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 402
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

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

Leu Asn Trp Leu Gln Gln Glu Pro Asp Gly Thr Ile Lys Arg Leu Ile
35 40 45

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 403
<211> 642
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成聚核苷酸

<400> 403
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ttatctgcct ctctgggaga aagagtcagt 60

ctcacttgtc gggcaagtca ggacattggt agtagcttaa actggcttca gcaggaacca 120

gatggaacta ttaaacgcct gatctatgcc acatccagtt tagattctgg tgtccccaaa 180

aggttcagtg gcagtaggtc tgggtcagat tattctctca ccatcagcag ccttgagtct 240

gaagattttg tagtctatta ctgtctacaa tatgctagtt cgcctccgac gttcggtgga 300

ggcaccaagc tggaaatcaa acgtacggtg gccgctccca gcgtgttcat cttcccccc 360

agcgacgagc agctgaagag tggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac 420

ccccgggagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480

gagagcgtca ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540

ctgagcaagg ccgactacga gaagcataag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagggc 600

ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac aggggcgagt gc 642

<210> 404
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 404
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser
1 5 10

<210> 405
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 405
Thr Ile Ser Ser Gly Gly Ser Phe Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 406
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 406
Arg Ala Ser Thr Val Val Gly Thr Asp Phe Asp Val
1 5 10

<210> 407
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 407
Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 408
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 408
Thr Ile Ser Ser Gly Gly Ser Phe Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 409
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 409
Arg Ala Ser Thr Val Val Gly Thr Asp Phe Asp Val
1 5 10

<210> 410
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 410
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
1 5

<210> 411

<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 411
Ser Ser Gly Gly Ser Phe
1 5

<210> 412
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 412
Arg Ala Ser Thr Val Val Gly Thr Asp Phe Asp Val
1 5 10

<210> 413
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 413
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5

<210> 414
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 414
Ile Ser Ser Gly Gly Ser Phe Thr
1 5

<210> 415
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 415
Ala Arg Arg Ala Ser Thr Val Val Gly Thr Asp Phe Asp Val
1 5 10

<210> 416
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 416
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 417
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成聚核苷酸

<400> 417
gaggtgcagc tggtggaatc tggcggaggc ctggtgaaac ccggcggatc cctgagactg 60

tcctgcgccg cctccggctt caccttctcc agctacgcca tgtcctggat ccggcaggct 120

cccggcaagg gcctggaatg ggtggccacc atctcctccg gcggcagctt cacctactac 180

cccgacagcg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acgccaagaa ctccctgtac 240

ctgcagatga actccctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagacgggcc 300

tccaccgtcg tgggaaccga cttcgatgtg tggggccagg gcaccaccgt gacagtgtcc 360

tcc 363

<210> 418
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 418
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

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

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Cys Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225                 230                 235                 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255
```

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Ala Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Cys Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 419
<211> 1353
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成聚核苷酸

<400> 419
gaggtgcagc tggtggaatc tggcggaggc ctggtgaaac ccggcggatc cctgagactg 60

tcctgcgccg cctccggctt caccttctcc agctacgcca tgtcctggat ccggcaggct 120

cccggcaagg gcctggaatg ggtggccacc atctcctccg gcggcagctt cacctactac 180

cccgacagcg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acgccaagaa ctccctgtac 240

ctgcagatga actccctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagacgggcc 300

tccaccgtcg tgggaaccga cttcgatgtg tggggccagg gcaccaccgt gacagtgtcc 360

tccgctagca ccaagggccc aagtgtgttt cccctggccc ccagcagcaa gtctacttcc 420

ggcggaactg ctgccctggg ttgcctggtg aaggactact tccccctgtcc cgtgacagtg 480

tcctggaact ctggggctct gacttccggc gtgcacacct tccccgccgt gctgcagagc 540

agcggcctgt acagcctgag cagcgtggtg acagtgccct ccagctctct gggaacccag 600

acctatatct gcaacgtgaa ccacaagccc agcaacacca aggtggacaa gagagtggag 660

cccaagagct gcgacaagac ccacacctgc ccccccctgcc cagctccaga actgctggga 720

gggccttccg tgttcctgtt ccccccccaag cccaaggaca ccctgatgat cagcaggacc 780

cccgaggtga cctgcgtggt ggtggccgtg tcccacgagg acccagaggt gaagttcaac 840

tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcacaac gccaagacca agcccagaga ggagcagtac 900

aacagcacct acagggtggt gtccgtgctg accgtgctgc accaggactg gctgaacggc 960

aaagaataca agtgcaaagt ctccaacaag gccctggctg ccccaatcga aaagacaatc 1020

agcaaggcca agggccagcc acgggagccc caggtgtaca ccctgccccc cagccgggag 1080

gagatgacca agaaccaggt gtccctgacc tgtctggtga agggcttcta cccctgtgat 1140

atcgccgtgg agtgggagag caacggccag cccgagaaca actacaagac cacccccca 1200

gtgctggaca gcgacggcag cttcttcctg tacagcaagc tgaccgtgga caagtccagg 1260

tggcagcagg gcaacgtgtt cagctgcagc gtgatgcacg aggccctgca caaccactac 1320

acccagaagt ccctgagcct gagccccggc aag 1353

<210> 420
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 420
Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser Ser Leu Asn
1 5 10

<210> 421
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 421
Ala Thr Ser Ser Leu Asp Ser
1 5

<210> 422
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 422
Leu Gln Tyr Ala Ser Ser Pro Pro Thr
1 5

<210> 423

<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 423
Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser Ser Leu Asn
1 5 10

<210> 424
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 424
Ala Thr Ser Ser Leu Asp Ser
1 5

<210> 425
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 425
Leu Gln Tyr Ala Ser Ser Pro Pro Thr
1 5

<210> 426
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 426
Ser Gln Asp Ile Gly Ser Ser
1 5

<210> 427
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 427
Ala Thr Ser
1

<210> 428
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 428
Tyr Ala Ser Ser Pro Pro
1 5

<210> 429
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 429
Gln Asp Ile Gly Ser Ser
1 5

<210> 430
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 430
Ala Thr Ser

1

<210> 431
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 431
Leu Gln Tyr Ala Ser Ser Pro Pro Thr
1 5

<210> 432
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 432
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

Ser Arg Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 433
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成聚核苷酸

<400> 433
gacatccaga tgacccagtc cccctccagc ctgtccgcct ccgtgggcga tagagtgacc 60

ctgacctgcc gggcctccca ggacatcggc tcctccctga actggctgca gcagaagccc 120

ggcaaggcca tcaagcggct gatctacgcc acctcctccc tggactccgg cgtgccctcc 180

cggttctccg gctctagatc cggcaccgac tacaccctga ccatctccag cctgcagccc 240

gaggacttcg tggtgtacta ctgcctgcag tacgcctcca gccccccccac ctttggcgga 300

ggcaccaagc tggaaatcaa g 321

<210> 434
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 434
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

Ser Arg Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 435
<211> 642
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成聚核苷酸

<400> 435
gacatccaga tgacccagtc cccctccagc ctgtccgcct ccgtgggcga tagagtgacc 60

ctgacctgcc gggcctccca ggacatcggc tcctccctga actggctgca gcagaagccc 120

ggcaaggcca tcaagcggct gatctacgcc acctcctccc tggactccgg cgtgccctcc 180

cggttctccg gctctagatc cggcaccgac tacaccctga ccatctccag cctgcagccc 240

gaggacttcg tggtgtacta ctgcctgcag tacgcctcca gccccccccac ctttggcgga 300

ggcaccaagc tggaaatcaa gcgtacggtg gccgctccca gcgtgttcat cttcccccccc 360

agcgacgagc agctgaagag tggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac 420

ccccgggagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480

gagagcgtca ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540

ctgagcaagg ccgactacga gaagcataag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagggc 600

ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac aggggcgagt gc 642

<210> 436
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 436
Gly Phe Thr Phe Ser Asn Phe Ala Met Ser
1 5 10

<210> 437
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 437
Thr Ile Ser Thr Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 438
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 438
Arg Gly Tyr Asp Gly Val Asp Lys
1 5

<210> 439
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 439
Ser Asn Phe Ala Met Ser
1 5

<210> 440
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 440
Thr Ile Ser Thr Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 441
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 441
Arg Gly Tyr Asp Gly Val Asp Lys
1 5

<210> 442
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 442
Gly Phe Thr Phe Ser Asn Phe
1 5

<210> 443
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 443
Ser Thr Gly Gly Thr Tyr
1 5

<210> 444
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 444
Arg Gly Tyr Asp Gly Val Asp Lys
1 5

<210> 445
<211> 8
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 445
Gly Phe Thr Phe Ser Asn Phe Ala
1 5

<210> 446
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 446
Ile Ser Thr Gly Gly Thr Tyr Thr
1 5

<210> 447
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 447
Thr Arg Arg Gly Tyr Asp Gly Val Asp Lys
1 5 10

<210> 448
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 448
Glu Val His Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Phe

20 25 30

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

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

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

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

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

Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 449
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成聚核苷酸

<400> 449
gaagtgcatc tggtggagtc tgggggaggc ttagtgaagc ctggagggtc cctgaaactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt aactttgcca tgtcttgggt tcgccagact 120

ccggagaaga gactggagtg ggtcgcaacc attagtactg gtggtactta cacctactat 180

ccagacagtg tgaagggtcg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa aaccctgtac 240

ctgcaaatga gcagtctgag gtctgaggac acggccatgt attactgtac aagacggggg 300

tacgacggcg tggacaaatg gggccaaggc accactctca cagtctcctc a 351

<210> 450

<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 450

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

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

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

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

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

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

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

Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
        115                 120                 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
    130                 135                 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Cys Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145                 150                 155                 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
                165                 170                 175
```

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Cys Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 451
<211> 1341
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成聚核苷酸

<400> 451
gaagtgcatc tggtggagtc tgggggaggc ttagtgaagc ctggagggtc cctgaaactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt aactttgcca tgtcttgggt tcgccagact 120

ccggagaaga gactggagtg ggtcgcaacc attagtactg gtggtactta cacctactat 180

ccagacagtg tgaagggtcg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa aaccctgtac 240

ctgcaaatga gcagtctgag gtctgaggac acggccatgt attactgtac aagacggggg 300

tacgacggcg tggacaaatg gggccaaggc accactctca cagtctcctc agctagcacc 360

aagggcccaa gtgtgtttcc cctggccccc agcagcaagt ctacttccgg cggaactgct 420

gccctgggtt gcctggtgaa ggactacttc ccctgtcccg tgacagtgtc ctggaactct 480

ggggctctga cttccggcgt gcacaccttc cccgccgtgc tgcagagcag cggcctgtac 540

agcctgagca gcgtggtgac agtgccctcc agctctctgg gaacccagac ctatatctgc 600

aacgtgaacc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagtggagcc caagagctgc 660

gacaagaccc acacctgccc cccctgccca gctccagaac tgctgggagg gccttccgtg 720

ttcctgttcc cccccaagcc caaggacacc ctgatgatca gcaggacccc cgaggtgacc 780

tgcgtggtgg tggacgtgtc ccacgaggac ccagaggtga agttcaactg gtacgtggac 840

ggcgtggagg tgcacaacgc caagaccaag cccagagagg agcagtacaa cagcacctac 900

agggtggtgt ccgtgctgac cgtgctgcac caggactggc tgaacggcaa agaatacaag 960

tgcaaagtct ccaacaaggc cctgccagcc ccaatcgaaa agacaatcag caaggccaag 1020

ggccagccac gggagccccca ggtgtacacc ctgccccccca gccgggagga gatgaccaag 1080

aaccaggtgt ccctgacctg tctggtgaag ggcttctacc cctgtgatat cgccgtggag 1140

tgggagagca acggccagcc cgagaacaac tacaagacca ccccccccagt gctggacagc 1200

gacggcagct tcttcctgta cagcaagctg accgtggaca agtccaggtg gcagcagggc 1260

aacgtgttca gctgcagcgt gatgcacgag gccctgcaca accactacac ccagaagtcc 1320

ctgagcctga gccccggcaa g 1341

<210> 452
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 452
Lys Ser Gly Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn
1 5 10 15

<210> 453
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 453
Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser
1 5

<210> 454
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 454
Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Gln Thr
1 5

<210> 455
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 455
Lys Ser Gly Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn
1 5 10 15

<210> 456
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 456
Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser
1 5

<210> 457
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 457

Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Gln Thr
1 5

<210> 458
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 458
Gly Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Gly Lys Thr Tyr
1 5 10

<210> 459
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 459
Leu Val Ser
1

<210> 460
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 460
Gly Thr His Phe Pro Gln
1 5

<210> 461
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 461
Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Gly Lys Thr Tyr
1 5 10

<210> 462
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 462
Leu Val Ser
1

<210> 463
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 463
Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Gln Thr
1 5

<210> 464
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 464
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Thr Leu Ser Val Thr Ile Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Gly Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly
85 90 95

Thr His Phe Pro Gln Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 465
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成聚核苷酸

<400> 465
gatgttgtga tgacccagac tccactcact ttgtcggtta ccattggaca accagcctcc 60

atctcttgca agtcaggtca gagcctctta gatagtgatg gaaagacata tttgaattgg 120

tttttacaga ggccaggcca gtctccaaag cgcctaatct atctggtgtc taaactggac 180

tctggagtcc ctgacaggtt cactggcagt ggatcaggga cagatttcac actgaaaatc 240

agcagagtgg aggctgagga tttgggagtt tattattgct ggcaaggtac acattttcct 300

cagacgttcg gtggaggcac caagctggaa atcaaa 336

<210> 466
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 466

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Gly Gln Ser Leu Leu Asp Ser
            20                  25                  30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly
                85                  90                  95

Thr His Phe Pro Gln Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
        115                 120                 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
    130                 135                 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145                 150                 155                 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
                165                 170                 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
            180                 185                 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
        195                 200                 205
```

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 467
<211> 657
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成聚核苷酸

<400> 467
gatgttgtga tgacccagac tccactcact ttgtcggtta ccattggaca accagcctcc 60

atctcttgca agtcaggtca gagcctctta gatagtgatg gaaagacata tttgaattgg 120

tttttacaga ggccaggcca gtctccaaag cgcctaatct atctggtgtc taaactggac 180

tctggagtcc ctgacaggtt cactggcagt ggatcaggga cagatttcac actgaaaatc 240

agcagagtgg aggctgagga tttgggagtt tattattgct ggcaaggtac acattttcct 300

cagacgttcg gtggaggcac caagctggaa atcaaacgta cggtggccgc tcccagcgtg 360

ttcatcttcc cccccagcga cgagcagctg aagagtggca ccgccagcgt ggtgtgcctg 420

ctgaacaact tctacccccg ggaggccaag gtgcagtgga aggtggacaa cgccctgcag 480

agcggcaaca gccaggagag cgtcaccgag caggacagca aggactccac ctacagcctg 540

agcagcaccc tgaccctgag caaggccgac tacgagaagc ataaggtgta cgcctgcgag 600

gtgacccacc agggcctgtc cagccccgtg accaagagct tcaacagggg cgagtgc 657

<210> 468
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 468
Gly Phe Thr Phe Ser Asn Phe Ala Met Ser
1 5 10

<210> 469
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 469
Thr Ile Ser Thr Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 470
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 470
Arg Gly Tyr Asp Gly Val Asp Lys
1 5

<210> 471
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 471
Ser Asn Phe Ala Met Ser
1 5

<210> 472
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 472
Thr Ile Ser Thr Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 473
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 473
Arg Gly Tyr Asp Gly Val Asp Lys
1 5

<210> 474
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 474
Gly Phe Thr Phe Ser Asn Phe
1 5

<210> 475
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 475
Ser Thr Gly Gly Thr Tyr
1 5

<210> 476
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 476
Arg Gly Tyr Asp Gly Val Asp Lys
1 5

<210> 477
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 477
Gly Phe Thr Phe Ser Asn Phe Ala
1 5

<210> 478
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 478
Ile Ser Thr Gly Gly Thr Tyr Thr
1 5

<210> 479
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 479
Thr Arg Arg Gly Tyr Asp Gly Val Asp Lys
1 5 10

<210> 480
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 480
Glu Val His Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 481
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成聚核苷酸

<400> 481
gaagtgcatc tggtggagtc tgggggaggc ttagtgaagc ctggagggtc cctgaaactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt aactttgcca tgtcttgggt tcgccagact 120

ccggagaaga gactggagtg ggtcgcaacc attagtactg gtggtactta cacctactat 180

ccagacagtg tgaagggtcg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa aaccctgtac 240

ctgcaaatga gcagtctgag gtctgaggac acggccatgt attactgtac aagacggggg 300

tacgacggcg tggacaaatg gggccaaggc accactctca cagtctcctc a 351

<210> 482
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 482
Glu Val His Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

