202317632

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202317632 A

(43)公開日： 中華民國 112 (2023) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：111124547 (22)申請日： 中華民國 111 (2022) 年 06 月 30 日

(51)Int. Cl.： *C07K16/28 (2006.01)* *A61K39/395 (2006.01)*
A61P1/16 (2006.01)

(30)優先權：2021/07/02 世界智慧財產權組織 PCT/CN2021/104201

(71)申請人：大陸商來凱醫藥科技（上海）有限公司 (中國大陸) LAEKNA THERAPEUTICS SHANGHAI CO., LTD. (CN)
中國大陸

(72)發明人：呂 向陽 LU,CHRIS XIANGYANG (US)；顧 祥巨 GU,XIANG-JU JUSTIN (US)；張敏華 ZHANG, MINHUA (CN)；張瑞鵬 ZHANG, RUIPENG (CN)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：78 項 圖式數：17 共 759 頁

(54)名稱

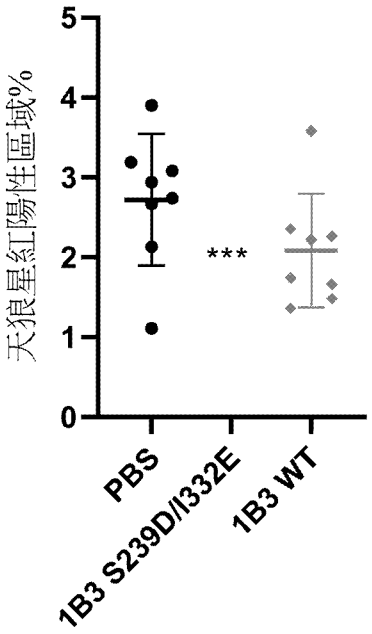
已活化肝臟星狀細胞（ＨＳＣ）之耗竭及其用途

(57)摘要

本發明提供一種結合分子，其包含結合於在已活化肝臟星狀細胞(hepatic stellate cell；HSC)上表現之抗原的結合域，及能夠增強針對已活化 HSC 之抗體效應功能，諸如抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)的功能域。本發明亦提供此類結合分子之用途。

A binding molecule comprising a binding domain that binds to an antigen expressed on an activated hepatic stellate cells (HSC), and a functional domain that is capable of enhancing an antibody effector function such as antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) toward activated HSCs. Uses of such binding molecule are also provided herein.

指定代表圖：



【圖17E】

【發明摘要】

【中文發明名稱】

已活化肝臟星狀細胞(HSC)之耗竭及其用途

【英文發明名稱】

DEPLETION OF ACTIVATED HEPATIC STELLATE CELLS (HSCS) AND USES THEREOF

【中文】

本發明提供一種結合分子，其包含結合於在已活化肝臟星狀細胞(hepatic stellate cell；HSC)上表現之抗原的結合域，及能夠增強針對已活化HSC之抗體效應功能，諸如抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)的功能域。本發明亦提供此類結合分子之用途。

【英文】

A binding molecule comprising a binding domain that binds to an antigen expressed on an activated hepatic stellate cells (HSC), and a functional domain that is capable of enhancing an antibody effector function such as antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) toward activated HSCs. Uses of such binding molecule are also provided herein.

【指定代表圖】

圖17E

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

已活化肝臟星狀細胞(HSC)之耗竭及其用途

【英文發明名稱】

DEPLETION OF ACTIVATED HEPATIC STELLATE CELLS (HSCS) AND USES THEREOF

【技術領域】

【0001】本文提供能夠結合於在已活化肝臟星狀細胞(hepatic stellate cell；HSC)之分子、包含其之醫藥組合物及其用途。

【先前技術】

【0002】已活化肝臟星狀細胞(HSC)為在肝臟損傷後介導纖維發生之關鍵類型的細胞。高度需要靶向已活化HSC之治療方法來減緩或預防纖維化形成且提高患有肝纖維化或肝硬化之患者之生活品質。本發明解決此項技術中之此需求及其他需求。

【發明內容】

【0003】在一個態樣中，本文提供一種結合分子，其包含一或多個結合於在已活化肝臟星狀細胞(HSC)上表現之一或多個抗原的結合域，及能夠增強針對已活化HSC之抗體效應功能的功能域。在一些實施例中，抗體效應功能為抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)。在一些實施例中，功能域為包含一或多個增強ADCC之突變的Fc區。在其他實施例中，功能域為活化免疫細胞之域。在一些實施例中，免疫細胞為NK細胞。

【0004】在一些實施例中，功能域為包含一或多個增強ADCC之突變的Fc區。在一些實施例中，Fc區之一或多個突變處於根據EU編號之以

下位置：233、234、235、236、237、238、239、240、241、243、244、245、246、247、248、250、253、254、255、256、258、260、262、263、264、265、266、267、268、268、269、270、272、274、276、280、282、283、285、286、288、290、292、293、294、295、296、297、298、299、300、301、303、307、311、312、313、315、317、318、320、322、325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、335、337、338、339、340、342、344、345、347、355、356、358、359、360、361、362、373、375、376、378、380、382、383、384、386、388、389、390、391、392、396、398、400、401、413、414、415、416、418、419、421、422、424、428、430、433、434、435、436、437、438、439、440、442、444及/或447。在一些實施例中，Fc區包含S239D/I332E、S239D/A330L/I332E、L235V/F243L/R292P/Y300L/P396L或F243L/R292P/Y300L突變。在一些實施例中，Fc區包含S239D/I332E突變。在一些實施例中，Fc區包含S239D/A330L/I332E突變。在一些實施例中，Fc區包含L235V/F243L/R292P/Y300L/P396L突變。在一些實施例中，Fc區包含F243L/R292P/Y300L突變。

【0005】在其他實施例中，功能域為活化免疫細胞之域，且其中該功能域促進免疫細胞活化傳訊或抑制免疫細胞抑制傳訊。

【0006】在一些實施例中，功能域結合於及/或調節免疫細胞上之受體。在一些實施例中，功能域調節活化免疫細胞之受體。在其他實施例中，功能域調節抑制免疫細胞之受體。在一些實施例中，受體係選自由以下組成之群：NKp46、NKp30、NKp44、NKG2C、CD94、KIR2DS1、

KIR2DS4、KIR2DS2、KIR2DL4、KIR3DS1、CD160、NKG2D、NKp80、DNAM1、2B4、NTB-A、CRACC、4-1BB、OX40、CRTAM、CD16、LFA1、NKG2A、KIR2DL1、KIR2DL2、KIR2DL3、KIR3DL1、KIR3DL2、LILRB1、KIR2DL5、KLRG1、CD161、SIGLEC7、SIGLEC9、LAIR1、TIGIT、CD96、PD-1、PVRIG、CD122、CD132、CD218a、CD218b、IL12Rb1、IL12Rb2、IL21R、TGFBR1、TGFBR2、TGFBR3、ACVR2A、ACVR2B、ALK4及A2a。

【0007】在一些實施例中，功能域結合於NKG2D。在一些實施例中，功能域來源於NKG2D配位體。在一些實施例中，功能域為MICA、MICB、ULBP1或ULBP2之胞外域或其片段或變異體，且其中視情況該功能域包含SEQ ID NO: 90至93中之任一者的胺基酸序列或其片段。在一些實施例中，功能域包含SEQ ID NO: 90之胺基酸序列或其片段。在一些實施例中，功能域包含SEQ ID NO: 91之胺基酸序列或其片段。在一些實施例中，功能域包含SEQ ID NO: 92之胺基酸序列或其片段。在一些實施例中，功能域包含SEQ ID NO: 93之胺基酸序列或其片段。

【0008】在一些實施例中，功能域結合於NKp46。在一些實施例中，功能域包含結合於NKp46之抗體(包括抗原結合片段)。在一些實施例中，抗體包含如SEQ ID NO: 87中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 88中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3。在一些實施例中，HCDR1包含SEQ ID NO: 61之胺基酸序列，HCDR2包含SEQ ID NO: 62之胺基酸序列，HCDR3包含SEQ ID NO: 63之胺基酸序列，LCDR1包含SEQ ID NO: 64之胺基酸序列，LCDR2包含SEQ ID NO: 65之胺基酸序列，且LCDR3包含SEQ ID NO: 66之胺基酸序列。在一些實施例

中，抗體包含含有SEQ ID NO: 87之胺基酸序列的VH及含有SEQ ID NO: 88之胺基酸序列的VL。

【0009】在一些實施例中，功能域結合於TGFb。在一些實施例中，功能域包含TGFb受體II胞外域(TRII)或其片段或變異體，且其中視情況該功能域包含SEQ ID NO: 94之胺基酸序列或其片段。

【0010】在一些實施例中，功能域結合於TIGIT。在一些實施例中，抗體包含如SEQ ID NO: 265中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 266中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3。在一些實施例中，HCDR1包含SEQ ID NO: 267之胺基酸序列，HCDR2包含SEQ ID NO: 268之胺基酸序列，HCDR3包含SEQ ID NO: 269之胺基酸序列，LCDR1包含SEQ ID NO: 270之胺基酸序列，LCDR2包含SEQ ID NO: 271之胺基酸序列，且LCDR3包含SEQ ID NO: 272之胺基酸序列。在一些實施例中，抗體包含含有SEQ ID NO: 265之胺基酸序列的VH及含有SEQ ID NO: 266之胺基酸序列的VL。

【0011】在一些實施例中，功能域結合於PVRIG。在一些實施例中，抗體包含如SEQ ID NO: 273中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 274中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3。在一些實施例中，HCDR1包含SEQ ID NO: 275之胺基酸序列，HCDR2包含SEQ ID NO: 276之胺基酸序列，HCDR3包含SEQ ID NO: 277之胺基酸序列，LCDR1包含SEQ ID NO: 278之胺基酸序列，LCDR2包含SEQ ID NO: 279之胺基酸序列，且LCDR3包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列。在一些實施例中，抗體包含含有SEQ ID NO: 273之胺基酸序列的VH及含有SEQ ID NO: 274之胺基酸序列的VL。

【0012】在一些實施例中，除上文所描述之活化免疫細胞的功能域以外，結合分子進一步包含Fc區，該Fc區包含一或多個增強ADCC之突變。在一些實施例中，Fc區包含一或多個處於根據EU編號之以下位置的突變：233、234、235、236、237、238、239、240、241、243、244、245、246、247、248、250、253、254、255、256、258、260、262、263、264、265、266、267、268、268、269、270、272、274、276、280、282、283、285、286、288、290、292、293、294、295、296、297、298、299、300、301、303、307、311、312、313、315、317、318、320、322、325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、335、337、338、339、340、342、344、345、347、355、356、358、359、360、361、362、373、375、376、378、380、382、383、384、386、388、389、390、391、392、396、398、400、401、413、414、415、416、418、419、421、422、424、428、430、433、434、435、436、437、438、439、440、442、444及/或447。在一些實施例中，Fc區包含S239D/I332E、S239D/A330L/I332E、L235V/F243L/R292P/Y300L/P396L或F243L/R292P/Y300L突變。在一些實施例中，Fc區包含S239D/I332E突變。在一些實施例中，Fc區包含S239D/A330L/I332E突變。在一些實施例中，Fc區包含L235V/F243L/R292P/Y300L/P396L突變。在一些實施例中，Fc區包含F243L/R292P/Y300L突變。

【0013】在一些實施例中，HSC上表現之抗原係選自由以下組成之群：5HT1B、5HT1F、5HT2A、5-HT2B、5-HT7、A2a、A2b、a1b1整合素、a2bi整合素、a5b1整合素、a6b4整合素、a8b1整合素、avb1整合

素、avb3整合素、ACVR2A、ACVR2B、AdipoR1、AdipoR2、ADRA1A、ADRA1B、ANTXR1、AT1、AT2、BAMBI、BMPR2、C5aR、CB1、CB2、CCR1、CCR2、CCR5、CCR7、CD105、CD112、CD14、CD146、CD155、CD248、CD36、CD38、CD40、CD44、CD49e、CD62e、CD73、CD95、c-MET、CNTFR、CXCR3、CXCR4、DDR1、DDR2、EGFR、ETA、ETB、FAP、FGFR2、FN、gp130、GPC3、GPR91、ICAM-1、IGF-1R、IGF-2R、IL-10R2、IL-11RA、IL-17RA、IL-20R1、IL-20R2、IL-22R1、IL-6R、KCNE4、ITGA8、LRP、MICA、MICB、NCAM、NGFR、NPR-B、NPR3、OB-Ra、OB-Rb、OPRD1、P2X4、P2X7、P2Y6、p75NTR、PAFR、PAR1、PAR2、PAR4、PDGFRA、PDGFRB、PD-L1、PD-L2、Ptc、PTH-1R、RAGE、SIRPA、CD47、SYP、TGFBR1、TGFBR2、TGFBR3、TLR2、TLR3、TLR4、TLR7、TLR9、TNFR1、TRKB、TRKC、ULBP1、ULPB2、uPAR、VACM-1、VEGFR-1及VEGFR-2。

【0014】在一些實施例中，抗原為PDGFRb。在一些實施例中，結合域包含如SEQ ID NO: 67中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 68中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3。在一些實施例中，HCDR1包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列，HCDR2包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列，HCDR3包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列，LCDR1包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列，LCDR2包含SEQ ID NO: 5之胺基酸序列，且LCDR3包含SEQ ID NO: 6之胺基酸序列。在一些實施例中，結合域包含含有SEQ ID NO: 67之胺基酸序列的VH及含有SEQ ID NO: 68之胺基酸序列的VL。

【0015】在一些實施例中，抗原為SIRPA。在一些實施例中，結合域包含(i)如SEQ ID NO: 69中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 70中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3；(ii)如SEQ ID NO: 71中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 72中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3；或(iii)如SEQ ID NO: 73中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 74中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3。在一些實施例中，(i) HCDR1包含SEQ ID NO: 7之胺基酸序列，HCDR2包含SEQ ID NO: 8之胺基酸序列，HCDR3包含SEQ ID NO: 9之胺基酸序列，LCDR1包含SEQ ID NO: 10之胺基酸序列，LCDR2包含SEQ ID NO: 11之胺基酸序列，且LCDR3包含SEQ ID NO: 12之胺基酸序列；(ii) HCDR1包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列，HCDR2包含SEQ ID NO: 14之胺基酸序列，HCDR3包含SEQ ID NO: 15之胺基酸序列，LCDR1包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列，LCDR2包含SEQ ID NO: 17之胺基酸序列，且LCDR3包含SEQ ID NO: 18之胺基酸序列；或(iii) HCDR1包含SEQ ID NO: 19之胺基酸序列，HCDR2包含SEQ ID NO: 20之胺基酸序列，HCDR3包含SEQ ID NO: 21之胺基酸序列，LCDR1包含SEQ ID NO: 22之胺基酸序列，LCDR2包含SEQ ID NO: 23之胺基酸序列，且LCDR3包含SEQ ID NO: 24之胺基酸序列。在一些實施例中，結合域包含：(i)包含SEQ ID NO: 69之胺基酸序列的VH及包含SEQ ID NO: 70之胺基酸序列的VL；(ii)包含SEQ ID NO: 71之胺基酸序列的VH及包含SEQ ID NO: 72之胺基酸序列的VL；或(iii)包含SEQ ID NO: 73之胺基酸序列的VH及包含SEQ ID NO: 74之胺基酸序列的VL。

【0016】在一些實施例中，抗原為FAPα。在一些實施例中，結合

域包含：(i)如SEQ ID NO: 75中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 76中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3；或(ii)如SEQ ID NO: 77中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 78中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3。在一些實施例中，(i) HCDR1包含SEQ ID NO: 25之胺基酸序列，HCDR2包含SEQ ID NO: 26之胺基酸序列，HCDR3包含SEQ ID NO: 27之胺基酸序列，LCDR1包含SEQ ID NO: 28之胺基酸序列，LCDR2包含SEQ ID NO: 29之胺基酸序列，且LCDR3包含SEQ ID NO: 30之胺基酸序列；或(ii) HCDR1包含SEQ ID NO: 31之胺基酸序列，HCDR2包含SEQ ID NO: 32之胺基酸序列，HCDR3包含SEQ ID NO: 33之胺基酸序列，LCDR1包含SEQ ID NO: 34之胺基酸序列，LCDR2包含SEQ ID NO: 35之胺基酸序列，且LCDR3包含SEQ ID NO: 36之胺基酸序列。在一些實施例中，結合域包含：(i)包含SEQ ID NO: 75之胺基酸序列的VH及包含SEQ ID NO: 76之胺基酸序列的VL；或(ii)包含SEQ ID NO: 77之胺基酸序列的VH及包含SEQ ID NO: 78之胺基酸序列的VL。

【0017】 在一些實施例中，抗原為PD-L1。在一些實施例中，結合域包含如SEQ ID NO: 79中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 80中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3。在一些實施例中，HCDR1包含SEQ ID NO: 37之胺基酸序列，HCDR2包含SEQ ID NO: 38之胺基酸序列，HCDR3包含SEQ ID NO: 39之胺基酸序列，LCDR1包含SEQ ID NO: 40之胺基酸序列，LCDR2包含SEQ ID NO: 41之胺基酸序列，且LCDR3包含SEQ ID NO: 42之胺基酸序列。在一些實施例中，結合域包含含有SEQ ID NO: 79之胺基酸序列的VH及含有SEQ ID NO: 80之胺

基酸序列的VL。

【0018】 在一些實施例中，抗原為uPAR。在一些實施例中，結合域包含如SEQ ID NO: 81中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 82中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3。在一些實施例中，HCDR1包含SEQ ID NO: 43之胺基酸序列，HCDR2包含SEQ ID NO: 44之胺基酸序列，HCDR3包含SEQ ID NO: 45之胺基酸序列，LCDR1包含SEQ ID NO: 46之胺基酸序列，LCDR2包含SEQ ID NO: 47之胺基酸序列，且LCDR3包含SEQ ID NO: 48之胺基酸序列。在一些實施例中，結合域包含含有SEQ ID NO: 81之胺基酸序列的VH及含有SEQ ID NO: 82之胺基酸序列的VL。

【0019】 在一些實施例中，抗原為IGF-1R。在一些實施例中，結合域包含：(i)如SEQ ID NO: 83中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 84中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3；或(ii)如SEQ ID NO: 85中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 86中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3。在一些實施例中，(i) HCDR1包含SEQ ID NO: 49之胺基酸序列，HCDR2包含SEQ ID NO: 50之胺基酸序列，HCDR3包含SEQ ID NO: 51之胺基酸序列，LCDR1包含SEQ ID NO: 52之胺基酸序列，LCDR2包含SEQ ID NO: 53之胺基酸序列，且LCDR3包含SEQ ID NO: 54之胺基酸序列；或(ii) HCDR1包含SEQ ID NO: 55之胺基酸序列，HCDR2包含SEQ ID NO: 56之胺基酸序列，HCDR3包含SEQ ID NO: 57之胺基酸序列，LCDR1包含SEQ ID NO: 58之胺基酸序列，LCDR2包含SEQ ID NO: 59之胺基酸序列，且LCDR3包含SEQ ID NO: 60之胺基酸序列。在一些實施例中，結合域包含：(i)包含SEQ ID

NO: 83之胺基酸序列的VH及包含SEQ ID NO: 84之胺基酸序列的VL；或(ii)包含SEQ ID NO: 85之胺基酸序列的VH及包含SEQ ID NO: 86之胺基酸序列的VL。

【0020】 在一些實施例中，抗原為ANTXR1。在一些實施例中，結合域包含：(i)如SEQ ID NO: 225中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 226中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3；或(ii)如SEQ ID NO: 233中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 234中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3。在一些實施例中，(i) HCDR1包含SEQ ID NO: 227之胺基酸序列，HCDR2包含SEQ ID NO: 228之胺基酸序列，HCDR3包含SEQ ID NO: 229之胺基酸序列，LCDR1包含SEQ ID NO: 230之胺基酸序列，LCDR2包含SEQ ID NO: 231之胺基酸序列，且LCDR3包含SEQ ID NO: 232之胺基酸序列；或(ii) HCDR1包含SEQ ID NO: 235之胺基酸序列，HCDR2包含SEQ ID NO: 236之胺基酸序列，HCDR3包含SEQ ID NO: 237之胺基酸序列，LCDR1包含SEQ ID NO: 238之胺基酸序列，LCDR2包含SEQ ID NO: 239之胺基酸序列，且LCDR3包含SEQ ID NO: 240之胺基酸序列。在一些實施例中，結合域包含：(i)包含SEQ ID NO: 225之胺基酸序列的VH及包含SEQ ID NO: 226之胺基酸序列的VL；或(ii)包含SEQ ID NO: 233之胺基酸序列的VH及包含SEQ ID NO: 234之胺基酸序列的VL。

【0021】 在一些實施例中，抗原為CD248。在一些實施例中，結合域包含：(i)如SEQ ID NO: 241中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 242中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3；或(ii)如SEQ ID NO: 249中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID

NO: 250中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3。在一些實施例中，(i) HCDR1包含SEQ ID NO: 243之胺基酸序列，HCDR2包含SEQ ID NO: 244之胺基酸序列，HCDR3包含SEQ ID NO: 245之胺基酸序列，LCDR1包含SEQ ID NO: 246之胺基酸序列，LCDR2包含SEQ ID NO: 247之胺基酸序列，且LCDR3包含SEQ ID NO: 248之胺基酸序列；或(ii) HCDR1包含SEQ ID NO: 251之胺基酸序列，HCDR2包含SEQ ID NO: 252之胺基酸序列，HCDR3包含SEQ ID NO: 253之胺基酸序列，LCDR1包含SEQ ID NO: 254之胺基酸序列，LCDR2包含SEQ ID NO: 255之胺基酸序列，且LCDR3包含SEQ ID NO: 256之胺基酸序列。在一些實施例中，結合域包含：(i)包含SEQ ID NO: 241之胺基酸序列的VH及包含SEQ ID NO: 242之胺基酸序列的VL；或(ii)包含SEQ ID NO: 249之胺基酸序列的VH及包含SEQ ID NO: 250之胺基酸序列的VL。

【0022】在一些實施例中，抗原為GPC3。在一些實施例中，結合域包含如SEQ ID NO: 257中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 258中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3。在一些實施例中，HCDR1包含SEQ ID NO: 259之胺基酸序列，HCDR2包含SEQ ID NO: 260之胺基酸序列，HCDR3包含SEQ ID NO: 261之胺基酸序列，LCDR1包含SEQ ID NO: 262之胺基酸序列，LCDR2包含SEQ ID NO: 263之胺基酸序列，且LCDR3包含SEQ ID NO: 264之胺基酸序列。在一些實施例中，結合域包含含有SEQ ID NO: 257之胺基酸序列的VH及含有SEQ ID NO: 258之胺基酸序列的VL。

【0023】在一些實施例中，抗原為NKG2D配位體，諸如MICA、MICB、ULBP1或ULBP2。在一些實施例中，結合域包含NKG2D胞外域

或其片段或變異體，且其中視情況該結合域包含SEQ ID NO: 89之胺基酸序列或其片段。

【0024】 在一些實施例中，結合分子為IgG抗體或包含IgG抗體之融合蛋白。在一些實施例中，該抗體為人源化抗體。

【0025】 在另一態樣中，本文提供一種核酸分子，其編碼本文所提供之結合分子或其片段。

【0026】 在另一態樣中，本文提供一種包含本文所提供之核酸分子的載體。

【0027】 在另一態樣中，本文提供一種用本文所提供之載體轉型之宿主細胞。

【0028】 在另一態樣中，本文提供一種組合物，其包含治療有效量的本文所提供之結合分子、核酸分子或載體，及醫藥學上可接受之賦形劑。

【0029】 在又一態樣中，本文提供一種治療個體之疾病或病症之方法，其包含向該個體投與本文所提供之組合物。在一些實施例中，該疾病或病症與已活化HSC相關。在一些實施例中，該疾病或病症為肝纖維化。

【0030】 在又一態樣中，本文提供一種耗竭個體中之已活化HSC之方法，其包含向該個體投與本文所提供之組合物。在一些實施例中，該個體患有與已活化HSC相關之疾病或病症。在一些實施例中，該疾病或病症為肝纖維化。

【圖式簡單說明】

【0031】 **圖1A至圖1J**展示藉由ELISA量測之抗體或重組融合蛋白與各別抗原的劑量依賴性結合。(**圖1A**)結合於人類PDGFRb ECD之α-

PDGFRb 1 S239D/I332E；(**圖1B**)結合於人類ULBP1 ECD之NKG2D-hIgG1 Fc S239D/I332E；(**圖1C**)結合於人類SIRPA ECD之α-SIRPA 1 S239D/I332E、α-SIRPA 2 S239D/I332E及α-SIRPA 3 S239D/I332E；(**圖1D**)結合於人類FAPa ECD之α-FAPa 1 S239D/I332E；(**圖1E**)結合於人類uPAR ECD之α-uPAR 1 S239D/I332E；(**圖1F**)結合於人類IGF-1R ECD之α-IGF1R 1 S239D/I332E及α-IGF1R 2 S239D/I332E；(**圖1G**)結合於人類PD-L1 ECD之α-PDL1 1 S239D/I332E。(**圖1H**)結合於人類GPC3 ECD之α-GPC3 1 mIgG2a S239D/I332E。(**圖1I**)結合於人類ANTXR1 ECD之α-ANTXR1 1 mIgG2a S239D/I332E 及 α-ANTXR1 2 mIgG2a S239D/I332E。(**圖1J**)結合於人類CD248 ECD之α-CD248 1 mIgG2a S239D/I332E及α-CD248 2 mIgG2a S239D/I332E。

【0032】 **圖2A至圖2F**展示人類TGFb1活化之初級人類HSC細胞上之抗原的表面表現量。(**圖2A**) 10 μg/ml α-PDGFRb 1 S239D/I332E、α-SIRPA 2 S239D/I332E及α-FAPa 2 WT FACS結合之平均螢光強度；(**圖2B**) 10 μg/ml α-PDGFRb 1 S239D/I332E、α-uPAR 1 S239D/I332E、α-IGF1R 1 S239D/I332E及α-IGF1R 2 S239D/I332E FACS結合之平均螢光強度；(**圖2C**) 10 μg/ml α-PDGFRb 1 S239D/I332E、α-PDL1 1 S239D/I332E FACS結合之平均螢光強度；(**圖2D**) 10 μg/ml NKG2D hIgG1 Fc S239D/I332E FACS結合之平均螢光強度。(**圖2E**) 10 μg/ml α-GPC3 1 mIgG2a S239D/I332E、α-CD248 1 mIgG2a S239D/I332E及α-CD248 2 mIgG2a S239D/I332E FACS結合之平均螢光強度。(**圖2F**) 10 μg/ml α-ANTXR1 1 mIgG2a S239D/I332E 及 α-ANTXR1 2 mIgG2a S239D/I332E FACS結合之平均螢光強度。

【0033】 **圖3A至圖3G**展示測試抗體或蛋白質增加初級NK細胞或PBMC細胞抵抗TGFb1活化之初級人類HSC細胞的細胞毒性活性。資料呈現為平均值±SD (n=3/組)。(**圖3A**)由α-PDGFRb 1 S239D/I332E (初級NK:HSC細胞=4:1)誘導之劑量依賴性細胞毒性；(**圖3B**)由10 μg/ml NKG2D hIgG1 Fc S239D/I332E及10 μg/ml α-PDGFRb 1 S239D/I332E (初級NK:HSC細胞=4:1)誘導之細胞毒性；(**圖3C**)由α-SIRPA 1 S239D/I332E、α-SIRPA 2 S239D/I332E及α-SIRPA 3 S239D/I332E (初級NK:HSC細胞=4:1)誘導之劑量依賴性細胞毒性；(**圖3D**)由α-FAPa 1 S239D/I332E (初級NK:HSC細胞=4:1)誘導之劑量依賴性細胞毒性；(**圖3E**)由α-uPAR 1 S239D/I332E、α-IGF1R 1 S239D/I332E及α-IGF1R 2 S239D/I332E (初級PBMC:HSC細胞=50:1)誘導之劑量依賴性細胞毒性。10 μg/ml α-PDGFRb 1 S239D/I332E用作分析之陽性對照；(**圖3F**)由α-PD-L1 1 S239D/I332E (初級NK:HSC細胞=4:1)誘導之劑量依賴性細胞毒性。10 μg/ml α-PDGFRb 1 S239D/I332E用作分析之陽性對照。(**圖3G**)測試抗體增加初級人類PBMC細胞抵抗TGFb1活化之初級人類HSC細胞(初級PBMC:HSC細胞=25:1)的細胞毒性活性。α-SIRPA 2 mIgG2a S239D/I332E用作陽性對照。小鼠IgG2a同型對照用作陰性對照。資料呈現為平均值±SD (n=2/組)。

【0034】 **圖4A至圖4C**展示Fc區之效應功能對抗體或蛋白質發揮抵抗TGFb1活化之人類初級HSC細胞之ADCC細胞毒性至關重要。資料呈現為平均值±SD (n=2-3/組)。(**圖4A**)由具有不同Fc突變之α-SIRPA 2 (初級PBMC:HSC細胞=50:1)誘導之劑量依賴性細胞毒性。效應功能增強突變(S239D/I332E、S239D/A330L/I332E、

L235V/F243L/R292P/Y300L/P396L 、 F243L/R292P/Y300L) 增加 ADCC 細胞毒性，而效應功能沈默突變(L234A/L235A)消除ADCC細胞毒性。WT：野生型；(**圖4B**)由具有不同Fc突變之α-PDGFRb 1 (初級NK:HSC細胞=4:1)誘導之劑量依賴性細胞毒性。具有S239D/I332E突變之抗體劑量依賴性地誘導抵抗NK/HSC共培養物中之初級HSC細胞的細胞毒性。N297S突變完全消除ADCC作用。(**圖4C**)10 μg/ml NKG2D hIgG1 Fc S239D/I332E誘導比10 μg/ml NKG2D hIgG1 Fc L234A/L235A (初級PBMC:HSC細胞=30:1)更大的細胞毒性。

【0035】 **圖5**展示在CCL4處理之C57BL/6J小鼠中單次劑量之1B3-TRII之後肝臟中總PDGFRb水準的降低視Fc效應功能而定。將100 μg總蛋白質之肝臟溶解物負載至凝膠上。使用抗PDGFRb抗體(abcam Ab32570)印跡總PDGFRb。將α-微管蛋白印跡為內參考物(Beyotime, AF0001)。1B3-TRII S239D/I332E處理降低總PDGFRb蛋白質含量，而1B3-TRII L234A/L235A處理未降低。1B3-TRII：具有連接至重鏈C端之人類TGFb受體II ECD的抗小鼠PDGFRb抗體1B3。

【0036】 **圖6**展示在CCL4處理之C57BL/6J小鼠中單次劑量之1B3-TRII S239D/I332E或1B3-TRII L234A/L235A之後肝臟中的相當抗體濃度。藉由ELISA測定抗體濃度。資料呈現為平均值±SD (n=3/組)。1B3-TRII：具有連接至重鏈C端之人類TGFb受體II ECD的抗小鼠PDGFRb抗體1B3。

【0037】 **圖7**展示在CCL4處理之C57BL/6J小鼠中多次劑量之1B3-TRII S239D/I332E及1B3-TRII L234A/L235A之後血清中的相當抗體濃度。在開始給藥後第9天及第27天量測血清抗體濃度。藉由直接ELISA測

定抗體濃度。資料呈現為平均值±SD (n=8-10/組)。

【0038】 **圖8A至圖8C**展示相較於α-PDGFRb 1 S239D/I332E或NKG2D hIgG1 Fc S239D/I332E，雙特異性抗體α-PDGFRb 1-NKG2D KIH S239D/I332E進一步增加抵抗TGFb1活化之HSC細胞的細胞毒性。(**圖8A**) α-PDGFRb 1 S239D/I332E及α-PDGFRb 1-NKG2D KIH S239D/I332E劑量依賴性地結合於藉由ELISA量測之人類PDGFRb ECD；(**圖8B**) NKG2D hIgG1 Fc S239D/I332E及α-PDGFRb 1-NKG2D KIH S239D/I332E劑量依賴性地結合於藉由ELISA量測之人類MICA ECD。(**圖8C**)藉由α-PDGFRb 1 S239D/I332E、NKG2D hIgG1 Fc S239D/I332E或α-PDGFRb 1-NKG2D KIH S239D/I332E處理(初級PBMC:aHSC細胞=25:1)劑量依賴性地誘導之細胞毒性。相較於α-PDGFRb 1 S239D/I332E或NKG2D hIgG1 Fc S239D/I332E，α-PDGFRb 1-NKG2D KIH S239D/I332E誘導更大的最大細胞毒性。資料呈現為平均值±SD (n=2/組)。

【0039】 **圖9**展示ULBP2與α-PDGFRb 1重鏈之N端的融合增加初級PBMC細胞抵抗TGFb1活化之人類初級HSC細胞的細胞毒性活性。初級PBMC及已活化HSC細胞(初級PBMC:HSC細胞=30:1)之共培養用10 μg/ml ULBP2-HCα-PDGFRb 1 L234A/L235A或α-PDGFRb 1 L234A/L235A處理。hIgG1同型對照用作陰性對照。使用LDH釋放測定針對HSC細胞之細胞毒性。資料呈現為平均值±SD (n=3/組)。使用單因素ANOVA，隨後與α-PDGFRb 1 L234A/L235A組進行多重比較(* $p<0.05$)來分析資料。

【0040】 **圖10**展示α-NKp46 1與α-PDGFRb 1之融合進一步增加初級

NK細胞抵抗TGFb1活化之HSC細胞的細胞毒性活性。初級NK及已活化HSC細胞(初級NK:HSC細胞=4:1)之共培養用各種濃度之α-PDGFRb 1- α-NKp46 1 S239D/I332E、α-PDGFRb 1- α-NKp46 1 N297S、α-PDGFRb 1-NA S239D/I332E、α-PDGFRb 1- NA N297S處理。使用LDH釋放測定針對HSC細胞之細胞毒性。資料呈現為平均值±SD (n=2/組)。

【0041】 **圖11A至圖11D**展示α-TIGIT1 IgG1進一步增強初級NK細胞抵抗TGFb1活化之HSC細胞的α-PDGFRb 1 S239D/I332E誘導之ADCC細胞毒性。(**圖11A**)結合於用或未用2 ng/ml TGFb1處理進行處理之HSC細胞之抗CD155-BV421 (Biolegend, 337631)及同型對照-BV421 (BD Biosciences, 562438) FACS的平均螢光強度。(**圖11B**)結合於用或未用2 ng/ml TGFb1處理進行處理之HSC細胞之抗CD112-APC (Biolegend, 337412)及同型對照-APC (BD pharmingen, 555751) FACS的平均螢光強度。(**圖11C**)相較於人類IgG4同型對照(初級NK:HSC細胞=8:1)，由3 μg/ml α-TIGIT IgG1或α-PVRIG IgG4處理誘導之抵抗已活化HSC的細胞毒性。(**圖11D**) 3 μg/ml α-TIGIT IgG1進一步增加由α-PDGFRb 1 S239D/I332E誘導之抵抗已活化HSC細胞(初級PBMC:HSC細胞=25:1)的細胞毒性。資料呈現為平均值±SD (n=2/組)。

【0042】 **圖12A至圖12C**展示藉由TGFb受體II ECD (TRII)阻斷TGFb傳訊增強抵抗已活化HSC細胞之抗PDGFRb抗體誘導之細胞毒性。(**圖12A**)相較於單獨的α-PDGFRb 1 S239D/I332E，α-PDGFRb 1 TRII S239D/I332E具有類似ADCC作用。初級NK及已活化HSC細胞(初級NK:HSC細胞=4:1)之共培養用各種濃度之α-PDGFRb 1 TRII S239D/I332E或α-PDGFRb 1 S239D/I332E處理。使用LDH釋放測定針對

HSC細胞之細胞毒性。資料呈現為平均值±SD (n=2/組)。(**圖12B**)在CCL4處理之C57BL/6J小鼠中多次劑量之1B3-TRII S239D/I332E、1B3 S239D/I332E或1B3 WT之後的血清抗體濃度。藉由直接ELISA測定抗體濃度。資料呈現為平均值±SD (n=8-10/組)。(**圖12C**) 1B3 TRII S239D/I332E處理引起比1B3 S239D/I332E處理更大的肝臟總PDGFRb蛋白質降低。藉由夾心ELISA測定肝臟總PDGFRb蛋白質含量。資料呈現為平均值±SD (n=5-10/組)。使用單因素ANOVA，隨後與同型對照組進行多重比較(* p<0.05；*** p<0.001；**** p<0.0001)來分析資料。藉由非配對t檢驗(* p<0.05)分析1B3-TRII SI組及1B3-SI組之資料。1B3：抗小鼠PDGFRb抗體；1B3-TRII：具有連接至重鏈C端之人類TRII的抗小鼠PDGFRb抗體1B3；ISO-TRII：具有連接至重鏈C端之人類TRII的同型對照抗體。

【0043】 **圖13A至圖13F**展示1B3 S239D/I332E之單次劑量處理降低CCL4病變C57BL/6J小鼠中之HSC標記物表現。(**圖13A**)在單次劑量之1B3 S239D/I332E處理之後，降低肝臟PDGFRb蛋白質含量。(**圖13B**)在單次劑量之1B3 S239D/I332E處理之後，降低肝臟aSMA蛋白質含量。(**圖13C**)在單次劑量之1B3 S239D/I332E處理之後4小時，降低肝臟aSMA mRNA含量。(**圖13D**)肝臟GFAP mRNA含量在單次劑量之1B3 S239D/I332E處理之後沒有顯著改變。(圖13E)在單次劑量之1B3 S239D/I332E處理之後4小時，降低肝臟肌間線蛋白(Desmin) mRNA含量。(圖13F)肝臟LRAT mRNA含量在單次劑量之1B3 S239D/I332E處理之後沒有顯著改變。資料呈現為平均值±SD (n=3/組)。使用雙因素ANOVA，隨後與PBS組進行多重比較(*p<0.05，**p<0.01，***

p<0.001，****p<0.0001)來分析資料。

【0044】 **圖14A至圖14F**展示1B3 S239D/I332E之單次劑量處理增加CCL4病變C57BL/6J小鼠中之NK/免疫細胞活化標記物表現，此與肝臟中之凋亡細胞之水準相關。(**圖14A**)在單次劑量之1B3 S239D/I332E處理之後48小時，增加肝臟NKG2D mRNA含量。(**圖14B**)在單次劑量之1B3 S239D/I332E處理之後48小時，增加肝臟NKp46 mRNA含量。(**圖14C**)在單次劑量之1B3 S239D/I332E處理之後48小時，增加肝臟顆粒酶B mRNA含量。(**圖14D**)在單次劑量之1B3 S239D/I332E處理之後，增加肝臟顆粒酶B強陽性細胞%。(**圖14E**)肝臟中之裂解凋亡蛋白酶3陽性細胞%在單次劑量之1B3 S239D/I332E處理之後4小時降低，且在該處理之後48小時增加。資料呈現為平均值±SD (n=3/組)。使用雙因素ANOVA，隨後與PBS組進行多重比較(*p<0.05，**p<0.01，*** p<0.001，****p<0.0001)來分析資料。(**圖14F**)在1B3 S239D/I332E處理之後，肝臟中之裂解凋亡蛋白酶3陽性細胞%與肝臟中之肝臟顆粒酶B強陽性細胞%之間的顯著相關性。使用線性回歸(p=0.0016)產生資料。