```
Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
        115                 120                 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
    130                 135                 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Cys Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145                 150                 155                 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
                165                 170                 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
            180                 185                 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
        195                 200                 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
    210                 215                 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala Val Ser His Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
    290                 295                 300
```

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Ala Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Cys Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 483
<211> 1341
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成聚核苷酸

<400> 483
gaagtgcatc tggtggagtc tgggggaggc ttagtgaagc ctggagggtc cctgaaactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt aactttgcca tgtcttgggt tcgccagact 120

ccggagaaga gactggagtg ggtcgcaacc attagtactg gtggtactta cacctactat 180

ccagacagtg tgaagggtcg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa aaccctgtac 240

ctgcaaatga gcagtctgag gtctgaggac acggccatgt attactgtac aagacggggg 300

tacgacggcg tggacaaatg gggccaaggc accactctca cagtctcctc agctagcacc 360

aagggcccaa gtgtgtttcc cctggccccc agcagcaagt ctacttccgg cggaactgct 420

gccctgggtt gcctggtgaa ggactacttc ccctgtcccg tgacagtgtc ctggaactct 480

ggggctctga cttccggcgt gcacaccttc cccgccgtgc tgcagagcag cggcctgtac 540

agcctgagca gcgtggtgac agtgccctcc agctctctgg gaacccagac ctatatctgc 600

aacgtgaacc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagtggagcc caagagctgc 660

gacaagaccc acacctgccc cccctgccca gctccagaac tgctgggagg gccttccgtg 720

ttcctgttcc cccccaagcc caaggacacc ctgatgatca gcaggacccc cgaggtgacc 780

tgcgtggtgg tggccgtgtc ccacgaggac ccagaggtga agttcaactg gtacgtggac 840

ggcgtggagg tgcacaacgc caagaccaag cccagagagg agcagtacaa cagcacctac 900

agggtggtgt ccgtgctgac cgtgctgcac caggactggc tgaacggcaa agaatacaag 960

tgcaaagtct ccaacaaggc cctggctgcc ccaatcgaaa agacaatcag caaggccaag 1020

ggccagccac gggagcccca ggtgtacacc ctgcccccca gccgggagga gatgaccaag 1080

aaccaggtgt ccctgacctg tctggtgaag ggcttctacc cctgtgatat cgccgtggag 1140

tgggagagca acggccagcc cgagaacaac tacaagacca ccccccccagt gctggacagc 1200

gacggcagct tcttcctgta cagcaagctg accgtggaca agtccaggtg gcagcagggc 1260

aacgtgttca gctgcagcgt gatgcacgag gccctgcaca accactacac ccagaagtcc 1320

ctgagcctga gccccggcaa g 1341

<210> 484
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 484
Lys Ser Gly Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn
1 5 10 15

<210> 485
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 485
Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser
1 5

<210> 486
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 486
Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Gln Thr
1 5

<210> 487
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 487
Lys Ser Gly Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn
1 5 10 15

<210> 488
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 488
Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser
1 5

<210> 489
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 489
Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Gln Thr
1 5

<210> 490
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 490
Gly Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Gly Lys Thr Tyr
1 5 10

<210> 491
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 491
Leu Val Ser
1

<210> 492
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 492
Gly Thr His Phe Pro Gln
1 5

<210> 493
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 493
Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Gly Lys Thr Tyr
1 5 10

<210> 494
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 494
Leu Val Ser
1

<210> 495
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 495
Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Gln Thr
1 5

<210> 496
<211> 112

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 496

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

Gln	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Lys	Ser	Gly	Gln	Ser	Leu	Leu	Asp	Ser
		20					25					30			

Asp	Gly	Lys	Thr	Tyr	Leu	Asn	Trp	Phe	Leu	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Ser
		35					40					45			

Pro	Lys	Arg	Leu	Ile	Tyr	Leu	Val	Ser	Lys	Leu	Asp	Ser	Gly	Val	Pro
	50					55					60				

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

Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Leu	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Trp	Gln	Gly
			85					90					95		

Thr	His	Phe	Pro	Gln	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
			100					105					110		

<210> 497
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成聚核苷酸

<400> 497

gatgttgtga tgacccagac tccactcact ttgtcggtta ccattggaca accagcctcc 60

atctcttgca agtcaggtca gagcctctta gatagtgatg gaaagacata tttgaattgg 120

tttttacaga ggccaggcca gtctccaaag cgcctaatct atctggtgtc taaactggac 180

tctggagtcc ctgacaggtt cactggcagt ggatcaggga cagatttcac actgaaaatc 240

agcagagtgg aggctgagga tttgggagtt tattattgct ggcaaggtac acattttcct 300

cagacgttcg gtggaggcac caagctggaa atcaaa 336

<210> 498
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 498

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

Gln	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Lys	Ser	Gly	Gln	Ser	Leu	Leu	Asp	Ser
		20					25					30			

Asp	Gly	Lys	Thr	Tyr	Leu	Asn	Trp	Phe	Leu	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Ser
		35					40					45			

Pro	Lys	Arg	Leu	Ile	Tyr	Leu	Val	Ser	Lys	Leu	Asp	Ser	Gly	Val	Pro
	50					55					60				

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

Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Leu	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Trp	Gln	Gly
			85					90					95		

Thr	His	Phe	Pro	Gln	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
		100					105					110			

Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu
		115					120					125			

Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe
	130					135					140				

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 499
<211> 657
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成聚核苷酸

<400> 499
gatgttgtga tgacccagac tccactcact ttgtcggtta ccattggaca accagcctcc 60

atctcttgca agtcaggtca gagcctctta gatagtgatg gaaagacata tttgaattgg 120

tttttacaga ggccaggcca gtctccaaag cgcctaatct atctggtgtc taaactggac 180

tctggagtcc ctgacaggtt cactggcagt ggatcaggga cagatttcac actgaaaatc 240

agcagagtgg aggctgagga tttgggagtt tattattgct ggcaaggtac acattttcct 300

cagacgttcg gtggaggcac caagctggaa atcaaacgta cggtggccgc tcccagcgtg 360

ttcatcttcc cccccagcga cgagcagctg aagagtggca ccgccagcgt ggtgtgcctg 420

ctgaacaact tctacccccg ggaggccaag gtgcagtgga aggtggacaa cgccctgcag 480

agcggcaaca gccaggagag cgtcaccgag caggacagca aggactccac ctacagcctg 540

agcagcaccc tgaccctgag caaggccgac tacgagaagc ataaggtgta cgcctgcgag 600

gtgacccacc agggcctgtc cagccccgtg accaagagct tcaacagggg cgagtgc 657

<210> 500
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 500
Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly Tyr Ser Trp His
1 5 10

<210> 501
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 501
His Ile His Ser Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 502
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 502
Gly Gly Val Gln Ala Phe Ala Tyr
1 5

<210> 503
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 503
Ser Gly Tyr Ser Trp His
1 5

<210> 504
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 504
His Ile His Ser Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 505
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 505
Gly Gly Val Gln Ala Phe Ala Tyr
1 5

<210> 506
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 506
Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly Tyr
1 5

<210> 507
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 507
His Ser Ser Gly Ser
1 5

<210> 508
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 508
Gly Gly Val Gln Ala Phe Ala Tyr
1 5

<210> 509
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 509
Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly Tyr Ser
1 5

<210> 510
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 510
Ile His Ser Ser Gly Ser Thr
1 5

<210> 511
<211> 10
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 511
Ala Arg Gly Gly Val Gln Ala Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 512
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 512
Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
20 25 30

Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Met Ala His Ile His Ser Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 513
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成聚核苷酸

<400> 513
gacgtgcagc tgcaggaatc tggccctggc ctggtgaaac cctcccagac cctgtccctg 60

acctgcaccg tgtccggcta ctccatcacc tccggctaca gctggcactg gatccggcag 120

caccccggca agggcctgga atggatggcc cacatccact cctccggctc caccaactac 180

aaccccagcc tgaagtccag aatcaccatc agccgggaca cctccaagaa ccagttctcc 240

ctgaagctgt cctccgtgac cgccgctgac accgccgtgt actactgtgc cagaggcggc 300

gtgcaggcct tcgcttattg gggccagggc accctggtga cagtgtcctc c 351

<210> 514
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 514
Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
20 25 30

Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Met Ala His Ile His Ser Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

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

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

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Ala Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 515
<211> 1341
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成聚核苷酸

<400> 515

gacgtgcagc tgcaggaatc tggccctggc ctggtgaaac cctcccagac cctgtccctg 60

acctgcaccg tgtccggcta ctccatcacc tccggctaca gctggcactg gatccggcag 120

caccccggca agggcctgga atggatggcc cacatccact cctccggctc caccaactac 180

aaccccagcc tgaagtccag aatcaccatc agccgggaca cctccaagaa ccagttctcc 240

ctgaagctgt cctccgtgac cgccgctgac accgccgtgt actactgtgc cagaggcggc 300

gtgcaggcct tcgcttattg gggccagggc accctggtga cagtgtcctc cgctagcacc 360

aagggcccaa gtgtgtttcc cctggccccc agcagcaagt ctacttccgg cggaactgct 420

gccctgggtt gcctggtgaa ggactacttc cccgagcccg tgacagtgtc ctggaactct 480

ggggctctga cttccggcgt gcacaccttc cccgccgtgc tgcagagcag cggcctgtac 540

agcctgagca gcgtggtgac agtgccctcc agctctctgg gaacccagac ctatatctgc 600

aacgtgaacc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagtggagcc caagagctgc 660

gacaagaccc acacctgccc cccctgccca gctccagaac tgctgggagg gccttccgtg 720

ttcctgttcc cccccaagcc caaggacacc ctgatgatca gcaggacccc cgaggtgacc 780

tgcgtggtgg tggccgtgtc ccacgaggac ccagaggtga agttcaactg gtacgtggac 840

ggcgtggagg tgcacaacgc caagaccaag cccagagagg agcagtacaa cagcacctac 900

agggtggtgt ccgtgctgac cgtgctgcac caggactggc tgaacggcaa agaatacaag 960

tgcaaagtct ccaacaaggc cctggctgcc ccaatcgaaa agacaatcag caaggccaag 1020

ggccagccac gggagcccca ggtgtacacc ctgcccccca gccgggagga gatgaccaag 1080

aaccaggtgt ccctgacctg tctggtgaag ggcttctacc ccagcgatat cgccgtggag 1140

tgggagagca acggccagcc cgagaacaac tacaagacca cccccccagt gctggacagc 1200

gacggcagct tcttcctgta cagcaagctg accgtggaca agtccaggtg gcagcagggc 1260

aacgtgttca gctgcagcgt gatgcacgag gccctgcaca accactacac ccagaagtcc 1320

ctgagcctga gccccggcaa g 1341

<210> 516
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 516
Ser Ala Ser Ser Ser Val Ile Tyr Met His
1 5 10

<210> 517
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 517
Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser
1 5

<210> 518
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 518
Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr
1 5

<210> 519
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 519
Ser Ala Ser Ser Ser Val Ile Tyr Met His
1 5 10

<210> 520
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 520
Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser
1 5

<210> 521
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 521
Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr
1 5

<210> 522
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 522
Ser Ser Ser Val Ile Tyr
1 5

<210> 523
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 523

Asp Thr Ser
1

<210> 524
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 524
Trp Ser Ser Asn Pro Leu
1 5

<210> 525
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 525
Ser Ser Val Ile Tyr
1 5

<210> 526
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 526
Asp Thr Ser
1

<210> 527
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 527
Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr
1 5

<210> 528
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 528
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Met Ser Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ile Tyr Met
20 25 30

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

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Pro Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr
85 90 95

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

<210> 529
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成聚核苷酸

<400> 529
gagatcgtgc tgacccagtc ccctgccacc ctgtctgcta gccctggcga gcgcgtgaca 60

atgtcctgct ccgcctcctc ctccgtgatc tacatgcact ggtatcagca gaagcccggc 120

caggcccctc ggcggtggat ctacgatacc tccaagctgg cctccggcgt gcccgccaga 180

ttctccggct ctggctctgg caccgactac accctgacca tctccagcat ggaacccgag 240

gacgccgccg tgtactactg ccagcagtgg tcctccaacc ccctgacctt cggccagggc 300

accaagctgg aaatcaag 318

<210> 530
<211> 213
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 530
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Met Ser Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ile Tyr Met
20 25 30

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

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Pro Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 531
<211> 639
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成聚核苷酸

<400> 531
gagatcgtgc tgacccagtc ccctgccacc ctgtctgcta gccctggcga gcgcgtgaca 60

atgtcctgct ccgcctcctc ctccgtgatc tacatgcact ggtatcagca gaagcccggc 120

caggcccctc ggcggtggat ctacgatacc tccaagctgg cctccggcgt gcccgccaga 180

ttctccggct ctggctctgg caccgactac accctgacca tctccagcat ggaacccgag 240

gacgccgccg tgtactactg ccagcagtgg tcctccaacc ccctgacctt cggccagggc 300

accaagctgg aaatcaagcg tacggtggcc gctcccagcg tgttcatctt cccccccagc 360

gacgagcagc tgaagagtgg caccgccagc gtggtgtgcc tgctgaacaa cttctacccc 420

cgggaggcca aggtgcagtg gaaggtggac aacgccctgc agagcggcaa cagccaggag 480

agcgtcaccg agcaggacag caaggactcc acctacagcc tgagcagcac cctgaccctg 540

agcaaggccg actacgagaa gcataaggtg tacgcctgcg aggtgaccca ccagggcctg 600

tccagccccg tgaccaagag cttcaacagg ggcgagtgc 639

<210> 532
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 532
Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Ala Met Ser
1 5 10

<210> 533
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 533
Thr Ile Ser Asp Ala Gly Ser Tyr Ser Tyr Tyr Pro Asp Asn Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 534
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 534
Arg Gly Ser Arg Tyr Glu Glu Tyr Tyr Val Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 535
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 535
Thr Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 536
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 536
Thr Ile Ser Asp Ala Gly Ser Tyr Ser Tyr Tyr Pro Asp Asn Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 537
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 537
Arg Gly Ser Arg Tyr Glu Glu Tyr Tyr Val Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 538
<211> 7

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 538
Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
1 5

<210> 539
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 539
Ser Asp Ala Gly Ser Tyr
1 5

<210> 540
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 540
Arg Gly Ser Arg Tyr Glu Glu Tyr Tyr Val Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 541
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 541
Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Ala
1 5

<210> 542
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 542
Ile Ser Asp Ala Gly Ser Tyr Ser
1 5

<210> 543
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 543
Ala Arg Arg Gly Ser Arg Tyr Glu Glu Tyr Tyr Val Met Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 544
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 544
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Arg Arg Gly Ser Arg Tyr Glu Glu Tyr Tyr Val Met Asp Tyr Trp
100 105 110

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

<210> 545
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成聚核苷酸

<400> 545
gaggtgcagc tggtggaatc tggcggaggc ctggtgaaac ccggcggatc cctgagactg 60

tcctgcgccg cctccggctt caccttctcc acctacgcca tgtcctgggt gcggcaggct 120

cccggcaagg gcctggaatg ggtggccacc atctccgacg ccggctccta ctcctactac 180

cccgacaacg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acgccaagaa ctccctgtac 240

ctgcagatga actccctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagacggggc 300

tccagatacg aagagtacta cgtgatggac tattggggcc agggcaccac cgtgacagtg 360

tcctcc 366

<210> 546
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 546

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Arg Gly Ser Arg Tyr Glu Glu Tyr Tyr Val Met Asp Tyr Trp
            100                 105                 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
        115                 120                 125

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

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145                 150                 155                 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
                165                 170                 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
            180                 185                 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
        195                 200                 205
```

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala Val Ser
260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Ala Ala Pro
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro Gly Lys
450

<210> 547
<211> 1356
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成聚核苷酸

<400> 547
gaggtgcagc tggtggaatc tggcggaggc ctggtgaaac ccggcggatc cctgagactg 60

tcctgcgccg cctccggctt caccttctcc acctacgcca tgtcctgggt gcggcaggct 120

cccggcaagg gcctggaatg ggtggccacc atctccgacg ccggctccta ctcctactac 180

cccgacaacg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acgccaagaa ctccctgtac 240

ctgcagatga actccctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagacggggc 300

tccagatacg aagagtacta cgtgatggac tattggggcc agggcaccac cgtgacagtg 360

tcctccgcta gcaccaaggg cccaagtgtg tttccccctgg cccccagcag caagtctact 420

tccggcggaa ctgctgccct gggttgcctg gtgaaggact acttccccga gcccgtgaca 480

gtgtcctgga actctggggc tctgacttcc ggcgtgcaca ccttccccgc cgtgctgcag 540

agcagcggcc tgtacagcct gagcagcgtg gtgacagtgc cctccagctc tctgggaacc 600

cagacctata tctgcaacgt gaaccacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagagagtg 660

gagcccaaga gctgcgacaa gacccacacc tgccccccct gcccagctcc agaactgctg 720

ggagggcctt ccgtgttcct gttccccccc aagcccaagg acaccctgat gatcagcagg 780

acccccgagg tgacctgcgt ggtggtggcc gtgtcccacg aggacccaga ggtgaagttc 840

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcac aacgccaaga ccaagcccag agaggagcag 900

tacaacagca cctacagggt ggtgtccgtg ctgaccgtgc tgcaccagga ctggctgaac 960

ggcaaagaat acaagtgcaa agtctccaac aaggccctgg ctgccccaat cgaaaagaca 1020

atcagcaagg ccaagggcca gccacgggag ccccaggtgt acaccctgcc ccccagccgg 1080

gaggagatga ccaagaacca ggtgtccctg acctgtctgg tgaagggctt ctaccccagc 1140

gatatcgccg tggagtggga gagcaacggc cagcccgaga acaactacaa gaccaccccc 1200

ccagtgctgg acagcgacgg cagcttcttc ctgtacagca agctgaccgt ggacaagtcc 1260

aggtggcagc agggcaacgt gttcagctgc agcgtgatgc acgaggccct gcacaaccac 1320

tacacccaga agtccctgag cctgagcccc ggcaag 1356

<210> 548
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 548
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Asn Leu His
1 5 10

<210> 549
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 549
Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser
1 5

<210> 550
<211> 8

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 550
Gln Gln Ser Ser Ser Trp Leu Thr
1 5

<210> 551
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 551
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Asn Leu His
1 5 10

<210> 552
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 552
Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser
1 5

<210> 553
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 553
Gln Gln Ser Ser Ser Trp Leu Thr
1 5

<210> 554
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 554
Ser Gln Ser Ile Ser Asn Asn
1 5

<210> 555
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 555
Tyr Ala Ser
1

<210> 556
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 556
Ser Ser Ser Trp Leu
1 5

<210> 557
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 557
Gln Ser Ile Ser Asn Asn
1 5

<210> 558
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 558
Tyr Ala Ser
1

<210> 559
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 559
Gln Gln Ser Ser Ser Trp Leu Thr
1 5

<210> 560
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 560
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

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

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

<210> 561
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成聚核苷酸

<400> 561
gagatcgtgc tgacccagtc ccctgccacc ctgtccgtgt ctcccggcga gagagtgacc 60

ctgtcctgcc gggcctccca gtccatctcc aacaacctgc actggtatca gcagaagccc 120

ggccaggccc ctcggctgct gattaagtac gcctcccaga gcatctccgg catccctgcc 180

agattctccg gctccggcag cggcaccgac ttcaccctga ccatctccag cgtggaaccc 240

gaggacttcg gcgtgtactt ctgccagcag tcctcatcct ggctgacctt cggccagggc 300

accaagctgg aaatcaag 318

<210> 562
<211> 213
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 562
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

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

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

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
            100                 105                 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
        115                 120                 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
    130                 135                 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145                 150                 155                 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
                165                 170                 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
            180                 185                 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
        195                 200                 205

Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 563
<211> 639
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成聚核苷酸

<400> 563
gagatcgtgc tgacccagtc ccctgccacc ctgtccgtgt ctcccggcga gagagtgacc 60

ctgtcctgcc gggcctccca gtccatctcc aacaacctgc actggtatca gcagaagccc 120

ggccaggccc ctcggctgct gattaagtac gcctcccaga gcatctccgg catccctgcc 180

agattctccg gctccggcag cggcaccgac ttcaccctga ccatctccag cgtggaaccc 240

gaggacttcg gcgtgtactt ctgccagcag tcctcatcct ggctgacctt cggccagggc 300

accaagctgg aaatcaagcg tacggtggcc gctcccagcg tgttcatctt cccccccagc 360

gacgagcagc tgaagagtgg caccgccagc gtggtgtgcc tgctgaacaa cttctacccc 420

cgggaggcca aggtgcagtg gaaggtggac aacgccctgc agagcggcaa cagccaggag 480

agcgtcaccg agcaggacag caaggactcc acctacagcc tgagcagcac cctgaccctg 540

agcaaggccg actacgagaa gcataaggtg tacgcctgcg aggtgaccca ccagggcctg 600

tccagccccg tgaccaagag cttcaacagg ggcgagtgc 639

<210> 564
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 564
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser
1 5 10

<210> 565
<211> 17
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 565
Thr Ile Ser Ser Gly Gly Ser Phe Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 566
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 566
Arg Ala Ser Thr Val Val Gly Thr Asp Phe Asp Val
1 5 10

<210> 567
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 567
Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 568
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 568
Thr Ile Ser Ser Gly Gly Ser Phe Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 569
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 569
Arg Ala Ser Thr Val Val Gly Thr Asp Phe Asp Val
1 5 10

<210> 570
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 570
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
1 5

<210> 571
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 571
Ser Ser Gly Gly Ser Phe
1 5

<210> 572
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 572
Arg Ala Ser Thr Val Val Gly Thr Asp Phe Asp Val
1 5 10

<210> 573
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 573
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5

<210> 574
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 574
Ile Ser Ser Gly Gly Ser Phe Thr
1 5

<210> 575
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 575
Ala Arg Arg Ala Ser Thr Val Val Gly Thr Asp Phe Asp Val
1 5 10

<210> 576
<211> 121

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 576

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

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

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

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

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

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

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

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 577
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成聚核苷酸

<400> 577

```
gaggtgcagc tggtggaatc tggcggaggc ctggtgaaac ccggcggatc cctgagactg       60
```

tcctgcgccg cctccggctt caccttctcc agctacgcca tgtcctggat ccggcaggct 120

cccggcaagg gcctggaatg ggtggccacc atctcctccg gcggcagctt cacctactac 180

cccgacagcg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acgccaagaa ctccctgtac 240

ctgcagatga actccctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagacgggcc 300

tccaccgtcg tgggaaccga cttcgatgtg tggggccagg gcaccaccgt gacagtgtcc 360

tcc 363

<210> 578
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 578
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

```
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

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

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225                 230                 235                 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala Val Ser His
            260                 265                 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    290                 295                 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320
```

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Ala Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 579
<211> 1353
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成聚核苷酸

<400> 579
gaggtgcagc tggtggaatc tggcggaggc ctggtgaaac ccggcggatc cctgagactg 60

tcctgcgccg cctccggctt caccttctcc agctacgcca tgtcctggat ccggcaggct 120

cccggcaagg gcctggaatg ggtggccacc atctcctccg gcggcagctt cacctactac 180

cccgacagcg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acgccaagaa ctccctgtac 240

ctgcagatga actccctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagacgggcc 300

tccaccgtcg tgggaaccga cttcgatgtg tggggccagg gcaccaccgt gacagtgtcc 360

tccgctagca ccaagggccc aagtgtgttt cccctggccc ccagcagcaa gtctacttcc 420

ggcggaactg ctgccctggg ttgcctggtg aaggactact tccccgagcc cgtgacagtg 480

tcctggaact ctggggctct gacttccggc gtgcacacct tccccgccgt gctgcagagc 540

agcggcctgt acagcctgag cagcgtggtg acagtgccct ccagctctct gggaacccag 600

acctatatct gcaacgtgaa ccacaagccc agcaacacca aggtggacaa gagagtggag 660

cccaagagct gcgacaagac ccacacctgc ccccctgcc cagctccaga actgctggga 720

gggccttccg tgttcctgtt ccccccaag cccaaggaca ccctgatgat cagcaggacc 780

cccgaggtga cctgcgtggt ggtggccgtg tcccacgagg acccagaggt gaagttcaac 840

tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcacaac gccaagacca agcccagaga ggagcagtac 900

aacagcacct acagggtggt gtccgtgctg accgtgctgc accaggactg gctgaacggc 960

aaagaataca agtgcaaagt ctccaacaag gccctggctg ccccaatcga aaagacaatc 1020

agcaaggcca agggccagcc acgggagccc caggtgtaca ccctgccccc cagccgggag 1080

gagatgacca agaaccaggt gtccctgacc tgtctggtga agggcttcta ccccagcgat 1140

atcgccgtgg agtgggagag caacggccag cccgagaaca actacaagac cacccccca 1200

gtgctggaca gcgacggcag cttcttcctg tacagcaagc tgaccgtgga caagtccagg 1260

tggcagcagg gcaacgtgtt cagctgcagc gtgatgcacg aggccctgca caaccactac 1320

acccagaagt ccctgagcct gagccccggc aag 1353

<210> 580
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 580
Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser Ser Leu Asn
1 5 10

<210> 581
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 581
Ala Thr Ser Ser Leu Asp Ser
1 5

<210> 582
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 582
Leu Gln Tyr Ala Ser Ser Pro Pro Thr
1 5

<210> 583
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 583
Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser Ser Leu Asn
1 5 10

<210> 584
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 584
Ala Thr Ser Ser Leu Asp Ser
1 5

<210> 585
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 585
Leu Gln Tyr Ala Ser Ser Pro Pro Thr
1 5

<210> 586
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 586
Ser Gln Asp Ile Gly Ser Ser
1 5

<210> 587
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 587
Ala Thr Ser
1

<210> 588
<211> 6

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 588
Tyr Ala Ser Ser Pro Pro
1 5

<210> 589
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 589
Gln Asp Ile Gly Ser Ser
1 5

<210> 590
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 590
Ala Thr Ser
1

<210> 591
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 591
Leu Gln Tyr Ala Ser Ser Pro Pro Thr
1 5

<210> 592
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 592

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


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


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


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


Ser Arg Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80


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


Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 593
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成聚核苷酸

<400> 593

```
gacatccaga tgacccagtc cccctccagc ctgtccgcct ccgtgggcga tagagtgacc       60

ctgacctgcc gggcctccca ggacatcggc tcctccctga actggctgca gcagaagccc      120
```

ggcaaggcca tcaagcggct gatctacgcc acctcctccc tggactccgg cgtgccctcc 180

cggttctccg gctctagatc cggcaccgac tacaccctga ccatctccag cctgcagccc 240

gaggacttcg tggtgtacta ctgcctgcag tacgcctcca gccccccccac ctttggcgga 300

ggcaccaagc tggaaatcaa g 321

<210> 594
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 594

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

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

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

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

Ser Arg Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 595
<211> 642
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成聚核苷酸

<400> 595
gacatccaga tgacccagtc cccctccagc ctgtccgcct ccgtgggcga tagagtgacc 60

ctgacctgcc gggcctccca ggacatcggc tcctccctga actggctgca gcagaagccc 120

ggcaaggcca tcaagcggct gatctacgcc acctcctccc tggactccgg cgtgccctcc 180

cggttctccg gctctagatc cggcaccgac tacaccctga ccatctccag cctgcagccc 240

gaggacttcg tggtgtacta ctgcctgcag tacgcctcca gccccccccac ctttggcgga 300

ggcaccaagc tggaaatcaa gcgtacggtg gccgctccca gcgtgttcat cttcccccccc 360

agcgacgagc agctgaagag tggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac 420

ccccgggagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480

gagagcgtca ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540

ctgagcaagg ccgactacga gaagcataag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagggc 600

ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac aggggcgagt gc 642

<210> 596
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 596
Gly Phe Thr Phe Ser Asn Phe Ala Met Ser
1 5 10

<210> 597
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 597
Thr Ile Ser Thr Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 598
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 598
Arg Gly Tyr Ser Gly Val Asp Lys
1 5

<210> 599

<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 599
Ser Asn Phe Ala Met Ser
1 5

<210> 600
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 600
Thr Ile Ser Thr Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 601
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 601
Arg Gly Tyr Ser Gly Val Asp Lys
1 5

<210> 602
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 602
Gly Phe Thr Phe Ser Asn Phe
1 5

<210> 603
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 603
Ser Thr Gly Gly Thr Tyr
1 5

<210> 604
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 604
Arg Gly Tyr Ser Gly Val Asp Lys
1 5

<210> 605
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 605
Gly Phe Thr Phe Ser Asn Phe Ala
1 5

<210> 606
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 606
Ile Ser Thr Gly Gly Thr Tyr Thr
1 5

<210> 607
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 607
Thr Arg Arg Gly Tyr Ser Gly Val Asp Lys
1 5 10

<210> 608
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 608
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

85 90 95

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 609
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成聚核苷酸

<400> 609
gaggtgcagc tggtggaatc tggcggaggc ctggtgaaac ccggcggatc cctgagactg 60

tcctgcgccg cctccggctt caccttctcc aacttcgcca tgtcctgggt gcggcaggct 120

cccggcaagg gcctggaatg ggtgtccacc atctccaccg gcggcaccta cacctactac 180

cccgacagcg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acgccaagaa ctccctgtac 240

ctgcagatga actccctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagacggggc 300

tactcaggcg tggacaaatg gggccagggc accaccgtga cagtgtcctc c 351

<210> 610
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 610
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
        115                 120                 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
    130                 135                 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Cys Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145                 150                 155                 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
                165                 170                 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
            180                 185                 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
        195                 200                 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
    210                 215                 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240
```