【0045】 **圖15A至圖15B**展示如藉由天狼星紅(Sirius Red)染色所量測之肝纖維化在CCL4病變小鼠中藉由1B3-TRII S239D/I332E及1B3-S239D/I332E處理而減少。(**圖15A**)肝臟切片用天狼星紅染色。藉由軟體HALO定量天狼星紅染色陽性區域之百分比。資料呈現為平均值±SD (n=5-10/組)。使用單因素ANOVA，隨後與同型對照組進行多重比較(*p<0.05；** p<0.01)來分析資料。1B3：抗小鼠PDGFRb抗體；1B3-TRII：具有連接至重鏈C端之人類TRII的抗小鼠PDGFRb抗體1B3；ISO-TRII：具有連接至重鏈C端之人類TRII的同型對照抗體。(**圖15B**)總

PDGFRb蛋白質含量(藉由ELISA進行之OD450)與天狼星紅染色陽性區域之百分比之間的正相關性。使用線性回歸($p<0.0001$)產生資料。

【0046】 **圖16A至圖16B**展示相較於CDAA飲食處理之C57BL/6J小鼠中之1B3 S239D/I332E，血清中之抗體濃度在多次劑量之1B3 WT之後較高。在開始給藥後第23天(圖**16A**)及第42天(**圖16B**)量測血清抗體濃度。藉由直接ELISA測定抗體濃度。資料呈現為平均值±SD (n=8/組)。

【0047】 **圖17A至圖17E**展示在C57BL/6J小鼠中，1B3 WT及1B3 S239D/I332E之處理降低肝臟總PDGFRb含量(**圖17A**)、CDAA飲食誘發之ALT增加(**圖17B**)、AST增加(**圖17C**)及肝臟中之脂滴(lipid droplet)增加% (**圖17D**)。僅1B3 S239D/I332E之處理減少CDAA飲食誘發之肝纖維化，其量測為肝臟中之天狼星紅陽性區域% (**圖17E**)。資料呈現為平均值±SD (n=8/組)。使用單因素ANOVA，隨後與PBS組進行多重比較(** $p<0.01$，*** $p<0.001$)來分析資料。

【實施方式】

相關申請案之交叉參考

【0048】 本申請案主張2021年7月2日申請之國際專利申請案第PCT/CN2021/104201號之優先權，該申請案之揭示內容以全文引用之方式併入本文中。

【0049】 本發明部分地基於經ADCC增強特性之部分工程改造的抗體展現用於治療已活化HSC相關疾病或病症(諸如肝纖維化)之優良作用的驚人發現。

5.1. 定義

【0050】 本文所描述或參考之技術及程序包括熟習此項技術者使用

習知方法總體上充分理解及/或通常採用之技術及程序，該等習知方法諸如Sambrook等人，Molecular Cloning: A Laboratory Manual（第3版2001）；Current Protocols in Molecular Biology (Ausubel等人編, 2003)；Therapeutic Monoclonal Antibodies: From Bench to Clinic (An編, 2009)；Monoclonal Antibodies: **Methods and Protocols** (Albitar編, 2010)；及**Antibody Engineering**第1及2卷(Kontermann及Dübel編, 第2版2010)中所描述的廣泛使用之方法。除非本文中另外定義，否則本說明書中所使用之技術及科學術語應具有一般熟習此項技術者通常所理解之含義。出於解釋本說明書之目的，將應用以下術語說明且只要合適，以單數形式使用之術語亦將包括複數且反之亦然。在所闡述之術語之任何說明與以引用之方式併入本文中之任何文獻存在衝突的情況下，以下文闡述之術語說明為準。

【0051】 術語「抗體」、「免疫球蛋白」或「Ig」在本文中可互換使用，且以最廣泛意義使用且特定地涵蓋例如單株抗體(包括促效劑、拮抗劑、中和抗體、全長或完整單株抗體)、具有多抗原決定基或單抗原決定基特異性之抗體組合物、多株或單價抗體、多價抗體、由至少兩種完整抗體形成之多特異性抗體(例如雙特異性抗體，只要其展現所需生物活性即可)、單鏈抗體，及其片段(例如域抗體)，如下文所描述。抗體可為人類抗體、人源化抗體、嵌合抗體及/或親和力成熟抗體，以及來自其他物種(例如小鼠、兔、駱馬等)之抗體。術語「抗體」意欲包括免疫球蛋白類別之多肽內的B細胞之多肽產物，其能夠結合於特異性分子抗原且由兩對相同的多肽鏈構成，其中各對具有一條重鏈(約50-70 kDa)及一條輕鏈(約25 kDa)，各鏈之各胺基端部分包括具有約100至約130個或更多個胺基酸

之可變區，且各鏈之各羧基端部分包括恆定區。參見例如**Antibody Engineering** (Borrebaeck編, 第2版1995)；及Kuby, **Immunology** (第3版1997)。抗體亦包括(但不限於)合成抗體、重組產生之抗體、包括來自駱駝科物種(例如，駱馬或羊駝)之抗體或其人源化變異體、胞內抗體、抗個體基因型(抗Id)抗體及上述任一者之功能片段(例如抗原結合片段)，該功能片段係指保留衍生該片段之抗體之一些或全部結合活性的抗體重鏈或輕鏈多肽之一部分。功能片段(例如抗原結合片段)之非限制性實例包括單鏈Fv (scFv) (例如包括單特異性、雙特異性等)、Fab片段、F(ab')片段、$F(ab)_2$片段、$F(ab')_2$片段、二硫鍵連接的Fv (dsFv)、Fd片段、Fv片段、雙功能抗體、三功能抗體、四功能抗體及微型抗體。特定言之，本文所提供之抗體包括免疫球蛋白分子及免疫球蛋白分子之免疫活性部分，例如含有結合於抗原之抗原結合位點的抗原結合域或分子(例如抗體之一或多個CDR)。此類抗體片段可見於例如Harlow及Lane, **Antibodies: A Laboratory Manual** (1989)；**Mol. Biology and Biotechnology: A Comprehensive Desk Reference** (Myers編, 1995)；Huston等人, 1993, Cell Biophysics 22:189-224；Plückthun及Skerra, 1989, Meth. Enzymol. 178:497-515；及Day, **Advanced Immunochemistry** (第2版1990)中。本文所提供之抗體可具有免疫球蛋白分子之任何類別(例如IgG、IgE、IgM、IgD及IgA)或任何子類別(例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1及IgA2)。抗體可為促效抗體或拮抗抗體。抗體可既不為促效抗體亦不為拮抗抗體。

【0052】「抗原」為抗體可選擇性結合之結構。目標抗原可為多肽、碳水化合物、核酸、脂質、半抗原或其他天然存在的或合成的化合

物。在一些實施例中，目標抗原為多肽。在某些實施例中，抗原與細胞相關，例如存在於細胞上或細胞中。

【0053】「完整」抗體為包含抗原結合位點以及CL及至少重鏈恆定區CH1、CH2及CH3之抗體。恆定區可包括人類恆定區或其胺基酸序列變異體。在某些實施例中，完整抗體具有一或多種效應功能。

【0054】術語「結合(binds/binding)」係指分子之間的相互相用，包括例如形成複合物。相互作用可為例如非共價相互作用，包括氫鍵、離子鍵、疏水相互作用及/或凡得瓦爾相互作用(van der Waals interaction)。複合物亦可包括藉由共價鍵或非共價鍵、相互作用或力保持在一起的兩個或更多個分子之結合。抗體上之單一抗原結合位點與目標分子(諸如抗原)之單一抗原決定基之間的總非共價相互作用之強度為抗體或功能片段對該抗原決定基之親和力。結合分子(例如抗體)相對於單價抗原之解離速率(k_{off})與締合速率(k_{on})的比率(k_{off}/k_{on})為解離常數K_D，其與親和力逆相關。K_D值愈低，則抗體親和力愈高。K_D值因抗體與抗原之不同複合物而改變且視k_{on}及k_{off}而定。本文所提供之抗體的解離常數K_D可使用本文所提供之任何方法或熟習此項技術者熟知之任何其他方法測定。一個結合位點處之親和力並不始終反映抗體與抗原之間的相互相用的真實強度。當含有多個重複抗原決定子之複合抗原(諸如多價抗原)與含有多個結合位點之抗體接觸時，抗體與抗原在一個位點處之相互相用將增加第二個位點處的反應機率。多價抗體與抗原之間的此類多重相互作用之強度稱為親合力。

【0055】關於本文所描述之結合分子，諸如「結合於」、「特異性結合於」之術語及類似術語亦在本文中可互換使用且係指抗原結合域之結合分子，其特異性結合於抗原(諸如多肽)。結合於或特異性結合於抗原之

結合分子或抗原結合域可例如藉由免疫分析、Octet®、Biacore®或熟習此項技術者已知之其他技術鑑別。在一些實施例中，經使用諸如放射免疫分析(RIA)及酶聯免疫吸附分析(ELISA)之實驗技術測定，當結合分子或抗原結合域以比對任何交叉反應性抗原更高的親和力結合於抗原時，該結合分子或抗原結合域結合於或特異性結合於抗原。通常，特異性或選擇性反應將為背景信號或雜訊的至少兩倍且可超過背景的10倍。關於結合特異性之論述，參見例如**Fundamental Immunology** 332-36 (Paul編, 第2版1989)。在某些實施例中，結合分子或抗原結合域與「非目標」蛋白質之結合程度小於結合分子或抗原結合域與其特定目標抗原之結合的約10%，例如經螢光活化細胞分選(FACS)分析或RIA所測定。結合於抗原之結合分子或抗原結合域包括能夠以足夠親和力結合抗原，使得結合分子適用作例如靶向抗原之治療劑及/或診斷劑的結合分子或抗原結合域。在某些實施例中，結合於抗原之結合分子或抗原結合域的解離常數(K_D)小於或等於1 μM、800 nM、600 nM、550 nM、500 nM、300 nM、250 nM、100 nM、50 nM、10 nM、5 nM、4 nM、3 nM、2 nM、1 nM、0.9 nM、0.8 nM、0.7 nM、0.6 nM、0.5 nM、0.4 nM、0.3 nM、0.2 nM或0.1 nM。在某些實施例中，結合分子或抗原結合域結合於在來自不同物種之抗原中為保守的抗原之抗原決定基。

【0056】 在某些實施例中，結合分子或抗原結合域可包含「嵌合」序列，其中重鏈及/或輕鏈之一部分與來源於特定物種或屬於特定抗體類別或子類別之抗體中之對應序列相同或同源，而鏈之其餘部分與來源於另一物種或屬於另一抗體類別或子類別之抗體以及此類抗體之片段(只要其展現所需生物活性即可)中之對應序列相同或同源(參見美國專利第

4,816,567號；及Morrison等人，1984, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:6851-55)。嵌合序列可包括人源化序列。

【0057】在某些實施例中，結合分子或抗原結合域可包含非人類(例如，駱駝、鼠類、非人類靈長類動物)抗體之「人源化」形式部分，其包括來自人類免疫球蛋白(例如，接受者抗體)之序列，其中原生CDR殘基經來自具有所需特異性、親和力及能力之非人類物種(例如，供體抗體)，諸如駱駝、小鼠、大鼠、兔或非人類靈長類動物之對應CDR的殘基置換。在一些情況下，人類免疫球蛋白序列之一或多個FR區殘基經對應非人類殘基置換。此外，人源化抗體可包含接受者抗體或供體抗體中未發現之殘基。進行此等修飾以進一步改進抗體效能。人源化抗體重鏈或輕鏈可包含實質上全部至少一或多個可變區，其中全部或實質上全部CDR對應於非人類免疫球蛋白之CDR且全部或實質上全部FR為人類免疫球蛋白序列之FR。在某些實施例中，人源化抗體將包含免疫球蛋白恆定區(Fc)之至少一部分，通常為人類免疫球蛋白之至少一部分。關於其他細節，參見Jones等人, Nature 321:522-25 (1986)；Riechmann等人, Nature 332:323-29 (1988)；Presta, Curr. Op. Struct. Biol. 2:593-96 (1992)；Carter等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:4285-89 (1992)；美國專利第6,800,738號；第6,719,971號；第6,639,055號；第6,407,213號；及第6,054,297號。

【0058】在某些實施例中，結合分子或抗原結合域可包含「全人類抗體」或「人類抗體」之部分，其中該等術語在本文中可互換使用且係指包含人類可變區及例如人類恆定區之抗體。結合分子可包含抗體序列。在特定實施例中，該等術語係指包含人類來源之可變區及恆定區之抗體。在

某些實施例中，「全人類」抗體亦可涵蓋結合多肽且由核酸序列編碼之抗體，該等核酸序列為人類生殖系免疫球蛋白核酸序列之天然存在的體細胞變異體。術語「全人類抗體」包括具有對應於人類生殖系免疫球蛋白序列之可變區及恆定區之抗體，如Kabat等人所描述(參見Kabat等人(1991) **Sequences of Proteins of Immunological Interest**, 第五版, U.S. Department of Health and Human Services, NIH公開案第91-3242號)。「人類抗體」為胺基酸序列對應於由人類產生之抗體之胺基酸序列及/或已使用用於製備人類抗體之技術中之任一者製得的抗體。人類抗體之此定義特定排除包含非人類抗原結合殘基之人源化抗體。人類抗體可使用此項技術中已知的各種技術產生，包括噬菌體呈現文庫(Hoogenboom及Winter, J. Mol. Biol. 227:381 (1991)；Marks等人, J. Mol. Biol. 222:581 (1991))及酵母呈現文庫(Chao等人, Nature Protocols 1: 755-68 (2006))。製備人類單株抗體亦可使用的係以下中所描述之方法：Cole等人, **Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy** 77 (1985)；Boerner等人, J. Immunol. 147(1):86-95 (1991)；及van Dijk及van de Winkel, Curr. Opin. Pharmacol. 5: 368-74 (2001)。人類抗體可藉由向已經修飾以回應於抗原攻擊而產生此類抗體，但其內源性基因座已失能之基因轉殖動物(例如小鼠)投與抗原來製備(關於XENOMOUSE™技術，參見例如Jakobovits, Curr. Opin. Biotechnol. 6(5):561-66 (1995)；Brüggemann及Taussing, Curr. Opin. Biotechnol. 8(4):455-58 (1997)；及美國專利第6,075,181號及第6,150,584號)。關於經由人類B細胞融合瘤技術產生之人類抗體，亦參見例如Li等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 103:3557-62 (2006)。

【0059】在某些實施例中，結合分子或抗原結合域可包含「重組人類抗體」之部分，其中該片語包括藉由重組手段製備、表現、產生或分離之人類抗體，諸如使用轉染至宿主細胞中之重組表現載體表現之抗體，自重組、組合人類抗體文庫分離之抗體，自對於人類免疫球蛋白基因而言為轉殖基因及/或轉殖染色體之動物(例如小鼠或牛)分離的抗體(參見例如Taylor, L. D.等人, *Nucl. Acids Res.* 20:6287-6295 (1992))，或藉由涉及將人類免疫球蛋白基因序列剪接至其他DNA序列之任何其他手段製備、表現、產生或分離的抗體。此類重組人類抗體可具有來源於人類生殖系免疫球蛋白序列之可變區及恆定區(參見Kabat, E. A.等人(1991) **Sequences of Proteins of Immunological Interest**, 第五版, U.S. Department of Health and Human Services, NIH公開案第91-3242號)。然而，在某些實施例中，此類重組人類抗體經受活體外突變誘發(或當使用人類Ig序列之動物轉殖基因時，為活體內體細胞突變誘發)，且因此重組抗體之VH及VL區之胺基酸序列為雖然來源於人類生殖系VH及VL序列且與其有關，但可不活體內天然存在於人類抗體生殖系組庫(repertoire)內的序列。

【0060】在某些實施例中，結合分子或抗原結合域可包含「單株抗體」之一部分，其中如本文中所使用之術語係指自實質上均質抗體群體獲得之抗體，例如除可少量存在的可能天然存在之突變或熟知的轉譯後修飾(諸如胺基酸異構化或去醯胺化、甲硫胺酸氧化或天冬醯胺或麩醯胺酸去醯胺化)以外，構成該群體之個別抗體為相同的，各單株抗體將通常識別抗原上之單一抗原決定基。在特定實施例中，如本文中所使用，「單株抗體」為由單一融合瘤或其他細胞產生之抗體。術語「單株」不限於用於製備抗體之任何特定方法。舉例而言，適用於本發明之單株抗體可藉由首次

由Kohler等人, Nature 256:495 (1975)所描述之融合瘤方法製備，或可在細菌或真核動物或植物細胞中使用重組DNA方法製備(參見例如美國專利第4,816,567號)。「單株抗體」亦可使用例如Clackson等人, Nature 352:624-28 (1991)及Marks等人, J. Mol. Biol. 222:581-97 (1991)中所描述之技術，自噬菌體抗體文庫中分離。用於製備純系細胞株及由其表現之單株抗體的其他方法為此項技術中熟知的。參見例如**Short Protocols in Molecular Biology** (Ausubel等人編, 第5版2002)。

【0061】 典型的4鏈抗體單元為由兩條相同輕(L)鏈及兩條相同重(H)鏈構成的雜四聚醣蛋白。在IgG之情況下，該4鏈單元一般為約150,000道爾頓。各L鏈藉由一個共價二硫鍵連接至H鏈，而兩條H鏈藉由一或多個二硫鍵彼此連接，此視H鏈同型而定。各H鏈及L鏈亦具有有規律地隔開之鏈內二硫橋鍵。各H鏈在N端具有可變域(VH)，隨後為三個恆定域(CH) (對於α及γ鏈中之各者而言)以及四個CH域(對於μ及ε同型而言)。各L鏈在N端具有可變域(VL)，隨後為位於其另一端的恆定域(CL)。將VL與VH比對，且將CL與重鏈之第一恆定域(CH1)比對。咸信特定胺基酸殘基在輕鏈可變域與重鏈可變域之間形成界面。將VH與VL配對在一起形成單一抗原結合位點。關於不同類別之抗體的結構及特性，參見例如**Basic and Clinical Immunology** 71 (Stites等人編, 第8版1994)；及**Immunobiology** (Janeway等人編, 第5版2001)。

【0062】 術語「Fab」或「Fab區」係指與抗原結合之抗體區域。習知IgG通常包含兩個Fab區，各自駐存於Y形IgG結構之兩個臂中之一者上。各Fab區通常由重鏈及輕鏈中之各者的一個可變區及一個恆定區構成。更特定言之，Fab區中之重鏈可變區及恆定區為VH及CH1區，且Fab

區中之輕鏈可變區及恆定區為VL及CL區。Fab區中之VH、CH1、VL及CL可以各種方式排列以根據本發明賦予抗原結合能力。舉例而言，VH及CH1區可位於一個多肽上，且VL及CL區可位於各別多肽上，類似於習知IgG之Fab區。替代地，VH、CH1、VL及CL區可全部位於相同多肽上且以如下文部分中更詳細描述之不同次序定向。

【0063】術語「可變區」、「可變域」、「V區」或「V域」係指抗體之輕鏈或重鏈的一部分，其一般位於輕鏈或重鏈之胺基端且在重鏈中長度為約120至130個胺基酸且在輕鏈中長度為約100至110個胺基酸，且用於各特定抗體對其特定抗原之結合及特異性。重鏈之可變區可稱為「VH」。輕鏈之可變區可稱為「VL」。術語「可變」係指可變區之某些區段在抗體中之序列方面廣泛不同之事實。V區介導抗原結合且定義特定抗體對其特定抗原之特異性。然而，可變性不均勻分佈於可變區之110個胺基酸跨距內。實際上，V區由以下組成：約15-30個胺基酸之弱可變(例如相對恆定)伸長段(稱為構架區(FR))，該等伸長段被較短的可變性更大的(例如極端可變性)區域(稱為「高變區」，各自長度為約9-12個胺基酸)分隔。重鏈及輕鏈之可變區各自包含基本上採用β片組態之四個FR，該等FR由三個高變區連接，該等高變區形成連接β片結構之環且在一些情況下形成β片結構之一部分。各鏈中之高變區藉由FR且與來自其他鏈之高變區緊密結合在一起，促進形成抗體之抗原結合位點(參見例如Kabat等人，**Sequences of Proteins of Immunological Interest** (第5版1991))。恆定區不直接涉及抗體與抗原之結合，但展現多種效應功能，諸如使抗體參與抗體依賴性細胞細胞毒性(ADCC)及補體依賴性細胞毒性(CDC)。可變區在不同抗體之間的序列方面廣泛不同。在特定實施例中，可變區為人類可

變區。

【0064】 術語「根據Kabat的可變區殘基編號」或「如Kabat中的胺基酸位置編號」及其變化形式，係指Kabat等人, 見上文用於編譯抗體重鏈可變區或輕鏈可變區的編號系統。使用此編號系統，實際線性胺基酸序列可含有對應於可變域之FR或CDR之縮短或其中之插入的較少或額外胺基酸。舉例而言，重鏈可變域可包括位於殘基52之後的單一胺基酸插入(殘基52a，根據Kabat)及位於殘基82之後的三個插入殘基(例如殘基82a、82b及82c等，根據Kabat)。對於既定抗體，可藉由在抗體序列之同源區處與「標準」Kabat編號序列比對來判定殘基之Kabat編號。Kabat編號系統一般在提及可變域中之殘基(大致輕鏈之殘基1-107及重鏈之殘基1-113)時使用(例如Kabat等人, 見上文)。「EU編號系統」或「EU索引」一般在提及免疫球蛋白重鏈恆定區中之殘基時使用(例如Kabat等人, 見上文中報導之EU索引)。「如Kabat中之EU索引」係指人類IgG1 EU抗體之殘基編號。已藉由例如AbM、Chothia、Contact、IMGT及AHon描述其他編號系統。

【0065】 當提及抗體使用時，術語「重鏈」係指約50-70 kDa之多肽鏈，其中胺基端部分包括具有約120至130個或更多個胺基酸之可變區，且羧基端部分包括恆定區。基於重鏈恆定區之胺基酸序列，恆定區可為五種不同類型中之一者(例如同型)，稱為α (alpha/α)、δ (delta/δ)、ε (epsilon/ε)、γ (gamma/γ)及μ (mu/μ)。不同重鏈之大小不同：α、δ及γ含有大致450個胺基酸，而μ及ε含有大致550個胺基酸。當與輕鏈組合時，此等不同類型之重鏈產生抗體之五種熟知類別(例如同型)，分別為IgA、IgD、IgE、IgG及IgM，包括IgG之四個子類別，亦即IgG1、IgG2、IgG3

及IgG4。

【0066】 當提及抗體使用時，術語「輕鏈」係指約25 kDa之多肽鏈，其中胺基端部分包括約100至約110個或更多個胺基酸之可變區，且羧基端部分包括恆定區。輕鏈之大致長度為211至217個胺基酸。基於恆定域之胺基酸序列，存在兩種不同類型，稱為κ (kappa/κ)或λ (lambda/λ)。

【0067】 如本文中所使用，術語「高變區」、「HVR」、「互補決定區」及「CDR」可互換使用。「CDR」係指免疫球蛋白(Ig或抗體) VH β-摺疊構架之非構架區內之三個高變區(H1、H2或H3)中之一者，或抗體VL β-摺疊構架之非構架區內之三個高變區(L1、L2或L3)中之一者。VH域中之CDR1、CDR2及CDR3亦分別稱為HCDR1、HCDR2及HCDR3。VL域中之CDR1、CDR2及CDR3亦分別稱為LCDR1、LCDR2及LCDR3。因此，CDR為構架區序列內穿插之可變區序列。

【0068】 CDR區為熟習此項技術者所熟知且已藉由熟知編號系統定義。舉例而言，Kabat互補決定區(CDR)係基於序列可變性且最常用(參見例如Kabat等人，見上文；Nick Deschacht等人, J Immunol 2010; 184:5696-5704)。Chothia實際上係指結構環之位置(參見例如Chothia及Lesk, J. Mol. Biol. 196:901-17 (1987))。在使用Kabat編號規約進行編號時，Chothia CDR-H1環之末端在H32與H34之間變化，此視環之長度而定(此係因為Kabat編號方案將插入置於H35A及H35B；若既不存在35A，亦不存在35B，則環末端位於32；若僅存在35A，則環末端位於33；若35A及35B兩者均存在，則環末端位於34)。AbM高變區代表Kabat CDR與Chothia結構環之間的折衷，且由Oxford Molecular之AbM抗體模型化軟體使用(參見例如**Antibody Engineering** 第2卷(Kontermann及Dübel編, 第

2版2010))。「接觸」高變區係基於可利用的複雜晶體結構之分析。已研發及廣泛採用之另一通用編號系統為ImMunoGeneTics (IMGT) Information System® (Lafranc等人, Dev. Comp. Immunol. 27(1):55-77 (2003))。IMGT為專用於人類及其他脊椎動物之免疫球蛋白(IG)、T細胞受體(TCR)及主要組織相容複合物(MHC)的整合式資訊系統。在本文中，依據胺基酸序列及輕鏈或重鏈內的位置提及CDR。由於免疫球蛋白可變域之結構內之CDR的「位置」在物種之間為保守的且存在於稱為環之結構中，因此使用根據結構特徵比對可變域序列的編號系統容易鑑別CDR及構架殘基。此資訊可用於將來自一個物種之免疫球蛋白之CDR殘基移植及置換至通常來自人類抗體之受體架構中。Honegger及Plückthun, J. Mol. Biol. 309: 657-70 (2001)已研發出額外編號系統(AHon)。編號系統(包括例如Kabat編號及IMGT獨特編號系統)之間的一致性為熟習此項技術者所熟知(參見例如Kabat, 見上文；Chothia及Lesk, 見上文；Martin, 見上文；Lefranc等人, 見上文)。來自此等高變區或CDR中之各者之殘基例示於下文中。

根據不同編號系統之例示性CDR

環	Kabat	AbM	Chothia	接觸	IMGT
CDR L1	L24--L34	L24--L34	L26--L32 或 L24--L34	L30--L36	L27--L38
CDR L2	L50--L56	L50--L56	L50--L52 或 L50--L56	L46--L55	L56--L65
CDR L3	L89--L97	L89--L97	L91--L96 或 L89--L97	L89--L96	L105-L117
CDR H1	H31--H35B (Kabat編號)	H26--H35B	H26--H32..34	H30--H35B	H27--H38
CDR H1	H31--H35 (Chothia編號)	H26--H35	H26--H32	H30--H35	
CDR H2	H50--H65	H50--H58	H53--H55 或 H52--H56	H47--H58	H56--H65
CDR H3	H95--H102	H95--H102	H96--H101 或 H95--H102	H93--H101	H105-H117

【0069】 既定CDR之邊界可視用於鑑別之方案而變化。因此，除非另外規定，否則既定抗體之術語「CDR」及「互補決定區」或其區域(諸如可變區)，以及抗體之個別CDR (例如CDR-H1、CDR-H2)或其區域應理解為涵蓋如由上文所描述之已知方案中之任一者所定義的互補決定區。在一些情況下，說明用於鑑定一或多個特定CDR之方案，諸如經IMGT、Kabat、Chothia或接觸方法所定義的CDR。在其他情況下，給出CDR之特定胺基酸序列。應注意，CDR區亦可由各種編號系統之組合，例如Kabat與Chothia編號系統之組合或Kabat與IMGT編號系統之組合定義。因此，諸如「如特定VH中所闡述之CDR1」的術語包括如藉由上文所描述之例示性CDR編號系統所定義的任何CDR1，但不限此。在給出可變區(例如VH或VL)後，熟習此項技術者應理解該區域內之CDR可由不同編號系統或其組合定義。

【0070】 高變區可包含如下「延伸高變區」：VL中的24-36或24-34 (L1)、46-56或50-56 (L2)及89-97或89-96 (L3)，以及VH中的26-35或26-35A (H1)、50-65或49-65 (H2)及93-102、94-102或95-102 (H3)。

【0071】 術語「恆定區」或「恆定域」係指輕鏈及重鏈之羧基端部分，其不直接涉及抗體與抗原之結合，但展現多種效應功能，諸如與Fc受體之相互相用。該術語係指免疫球蛋白分子之一部分，其相對於免疫球蛋白之含有抗原結合位點的另一部分(可變區)具有保守性更高的胺基酸序列。恆定區可含有重鏈之CH1、CH2及CH3區以及輕鏈之CL區。

【0072】 術語「構架」或「FR」係指側接CDR之彼等可變區殘基。FR殘基存在於例如嵌合抗體、人源化抗體、人類抗體、域抗體、雙功能抗體、線性抗體及雙特異性抗體中。FR殘基為除高變區殘基或CDR殘基

以外的可變域殘基。

【0073】 在本文中，術語「Fc區」用於定義免疫球蛋白重鏈之C端區，包括例如原生序列Fc區、重組型Fc區及變異Fc區。儘管免疫球蛋白重鏈之Fc區之邊界可變化，但人類IgG重鏈Fc區通常定義為自位置Cys226處之胺基酸殘基或自Pro230延伸至其羧基端。可例如在抗體之製備或純化期間，或藉由以重組方式工程改造編碼抗體之重鏈的核酸移除Fc區之C端離胺酸(殘基447，根據EU編號系統)。因此，完整抗體之組合物可包含移除所有K447殘基之抗體群體、K447殘基沒有移除之抗體群體及具有含有及不含K447殘基之抗體之混合物的抗體群體。功能性Fc區具有原生序列Fc區之效應功能。例示性「效應功能」包括C1q結合；CDC；Fc受體結合；ADCC；吞噬作用；下調細胞表面受體(例如B細胞受體)等。此類效應功能通常需要Fc區與結合區或結合域(例如抗體可變區或可變域)組合，且可使用熟習此項技術者已知之各種分析評定。「變異Fc區」包含與原生序列Fc區相差至少一個胺基酸修飾(例如取代、添加或缺失)的胺基酸序列。在某些實施例中，與原生序列Fc區或親本多肽之Fc區相比，變異Fc區在原生序列Fc區或親本多肽之Fc區中具有至少一個胺基酸取代，例如約一個至約十個胺基酸取代，或約一個至約五個胺基酸取代。本文中之變異Fc區與原生序列Fc區及/或親本多肽之Fc區可具有至少約80%同源性，或與其具有至少約90%同源性，例如與其具有至少約95%同源性。

【0074】 如本文中所使用，「抗原決定基」為此項技術中之術語且係指結合分子(例如抗體)可特異性結合之抗原的局部區域。抗原決定基可為線性抗原決定基或構形、非線性或不連續抗原決定基。舉例而言，在多肽抗原之情況下，抗原決定基可為多肽之連續胺基酸(「線性」抗原決定

基)，或抗原決定基可包含來自多肽之兩個或更多個非連續區的胺基酸(「構形」、「非線性」或「不連續」抗原決定基)。熟習此項技術者應瞭解，一般而言，線性抗原決定基可或可不視二級、三級或四級結構而定。舉例而言，在一些實施例中，結合分子結合於一組胺基酸，不論其是否摺疊成天然三維蛋白質結構。在其他實施例中，結合分子需要構成抗原決定基之胺基酸殘基展現特定構形(例如彎曲、扭轉、轉角或摺疊)以便識別及結合抗原決定基。

【0075】 關於肽、多肽或抗體序列之「胺基酸序列一致性百分比(%)」及「同源性」定義為在比對序列且必要時引入空位以達成最大序列一致性百分比且不考慮任何保守取代為序列一致性之一部分之後，候選序列中與特定肽或多肽序列中之胺基酸殘基一致的胺基酸殘基的百分比。出於判定胺基酸序列一致性百分比之目的之比對可以此項技術之技能範圍內的各種方式達成，例如使用公開可用之電腦軟體，諸如BLAST、BLAST-2、ALIGN或MEGALIGN™ (DNASTAR)軟體。熟習此項技術者可判定用於量測比對之適當參數，包括用於達成所比較之序列之全長內之最大比對所需的任何演算法。

【0076】 術語「特異性」係指抗原結合蛋白對抗原之特定抗原決定基的選擇性識別。舉例而言，天然抗體為單特異性的。如本文中所使用之術語「多特異性」表示抗原結合蛋白具有兩個或更多個抗原結合位點，其中至少兩者結合不同抗原。如本文中所使用之「雙特異性」表示抗原結合蛋白具有兩種不同抗原結合特異性。如本文中所使用之術語「單特異性」抗體表示具有一或多個各自結合相同抗原之結合位點的抗原結合蛋白。

【0077】 如本文中所使用之術語「價」表示抗原結合蛋白中存在指

定數目之結合位點。舉例而言，天然抗體或全長抗體具有兩個結合位點且為二價。因此，術語「三價」、「四價」、「五價」及「六價」分別表示抗原結合蛋白中存在三個結合位點、四個結合位點、五個結合位點及六個結合位點。

【0078】 術語「多肽」及「肽」及「蛋白質」在本文中可互換使用且係指任何長度之胺基酸聚合物。聚合物可為直鏈或分支鏈的，其可包含經修飾之胺基酸，且其可間雜有非胺基酸。該等術語亦涵蓋已經天然修飾或藉由干預(例如二硫鍵形成、糖基化、脂質化、乙醯化、磷酸化，或任何其他操縱或修飾)修飾之胺基酸聚合物。該定義內亦包括例如含有一或多種胺基酸類似物(包括但不限於非天然胺基酸)以及此項技術中已知之其他修飾的多肽。應理解，由於本發明之多肽可基於抗體或免疫球蛋白超家族之其他成員，因此在某些實施例中，「多肽」可以單鏈或兩條或更多條結合的鏈形式存在。

【0079】 如本文中可互換使用之「聚核苷酸」或「核酸」係指任何長度的核苷酸之聚合物且包括DNA及RNA。核苷酸可為去氧核糖核苷酸、核糖核苷酸、經修飾之核苷酸或鹼基，及/或其類似物，或可藉由DNA或RNA聚合酶或藉由合成反應併入聚合物中之任何受質。聚核苷酸可包含經修飾之核苷酸，諸如甲基化核苷酸及其類似物。如本文中所使用，「寡核苷酸」係指短的、通常單股的合成聚核苷酸，其長度通常(但不一定)少於約200個核苷酸。術語「寡核苷酸」及「聚核苷酸」並非相互排斥。上文關於聚核苷酸之描述同樣且完全適用於寡核苷酸。產生本發明之結合分子的細胞可包括親本融合瘤細胞，以及已向其中引入編碼抗體之核酸的細菌及真核宿主細胞。除非另外規定，否則本文所揭示之任何單股

聚核苷酸序列之左側端為5'端；雙股聚核苷酸序列之左側方向稱為5'方向。初生RNA轉錄物之5'至3'加成方向稱為轉錄方向；DNA股上具有與RNA轉錄物相同之序列的在RNA轉錄物之5'端的5'處之序列區域稱為「上游序列」；DNA股上具有與RNA轉錄物相同之序列的在RNA轉錄物之3'端的3'處之序列區域稱為「下游序列」。

【0080】「經分離之核酸」為實質上與天然伴隨原生序列之其他基因體DNA序列以及蛋白質或複合物(諸如核糖體及聚合酶)分離的核酸，例如RNA、DNA或混合型核酸。「經分離之」核酸分子為與存在於該核酸分子之天然來源中之其他核酸分子分離的核酸分子。此外，「經分離之」核酸分子(諸如cDNA分子)可在藉由重組技術產生時實質上不含其他細胞材料或培養基，或在化學合成時實質上不含化學前驅體或其他化學物質。在一特定實施例中，分離或純化一或多種編碼如本文所描述之抗體之核酸分子。該術語涵蓋已自其天然存在之環境移除之核酸序列，且包括重組型或經選殖之DNA分離物及化學合成類似物或藉由異源系統生物合成之類似物。實質上純的分子可包括分子之經分離形式。具體而言，編碼本文所描述之抗體的「經分離之」核酸分子為經鑑別且與至少一種污染性核酸分子分離之核酸分子，在其產生環境中，該至少一種污染性核酸分子通常與其相關。

【0081】除非另外規定，否則「編碼胺基酸序列之核苷酸序列」包括為彼此之簡併型式且編碼相同胺基酸序列之所有核苷酸序列。就編碼蛋白質之核苷酸序列可在一些型式中含有內含子而言，片語編碼該蛋白質或RNA之核苷酸序列亦可包括內含子。

【0082】術語「控制序列」係指在特定宿主生物體中表現可操作地

連接之編碼序列所需的DNA序列。適合於原核生物之控制序列例如包括啟動子、視情況選用之操縱序列及核糖體結合位點。已知真核細胞利用啟動子、聚腺苷酸化信號及強化子。

【0083】 如本文中所使用，當提及核酸或胺基酸使用時，術語「可操作地連接」及類似片語(例如，基因融合)係指分別可操作鍵聯置於彼此功能關係中之核酸序列或胺基酸序列。舉例而言，可操作地連接之啟動子、強化子元件、開放閱讀框架、5'及3' UTR以及終止子序列使得準確產生核酸分子(例如RNA)。在一些實施例中，可操作地連接之核酸元件引起開放閱讀框架之轉錄且最終引起多肽之產生(亦即，開放閱讀框架之表現)。作為另一實例，可操作地連接之肽為其中功能域彼此以適當距離置放以賦予各域之預期功能的肽。