```
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala Val Ser His Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
    290                 295                 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Ala Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
        355                 360                 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Cys Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
    370                 375                 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385                 390                 395                 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
                405                 410                 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
            420                 425                 430
```

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 611
<211> 1341
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成聚核苷酸

<400> 611
gaggtgcagc tggtggaatc tggcggaggc ctggtgaaac ccggcggatc cctgagactg 60

tcctgcgccg cctccggctt caccttctcc aacttcgcca tgtcctgggt gcggcaggct 120

cccggcaagg gcctggaatg ggtgtccacc atctccaccg gcggcaccta cacctactac 180

cccgacagcg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acgccaagaa ctccctgtac 240

ctgcagatga actccctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagacggggc 300

tactcaggcg tggacaaatg gggccagggc accaccgtga cagtgtcctc cgctagcacc 360

aagggcccaa gtgtgtttcc cctggccccc agcagcaagt ctacttccgg cggaactgct 420

gccctgggtt gcctggtgaa ggactacttc ccctgtcccg tgacagtgtc ctggaactct 480

ggggctctga cttccggcgt gcacaccttc cccgccgtgc tgcagagcag cggcctgtac 540

agcctgagca gcgtggtgac agtgccctcc agctctctgg gaacccagac ctatatctgc 600

aacgtgaacc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagtggagcc caagagctgc 660

gacaagaccc acacctgccc cccctgccca gctccagaac tgctgggagg gccttccgtg 720

ttcctgttcc cccccaagcc caaggacacc ctgatgatca gcaggacccc cgaggtgacc 780

tgcgtggtgg tggccgtgtc ccacgaggac ccagaggtga agttcaactg gtacgtggac 840

ggcgtggagg tgcacaacgc caagaccaag cccagagagg agcagtacaa cagcacctac 900

agggtggtgt ccgtgctgac cgtgctgcac caggactggc tgaacggcaa agaatacaag 960

tgcaaagtct ccaacaaggc cctggctgcc ccaatcgaaa agacaatcag caaggccaag 1020

ggccagccac gggagccccca ggtgtacacc ctgccccccca gccgggagga gatgaccaag 1080

aaccaggtgt ccctgacctg tctggtgaag ggcttctacc cctgtgatat cgccgtggag 1140

tgggagagca acggccagcc cgagaacaac tacaagacca ccccccccagt gctggacagc 1200

gacggcagct tcttcctgta cagcaagctg accgtggaca agtccaggtg gcagcagggc 1260

aacgtgttca gctgcagcgt gatgcacgag gccctgcaca accactacac ccagaagtcc 1320

ctgagcctga gccccggcaa g 1341

<210> 612
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 612
Lys Ser Gly Gln Ser Leu Leu Asp Ser Thr Gly Lys Thr Tyr Leu Asn
1 5 10 15

<210> 613
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 613
Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser
1 5

<210> 614
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 614
Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Gln Thr
1 5

<210> 615

<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 615
Lys Ser Gly Gln Ser Leu Leu Asp Ser Thr Gly Lys Thr Tyr Leu Asn
1 5 10 15

<210> 616
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 616
Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser
1 5

<210> 617
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 617
Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Gln Thr
1 5

<210> 618
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 618
Gly Gln Ser Leu Leu Asp Ser Thr Gly Lys Thr Tyr
1 5 10

<210> 619
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 619
Leu Val Ser
1

<210> 620
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 620
Gly Thr His Phe Pro Gln
1 5

<210> 621
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 621