【0084】 術語「載體」係指用於攜帶或包括核酸序列，包括例如編碼如本文所描述之結合分子(例如抗體)之核酸序列以便將核酸序列引入至宿主細胞中的物質。適用的載體包括例如表現載體、質體、噬菌體載體、病毒載體、游離基因體及人工染色體，其可包括可操作用於穩定整合至宿主細胞染色體中之選擇序列或標記物。另外，載體可包括一或多個可選標記基因及適當的表現控制序列。可包括之可選標記基因例如提供針對抗生素或毒素、補體營養缺陷性不足或供應培養基中不存在之關鍵營養物的抗性。表現控制序列可包括此項技術中熟知的組成性及誘導性啟動子、轉錄強化子、轉錄終止子及其類似者。當欲共表現兩個或更多個核酸分子(例如抗體重鏈及輕鏈或抗體VH及VL)時，兩個核酸分子均可插入至例如單一表現載體或各別表現載體中。對於單一載體表現，編碼核酸可操作地連接至一個共同表現控制序列，或連接至不同表現控制序列，諸如一個誘導

性啟動子及一個組成性啟動子。可使用此項技術中熟知之方法證實將核酸分子引入宿主細胞中。此類方法包括例如核酸分析(諸如北方墨點法(Northern blots)或mRNA之聚合酶鏈反應(PCR)擴增)、用於表現基因產物之免疫墨點法，或用於測試所引入核酸序列或其對應基因產物之表現的其他適合分析方法。熟習此項技術者應理解，核酸分子係以足以產生所需產物之量表現，且應進一步理解，表現量可使用此項技術中熟知之方法最佳化以獲得足夠表現。

【0085】 如本文中所使用，術語「宿主」係指動物，諸如哺乳動物(例如人類)。

【0086】 如本文中所使用，術語「宿主細胞」係指可用核酸分子轉染之特定個體細胞及此類細胞之後代或潛在後代。歸因於繼代中可存在突變或環境影響或將核酸分子整合至宿主細胞基因體中，此類細胞之後代可不與用核酸分子轉染之親本細胞一致。

【0087】 如本文中所使用，術語「轉染」或「轉型」或「轉導」係指將外源核酸轉移至或引入至宿主細胞中的過程。「轉染」或「轉型」或「轉導」細胞為已用外源核酸轉染、轉型或轉導之細胞。該細胞包括初級個體細胞及其後代。

【0088】 如本文中所使用，術語「醫藥學上可接受」意謂由聯邦或州政府之監管機構批准或列於**美國藥典(United States Pharmacopeia)**、**歐洲藥典(European Pharmacopeia)**或其他公認藥典中用於動物，且更特定言之用於人類。

【0089】 「賦形劑」意謂醫藥學上可接受之材料、組合物或媒劑，諸如液體或固體填充劑、稀釋劑、溶劑或囊封材料。賦形劑包括例如囊封

材料或添加劑，諸如吸收加速劑、抗氧化劑、黏合劑、緩衝劑、載劑、包衣劑、著色劑、稀釋劑、崩解劑、乳化劑、增效劑、填充劑、調味劑、保濕劑、潤滑劑、香料、防腐劑、推進劑、釋放劑、滅菌劑、甜味劑、增溶劑、潤濕劑及其混合物。術語「賦形劑」亦可指稀釋劑、佐劑(例如弗氏佐劑(Freunds' adjuvant) (完全或不完全))或媒劑。

【0090】 在一些實施例中，賦形劑為醫藥學上可接受之賦形劑。醫藥學上可接受之賦形劑的實例包括緩衝劑，諸如磷酸鹽、檸檬酸鹽及其他有機酸；抗氧化劑，包括抗壞血酸；低分子量(例如少於約10個胺基酸殘基)多肽；蛋白質，諸如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白；親水性聚合物，諸如聚乙烯吡咯啶酮；胺基酸，諸如甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺、精胺酸或離胺酸；單醣、雙醣及其他碳水化合物，包括葡萄糖、甘露糖或糊精；螯合劑，諸如EDTA；糖醇，諸如甘露糖醇或山梨糖醇；成鹽相對離子，諸如鈉；及/或非離子界面活性劑，諸如TWEEN™、聚乙二醇(PEG)及PLURONICS™。醫藥學上可接受之賦形劑的其他實例描述於Remington及Gennaro, **Remington's Pharmaceutical Sciences** (第18版1990)中。

【0091】 在一個實施例中，各組分在以下意義上為「醫藥學上可接受的」：與醫藥調配物之其他成分相容且適合用於與人類及動物之組織或器官接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應、免疫原性或其他問題或併發症，與合理益處/風險比相稱。參見例如Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 第6版; Rowe 等人編；The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009；Handbook of Pharmaceutical

Additives, 第3版; Ash及Ash編; Gower Publishing Company: 2007；Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 第2版; Gibson編; CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009。在一些實施例中，醫藥學上可接受之賦形劑在所採用之劑量及濃度下對暴露於其之細胞或哺乳動物無毒。在一些實施例中，醫藥學上可接受之賦形劑為pH緩衝水溶液。

【0092】 在一些實施例中，賦形劑為無菌液體，諸如水及油，包括石油、動物、植物或合成來源之油，諸如花生油、大豆油、礦物油、芝麻油及其類似者。當靜脈內投與組合物(例如醫藥組合物)時，水為例示性賦形劑。亦可採用鹽水溶液及右旋糖與甘油水溶液作為液體賦形劑，尤其用於可注射溶液。賦形劑亦可包括澱粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明膠、麥芽、稻穀、麵粉、白堊(chalk)、矽膠、硬脂酸鈉、單硬脂酸甘油酯、滑石、氯化鈉、脫脂奶粉、甘油、丙烯、二醇、水、乙醇及其類似者。必要時，組合物亦可含有少量潤濕劑或乳化劑，或pH緩衝劑。組合物可呈溶液、懸浮液、乳液、錠劑、丸劑、膠囊、散劑、持續釋放調配物及其類似者之形式。口服組合物(包括調配物)可包括標準賦形劑，諸如醫藥級甘露糖醇、乳糖、澱粉、硬脂酸鎂、糖精鈉、纖維素、碳酸鎂等。

【0093】 組合物(包括醫藥化合物)可含有結合分子(例如抗體)，例如呈分離或純化形式，連同適合量之賦形劑。

【0094】 如本文中所使用，術語「有效量」或「治療有效量」係指足以產生所需結果的抗體或包含藥劑及本文所提供之抗體或醫藥組合物之治療性分子之量。

【0095】 術語「個體」及「患者」可互換使用。如本文中所使用，在某些實施例中，個體為哺乳動物，諸如非靈長類動物或靈長類動物(例

如人類)。在特定實施例中，個體為人類。在一個實施例中，個體為經診斷患有疾病或病症之哺乳動物，例如人類。在另一實施例中，個體為具有罹患疾病或病症之風險的哺乳動物，例如人類。

【0096】「投與(administer/administration)」係指將存在於體外的物質注射或另外物理遞送至患者體內之操作，諸如藉由經黏膜、皮內、靜脈內、肌肉內遞送，及/或本文所描述或此項技術中已知之任何其他物理遞送方法。

【0097】如本文中所使用，術語「治療(treat/treatment/treating)」係指降低或改善由投與一或多種療法引起的疾病或病症之進展、嚴重程度及/或持續時間。治療可藉由評定與潛在病症相關之一或多種症狀是否已減少、緩解及/或緩和，使得觀測到患者之改善，儘管患者可能仍罹患該潛在病症來判定。術語「治療」包括管理及改善疾病。術語「管理(manage/managing/management)」係指個體自療法獲得之有利作用，其未必引起疾病治癒。

【0098】術語「預防(prevent/preventing/prevention)」係指降低疾病、病症、病狀或相關症狀(例如糖尿病或癌症)之發作(或復發)的可能性。

【0099】如本文中所使用，「延遲」疾病之發展意謂延緩、阻礙、減緩、阻滯、穩定及/或推遲該疾病之發展。視所治療之疾病及/或個體之病史而定，此延遲可具有不同時間長度。如熟習此項技術者顯而易見，充分或顯著延遲可實際上涵蓋預防，使得該個體不罹患該疾病。「延遲」疾病之發展的方法為當與不使用該方法相比時，在既定時間範圍內降低疾病發展之機率及/或在既定時間範圍內減輕疾病程度的方法。此類比較通常

係基於使用統計顯著數目之個體進行之臨床研究。

【0100】 如本文中所使用，術語「已活化肝星狀細胞HSC相關之疾病或病症」或類似術語係指包含具有已活化HSC之組織的疾病或病症，包括至少部分由已活化HSC引起之彼等疾病或病症。在一些實施例中，疾病或病症之特徵在於異常量(例如高於正常量)之已活化HSC。此類疾病或病症包括例如肝纖維化。

【0101】 術語「約」及「大致」意謂在既定值或範圍的20%內、15%內、10%內、9%內、8%內、7%內、6%內、5%內、4%內、3%內、2%內、1%內或更小。

【0102】 除非上下文另外明確規定，否則如本發明及申請專利範圍中所使用，單數形式「一(a/an)」及「該(the)」包括複數形式。

【0103】 應理解，當本文中用術語「包含」描述實施例時，亦提供術語「由……組成」及/或「基本上由……組成」中描述之其他類似實施例。亦應理解，當本文中用片語「基本上由……組成」描述實施例時，亦提供術語「由……組成」中描述之其他類似實施例。

【0104】 如在諸如「在A與B之間」或「在A-B之間」之片語中使用的術語「在……之間」係指包括A及B兩者之範圍。

【0105】 如諸如「A及/或B」之片語中所使用的術語「及/或」在本文中意欲包括A及B兩者；A或B；A (單獨)；及B (單獨)。同樣，如諸如「A、B及/或C」之片語中所使用的術語「及/或」意欲涵蓋以下實施例中之各者：A、B及C；A、B或C；A或C；A或B；B或C；A及C；A及B；B及C；A (單獨)；B (單獨)；及C (單獨)。

5.2. 結合分子

【0106】如下文第7部分中所展示，當經工程改造以具有增強之ADCC (例如利用Fc突變)時，靶向已活化肝臟星狀細胞(HSC)之結合分子在耗竭HSC中顯著更有效。出人意料地，具有增強之ADCC的此類結合分子在針對治療作用之活體內研究中顯著不同於不具有此類增強之ADCC特性的相當結合分子，且因此增強之ADCC對於此類已活化HSC結合分子發揮治療作用及用於治療已活化HSC相關疾病或病症(諸如肝纖維化)至關重要。在不受任何理論束縛之情況下，藉由增強之ADCC賦予之治療作用的此類顯著差異似乎對HSC為獨特的且可歸因於此特定類型之細胞之特性。因此，在本文所提供之其他優勢中，本發明提供用於HSC相關疾病或病症之新治療策略(包括組合物及方法)。

【0107】因此，本發明尤其提供包含用於增強效應功能(諸如ADCC)之手段的HSC結合分子及其用途。在一個態樣中，本文提供一種結合分子，其包含結合於在已活化肝臟星狀細胞(HSC)上表現之抗原的結合域，及能夠增強抗體效應功能(諸如抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC))的功能域。在一些實施例中，結合分子為含Fc分子。在一些實施例中，結合分子為抗體(包括完整抗體之抗原結合片段)。在其他實施例中，結合分子包含與Fc區融合之結合域。如下文更詳細地描述，用於增強ADCC之手段包括(但不限於)併入增強ADCC之Fc突變及活化免疫細胞之額外結合域。

【0108】在某些實施例中，與不具有增強ADCC之功能域的相當結合分子相比，本文所提供之結合分子使HSC之耗竭增加至少10%。在某些實施例中，與不具有增強ADCC之功能域的相當結合分子相比，本文所提供之結合分子使HSC之耗竭增加至少20%。在某些實施例中，與不具有增

強ADCC之功能域的相當結合分子相比，本文所提供之結合分子使HSC之耗竭增加至少30%。在某些實施例中，與不具有增強ADCC之功能域的相當結合分子相比，本文所提供之結合分子使HSC之耗竭增加至少40%。在某些實施例中，與不具有增強ADCC之功能域的相當結合分子相比，本文所提供之結合分子使HSC之耗竭增加至少50%。在某些實施例中，與不具有增強ADCC之功能域的相當結合分子相比，本文所提供之結合分子使HSC之耗竭增加至少60%。在某些實施例中，與不具有增強ADCC之功能域的相當結合分子相比，本文所提供之結合分子使HSC之耗竭增加至少70%。在某些實施例中，與不具有增強ADCC之功能域的相當結合分子相比，本文所提供之結合分子使HSC之耗竭增加至少80%。在某些實施例中，與不具有增強ADCC之功能域的相當結合分子相比，本文所提供之結合分子使HSC之耗竭增加至少90%。在某些實施例中，與不具有增強ADCC之功能域的相當結合分子相比，本文所提供之結合分子使HSC之耗竭增加至少10%至90%。在某些實施例中，與不具有增強ADCC之功能域的相當結合分子相比，本文所提供之結合分子使HSC之耗竭增加至少20%至90%。在某些實施例中，與不具有增強ADCC之功能域的相當結合分子相比，本文所提供之結合分子使HSC之耗竭增加至少30%至90%。在某些實施例中，與不具有增強ADCC之功能域的相當結合分子相比，本文所提供之結合分子使HSC之耗竭增加至少40%至90%。在某些實施例中，與不具有增強ADCC之功能域的相當結合分子相比，本文所提供之結合分子使HSC之耗竭增加至少50%至90%。在某些實施例中，與不具有增強ADCC之功能域的相當結合分子相比，本文所提供之結合分子使HSC之耗竭增加至少60%至90%。在某些實施例中，與不具有增強ADCC之功能域的相當

結合分子相比，本文所提供之結合分子使HSC之耗竭增加至少70%至90%。在某些實施例中，與不具有增強ADCC之功能域的相當結合分子相比，本文所提供之結合分子使HSC之耗竭增加至少70%至90%。

【0109】在某些實施例中，與不具有增強ADCC之功能域的相當結合分子相比，本文所提供之結合分子使HSC之耗竭增加至少2倍。在某些實施例中，與不具有增強ADCC之功能域的相當結合分子相比，本文所提供之結合分子使HSC之耗竭增加至少3倍。在某些實施例中，與不具有增強ADCC之功能域的相當結合分子相比，本文所提供之結合分子使HSC之耗竭增加至少4倍。在某些實施例中，與不具有增強ADCC之功能域的相當結合分子相比，本文所提供之結合分子使HSC之耗竭增加至少5倍。在某些實施例中，與不具有增強ADCC之功能域的相當結合分子相比，本文所提供之結合分子使HSC之耗竭增加至少6倍。在某些實施例中，與不具有增強ADCC之功能域的相當結合分子相比，本文所提供之結合分子使HSC之耗竭增加至少7倍。在某些實施例中，與不具有增強ADCC之功能域的相當結合分子相比，本文所提供之結合分子使HSC之耗竭增加至少8倍。在某些實施例中，與不具有增強ADCC之功能域的相當結合分子相比，本文所提供之結合分子使HSC之耗竭增加至少9倍。在某些實施例中，與不具有增強ADCC之功能域的相當結合分子相比，本文所提供之結合分子使HSC之耗竭增加至少10倍。在某些實施例中，與不具有增強ADCC之功能域的相當結合分子相比，本文所提供之結合分子使HSC之耗竭增加至少2至10倍。在某些實施例中，與不具有增強ADCC之功能域的相當結合分子相比，本文所提供之結合分子使HSC之耗竭增加至少3至10倍。在某些實施例中，與不具有增強ADCC之功能域的相當結合分子相

比，本文所提供之結合分子使HSC之耗竭增加至少4至10倍。在某些實施例中，與不具有增強ADCC之功能域的相當結合分子相比，本文所提供之結合分子使HSC之耗竭增加至少5至10倍。在某些實施例中，與不具有增強ADCC之功能域的相當結合分子相比，本文所提供之結合分子使HSC之耗竭增加至少6至10倍。在某些實施例中，與不具有增強ADCC之功能域的相當結合分子相比，本文所提供之結合分子使HSC之耗竭增加至少7至10倍。在某些實施例中，與不具有增強ADCC之功能域的相當結合分子相比，本文所提供之結合分子使HSC之耗竭增加至少8至10倍。在某些實施例中，與不具有增強ADCC之功能域的相當結合分子相比，本文所提供之結合分子使HSC之耗竭增加至少9至10倍。

多特異性結合分子

【0110】本文所提供之多特異性結合分子包含一或多個HSC結合域，其能夠結合於HSC上表現之一或多個抗原，包括例如5HT1B、5HT1F、5HT2A、5-HT2B、5-HT7、A2a、A2b、a1b1整合素、a2bi整合素、a5b1整合素、a6b4整合素、a8b1整合素、avb1整合素、avb3整合素、ACVR2A、ACVR2B、AdipoR1、AdipoR2、ADRA1A、ADRA1B、ANTXR1、AT1、AT2、BAMBI、BMPR2、C5aR、CB1、CB2、CCR1、CCR2、CCR5、CCR7、CD105、CD112、CD14、CD146、CD155、CD248、CD36、CD38、CD40、CD44、CD49e、CD62e、CD73、CD95、c-MET、CNTFR、CXCR3、CXCR4、DDR1、DDR2、EGFR、ETA、ETB、FAP、FGFR2、FN、gp130、GPC3、GPR91、ICAM-1、IGF-1R、IGF-2R、IL-10R2、IL-11RA、IL-17RA、IL-20R1、IL-20R2、IL-22R1、IL-6R、KCNE4、ITGA8、LRP、

MICA、MICB、NCAM、NGFR、NPR-B、NPR3、OB-Ra、OB-Rb、OPRD1、P2X4、P2X7、P2Y6、p75NTR、PAFR、PAR1 PAR2 PAR4、PDGFRA、PDGFRB、PD-L1、PD-L2、Ptc、PTH-1R、RAGE、SIRPA、CD47、SYP、TGFBR1、TGFBR2、TGFBR3、TLR2、TLR3、TLR4、TLR7、TLR9、TNFR1、TRKB、TRKC、ULBP1、ULPB2、uPAR、VACM-1、VEGFR-1及VEGFR-2。在一些實施例中，HSC結合域如下文部分HSC結合域中所描述或來源於其中所描述之抗體。

【0111】在一些實施例中，本文所提供之多特異性結合分子包含能夠結合於HSC上表現之第一抗原的第一結合域，及能夠結合於HSC上表現之第二抗原的第二結合域，第一及第二抗原係選自由以下組成之群：例如5HT1B、5HT1F、5HT2A、5-HT2B、5-HT7、A2a、A2b、a1b1整合素、a2bi整合素、a5b1整合素、a6b4整合素、a8b1整合素、avb1整合素、avb3整合素、ACVR2A、ACVR2B、AdipoR1、AdipoR2、ADRA1A、ADRA1B、ANTXR1、AT1、AT2、BAMBI、BMPR2、C5aR、CB1、CB2、CCR1、CCR2、CCR5、CCR7、CD105、CD112、CD14、CD146、CD155、CD248、CD36、CD38、CD40、CD44、CD49e、CD62e、CD73、CD95、c-MET、CNTFR、CXCR3、CXCR4、DDR1、DDR2、EGFR、ETA、ETB、FAP、FGFR2、FN、gp130、GPC3、GPR91、ICAM-1、IGF-1R、IGF-2R、IL-10R2、IL-11RA、IL-17RA、IL-20R1、IL-20R2、IL-22R1、IL-6R、KCNE4、ITGA8、LRP、MICA、MICB、NCAM、NGFR、NPR-B、NPR3、OB-Ra、OB-Rb、OPRD1、P2X4、P2X7、P2Y6、p75NTR、PAFR、PAR1 PAR2 PAR4、PDGFRA、PDGFRB、PD-L1、PD-L2、Ptc、PTH-1R、

RAGE、SIRPA、CD47、SYP、TGFBR1、TGFBR2、TGFBR3、TLR2、TLR3、TLR4、TLR7、TLR9、TNFR1、TRKB、TRKC、ULBP1、ULPB2、uPAR、VACM-1、VEGFR-1及VEGFR-2。在一些實施例中，第一及第二HSC結合域如下文部分HSC結合域中所描述或來源於其中所描述之抗體。

【0112】在一些實施例中，本文所提供之多特異性結合分子進一步包含能夠增強針對已活化HSC之抗體效應功能的功能域。在一些實施例中，抗體效應功能為抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)。在一些實施例中，功能域為包含一或多個增強ADCC之突變的Fc區。在其他實施例中，功能域為活化免疫細胞之域。在一些實施例中，免疫細胞為NK細胞。

【0113】在一些實施例中，功能域為包含一或多個增強ADCC之突變的Fc區。在一些實施例中，本文所提供之多特異性分子包含如下文部分包含變異Fc區之結合分子中所描述的變異Fc區。

【0114】在一些實施例中，功能域結合於及/或調節免疫細胞上之受體。在一些實施例中，功能域調節活化免疫細胞之受體。在其他實施例中，功能域調節抑制免疫細胞之受體。在一些實施例中，受體係選自由以下組成之群：NKp46、NKp30、NKp44、NKG2C、CD94、KIR2DS1、KIR2DS4、KIR2DS2、KIR2DL4、KIR3DS1、CD160、NKG2D、NKp80、DNAM1、2B4、NTB-A、CRACC、4-1BB、OX40、CRTAM、CD16、LFA1、NKG2A、KIR2DL1、KIR2DL2、KIR2DL3、KIR3DL1、KIR3DL2、LILRB1、KIR2DL5、KLRG1、CD161、SIGLEC7、SIGLEC9、LAIR1、TIGIT、CD96、PD-1、PVRIG、

CD122、CD132、CD218a、CD218b、IL12Rb1、IL12Rb2、IL21R、TGFBR1、TGFBR2、TGFBR3、ACVR2A、ACVR2B、ALK4、TIGIT、PVRIG及A2a。在一些實施例中，功能域如下文部分包含免疫細胞活化域之結合分子中所描述或來源於其中所描述之抗體。

【0115】 在一些實施例中，本文所提供之多特異性分子為多特異性抗體。本文所提供之抗體包括(但不限於)合成抗體、單株抗體、重組產生之抗體、人類抗體、人源化抗體、嵌合抗體等。

【0116】 特定言之，本文所提供之抗體包括免疫球蛋白分子及免疫球蛋白分子之免疫活性部分，亦即含有免疫特異性結合於抗原之抗原結合位點的分子。本文所提供之免疫球蛋白分子可具有免疫球蛋白分子之任何類型(例如IgG、IgE、IgM、IgD、IgA及IgY)、類別(例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1及IgA2)或子類別。在一特定實施例中，本文所提供之抗體為IgG抗體，諸如IgG1抗體、IgG2抗體或IgG4抗體(例如IgG4剔除型抗體及IgG4抗體之變異體)。在一特定實施例中，IgG抗體為IgG1抗體。

【0117】 此項技術中已知之任何多特異性抗體平台或格式可用於本發明中，包括此項技術中任何已知的雙特異性抗體格式。

【0118】 在一些實施例中，多特異性抗體包括具有促進雜二聚化之互補CH3域的IgG樣分子；重組IgG樣雙重靶向分子，其中分子之兩側各自含有至少兩種不同抗體的Fab片段或Fab片段之部分；IgG融合分子，其中全長IgG抗體與額外Fab片段或Fab片段之部分融合；Fc融合分子，其中單鏈Fv分子或穩定之雙功能抗體與重鏈恆定域、Fc區或其部分融合；Fab融合分子，其中不同Fab片段融合在一起；基於ScFv及雙功能抗體之抗體及重鏈抗體(例如，域抗體、奈米抗體)，其中不同單鏈Fv分子或不同雙功

能抗體或不同重鏈抗體(例如域抗體、奈米抗體)彼此融合或與另一蛋白質或載體分子融合。

【0119】在一些實施例中，具有互補CH3域分子之IgG樣分子包括Triomab/Quadroma (Trion Pharma/Fresenius Biotech)、臼包杵(Knobs-into-Holes) (Genentech)、CrossMAbs (Roche)及靜電吸引(Amgen)、LUZ-Y (Genentech)、股交換工程改造之域體(Strand Exchange Engineered Domain body；SEED體) (EMD Serono)、Biclonic (Merus)及DuoBody (Genmab A/S)。

【0120】在一些實施例中，重組IgG樣雙重靶向分子包括雙重靶向(DT)-Ig (GSK/Domantis)、二合一抗體(Genentech)、交聯單抗(Karmanos Cancer Center)、mAb2 (F-Star)及CovX-body (CovX/Pfizer)。

【0121】在一些實施例中，IgG融合分子包括雙重可變域(DVD)-Ig (Abbott)、IgG樣雙特異性(ImClone/Eli Lilly)、Ts2Ab (MedImmune/AZ)及BsAb (Zymogenetics)、HERCULES (Biogen Idec)及TvAb (Roche)。

【0122】在一些實施例中，Fc融合分子可包括ScFv/Fc融合(Academic Institution)、SCORPION (Emergent BioSolutions/Trubion, Zymogenetics/BMS)、雙重親和力再靶向技術(Fc-DART) (MacroGenics)及雙重(ScFv)2-Fab (National Research Center for Antibody Medicine--China)。

【0123】在一些實施例中，Fab融合雙特異性抗體包括F(ab)2 (Medarex/AMGEN)、雙重作用或雙Fab (Genentech)、對接與鎖定(Dock-and-Lock；DNL) (ImmunoMedics)、二價雙特異性(Biotecnol)及Fab-Fv (UCB-Celltech)。基於ScFv、雙功能抗體之抗體及域抗體包括(但不限於)

雙特異性T細胞接合子(Bispecific T Cell Engager；BiTE) (Micromet)、串聯雙功能抗體(Tandab) (Affimed)、雙重親和力再靶向技術(DART) (MacroGenics)、單鏈雙功能抗體(Academic)、TCR樣抗體(AIT, ReceptorLogics)、人類血清白蛋白ScFv融合物(Merrimack)及COMBODY (Epigen Biotech)、雙重靶向奈米抗體(Ablynx)、雙重靶向僅重鏈域抗體。

【0124】本文所提供之全長雙特異性抗體可例如使用兩種單特異性二價抗體之間的Fab臂交換(或半分子交換)，藉由在各半分子中之重鏈CH3界面處引入取代以有利於在活體外無細胞環境中或使用共表現形成具有不同特異性的兩種抗體半分子之雜二聚體來產生。Fab臂交換反應為二硫鍵異構化反應及CH3域之解離-締合之結果。還原親本單特異性抗體之鉸鏈區中的重鏈二硫鍵。親本單特異性抗體中之一者的所得游離半胱胺酸與第二親本單特異性抗體分子之半胱胺酸殘基形成重鏈間二硫鍵，且同時親本抗體之CH3域藉由解離-締合釋放及重組。Fab臂之CH3域可經工程改造以有利於雜二聚化而非均二聚化。所得產物為具有兩個各自結合不同抗原決定基之Fab臂或半分子的雙特異性抗體。已知且涵蓋製備多特異性抗體之其他方法。

【0125】如本文中所使用之「均二聚化」係指具有相同CH3胺基酸序列之兩條重鏈之相互作用。如本文中所使用之「均二聚體」係指具有含有相同CH3胺基酸序列之兩條重鏈之抗體。

【0126】如本文中所使用之「雜二聚化」係指具有不同CH3胺基酸序列之兩條重鏈之相互作用。如本文中所使用之「雜二聚體」係指具有含有不同CH3胺基酸序列之兩條重鏈之抗體。

【0127】「杵-臼」策略(參見例如PCT公開案第WO2006/028936號)可用於產生全長雙特異性抗體。簡言之，形成人類IgG中CH3域之界面的所選胺基酸可在影響CH3域相互作用之位置發生突變，以促進雜二聚體形成。將具有小側鏈之胺基酸(臼)引入特異性結合第一抗原之抗體的重鏈中，且將具有大側鏈之胺基酸(杵)引入特異性結合第二抗原之抗體的重鏈中。在共表現兩種抗體之後，由於具有「臼」之重鏈於具有「杵」之重鏈的優先相互作用而形成雜二聚體。

【0128】可使用諸如藉由在一個CH3表面取代帶正電荷之殘基及在第二CH3表面取代帶負電荷之殘基，使用靜電相互作用促進重鏈雜二聚化的其他策略，如美國專利公開案第US2010/0015133號；美國專利公開案第US2009/0182127號；美國專利公開案第US2010/028637號；或美國專利公開案第US2011/0123532號中所描述。在其他策略中，雜二聚化可藉由以下取代(表述為第一重鏈之第一CH3域中的經修飾位置/第二重鏈之第二CH3域中的經修飾位置)促進：L351Y_F405AY407V/T394W、T366I_K392M_T394W/F405A_Y407V、T366L_K392M_T394W/F405A_Y407V、L351Y_Y407A/T366A_K409F、L351Y_Y407A/T366V K409F Y407A/T366A_K409F 或 T350V_L351Y_F405A Y407V/T350V_T366L_K392L_T394W，如美國專利公開案第US2012/0149876號或美國專利公開案第US2013/0195849號中所描述。

【0129】除上文所描述之方法以外，本文所提供之雙特異性抗體可在活體外無細胞環境中藉由在兩種單特異性均二聚體抗體之CH3區中引入不對稱突變，且根據PCT專利公開案第WO2011/131746號中所描述之方法，在允許二硫鍵異構化之還原條件下由兩種親本單特異性均二聚體抗體

形成雙特異性雜二聚體抗體來產生。在該等方法中，第一單特異性二價抗體及第二單特異性二價抗體經工程改造以在CH3域處具有促進雜二聚體穩定性之某些取代；將抗體在足以允許鉸鏈區中之半胱胺酸經歷二硫鍵異構化的還原條件下一起培育；藉此藉由Fab臂交換產生雙特異性抗體。培育條件可視情況恢復至非還原條件。可使用之例示性還原劑為2-巰基乙胺(2-MEA)、二硫蘇糖醇(DTT)、二硫赤蘚糖醇(DTE)、麩胱甘肽、參(2-羧乙基)膦(TCEP)、L-半胱胺酸及β-巰基乙醇，較佳為選自由以下組成之群的還原劑：2-巰基乙胺、二硫蘇糖醇及參(2-羧乙基)膦。舉例而言，可使用在至少20℃之溫度下在至少25 mM 2-MEA的存在下或在至少0.5 mM二硫蘇糖醇的存在下在5至8之pH下，例如在7.0之pH下或在7.4之pH下培育至少90 min。

包含變異Fc區之結合分子

【0130】在一些實施例中，賦予增強之效應功能之功能域為包含一或多個增強ADCC之突變的Fc變異體。用於增強ADCC之任何已知Fc突變可用於本發明結合分子，包括但不限於例如Sondermann等人, Nature, 406: 267-273 (2000)；US8951517B2；US9714282B2；及US20090208500A1中所描述之突變，其各自以全文引用之方式併入本文中。舉例而言，Fc區之一或多個突變可處於根據EU編號之以下位置：233、234、235、236、237、238、239、240、241、243、244、245、246、247、248、250、253、254、255、256、258、260、262、263、264、265、266、267、268、268、269、270、272、274、276、280、282、283、285、286、288、290、292、293、294、295、296、297、298、299、300、301、303、307、311、312、313、315、317、318、

320、322、325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、335、337、338、339、340、342、344、345、347、355、356、358、359、360、361、362、373、375、376、378、380、382、383、384、386、388、389、390、391、392、396、398、400、401、413、414、415、416、418、419、421、422、424、428、430、433、434、435、436、437、438、439、440、442、444及/或447。在一些實施例中，Fc區中僅存在一個胺基酸突變。在其他實施例中，在本發明結合分子中之Fc區中存在多個胺基酸突變，諸如2、3、4、5、6、7、8、9個或更多個胺基酸突變。

【0131】在一些實施例中，本發明Fc區包含在233之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在234之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在235之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在236之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在237之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在238之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在239之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在240之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在241之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在243之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在244之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在245之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在246之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在247之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在248之位置處之胺基酸突變。在一些實

施例中，本發明Fc區包含在250之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在253之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在254之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在255之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在256之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在258之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在260之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在262之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在263之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在264之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在265之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在266之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在267之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在268之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在268之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在269之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在270之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在272之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在274之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在276之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在280之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在282之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在283之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在285之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在286之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc

區包含在288之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在290之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在292之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在293之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在294之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在295之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在296之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在297之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在298之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在299之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在300之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在301之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在303之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在307之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在311之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在312之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在313之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在315之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在317之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在318之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在320之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在322之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在325之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在326之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在327之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在328之位置

處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在329之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在330之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在331之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在332之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在333之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在334之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在335之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在337之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在338之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在339之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在340之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在342之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在344之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在345之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在347之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在355之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在356之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在358之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在359之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在360之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在361之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在362之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在373之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在375之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在376之位置處之胺基酸突變。在

一些實施例中，本發明Fc區包含在378之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在380之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在382之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在383之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在384之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在386之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在388之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在389之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在390之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在391之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在392之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在396之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在398之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在400之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在401之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在413之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在414之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在415之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在416之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在418之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在419之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在421之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在422之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在424之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在428之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本

發明Fc區包含在430之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在433之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在434之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在435之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在436之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在437之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在438之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在439之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在440之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在442之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在444之位置處之胺基酸突變。在一些實施例中，本發明Fc區包含在447之位置處之胺基酸突變。Fc區中之所有上文所提及之胺基酸位置均係根據EU編號。

【0132】在一些特定實施例中，Fc區包含S239D/I332E、S239D/A330L/I332E、L235V/F243L/R292P/Y300L/P396L或F243L/R292P/Y300L突變。在一些實施例中，Fc區包含S239D/I332E突變。在一些實施例中，Fc區包含S239D/A330L/I332E突變。在一些實施例中，Fc區包含L235V/F243L/R292P/Y300L/P396L突變。在一些實施例中，Fc區包含F243L/R292P/Y300L突變。

包含免疫細胞活化域之結合分子

【0133】在其他實施例中，功能域為活化免疫細胞之域。在一些實施例中，功能域亦包含結合域，使得結合分子為多特異性(例如雙特異性)結合分子。在一些實施例中，免疫細胞為NK細胞。在其他實施例中，功能域為藉由促進免疫細胞活化傳訊或抑制免疫細胞抑制傳訊來活化免疫細

胞之域。

【0134】在一些實施例中，功能域結合於及/或調節免疫細胞上之受體。在一些實施例中，功能域調節活化免疫細胞之受體。在其他實施例中，功能域調節抑制免疫細胞之受體。在一些實施例中，受體係選自由以下組成之群：NKp46、NKp30、NKp44、NKG2C、CD94、KIR2DS1、KIR2DS4、KIR2DS2、KIR2DL4、KIR3DS1、CD160、NKG2D、NKp80、DNAM1、2B4、NTB-A、CRACC、4-1BB、OX40、CRTAM、CD16、LFA1、NKG2A、KIR2DL1、KIR2DL2、KIR2DL3、KIR3DL1、KIR3DL2、LILRB1、KIR2DL5、KLRG1、CD161、SIGLEC7、SIGLEC9、LAIR1、TIGIT、CD96、PD-1、PVRIG、CD122、CD132、CD218a、CD218b、IL12Rb1、IL12Rb2、IL21R、TGFBR1、TGFBR2、TGFBR3、ACVR2A、ACVR2B、ALK4及A2a。在一些實施例中，功能域結合於及/或調節NKp46。在一些實施例中，功能域結合於及/或調節NKp30。在一些實施例中，功能域結合於及/或調節NKp44。在一些實施例中，功能域結合於及/或調節NKG2C。在一些實施例中，功能域結合於及/或調節CD94。在一些實施例中，功能域結合於及/或調節KIR2DS1。在一些實施例中，功能域結合於及/或調節KIR2DS4。在一些實施例中，功能域結合於及/或調節KIR2DS2。在一些實施例中，功能域結合於及/或調節KIR2DL4。在一些實施例中，功能域結合於及/或調節KIR3DS1。在一些實施例中，功能域結合於及/或調節CD160。在一些實施例中，功能域結合於及/或調節NKG2D。在一些實施例中，功能域結合於及/或調節NKp80。在一些實施例中，功能域結合於及/或調節DNAM1。在一些實施例中，功能域結合於及/或調節2B4。在一些實施例

中，功能域結合於及/或調節NTB-A。在一些實施例中，功能域結合於及/或調節CRACC。在一些實施例中，功能域結合於及/或調節4-1BB。在一些實施例中，功能域結合於及/或調節OX40。在一些實施例中，功能域結合於及/或調節CRTAM。在一些實施例中，功能域結合於及/或調節CD16。在一些實施例中，功能域結合於及/或調節LFA1。在一些實施例中，功能域結合於及/或調節NKG2A。在一些實施例中，功能域結合於及/或調節KIR2DL1。在一些實施例中，功能域結合於及/或調節KIR2DL2。在一些實施例中，功能域結合於及/或調節KIR2DL3。在一些實施例中，功能域結合於及/或調節KIR3DL1。在一些實施例中，功能域結合於及/或調節KIR3DL2。在一些實施例中，功能域結合於及/或調節LILRB1。在一些實施例中，功能域結合於及/或調節KIR2DL5。在一些實施例中，功能域結合於及/或調節KLRG1。在一些實施例中，功能域結合於及/或調節CD161。在一些實施例中，功能域結合於及/或調節SIGLEC7。在一些實施例中，功能域結合於及/或調節SIGLEC9。在一些實施例中，功能域結合於及/或調節LAIR1。在一些實施例中，功能域結合於及/或調節TIGIT。在一些實施例中，功能域結合於及/或調節CD96。在一些實施例中，功能域結合於及/或調節PD-1。在一些實施例中，功能域結合於及/或調節PVRIG。在一些實施例中，功能域結合於及/或調節CD122。在一些實施例中，功能域結合於及/或調節CD132。在一些實施例中，功能域結合於及/或調節CD218a。在一些實施例中，功能域結合於及/或調節CD218b。在一些實施例中，功能域結合於及/或調節IL12Rb1。在一些實施例中，功能域結合於及/或調節IL12Rb2。在一些實施例中，功能域結合於及/或調節IL21R。在一些實施例中，功能域結合於及/或調

節TGFBR1。在一些實施例中，功能域結合於及/或調節TGFBR2。在一些實施例中，功能域結合於及/或調節TGFBR3。在一些實施例中，功能域結合於及/或調節ACVR2A。在一些實施例中，功能域結合於及/或調節ACVR2B。在一些實施例中，功能域結合於及/或調節ALK4。在一些實施例中，功能域結合於及/或調節A2a。

【0135】 在一些特定實施例中，功能域結合於NKG2D。在一些實施例中，功能域來源於NKG2D配位體。在一些實施例中，功能域為MICA、MICB、ULBP1或ULBP2之胞外域或其片段或變異體。在一些實施例中，功能域為MICA之胞外域或其片段或變異體。在一些實施例中，功能域為MICB之胞外域或其片段或變異體。在一些實施例中，功能域為ULBP1之胞外域或其片段或變異體。在一些實施例中，功能域為ULBP2之胞外域或其片段或變異體。

【0136】 在一些實施例中，功能域包含SEQ ID NO: 90之胺基酸序列或其片段。在一些實施例中，功能域包含與SEQ ID NO: 90至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。

【0137】 在一些實施例中，功能域包含SEQ ID NO: 91之胺基酸序列或其片段。在一些實施例中，功能域包含與SEQ ID NO: 91至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。

【0138】 在一些實施例中，功能域包含SEQ ID NO: 92之胺基酸序列或其片段。在一些實施例中，功能域包含與SEQ ID NO: 92至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或

99%一致之胺基酸序列。

【0139】在一些實施例中，功能域包含SEQ ID NO: 93之胺基酸序列或其片段。在一些實施例中，功能域包含與SEQ ID NO: 93至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。

【0140】在一些實施例中，功能域結合於NKp46。在一些實施例中，功能域包含結合於NKp46之抗體(包括抗原結合片段)。在一些實施例中，抗體包含如SEQ ID NO: 87中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 88中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3。可根據熟知編號系統或其組合來判定CDR序列。在一些實施例中，CDR係根據IMGT編號。在一些實施例中，CDR係根據Kabat編號。在一些實施例中，CDR係根據AbM編號。在其他實施例中，CDR係根據Chothia編號。在其他實施例中，CDR係根據接觸編號。在一些實施例中，HCDR1包含SEQ ID NO: 61之胺基酸序列，HCDR2包含SEQ ID NO: 62之胺基酸序列，HCDR3包含SEQ ID NO: 63之胺基酸序列，LCDR1包含SEQ ID NO: 64之胺基酸序列，LCDR2包含SEQ ID NO: 65之胺基酸序列，且LCDR3包含SEQ ID NO: 66之胺基酸序列。在一些實施例中，抗體包含含有SEQ ID NO: 87之胺基酸序列的VH及含有SEQ ID NO: 88之胺基酸序列的VL。

【0141】在一些實施例中，功能域結合於TGFb。在一些實施例中，功能域包含TGFb受體II胞外域(TRII)或其片段或變異體。在一些實施例中，功能域包含SEQ ID NO: 94之胺基酸序列或其片段。在一些實施例中，功能域包含與SEQ ID NO: 94至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。

【0142】在一些實施例中，功能域結合於TIGIT。在一些實施例中，抗體包含如SEQ ID NO: 265中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 266中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3。在一些實施例中，HCDR1包含SEQ ID NO: 267之胺基酸序列，HCDR2包含SEQ ID NO: 268之胺基酸序列，HCDR3包含SEQ ID NO: 269之胺基酸序列，LCDR1包含SEQ ID NO: 270之胺基酸序列，LCDR2包含SEQ ID NO: 271之胺基酸序列，且LCDR3包含SEQ ID NO: 272之胺基酸序列。在一些實施例中，抗體包含含有SEQ ID NO: 265之胺基酸序列的VH及含有SEQ ID NO: 266之胺基酸序列的VL。

【0143】在一些實施例中，功能域結合於PVRIG。在一些實施例中，抗體包含如SEQ ID NO: 273中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 274中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3。在一些實施例中，HCDR1包含SEQ ID NO: 275之胺基酸序列，HCDR2包含SEQ ID NO: 276之胺基酸序列，HCDR3包含SEQ ID NO: 277之胺基酸序列，LCDR1包含SEQ ID NO: 278之胺基酸序列，LCDR2包含SEQ ID NO: 279之胺基酸序列，且LCDR3包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列。在一些實施例中，抗體包含含有SEQ ID NO: 273之胺基酸序列的VH及含有SEQ ID NO: 274之胺基酸序列的VL。

包含變異Fc區及免疫細胞活化域之結合分子

【0144】在一些實施例中，本文所提供之結合分子包含兩種或更多種用於增強效應功能(諸如ADCC)之手段。在一些實施例中，本文所提供之結合分子包含ADCC增強Fc變異體，其包含一或多個突變及活化免疫細胞之域，其各自更詳細地描述於上文中且簡單描述於下文中。

【0145】在一些實施例中，Fc區包含一或多個處於根據EU編號之以下位置的突變：233、234、235、236、237、238、239、240、241、243、244、245、246、247、248、250、253、254、255、256、258、260、262、263、264、265、266、267、268、268、269、270、272、274、276、280、282、283、285、286、288、290、292、293、294、295、296、297、298、299、300、301、303、307、311、312、313、315、317、318、320、322、325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、335、337、338、339、340、342、344、345、347、355、356、358、359、360、361、362、373、375、376、378、380、382、383、384、386、388、389、390、391、392、396、398、400、401、413、414、415、416、418、419、421、422、424、428、430、433、434、435、436、437、438、439、440、442、444及/或447。在一些實施例中，Fc區包含S239D/I332E、S239D/A330L/I332E、L235V/F243L/R292P/Y300L/P396L或F243L/R292P/Y300L突變。在一些實施例中，Fc區包含S239D/I332E突變。在一些實施例中，Fc區包含S239D/A330L/I332E突變。在一些實施例中，Fc區包含L235V/F243L/R292P/Y300L/P396L突變。在一些實施例中，Fc區包含F243L/R292P/Y300L突變。

【0146】在一些實施例中，免疫細胞活化域可活化NK細胞。免疫活化域可藉由促進免疫細胞活化傳訊或抑制免疫細胞抑制傳訊來活化免疫細胞。

【0147】免疫細胞活化域可結合於及/或調節免疫細胞上之受體。例示性受體包括NKp46、NKp30、NKp44、NKG2C、CD94、KIR2DS1、

KIR2DS4、KIR2DS2、KIR2DL4、KIR3DS1、CD160、NKG2D、NKp80、DNAM1、2B4、NTB-A、CRACC、4-1BB、OX40、CRTAM、CD16、LFA1、NKG2A、KIR2DL1、KIR2DL2、KIR2DL3、KIR3DL1、KIR3DL2、LILRB1、KIR2DL5、KLRG1、CD161、SIGLEC7、SIGLEC9、LAIR1、TIGIT、CD96、PD-1、PVRIG、CD122、CD132、CD218a、CD218b、IL12Rb1、IL12Rb2、IL21R、TGFBR1、TGFBR2、TGFBR3、ACVR2A、ACVR2B、ALK4及A2a。

【0148】在一些特定實施例中，免疫細胞活化域結合於NKG2D。在一些實施例中，免疫細胞活化域來源於NKG2D配位體。在一些實施例中，免疫細胞活化域為MICA、MICB、ULBP1或ULBP2之胞外域或其片段或變異體。在一些實施例中，免疫細胞活化域為MICA之胞外域或其片段或變異體。在一些實施例中，免疫細胞活化域為MICB之胞外域或其片段或變異體。在一些實施例中，免疫細胞活化域為ULBP1之胞外域或其片段或變異體。在一些實施例中，免疫細胞活化域為ULBP2之胞外域或其片段或變異體。

【0149】在一些實施例中，免疫細胞活化域包含SEQ ID NO: 90之胺基酸序列或其片段。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含與SEQ ID NO: 90至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含SEQ ID NO: 91之胺基酸序列或其片段。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含與SEQ ID NO: 91至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含SEQ ID NO: 92之胺基酸序

列或其片段。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含與SEQ ID NO: 92至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含SEQ ID NO: 93之胺基酸序列或其片段。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含與SEQ ID NO: 93至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。

【0150】 在一些實施例中，免疫細胞活化域結合於NKp46。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含結合於NKp46之抗體(包括抗原結合片段)。在一些實施例中，抗體包含如SEQ ID NO: 87中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 88中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3。可根據熟知編號系統或其組合來判定CDR序列。在一些實施例中，CDR係根據IMGT編號。在一些實施例中，CDR係根據Kabat編號。在一些實施例中，CDR係根據AbM編號。在其他實施例中，CDR係根據Chothia編號。在其他實施例中，CDR係根據接觸編號。在一些實施例中，HCDR1包含SEQ ID NO: 61之胺基酸序列，HCDR2包含SEQ ID NO: 62之胺基酸序列，HCDR3包含SEQ ID NO: 63之胺基酸序列，LCDR1包含SEQ ID NO: 64之胺基酸序列，LCDR2包含SEQ ID NO: 65之胺基酸序列，且LCDR3包含SEQ ID NO: 66之胺基酸序列。在一些實施例中，抗體包含含有SEQ ID NO: 87之胺基酸序列的VH及含有SEQ ID NO: 88之胺基酸序列的VL。

【0151】 在一些實施例中，免疫細胞活化域結合於TGFb。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含TGFb受體II胞外域(TRII)或其片段或變異體。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含SEQ ID NO: 94之胺基酸序列

或其片段。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含與SEQ ID NO: 94至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。

【0152】 在一些實施例中，免疫細胞活化域結合於TIGIT。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含結合於TIGIT之抗體(包括抗原結合片段)。在一些實施例中，抗體包含如SEQ ID NO: 265中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 266中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3。可根據熟知編號系統或其組合來判定CDR序列。在一些實施例中，CDR係根據IMGT編號。在一些實施例中，CDR係根據Kabat編號。在一些實施例中，CDR係根據AbM編號。在其他實施例中，CDR係根據Chothia編號。在其他實施例中，CDR係根據接觸編號。在一些實施例中，HCDR1包含SEQ ID NO: 267之胺基酸序列，HCDR2包含SEQ ID NO: 268之胺基酸序列，HCDR3包含SEQ ID NO: 269之胺基酸序列，LCDR1包含SEQ ID NO: 270之胺基酸序列，LCDR2包含SEQ ID NO: 271之胺基酸序列，且LCDR3包含SEQ ID NO: 272之胺基酸序列。在一些實施例中，抗體包含含有SEQ ID NO: 265之胺基酸序列的VH及含有SEQ ID NO: 266之胺基酸序列的VL。

【0153】 在一些實施例中，免疫細胞活化域結合於PVRIG。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含結合於PVRIG之抗體(包括抗原結合片段)。在一些實施例中，抗體包含如SEQ ID NO: 273中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 274中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3。可根據熟知編號系統或其組合來判定CDR序列。在一些實施例中，CDR係根據IMGT編號。在一些實施例中，CDR係根據Kabat編號。

在一些實施例中，CDR係根據AbM編號。在其他實施例中，CDR係根據Chothia編號。在其他實施例中，CDR係根據接觸編號。在一些實施例中，HCDR1包含SEQ ID NO: 275之胺基酸序列，HCDR2包含SEQ ID NO: 276之胺基酸序列，HCDR3包含SEQ ID NO: 277之胺基酸序列，LCDR1包含SEQ ID NO: 278之胺基酸序列，LCDR2包含SEQ ID NO: 279之胺基酸序列，且LCDR3包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列。在一些實施例中，抗體包含含有SEQ ID NO: 273之胺基酸序列的VH及含有SEQ ID NO: 274之胺基酸序列的VL。

HSC結合域

【0154】 本發明結合分子包含一或多個結合域，其能夠結合於HSC上表現之一或多個抗原，包括例如5HT1B、5HT1F、5HT2A、5-HT2B、5-HT7、A2a、A2b、a1b1整合素、a2bi整合素、a5b1整合素、a6b4整合素、a8b1整合素、avb1整合素、avb3整合素、ACVR2A、ACVR2B、AdipoR1、AdipoR2、ADRA1A、ADRA1B、ANTXR1、AT1、AT2、BAMBI、BMPR2、C5aR、CB1、CB2、CCR1、CCR2、CCR5、CCR7、CD105、CD112、CD14、CD146、CD155、CD248、CD36、CD38、CD40、CD44、CD49e、CD62e、CD73、CD95、c-MET、CNTFR、CXCR3、CXCR4、DDR1、DDR2、EGFR、ETA、ETB、FAP、FGFR2、FN、gp130、GPC3、GPR91、ICAM-1、IGF-1R、IGF-2R、IL-10R2、IL-11RA、IL-17RA、IL-20R1、IL-20R2、IL-22R1、IL-6R、KCNE4、ITGA8、LRP、MICA、MICB、NCAM、NGFR、NPR-B、NPR3、OB-Ra、OB-Rb、OPRD1、P2X4、P2X7、P2Y6、p75NTR、PAFR、PAR1 PAR2 PAR4、PDGFRA、PDGFRB、PD-L1、

PD-L2、Ptc、PTH-1R、RAGE、SIRPA、CD47、SYP、TGFBR1、TGFBR2、TGFBR3、TLR2、TLR3、TLR4、TLR7、TLR9、TNFR1、TRKB、TRKC、ULBP1、ULPB2、uPAR、VACM-1、VEGFR-1及VEGFR-2。

【0155】在一些實施例中，結合域結合於5HT1B。在一些實施例中，結合域結合於5HT1F。在一些實施例中，結合域結合於5HT2A。在一些實施例中，結合域結合於5-HT2B。在一些實施例中，結合域結合於5-HT7。在一些實施例中，結合域結合於A2a。在一些實施例中，結合域結合於A2b。在一些實施例中，結合域結合於a1b1整合素。在一些實施例中，結合域結合於a2bi整合素。在一些實施例中，結合域結合於a5b1整合素。在一些實施例中，結合域結合於a6b4整合素。在一些實施例中，結合域結合於a8b1整合素。在一些實施例中，結合域結合於avb1整合素。在一些實施例中，結合域結合於avb3整合素。在一些實施例中，結合域結合於ACVR2A。在一些實施例中，結合域結合於ACVR2B。在一些實施例中，結合域結合於AdipoR1。在一些實施例中，結合域結合於AdipoR2。在一些實施例中，結合域結合於ADRA1A。在一些實施例中，結合域結合於ADRA1B。在一些實施例中，結合域結合於AT1。在一些實施例中，結合域結合於AT2。在一些實施例中，結合域結合於BAMBI。在一些實施例中，結合域結合於BMPR2。在一些實施例中，結合域結合於C5aR。在一些實施例中，結合域結合於CB1。在一些實施例中，結合域結合於CB2。在一些實施例中，結合域結合於CCR1。在一些實施例中，結合域結合於CCR2。在一些實施例中，結合域結合於CCR5。在一些實施例中，結合域結合於CCR7。在一些實施例中，結合域結合於CD105。在一

些實施例中，結合域結合於CD112。在一些實施例中，結合域結合於CD14。在一些實施例中，結合域結合於CD146。在一些實施例中，結合域結合於CD155。在一些實施例中，結合域結合於CD36。在一些實施例中，結合域結合於CD38。在一些實施例中，結合域結合於CD40。在一些實施例中，結合域結合於CD44。在一些實施例中，結合域結合於CD49e。在一些實施例中，結合域結合於CD62e。在一些實施例中，結合域結合於CD73。在一些實施例中，結合域結合於CD95。在一些實施例中，結合域結合於c-MET。在一些實施例中，結合域結合於CXCR3。在一些實施例中，結合域結合於CXCR4。在一些實施例中，結合域結合於DDR1。在一些實施例中，結合域結合於DDR2。在一些實施例中，結合域結合於EGFR。在一些實施例中，結合域結合於ETA。在一些實施例中，結合域結合於ETB。在一些實施例中，結合域結合於FAP。在一些實施例中，結合域結合於FGFR2。在一些實施例中，結合域結合於FN。在一些實施例中，結合域結合於gp130。在一些實施例中，結合域結合於GPR91。在一些實施例中，結合域結合於ICAM-1。在一些實施例中，結合域結合於IGF-1R。在一些實施例中，結合域結合於IGF-2R。在一些實施例中，結合域結合於IL-10R2。在一些實施例中，結合域結合於IL-11RA。在一些實施例中，結合域結合於IL-17RA。在一些實施例中，結合域結合於IL-20R1。在一些實施例中，結合域結合於IL-20R2。在一些實施例中，結合域結合於IL-22R1。在一些實施例中，結合域結合於IL-6R。在一些實施例中，結合域結合於ITGA8。在一些實施例中，結合域結合於LRP。在一些實施例中，結合域結合於MICA。在一些實施例中，結合域結合於MICB。在一些實施例中，結合域結合於NCAM。在一些實

施例中，結合域結合於NPR-B。在一些實施例中，結合域結合於OB-Ra。在一些實施例中，結合域結合於OB-Rb。在一些實施例中，結合域結合於OPRD1。在一些實施例中，結合域結合於P2X4。在一些實施例中，結合域結合於P2X7。在一些實施例中，結合域結合於P2Y6。在一些實施例中，結合域結合於p75NTR。在一些實施例中，結合域結合於PAFR。在一些實施例中，結合域結合於PAR1。在一些實施例中，結合域結合於PAR2。在一些實施例中，結合域結合於PAR4。在一些實施例中，結合域結合於PDGFRA。在一些實施例中，結合域結合於PDGFRB。在一些實施例中，結合域結合於PD-L1。在一些實施例中，結合域結合於PD-L2。在一些實施例中，結合域結合於Ptc。在一些實施例中，結合域結合於RAGE。在一些實施例中，結合域結合於SIRPA。在一些實施例中，結合域結合於CD47。在一些實施例中，結合域結合於SYP。在一些實施例中，結合域結合於TGFBR1。在一些實施例中，結合域結合於TGFBR2。在一些實施例中，結合域結合於TGFBR3。在一些實施例中，結合域結合於TLR2。在一些實施例中，結合域結合於TLR3。在一些實施例中，結合域結合於TLR4。在一些實施例中，結合域結合於TLR7。在一些實施例中，結合域結合於TLR9。在一些實施例中，結合域結合於TNFR1。在一些實施例中，結合域結合於TRKB。在一些實施例中，結合域結合於TRKC。在一些實施例中，結合域結合於ULBP1。在一些實施例中，結合域結合於ULPB2。在一些實施例中，結合域結合於uPAR。在一些實施例中，結合域結合於VACM-1。在一些實施例中，結合域結合於VEGFR-1。在一些實施例中，結合域結合於VEGFR-2。在一些實施例中，結合域結合於ANTXR1。在一些實施例中，結合域結合於CD248。在一些實施例

中，結合域結合於CNTFR。在一些實施例中，結合域結合於GPC3。在一些實施例中，結合域結合於KCNE4。在一些實施例中，結合域結合於NGFR。在一些實施例中，結合域結合於NPR3。在一些實施例中，結合域結合於PTH-1R。

【0156】在某些實施例中，本文所提供之HSC結合域來源於包括其抗原結合片段之抗體。在一些實施例中，抗體或其抗原結合片段包含Fab、Fab'、$F(ab')_2$、Fd、單鏈Fv或scFv、二硫鍵連接之Fv、V-NAR域、IgNar、胞內抗體、IgGΔCH2、微型抗體、$F(ab')_3$、四功能抗體、三功能抗體、雙功能抗體、單域抗體、DVD-Ig、Fcab、mAb^2、$(scFv)_2$、scFv-Fc或合成HSC結合模組。術語「抗體」、「免疫球蛋白」或「Ig」在本文中可互換使用，且以最廣泛意義使用且特定地涵蓋例如單株抗體(包括促效劑、拮抗劑、中和抗體、全長或完整單株抗體)、具有多抗原決定基或單抗原決定基特異性之抗體組合物、多株或單價抗體、多價抗體及由至少兩種完整抗體形成之多特異性抗體(例如雙特異性抗體，只要其展現所需生物活性即可)。抗體可為人類抗體、人源化抗體、嵌合抗體及/或親和力成熟抗體，以及來自其他物種(例如小鼠及兔等)之抗體。術語「抗體」意欲包括免疫球蛋白類別之多肽內的B細胞之多肽產物，其能夠結合於特異性分子抗原且由兩對相同的多肽鏈構成，其中各對具有一條重鏈(約50-70 kDa)及一條輕鏈(約25 kDa)，各鏈之各胺基端部分包括具有約100至約130個或更多個胺基酸之可變區，且各鏈之各羧基端部分包括恆定區。參見例如**Antibody Engineering** (Borrebaeck編，第2版1995)；及Kuby, **Immunology** (第3版1997)。在特定實施例中，特定分子抗原可由本文所提供之抗體(包括多肽或抗原決定基)結合。抗體亦包括(但不限於)合成抗

體、重組產生之抗體、駱駝化抗體或其人源化變異體、胞內抗體及抗個體基因型(抗Id)抗體。如本文中所使用，術語「抗體」亦包含具有Fc區及上述任一者之功能片段(例如抗原結合片段)的任何結合分子，該功能片段係指保留衍生該片段之抗體之一些或全部結合活性的抗體重鏈或輕鏈多肽之一部分。功能片段(例如抗原結合片段)之非限制性實例包括單鏈Fv (scFv)(例如包括單特異性、雙特異性等)、Fab片段、F(ab')片段、$F(ab)_2$片段、$F(ab')_2$片段、二硫鍵連接的Fv (dsFv)、Fd片段、Fv片段、雙功能抗體、三功能抗體、四功能抗體及微型抗體。特定言之，本文所提供之抗體包括免疫球蛋白分子及免疫球蛋白分子之免疫活性部分，例如含有結合於抗原之抗原結合位點的抗原結合域或分子(例如抗體之一或多個CDR)。此類抗體片段可見於例如Harlow及Lane, **Antibodies: A Laboratory Manual** (1989)；**Mol. Biology and Biotechnology: A Comprehensive Desk Reference** (Myers編, 1995)；Huston等人, 1993, *Cell Biophysics* 22:189-224；Plückthun及Skerra, 1989, *Meth. Enzymol.* 178:497-515；及Day, **Advanced Immunochemistry** (第2版1990)中。本文所提供之抗體可具有免疫球蛋白分子之任何類別(例如IgG、IgE、IgM、IgD及IgA)或任何子類別(例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1及IgA2)。本文所提供之抗體可具有特異性結合於抗原之域。本文所提供之抗體可包含κ輕鏈。本文所提供之抗體可包含λ輕鏈。抗體可為促效抗體或拮抗抗體。例示性恆定區列於表5中(參見SEQ ID NO: 143至154)。

【0157】 在其他實施例中，結合於HSC上表現之抗原的結合域並非來源於抗體。在一些實施例中，結合於HSC上表現之抗原的結合域係來源於結合於HSC上表現之抗原的天然肽(例如天然配位體或天然受體)。

肽連接子

【0158】 在一些實施例中，本文所提供之結合分子進一步包含一或多個上述各種域之間的連接子。本文所描述之各種域可經由肽連接子彼此融合。在一些實施例中，某些域在無任何肽連接子之情況下彼此直接融合。連接不同域之肽連接子可相同或不同。在一些實施例中，本文所提供之多肽包含某些域之間的肽連接子而非其中之其他域。

【0159】 本文所提供之多肽中之各肽連接子可具有相同或不同的長度及/或序列。可獨立地選擇及最佳化各肽連接子。本發明融合蛋白中所使用之肽連接子之長度、可撓性程度及/或其他特性可對包括(但不限於)一或多個特定目標分子之親和力、特異性或親合力的特性具有一些影響。在一些實施例中，肽連接子包含可撓性殘基(諸如甘胺酸及絲胺酸)，使得相鄰域相對於彼此自由移動。舉例而言，甘胺酸-絲胺酸二聯體可為適合的肽連接子。

【0160】 肽連接子可具有任何適合之長度。在一些實施例中，肽連接子之長度為以下中之任一者：至少約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、50個或更多個胺基酸。在一些實施例中，肽連接子之長度為以下中之任一者：不超過約100、75、50、40、35、30、25、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5個或更少個胺基酸。在一些實施例中，肽連接子之長度為以下中之任一者：約1個胺基酸至約10個胺基酸、約1個胺基酸至約20個胺基酸、約1個胺基酸至約30個胺基酸、約5個胺基酸至約15個胺基酸、約10個胺基酸至約25個胺基酸、約5個胺基酸至約30個胺基酸、約10個胺基酸至約30個胺基酸或約30個胺基酸至約50個

胺基酸。

【0161】肽連接子可具有天然存在之序列或非天然存在之序列。舉例而言，來源於僅重鏈抗體之鉸鏈區的序列可用作連接子。參見例如WO1996/34103。在一些實施例中，肽連接子為可撓性連接子。在一些實施例中，本文所提供之肽連接子為(GxS)n連接子，其中x及n可獨立地為3與12之間的整數，包括3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更大。例示性可撓性連接子包括(但不限於)甘胺酸聚合物$(G)_n$、甘胺酸-絲胺酸聚合物(包括例如$(GS)_n$、$(GSGGS)_n$、$(GGGS)_n$及$(GGGGS)_n$，其中n為至少一之整數)、甘胺酸-丙胺酸聚合物、丙胺酸-絲胺酸聚合物及此項技術中已知之其他可撓性連接子。例示性肽連接子列於下表3中。在一些實施例中，本文所提供之肽連接子包含SEQ ID NO: 95之胺基酸序列。在一些實施例中，本文所提供之肽連接子包含SEQ ID NO: 96之胺基酸序列。在一些實施例中，本文所提供之肽連接子包含SEQ ID NO: 97之胺基酸序列。在一些實施例中，本文所提供之肽連接子包含SEQ ID NO: 98之胺基酸序列。在一些實施例中，本文所提供之肽連接子包含SEQ ID NO: 99之胺基酸序列。在一些實施例中，本文所提供之肽連接子包含SEQ ID NO: 100之胺基酸序列。在一些實施例中，本文所提供之肽連接子包含SEQ ID NO: 101之胺基酸序列。在一些實施例中，本文所提供之肽連接子包含SEQ ID NO: 102之胺基酸序列。在一些實施例中，本文所提供之肽連接子包含SEQ ID NO: 103之胺基酸序列。在一些實施例中，本文所提供之肽連接子包含SEQ ID NO: 104之胺基酸序列。在一些實施例中，本文所提供之肽連接子包含SEQ ID NO: 105之胺基酸序列。

【0162】本發明之融合蛋白可包含位於上文所描述之域之間的鉸鏈

域。鉸鏈域為胺基酸區段，其通常發現於蛋白質的兩個域之間且可允許蛋白質之可撓性及該等域中之一者或兩者相對於彼此的移動。

【0163】 鉸鏈域可含有約10至100個胺基酸，例如約15至75個胺基酸、20至50個胺基酸或30至60個胺基酸中之任一者。在一些實施例中，鉸鏈域之長度可為以下中之任一者：至少約10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、35、40、45、50、55、60、65、70或75個胺基酸。

【0164】 在一些實施例中，鉸鏈域為天然存在之蛋白質之鉸鏈域。在一些實施例中，鉸鏈域為天然存在之蛋白質之鉸鏈域之至少一部分。抗體(諸如IgG、IgA、IgM、IgE或IgD抗體)之鉸鏈域亦相容用於本文所描述之融合蛋白。在一些實施例中，鉸鏈域為接合抗體之恆定域CH1及CH2的鉸鏈域。在一些實施例中，鉸鏈域具有抗體且包含抗體之鉸鏈域及抗體之一或多個恆定區。在一些實施例中，鉸鏈域包含抗體之鉸鏈域及抗體之CH3恆定區。在一些實施例中，鉸鏈域包含抗體之鉸鏈域以及抗體之CH2及CH3恆定區。在一些實施例中，抗體為IgG、IgA、IgM、IgE或IgD抗體。在一些實施例中，抗體為IgG抗體。在一些實施例中，抗體為IgG1、IgG2、IgG3或IgG4抗體。在一些實施例中，鉸鏈區包含IgG1抗體之鉸鏈區及CH2及CH3恆定區。在一些實施例中，鉸鏈區包含IgG1抗體之鉸鏈區及CH3恆定區。

【0165】 非天然產生之肽亦可用作本文所描述之融合蛋白的鉸鏈域。

【0166】 此項技術中已知之其他連接子，例如如WO2016014789、WO2015158671、WO2016102965、US20150299317、

WO2018067992、US7741465、Colcher等人, *J. Nat. Cancer Inst.* 82:1191-1197 (1990)及Bird等人, *Science* 242:423-426 (1988)中所描述之連接子亦可包括於本文所提供之融合蛋白中，該等文獻中之各者的揭示內容以引用之方式併入本文中。

結合PDGFRb之例示性結合分子

【0167】 PDGFRb為HSC上表現之例示性抗原。在一些實施例中，靶向本發明結合分子中之HSC之結合域包含下文所描述之抗PDGFRb抗體或其變異體。

【0168】 在一些實施例中，本文所提供之抗PDGFRb抗體結合於PDGFRb (例如人類PDGFRb)，其中解離常數(K_D)為≤ 1 μM、≤ 100 nM、≤ 10 nM、≤ 1 nM、≤ 0.1 nM、≤ 0.01 nM或≤ 0.001 nM (例如10^{-8} M或更小，例如10^{-8} M至10^{-13} M，例如10^{-9} M至10^{-13} M)。量測結合親和力之多種方法為此項技術中已知的，其中任一者可出於本發明之目的使用，包括藉由RIA，例如用所關注之抗體及其抗原之Fab型式進行(Chen等人, 1999, J. Mol Biol 293:865-81)；藉由生物層干涉術(biolayer interferometry；BLI)或表面電漿子共振(SPR)分析利用Octet®，使用例如Octet®Red96系統；或藉由Biacore®，使用例如Biacore®TM-2000或Biacore®TM-3000。「締合速率(on-rate/rate of association/association rate)」或「kon」亦可用上文所描述之相同生物層干涉術(BLI)或表面電漿子共振(SPR)技術，使用例如Octet®Red96、Biacore®TM-2000或Biacore®TM-3000系統來測定。

【0169】 在一些實施例中，本文所提供之抗PDGFRb抗體為下文第7部分中所描述之彼等抗體。因此，在一些實施例中，本文所提供之抗體包

含SEQ ID NO: 67或SEQ ID NO: 68之一或多個CDR序列。可根據熟知編號系統判定CDR序列。在一些實施例中，CDR係根據IMGT編號。在一些實施例中，CDR係根據Kabat編號。在一些實施例中，CDR係根據AbM編號。在其他實施例中，CDR係根據Chothia編號。在其他實施例中，CDR係根據接觸編號。在一些實施例中，抗PDGFRb抗體為人源化的。在一些實施例中，抗PDGFRb抗體包含受體人類構架，例如人類免疫球蛋白構架或人類共同構架。

【0170】 在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段包含如SEQ ID NO: 67中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 68中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3。可根據熟知編號系統或其組合來判定CDR序列。在一些實施例中，CDR係根據IMGT編號。在一些實施例中，CDR係根據Kabat編號。在一些實施例中，CDR係根據AbM編號。在其他實施例中，CDR係根據Chothia編號。在其他實施例中，CDR係根據接觸編號。

【0171】 在其他實施例中，本文提供一種結合於PDGFRb之抗體，其包含：(i) HCDR1，其包含與SEQ ID NO: 1具有至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性之胺基酸序列；(ii) HCDR2，其包含與SEQ ID NO: 2具有至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性之胺基酸序列；(iii) HCDR3，其包含與SEQ ID NO: 3具有至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性之胺基酸

序列；(iv) LCDR1，其包含與SEQ ID NO: 4具有至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性之胺基酸序列；(v) LCDR2，其包含與SEQ ID NO: 5具有至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性之胺基酸序列；及/或(vi) LCDR3，其包含與SEQ ID NO: 6具有至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，抗PDGFRb抗體為人源化的。在一些實施例中，抗PDGFRb抗體包含受體人類構架，例如人類免疫球蛋白構架或人類共同構架。

【0172】 在一些特定實施例中，在本文所提供之抗體或抗原結合片段中，HCDR1包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列，HCDR2包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列，HCDR3包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列，LCDR1包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列，LCDR2包含SEQ ID NO: 5之胺基酸序列，且LCDR3包含SEQ ID NO: 6之胺基酸序列。

【0173】 在一些實施例中，抗體進一步包含SEQ ID NO: 67或SEQ ID NO: 68之一或多個構架區。在一些實施例中，本文所提供之抗體為人源化抗體。基於CDR編號系統之邊界來判定本文所描述之構架區。換言之，若CDR係藉由例如Kabat、IMGT或Chothia判定，則構架區為可變區中之CDR周圍的胺基酸殘基，其自N端至C端呈以下型式：FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4。舉例而言，FR1定義為在CDR1胺基酸殘基之N端的胺基酸殘基，經例如Kabat編號系統、IMGT編號系統或Chothia

編號系統所定義，FR2定義為在CDR1與CDR2胺基酸殘基之間的胺基酸殘基，經例如Kabat編號系統、IMGT編號系統或Chothia編號系統所定義，FR3定義為在CDR2與CDR3胺基酸殘基之間的胺基酸殘基，經例如Kabat編號系統、IMGT編號系統或Chothia編號系統所定義，且FR4定義為在CDR3胺基酸殘基之C端的胺基酸殘基，經例如Kabat編號系統、IMGT編號系統或Chothia編號系統所定義。

【0174】 在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段包含含有SEQ ID NO: 67之胺基酸序列之VH，及含有SEQ ID NO: 68之胺基酸序列之VL。

【0175】 在某些實施例中，本文所描述之抗體或其抗原結合片段包含相對於本文所提供之任何抗體，例如下文第7部分中所描述之抗體具有一定百分比一致性的胺基酸序列。

【0176】 測定兩個序列(例如胺基酸序列或核酸序列)之間的一致性百分比可使用數學算法來實現。用於比較兩個序列之數學算法的非限制性實例為Karlin及Altschul, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 87:2264 2268 (1990)之演算法，如Karlin及Altschul, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 90:5873 5877 (1993)中所修改。將此類演算法併入Altschul等人, J. Mol. Biol. 215:403 (1990)之NBLAST及XBLAST程式中。可利用NBLAST核苷酸程式參數集(例如對於分數=100，字長=12)進行BLAST核苷酸搜尋，以獲得與本文所描述之核酸分子同源的核苷酸序列。可利用XBLAST程序參數集(例如對於分數50，字長=3)進行BLAST蛋白質搜尋，以獲得與本文所描述之蛋白質分子同源的胺基酸序列。為了使間隙式比對達成比較目的，可如Altschul等人, Nucleic Acids Res. 25:3389 3402 (1997)中所描述

使用間隙式BLAST。替代地，PSI BLAST可用於進行迭代搜尋，其偵測分子間之遠距離關係(同上)。當利用BLAST、間隙式BLAST及PSI Blast程式時，可使用各別程式(例如，XBLAST及NBLAST)之默認參數(參見例如全球資訊網上之國家生物技術資訊中心(NCBI)，ncbi.nlm.nih.gov)。用於比較序列之數學演算法之另一非限制性實例為Myers及Miller, CABIOS 4:11-17 (1998)之演算法。將此類演算法併入ALIGN程式(版本2.0)中，該ALIGN程式為GCG序列比對軟體套件之一部分。當利用ALIGN程式來比較胺基酸序列時，可使用PAM120權重殘基表、空位長度罰分12及空位罰分4。兩個序列之間的一致性百分比可在允許有空位或不允許有空位的情況下，使用與上文所描述類似的技術來測定。在計算一致性百分比時，通常僅對精確匹配進行計數。

【0177】 在一些實施例中，本文所提供之抗體相對於參考序列含有取代(例如保守取代)、插入或缺失，但包含該序列之抗PDGFRb抗體保留結合於PDGFRb之能力。在一些實施例中，已在參考胺基酸序列中取代、插入及/或缺失總共1至10個胺基酸。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在CDR外部區域中(亦即在FR中)。視情況，本文所提供之抗PDGFRb抗體包括參考序列之轉譯後修飾。

【0178】 在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段包含與SEQ ID NO: 67之胺基酸序列具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列一致性的VH域，及與SEQ ID NO: 68之胺基酸序列具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少

97%、至少98%或至少99%序列一致性的VL域，且抗體或抗原結合片段結合於PDGFRb。

【0179】在一些實施例中，可例如藉由組合丙胺酸掃描定位功能性抗原決定基，以鑑別PDGFRb蛋白質中與本文所提供之抗PDGFRb抗體相互作用所必需的胺基酸。在一些實施例中，結合至PDGFRb之抗PDGFRb抗體的構形及晶體結構可用於鑑別抗原決定基。在一些實施例中，本發明提供一種與本文所提供之抗PDGFRb抗體中之任一者特異性結合於相同抗原決定基的抗體。舉例而言，在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段與包含含有SEQ ID NO: 67之胺基酸序列的VH及含有SEQ ID NO: 68之胺基酸序列的VL之抗PDGFRb抗體結合於相同抗原決定基。

【0180】在一些實施例中，本文提供一種抗PDGFRb抗體或其抗原結合片段，其與本文所描述之抗PDGFRb抗體中之任一者競爭性地特異性結合於PDGFRb。在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段與包含含有SEQ ID NO: 67之胺基酸序列的VH及含有SEQ ID NO: 68之胺基酸序列的VL之抗PDGFRb抗體競爭性地特異性結合於PDGFRb。

【0181】在一些實施例中，本文提供一種包含上文所描述之抗PDGFRb抗體中之任一者的PDGFRb結合蛋白。在一些實施例中，PDGFRb結合蛋白為單株抗體，包括小鼠、嵌合、人源化或人類抗體。在一些實施例中，抗PDGFRb抗體為抗體片段，例如scFv。在一些實施例中，PDGFRb結合蛋白為包含本文所提供之抗PDGFRb抗體之融合蛋白。在其他實施例中，PDGFRb結合蛋白為包含本文所提供之抗PDGFRb抗體之多特異性抗體。其他例示性PDGFRb結合分子更詳細地描述於以下部分中。

【0182】在一些實施例中，根據上述實施例中之任一者之抗PDGFRb抗體或抗原結合蛋白可單獨地或組合地併入任何特徵，如下文所描述。

【0183】在一些實施例中，上文所描述之抗體包含具有增強之ADCC之Fc變異體。在一些實施例中，Fc區包含一或多個處於根據EU編號之以下位置的突變：233、234、235、236、237、238、239、240、241、243、244、245、246、247、248、250、253、254、255、256、258、260、262、263、264、265、266、267、268、268、269、270、272、274、276、280、282、283、285、286、288、290、292、293、294、295、296、297、298、299、300、301、303、307、311、312、313、315、317、318、320、322、325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、335、337、338、339、340、342、344、345、347、355、356、358、359、360、361、362、373、375、376、378、380、382、383、384、386、388、389、390、391、392、396、398、400、401、413、414、415、416、418、419、421、422、424、428、430、433、434、435、436、437、438、439、440、442、444及/或447。在一些實施例中，Fc區包含S239D/I332E、S239D/A330L/I332E、L235V/F243L/R292P/Y300L/P396L或F243L/R292P/Y300L突變。在一些實施例中，Fc區包含S239D/I332E突變。在一些實施例中，Fc區包含S239D/A330L/I332E突變。在一些實施例中，Fc區包含L235V/F243L/R292P/Y300L/P396L突變。在一些實施例中，Fc區包含F243L/R292P/Y300L突變。