Gln Ser Leu Leu Asp Ser Thr Gly Lys Thr Tyr
1 5 10

<210> 622
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 622
Leu Val Ser

1

<210> 623
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 623
Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Gln Thr
1 5

<210> 624
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 624
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Gly Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Thr Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly
85 90 95

Thr His Phe Pro Gln Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 625
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成聚核苷酸

<400> 625
gacgtggtga tgacccagtc ccccctgtcc ctgcctgtga ccctgggcca gcctgcctcc 60

atctcctgca agtccggcca gtccctgctg gactccactg gcaagaccta cctgaactgg 120

ttcctgcagc ggcctggcca gtcccctcgg cggctgatct acctggtgtc caagctggac 180

agcggcgtgc ccgacagatt ctccggctct ggctccggca ccgacttcac cctgaagatc 240

tcccgggtgg aagccgagga cgtgggcgtg tactactgct ggcagggcac ccacttcccc 300

cagaccttcg gcggaggcac caagctggaa atcaag 336

<210> 626
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 626
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Gly Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Thr Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly
85 90 95

Thr His Phe Pro Gln Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 627
<211> 657
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成聚核苷酸

<400> 627
gacgtggtga tgacccagtc ccccctgtcc ctgcctgtga ccctgggcca gcctgcctcc 60

atctcctgca agtccggcca gtccctgctg gactccactg gcaagaccta cctgaactgg 120

ttcctgcagc ggcctggcca gtcccctcgg cggctgatct acctggtgtc caagctggac 180

agcggcgtgc ccgacagatt ctccggctct ggctccggca ccgacttcac cctgaagatc 240

tcccgggtgg aagccgagga cgtgggcgtg tactactgct ggcagggcac ccacttcccc 300

cagaccttcg gcggaggcac caagctggaa atcaagcgta cggtggccgc tcccagcgtg 360

ttcatcttcc cccccagcga cgagcagctg aagagtggca ccgccagcgt ggtgtgcctg 420

ctgaacaact tctaccccccg ggaggccaag gtgcagtgga aggtggacaa cgccctgcag 480

agcggcaaca gccaggagag cgtcaccgag caggacagca aggactccac ctacagcctg 540

agcagcaccc tgaccctgag caaggccgac tacgagaagc ataaggtgta cgcctgcgag 600

gtgacccacc agggcctgtc cagccccgtg accaagagct tcaacagggg cgagtgc 657

<210> 628
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成6xHis標籤

<400> 628
His His His His His His
1 5

<210> 629
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 629
Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Leu Tyr Arg Ser Pro
1 5 10 15

Ala Met Pro Glu Asn Leu
20

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種結合CCR7之抗體或其抗原結合片段，其包含：

a.重鏈可變區，其包含SEQ ID NO:33之HCDR1 (重鏈互補決定區1)、SEQ ID NO:34之HCDR2 (重鏈互補決定區2)及SEQ ID NO:35之HCDR3 (重鏈互補決定區3)；及輕鏈可變區，其包含SEQ ID NO:49之LCDR1 (輕鏈互補決定區1)、SEQ ID NO:50之LCDR2 (輕鏈互補決定區2)及SEQ ID NO:51之LCDR3 (輕鏈互補決定區3)；

b.重鏈可變區，其包含SEQ ID NO:36之HCDR1、SEQ ID NO:37之HCDR2及SEQ ID NO:38之HCDR3；及輕鏈可變區，其包含SEQ ID NO:52之LCDR1、SEQ ID NO:53之LCDR2及SEQ ID NO:54之LCDR3；

c.重鏈可變區，其包含SEQ ID NO:39之HCDR1、SEQ ID NO:40之HCDR2及SEQ ID NO:41之HCDR3；及輕鏈可變區，其包含SEQ ID NO:55之LCDR1、SEQ ID NO:56之LCDR2及SEQ ID NO:57之LCDR3；或

d.重鏈可變區，其包含SEQ ID NO:42之HCDR1、SEQ ID NO:43之HCDR2及SEQ ID NO:44之HCDR3；及輕鏈可變區，其包含SEQ ID NO:58之LCDR1、SEQ ID NO:59之LCDR2及SEQ ID NO:60之LCDR3。

【請求項2】

如請求項1之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段具有降低程度之抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity；ADCC)活性。

【請求項3】

如請求項1或2之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段包含沉默之Fc區。

【請求項4】

如請求項3之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段包含選自以下之Fc區中之突變：D265A；P329A；P329G；N297A；D265A及P329A；D265A及N297A；L234及L235A；P329A、L234A及L235A；以及P329G、L234A及L235A。

【請求項5】

如請求項1之抗體或其抗原結合片段，其中與表現較低含量之CCR7之細胞相比，該抗體或其抗原結合片段以較大親和力結合於表現較高含量之CCR7之細胞。

【請求項6】