【0184】在一些實施例中，上文所描述之抗體包含可活化NK細胞

之免疫細胞活化域。免疫活化域可藉由促進免疫細胞活化傳訊或抑制免疫細胞抑制傳訊來活化免疫細胞。

【0185】 免疫細胞活化域可結合於及/或調節免疫細胞上之受體。例示性受體包括NKp46、NKp30、NKp44、NKG2C、CD94、KIR2DS1、KIR2DS4、KIR2DS2、KIR2DL4、KIR3DS1、CD160、NKG2D、NKp80、DNAM1、2B4、NTB-A、CRACC、4-1BB、OX40、CRTAM、CD16、LFA1、NKG2A、KIR2DL1、KIR2DL2、KIR2DL3、KIR3DL1、KIR3DL2、LILRB1、KIR2DL5、KLRG1、CD161、SIGLEC7、SIGLEC9、LAIR1、TIGIT、CD96、PD-1、PVRIG、CD122、CD132、CD218a、CD218b、IL12Rb1、IL12Rb2、IL21R、TGFBR1、TGFBR2、TGFBR3、ACVR2A、ACVR2B、ALK4及A2a。

【0186】 在一些特定實施例中，免疫細胞活化域結合於NKG2D。在一些實施例中，免疫細胞活化域來源於NKG2D配位體。在一些實施例中，免疫細胞活化域為MICA、MICB、ULBP1或ULBP2之胞外域或其片段或變異體。在一些實施例中，免疫細胞活化域為MICA之胞外域或其片段或變異體。在一些實施例中，免疫細胞活化域為MICB之胞外域或其片段或變異體。在一些實施例中，免疫細胞活化域為ULBP1之胞外域或其片段或變異體。在一些實施例中，免疫細胞活化域為ULBP2之胞外域或其片段或變異體。

【0187】 在一些實施例中，免疫細胞活化域包含SEQ ID NO: 90之胺基酸序列或其片段。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含與SEQ ID NO: 90至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。在一些實施例中，免疫細胞

活化域包含SEQ ID NO: 91之胺基酸序列或其片段。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含與SEQ ID NO: 91至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含SEQ ID NO: 92之胺基酸序列或其片段。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含與SEQ ID NO: 92至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含SEQ ID NO: 93之胺基酸序列或其片段。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含與SEQ ID NO: 93至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。

【0188】 在一些實施例中，免疫細胞活化域結合於NKp46。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含結合於NKp46之抗體(包括抗原結合片段)。在一些實施例中，抗體包含如SEQ ID NO: 87中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 88中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3。可根據熟知編號系統或其組合來判定CDR序列。在一些實施例中，CDR係根據IMGT編號。在一些實施例中，CDR係根據Kabat編號。在一些實施例中，CDR係根據AbM編號。在其他實施例中，CDR係根據Chothia編號。在其他實施例中，CDR係根據接觸編號。在一些實施例中，HCDR1包含SEQ ID NO: 61之胺基酸序列，HCDR2包含SEQ ID NO: 62之胺基酸序列，HCDR3包含SEQ ID NO: 63之胺基酸序列，LCDR1包含SEQ ID NO: 64之胺基酸序列，LCDR2包含SEQ ID NO: 65之胺基酸序列，且LCDR3包含SEQ ID NO: 66之胺基酸序列。在一些實施例中，抗體包含含有SEQ ID NO: 87之胺基酸序列的VH及含有SEQ ID NO: 88之胺基

酸序列的VL。

【0189】 在一些實施例中，免疫細胞活化域結合於TGFb。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含TGFb受體II胞外域(TRII)或其片段或變異體。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含SEQ ID NO: 94之胺基酸序列或其片段。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含與SEQ ID NO: 94至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。

【0190】 在一些實施例中，免疫細胞活化域結合於TIGIT。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含結合於TIGIT之抗體(包括抗原結合片段)。在一些實施例中，抗體包含如SEQ ID NO: 265中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 266中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3。可根據熟知編號系統或其組合來判定CDR序列。在一些實施例中，CDR係根據IMGT編號。在一些實施例中，CDR係根據Kabat編號。在一些實施例中，CDR係根據AbM編號。在其他實施例中，CDR係根據Chothia編號。在其他實施例中，CDR係根據接觸編號。在一些實施例中，HCDR1包含SEQ ID NO: 267之胺基酸序列，HCDR2包含SEQ ID NO: 268之胺基酸序列，HCDR3包含SEQ ID NO: 269之胺基酸序列，LCDR1包含SEQ ID NO: 270之胺基酸序列，LCDR2包含SEQ ID NO: 271之胺基酸序列，且LCDR3包含SEQ ID NO: 272之胺基酸序列。在一些實施例中，抗體包含含有SEQ ID NO: 265之胺基酸序列的VH及含有SEQ ID NO: 266之胺基酸序列的VL。

【0191】 在一些實施例中，免疫細胞活化域結合於PVRIG。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含結合於PVRIG之抗體(包括抗原結合片

段)。在一些實施例中，抗體包含如SEQ ID NO: 273中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 274中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3。可根據熟知編號系統或其組合來判定CDR序列。在一些實施例中，CDR係根據IMGT編號。在一些實施例中，CDR係根據Kabat編號。在一些實施例中，CDR係根據AbM編號。在其他實施例中，CDR係根據Chothia編號。在其他實施例中，CDR係根據接觸編號。在一些實施例中，HCDR1包含SEQ ID NO: 275之胺基酸序列，HCDR2包含SEQ ID NO: 276之胺基酸序列，HCDR3包含SEQ ID NO: 277之胺基酸序列，LCDR1包含SEQ ID NO: 278之胺基酸序列，LCDR2包含SEQ ID NO: 279之胺基酸序列，且LCDR3包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列。在一些實施例中，抗體包含含有SEQ ID NO: 273之胺基酸序列的VH及含有SEQ ID NO: 274之胺基酸序列的VL。

【0192】 在一些特定實施例中，本文所提供之結合分子如表4、表6及表7中所示。

【0193】 在一特定實施例中，本文提供一種結合分子，其包含含有SEQ ID NO: 106之胺基酸序列的第一鏈及含有SEQ ID NO: 107之胺基酸序列的第二鏈。

【0194】 在一特定實施例中，本文提供一種結合分子，其包含含有SEQ ID NO: 126之胺基酸序列的第一鏈及含有SEQ ID NO: 127之胺基酸序列的第二鏈。

【0195】 在一特定實施例中，本文提供一種結合分子，其包含含有SEQ ID NO: 155之胺基酸序列的第一鏈及含有SEQ ID NO: 156之胺基酸序列的第二鏈。

【0196】在一特定實施例中，本文提供一種結合分子，其包含含有SEQ ID NO: 157之胺基酸序列的第一鏈及含有SEQ ID NO: 158之胺基酸序列的第二鏈。

【0197】在一特定實施例中，本文提供一種結合分子，其包含含有SEQ ID NO: 159之胺基酸序列的第一鏈及含有SEQ ID NO: 160之胺基酸序列的第二鏈。

【0198】在一特定實施例中，本文提供一種結合分子，其包含含有SEQ ID NO: 161之胺基酸序列的第一鏈及含有SEQ ID NO: 162之胺基酸序列的第二鏈。

【0199】在一特定實施例中，本文提供一種結合分子，其包含含有SEQ ID NO: 163之胺基酸序列的第一鏈及含有SEQ ID NO: 164之胺基酸序列的第二鏈。

【0200】在一特定實施例中，本文提供一種結合分子，其包含含有SEQ ID NO: 165之胺基酸序列的第一鏈及含有SEQ ID NO: 166之胺基酸序列的第二鏈。

【0201】在一特定實施例中，本文提供一種結合分子，其包含含有SEQ ID NO: 167之胺基酸序列的第一鏈及含有SEQ ID NO: 168之胺基酸序列的第二鏈。

【0202】在一特定實施例中，本文提供一種結合分子，其包含含有SEQ ID NO: 169之胺基酸序列的第一鏈及含有SEQ ID NO: 170之胺基酸序列的第二鏈。

【0203】在一特定實施例中，本文提供一種結合分子，其包含含有SEQ ID NO: 171之胺基酸序列的第一鏈及含有SEQ ID NO: 172之胺基酸

序列的第二鏈。

【0204】 在一特定實施例中，本文提供一種結合分子，其包含含有SEQ ID NO: 173之胺基酸序列的第一鏈及含有SEQ ID NO: 174之胺基酸序列的第二鏈。

【0205】 在一特定實施例中，本文提供一種結合分子，其包含含有SEQ ID NO: 175之胺基酸序列的第一鏈及含有SEQ ID NO: 176之胺基酸序列的第二鏈。

【0206】 在一特定實施例中，本文提供一種結合分子，其包含含有SEQ ID NO: 177之胺基酸序列的第一鏈及含有SEQ ID NO: 178之胺基酸序列的第二鏈。

【0207】 在一特定實施例中，本文提供一種結合分子，其包含含有SEQ ID NO: 179之胺基酸序列的第一鏈及含有SEQ ID NO: 180之胺基酸序列的第二鏈。

【0208】 在一特定實施例中，本文提供一種結合分子，其包含含有SEQ ID NO: 181之胺基酸序列的第一鏈及含有SEQ ID NO: 182之胺基酸序列的第二鏈。

【0209】 在一特定實施例中，本文提供一種結合分子，其包含含有SEQ ID NO: 183之胺基酸序列的第一鏈及含有SEQ ID NO: 184之胺基酸序列的第二鏈。

【0210】 在一特定實施例中，本文提供一種結合分子，其包含含有SEQ ID NO: 185之胺基酸序列的第一鏈及含有SEQ ID NO: 186之胺基酸序列的第二鏈。

【0211】 在一特定實施例中，本文提供一種結合分子，其包含含有

SEQ ID NO: 187之胺基酸序列的第一鏈及含有SEQ ID NO: 188之胺基酸序列的第二鏈。

【0212】 在一特定實施例中，本文提供一種結合分子，其包含含有SEQ ID NO: 189之胺基酸序列的第一鏈及含有SEQ ID NO: 190之胺基酸序列的第二鏈。

【0213】 在一特定實施例中，本文提供一種結合分子，其包含含有SEQ ID NO: 191之胺基酸序列的第一鏈及含有SEQ ID NO: 192之胺基酸序列的第二鏈。

【0214】 在一特定實施例中，本文提供一種結合分子，其包含含有SEQ ID NO: 193之胺基酸序列的第一鏈及含有SEQ ID NO: 194之胺基酸序列的第二鏈。

【0215】 在一特定實施例中，本文提供一種結合分子，其包含含有SEQ ID NO: 195之胺基酸序列的第一鏈及含有SEQ ID NO: 196之胺基酸序列的第二鏈。

【0216】 在一特定實施例中，本文提供一種結合分子，其包含含有SEQ ID NO: 197之胺基酸序列的第一鏈及含有SEQ ID NO: 198之胺基酸序列的第二鏈。

【0217】 在一特定實施例中，本文提供一種結合分子，其包含含有SEQ ID NO: 199之胺基酸序列的第一鏈及含有SEQ ID NO: 200之胺基酸序列的第二鏈。

【0218】 在一特定實施例中，本文提供一種結合分子，其包含含有SEQ ID NO: 201之胺基酸序列的第一鏈及含有SEQ ID NO: 202之胺基酸序列的第二鏈。

【0219】在一特定實施例中，本文提供一種結合分子，其包含含有SEQ ID NO: 203之胺基酸序列的第一鏈及含有SEQ ID NO: 204之胺基酸序列的第二鏈。

【0220】在一特定實施例中，本文提供一種結合分子，其包含含有SEQ ID NO: 205之胺基酸序列的第一鏈及含有SEQ ID NO: 206之胺基酸序列的第二鏈。

【0221】在一特定實施例中，本文提供一種結合分子，其包含含有SEQ ID NO: 207之胺基酸序列的第一鏈及含有SEQ ID NO: 208之胺基酸序列的第二鏈。

【0222】在一特定實施例中，本文提供一種結合分子，其包含含有SEQ ID NO: 209之胺基酸序列的第一鏈及含有SEQ ID NO: 210之胺基酸序列的第二鏈。

【0223】在一特定實施例中，本文提供一種結合分子，其包含含有SEQ ID NO: 211之胺基酸序列的第一鏈及含有SEQ ID NO: 212之胺基酸序列的第二鏈。

【0224】在一特定實施例中，本文提供一種結合分子，其包含含有SEQ ID NO: 213之胺基酸序列的第一鏈及含有SEQ ID NO: 214之胺基酸序列的第二鏈。

【0225】在一特定實施例中，本文提供一種結合分子，其包含含有SEQ ID NO: 215之胺基酸序列的第一鏈、含有SEQ ID NO: 216之胺基酸序列的第二鏈及含有SEQ ID NO: 217之胺基酸序列的第三鏈。

【0226】在一特定實施例中，本文提供一種結合分子，其包含含有SEQ ID NO: 218之胺基酸序列的第一鏈、含有SEQ ID NO: 219之胺基酸

序列的第二鏈及含有SEQ ID NO: 220之胺基酸序列的第三鏈。

【0227】 在一特定實施例中，本文提供一種結合分子，其包含含有SEQ ID NO: 221之胺基酸序列的第一鏈及含有SEQ ID NO: 222之胺基酸序列的第二鏈。

【0228】 在一特定實施例中，本文提供一種結合分子，其包含含有SEQ ID NO: 223之胺基酸序列的第一鏈及含有SEQ ID NO: 224之胺基酸序列的第二鏈。

【0229】 在一特定實施例中，本文提供一種結合分子，其包含含有SEQ ID NO: 297之胺基酸序列的第一鏈、含有SEQ ID NO: 298之胺基酸序列的第二鏈及含有SEQ ID NO: 299之胺基酸序列的第三鏈。

結合SIRPA之例示性結合分子

【0230】 SIRPA為HSC上表現之另一例示性抗原。在一些實施例中，靶向本發明結合分子中之HSC之結合域包含下文所描述之抗SIRPA抗體或其變異體。

【0231】 在一些實施例中，本文所提供之抗SIRPA抗體結合於SIRPA (例如人類SIRPA)，其中解離常數(K_D)為≤ 1 μM、≤ 100 nM、≤ 10 nM、≤ 1 nM、≤ 0.1 nM、≤ 0.01 nM或≤ 0.001 nM (例如10^{-8} M或更小，例如10^{-8} M至10^{-13} M，例如10^{-9} M至10^{-13} M)。量測結合親和力之多種方法為此項技術中已知的，其中任一者可出於本發明之目的使用，包括藉由RIA，例如用所關注之抗體及其抗原之Fab型式進行(Chen等人, 1999, J. Mol Biol 293:865-81)；藉由生物層干涉術(BLI)或表面電漿子共振(SPR)分析利用Octet®，使用例如Octet®Red96系統；或藉由Biacore®，使用例如Biacore®TM-2000或Biacore®TM-3000。「締合速率(on-rate/rate of

association/association rate)」或「kon」亦可用上文所描述之相同生物層干涉術(BLI)或表面電漿子共振(SPR)技術，使用例如Octet®Red96、Biacore®TM-2000或Biacore®TM-3000系統來測定。

【0232】在一些實施例中，本文所提供之抗SIRPA抗體為下文第7部分中所描述之抗體。因此，在一些實施例中，本文所提供之抗體包含SEQ ID NO: 69至74之一或多個CDR序列。可根據熟知編號系統判定CDR序列。在一些實施例中，CDR係根據IMGT編號。在一些實施例中，CDR係根據Kabat編號。在一些實施例中，CDR係根據AbM編號。在其他實施例中，CDR係根據Chothia編號。在其他實施例中，CDR係根據接觸編號。在一些實施例中，抗SIRPA抗體為人源化的。在一些實施例中，抗SIRPA抗體包含受體人類構架，例如人類免疫球蛋白構架或人類共同構架。

【0233】在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段包含如SEQ ID NO: 69中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 70中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3。在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段包含如SEQ ID NO: 71中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 72中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3。在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段包含如SEQ ID NO: 73中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 74中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3。可根據熟知編號系統或其組合來判定CDR序列。在一些實施例中，CDR係根據IMGT編號。在一些實施例中，CDR係根據Kabat編號。在一些實施例中，CDR係根據AbM編號。在其他實施例中，CDR係根據Chothia編號。在其他實施例中，CDR

係根據接觸編號。

【0234】在其他實施例中，本文提供一種結合於SIRPA之抗體，其包含：(i) HCDR1，其包含與SEQ ID NO: 7、13及19中之任一者具有至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的胺基酸序列；(ii) HCDR2，其包含與SEQ ID NO: 8、14及20中之任一者具有至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的胺基酸序列；(iii) HCDR3，其包含與SEQ ID NO: 9、15及21中之任一者具有至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的胺基酸序列；(iv) LCDR1，其包含與SEQ ID NO: 10、16及22中之任一者具有至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的胺基酸序列；(v) LCDR2，其包含與SEQ ID NO: 11、17及23中之任一者具有至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的胺基酸序列；及/或(vi) LCDR3，其包含與SEQ ID NO: 12、18及24中之任一者具有至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的胺基酸序列。在一些實施例中，抗SIRPA抗體為人源化的。在一些實施例中，抗SIRPA抗體包含受體人類構架，例如人類免疫球蛋白構架或人類共同構架。

【0235】在一些特定實施例中，在本文所提供之抗體或抗原結合片段中，HCDR1包含SEQ ID NO: 7之胺基酸序列，HCDR2包含SEQ ID NO: 8之胺基酸序列，HCDR3包含SEQ ID NO: 9之胺基酸序列，LCDR1包含SEQ ID NO: 10之胺基酸序列，LCDR2包含SEQ ID NO: 11之胺基酸序列，且LCDR3包含SEQ ID NO: 12之胺基酸序列。在一些特定實施例中，在本文所提供之抗體或抗原結合片段中，HCDR1包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列，HCDR2包含SEQ ID NO: 14之胺基酸序列，HCDR3包含SEQ ID NO: 15之胺基酸序列，LCDR1包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列，LCDR2包含SEQ ID NO: 17之胺基酸序列，且LCDR3包含SEQ ID NO: 18之胺基酸序列。在一些特定實施例中，在本文所提供之抗體或抗原結合片段中，HCDR1包含SEQ ID NO: 19之胺基酸序列，HCDR2包含SEQ ID NO: 20之胺基酸序列，HCDR3包含SEQ ID NO: 21之胺基酸序列，LCDR1包含SEQ ID NO: 22之胺基酸序列，LCDR2包含SEQ ID NO: 23之胺基酸序列，且LCDR3包含SEQ ID NO: 24之胺基酸序列。

【0236】在一些實施例中，抗體進一步包含SEQ ID NO: 69至74之一或多個構架區。在一些實施例中，本文所提供之抗體為人源化抗體。

【0237】在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段包含含有SEQ ID NO: 69之胺基酸序列的VH，及含有SEQ ID NO: 70之胺基酸序列的VL。

【0238】在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段包含含有SEQ ID NO: 71之胺基酸序列的VH，及含有SEQ ID NO: 72之胺基酸序列的VL。

【0239】在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段包含

含有SEQ ID NO: 73之胺基酸序列的VH，及含有SEQ ID NO: 74之胺基酸序列的VL。

【0240】 在某些實施例中，本文所描述之抗體或其抗原結合片段包含相對於本文所提供之任何抗體，例如下文第7部分中所描述之抗體具有一定百分比一致性的胺基酸序列。

【0241】 在一些實施例中，本文所提供之抗體相對於參考序列含有取代(例如保守取代)、插入或缺失，但包含該序列之抗SIRPA抗體保留結合於SIRPA之能力。在一些實施例中，已在參考胺基酸序列中取代、插入及/或缺失總共1至10個胺基酸。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在CDR外部區域中(亦即在FR中)。視情況，本文所提供之抗SIRPA抗體包括參考序列之轉譯後修飾。

【0242】 在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段包含與SEQ ID NO: 69之胺基酸序列具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列一致性的VH域，及與SEQ ID NO: 70之胺基酸序列具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列一致性的VL域，且抗體或抗原結合片段結合於SIRPA。

【0243】 在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段包含與SEQ ID NO: 71之胺基酸序列具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列一致性的VH域，及與SEQ ID

NO: 72之胺基酸序列具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列一致性的VL域，且抗體或抗原結合片段結合於SIRPA。

【0244】 在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段包含與SEQ ID NO: 73之胺基酸序列具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列一致性的VH域，及與SEQ ID NO: 74之胺基酸序列具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列一致性的VL域，且抗體或抗原結合片段結合於SIRPA。

【0245】 在一些實施例中，可例如藉由組合丙胺酸掃描定位功能性抗原決定基，以鑑別SIRPA蛋白質中與本文所提供之抗SIRPA抗體相互作用所必需的胺基酸。在一些實施例中，結合至SIRPA之抗SIRPA抗體的構形及晶體結構可用於鑑別抗原決定基。在一些實施例中，本發明提供一種與本文所提供之抗SIRPA抗體中之任一者特異性結合於相同抗原決定基的抗體。舉例而言，在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段與包含含有SEQ ID NO: 69之胺基酸序列的VH及含有SEQ ID NO: 70之胺基酸序列的VL之抗SIRPA抗體結合於相同抗原決定基。在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段與包含含有SEQ ID NO: 71之胺基酸序列的VH及含有SEQ ID NO: 72之胺基酸序列的VL之抗SIRPA抗體結合於相同抗原決定基。在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段與

包含含有SEQ ID NO: 73之胺基酸序列的VH及含有SEQ ID NO: 74之胺基酸序列的VL之抗SIRPA抗體結合於相同抗原決定基。

【0246】在一些實施例中，本文提供一種抗SIRPA抗體或其抗原結合片段，其與本文所描述之抗SIRPA抗體中之任一者競爭性地特異性結合於SIRPA。在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段與包含含有SEQ ID NO: 69之胺基酸序列的VH及含有SEQ ID NO: 70之胺基酸序列的VL之抗SIRPA抗體競爭性地特異性結合於SIRPA。在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段與包含含有SEQ ID NO: 71之胺基酸序列的VH及含有SEQ ID NO: 72之胺基酸序列的VL之抗SIRPA抗體競爭性地特異性結合於SIRPA。在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段與包含含有SEQ ID NO: 73之胺基酸序列的VH及含有SEQ ID NO: 74之胺基酸序列的VL之抗SIRPA抗體競爭性地特異性結合於SIRPA。

【0247】在一些實施例中，本文提供一種包含上文所描述之抗SIRPA抗體中之任一者的SIRPA結合蛋白。在一些實施例中，SIRPA結合蛋白為單株抗體，包括小鼠、嵌合、人源化或人類抗體。在一些實施例中，抗SIRPA抗體為抗體片段，例如scFv。在一些實施例中，SIRPA結合蛋白為包含本文所提供之抗SIRPA抗體之融合蛋白。在其他實施例中，SIRPA結合蛋白為包含本文所提供之抗SIRPA抗體之多特異性抗體。其他例示性SIRPA結合分子更詳細地描述於以下部分中。

【0248】在一些實施例中，根據上述實施例中之任一者之抗SIRPA抗體或抗原結合蛋白可單獨地或組合地併入任何特徵，如下文所描述。

【0249】在一些實施例中，上文所描述之抗體包含具有增強之ADCC之Fc變異體。在一些實施例中，Fc區包含一或多個處於根據EU編

號之以下位置的突變：233、234、235、236、237、238、239、240、241、243、244、245、246、247、248、250、253、254、255、256、258、260、262、263、264、265、266、267、268、268、269、270、272、274、276、280、282、283、285、286、288、290、292、293、294、295、296、297、298、299、300、301、303、307、311、312、313、315、317、318、320、322、325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、335、337、338、339、340、342、344、345、347、355、356、358、359、360、361、362、373、375、376、378、380、382、383、384、386、388、389、390、391、392、396、398、400、401、413、414、415、416、418、419、421、422、424、428、430、433、434、435、436、437、438、439、440、442、444及/或447。在一些實施例中，Fc區包含S239D/I332E、S239D/A330L/I332E、L235V/F243L/R292P/Y300L/P396L或F243L/R292P/Y300L突變。在一些實施例中，Fc區包含S239D/I332E突變。在一些實施例中，Fc區包含S239D/A330L/I332E突變。在一些實施例中，Fc區包含L235V/F243L/R292P/Y300L/P396L突變。在一些實施例中，Fc區包含F243L/R292P/Y300L突變。

【0250】在一些實施例中，上文所描述之抗體包含可活化NK細胞之免疫細胞活化域。免疫活化域可藉由促進免疫細胞活化傳訊或抑制免疫細胞抑制傳訊來活化免疫細胞。

【0251】免疫細胞活化域可結合於及/或調節免疫細胞上之受體。例示性受體包括NKp46、NKp30、NKp44、NKG2C、CD94、KIR2DS1、KIR2DS4、KIR2DS2、KIR2DL4、KIR3DS1、CD160、NKG2D、

NKp80、DNAM1、2B4、NTB-A、CRACC、4-1BB、OX40、CRTAM、CD16、LFA1、NKG2A、KIR2DL1、KIR2DL2、KIR2DL3、KIR3DL1、KIR3DL2、LILRB1、KIR2DL5、KLRG1、CD161、SIGLEC7、SIGLEC9、LAIR1、TIGIT、CD96、PD-1、PVRIG、CD122、CD132、CD218a、CD218b、IL12Rb1、IL12Rb2、IL21R、TGFBR1、TGFBR2、TGFBR3、ACVR2A、ACVR2B、ALK4及A2a。

【0252】在一些特定實施例中，免疫細胞活化域結合於NKG2D。在一些實施例中，免疫細胞活化域來源於NKG2D配位體。在一些實施例中，免疫細胞活化域為MICA、MICB、ULBP1或ULBP2之胞外域或其片段或變異體。在一些實施例中，免疫細胞活化域為MICA之胞外域或其片段或變異體。在一些實施例中，免疫細胞活化域為MICB之胞外域或其片段或變異體。在一些實施例中，免疫細胞活化域為ULBP1之胞外域或其片段或變異體。在一些實施例中，免疫細胞活化域為ULBP2之胞外域或其片段或變異體。

【0253】在一些實施例中，免疫細胞活化域包含SEQ ID NO: 90之胺基酸序列或其片段。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含與SEQ ID NO: 90至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含SEQ ID NO: 91之胺基酸序列或其片段。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含與SEQ ID NO: 91至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含SEQ ID NO: 92之胺基酸序列或其片段。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含與SEQ ID NO: 92至

少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含SEQ ID NO: 93之胺基酸序列或其片段。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含與SEQ ID NO: 93至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。

【0254】 在一些實施例中，免疫細胞活化域結合於NKp46。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含結合於NKp46之抗體(包括抗原結合片段)。在一些實施例中，抗體包含如SEQ ID NO: 87中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 88中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3。可根據熟知編號系統或其組合來判定CDR序列。在一些實施例中，CDR係根據IMGT編號。在一些實施例中，CDR係根據Kabat編號。在一些實施例中，CDR係根據AbM編號。在其他實施例中，CDR係根據Chothia編號。在其他實施例中，CDR係根據接觸編號。在一些實施例中，HCDR1包含SEQ ID NO: 61之胺基酸序列，HCDR2包含SEQ ID NO: 62之胺基酸序列，HCDR3包含SEQ ID NO: 63之胺基酸序列，LCDR1包含SEQ ID NO: 64之胺基酸序列，LCDR2包含SEQ ID NO: 65之胺基酸序列，且LCDR3包含SEQ ID NO: 66之胺基酸序列。在一些實施例中，抗體包含含有SEQ ID NO: 87之胺基酸序列的VH及含有SEQ ID NO: 88之胺基酸序列的VL。

【0255】 在一些實施例中，免疫細胞活化域結合於TGFb。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含TGFb受體II胞外域(TRII)或其片段或變異體。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含SEQ ID NO: 94之胺基酸序列或其片段。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含與SEQ ID NO: 94至少

75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。

【0256】 在一些實施例中，免疫細胞活化域結合於TIGIT。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含結合於TIGIT之抗體(包括抗原結合片段)。在一些實施例中，抗體包含如SEQ ID NO: 265中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 266中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3。可根據熟知編號系統或其組合來判定CDR序列。在一些實施例中，CDR係根據IMGT編號。在一些實施例中，CDR係根據Kabat編號。在一些實施例中，CDR係根據AbM編號。在其他實施例中，CDR係根據Chothia編號。在其他實施例中，CDR係根據接觸編號。在一些實施例中，HCDR1包含SEQ ID NO: 267之胺基酸序列，HCDR2包含SEQ ID NO: 268之胺基酸序列，HCDR3包含SEQ ID NO: 269之胺基酸序列，LCDR1包含SEQ ID NO: 270之胺基酸序列，LCDR2包含SEQ ID NO: 271之胺基酸序列，且LCDR3包含SEQ ID NO: 272之胺基酸序列。在一些實施例中，抗體包含含有SEQ ID NO: 265之胺基酸序列的VH及含有SEQ ID NO: 266之胺基酸序列的VL。

【0257】 在一些實施例中，免疫細胞活化域結合於PVRIG。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含結合於PVRIG之抗體(包括抗原結合片段)。在一些實施例中，抗體包含如SEQ ID NO: 273中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 274中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3。可根據熟知編號系統或其組合來判定CDR序列。在一些實施例中，CDR係根據IMGT編號。在一些實施例中，CDR係根據Kabat編號。在一些實施例中，CDR係根據AbM編號。在其他實施例中，CDR係根據

Chothia編號。在其他實施例中，CDR係根據接觸編號。在一些實施例中，HCDR1包含SEQ ID NO: 275之胺基酸序列，HCDR2包含SEQ ID NO: 276之胺基酸序列，HCDR3包含SEQ ID NO: 277之胺基酸序列，LCDR1包含SEQ ID NO: 278之胺基酸序列，LCDR2包含SEQ ID NO: 279之胺基酸序列，且LCDR3包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列。在一些實施例中，抗體包含含有SEQ ID NO: 273之胺基酸序列的VH及含有SEQ ID NO: 274之胺基酸序列的VL。

【0258】 在一些特定實施例中，本文所提供之結合分子如表4中所示。

【0259】 在一特定實施例中，本文提供一種結合分子，其包含含有SEQ ID NO: 108之胺基酸序列的第一鏈及含有SEQ ID NO: 109之胺基酸序列的第二鏈。

【0260】 在一特定實施例中，本文提供一種結合分子，其包含含有SEQ ID NO: 110之胺基酸序列的第一鏈及含有SEQ ID NO: 111之胺基酸序列的第二鏈。

【0261】 在一特定實施例中，本文提供一種結合分子，其包含含有SEQ ID NO: 112之胺基酸序列的第一鏈及含有SEQ ID NO: 113之胺基酸序列的第二鏈。

【0262】 在一特定實施例中，本文提供一種結合分子，其包含含有SEQ ID NO: 128之胺基酸序列的第一鏈及含有SEQ ID NO: 129之胺基酸序列的第二鏈。

【0263】 在一特定實施例中，本文提供一種結合分子，其包含含有SEQ ID NO: 130之胺基酸序列的第一鏈及含有SEQ ID NO: 131之胺基酸

序列的第二鏈。

【0264】 在一特定實施例中，本文提供一種結合分子，其包含含有SEQ ID NO: 132之胺基酸序列的第一鏈及含有SEQ ID NO: 133之胺基酸序列的第二鏈。

【0265】 在一特定實施例中，本文提供一種結合分子，其包含含有SEQ ID NO: 134之胺基酸序列的第一鏈及含有SEQ ID NO: 135之胺基酸序列的第二鏈。

【0266】 在一特定實施例中，本文提供一種結合分子，其包含含有SEQ ID NO: 136之胺基酸序列的第一鏈及含有SEQ ID NO: 137之胺基酸序列的第二鏈。

【0267】 在一特定實施例中，本文提供一種結合分子，其包含含有SEQ ID NO: 291之胺基酸序列的第一鏈及含有SEQ ID NO: 292之胺基酸序列的第二鏈。

結合FAPα之例示性結合分子

【0268】 FAPα為HSC上表現之又一例示性抗原。在一些實施例中，靶向本發明結合分子中之HSC之結合域包含下文所描述之抗FAPα抗體或其變異體。

【0269】 在一些實施例中，本文所提供之抗FAPα抗體結合於FAPα (例如人類FAPα)，其中解離常數(K_D)為≤ 1 μM、≤ 100 nM、≤ 10 nM、≤ 1 nM、≤ 0.1 nM、≤ 0.01 nM或≤ 0.001 nM (例如10^{-8} M或更小，例如10^{-8} M至10^{-13} M，例如10^{-9} M至10^{-13} M)。量測結合親和力之多種方法為此項技術中已知的，其中任一者可出於本發明之目的使用，包括藉由RIA，例如用所關注之抗體及其抗原之Fab型式進行(Chen等人, 1999, J. Mol Biol

293:865-81)；藉由生物層干涉術(BLI)或表面電漿子共振(SPR)分析利用Octet®，使用例如Octet®Red96系統；或藉由Biacore®，使用例如Biacore®TM-2000或Biacore®TM-3000。「締合速率(on-rate/rate of association/association rate)」或「kon」亦可用上文所描述之相同生物層干涉術(BLI)或表面電漿子共振(SPR)技術，使用例如Octet®Red96、Biacore®TM-2000或Biacore®TM-3000系統來測定。

【0270】在一些實施例中，本文所提供之抗FAPα抗體為下文第7部分中所描述之抗體。因此，在一些實施例中，本文所提供之抗體包含SEQ ID NO: 75至78之一或多個CDR序列。可根據熟知編號系統判定CDR序列。在一些實施例中，CDR係根據IMGT編號。在一些實施例中，CDR係根據Kabat編號。在一些實施例中，CDR係根據AbM編號。在其他實施例中，CDR係根據Chothia編號。在其他實施例中，CDR係根據接觸編號。在一些實施例中，抗FAPα抗體為人源化的。在一些實施例中，抗FAPα抗體包含受體人類構架，例如人類免疫球蛋白構架或人類共同構架。

【0271】在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段包含如SEQ ID NO: 75中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 76中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3。在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段包含如SEQ ID NO: 77中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 78中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3。可根據熟知編號系統或其組合來判定CDR序列。在一些實施例中，CDR係根據IMGT編號。在一些實施例中，CDR係根據Kabat編號。在一些實施例中，CDR係根據AbM編號。在其他實施例中，CDR係根據Chothia編號。在其他實施例中，CDR係根據接觸編號。

【0272】在其他實施例中，本文提供一種結合於FAPα之抗體，其包含：(i) HCDR1，其包含與SEQ ID NO: 25或31具有至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的胺基酸序列；(ii) HCDR2，其包含與SEQ ID NO: 26或32具有至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的胺基酸序列；(iii) HCDR3，其包含與SEQ ID NO: 27或33具有至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的胺基酸序列；(iv) LCDR1，其包含與SEQ ID NO: 28或34具有至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的胺基酸序列；(v) LCDR2，其包含與SEQ ID NO: 29或35具有至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的胺基酸序列；及/或(vi) LCDR3，其包含與SEQ ID NO: 30或36具有至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的胺基酸序列。在一些實施例中，抗FAPα抗體為人源化的。在一些實施例中，抗FAPα抗體包含受體人類構架，例如人類免疫球蛋白構架或人類共同構架。

【0273】在一些特定實施例中，在本文所提供之抗體或抗原結合片段中，HCDR1包含SEQ ID NO: 25之胺基酸序列，HCDR2包含SEQ ID NO: 26之胺基酸序列，HCDR3包含SEQ ID NO: 27之胺基酸序列，

LCDR1包含SEQ ID NO: 28之胺基酸序列，LCDR2包含SEQ ID NO: 29之胺基酸序列，且LCDR3包含SEQ ID NO: 30之胺基酸序列。在一些特定實施例中，在本文所提供之抗體或抗原結合片段中，HCDR1包含SEQ ID NO: 31之胺基酸序列，HCDR2包含SEQ ID NO: 32之胺基酸序列，HCDR3包含SEQ ID NO: 33之胺基酸序列，LCDR1包含SEQ ID NO: 34之胺基酸序列，LCDR2包含SEQ ID NO: 35之胺基酸序列，且LCDR3包含SEQ ID NO: 36之胺基酸序列。

【0274】 在一些實施例中，抗體進一步包含SEQ ID NO: 75至78之一或多個構架區。在一些實施例中，本文所提供之抗體為人源化抗體。

【0275】 在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段包含含有SEQ ID NO: 75之胺基酸序列的VH，及含有SEQ ID NO: 76之胺基酸序列的VL。

【0276】 在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段包含含有SEQ ID NO: 77之胺基酸序列的VH，及含有SEQ ID NO: 78之胺基酸序列的VL。

【0277】 在某些實施例中，本文所描述之抗體或其抗原結合片段包含相對於本文所提供之任何抗體，例如下文第7部分中所描述之抗體具有一定百分比一致性的胺基酸序列。

【0278】 在一些實施例中，本文所提供之抗體相對於參考序列含有取代(例如保守取代)、插入或缺失，但包含該序列之抗FAPα抗體保留結合於FAPα之能力。在一些實施例中，已在參考胺基酸序列中取代、插入及/或缺失總共1至10個胺基酸。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在CDR外部區域中(亦即在FR中)。視情況，本文所提供之抗FAPα抗體包

括參考序列之轉譯後修飾。

【0279】 在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段包含與SEQ ID NO: 75之胺基酸序列具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列一致性的VH域，及與SEQ ID NO: 76之胺基酸序列具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列一致性的VL域，且抗體或抗原結合片段結合於FAPα。

【0280】 在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段包含與SEQ ID NO: 77之胺基酸序列具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列一致性的VH域，及與SEQ ID NO: 78之胺基酸序列具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列一致性的VL域，且抗體或抗原結合片段結合於FAPα。

【0281】 在一些實施例中，可例如藉由組合丙胺酸掃描定位功能性抗原決定基，以鑑別FAPα蛋白質中與本文所提供之抗FAPα抗體相互作用所必需的胺基酸。在一些實施例中，結合至FAPα之抗FAPα抗體的構形及晶體結構可用於鑑別抗原決定基。在一些實施例中，本發明提供一種與本文所提供之抗FAPα抗體中之任一者特異性結合於相同抗原決定基的抗體。舉例而言，在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段與包