如請求項5之抗體或其抗原結合片段，其中與表現較低含量之CCR7之正常細胞相比，該抗體或其抗原結合片段以較大親和力結合於表現較高含量之CCR7之癌細胞。

【請求項7】

一種結合CCR7之抗體或其抗原結合片段，其包含重鏈可變區(VH)，其包含SEQ ID NO:45之胺基酸序列，及輕鏈可變區(VL)，其包含SEQ ID NO:61之胺基酸序列。

【請求項8】

一種結合CCR7之抗體或其抗原結合片段，其包含重鏈，其包含SEQ ID NO:47之胺基酸序列，及輕鏈，其包含SEQ ID NO:63之胺基酸序列。

【請求項9】

如請求項1、2及5至8中任一項之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段包含一或多個半胱胺酸取代。

【請求項10】

如請求項9之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段包含一或多個選自該抗體或其抗原結合片段之重鏈之S152C、S375C或S152C及S375C兩者之半胱胺酸取代，其中該位置係根據EU系統編號。

【請求項11】

如請求項1、2及5至8中任一項之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體為單株抗體。

【請求項12】

一種抗體藥物結合物，其包含下式

$$Ab-(L-(D)_m)_n$$

或其醫藥學上可接受之鹽；其中

Ab為如請求項1至8中任一項之抗體或其抗原結合片段；

L為連接子；

D為藥物部分；

m整數1至8；及

n為整數1至12。

【請求項13】

如請求項12之抗體藥物結合物，其中該m為1。

【請求項14】

如請求項12之抗體藥物結合物，其中該n為3至4。

【請求項15】

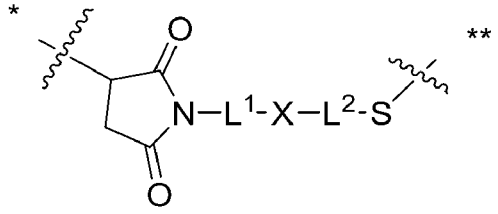
如請求項12之抗體藥物結合物，其中該連接子係選自由以下組成之群：可裂解連接子、不可裂解連接子、親水性連接子、促帶電連接子及基於二羧酸之連接子。

【請求項16】

如請求項15之抗體藥物結合物，其中該連接子來源於選自由以下組成之群的交聯劑：N-丁二醯亞胺基-3-(2-吡啶基二硫基)丙酸酯(SPDP)、4-(2-吡啶基二硫基)戊酸N-丁二醯亞胺酯(SPP)、4-(2-吡啶基二硫基)丁酸N-丁二醯亞胺酯(SPDB)、N-丁二醯亞胺基-4-(2-吡啶基二硫基)-2-磺酸基-丁酸酯(磺酸基-SPDB)、碘乙酸N-丁二醯亞胺酯(SIA)、(4-碘乙醯基)胺基苯甲酸N-丁二醯亞胺酯(SIAB)、順丁烯二醯亞胺PEG NHS、4-(順丁烯二醯亞胺基甲基)環己甲酸N-丁二醯亞胺酯(SMCC)、4-(順丁烯二醯亞胺基甲基)環己甲酸N-磺基丁二醯亞胺酯(磺酸基-SMCC)及17-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-5,8,11,14-四側氧基-4,7,10,13-四氮雜十七烷-1-酸2,5-二側氧基吡咯啶-1-基酯(CX1-1)。

【請求項17】

如請求項15之抗體藥物結合物，其中該連接子具有以下式(IIA)：



(IIA)；

其中*連接至該抗體上之硫醇官能基，且**連接至藥物部分之硫醇官能基；且其中：

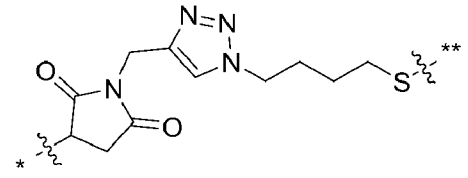
L^1為C_{1-6}伸烷基，其中一個亞甲基可由氧置換；

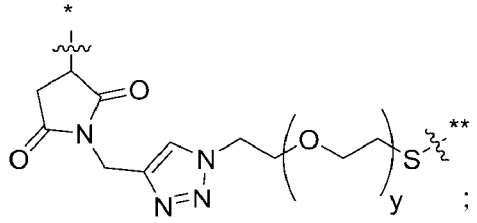
L^2為C_{1-6}伸烷基或$-(CH_2CH_2O)_y-CH_2-CH_2-$，其中y為1至11；

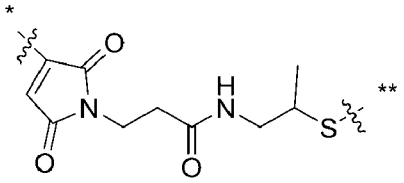
X為-C(O)-NH-、-NHC(O)-或三唑；且伸烷基為直鏈或分支鏈。

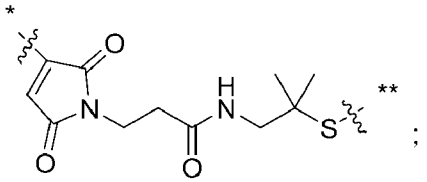
【請求項18】

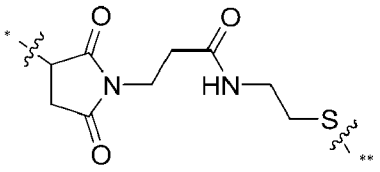
如請求項17之抗體藥物結合物，其中該連接子具有下式：

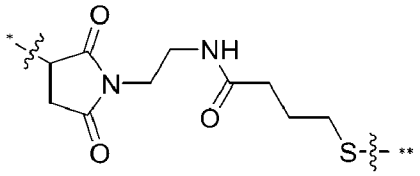

；

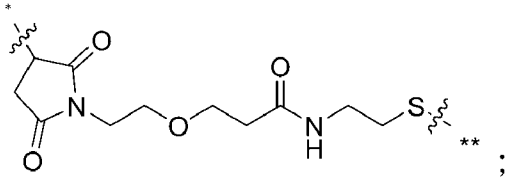

；


；


；


；


及


；

其中y為1至11；*連接至該抗體上之硫醇官能基，且**連接至該藥物部分之硫醇官能基。

【請求項19】

如請求項12之抗體藥物結合物，其中該藥物部分係選自由以下組成之群：V-ATPase抑制劑、促凋亡劑、Bcl2抑制劑、MCL1抑制劑、HSP90抑制劑、IAP抑制劑、mTor抑制劑、微管穩定劑、微管去穩定劑、奧瑞他汀(auristatin)、多拉司他汀(dolastatin)、類美登素(maytansinoid)、MetAP (甲硫胺酸胺基肽酶)、奧瑞他汀、瓢菌素(amanitin)、吡咯并苯并二氮呼、RNA聚合酶抑制劑、蛋白質CRM1之細胞核輸出抑制劑、DPPIV

抑制劑、蛋白酶體抑制劑、粒線體中之磷醯基轉移反應抑制劑、蛋白質合成抑制劑、激酶抑制劑、CDK2抑制劑、CDK9抑制劑、驅動蛋白(kinesin)抑制劑、HDAC抑制劑、DNA損壞劑、DNA烷化劑、DNA嵌入劑、DNA小凹槽結合劑及DHFR抑制劑。

【請求項20】

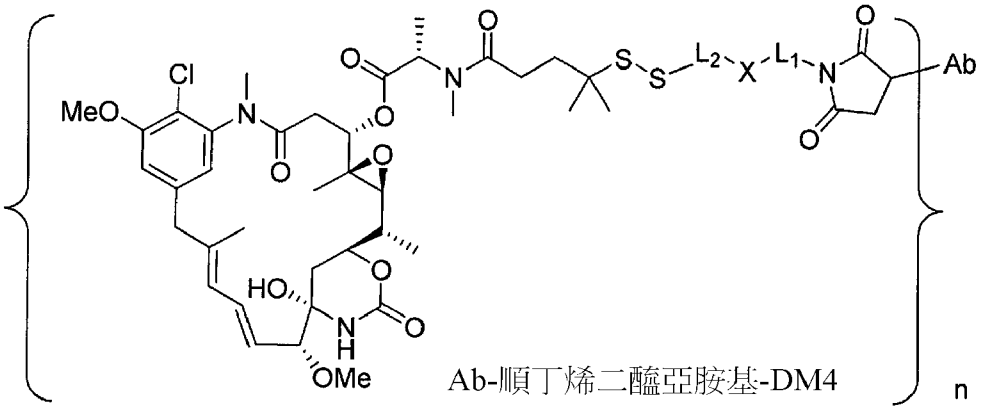
如請求項19之抗體藥物結合物，其中該藥物部分為類美登素。

【請求項21】

如請求項20之抗體藥物結合物，其中該類美登素為N(2')-去乙醯基-N(2')-(3-巰基-l-側氧基丙基)-美登素(DM1)、N(2')-去乙醯基-N(2')-(4-巰基-1-側氧基戊基)-美登素(DM3)或N(2')-去乙醯基-N2-(4-巰基-4-甲基-1-側氧基戊基)-美登素(DM4)。

【請求項22】

如請求項12之抗體藥物結合物，其具有以下式(VIII)：



(VIII)

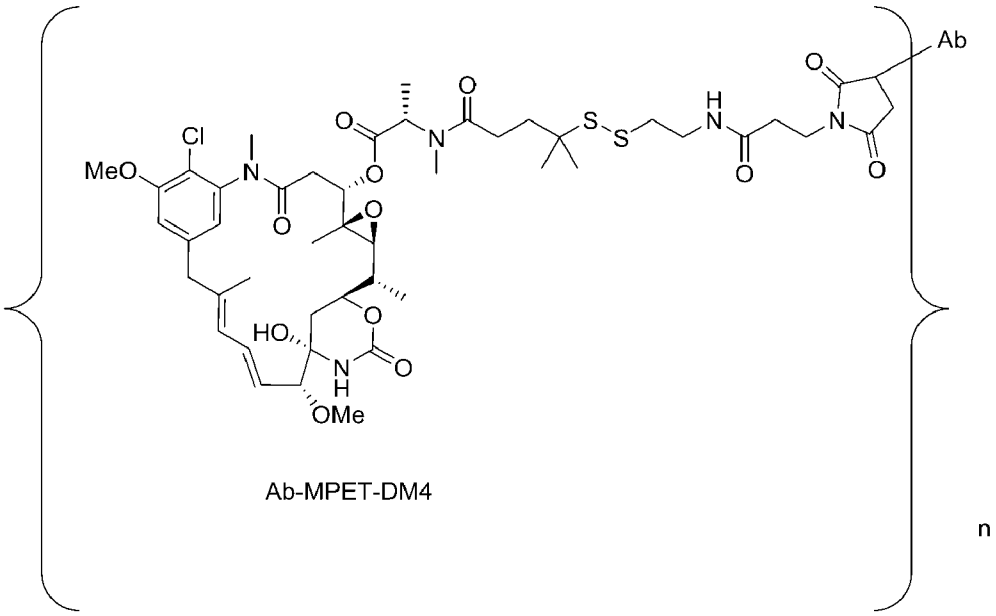
其中L^1為C_{1-6}伸烷基，其中一個亞甲基可由氧置換；

L^2為C_{1-6}伸烷基或$-(CH_2CH_2O)_y-CH_2-CH_2-$，其中y為1至11；

X為-C(O)-NH-、-NHC(O)-或三唑；且伸烷基直鏈或分支鏈；且其中n為3至4；或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項23】

一種抗體藥物結合物，其具有下式：



其中n為3至4，且Ab為抗體，該抗體包含有包含SEQ ID NO:47胺基酸序列之重鏈及包含SEQ ID NO:63胺基酸序列之輕鏈；或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項24】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至11中任一項之抗體或其抗原結合片段及醫藥學上可接受之載劑。

【請求項25】

一種醫藥組合物，其包含如請求項12至23中任一項之抗體藥物結合物及醫藥學上可接受之載劑。

【請求項26】

一種如請求項1至11中任一項之抗體或其抗原結合片段、如請求項12至23中任一項之抗體藥物結合物或如請求項24或25之醫藥組合物之用途，其係用於製造用以治療或預防癌症之藥劑，其中該癌症表現CCR7。

【請求項27】

如請求項26之用途，其中該抗體或其抗原結合片段、該抗體藥物結合物或醫藥組合物係與一或多種其他治療性化合物組合投與患者。

【請求項28】

如請求項27之用途，其中該一或多種其他治療性化合物係選自標準護理化學治療劑、共刺激分子或檢查點抑制劑。

【請求項29】

如請求項28之用途，其中該共刺激分子係選自以下之促效劑：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、STING或CD83配位體。

【請求項30】

如請求項28之用途，其中該檢查點抑制劑係選自以下之抑制劑：PD-1、PD-L1、PD-L2、CTLA4、TIM3、LAG3、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4及/或TGFRβ。

【請求項31】

如請求項26之用途，其中該癌症係選自由以下組成之群：慢性淋巴球性白血病(chronic lymphocytic leukemia；CLL)；周邊T細胞淋巴瘤(peripheral T cell lymphomas；PTCL)及多形性大細胞淋巴瘤(anaplastic large-cell lymphoma；ALCL)；非霍奇金氏淋巴瘤(Non-Hodgkin's lymphoma；NHL)、伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)及彌漫性大型B細胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma；DLBCL)；胃癌；非小細胞肺癌；小細胞肺癌；頭頸癌；鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma；