含含有SEQ ID NO: 75之胺基酸序列的VH及含有SEQ ID NO: 76之胺基酸序列的VL之抗FAPα抗體結合於相同抗原決定基。在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段與包含含有SEQ ID NO: 77之胺基酸序列的VH及含有SEQ ID NO: 78之胺基酸序列的VL之抗FAPα抗體結合於相同抗原決定基。

【0282】在一些實施例中，本文提供一種抗FAPα抗體或其抗原結合片段，其與本文所描述之抗FAPα抗體中之任一者競爭性地特異性結合於FAPα。在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段與包含含有SEQ ID NO: 75之胺基酸序列的VH及含有SEQ ID NO: 76之胺基酸序列的VL之抗FAPα抗體競爭性地特異性結合於FAPα。在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段與包含含有SEQ ID NO: 77之胺基酸序列的VH及含有SEQ ID NO: 78之胺基酸序列的VL之抗FAPα抗體競爭性地特異性結合於FAPα。

【0283】在一些實施例中，本文提供一種包含上文所描述之抗FAPα抗體中之任一者的FAPα結合蛋白。在一些實施例中，FAPα結合蛋白為單株抗體，包括小鼠、嵌合、人源化或人類抗體。在一些實施例中，抗FAPα抗體為抗體片段，例如scFv。在一些實施例中，FAPα結合蛋白為包含本文所提供之抗FAPα抗體之融合蛋白。在其他實施例中，FAPα結合蛋白為包含本文所提供之抗FAPα抗體之多特異性抗體。其他例示性FAPα結合分子更詳細地描述於以下部分中。

【0284】在一些實施例中，根據上述實施例中之任一者之抗FAPα抗體或抗原結合蛋白可單獨地或組合地併入任何特徵，如下文所描述。

【0285】在一些實施例中，上文所描述之抗體包含具有增強之

ADCC之Fc變異體。在一些實施例中，Fc區包含一或多個處於根據EU編號之以下位置的突變：233、234、235、236、237、238、239、240、241、243、244、245、246、247、248、250、253、254、255、256、258、260、262、263、264、265、266、267、268、268、269、270、272、274、276、280、282、283、285、286、288、290、292、293、294、295、296、297、298、299、300、301、303、307、311、312、313、315、317、318、320、322、325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、335、337、338、339、340、342、344、345、347、355、356、358、359、360、361、362、373、375、376、378、380、382、383、384、386、388、389、390、391、392、396、398、400、401、413、414、415、416、418、419、421、422、424、428、430、433、434、435、436、437、438、439、440、442、444及/或447。在一些實施例中，Fc區包含S239D/I332E、S239D/A330L/I332E、L235V/F243L/R292P/Y300L/P396L或F243L/R292P/Y300L突變。在一些實施例中，Fc區包含S239D/I332E突變。在一些實施例中，Fc區包含S239D/A330L/I332E突變。在一些實施例中，Fc區包含L235V/F243L/R292P/Y300L/P396L突變。在一些實施例中，Fc區包含F243L/R292P/Y300L突變。

【0286】 在一些實施例中，上文所描述之抗體包含可活化NK細胞之免疫細胞活化域。免疫活化域可藉由促進免疫細胞活化傳訊或抑制免疫細胞抑制傳訊來活化免疫細胞。

【0287】 免疫細胞活化域可結合於及/或調節免疫細胞上之受體。例示性受體包括NKp46、NKp30、NKp44、NKG2C、CD94、KIR2DS1、

KIR2DS4、KIR2DS2、KIR2DL4、KIR3DS1、CD160、NKG2D、NKp80、DNAM1、2B4、NTB-A、CRACC、4-1BB、OX40、CRTAM、CD16、LFA1、NKG2A、KIR2DL1、KIR2DL2、KIR2DL3、KIR3DL1、KIR3DL2、LILRB1、KIR2DL5、KLRG1、CD161、SIGLEC7、SIGLEC9、LAIR1、TIGIT、CD96、PD-1、PVRIG、CD122、CD132、CD218a、CD218b、IL12Rb1、IL12Rb2、IL21R、TGFBR1、TGFBR2、TGFBR3、ACVR2A、ACVR2B、ALK4及A2a。

【0288】在一些特定實施例中，免疫細胞活化域結合於NKG2D。在一些實施例中，免疫細胞活化域來源於NKG2D配位體。在一些實施例中，免疫細胞活化域為MICA、MICB、ULBP1或ULBP2之胞外域或其片段或變異體。在一些實施例中，免疫細胞活化域為MICA之胞外域或其片段或變異體。在一些實施例中，免疫細胞活化域為MICB之胞外域或其片段或變異體。在一些實施例中，免疫細胞活化域為ULBP1之胞外域或其片段或變異體。在一些實施例中，免疫細胞活化域為ULBP2之胞外域或其片段或變異體。

【0289】在一些實施例中，免疫細胞活化域包含SEQ ID NO: 90之胺基酸序列或其片段。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含與SEQ ID NO: 90至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含SEQ ID NO: 91之胺基酸序列或其片段。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含與SEQ ID NO: 91至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含SEQ ID NO: 92之胺基酸序

列或其片段。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含與SEQ ID NO: 92至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含SEQ ID NO: 93之胺基酸序列或其片段。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含與SEQ ID NO: 93至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。

【0290】 在一些實施例中，免疫細胞活化域結合於NKp46。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含結合於NKp46之抗體(包括抗原結合片段)。在一些實施例中，抗體包含如SEQ ID NO: 87中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 88中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3。可根據熟知編號系統或其組合來判定CDR序列。在一些實施例中，CDR係根據IMGT編號。在一些實施例中，CDR係根據Kabat編號。在一些實施例中，CDR係根據AbM編號。在其他實施例中，CDR係根據Chothia編號。在其他實施例中，CDR係根據接觸編號。在一些實施例中，HCDR1包含SEQ ID NO: 61之胺基酸序列，HCDR2包含SEQ ID NO: 62之胺基酸序列，HCDR3包含SEQ ID NO: 63之胺基酸序列，LCDR1包含SEQ ID NO: 64之胺基酸序列，LCDR2包含SEQ ID NO: 65之胺基酸序列，且LCDR3包含SEQ ID NO: 66之胺基酸序列。在一些實施例中，抗體包含含有SEQ ID NO: 87之胺基酸序列的VH及含有SEQ ID NO: 88之胺基酸序列的VL。

【0291】 在一些實施例中，免疫細胞活化域結合於TGFb。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含TGFb受體II胞外域(TRII)或其片段或變異體。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含SEQ ID NO: 94之胺基酸序列

或其片段。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含與SEQ ID NO: 94至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。

【0292】 在一些實施例中，免疫細胞活化域結合於TIGIT。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含結合於TIGIT之抗體(包括抗原結合片段)。在一些實施例中，抗體包含如SEQ ID NO: 265中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 266中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3。可根據熟知編號系統或其組合來判定CDR序列。在一些實施例中，CDR係根據IMGT編號。在一些實施例中，CDR係根據Kabat編號。在一些實施例中，CDR係根據AbM編號。在其他實施例中，CDR係根據Chothia編號。在其他實施例中，CDR係根據接觸編號。在一些實施例中，HCDR1包含SEQ ID NO: 267之胺基酸序列，HCDR2包含SEQ ID NO: 268之胺基酸序列，HCDR3包含SEQ ID NO: 269之胺基酸序列，LCDR1包含SEQ ID NO: 270之胺基酸序列，LCDR2包含SEQ ID NO: 271之胺基酸序列，且LCDR3包含SEQ ID NO: 272之胺基酸序列。在一些實施例中，抗體包含含有SEQ ID NO: 265之胺基酸序列的VH及含有SEQ ID NO: 266之胺基酸序列的VL。

【0293】 在一些實施例中，免疫細胞活化域結合於PVRIG。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含結合於PVRIG之抗體(包括抗原結合片段)。在一些實施例中，抗體包含如SEQ ID NO: 273中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 274中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3。可根據熟知編號系統或其組合來判定CDR序列。在一些實施例中，CDR係根據IMGT編號。在一些實施例中，CDR係根據Kabat編號。

在一些實施例中，CDR係根據AbM編號。在其他實施例中，CDR係根據Chothia編號。在其他實施例中，CDR係根據接觸編號。在一些實施例中，HCDR1包含SEQ ID NO: 275之胺基酸序列，HCDR2包含SEQ ID NO: 276之胺基酸序列，HCDR3包含SEQ ID NO: 277之胺基酸序列，LCDR1包含SEQ ID NO: 278之胺基酸序列，LCDR2包含SEQ ID NO: 279之胺基酸序列，且LCDR3包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列。在一些實施例中，抗體包含含有SEQ ID NO: 273之胺基酸序列的VH及含有SEQ ID NO: 274之胺基酸序列的VL。

【0294】 在一些特定實施例中，本文所提供之結合分子如表4中所示。

【0295】 在一特定實施例中，本文提供一種結合分子，其包含含有SEQ ID NO: 114之胺基酸序列的第一鏈及含有SEQ ID NO: 115之胺基酸序列的第二鏈。

【0296】 在一特定實施例中，本文提供一種結合分子，其包含含有SEQ ID NO: 116之胺基酸序列的第一鏈及含有SEQ ID NO: 117之胺基酸序列的第二鏈。

結合PD-L1之例示性結合分子

【0297】 PD-L1為HSC上表現之又一例示性抗原。在一些實施例中，靶向本發明結合分子中之HSC之結合域包含下文所描述之抗PD-L1抗體或其變異體。

【0298】 在一些實施例中，本文所提供之抗PD-L1抗體結合於PD-L1 (例如人類PD-L1)，其中解離常數(K_D)為≤ 1 μM、≤ 100 nM、≤ 10 nM、≤ 1 nM、≤ 0.1 nM、≤ 0.01 nM或≤ 0.001 nM (例如10^{-8} M或更小，

例如10^{-8} M至10^{-13} M，例如10^{-9} M至10^{-13} M)。量測結合親和力之多種方法為此項技術中已知的，其中任一者可出於本發明之目的使用，包括藉由RIA，例如用所關注之抗體及其抗原之Fab型式進行(Chen等人, 1999, J. Mol Biol 293:865-81)；藉由生物層干涉術(BLI)或表面電漿子共振(SPR)分析利用Octet®，使用例如Octet®Red96系統；或藉由Biacore®，使用例如Biacore®TM-2000或Biacore®TM-3000。「締合速率(on-rate/rate of association/association rate)」或「kon」亦可用上文所描述之相同生物層干涉術(BLI)或表面電漿子共振(SPR)技術，使用例如Octet®Red96、Biacore®TM-2000或Biacore®TM-3000系統來測定。

【0299】 在一些實施例中，本文所提供之抗PD-L1抗體為下文第7部分中所描述之抗體。因此，在一些實施例中，本文所提供之抗體包含SEQ ID NO: 79及80之一或多個CDR序列。可根據熟知編號系統判定CDR序列。在一些實施例中，CDR係根據IMGT編號。在一些實施例中，CDR係根據Kabat編號。在一些實施例中，CDR係根據AbM編號。在其他實施例中，CDR係根據Chothia編號。在其他實施例中，CDR係根據接觸編號。在一些實施例中，抗PD-L1抗體為人源化的。在一些實施例中，抗PD-L1抗體包含受體人類構架，例如人類免疫球蛋白構架或人類共同構架。

【0300】 在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段包含如SEQ ID NO: 79中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 80中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3。可根據熟知編號系統或其組合來判定CDR序列。在一些實施例中，CDR係根據IMGT編號。在一些實施例中，CDR係根據Kabat編號。在一些實施例中，CDR係根據AbM編號。在其他實施例中，CDR係根據Chothia編號。在其他實施例中，CDR

係根據接觸編號。

【0301】 在其他實施例中，本文提供一種結合於PD-L1之抗體，其包含：(i) HCDR1，其包含與SEQ ID NO: 37具有至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的胺基酸序列；(ii) HCDR2，其包含與SEQ ID NO: 38具有至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的胺基酸序列；(iii) HCDR3，其包含與SEQ ID NO: 39具有至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的胺基酸序列；(iv) LCDR1，其包含與SEQ ID NO: 40具有至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的胺基酸序列；(v) LCDR2，其包含與SEQ ID NO: 41具有至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的胺基酸序列；及/或(vi) LCDR3，其包含與SEQ ID NO: 42具有至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的胺基酸序列。在一些實施例中，抗PD-L1抗體為人源化的。在一些實施例中，抗PD-L1抗體包含受體人類構架，例如人類免疫球蛋白構架或人類共同構架。

【0302】 在一些特定實施例中，在本文所提供之抗體或抗原結合片段中，HCDR1包含SEQ ID NO: 37之胺基酸序列，HCDR2包含SEQ ID

NO: 38之胺基酸序列，HCDR3包含SEQ ID NO: 39之胺基酸序列，LCDR1包含SEQ ID NO: 40之胺基酸序列，LCDR2包含SEQ ID NO: 41之胺基酸序列，且LCDR3包含SEQ ID NO: 42之胺基酸序列。

【0303】 在一些實施例中，抗體進一步包含SEQ ID NO: 79及80之一或多個構架區。在一些實施例中，本文所提供之抗體為人源化抗體。

【0304】 在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段包含含有SEQ ID NO: 79之胺基酸序列的VH，及含有SEQ ID NO: 80之胺基酸序列的VL。

【0305】 在某些實施例中，本文所描述之抗體或其抗原結合片段包含相對於本文所提供之任何抗體，例如下文第7部分中所描述之抗體具有一定百分比一致性的胺基酸序列。

【0306】 在一些實施例中，本文所提供之抗體相對於參考序列含有取代(例如保守取代)、插入或缺失，但包含該序列之抗PD-L1抗體保留結合於PD-L1之能力。在一些實施例中，已在參考胺基酸序列中取代、插入及/或缺失總共1至10個胺基酸。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在CDR外部區域中(亦即在FR中)。視情況，本文所提供之抗PD-L1抗體包括參考序列之轉譯後修飾。

【0307】 在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段包含與SEQ ID NO: 79之胺基酸序列具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列一致性的VH域，及與SEQ ID NO: 80之胺基酸序列具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少

97%、至少98%或至少99%序列一致性的VL域，且抗體或抗原結合片段結合於PD-L1。

【0308】在一些實施例中，可例如藉由組合丙胺酸掃描定位功能性抗原決定基，以鑑別PD-L1蛋白質中與本文所提供之抗PD-L1抗體相互作用所必需的胺基酸。在一些實施例中，結合至PD-L1之抗PD-L1抗體的構形及晶體結構可用於鑑別抗原決定基。在一些實施例中，本發明提供一種與本文所提供之抗PD-L1抗體中之任一者特異性結合於相同抗原決定基的抗體。舉例而言，在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段與包含含有SEQ ID NO: 79之胺基酸序列的VH及含有SEQ ID NO: 80之胺基酸序列的VL之抗PD-L1抗體結合於相同抗原決定基。

【0309】在一些實施例中，本文提供一種抗PD-L1抗體或其抗原結合片段，其與本文所描述之抗PD-L1抗體中之任一者競爭性地特異性結合於PD-L1。在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段與包含含有SEQ ID NO: 79之胺基酸序列的VH及含有SEQ ID NO: 80之胺基酸序列的VL之抗PD-L1抗體競爭性地特異性結合於PD-L1。

【0310】在一些實施例中，本文提供一種包含上文所描述之抗PD-L1抗體中之任一者的PD-L1結合蛋白。在一些實施例中，PD-L1結合蛋白為單株抗體，包括小鼠、嵌合、人源化或人類抗體。在一些實施例中，抗PD-L1抗體為抗體片段，例如scFv。在一些實施例中，PD-L1結合蛋白為包含本文所提供之抗PD-L1抗體之融合蛋白。在其他實施例中，PD-L1結合蛋白為包含本文所提供之抗PD-L1抗體之多特異性抗體。其他例示性PD-L1結合分子更詳細地描述於以下部分中。

【0311】在一些實施例中，根據上述實施例中之任一者之抗PD-L1

抗體或抗原結合蛋白可單獨地或組合地併入任何特徵，如下文所描述。

【0312】在一些實施例中，上文所描述之抗體包含具有增強之ADCC之Fc變異體。在一些實施例中，Fc區包含一或多個處於根據EU編號之以下位置的突變：233、234、235、236、237、238、239、240、241、243、244、245、246、247、248、250、253、254、255、256、258、260、262、263、264、265、266、267、268、268、269、270、272、274、276、280、282、283、285、286、288、290、292、293、294、295、296、297、298、299、300、301、303、307、311、312、313、315、317、318、320、322、325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、335、337、338、339、340、342、344、345、347、355、356、358、359、360、361、362、373、375、376、378、380、382、383、384、386、388、389、390、391、392、396、398、400、401、413、414、415、416、418、419、421、422、424、428、430、433、434、435、436、437、438、439、440、442、444及/或447。在一些實施例中，Fc區包含S239D/I332E、S239D/A330L/I332E、L235V/F243L/R292P/Y300L/P396L或F243L/R292P/Y300L突變。在一些實施例中，Fc區包含S239D/I332E突變。在一些實施例中，Fc區包含S239D/A330L/I332E突變。在一些實施例中，Fc區包含L235V/F243L/R292P/Y300L/P396L突變。在一些實施例中，Fc區包含F243L/R292P/Y300L突變。

【0313】在一些實施例中，上文所描述之抗體包含可活化NK細胞之免疫細胞活化域。免疫活化域可藉由促進免疫細胞活化傳訊或抑制免疫細胞抑制傳訊來活化免疫細胞。

【0314】 免疫細胞活化域可結合於及/或調節免疫細胞上之受體。例示性受體包括NKp46、NKp30、NKp44、NKG2C、CD94、KIR2DS1、KIR2DS4、KIR2DS2、KIR2DL4、KIR3DS1、CD160、NKG2D、NKp80、DNAM1、2B4、NTB-A、CRACC、4-1BB、OX40、CRTAM、CD16、LFA1、NKG2A、KIR2DL1、KIR2DL2、KIR2DL3、KIR3DL1、KIR3DL2、LILRB1、KIR2DL5、KLRG1、CD161、SIGLEC7、SIGLEC9、LAIR1、TIGIT、CD96、PD-1、PVRIG、CD122、CD132、CD218a、CD218b、IL12Rb1、IL12Rb2、IL21R、TGFBR1、TGFBR2、TGFBR3、ACVR2A、ACVR2B、ALK4及A2a。

【0315】 在一些特定實施例中，免疫細胞活化域結合於NKG2D。在一些實施例中，免疫細胞活化域來源於NKG2D配位體。在一些實施例中，免疫細胞活化域為MICA、MICB、ULBP1或ULBP2之胞外域或其片段或變異體。在一些實施例中，免疫細胞活化域為MICA之胞外域或其片段或變異體。在一些實施例中，免疫細胞活化域為MICB之胞外域或其片段或變異體。在一些實施例中，免疫細胞活化域為ULBP1之胞外域或其片段或變異體。在一些實施例中，免疫細胞活化域為ULBP2之胞外域或其片段或變異體。

【0316】 在一些實施例中，免疫細胞活化域包含SEQ ID NO: 90之胺基酸序列或其片段。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含與SEQ ID NO: 90至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含SEQ ID NO: 91之胺基酸序列或其片段。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含與SEQ ID NO: 91至少75%、80%、85%、90%、

91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含SEQ ID NO: 92之胺基酸序列或其片段。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含與SEQ ID NO: 92至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含SEQ ID NO: 93之胺基酸序列或其片段。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含與SEQ ID NO: 93至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。

【0317】 在一些實施例中，免疫細胞活化域結合於NKp46。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含結合於NKp46之抗體(包括抗原結合片段)。在一些實施例中，抗體包含如SEQ ID NO: 87中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 88中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3。可根據熟知編號系統或其組合來判定CDR序列。在一些實施例中，CDR係根據IMGT編號。在一些實施例中，CDR係根據Kabat編號。在一些實施例中，CDR係根據AbM編號。在其他實施例中，CDR係根據Chothia編號。在其他實施例中，CDR係根據接觸編號。在一些實施例中，HCDR1包含SEQ ID NO: 61之胺基酸序列，HCDR2包含SEQ ID NO: 62之胺基酸序列，HCDR3包含SEQ ID NO: 63之胺基酸序列，LCDR1包含SEQ ID NO: 64之胺基酸序列，LCDR2包含SEQ ID NO: 65之胺基酸序列，且LCDR3包含SEQ ID NO: 66之胺基酸序列。在一些實施例中，抗體包含含有SEQ ID NO: 87之胺基酸序列的VH及含有SEQ ID NO: 88之胺基酸序列的VL。

【0318】 在一些實施例中，免疫細胞活化域結合於TGFb。在一些

實施例中，免疫細胞活化域包含TGFb受體II胞外域(TRII)或其片段或變異體。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含SEQ ID NO: 94之胺基酸序列或其片段。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含與SEQ ID NO: 94至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。

【0319】 在一些實施例中，免疫細胞活化域結合於TIGIT。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含結合於TIGIT之抗體(包括抗原結合片段)。在一些實施例中，抗體包含如SEQ ID NO: 265中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 266中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3。可根據熟知編號系統或其組合來判定CDR序列。在一些實施例中，CDR係根據IMGT編號。在一些實施例中，CDR係根據Kabat編號。在一些實施例中，CDR係根據AbM編號。在其他實施例中，CDR係根據Chothia編號。在其他實施例中，CDR係根據接觸編號。在一些實施例中，HCDR1包含SEQ ID NO: 267之胺基酸序列，HCDR2包含SEQ ID NO: 268之胺基酸序列，HCDR3包含SEQ ID NO: 269之胺基酸序列，LCDR1包含SEQ ID NO: 270之胺基酸序列，LCDR2包含SEQ ID NO: 271之胺基酸序列，且LCDR3包含SEQ ID NO: 272之胺基酸序列。在一些實施例中，抗體包含含有SEQ ID NO: 265之胺基酸序列的VH及含有SEQ ID NO: 266之胺基酸序列的VL。

【0320】 在一些實施例中，免疫細胞活化域結合於PVRIG。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含結合於PVRIG之抗體(包括抗原結合片段)。在一些實施例中，抗體包含如SEQ ID NO: 273中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 274中所闡述之LCDR1、LCDR2及

LCDR3。可根據熟知編號系統或其組合來判定CDR序列。在一些實施例中，CDR係根據IMGT編號。在一些實施例中，CDR係根據Kabat編號。在一些實施例中，CDR係根據AbM編號。在其他實施例中，CDR係根據Chothia編號。在其他實施例中，CDR係根據接觸編號。在一些實施例中，HCDR1包含SEQ ID NO: 275之胺基酸序列，HCDR2包含SEQ ID NO: 276之胺基酸序列，HCDR3包含SEQ ID NO: 277之胺基酸序列，LCDR1包含SEQ ID NO: 278之胺基酸序列，LCDR2包含SEQ ID NO: 279之胺基酸序列，且LCDR3包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列。在一些實施例中，抗體包含含有SEQ ID NO: 273之胺基酸序列的VH及含有SEQ ID NO: 274之胺基酸序列的VL。

【0321】 在一些特定實施例中，本文所提供之結合分子如表4中所示。

【0322】 在一特定實施例中，本文提供一種結合分子，其包含含有SEQ ID NO: 118之胺基酸序列的第一鏈及含有SEQ ID NO: 119之胺基酸序列的第二鏈。

結合uPAR之例示性結合分子

【0323】 uPAR為HSC上表現之又一例示性抗原。在一些實施例中，靶向本發明結合分子中之HSC之結合域包含下文所描述之抗uPAR抗體或其變異體。

【0324】 在一些實施例中，本文所提供之抗uPAR抗體結合於uPAR (例如人類uPAR)，其中解離常數(K_D)為≤ 1 μM、≤ 100 nM、≤ 10 nM、≤ 1 nM、≤ 0.1 nM、≤ 0.01 nM或≤ 0.001 nM (例如10^{-8} M或更小，例如10^{-8} M至10^{-13} M，例如10^{-9} M至10^{-13} M)。量測結合親和力之多種方法為此項

技術中已知的，其中任一者可出於本發明之目的使用，包括藉由RIA，例如用所關注之抗體及其抗原之Fab型式進行(Chen等人, 1999, J. Mol Biol 293:865-81)；藉由生物層干涉術(BLI)或表面電漿子共振(SPR)分析利用Octet®，使用例如Octet®Red96系統；或藉由Biacore®，使用例如Biacore®TM-2000或Biacore®TM-3000。「締合速率(on-rate/rate of association/association rate)」或「kon」亦可用上文所描述之相同生物層干涉術(BLI)或表面電漿子共振(SPR)技術，使用例如Octet®Red96、Biacore®TM-2000或Biacore®TM-3000系統來測定。

【0325】 在一些實施例中，本文所提供之抗uPAR抗體為下文第7部分中所描述之抗體。因此，在一些實施例中，本文所提供之抗體包含SEQ ID NO: 81及82之一或多個CDR序列。可根據熟知編號系統判定CDR序列。在一些實施例中，CDR係根據IMGT編號。在一些實施例中，CDR係根據Kabat編號。在一些實施例中，CDR係根據AbM編號。在其他實施例中，CDR係根據Chothia編號。在其他實施例中，CDR係根據接觸編號。在一些實施例中，抗uPAR抗體為人源化的。在一些實施例中，抗uPAR抗體包含受體人類構架，例如人類免疫球蛋白構架或人類共同構架。

【0326】 在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段包含如SEQ ID NO: 81中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 82中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3。可根據熟知編號系統或其組合來判定CDR序列。在一些實施例中，CDR係根據IMGT編號。在一些實施例中，CDR係根據Kabat編號。在一些實施例中，CDR係根據AbM編號。在其他實施例中，CDR係根據Chothia編號。在其他實施例中，CDR係根據接觸編號。

【0327】在其他實施例中，本文提供一種結合於uPAR之抗體，其包含：(i) HCDR1，其包含與SEQ ID NO: 43具有至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的胺基酸序列；(ii) HCDR2，其包含與SEQ ID NO: 44具有至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的胺基酸序列；(iii) HCDR3，其包含與SEQ ID NO: 45具有至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的胺基酸序列；(iv) LCDR1，其包含與SEQ ID NO: 46具有至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的胺基酸序列；(v) LCDR2，其包含與SEQ ID NO: 47具有至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的胺基酸序列；及/或(vi) LCDR3，其包含與SEQ ID NO: 48具有至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的胺基酸序列。在一些實施例中，抗uPAR抗體為人源化的。在一些實施例中，抗uPAR抗體包含受體人類構架，例如人類免疫球蛋白構架或人類共同構架。

【0328】在一些特定實施例中，在本文所提供之抗體或抗原結合片段中，HCDR1包含SEQ ID NO: 43之胺基酸序列，HCDR2包含SEQ ID NO: 44之胺基酸序列，HCDR3包含SEQ ID NO: 45之胺基酸序列，

LCDR1包含SEQ ID NO: 46之胺基酸序列，LCDR2包含SEQ ID NO: 47之胺基酸序列，且LCDR3包含SEQ ID NO: 48之胺基酸序列。

【0329】 在一些實施例中，抗體進一步包含SEQ ID NO: 81及82之一或多個構架區。在一些實施例中，本文所提供之抗體為人源化抗體。

【0330】 在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段包含含有SEQ ID NO: 81之胺基酸序列的VH，及含有SEQ ID NO: 82之胺基酸序列的VL。

【0331】 在某些實施例中，本文所描述之抗體或其抗原結合片段包含相對於本文所提供之任何抗體，例如下文第7部分中所描述之抗體具有一定百分比一致性的胺基酸序列。

【0332】 在一些實施例中，本文所提供之抗體相對於參考序列含有取代(例如保守取代)、插入或缺失，但包含該序列之抗uPAR抗體保留結合於uPAR之能力。在一些實施例中，已在參考胺基酸序列中取代、插入及/或缺失總共1至10個胺基酸。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在CDR外部區域中(亦即在FR中)。視情況，本文所提供之抗uPAR抗體包括參考序列之轉譯後修飾。

【0333】 在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段包含與SEQ ID NO: 81之胺基酸序列具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列一致性的VH域，及與SEQ ID NO: 82之胺基酸序列具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列一致性的VL域，且抗體或抗原結合片段結

合於uPAR。

【0334】在一些實施例中，可例如藉由組合丙胺酸掃描定位功能性抗原決定基，以鑑別uPAR蛋白質中與本文所提供之抗uPAR抗體相互作用所必需的胺基酸。在一些實施例中，結合至uPAR之抗uPAR抗體的構形及晶體結構可用於鑑別抗原決定基。在一些實施例中，本發明提供一種與本文所提供之抗uPAR抗體中之任一者特異性結合於相同抗原決定基的抗體。舉例而言，在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段與包含含有SEQ ID NO: 81之胺基酸序列的VH及含有SEQ ID NO: 82之胺基酸序列的VL之抗uPAR抗體結合於相同抗原決定基。

【0335】在一些實施例中，本文提供一種抗uPAR抗體或其抗原結合片段，其與本文所描述之抗uPAR抗體中之任一者競爭性地特異性結合於uPAR。在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段與包含含有SEQ ID NO: 81之胺基酸序列的VH及含有SEQ ID NO: 82之胺基酸序列的VL之抗uPAR抗體競爭性地特異性結合於uPAR。

【0336】在一些實施例中，本文提供一種包含上文所描述之抗uPAR抗體中之任一者的uPAR結合蛋白。在一些實施例中，uPAR結合蛋白為單株抗體，包括小鼠、嵌合、人源化或人類抗體。在一些實施例中，抗uPAR抗體為抗體片段，例如scFv。在一些實施例中，uPAR結合蛋白為包含本文所提供之抗uPAR抗體之融合蛋白。在其他實施例中，uPAR結合蛋白為包含本文所提供之抗uPAR抗體之多特異性抗體。其他例示性uPAR結合分子更詳細地描述於以下部分中。

【0337】在一些實施例中，根據上述實施例中之任一者之抗uPAR抗體或抗原結合蛋白可單獨地或組合地併入任何特徵，如下文所描述。

【0338】在一些實施例中，上文所描述之抗體包含具有增強之ADCC之Fc變異體。在一些實施例中，Fc區包含一或多個處於根據EU編號之以下位置的突變：233、234、235、236、237、238、239、240、241、243、244、245、246、247、248、250、253、254、255、256、258、260、262、263、264、265、266、267、268、268、269、270、272、274、276、280、282、283、285、286、288、290、292、293、294、295、296、297、298、299、300、301、303、307、311、312、313、315、317、318、320、322、325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、335、337、338、339、340、342、344、345、347、355、356、358、359、360、361、362、373、375、376、378、380、382、383、384、386、388、389、390、391、392、396、398、400、401、413、414、415、416、418、419、421、422、424、428、430、433、434、435、436、437、438、439、440、442、444及/或447。在一些實施例中，Fc區包含S239D/I332E、S239D/A330L/I332E、L235V/F243L/R292P/Y300L/P396L或F243L/R292P/Y300L突變。在一些實施例中，Fc區包含S239D/I332E突變。在一些實施例中，Fc區包含S239D/A330L/I332E突變。在一些實施例中，Fc區包含L235V/F243L/R292P/Y300L/P396L突變。在一些實施例中，Fc區包含F243L/R292P/Y300L突變。

【0339】在一些實施例中，上文所描述之抗體包含可活化NK細胞之免疫細胞活化域。免疫活化域可藉由促進免疫細胞活化傳訊或抑制免疫細胞抑制傳訊來活化免疫細胞。

【0340】免疫細胞活化域可結合於及/或調節免疫細胞上之受體。例

示性受體包括NKp46、NKp30、NKp44、NKG2C、CD94、KIR2DS1、KIR2DS4、KIR2DS2、KIR2DL4、KIR3DS1、CD160、NKG2D、NKp80、DNAM1、2B4、NTB-A、CRACC、4-1BB、OX40、CRTAM、CD16、LFA1、NKG2A、KIR2DL1、KIR2DL2、KIR2DL3、KIR3DL1、KIR3DL2、LILRB1、KIR2DL5、KLRG1、CD161、SIGLEC7、SIGLEC9、LAIR1、TIGIT、CD96、PD-1、PVRIG、CD122、CD132、CD218a、CD218b、IL12Rb1、IL12Rb2、IL21R、TGFBR1、TGFBR2、TGFBR3、ACVR2A、ACVR2B、ALK4及A2a。

【0341】在一些特定實施例中，免疫細胞活化域結合於NKG2D。在一些實施例中，免疫細胞活化域來源於NKG2D配位體。在一些實施例中，免疫細胞活化域為MICA、MICB、ULBP1或ULBP2之胞外域或其片段或變異體。在一些實施例中，免疫細胞活化域為MICA之胞外域或其片段或變異體。在一些實施例中，免疫細胞活化域為MICB之胞外域或其片段或變異體。在一些實施例中，免疫細胞活化域為ULBP1之胞外域或其片段或變異體。在一些實施例中，免疫細胞活化域為ULBP2之胞外域或其片段或變異體。

【0342】在一些實施例中，免疫細胞活化域包含SEQ ID NO: 90之胺基酸序列或其片段。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含與SEQ ID NO: 90至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含SEQ ID NO: 91之胺基酸序列或其片段。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含與SEQ ID NO: 91至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸

序列。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含SEQ ID NO: 92之胺基酸序列或其片段。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含與SEQ ID NO: 92至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含SEQ ID NO: 93之胺基酸序列或其片段。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含與SEQ ID NO: 93至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。

【0343】 在一些實施例中，免疫細胞活化域結合於NKp46。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含結合於NKp46之抗體(包括抗原結合片段)。在一些實施例中，抗體包含如SEQ ID NO: 87中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 88中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3。可根據熟知編號系統或其組合來判定CDR序列。在一些實施例中，CDR係根據IMGT編號。在一些實施例中，CDR係根據Kabat編號。在一些實施例中，CDR係根據AbM編號。在其他實施例中，CDR係根據Chothia編號。在其他實施例中，CDR係根據接觸編號。在一些實施例中，HCDR1包含SEQ ID NO: 61之胺基酸序列，HCDR2包含SEQ ID NO: 62之胺基酸序列，HCDR3包含SEQ ID NO: 63之胺基酸序列，LCDR1包含SEQ ID NO: 64之胺基酸序列，LCDR2包含SEQ ID NO: 65之胺基酸序列，且LCDR3包含SEQ ID NO: 66之胺基酸序列。在一些實施例中，抗體包含含有SEQ ID NO: 87之胺基酸序列的VH及含有SEQ ID NO: 88之胺基酸序列的VL。

【0344】 在一些實施例中，免疫細胞活化域結合於TGFb。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含TGFb受體II胞外域(TRII)或其片段或變異

體。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含SEQ ID NO: 94之胺基酸序列或其片段。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含與SEQ ID NO: 94至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。

【0345】 在一些實施例中，免疫細胞活化域結合於TIGIT。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含結合於TIGIT之抗體(包括抗原結合片段)。在一些實施例中，抗體包含如SEQ ID NO: 265中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 266中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3。可根據熟知編號系統或其組合來判定CDR序列。在一些實施例中，CDR係根據IMGT編號。在一些實施例中，CDR係根據Kabat編號。在一些實施例中，CDR係根據AbM編號。在其他實施例中，CDR係根據Chothia編號。在其他實施例中，CDR係根據接觸編號。在一些實施例中，HCDR1包含SEQ ID NO: 267之胺基酸序列，HCDR2包含SEQ ID NO: 268之胺基酸序列，HCDR3包含SEQ ID NO: 269之胺基酸序列，LCDR1包含SEQ ID NO: 270之胺基酸序列，LCDR2包含SEQ ID NO: 271之胺基酸序列，且LCDR3包含SEQ ID NO: 272之胺基酸序列。在一些實施例中，抗體包含含有SEQ ID NO: 265之胺基酸序列的VH及含有SEQ ID NO: 266之胺基酸序列的VL。

【0346】 在一些實施例中，免疫細胞活化域結合於PVRIG。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含結合於PVRIG之抗體(包括抗原結合片段)。在一些實施例中，抗體包含如SEQ ID NO: 273中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 274中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3。可根據熟知編號系統或其組合來判定CDR序列。在一些實施例

中，CDR係根據IMGT編號。在一些實施例中，CDR係根據Kabat編號。在一些實施例中，CDR係根據AbM編號。在其他實施例中，CDR係根據Chothia編號。在其他實施例中，CDR係根據接觸編號。在一些實施例中，HCDR1包含SEQ ID NO: 275之胺基酸序列，HCDR2包含SEQ ID NO: 276之胺基酸序列，HCDR3包含SEQ ID NO: 277之胺基酸序列，LCDR1包含SEQ ID NO: 278之胺基酸序列，LCDR2包含SEQ ID NO: 279之胺基酸序列，且LCDR3包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列。在一些實施例中，抗體包含含有SEQ ID NO: 273之胺基酸序列的VH及含有SEQ ID NO: 274之胺基酸序列的VL。

【0347】 在一些特定實施例中，本文所提供之結合分子如表4中所示。

【0348】 在一特定實施例中，本文提供一種結合分子，其包含含有SEQ ID NO: 120之胺基酸序列的第一鏈及含有SEQ ID NO: 121之胺基酸序列的第二鏈。

結合IGF-1R之例示性結合分子

【0349】 IGF-1R為HSC上表現之又一例示性抗原。在一些實施例中，靶向本發明結合分子中之HSC之結合域包含下文所描述之抗IGF-1R抗體或其變異體。

【0350】 在一些實施例中，本文所提供之抗IGF-1R抗體結合於IGF-1R (例如人類IGF-1R)，其中解離常數(K_D)為≤ 1 μM、≤ 100 nM、≤ 10 nM、≤ 1 nM、≤ 0.1 nM、≤ 0.01 nM或≤ 0.001 nM (例如10^{-8} M或更小，例如10^{-8} M至10^{-13} M，例如10^{-9} M至10^{-13} M)。量測結合親和力之多種方法為此項技術中已知的，其中任一者可出於本發明之目的使用，包括藉由

RIA，例如用所關注之抗體及其抗原之Fab型式進行(Chen等人, 1999, J. Mol Biol 293:865-81)；藉由生物層干涉術(BLI)或表面電漿子共振(SPR)分析利用Octet®，使用例如Octet®Red96系統；或藉由Biacore®，使用例如Biacore®TM-2000或Biacore®TM-3000。「締合速率(on-rate/rate of association/association rate)」或「kon」亦可用上文所描述之相同生物層干涉術(BLI)或表面電漿子共振(SPR)技術，使用例如Octet®Red96、Biacore®TM-2000或Biacore®TM-3000系統來測定。