NPC)；食道癌；結腸直腸癌；胰臟癌；甲狀腺癌；乳癌；腎細胞癌；及子宮頸癌。

【請求項32】

如請求項31之用途，其中該癌症係選自由以下組成之群：慢性淋巴球性白血病(CLL)；周邊T細胞淋巴瘤(PTCL)及多形性大細胞淋巴瘤(ALCL)；非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)、伯基特氏淋巴瘤及彌漫性大型B細胞淋巴瘤(DLBCL)；及非小細胞肺癌。

【請求項33】

一種核酸，其編碼如請求項1至11中任一項之抗體或抗原結合片段。

【請求項34】

如請求項33之核酸，其中該核酸包含SEQ ID NO:14、16、30、32、46、48、62、64、78、80、94、96、481、483、497或499之核苷酸序列。

【請求項35】

一種載體，其包含如請求項33或34之核酸。

【請求項36】

一種宿主細胞，其包含如請求項35之載體，或如請求項33或34之核酸。

【請求項37】

一種用於製備抗體或抗原結合片段之方法，其包含培養如請求項36之宿主細胞及自細胞培養物回收該抗體。

【請求項38】

如請求項37之方法，其中自細胞培養物回收該抗體包含以下步驟：

a) 移除細胞及過濾該培養物；

b) 藉由親和層析(affinity chromatography)純化該培養物；

c) 藉由將pH值調節至3.4-3.6，接著再將pH值調節至5.8-6.2使該培養物中之任何病毒失活，且過濾該培養物；

d) 藉由陽離子交換層析純化該培養物且進行該培養物之柱上還原；

e) 對該培養物進行陰離子交換層析；

f) 藉由奈米過濾移除病毒；

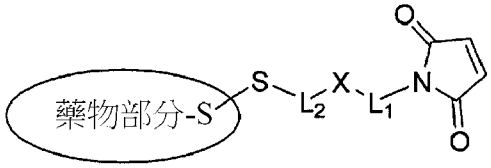
g) 過濾該含有該抗體之培養物；及

h) 獲得經純化之抗體。

【請求項39】

一種用於製備抗CCR7抗體藥物結合物之方法，其包含：

(a) 預先形成具有下式之連接子-藥物部分：



其中：

該藥物部分為DM1、DM3或DM4且該藥物部分經由其硫醇官能基連接至該連接子；

L^1為C_{1-6}伸烷基，其中一個亞甲基可由氧置換；

L^2為C_{1-6}伸烷基或$-(CH_2CH_2O)_y-CH_2-CH_2-$，其中y為1至11；

X為-C(O)-NH-、-NHC(O)-或三唑；且伸烷基為直鏈或分支鏈；

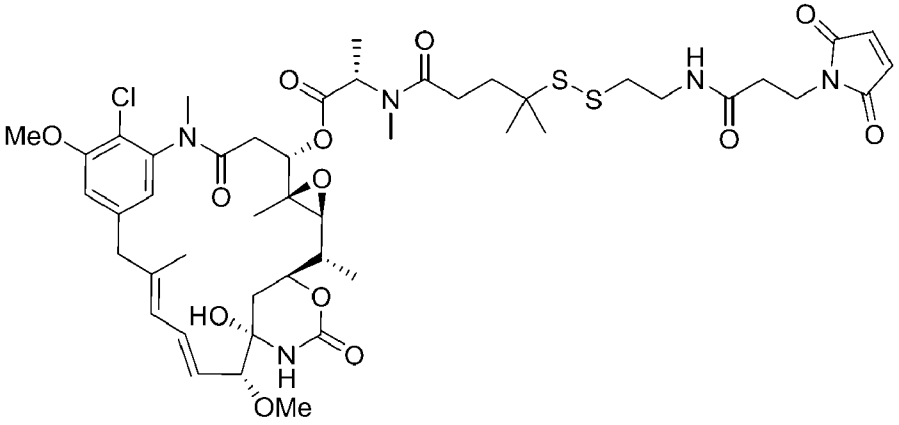
(b) 使該連接子-藥物部分與如請求項38之自細胞培養物回收之抗體結合，以產生抗體藥物結合物；及

(c) 純化該抗體藥物結合物。

【請求項40】

如請求項39之方法，其包含：

(b) 預先形成具有下式之連接子-藥物部分：



及

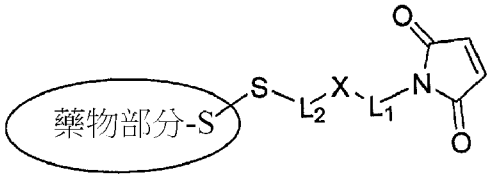
(b) 使該連接子-藥物部分與如請求項38之自細胞培養物回收之抗體結合，以產生抗體藥物結合物；及

(c) 純化該抗體藥物結合物。

【請求項41】

一種用於製備抗CCR7抗體藥物結合物之方法，其包含：

(a) 預先形成具有下式之連接子-藥物部分：



其中：

該藥物部分為DM1、DM3或DM4且該藥物部分經由其硫醇官能基連接至該連接子；

L^1為C_{1-6}伸烷基，其中一個亞甲基可由氧置換；

L^2為C_{1-6}伸烷基或$-(CH_2CH_2O)_y-CH_2-CH_2-$，其中y為1至11；

X為-C(O)-NH-、-NHC(O)-或三唑；且伸烷基為直鏈或分支鏈；

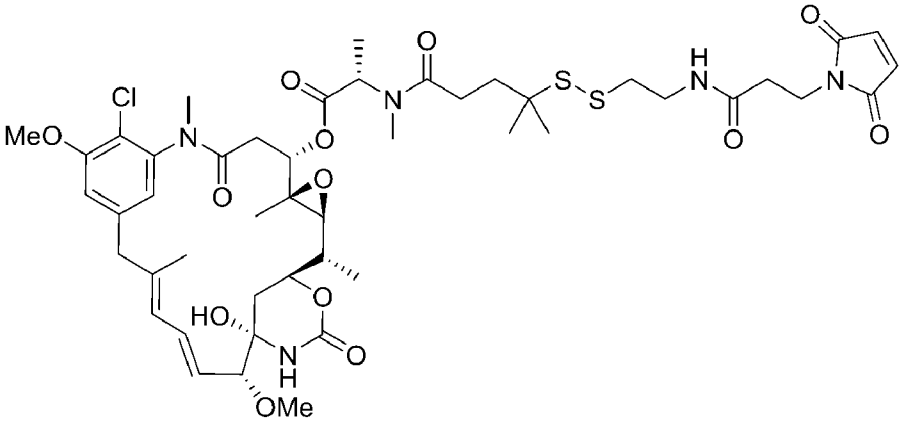
(b) 使該連接子-藥物部分與如請求項1至11中任一項之抗體或其抗原結合片段結合，以產生抗體藥物結合物；及

(c) 純化該抗體藥物結合物。

【請求項42】

一種用於製備抗CCR7抗體藥物結合物之方法，其包含：

(a) 預先形成具有下式之連接子-藥物部分：



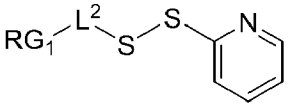
(b) 使該連接子-藥物部分與如請求項1至11中任一項之抗體或其抗原結合片段結合，以產生抗體藥物結合物；及

(c) 純化該抗體藥物結合物。

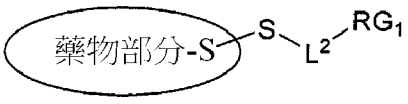
【請求項43】

如請求項39或41之方法，其中該預先形成該連接子-藥物部分之步驟包含：

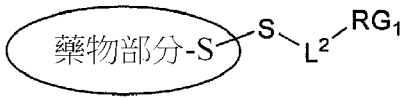
c)使藥物部分經由其硫醇官能基與以下反應：


;

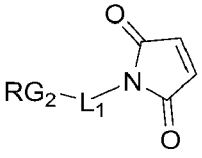
以形成：


;

d)使該所形成之

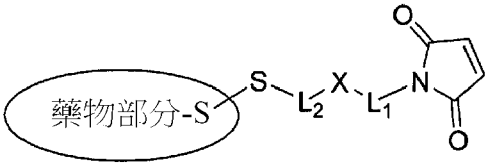


與以下反應：



；

以形成該連接子-藥物部分：



；

其中：

L^1為C_{1-6}伸烷基，其中一個亞甲基可由氧置換；

L^2為C_{1-6}伸烷基或$-(CH_2CH_2O)_y-CH_2-CH_2-$，其中y為1至11；及

X為-C(O)-NH-、-NHC(O)-或三唑；

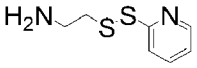
其中該伸烷基為直鏈或分支鏈；及

RG1及RG2為2個形成基團X之反應性基團。

【請求項44】

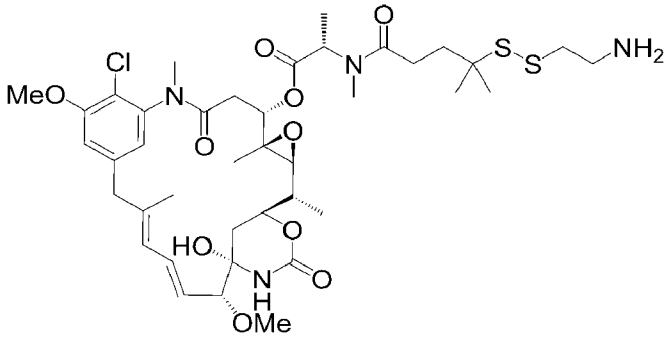
如請求項40或42之方法，其中該預先形成該連接子至藥物部分之步驟包含：

e)使該藥物部分經由其硫醇官能基與以下反應：



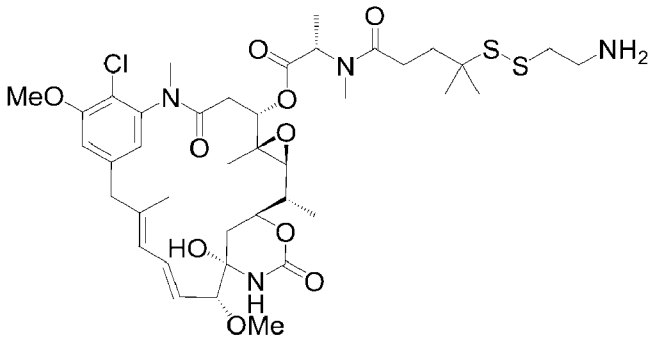
；

以形成：

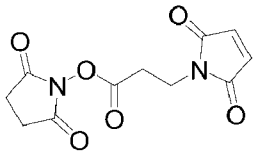


；

f) 使該所形成之

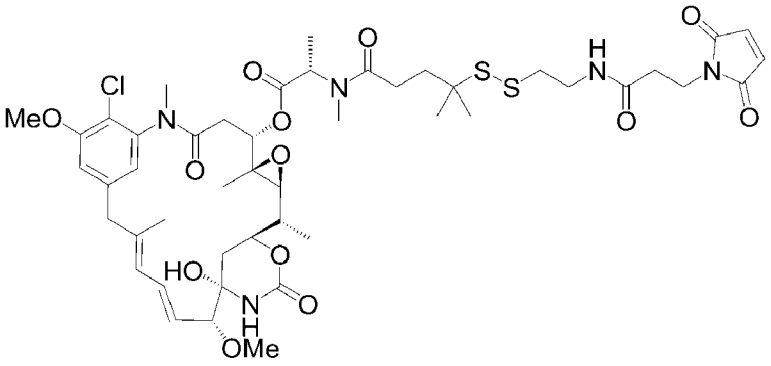


與以下反應：



；

以形成該連接子-藥物部分：



。

【請求項45】

如請求項39至42中任一項之方法，其中該抗體藥物結合物以UV分光光度計量測具有平均DAR為約3至約4。

【請求項46】

一種用於製備抗CCR7抗體藥物結合物之方法，其包含：

(a) 以化學方式使SMCC或MPET連接至藥物部分DM-1或DM-4，以形成連接子-藥物；

(b) 使該連接子-藥物與如請求項1至11中任一項之抗體或其抗原結合片段結合；及

(c) 純化該抗體藥物結合物。

【請求項47】

一種依據請求項46所製得之抗體藥物結合物，其以UV分光光度計量測具有平均DAR為約3至約4。

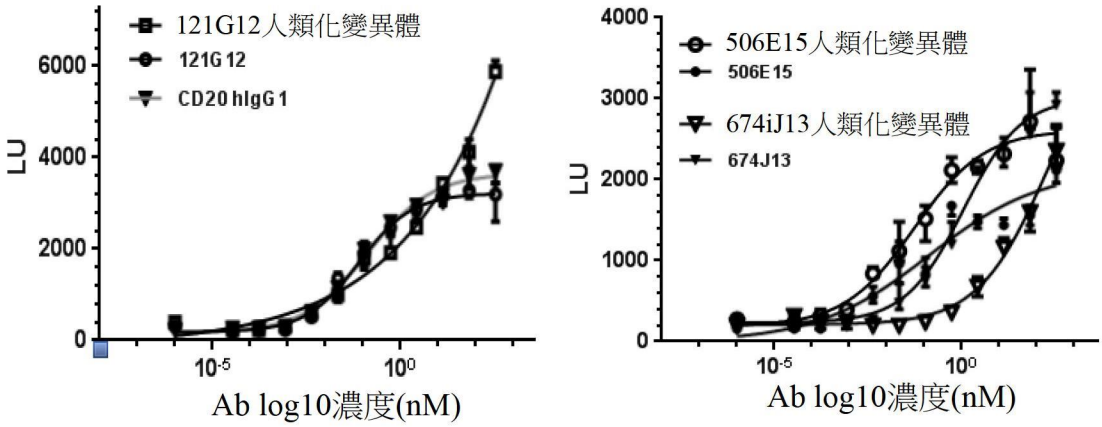
【請求項48】

一種診斷試劑，其包含如請求項1至11中任一項之抗體或其抗原結合片段。

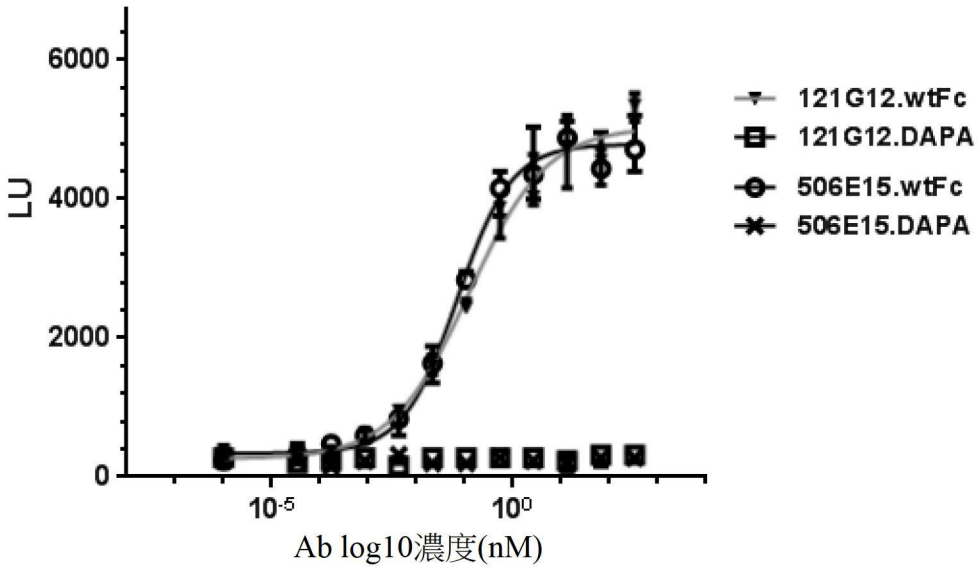
【請求項49】

如請求項48之診斷試劑，其中該抗體或其抗原結合片段係經放射性標記、螢光團、發色團、成像劑或金屬離子標記。

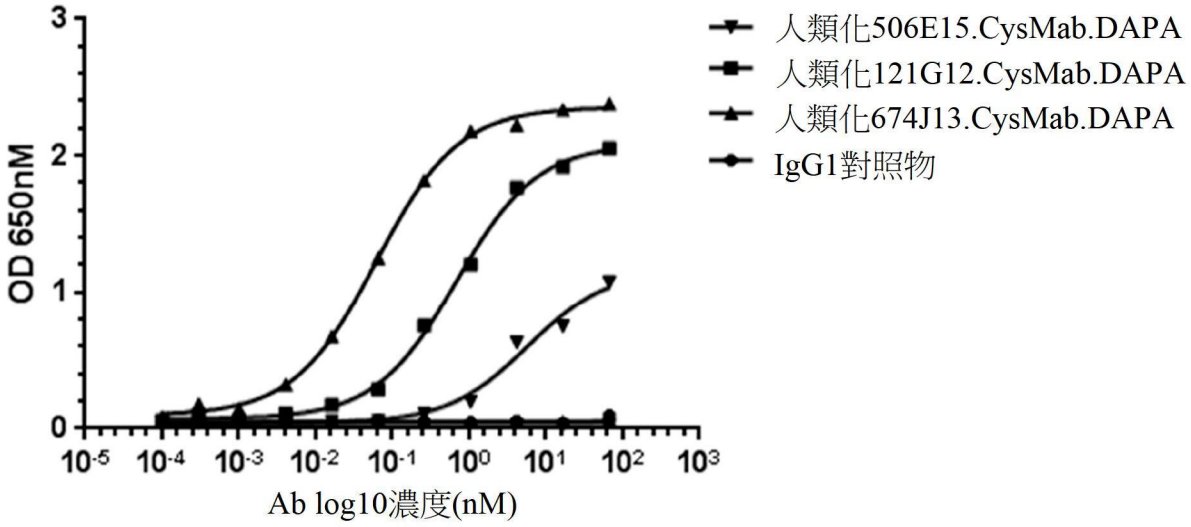
【發明圖式】


121G12人類化變異體
121G12
CD20 hIgG1
LU
6000
4000
2000
0
10-5
100
Ab log10濃度(nM)
506E15人類化變異體
506E15
674iJ13人類化變異體
674J13
LU
4000
3000
2000
1000
0
10-5
100
Ab log10濃度(nM)

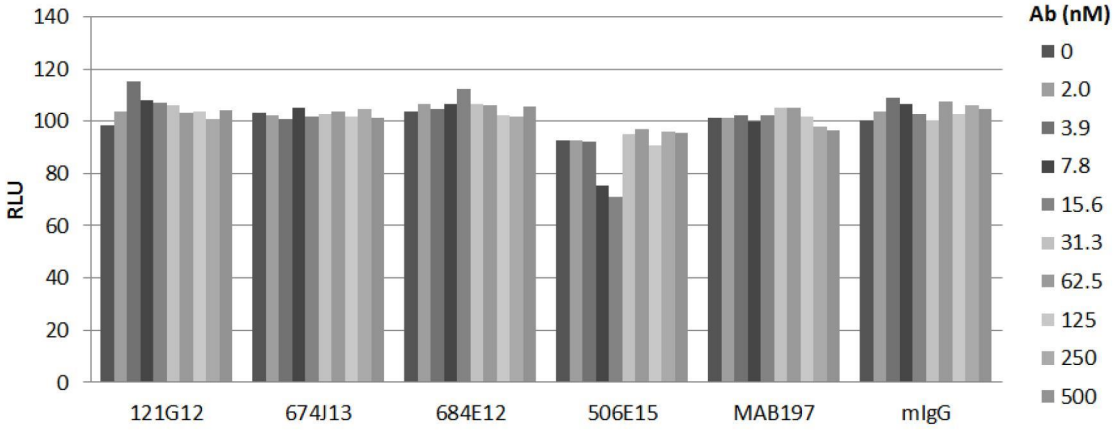
【圖1】


121G12.wtFc
121G12.DAPA
506E15.wtFc
506E15.DAPA
LU
6000
4000
2000
0
10-5
100
Ab log10濃度(nM)

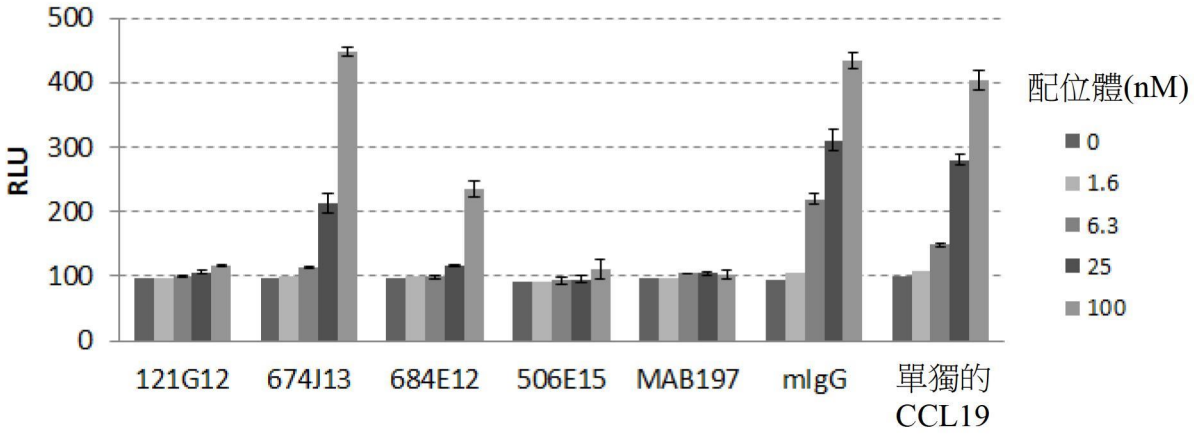
【圖2】


人類化506E15.CysMab.DAPA
人類化121G12.CysMab.DAPA
人類化674J13.CysMab.DAPA
IgG1對照物
OD 650nM
Ab log10濃度(nM)

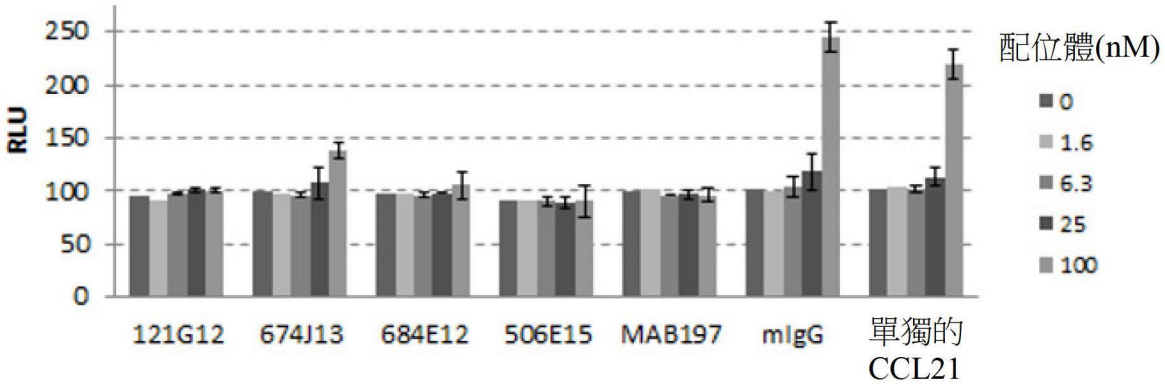
【圖3】


Ab (nM)
0
2.0
3.9
7.8
15.6
31.3
62.5
125
250
500
RLU
121G12
674J13
684E12
506E15
MAB197
mIgG

【圖4A】

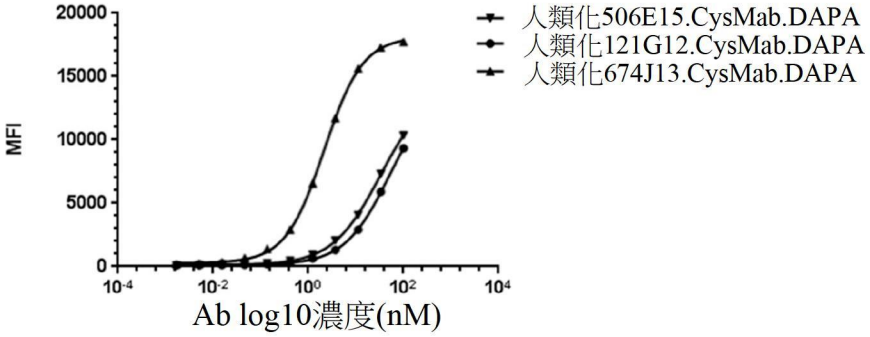

500
400
300
200
100
0
RLU
121G12
674J13
684E12
506E15
MAB197
mIgG
單獨的
CCL19
配位體(nM)
0
1.6
6.3
25
100

【圖4B】

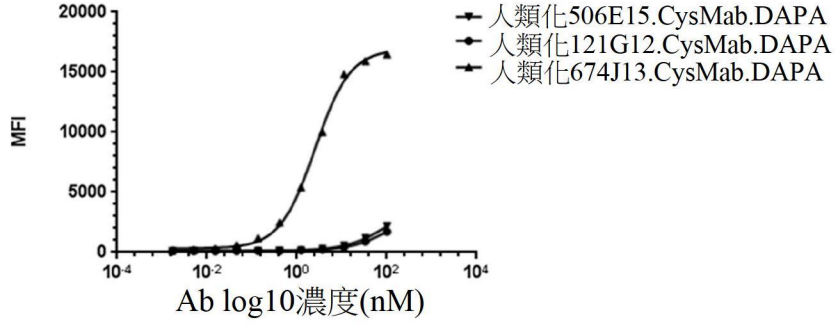

250
200
150
100
50
0
RLU
121G12
674J13
684E12
506E15
MAB197
mIgG
單獨的
CCL21
配位體(nM)
0
1.6
6.3
25
100

【圖4C】

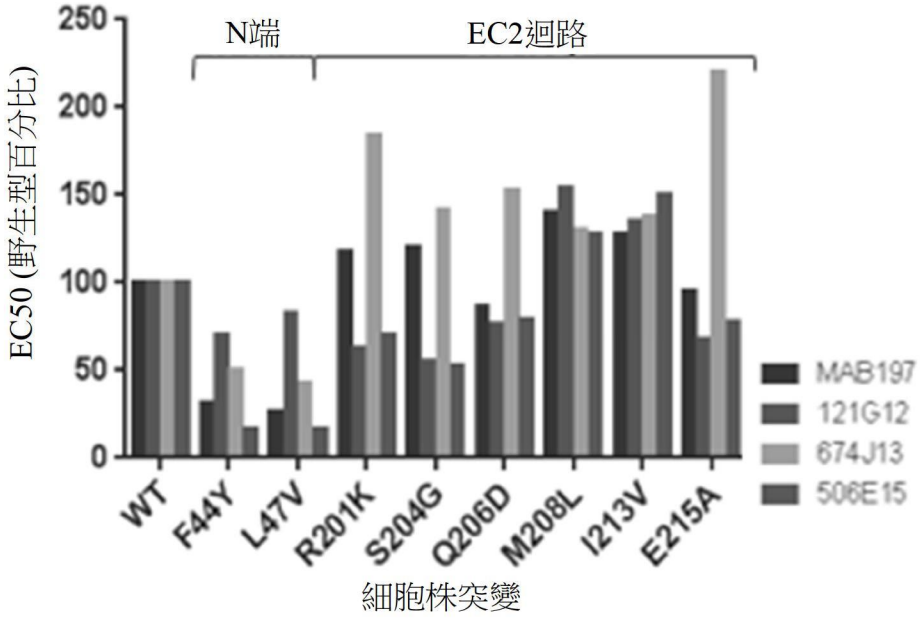
配位體，0 μM



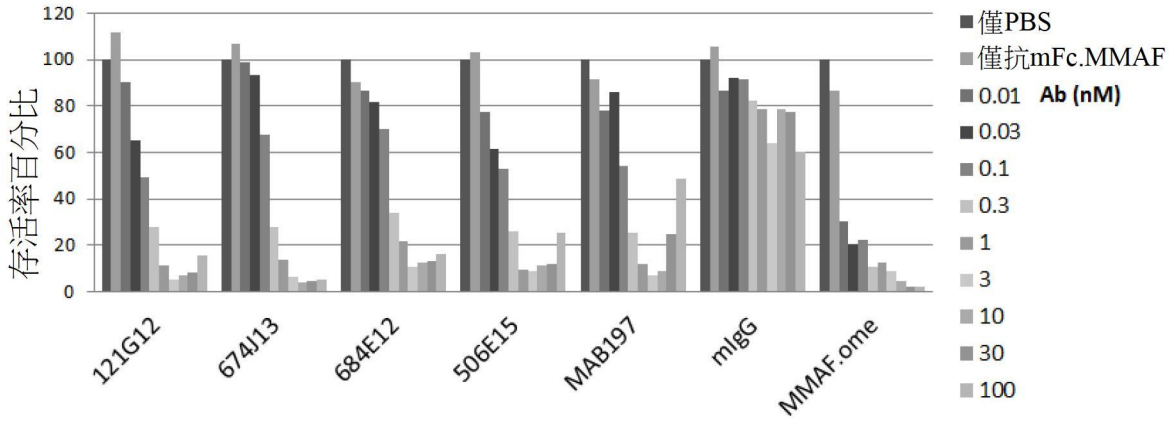
配位體，1 μM



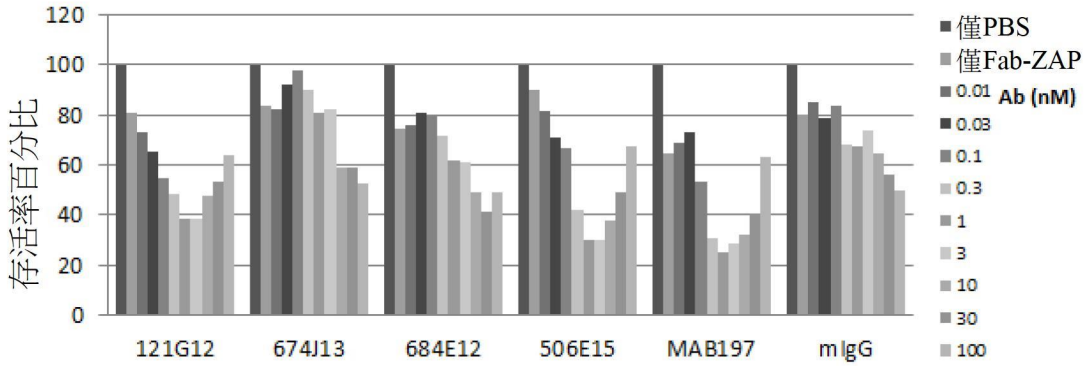
【圖5】


N端
EC2迴路
EC50 (野生型百分比)
250
200
150
100
50
0
WT
F44Y
L47V
R201K
S204G
Q206D
M208L
I213V
E215A
細胞株突變
MAB197
121G12
674J13
506E15

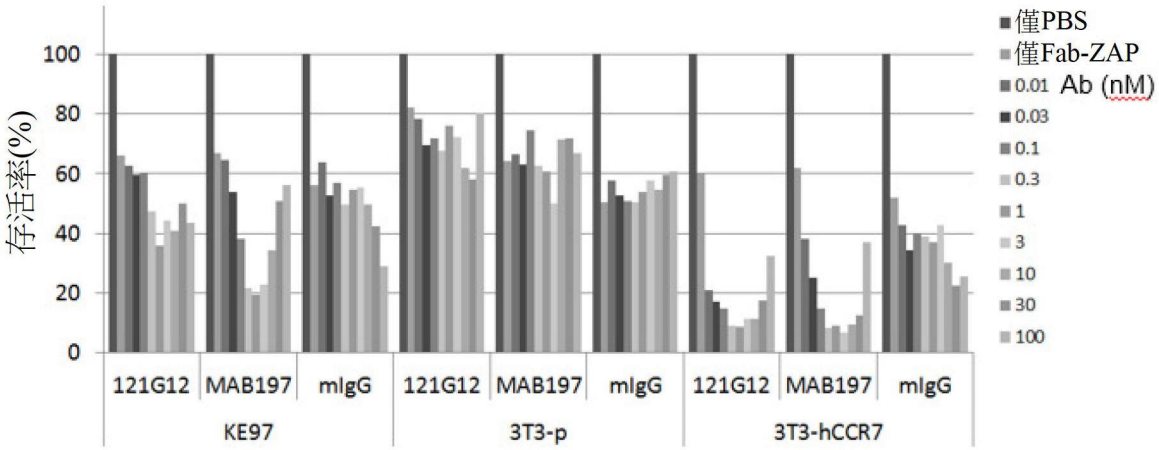
【圖6】


120
100
80
60
40
20
0
存活率百分比
121G12
674J13
684E12
506E15
MAB197
mIgG
MMAF.ome
僅PBS
僅抗mFc.MMAF
0.01 Ab (nM)
0.03
0.1
0.3
1
3
10
30
100

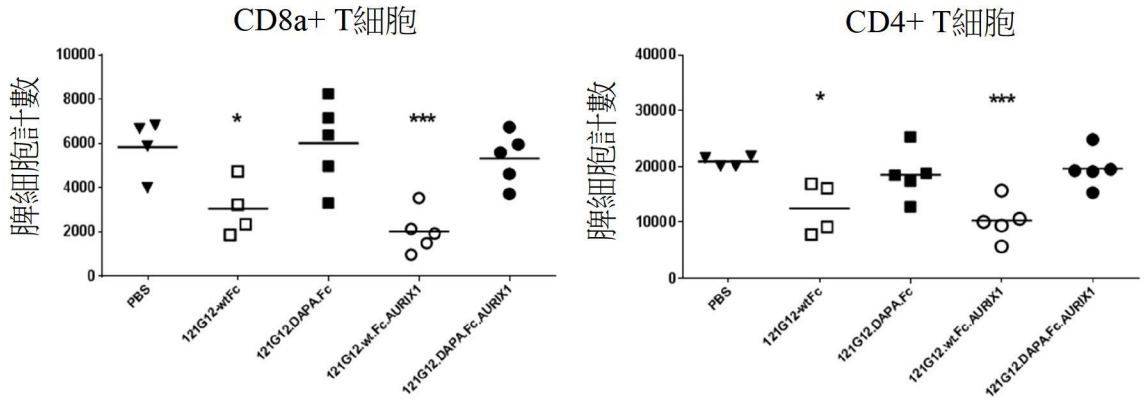
【圖7A】


120
100
80
60
40
20
0
存活率百分比
121G12
674J13
684E12
506E15
MAB197
mIgG
僅PBS
僅Fab-ZAP
0.01 Ab (nM)
0.03
0.1
0.3
1
3
10
30
100

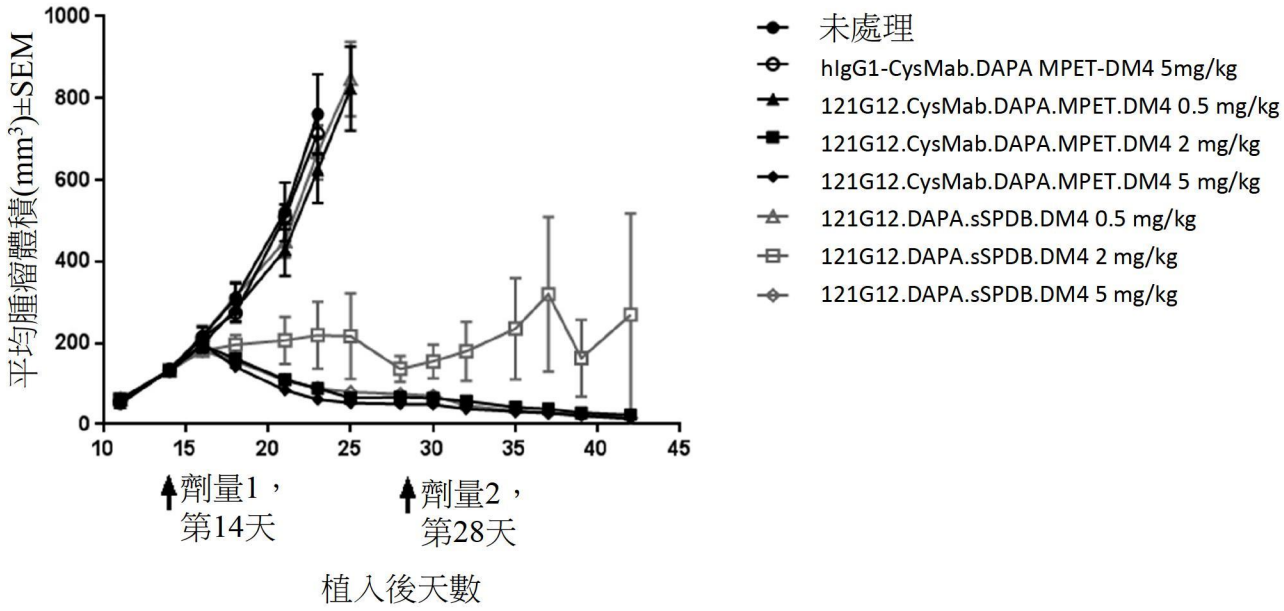
【圖7B】


存活率(%)
100
80
60
40
20
0
121G12
MAB197
mIgG
121G12
MAB197
mIgG
121G12
MAB197
mIgG
KE97
3T3-p
3T3-hCCR7
僅PBS
僅Fab-ZAP
0.01 Ab (nM)
0.03
0.1
0.3
1
3
10
30
100

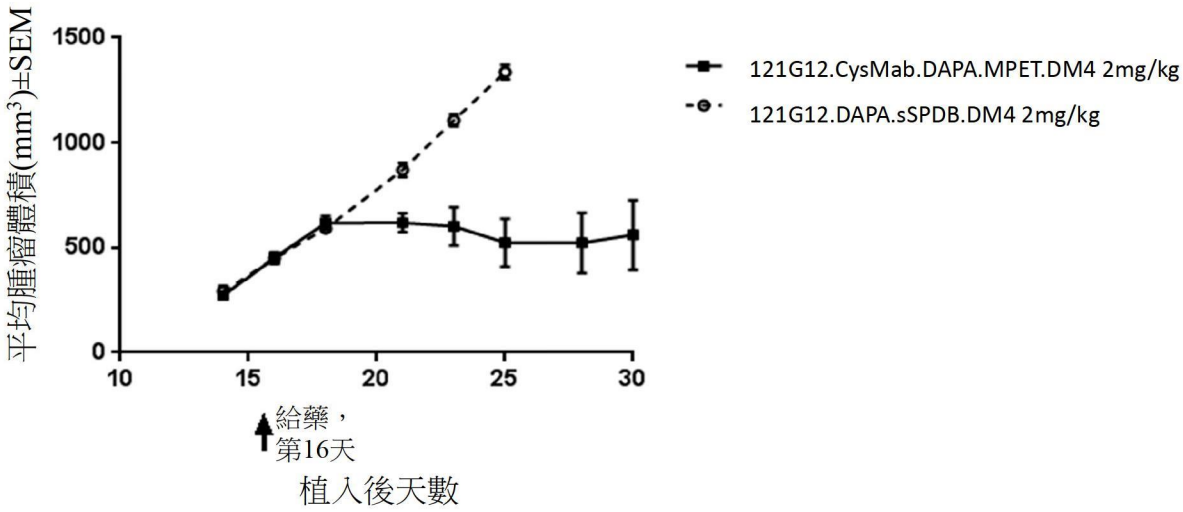
【圖8】


CD8a+ T細胞
脾細胞計數
10000
8000
6000
4000
2000
0
*
***
PBS
121G12-wtFc
121G12.DAPA.Fc
121G12-wt.Fc.AURIX1
121G12.DAPA.Fc.AURIX1
CD4+ T細胞
脾細胞計數
40000
30000
20000
10000
0
*
***
PBS
121G12-wtFc
121G12.DAPA.Fc
121G12-wt.Fc.AURIX1
121G12.DAPA.Fc.AURIX1

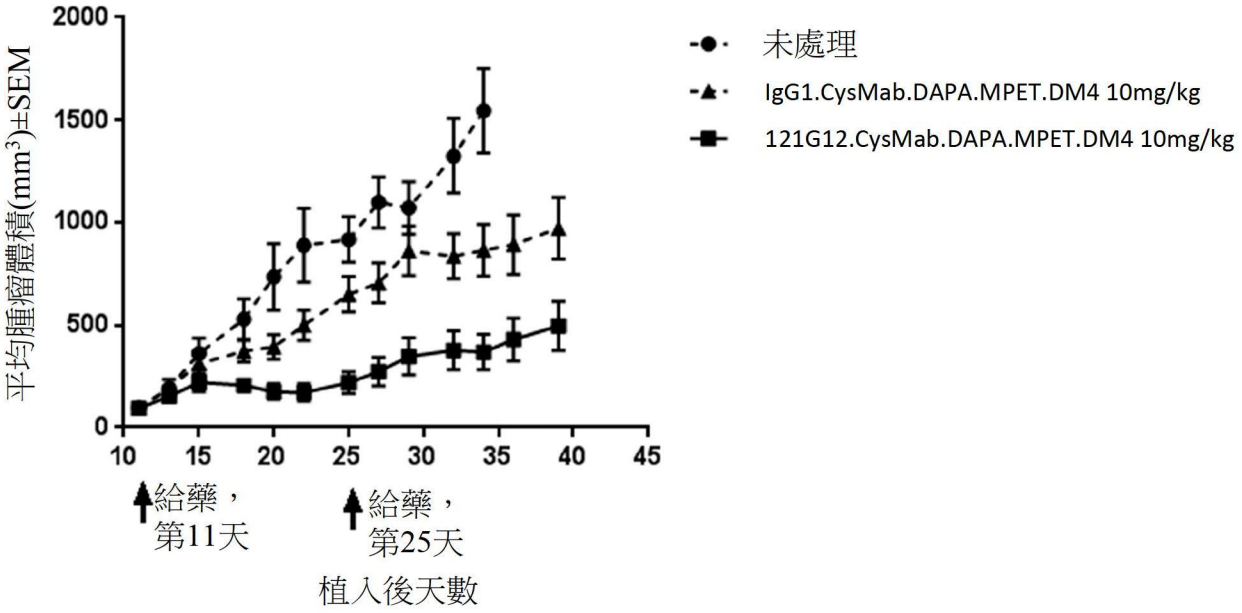
【圖9】


平均腫瘤體積(mm³)±SEM
1000
800
600
400
200
0
10
15
20
25
30
35
40
45
劑量1，
第14天
劑量2，
第28天
植入後天數
未處理
hIgG1-CysMab.DAPA MPET-DM4 5mg/kg
121G12.CysMab.DAPA.MPET.DM4 0.5 mg/kg
121G12.CysMab.DAPA.MPET.DM4 2 mg/kg
121G12.CysMab.DAPA.MPET.DM4 5 mg/kg
121G12.DAPA.sSPDB.DM4 0.5 mg/kg
121G12.DAPA.sSPDB.DM4 2 mg/kg
121G12.DAPA.sSPDB.DM4 5 mg/kg

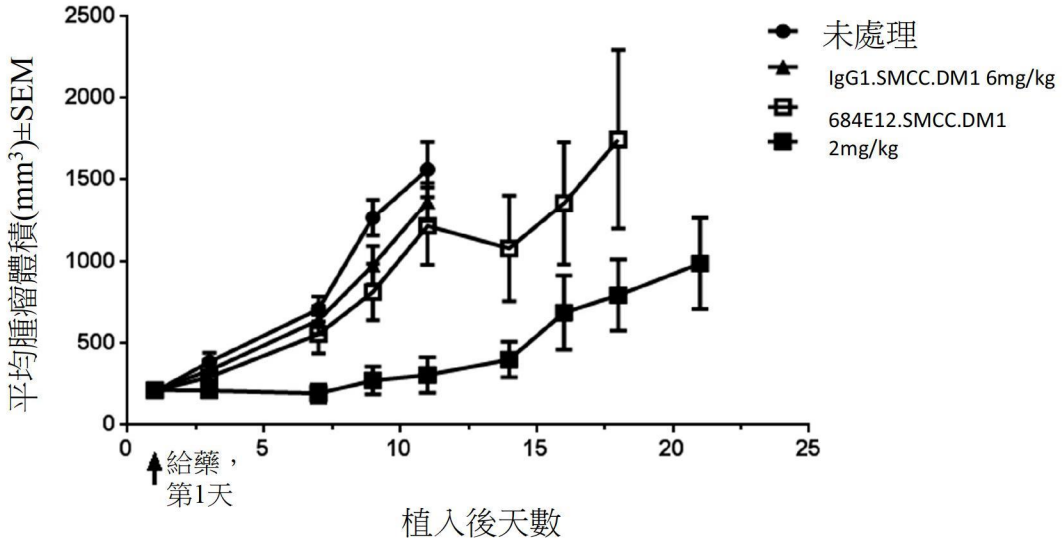
【圖10】


平均腫瘤體積(mm³)±SEM
1500
1000
500
0
10
15
20
25
30
給藥，
第16天
植入後天數
121G12.CysMab.DAPA.MPET.DM4 2mg/kg
121G12.DAPA.sSPDB.DM4 2mg/kg

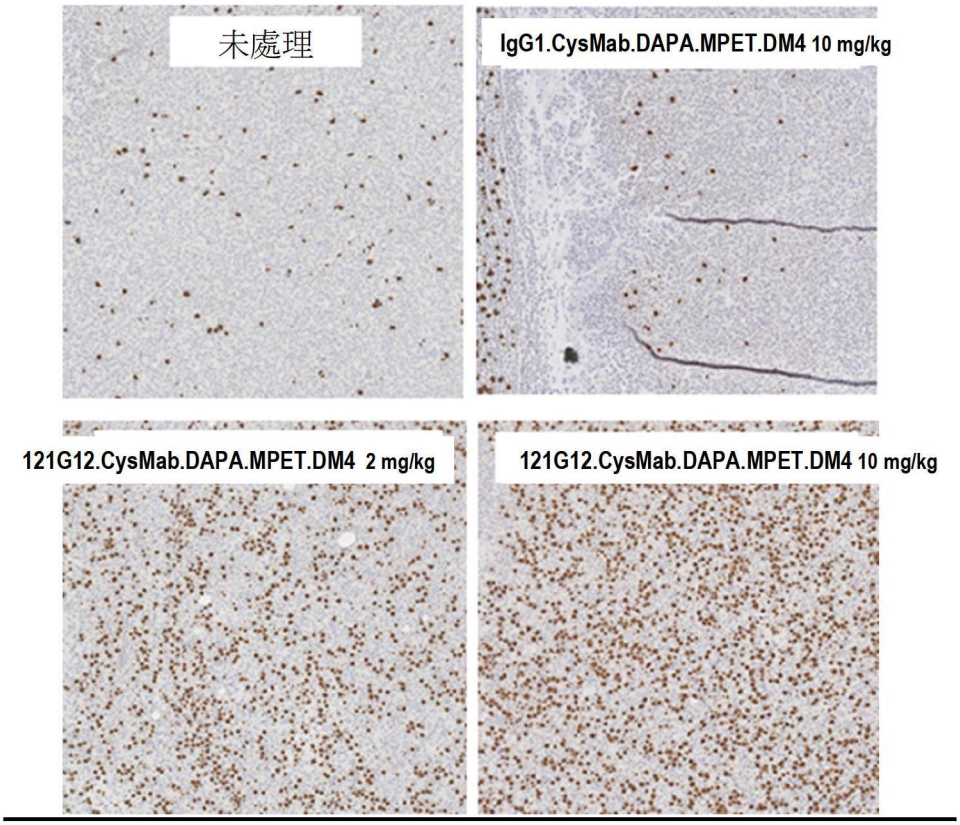
【圖11】


平均腫瘤體積(mm³)±SEM
2000
1500
1000
500
0
10
15
20
25
30
35
40
45
給藥，
第11天
給藥，
第25天
植入後天數
未處理
IgG1.CysMab.DAPA.MPET.DM4 10mg/kg
121G12.CysMab.DAPA.MPET.DM4 10mg/kg

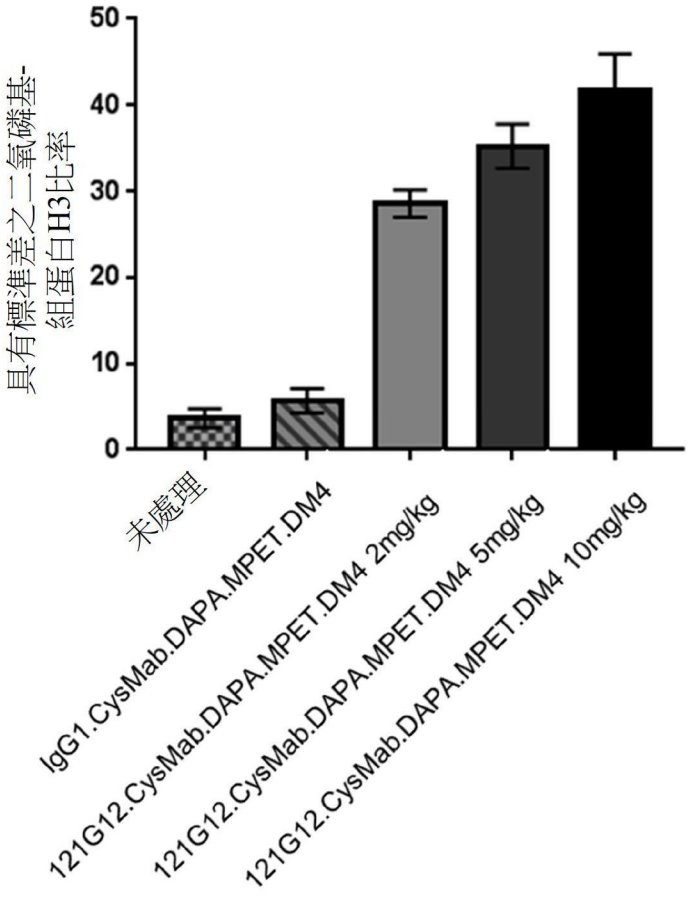
【圖12】


平均腫瘤體積(mm³)±SEM
2500
2000
1500
1000
500
0
0
5
10
15
20
25
給藥，
第1天
植入後天數
未處理
IgG1.SMCC.DM1 6mg/kg
684E12.SMCC.DM1
2mg/kg

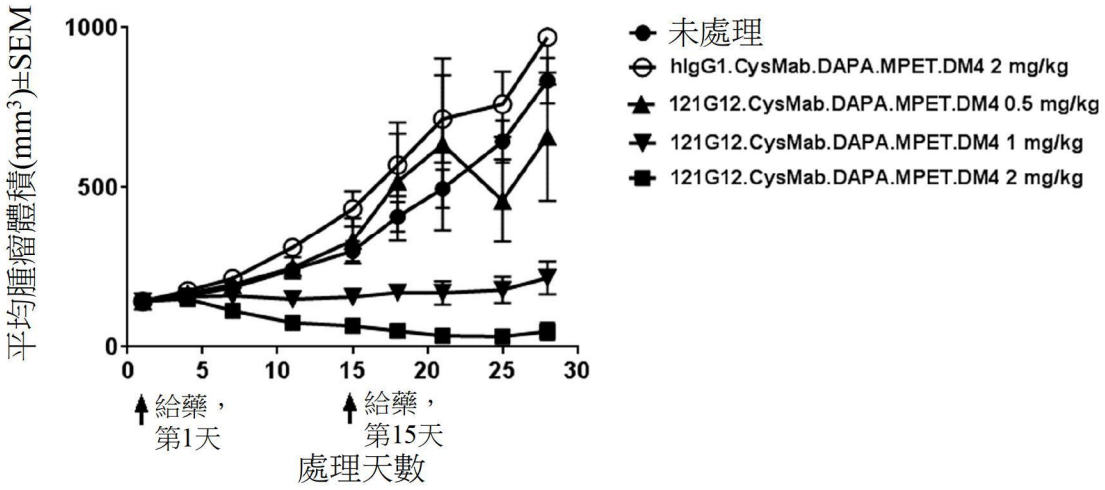
【圖13】


未處理
IgG1.CysMab.DAPA.MPET.DM4 10 mg/kg
121G12.CysMab.DAPA.MPET.DM4 2 mg/kg
121G12.CysMab.DAPA.MPET.DM4 10 mg/kg

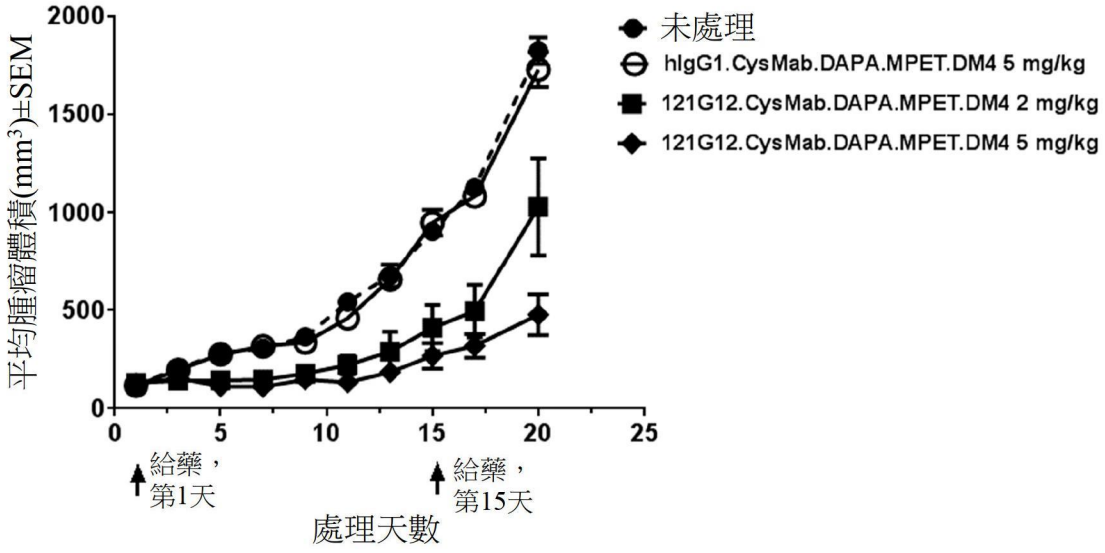
【圖14A】


具有標準差之二氧磷基-
組蛋白H3比率
50
40
30
20
10
0
未處理
IgG1.CysMab.DAPA.MPET.DM4
121G12.CysMab.DAPA.MPET.DM4 2mg/kg
121G12.CysMab.DAPA.MPET.DM4 5mg/kg
121G12.CysMab.DAPA.MPET.DM4 10mg/kg

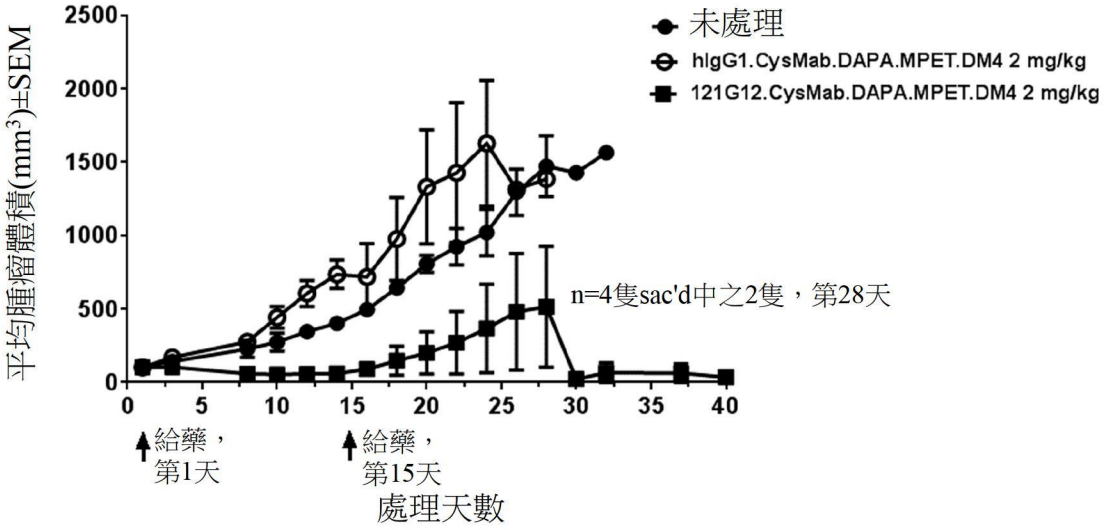
【圖14B】


平均腫瘤體積(mm³)±SEM
1000
500
0
0
5
10
15
20
25
30
給藥，
第1天
給藥，
第15天
處理天數
未處理
hIgG1.CysMab.DAPA.MPET.DM4 2 mg/kg
121G12.CysMab.DAPA.MPET.DM4 0.5 mg/kg
121G12.CysMab.DAPA.MPET.DM4 1 mg/kg
121G12.CysMab.DAPA.MPET.DM4 2 mg/kg

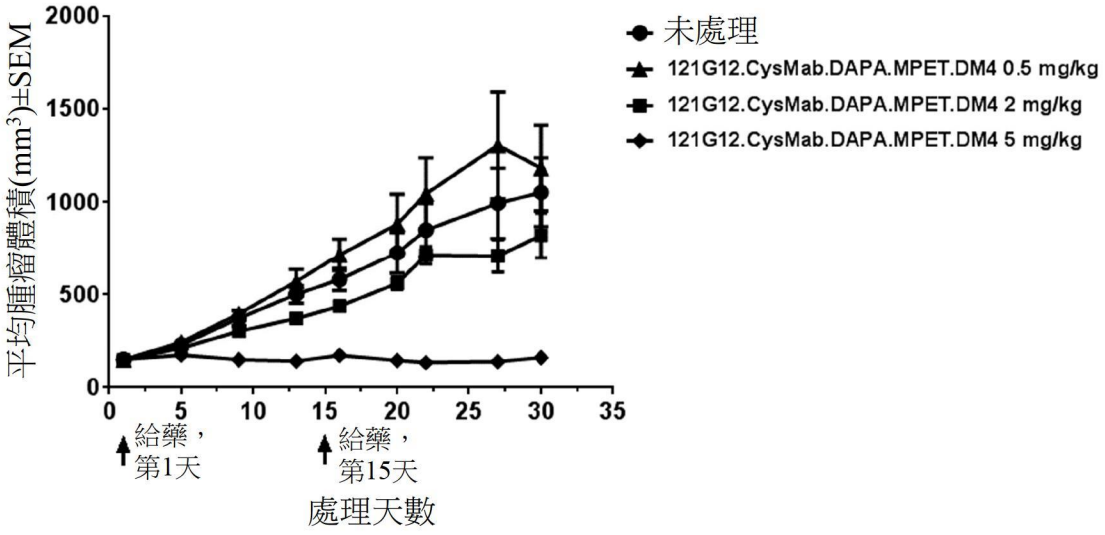
【圖15】


2000
1500
1000
500
0
0
5
10
15
20
25
平均腫瘤體積(mm3)±SEM
給藥，
第1天
給藥，
第15天
處理天數
未處理
hIgG1.CysMab.DAPA.MPET.DM4 5 mg/kg
121G12.CysMab.DAPA.MPET.DM4 2 mg/kg
121G12.CysMab.DAPA.MPET.DM4 5 mg/kg

【圖16】


平均腫瘤體積(mm³)±SEM
2500
2000
1500
1000
500
0
0
5
10
15
20
25
30
35
40
未處理
hIgG1.CysMab.DAPA.MPET.DM4 2 mg/kg
121G12.CysMab.DAPA.MPET.DM4 2 mg/kg
n=4隻sac'd中之2隻，第28天
給藥，
第1天
給藥，
第15天
處理天數

【圖17】


平均腫瘤體積(mm³)±SEM
2000
1500
1000
500
0
0
5
10
15
20
25
30
35
給藥，
第1天
給藥，
第15天
處理天數
未處理
121G12.CysMab.DAPA.MPET.DM4 0.5 mg/kg
121G12.CysMab.DAPA.MPET.DM4 2 mg/kg
121G12.CysMab.DAPA.MPET.DM4 5 mg/kg

【圖18】