【0351】在一些實施例中，本文所提供之抗IGF-1R抗體為下文第7部分中所描述之抗體。因此，在一些實施例中，本文所提供之抗體包含SEQ ID NO: 83至86之一或多個CDR序列。可根據熟知編號系統判定CDR序列。在一些實施例中，CDR係根據IMGT編號。在一些實施例中，CDR係根據Kabat編號。在一些實施例中，CDR係根據AbM編號。在其他實施例中，CDR係根據Chothia編號。在其他實施例中，CDR係根據接觸編號。在一些實施例中，抗IGF-1R抗體為人源化的。在一些實施例中，抗IGF-1R抗體包含受體人類構架，例如人類免疫球蛋白構架或人類共同構架。

【0352】在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段包含如SEQ ID NO: 83中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 84中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3。在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段包含如SEQ ID NO: 85中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 86中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3。可根據熟知編號系統或其組合來判定CDR序列。在一些實施例中，CDR係根據IMGT編號。在一些實施例中，CDR係根據Kabat編號。

在一些實施例中，CDR係根據AbM編號。在其他實施例中，CDR係根據Chothia編號。在其他實施例中，CDR係根據接觸編號。

【0353】 在其他實施例中，本文提供一種結合於IGF-1R之抗體，其包含：(i) HCDR1，其包含與SEQ ID NO: 49或55具有至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的胺基酸序列；(ii) HCDR2，其包含與SEQ ID NO: 50或56具有至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的胺基酸序列；(iii) HCDR3，其包含與SEQ ID NO: 51或57具有至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的胺基酸序列；(iv) LCDR1，其包含與SEQ ID NO: 52或58具有至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的胺基酸序列；(v) LCDR2，其包含與SEQ ID NO: 53或59具有至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的胺基酸序列；及/或(vi) LCDR3，其包含與SEQ ID NO: 54或60具有至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的胺基酸序列。在一些實施例中，抗IGF-1R抗體為人源化的。在一些實施例中，抗IGF-1R抗體包含受體人類構架，例如人類免疫球蛋白構架或人類共同構架。

【0354】 在一些特定實施例中，在本文所提供之抗體或抗原結合片

段中，HCDR1包含SEQ ID NO: 49之胺基酸序列，HCDR2包含SEQ ID NO: 50之胺基酸序列，HCDR3包含SEQ ID NO: 51之胺基酸序列，LCDR1包含SEQ ID NO: 52之胺基酸序列，LCDR2包含SEQ ID NO: 53之胺基酸序列，且LCDR3包含SEQ ID NO: 54之胺基酸序列。

【0355】 在一些特定實施例中，在本文所提供之抗體或抗原結合片段中，HCDR1包含SEQ ID NO: 55之胺基酸序列，HCDR2包含SEQ ID NO: 56之胺基酸序列，HCDR3包含SEQ ID NO: 57之胺基酸序列，LCDR1包含SEQ ID NO: 58之胺基酸序列，LCDR2包含SEQ ID NO: 59之胺基酸序列，且LCDR3包含SEQ ID NO: 60之胺基酸序列。

【0356】 在一些實施例中，抗體進一步包含SEQ ID NO: 83至86之一或多個構架區。在一些實施例中，本文所提供之抗體為人源化抗體。

【0357】 在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段包含含有SEQ ID NO: 83之胺基酸序列的VH，及含有SEQ ID NO: 84之胺基酸序列的VL。在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段包含含有SEQ ID NO: 85之胺基酸序列的VH，及含有SEQ ID NO: 86之胺基酸序列的VL。

【0358】 在某些實施例中，本文所描述之抗體或其抗原結合片段包含相對於本文所提供之任何抗體，例如下文第7部分中所描述之抗體具有一定百分比一致性的胺基酸序列。

【0359】 在一些實施例中，本文所提供之抗體相對於參考序列含有取代(例如保守取代)、插入或缺失，但包含該序列之抗IGF-1R抗體保留結合於IGF-1R之能力。在一些實施例中，已在參考胺基酸序列中取代、插入及/或缺失總共1至10個胺基酸。在一些實施例中，取代、插入或缺失發

生在CDR外部區域中(亦即在FR中)。視情況，本文所提供之抗IGF-1R抗體包括參考序列之轉譯後修飾。

【0360】在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段包含與SEQ ID NO: 83之胺基酸序列具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列一致性的VH域，及與SEQ ID NO: 84之胺基酸序列具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列一致性的VL域，且抗體或抗原結合片段結合於IGF-1R。

【0361】在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段包含與SEQ ID NO: 85之胺基酸序列具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列一致性的VH域，及與SEQ ID NO: 86之胺基酸序列具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列一致性的VL域，且抗體或抗原結合片段結合於IGF-1R。

【0362】在一些實施例中，可例如藉由組合丙胺酸掃描定位功能性抗原決定基，以鑑別IGF-1R蛋白質中與本文所提供之抗IGF-1R抗體相互作用所必需的胺基酸。在一些實施例中，結合至IGF-1R之抗IGF-1R抗體的構形及晶體結構可用於鑑別抗原決定基。在一些實施例中，本發明提供一種與本文所提供之抗IGF-1R抗體中之任一者特異性結合於相同抗原決

定基的抗體。舉例而言，在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段與包含含有SEQ ID NO: 83之胺基酸序列的VH及含有SEQ ID NO: 84之胺基酸序列的VL之抗IGF-1R抗體結合於相同抗原決定基。在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段與包含含有SEQ ID NO: 85之胺基酸序列的VH及含有SEQ ID NO: 86之胺基酸序列的VL之抗IGF-1R抗體結合於相同抗原決定基。

【0363】 在一些實施例中，本文提供一種抗IGF-1R抗體或其抗原結合片段，其與本文所描述之抗IGF-1R抗體中之任一者競爭性地特異性結合於IGF-1R。在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段與包含含有SEQ ID NO: 83之胺基酸序列的VH及含有SEQ ID NO: 84之胺基酸序列的VL之抗IGF-1R抗體競爭性地特異性結合於IGF-1R。在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段與包含含有SEQ ID NO: 85之胺基酸序列的VH及含有SEQ ID NO: 86之胺基酸序列的VL之抗IGF-1R抗體競爭性地特異性結合於IGF-1R。

【0364】 在一些實施例中，本文提供一種包含上文所描述之抗IGF-1R抗體中之任一者的IGF-1R結合蛋白。在一些實施例中，IGF-1R結合蛋白為單株抗體，包括小鼠、嵌合、人源化或人類抗體。在一些實施例中，抗IGF-1R抗體為抗體片段，例如scFv。在一些實施例中，IGF-1R結合蛋白為包含本文所提供之抗IGF-1R抗體之融合蛋白。在其他實施例中，IGF-1R結合蛋白為包含本文所提供之抗IGF-1R抗體之多特異性抗體。其他例示性IGF-1R結合分子更詳細地描述於以下部分中。

【0365】 在一些實施例中，根據上述實施例中之任一者之抗IGF-1R抗體或抗原結合蛋白可單獨地或組合地併入任何特徵，如下文所描述。

【0366】在一些實施例中，上文所描述之抗體包含具有增強之ADCC之Fc變異體。在一些實施例中，Fc區包含一或多個處於根據EU編號之以下位置的突變：233、234、235、236、237、238、239、240、241、243、244、245、246、247、248、250、253、254、255、256、258、260、262、263、264、265、266、267、268、268、269、270、272、274、276、280、282、283、285、286、288、290、292、293、294、295、296、297、298、299、300、301、303、307、311、312、313、315、317、318、320、322、325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、335、337、338、339、340、342、344、345、347、355、356、358、359、360、361、362、373、375、376、378、380、382、383、384、386、388、389、390、391、392、396、398、400、401、413、414、415、416、418、419、421、422、424、428、430、433、434、435、436、437、438、439、440、442、444及/或447。在一些實施例中，Fc區包含S239D/I332E、S239D/A330L/I332E、L235V/F243L/R292P/Y300L/P396L或F243L/R292P/Y300L突變。在一些實施例中，Fc區包含S239D/I332E突變。在一些實施例中，Fc區包含S239D/A330L/I332E突變。在一些實施例中，Fc區包含L235V/F243L/R292P/Y300L/P396L突變。在一些實施例中，Fc區包含F243L/R292P/Y300L突變。

【0367】在一些實施例中，上文所描述之抗體包含可活化NK細胞之免疫細胞活化域。免疫活化域可藉由促進免疫細胞活化傳訊或抑制免疫細胞抑制傳訊來活化免疫細胞。

【0368】免疫細胞活化域可結合於及/或調節免疫細胞上之受體。例

示性受體包括NKp46、NKp30、NKp44、NKG2C、CD94、KIR2DS1、KIR2DS4、KIR2DS2、KIR2DL4、KIR3DS1、CD160、NKG2D、NKp80、DNAM1、2B4、NTB-A、CRACC、4-1BB、OX40、CRTAM、CD16、LFA1、NKG2A、KIR2DL1、KIR2DL2、KIR2DL3、KIR3DL1、KIR3DL2、LILRB1、KIR2DL5、KLRG1、CD161、SIGLEC7、SIGLEC9、LAIR1、TIGIT、CD96、PD-1、PVRIG、CD122、CD132、CD218a、CD218b、IL12Rb1、IL12Rb2、IL21R、TGFBR1、TGFBR2、TGFBR3、ACVR2A、ACVR2B、ALK4及A2a。

【0369】在一些特定實施例中，免疫細胞活化域結合於NKG2D。在一些實施例中，免疫細胞活化域來源於NKG2D配位體。在一些實施例中，免疫細胞活化域為MICA、MICB、ULBP1或ULBP2之胞外域或其片段或變異體。在一些實施例中，免疫細胞活化域為MICA之胞外域或其片段或變異體。在一些實施例中，免疫細胞活化域為MICB之胞外域或其片段或變異體。在一些實施例中，免疫細胞活化域為ULBP1之胞外域或其片段或變異體。在一些實施例中，免疫細胞活化域為ULBP2之胞外域或其片段或變異體。

【0370】在一些實施例中，免疫細胞活化域包含SEQ ID NO: 90之胺基酸序列或其片段。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含與SEQ ID NO: 90至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含SEQ ID NO: 91之胺基酸序列或其片段。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含與SEQ ID NO: 91至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸

序列。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含SEQ ID NO: 92之胺基酸序列或其片段。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含與SEQ ID NO: 92至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含SEQ ID NO: 93之胺基酸序列或其片段。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含與SEQ ID NO: 93至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。

【0371】 在一些實施例中，免疫細胞活化域結合於NKp46。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含結合於NKp46之抗體(包括抗原結合片段)。在一些實施例中，抗體包含如SEQ ID NO: 87中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 88中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3。可根據熟知編號系統或其組合來判定CDR序列。在一些實施例中，CDR係根據IMGT編號。在一些實施例中，CDR係根據Kabat編號。在一些實施例中，CDR係根據AbM編號。在其他實施例中，CDR係根據Chothia編號。在其他實施例中，CDR係根據接觸編號。在一些實施例中，HCDR1包含SEQ ID NO: 61之胺基酸序列，HCDR2包含SEQ ID NO: 62之胺基酸序列，HCDR3包含SEQ ID NO: 63之胺基酸序列，LCDR1包含SEQ ID NO: 64之胺基酸序列，LCDR2包含SEQ ID NO: 65之胺基酸序列，且LCDR3包含SEQ ID NO: 66之胺基酸序列。在一些實施例中，抗體包含含有SEQ ID NO: 87之胺基酸序列的VH及含有SEQ ID NO: 88之胺基酸序列的VL。

【0372】 在一些實施例中，免疫細胞活化域結合於TGFb。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含TGFb受體II胞外域(TRII)或其片段或變異

體。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含SEQ ID NO: 94之胺基酸序列或其片段。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含與SEQ ID NO: 94至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。

【0373】 在一些實施例中，免疫細胞活化域結合於TIGIT。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含結合於TIGIT之抗體(包括抗原結合片段)。在一些實施例中，抗體包含如SEQ ID NO: 265中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 266中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3。可根據熟知編號系統或其組合來判定CDR序列。在一些實施例中，CDR係根據IMGT編號。在一些實施例中，CDR係根據Kabat編號。在一些實施例中，CDR係根據AbM編號。在其他實施例中，CDR係根據Chothia編號。在其他實施例中，CDR係根據接觸編號。在一些實施例中，HCDR1包含SEQ ID NO: 267之胺基酸序列，HCDR2包含SEQ ID NO: 268之胺基酸序列，HCDR3包含SEQ ID NO: 269之胺基酸序列，LCDR1包含SEQ ID NO: 270之胺基酸序列，LCDR2包含SEQ ID NO: 271之胺基酸序列，且LCDR3包含SEQ ID NO: 272之胺基酸序列。在一些實施例中，抗體包含含有SEQ ID NO: 265之胺基酸序列的VH及含有SEQ ID NO: 266之胺基酸序列的VL。

【0374】 在一些實施例中，免疫細胞活化域結合於PVRIG。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含結合於PVRIG之抗體(包括抗原結合片段)。在一些實施例中，抗體包含如SEQ ID NO: 273中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 274中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3。可根據熟知編號系統或其組合來判定CDR序列。在一些實施例

中，CDR係根據IMGT編號。在一些實施例中，CDR係根據Kabat編號。在一些實施例中，CDR係根據AbM編號。在其他實施例中，CDR係根據Chothia編號。在其他實施例中，CDR係根據接觸編號。在一些實施例中，HCDR1包含SEQ ID NO: 275之胺基酸序列，HCDR2包含SEQ ID NO: 276之胺基酸序列，HCDR3包含SEQ ID NO: 277之胺基酸序列，LCDR1包含SEQ ID NO: 278之胺基酸序列，LCDR2包含SEQ ID NO: 279之胺基酸序列，且LCDR3包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列。在一些實施例中，抗體包含含有SEQ ID NO: 273之胺基酸序列的VH及含有SEQ ID NO: 274之胺基酸序列的VL。

【0375】 在一些特定實施例中，本文所提供之結合分子如表4中所示。

【0376】 在一特定實施例中，本文提供一種結合分子，其包含含有SEQ ID NO: 122之胺基酸序列的第一鏈及含有SEQ ID NO: 123之胺基酸序列的第二鏈。

【0377】 在一特定實施例中，本文提供一種結合分子，其包含含有SEQ ID NO: 124之胺基酸序列的第一鏈及含有SEQ ID NO: 125之胺基酸序列的第二鏈。

結合ANTXR1之例示性結合分子

【0378】 ANTXR1為HSC上表現之又一例示性抗原。在一些實施例中，靶向本發明結合分子中之HSC之結合域包含下文所描述之抗ANTXR1抗體或其變異體。

【0379】 在一些實施例中，本文所提供之抗ANTXR1抗體結合於ANTXR1 (例如人類ANTXR1)，其中解離常數(K_D)為≤ 1 μM、≤ 100

nM、≤ 10 nM、≤ 1 nM、≤ 0.1 nM、≤ 0.01 nM或≤ 0.001 nM (例如10^{-8} M或更小，例如10^{-8} M至10^{-13} M，例如10^{-9} M至10^{-13} M)。量測結合親和力之多種方法為此項技術中已知的，其中任一者可出於本發明之目的使用，包括藉由RIA，例如用所關注之抗體及其抗原之Fab型式進行(Chen等人, 1999, J. Mol Biol 293:865-81)；藉由生物層干涉術(BLI)或表面電漿子共振(SPR)分析利用Octet®，使用例如Octet®Red96系統；或藉由Biacore®，使用例如Biacore®TM-2000或Biacore®TM-3000。「締合速率(on-rate/rate of association/association rate)」或「kon」亦可用上文所描述之相同生物層干涉術(BLI)或表面電漿子共振(SPR)技術，使用例如Octet®Red96、Biacore®TM-2000或Biacore®TM-3000系統來測定。

【0380】 在一些實施例中，本文所提供之抗ANTXR1抗體為下文第7部分中所描述之抗體。因此，在一些實施例中，本文所提供之抗體包含SEQ ID NO: 225、226、233及234之一或多個CDR序列。可根據熟知編號系統判定CDR序列。在一些實施例中，CDR係根據IMGT編號。在一些實施例中，CDR係根據Kabat編號。在一些實施例中，CDR係根據AbM編號。在其他實施例中，CDR係根據Chothia編號。在其他實施例中，CDR係根據接觸編號。在一些實施例中，抗ANTXR1抗體為人源化的。在一些實施例中，抗ANTXR1抗體包含受體人類構架，例如人類免疫球蛋白構架或人類共同構架。

【0381】 在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段包含如SEQ ID NO: 225中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 226中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3。在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段包含如SEQ ID NO: 233中所闡述之

HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 234中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3。可根據熟知編號系統或其組合來判定CDR序列。在一些實施例中，CDR係根據IMGT編號。在一些實施例中，CDR係根據Kabat編號。在一些實施例中，CDR係根據AbM編號。在其他實施例中，CDR係根據Chothia編號。在其他實施例中，CDR係根據接觸編號。

【0382】 在其他實施例中，本文提供一種結合於ANTXR1之抗體，其包含：(i) HCDR1，其包含與SEQ ID NO: 227或235具有至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的胺基酸序列；(ii) HCDR2，其包含與SEQ ID NO: 228或236具有至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的胺基酸序列；(iii) HCDR3，其包含與SEQ ID NO: 229或237具有至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的胺基酸序列；(iv) LCDR1，其包含與SEQ ID NO: 230或238具有至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的胺基酸序列；(v) LCDR2，其包含與SEQ ID NO: 231或239具有至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的胺基酸序列；及/或(vi) LCDR3，其包含與SEQ ID NO: 232或240具有至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的胺基酸

序列。在一些實施例中，抗ANTXR1抗體為人源化的。在一些實施例中，抗ANTXR1抗體包含受體人類構架，例如人類免疫球蛋白構架或人類共同構架。

【0383】 在一些特定實施例中，在本文所提供之抗體或抗原結合片段中，HCDR1包含SEQ ID NO: 227之胺基酸序列，HCDR2包含SEQ ID NO: 228之胺基酸序列，HCDR3包含SEQ ID NO: 229之胺基酸序列，LCDR1包含SEQ ID NO: 230之胺基酸序列，LCDR2包含SEQ ID NO: 231之胺基酸序列，且LCDR3包含SEQ ID NO: 232之胺基酸序列。在一些特定實施例中，在本文所提供之抗體或抗原結合片段中，HCDR1包含SEQ ID NO: 235之胺基酸序列，HCDR2包含SEQ ID NO: 236之胺基酸序列，HCDR3包含SEQ ID NO: 237之胺基酸序列，LCDR1包含SEQ ID NO: 238之胺基酸序列，LCDR2包含SEQ ID NO: 239之胺基酸序列，且LCDR3包含SEQ ID NO: 240之胺基酸序列。

【0384】 在一些實施例中，抗體進一步包含SEQ ID NO: 225、226、233及234之一或多個構架區。在一些實施例中，本文所提供之抗體為人源化抗體。

【0385】 在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段包含含有SEQ ID NO: 225之胺基酸序列的VH，及含有SEQ ID NO: 226之胺基酸序列的VL。

【0386】 在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段包含含有SEQ ID NO: 233之胺基酸序列的VH，及含有SEQ ID NO: 234之胺基酸序列的VL。

【0387】 在某些實施例中，本文所描述之抗體或其抗原結合片段包

含相對於本文所提供之任何抗體，例如下文第7部分中所描述之抗體具有一定百分比一致性的胺基酸序列。

【0388】 在一些實施例中，本文所提供之抗體相對於參考序列含有取代(例如保守取代)、插入或缺失，但包含該序列之抗ANTXR1抗體保留結合於ANTXR1之能力。在一些實施例中，已在參考胺基酸序列中取代、插入及/或缺失總共1至10個胺基酸。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在CDR外部區域中(亦即在FR中)。視情況，本文所提供之抗ANTXR1抗體包括參考序列之轉譯後修飾。

【0389】 在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段包含與SEQ ID NO: 225之胺基酸序列具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列一致性的VH域，及與SEQ ID NO: 226之胺基酸序列具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列一致性的VL域，且抗體或抗原結合片段結合於ANTXR1。

【0390】 在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段包含與SEQ ID NO: 233之胺基酸序列具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列一致性的VH域，及與SEQ ID NO: 234之胺基酸序列具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列一致性的VL域，且抗體或抗原結合片段結

合於ANTXR1。

【0391】在一些實施例中，可例如藉由組合丙胺酸掃描定位功能性抗原決定基，以鑑別ANTXR1蛋白質中與本文所提供之抗ANTXR1抗體相互作用所必需的胺基酸。在一些實施例中，結合至ANTXR1之抗ANTXR1抗體的構形及晶體結構可用於鑑別抗原決定基。在一些實施例中，本發明提供一種與本文所提供之抗ANTXR1抗體中之任一者特異性結合於相同抗原決定基的抗體。舉例而言，在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段與包含含有SEQ ID NO: 225之胺基酸序列的VH及含有SEQ ID NO: 226之胺基酸序列的VL之抗ANTXR1抗體結合於相同抗原決定基。在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段與包含含有SEQ ID NO: 233之胺基酸序列的VH及含有SEQ ID NO: 234之胺基酸序列的VL之抗ANTXR1抗體結合於相同抗原決定基。

【0392】在一些實施例中，本文提供一種抗ANTXR1抗體或其抗原結合片段，其與本文所描述之抗ANTXR1抗體中之任一者競爭性地特異性結合於ANTXR1。在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段與包含含有SEQ ID NO: 225之胺基酸序列的VH及含有SEQ ID NO: 226之胺基酸序列的VL之抗ANTXR1抗體競爭性地特異性結合於ANTXR1。在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段與包含含有SEQ ID NO: 233之胺基酸序列的VH及含有SEQ ID NO: 234之胺基酸序列的VL之抗ANTXR1抗體競爭性地特異性結合於ANTXR1。

【0393】在一些實施例中，本文提供一種包含上文所描述之抗ANTXR1抗體中之任一者的ANTXR1結合蛋白。在一些實施例中，ANTXR1結合蛋白為單株抗體，包括小鼠、嵌合、人源化或人類抗體。在

一些實施例中，抗ANTXR1抗體為抗體片段，例如scFv。在一些實施例中，ANTXR1結合蛋白為包含本文所提供之抗ANTXR1抗體之融合蛋白。在其他實施例中，ANTXR1結合蛋白為包含本文所提供之抗ANTXR1抗體之多特異性抗體。其他例示性ANTXR1結合分子更詳細地描述於以下部分中。

【0394】在一些實施例中，根據上述實施例中之任一者之抗ANTXR1抗體或抗原結合蛋白可單獨地或組合地併入任何特徵，如下文所描述。

【0395】在一些實施例中，上文所描述之抗體包含具有增強之ADCC之Fc變異體。在一些實施例中，Fc區包含一或多個處於根據EU編號之以下位置的突變：233、234、235、236、237、238、239、240、241、243、244、245、246、247、248、250、253、254、255、256、258、260、262、263、264、265、266、267、268、268、269、270、272、274、276、280、282、283、285、286、288、290、292、293、294、295、296、297、298、299、300、301、303、307、311、312、313、315、317、318、320、322、325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、335、337、338、339、340、342、344、345、347、355、356、358、359、360、361、362、373、375、376、378、380、382、383、384、386、388、389、390、391、392、396、398、400、401、413、414、415、416、418、419、421、422、424、428、430、433、434、435、436、437、438、439、440、442、444及/或447。在一些實施例中，Fc區包含S239D/I332E、S239D/A330L/I332E、L235V/F243L/R292P/Y300L/P396L或F243L/R292P/Y300L突變。在一些

實施例中，Fc區包含S239D/I332E突變。在一些實施例中，Fc區包含S239D/A330L/I332E突變。在一些實施例中，Fc區包含L235V/F243L/R292P/Y300L/P396L突變。在一些實施例中，Fc區包含F243L/R292P/Y300L突變。

【0396】在一些實施例中，上文所描述之抗體包含可活化NK細胞之免疫細胞活化域。免疫活化域可藉由促進免疫細胞活化傳訊或抑制免疫細胞抑制傳訊來活化免疫細胞。

【0397】免疫細胞活化域可結合於及/或調節免疫細胞上之受體。例示性受體包括NKp46、NKp30、NKp44、NKG2C、CD94、KIR2DS1、KIR2DS4、KIR2DS2、KIR2DL4、KIR3DS1、CD160、NKG2D、NKp80、DNAM1、2B4、NTB-A、CRACC、4-1BB、OX40、CRTAM、CD16、LFA1、NKG2A、KIR2DL1、KIR2DL2、KIR2DL3、KIR3DL1、KIR3DL2、LILRB1、KIR2DL5、KLRG1、CD161、SIGLEC7、SIGLEC9、LAIR1、TIGIT、CD96、PD-1、PVRIG、CD122、CD132、CD218a、CD218b、IL12Rb1、IL12Rb2、IL21R、TGFBR1、TGFBR2、TGFBR3、ACVR2A、ACVR2B、ALK4及A2a。

【0398】在一些特定實施例中，免疫細胞活化域結合於NKG2D。在一些實施例中，免疫細胞活化域來源於NKG2D配位體。在一些實施例中，免疫細胞活化域為MICA、MICB、ULBP1或ULBP2之胞外域或其片段或變異體。在一些實施例中，免疫細胞活化域為MICA之胞外域或其片段或變異體。在一些實施例中，免疫細胞活化域為MICB之胞外域或其片段或變異體。在一些實施例中，免疫細胞活化域為ULBP1之胞外域或其片段或變異體。在一些實施例中，免疫細胞活化域為ULBP2之胞外域或

其片段或變異體。

【0399】 在一些實施例中，免疫細胞活化域包含SEQ ID NO: 90之胺基酸序列或其片段。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含與SEQ ID NO: 90至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含SEQ ID NO: 91之胺基酸序列或其片段。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含與SEQ ID NO: 91至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含SEQ ID NO: 92之胺基酸序列或其片段。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含與SEQ ID NO: 92至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含SEQ ID NO: 93之胺基酸序列或其片段。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含與SEQ ID NO: 93至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。

【0400】 在一些實施例中，免疫細胞活化域結合於NKp46。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含結合於NKp46之抗體(包括抗原結合片段)。在一些實施例中，抗體包含如SEQ ID NO: 87中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 88中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3。可根據熟知編號系統或其組合來判定CDR序列。在一些實施例中，CDR係根據IMGT編號。在一些實施例中，CDR係根據Kabat編號。在一些實施例中，CDR係根據AbM編號。在其他實施例中，CDR係根據Chothia編號。在其他實施例中，CDR係根據接觸編號。在一些實施例

中，HCDR1包含SEQ ID NO: 61之胺基酸序列，HCDR2包含SEQ ID NO: 62之胺基酸序列，HCDR3包含SEQ ID NO: 63之胺基酸序列，LCDR1包含SEQ ID NO: 64之胺基酸序列，LCDR2包含SEQ ID NO: 65之胺基酸序列，且LCDR3包含SEQ ID NO: 66之胺基酸序列。在一些實施例中，抗體包含含有SEQ ID NO: 87之胺基酸序列的VH及含有SEQ ID NO: 88之胺基酸序列的VL。

【0401】 在一些實施例中，免疫細胞活化域結合於TGFb。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含TGFb受體II胞外域(TRII)或其片段或變異體。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含SEQ ID NO: 94之胺基酸序列或其片段。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含與SEQ ID NO: 94至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。

【0402】 在一些實施例中，免疫細胞活化域結合於TIGIT。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含結合於TIGIT之抗體(包括抗原結合片段)。在一些實施例中，抗體包含如SEQ ID NO: 265中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 266中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3。可根據熟知編號系統或其組合來判定CDR序列。在一些實施例中，CDR係根據IMGT編號。在一些實施例中，CDR係根據Kabat編號。在一些實施例中，CDR係根據AbM編號。在其他實施例中，CDR係根據Chothia編號。在其他實施例中，CDR係根據接觸編號。在一些實施例中，HCDR1包含SEQ ID NO: 267之胺基酸序列，HCDR2包含SEQ ID NO: 268之胺基酸序列，HCDR3包含SEQ ID NO: 269之胺基酸序列，LCDR1包含SEQ ID NO: 270之胺基酸序列，LCDR2包含SEQ ID NO: 271

之胺基酸序列，且LCDR3包含SEQ ID NO: 272之胺基酸序列。在一些實施例中，抗體包含含有SEQ ID NO: 265之胺基酸序列的VH及含有SEQ ID NO: 266之胺基酸序列的VL。

【0403】 在一些實施例中，免疫細胞活化域結合於PVRIG。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含結合於PVRIG之抗體(包括抗原結合片段)。在一些實施例中，抗體包含如SEQ ID NO: 273中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 274中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3。可根據熟知編號系統或其組合來判定CDR序列。在一些實施例中，CDR係根據IMGT編號。在一些實施例中，CDR係根據Kabat編號。在一些實施例中，CDR係根據AbM編號。在其他實施例中，CDR係根據Chothia編號。在其他實施例中，CDR係根據接觸編號。在一些實施例中，HCDR1包含SEQ ID NO: 275之胺基酸序列，HCDR2包含SEQ ID NO: 276之胺基酸序列，HCDR3包含SEQ ID NO: 277之胺基酸序列，LCDR1包含SEQ ID NO: 278之胺基酸序列，LCDR2包含SEQ ID NO: 279之胺基酸序列，且LCDR3包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列。在一些實施例中，抗體包含含有SEQ ID NO: 273之胺基酸序列的VH及含有SEQ ID NO: 274之胺基酸序列的VL。

【0404】 在一些特定實施例中，本文所提供之結合分子如表4中所示。

【0405】 在一特定實施例中，本文提供一種結合分子，其包含含有SEQ ID NO: 281之胺基酸序列的第一鏈及含有SEQ ID NO: 282之胺基酸序列的第二鏈。

【0406】 在一特定實施例中，本文提供一種結合分子，其包含含有

SEQ ID NO: 283之胺基酸序列的第一鏈及含有SEQ ID NO: 284之胺基酸序列的第二鏈。

結合CD248之例示性結合分子

【0407】 CD248為HSC上表現之又一例示性抗原。在一些實施例中，靶向本發明結合分子中之HSC之結合域包含下文所描述之抗CD248抗體或其變異體。

【0408】 在一些實施例中，本文所提供之抗CD248抗體結合於CD248 (例如人類CD248)，其中解離常數(K_D)為≤ 1 μM、≤ 100 nM、≤ 10 nM、≤ 1 nM、≤ 0.1 nM、≤ 0.01 nM或≤ 0.001 nM (例如10^{-8} M或更小，例如10^{-8} M至10^{-13} M，例如10^{-9} M至10^{-13} M)。量測結合親和力之多種方法為此項技術中已知的，其中任一者可出於本發明之目的使用，包括藉由RIA，例如用所關注之抗體及其抗原之Fab型式進行(Chen等人, 1999, J. Mol Biol 293:865-81)；藉由生物層干涉術(BLI)或表面電漿子共振(SPR)分析利用Octet®，使用例如Octet®Red96系統；或藉由Biacore®，使用例如Biacore®TM-2000或Biacore®TM-3000。「締合速率(on-rate/rate of association/association rate)」或「kon」亦可用上文所描述之相同生物層干涉術(BLI)或表面電漿子共振(SPR)技術，使用例如Octet®Red96、Biacore®TM-2000或Biacore®TM-3000系統來測定。

【0409】 在一些實施例中，本文所提供之抗CD248抗體為下文第7部分中所描述之抗體。因此，在一些實施例中，本文所提供之抗體包含SEQ ID NO: 241、242、249及250之一或多個CDR序列。可根據熟知編號系統判定CDR序列。在一些實施例中，CDR係根據IMGT編號。在一些實施例中，CDR係根據Kabat編號。在一些實施例中，CDR係根據AbM編

號。在其他實施例中，CDR係根據Chothia編號。在其他實施例中，CDR係根據接觸編號。在一些實施例中，抗CD248抗體為人源化的。在一些實施例中，抗CD248抗體包含受體人類構架，例如人類免疫球蛋白構架或人類共同構架。

【0410】 在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段包含如SEQ ID NO: 241中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 242中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3。在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段包含如SEQ ID NO: 249中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 250中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3。可根據熟知編號系統或其組合來判定CDR序列。在一些實施例中，CDR係根據IMGT編號。在一些實施例中，CDR係根據Kabat編號。在一些實施例中，CDR係根據AbM編號。在其他實施例中，CDR係根據Chothia編號。在其他實施例中，CDR係根據接觸編號。

【0411】 在其他實施例中，本文提供一種結合於CD248之抗體，其包含：(i) HCDR1，其包含與SEQ ID NO: 243或251具有至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的胺基酸序列；(ii) HCDR2，其包含與SEQ ID NO: 244或252具有至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的胺基酸序列；(iii) HCDR3，其包含與SEQ ID NO: 245或253具有至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的胺基酸序列；(iv) LCDR1，其包含與SEQ ID

NO: 246或254具有至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的胺基酸序列；(v) LCDR2，其包含與SEQ ID NO: 247或255具有至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的胺基酸序列；及/或(vi) LCDR3，其包含與SEQ ID NO: 248或256具有至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的胺基酸序列。在一些實施例中，抗CD248抗體為人源化的。在一些實施例中，抗CD248抗體包含受體人類構架，例如人類免疫球蛋白構架或人類共同構架。

【0412】 在一些特定實施例中，在本文所提供之抗體或抗原結合片段中，HCDR1包含SEQ ID NO: 243之胺基酸序列，HCDR2包含SEQ ID NO: 244之胺基酸序列，HCDR3包含SEQ ID NO: 245之胺基酸序列，LCDR1包含SEQ ID NO: 246之胺基酸序列，LCDR2包含SEQ ID NO: 247之胺基酸序列，且LCDR3包含SEQ ID NO: 248之胺基酸序列。在一些特定實施例中，在本文所提供之抗體或抗原結合片段中，HCDR1包含SEQ ID NO: 251之胺基酸序列，HCDR2包含SEQ ID NO: 252之胺基酸序列，HCDR3包含SEQ ID NO: 253之胺基酸序列，LCDR1包含SEQ ID NO: 254之胺基酸序列，LCDR2包含SEQ ID NO: 255之胺基酸序列，且LCDR3包含SEQ ID NO: 256之胺基酸序列。

【0413】 在一些實施例中，抗體進一步包含SEQ ID NO: 241、242、249及250之一或多個構架區。在一些實施例中，本文所提供之抗體

為人源化抗體。

【0414】 在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段包含含有SEQ ID NO: 241之胺基酸序列的VH，及含有SEQ ID NO: 242之胺基酸序列的VL。

【0415】 在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段包含含有SEQ ID NO: 249之胺基酸序列的VH，及含有SEQ ID NO: 250之胺基酸序列的VL。

【0416】 在某些實施例中，本文所描述之抗體或其抗原結合片段包含相對於本文所提供之任何抗體，例如下文第7部分中所描述之抗體具有一定百分比一致性的胺基酸序列。

【0417】 在一些實施例中，本文所提供之抗體相對於參考序列含有取代(例如保守取代)、插入或缺失，但包含該序列之抗CD248抗體保留結合於CD248之能力。在一些實施例中，已在參考胺基酸序列中取代、插入及/或缺失總共1至10個胺基酸。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在CDR外部區域中(亦即在FR中)。視情況，本文所提供之抗CD248抗體包括參考序列之轉譯後修飾。

【0418】 在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段包含與SEQ ID NO: 241之胺基酸序列具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列一致性的VH域，及與SEQ ID NO: 242之胺基酸序列具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列一致性的VL域，且抗體或抗原結合片段結

合於CD248。

【0419】 在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段包含與SEQ ID NO: 249之胺基酸序列具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列一致性的VH域，及與SEQ ID NO: 250之胺基酸序列具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列一致性的VL域，且抗體或抗原結合片段結合於CD248。

【0420】 在一些實施例中，可例如藉由組合丙胺酸掃描定位功能性抗原決定基，以鑑別CD248蛋白質中與本文所提供之抗CD248抗體相互作用為所必需的胺基酸。在一些實施例中，結合至CD248之抗CD248抗體的構形及晶體結構可用於鑑別抗原決定基。在一些實施例中，本發明提供一種與本文所提供之抗CD248抗體中之任一者特異性結合於相同抗原決定基的抗體。舉例而言，在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段與包含含有SEQ ID NO: 241之胺基酸序列的VH及含有SEQ ID NO: 242之胺基酸序列的VL之抗CD248抗體結合於相同抗原決定基。在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段與包含含有SEQ ID NO: 249之胺基酸序列的VH及含有SEQ ID NO: 250之胺基酸序列的VL之抗CD248抗體結合於相同抗原決定基。

【0421】 在一些實施例中，本文提供一種抗CD248抗體或其抗原結合片段，其與本文所描述之抗CD248抗體中之任一者競爭性地特異性結合於CD248。在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段與包含含

有SEQ ID NO: 241之胺基酸序列的VH及含有SEQ ID NO: 242之胺基酸序列的VL之抗CD248抗體競爭性地特異性結合於CD248。在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段與包含含有SEQ ID NO: 249之胺基酸序列的VH及含有SEQ ID NO: 250之胺基酸序列的VL之抗CD248抗體競爭性地特異性結合於CD248。

【0422】在一些實施例中，本文提供一種包含上文所描述之抗CD248抗體中之任一者的CD248結合蛋白。在一些實施例中，CD248結合蛋白為單株抗體，包括小鼠、嵌合、人源化或人類抗體。在一些實施例中，抗CD248抗體為抗體片段，例如scFv。在一些實施例中，CD248結合蛋白為包含本文所提供之抗CD248抗體之融合蛋白。在其他實施例中，CD248結合蛋白為包含本文所提供之抗CD248抗體之多特異性抗體。其他例示性CD248結合分子更詳細地描述於以下部分中。

【0423】在一些實施例中，根據上述實施例中之任一者之抗CD248抗體或抗原結合蛋白可單獨地或組合地併入任何特徵，如下文所描述。

【0424】在一些實施例中，上文所描述之抗體包含具有增強之ADCC之Fc變異體。在一些實施例中，Fc區包含一或多個處於根據EU編號之以下位置的突變：233、234、235、236、237、238、239、240、241、243、244、245、246、247、248、250、253、254、255、256、258、260、262、263、264、265、266、267、268、268、269、270、272、274、276、280、282、283、285、286、288、290、292、293、294、295、296、297、298、299、300、301、303、307、311、312、313、315、317、318、320、322、325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、335、337、338、339、340、342、344、345、

347、355、356、358、359、360、361、362、373、375、376、378、380、382、383、384、386、388、389、390、391、392、396、398、400、401、413、414、415、416、418、419、421、422、424、428、430、433、434、435、436、437、438、439、440、442、444及/或447。在一些實施例中，Fc區包含S239D/I332E、S239D/A330L/I332E、L235V/F243L/R292P/Y300L/P396L或F243L/R292P/Y300L突變。在一些實施例中，Fc區包含S239D/I332E突變。在一些實施例中，Fc區包含S239D/A330L/I332E突變。在一些實施例中，Fc區包含L235V/F243L/R292P/Y300L/P396L突變。在一些實施例中，Fc區包含F243L/R292P/Y300L突變。

【0425】在一些實施例中，上文所描述之抗體包含可活化NK細胞之免疫細胞活化域。免疫活化域可藉由促進免疫細胞活化傳訊或抑制免疫細胞抑制傳訊來活化免疫細胞。

【0426】免疫細胞活化域可結合於及/或調節免疫細胞上之受體。例示性受體包括NKp46、NKp30、NKp44、NKG2C、CD94、KIR2DS1、KIR2DS4、KIR2DS2、KIR2DL4、KIR3DS1、CD160、NKG2D、NKp80、DNAM1、2B4、NTB-A、CRACC、4-1BB、OX40、CRTAM、CD16、LFA1、NKG2A、KIR2DL1、KIR2DL2、KIR2DL3、KIR3DL1、KIR3DL2、LILRB1、KIR2DL5、KLRG1、CD161、SIGLEC7、SIGLEC9、LAIR1、TIGIT、CD96、PD-1、PVRIG、CD122、CD132、CD218a、CD218b、IL12Rb1、IL12Rb2、IL21R、TGFBR1、TGFBR2、TGFBR3、ACVR2A、ACVR2B、ALK4及A2a。

【0427】在一些特定實施例中，免疫細胞活化域結合於NKG2D。

在一些實施例中，免疫細胞活化域來源於NKG2D配位體。在一些實施例中，免疫細胞活化域為MICA、MICB、ULBP1或ULBP2之胞外域或其片段或變異體。在一些實施例中，免疫細胞活化域為MICA之胞外域或其片段或變異體。在一些實施例中，免疫細胞活化域為MICB之胞外域或其片段或變異體。在一些實施例中，免疫細胞活化域為ULBP1之胞外域或其片段或變異體。在一些實施例中，免疫細胞活化域為ULBP2之胞外域或其片段或變異體。

【0428】 在一些實施例中，免疫細胞活化域包含SEQ ID NO: 90之胺基酸序列或其片段。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含與SEQ ID NO: 90至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含SEQ ID NO: 91之胺基酸序列或其片段。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含與SEQ ID NO: 91至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含SEQ ID NO: 92之胺基酸序列或其片段。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含與SEQ ID NO: 92至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含SEQ ID NO: 93之胺基酸序列或其片段。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含與SEQ ID NO: 93至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。

【0429】 在一些實施例中，免疫細胞活化域結合於NKp46。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含結合於NKp46之抗體(包括抗原結合片

段)。在一些實施例中，抗體包含如SEQ ID NO: 87中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 88中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3。可根據熟知編號系統或其組合來判定CDR序列。在一些實施例中，CDR係根據IMGT編號。在一些實施例中，CDR係根據Kabat編號。在一些實施例中，CDR係根據AbM編號。在其他實施例中，CDR係根據Chothia編號。在其他實施例中，CDR係根據接觸編號。在一些實施例中，HCDR1包含SEQ ID NO: 61之胺基酸序列，HCDR2包含SEQ ID NO: 62之胺基酸序列，HCDR3包含SEQ ID NO: 63之胺基酸序列，LCDR1包含SEQ ID NO: 64之胺基酸序列，LCDR2包含SEQ ID NO: 65之胺基酸序列，且LCDR3包含SEQ ID NO: 66之胺基酸序列。在一些實施例中，抗體包含含有SEQ ID NO: 87之胺基酸序列的VH及含有SEQ ID NO: 88之胺基酸序列的VL。

【0430】 在一些實施例中，免疫細胞活化域結合於TGFb。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含TGFb受體II胞外域(TRII)或其片段或變異體。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含SEQ ID NO: 94之胺基酸序列或其片段。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含與SEQ ID NO: 94至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。

【0431】 在一些實施例中，免疫細胞活化域結合於TIGIT。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含結合於TIGIT之抗體(包括抗原結合片段)。在一些實施例中，抗體包含如SEQ ID NO: 265中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 266中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3。可根據熟知編號系統或其組合來判定CDR序列。在一些實施例

中，CDR係根據IMGT編號。在一些實施例中，CDR係根據Kabat編號。在一些實施例中，CDR係根據AbM編號。在其他實施例中，CDR係根據Chothia編號。在其他實施例中，CDR係根據接觸編號。在一些實施例中，HCDR1包含SEQ ID NO: 267之胺基酸序列，HCDR2包含SEQ ID NO: 268之胺基酸序列，HCDR3包含SEQ ID NO: 269之胺基酸序列，LCDR1包含SEQ ID NO: 270之胺基酸序列，LCDR2包含SEQ ID NO: 271之胺基酸序列，且LCDR3包含SEQ ID NO: 272之胺基酸序列。在一些實施例中，抗體包含含有SEQ ID NO: 265之胺基酸序列的VH及含有SEQ ID NO: 266之胺基酸序列的VL。

【0432】 在一些實施例中，免疫細胞活化域結合於PVRIG。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含結合於PVRIG之抗體(包括抗原結合片段)。在一些實施例中，抗體包含如SEQ ID NO: 273中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 274中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3。可根據熟知編號系統或其組合來判定CDR序列。在一些實施例中，CDR係根據IMGT編號。在一些實施例中，CDR係根據Kabat編號。在一些實施例中，CDR係根據AbM編號。在其他實施例中，CDR係根據Chothia編號。在其他實施例中，CDR係根據接觸編號。在一些實施例中，HCDR1包含SEQ ID NO: 275之胺基酸序列，HCDR2包含SEQ ID NO: 276之胺基酸序列，HCDR3包含SEQ ID NO: 277之胺基酸序列，LCDR1包含SEQ ID NO: 278之胺基酸序列，LCDR2包含SEQ ID NO: 279之胺基酸序列，且LCDR3包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列。在一些實施例中，抗體包含含有SEQ ID NO: 273之胺基酸序列的VH及含有SEQ ID NO: 274之胺基酸序列的VL。

【0433】在一些特定實施例中，本文所提供之結合分子如表4中所示。

【0434】在一特定實施例中，本文提供一種結合分子，其包含含有SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的第一鏈及含有SEQ ID NO: 286之胺基酸序列的第二鏈。

【0435】在一特定實施例中，本文提供一種結合分子，其包含含有SEQ ID NO: 287之胺基酸序列的第一鏈及含有SEQ ID NO: 288之胺基酸序列的第二鏈。

結合GPC3之例示性結合分子

【0436】GPC3為HSC上表現之又一例示性抗原。在一些實施例中，靶向本發明結合分子中之HSC之結合域包含下文所描述之抗GPC3抗體或其變異體。

【0437】在一些實施例中，本文所提供之抗GPC3抗體結合於GPC3(例如人類GPC3)，其中解離常數(K_D)為≤ 1 μM、≤ 100 nM、≤ 10 nM、≤ 1 nM、≤ 0.1 nM、≤ 0.01 nM或≤ 0.001 nM (例如10^{-8} M或更小，例如10^{-8} M至10^{-13} M，例如10^{-9} M至10^{-13} M)。量測結合親和力之多種方法為此項技術中已知的，其中任一者可出於本發明之目的使用，包括藉由RIA，例如用所關注之抗體及其抗原之Fab型式進行(Chen等人, 1999, J. Mol Biol 293:865-81)；藉由生物層干涉術(BLI)或表面電漿子共振(SPR)分析利用Octet®，使用例如Octet®Red96系統；或藉由Biacore®，使用例如Biacore®TM-2000或Biacore®TM-3000。「締合速率(on-rate/rate of association/association rate)」或「kon」亦可用上文所描述之相同生物層干涉術(BLI)或表面電漿子共振(SPR)技術，使用例如Octet®Red96、

Biacore®TM-2000或Biacore®TM-3000系統來測定。

【0438】 在一些實施例中，本文所提供之抗GPC3抗體為下文第7部分中所描述之抗體。因此，在一些實施例中，本文所提供之抗體包含SEQ ID NO: 257及258之一或多個CDR序列。可根據熟知編號系統判定CDR序列。在一些實施例中，CDR係根據IMGT編號。在一些實施例中，CDR係根據Kabat編號。在一些實施例中，CDR係根據AbM編號。在其他實施例中，CDR係根據Chothia編號。在其他實施例中，CDR係根據接觸編號。在一些實施例中，抗GPC3抗體為人源化的。在一些實施例中，抗GPC3抗體包含受體人類構架，例如人類免疫球蛋白構架或人類共同構架。

【0439】 在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段包含如SEQ ID NO: 257中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 258中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3。可根據熟知編號系統或其組合來判定CDR序列。在一些實施例中，CDR係根據IMGT編號。在一些實施例中，CDR係根據Kabat編號。在一些實施例中，CDR係根據AbM編號。在其他實施例中，CDR係根據Chothia編號。在其他實施例中，CDR係根據接觸編號。

【0440】 在其他實施例中，本文提供一種結合於GPC3之抗體，其包含：(i) HCDR1，其包含與SEQ ID NO: 259具有至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的胺基酸序列；(ii) HCDR2，其包含與SEQ ID NO: 260具有至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的胺基酸序列；(iii) HCDR3，其包含與SEQ ID

NO: 261具有至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的胺基酸序列；(iv) LCDR1，其包含與SEQ ID NO: 262具有至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的胺基酸序列；(v) LCDR2，其包含與SEQ ID NO: 263具有至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的胺基酸序列；及/或(vi) LCDR3，其包含與SEQ ID NO: 264具有至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的胺基酸序列。在一些實施例中，抗GPC3抗體為人源化的。在一些實施例中，抗GPC3抗體包含受體人類構架，例如人類免疫球蛋白構架或人類共同構架。

【0441】 在一些特定實施例中，在本文所提供之抗體或抗原結合片段中，HCDR1包含SEQ ID NO: 259之胺基酸序列，HCDR2包含SEQ ID NO: 260之胺基酸序列，HCDR3包含SEQ ID NO: 261之胺基酸序列，LCDR1包含SEQ ID NO: 262之胺基酸序列，LCDR2包含SEQ ID NO: 263之胺基酸序列，且LCDR3包含SEQ ID NO: 264之胺基酸序列。

【0442】 在一些實施例中，抗體進一步包含SEQ ID NO: 257及258之一或多個構架區。在一些實施例中，本文所提供之抗體為人源化抗體。

【0443】 在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段包含含有SEQ ID NO: 257之胺基酸序列的VH，及含有SEQ ID NO: 258之胺基酸序列的VL。

【0444】 在某些實施例中，本文所描述之抗體或其抗原結合片段包含相對於本文所提供之任何抗體，例如下文第7部分中所描述之抗體具有一定百分比一致性的胺基酸序列。

【0445】 在一些實施例中，本文所提供之抗體相對於參考序列含有取代(例如保守取代)、插入或缺失，但包含該序列之抗GPC3抗體保留結合於GPC3之能力。在一些實施例中，已在參考胺基酸序列中取代、插入及/或缺失總共1至10個胺基酸。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在CDR外部區域中(亦即在FR中)。視情況，本文所提供之抗GPC3抗體包括參考序列之轉譯後修飾。

【0446】 在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段包含與SEQ ID NO: 257之胺基酸序列具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列一致性的VH域，及與SEQ ID NO: 258之胺基酸序列具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列一致性的VL域，且抗體或抗原結合片段結合於GPC3。

【0447】 在一些實施例中，可例如藉由組合丙胺酸掃描定位功能性抗原決定基，以鑑別GPC3蛋白質中與本文所提供之抗GPC3抗體相互作用所必需的胺基酸。在一些實施例中，結合至GPC3之抗GPC3抗體的構形及晶體結構可用於鑑別抗原決定基。在一些實施例中，本發明提供一種與本文所提供之抗GPC3抗體中之任一者特異性結合於相同抗原決定基的抗體。舉例而言，在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段與包

含含有SEQ ID NO: 257之胺基酸序列的VH及含有SEQ ID NO: 258之胺基酸序列的VL之抗GPC3抗體結合於相同抗原決定基。

【0448】在一些實施例中，本文提供一種抗GPC3抗體或其抗原結合片段，其與本文所描述之抗GPC3抗體中之任一者競爭性地特異性結合於GPC3。在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段與包含含有SEQ ID NO: 257之胺基酸序列的VH及含有SEQ ID NO: 258之胺基酸序列的VL之抗GPC3抗體競爭性地特異性結合於GPC3。

【0449】在一些實施例中，本文提供一種包含上文所描述之抗GPC3抗體中之任一者的GPC3結合蛋白。在一些實施例中，GPC3結合蛋白為單株抗體，包括小鼠、嵌合、人源化或人類抗體。在一些實施例中，抗GPC3抗體為抗體片段，例如scFv。在一些實施例中，GPC3結合蛋白為包含本文所提供之抗GPC3抗體之融合蛋白。在其他實施例中，GPC3結合蛋白為包含本文所提供之抗GPC3抗體之多特異性抗體。其他例示性GPC3結合分子更詳細地描述於以下部分中。

【0450】在一些實施例中，根據上述實施例中之任一者之抗GPC3抗體或抗原結合蛋白可單獨或組合地併入任何特徵，如下文所描述。

【0451】在一些實施例中，上文所描述之抗體包含具有增強之ADCC之Fc變異體。在一些實施例中，Fc區包含一或多個處於根據EU編號之以下位置的突變：233、234、235、236、237、238、239、240、241、243、244、245、246、247、248、250、253、254、255、256、258、260、262、263、264、265、266、267、268、268、269、270、272、274、276、280、282、283、285、286、288、290、292、293、294、295、296、297、298、299、300、301、303、307、311、312、

313、315、317、318、320、322、325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、335、337、338、339、340、342、344、345、347、355、356、358、359、360、361、362、373、375、376、378、380、382、383、384、386、388、389、390、391、392、396、398、400、401、413、414、415、416、418、419、421、422、424、428、430、433、434、435、436、437、438、439、440、442、444及/或447。在一些實施例中，Fc區包含S239D/I332E、S239D/A330L/I332E、L235V/F243L/R292P/Y300L/P396L或F243L/R292P/Y300L突變。在一些實施例中，Fc區包含S239D/I332E突變。在一些實施例中，Fc區包含S239D/A330L/I332E突變。在一些實施例中，Fc區包含L235V/F243L/R292P/Y300L/P396L突變。在一些實施例中，Fc區包含F243L/R292P/Y300L突變。

【0452】在一些實施例中，上文所描述之抗體包含可活化NK細胞之免疫細胞活化域。免疫活化域可藉由促進免疫細胞活化傳訊或抑制免疫細胞抑制傳訊來活化免疫細胞。

【0453】免疫細胞活化域可結合於及/或調節免疫細胞上之受體。例示性受體包括NKp46、NKp30、NKp44、NKG2C、CD94、KIR2DS1、KIR2DS4、KIR2DS2、KIR2DL4、KIR3DS1、CD160、NKG2D、NKp80、DNAM1、2B4、NTB-A、CRACC、4-1BB、OX40、CRTAM、CD16、LFA1、NKG2A、KIR2DL1、KIR2DL2、KIR2DL3、KIR3DL1、KIR3DL2、LILRB1、KIR2DL5、KLRG1、CD161、SIGLEC7、SIGLEC9、LAIR1、TIGIT、CD96、PD-1、PVRIG、CD122、CD132、CD218a、CD218b、IL12Rb1、IL12Rb2、IL21R、

TGFBR1、TGFBR2、TGFBR3、ACVR2A、ACVR2B、ALK4及A2a。

【0454】在一些特定實施例中，免疫細胞活化域結合於NKG2D。在一些實施例中，免疫細胞活化域來源於NKG2D配位體。在一些實施例中，免疫細胞活化域為MICA、MICB、ULBP1或ULBP2之胞外域或其片段或變異體。在一些實施例中，免疫細胞活化域為MICA之胞外域或其片段或變異體。在一些實施例中，免疫細胞活化域為MICB之胞外域或其片段或變異體。在一些實施例中，免疫細胞活化域為ULBP1之胞外域或其片段或變異體。在一些實施例中，免疫細胞活化域為ULBP2之胞外域或其片段或變異體。

【0455】在一些實施例中，免疫細胞活化域包含SEQ ID NO: 90之胺基酸序列或其片段。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含與SEQ ID NO: 90至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含SEQ ID NO: 91之胺基酸序列或其片段。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含與SEQ ID NO: 91至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含SEQ ID NO: 92之胺基酸序列或其片段。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含與SEQ ID NO: 92至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含SEQ ID NO: 93之胺基酸序列或其片段。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含與SEQ ID NO: 93至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。

【0456】 在一些實施例中，免疫細胞活化域結合於NKp46。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含結合於NKp46之抗體(包括抗原結合片段)。在一些實施例中，抗體包含如SEQ ID NO: 87中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 88中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3。可根據熟知編號系統或其組合來判定CDR序列。在一些實施例中，CDR係根據IMGT編號。在一些實施例中，CDR係根據Kabat編號。在一些實施例中，CDR係根據AbM編號。在其他實施例中，CDR係根據Chothia編號。在其他實施例中，CDR係根據接觸編號。在一些實施例中，HCDR1包含SEQ ID NO: 61之胺基酸序列，HCDR2包含SEQ ID NO: 62之胺基酸序列，HCDR3包含SEQ ID NO: 63之胺基酸序列，LCDR1包含SEQ ID NO: 64之胺基酸序列，LCDR2包含SEQ ID NO: 65之胺基酸序列，且LCDR3包含SEQ ID NO: 66之胺基酸序列。在一些實施例中，抗體包含含有SEQ ID NO: 87之胺基酸序列的VH及含有SEQ ID NO: 88之胺基酸序列的VL。

【0457】 在一些實施例中，免疫細胞活化域結合於TGFb。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含TGFb受體II胞外域(TRII)或其片段或變異體。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含SEQ ID NO: 94之胺基酸序列或其片段。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含與SEQ ID NO: 94至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。

【0458】 在一些實施例中，免疫細胞活化域結合於TIGIT。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含結合於TIGIT之抗體(包括抗原結合片段)。在一些實施例中，抗體包含如SEQ ID NO: 265中所闡述之HCDR1、

HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 266中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3。可根據熟知編號系統或其組合來判定CDR序列。在一些實施例中，CDR係根據IMGT編號。在一些實施例中，CDR係根據Kabat編號。在一些實施例中，CDR係根據AbM編號。在其他實施例中，CDR係根據Chothia編號。在其他實施例中，CDR係根據接觸編號。在一些實施例中，HCDR1包含SEQ ID NO: 267之胺基酸序列，HCDR2包含SEQ ID NO: 268之胺基酸序列，HCDR3包含SEQ ID NO: 269之胺基酸序列，LCDR1包含SEQ ID NO: 270之胺基酸序列，LCDR2包含SEQ ID NO: 271之胺基酸序列，且LCDR3包含SEQ ID NO: 272之胺基酸序列。在一些實施例中，抗體包含含有SEQ ID NO: 265之胺基酸序列的VH及含有SEQ ID NO: 266之胺基酸序列的VL。

【0459】 在一些實施例中，免疫細胞活化域結合於PVRIG。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含結合於PVRIG之抗體(包括抗原結合片段)。在一些實施例中，抗體包含如SEQ ID NO: 273中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 274中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3。可根據熟知編號系統或其組合來判定CDR序列。在一些實施例中，CDR係根據IMGT編號。在一些實施例中，CDR係根據Kabat編號。在一些實施例中，CDR係根據AbM編號。在其他實施例中，CDR係根據Chothia編號。在其他實施例中，CDR係根據接觸編號。在一些實施例中，HCDR1包含SEQ ID NO: 275之胺基酸序列，HCDR2包含SEQ ID NO: 276之胺基酸序列，HCDR3包含SEQ ID NO: 277之胺基酸序列，LCDR1包含SEQ ID NO: 278之胺基酸序列，LCDR2包含SEQ ID NO: 279之胺基酸序列，且LCDR3包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列。在一些實

施例中，抗體包含含有SEQ ID NO: 273之胺基酸序列的VH及含有SEQ ID NO: 274之胺基酸序列的VL。

【0460】 在一些特定實施例中，本文所提供之結合分子如表4中所示。

【0461】 在一特定實施例中，本文提供一種結合分子，其包含含有SEQ ID NO: 289之胺基酸序列的第一鏈及含有SEQ ID NO: 290之胺基酸序列的第二鏈。

結合NKG2D配位體之例示性結合分子

【0462】 在某些實施例中，結合於HSC抗原自身之結合域不為抗體或來源於抗體。在一些實施例中，結合於HSC抗原之結合域來源於與HSC上之細胞表面抗原結合之天然配位體或受體。舉例而言，在一些實施例中，HSC上表現之抗原為NKG2D配位體，諸如MICA、MICB、ULBP1或ULBP2。在一些實施例中，本發明結合分子中之結合域包含NKG2D胞外域或其片段或變異體。在一些實施例中，結合域包含SEQ ID NO: 89之胺基酸序列或其片段。在一些實施例中，結合域包含與SEQ ID NO: 89至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。

【0463】 在一些實施例中，結合域與具有增強之ADCC的Fc變異體融合(直接或經由肽連接子)。在一些實施例中，Fc區包含一或多個處於根據EU編號之以下位置的突變：233、234、235、236、237、238、239、240、241、243、244、245、246、247、248、250、253、254、255、256、258、260、262、263、264、265、266、267、268、268、269、270、272、274、276、280、282、283、285、286、288、290、292、

293、294、295、296、297、298、299、300、301、303、307、311、312、313、315、317、318、320、322、325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、335、337、338、339、340、342、344、345、347、355、356、358、359、360、361、362、373、375、376、378、380、382、383、384、386、388、389、390、391、392、396、398、400、401、413、414、415、416、418、419、421、422、424、428、430、433、434、435、436、437、438、439、440、442、444及/或447。在一些實施例中，Fc區包含S239D/I332E、S239D/A330L/I332E、L235V/F243L/R292P/Y300L/P396L或F243L/R292P/Y300L突變。在一些實施例中，Fc區包含S239D/I332E突變。在一些實施例中，Fc區包含S239D/A330L/I332E突變。在一些實施例中，Fc區包含L235V/F243L/R292P/Y300L/P396L突變。在一些實施例中，Fc區包含F243L/R292P/Y300L突變。

【0464】在一些實施例中，上文所描述之結合分子包含可活化NK細胞之免疫細胞活化域。免疫活化域可藉由促進免疫細胞活化傳訊或抑制免疫細胞抑制傳訊來活化免疫細胞。

【0465】免疫細胞活化域可結合於及/或調節免疫細胞上之受體。例示性受體包括NKp46、NKp30、NKp44、NKG2C、CD94、KIR2DS1、KIR2DS4、KIR2DS2、KIR2DL4、KIR3DS1、CD160、NKG2D、NKp80、DNAM1、2B4、NTB-A、CRACC、4-1BB、OX40、CRTAM、CD16、LFA1、NKG2A、KIR2DL1、KIR2DL2、KIR2DL3、KIR3DL1、KIR3DL2、LILRB1、KIR2DL5、KLRG1、CD161、SIGLEC7、SIGLEC9、LAIR1、TIGIT、CD96、PD-1、PVRIG、

CD122、CD132、CD218a、CD218b、IL12Rb1、IL12Rb2、IL21R、TGFBR1、TGFBR2、TGFBR3、ACVR2A、ACVR2B、ALK4及A2a。

【0466】在一些特定實施例中，免疫細胞活化域結合於NKG2D。在一些實施例中，免疫細胞活化域來源於NKG2D配位體。在一些實施例中，免疫細胞活化域為MICA、MICB、ULBP1或ULBP2之胞外域或其片段或變異體。在一些實施例中，免疫細胞活化域為MICA之胞外域或其片段或變異體。在一些實施例中，免疫細胞活化域為MICB之胞外域或其片段或變異體。在一些實施例中，免疫細胞活化域為ULBP1之胞外域或其片段或變異體。在一些實施例中，免疫細胞活化域為ULBP2之胞外域或其片段或變異體。

【0467】在一些實施例中，免疫細胞活化域包含SEQ ID NO: 90之胺基酸序列或其片段。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含與SEQ ID NO: 90至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含SEQ ID NO: 91之胺基酸序列或其片段。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含與SEQ ID NO: 91至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含SEQ ID NO: 92之胺基酸序列或其片段。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含與SEQ ID NO: 92至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含SEQ ID NO: 93之胺基酸序列或其片段。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含與SEQ ID NO: 93至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、

93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。

【0468】 在一些實施例中，免疫細胞活化域結合於NKp46。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含結合於NKp46之抗體(包括抗原結合片段)。在一些實施例中，抗體包含如SEQ ID NO: 87中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 88中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3。可根據熟知編號系統或其組合來判定CDR序列。在一些實施例中，CDR係根據IMGT編號。在一些實施例中，CDR係根據Kabat編號。在一些實施例中，CDR係根據AbM編號。在其他實施例中，CDR係根據Chothia編號。在其他實施例中，CDR係根據接觸編號。在一些實施例中，HCDR1包含SEQ ID NO: 61之胺基酸序列，HCDR2包含SEQ ID NO: 62之胺基酸序列，HCDR3包含SEQ ID NO: 63之胺基酸序列，LCDR1包含SEQ ID NO: 64之胺基酸序列，LCDR2包含SEQ ID NO: 65之胺基酸序列，且LCDR3包含SEQ ID NO: 66之胺基酸序列。在一些實施例中，抗體包含含有SEQ ID NO: 87之胺基酸序列的VH及含有SEQ ID NO: 88之胺基酸序列的VL。

【0469】 在一些實施例中，免疫細胞活化域結合於TGFb。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含TGFb受體II胞外域(TRII)或其片段或變異體。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含SEQ ID NO: 94之胺基酸序列或其片段。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含與SEQ ID NO: 94至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。

【0470】 在一些實施例中，免疫細胞活化域結合於TIGIT。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含結合於TIGIT之抗體(包括抗原結合片

段)。在一些實施例中，抗體包含如SEQ ID NO: 265中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 266中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3。可根據熟知編號系統或其組合來判定CDR序列。在一些實施例中，CDR係根據IMGT編號。在一些實施例中，CDR係根據Kabat編號。在一些實施例中，CDR係根據AbM編號。在其他實施例中，CDR係根據Chothia編號。在其他實施例中，CDR係根據接觸編號。在一些實施例中，HCDR1包含SEQ ID NO: 267之胺基酸序列，HCDR2包含SEQ ID NO: 268之胺基酸序列，HCDR3包含SEQ ID NO: 269之胺基酸序列，LCDR1包含SEQ ID NO: 270之胺基酸序列，LCDR2包含SEQ ID NO: 271之胺基酸序列，且LCDR3包含SEQ ID NO: 272之胺基酸序列。在一些實施例中，抗體包含含有SEQ ID NO: 265之胺基酸序列的VH及含有SEQ ID NO: 266之胺基酸序列的VL。

【0471】 在一些實施例中，免疫細胞活化域結合於PVRIG。在一些實施例中，免疫細胞活化域包含結合於PVRIG之抗體(包括抗原結合片段)。在一些實施例中，抗體包含如SEQ ID NO: 273中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 274中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3。可根據熟知編號系統或其組合來判定CDR序列。在一些實施例中，CDR係根據IMGT編號。在一些實施例中，CDR係根據Kabat編號。在一些實施例中，CDR係根據AbM編號。在其他實施例中，CDR係根據Chothia編號。在其他實施例中，CDR係根據接觸編號。在一些實施例中，HCDR1包含SEQ ID NO: 275之胺基酸序列，HCDR2包含SEQ ID NO: 276之胺基酸序列，HCDR3包含SEQ ID NO: 277之胺基酸序列，LCDR1包含SEQ ID NO: 278之胺基酸序列，LCDR2包含SEQ ID NO: 279

之胺基酸序列，且LCDR3包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列。在一些實施例中，抗體包含含有SEQ ID NO: 273之胺基酸序列的VH及含有SEQ ID NO: 274之胺基酸序列的VL。

【0472】 在一些特定實施例中，本文所提供之結合分子如表4中所示。

【0473】 在一特定實施例中，本文提供一種包含SEQ ID NO: 138之胺基酸序列之結合分子。在一特定實施例中，本文提供一種包含SEQ ID NO: 139之胺基酸序列之結合分子。在一特定實施例中，本文提供一種包含SEQ ID NO: 140之胺基酸序列之結合分子。在一特定實施例中，本文提供一種包含SEQ ID NO: 141之胺基酸序列之結合分子。在一特定實施例中，本文提供一種包含SEQ ID NO: 142之胺基酸序列之結合分子。

【0474】 在一特定實施例中，本文提供一種結合分子，其包含含有SEQ ID NO: 297之胺基酸序列的第一鏈、含有SEQ ID NO: 298之胺基酸序列的第二鏈及含有SEQ ID NO: 299之胺基酸序列的第三鏈。

人源化抗體

【0475】 本文所描述之抗體包括人源化抗體。人源化抗體，諸如本文所揭示之人源化抗體可使用此項技術中已知之多種技術產生，包括但不限於CDR移植(歐洲專利第EP 239,400號；國際公開案第WO 91/09967號；及美國專利第5,225,539號、第5,530,101號及第5,585,089號)、鑲飾或表面重塑(歐洲專利第EP 592,106號及第EP 519,596號；Padlan, Molecular Immunology 28(4/5):489-498 (1991)；Studnicka等人, Protein Engineering 7(6):805-814 (1994)；及Roguska等人, PNAS 91:969-973 (1994))、鏈改組(美國專利第5,565,332號)及例如以下中所揭示之技術：

美國專利第6,407,213號、美國專利第5,766,886號、WO 9317105、Tan等人, J. Immunol. 169:1119 25 (2002)、Caldas等人, Protein Eng. 13(5):353-60 (2000)、Morea等人, Methods 20(3):267 79 (2000)、Baca等人, J. Biol. Chem. 272(16):10678-84 (1997)、Roguska等人, Protein Eng. 9(10):895 904 (1996)、Couto等人, Cancer Res. 55 (23增刊):5973s- 5977s (1995)、Couto 等人, Cancer Res. 55(8):1717-22 (1995)、Sandhu JS, Gene 150(2):409-10 (1994) 及 Pedersen 等人, J. Mol. Biol. 235(3):959-73 (1994)。亦參見美國專利公開案第US 2005/0042664 A1號(2005年2月24日)，其各自以全文引用之方式併入本文中。

【0476】 用於人源化非人類抗體之多種方法為此項技術中已知的。舉例而言，人源化抗體中可引入一或多個來自非人類來源之胺基酸殘基。此等非人類胺基酸殘基通常稱為「輸入」殘基，其通常取自「輸入」可變域。人源化可例如遵循Jones等人, Nature 321:522-25 (1986)；Riechmann等人, Nature 332:323-27 (1988)；及Verhoeyen等人, Science 239:1534-36 (1988))之方法，藉由用高變區序列取代人類抗體之對應序列來進行。在一特定實施例中，本文所提供之抗體之人源化如下文第6部分中所描述進行。

【0477】 在一些情況下，人源化抗體係藉由CDR移植構築，其中將親本非人類抗體之CDR之胺基酸序列移植至人類抗體構架上。舉例而言，Padlan等人判定CDR中僅約三分之一的殘基實際上接觸抗原，且將此等殘基稱為「特異性決定殘基」或SDR (Padlan等人, FASEB J. 9:133-39 (1995))。在SDR移植技術中，僅將SDR殘基移植至人類抗體構架上(參見例如Kashmiri等人, Methods 36:25-34 (2005))。

【0478】 用於製造人源化抗體之人類可變域的選擇可能對於降低抗原性而言重要。舉例而言，根據所謂的「最佳擬合」方法，非人類抗體之可變域的序列係針對已知人類可變域序列之整個文庫篩選。可選擇最接近非人類抗體之人類序列作為人源化抗體之人類構架(Sims等人, J. Immunol. 151:2296-308 (1993)；及Chothia等人, J. Mol. Biol. 196:901-17 (1987))。另一方法使用來源於輕鏈或重鏈之特定子組的所有人類抗體之共有序列的特定構架。相同構架可用於若干不同人源化抗體(Carter等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:4285-89 (1992)；及Presta等人, J. Immunol. 151:2623-32 (1993))。在一些情況下，構架來源於最豐富的人類子類別(V_L6子組I (V_L6I)及V_H子組III (V_HIII))之共有序列。在另一方法中，使用人類生殖系基因作為構架區之來源。

【0479】 在基於CDR之比較之替代性範例(稱為超人源化)中，FR同源性為無關的。該方法由比較非人類序列與功能性人類生殖系基因組庫組成。接著選擇編碼與鼠類序列相同或緊密相關之典型結構的彼等基因。接著，在與非人類抗體共有典型結構之基因內，選擇在CDR內具有最高同源性之基因作為FR供體。最後，將非人類CDR移植至此等FR上(參見例如Tan等人, J. Immunol. 169:1119-25 (2002))。

【0480】 通常進一步需要抗體經人源化以保持其對抗原的親和力及其他有利生物特性。為了達成此目標，根據一種方法，人源化抗體係藉由一種使用親本及人源化序列的三維模型分析親本序列及各種概念性人源化產物的方法製備。三維免疫球蛋白模型通常可獲得，且為熟習此項技術者所熟悉。可利用說明且顯示所選候選免疫球蛋白序列的可能三維構形結構之電腦程式。此等電腦程式包括例如WAM (Whitelegg及Rees, Protein

Eng. 13:819-24 (2002))、Modeller (Sali及Blundell, J. Mol. Biol. 234:779-815 (1993))及Swiss PDB Viewer (Guex及Peitsch, Electrophoresis 18:2714-23 (1997))。檢測此等顯示准許分析殘基在候選免疫球蛋白序列之功能中之可能作用，例如分析影響候選免疫球蛋白結合其抗原之能力的殘基。以此方式，可選擇FR殘基且與接受者及輸入序列組合，使得達成所需抗體特徵，諸如對目標抗原之親和力增加。一般而言，高變區殘基直接且最實質性涉及影響抗原結合。

【0481】用於抗體人源化之另一方法係基於稱為人類鏈帶含量(Human String Content；HSC)之抗體人源化量度。此方法比較小鼠序列與人類生殖系基因之組庫且對差異進行評分作為HSC。接著藉由最大化目標序列之HSC而非使用總體一致性量測來使目標序列發生人源化，以產生多種不同人源化變異體(Lazar等人, Mol. Immunol. 44:1986-98 (2007))。

【0482】除上文所描述之方法以外，可使用經驗方法來產生及選擇人源化抗體。此等方法包括基於使用富集技術或高輸送量篩選技術產生人源化變異體之大型文庫及選擇最佳純系的彼等方法。抗體變異體可自噬菌體、核糖體及酵母呈現文庫分離以及藉由細菌群落篩選分離(參見例如Hoogenboom, Nat. Biotechnol. 23:1105-16 (2005)；Dufner等人, Trends Biotechnol. 24:523-29 (2006)；Feldhaus等人, Nat. Biotechnol. 21:163-70 (2003)；及Schlapschy等人, Protein Eng. Des. Sel. 17:847-60 (2004))。

【0483】在FR文庫方法中，在FR中之特定位置引入殘基變異體之集合，隨後篩選文庫以選擇最佳支援所移植CDR之FR。待取代之殘基可包括鑑別為潛在促成CDR結構之「游標(Vernier)」殘基中的一些或全部(參見例如Foote及Winter, J. Mol. Biol. 224:487-99 (1992))，或來自Baca

等人J. Biol. Chem. 272:10678-84 (1997)所鑑別之一組更有限的目標殘基。

【0484】 在FR改組中，將整個FR與非人類CDR組合，而非產生所選殘基變異體之組合文庫(參見例如Dall'Acqua等人, Methods 36:43-60 (2005))。可使用單步FR改組方法。已顯示此類方法為高效的，因為所得抗體展現改良之生物化學及物理化學特性，包括增強之表現、增加之親和力及熱穩定性(參見例如Damschroder等人, Mol. Immunol. 44:3049-60 (2007))。

【0485】 「人源化(humaneering)」方法係基於基本最小特異性決定子(minimum specificity determinant；MSD)之實驗鑑別且係基於非人類片段依序置換至人類FR之文庫中且評定結合。此方法通常引起抗原決定基滯留及自具有不同人類V區段CDR之多個子類別鑑別抗體。

【0486】 「人類工程改造」方法涉及藉由對抗體之胺基酸序列作出特定改變來更改非人類抗體或抗體片段，以便產生在人體中具有降低之免疫原性的經修飾抗體，其仍保留原始非人類抗體之所需結合特性。一般而言，該技術涉及將非人類抗體之胺基酸殘基分類為「低風險」、「中等風險」或「高風險」殘基。使用整體風險/獎勵計算進行分類，該整體風險/獎勵計算評估針對取代將影響所得抗體之摺疊的風險進行特定取代(例如針對人類中之免疫原性)的預測益處。非人類抗體序列之既定位置(例如低風險或中等風險)處待取代之特定人類胺基酸殘基可藉由比對來自非人類抗體之可變區的胺基酸序列與特定或共同人類抗體序列之對應區來選擇。根據比對，非人類序列中低風險或中等風險位置處之胺基酸殘基可取代人類抗體序列中之對應殘基。用於製造人類工程改造蛋白質之技術更詳細地

描述於Studnicka等人, Protein Engineering 7:805-14 (1994)；美國專利第5,766,886號；第5,770,196號；第5,821,123號；及第5,869,619號；以及PCT公開案WO 93/11794中。

【0487】 複合人類抗體可使用例如Composite Human Antibody™技術(Antitope Ltd., Cambridge, United Kingdom)來產生。為產生複合人類抗體，以避免T細胞抗原決定基的方式由多個人類抗體可變區序列之片段設計可變區序列，藉此使所得抗體之免疫原性最小化。

【0488】 去免疫型抗體(deimmunized antibody)為其中T細胞抗原決定基已移除之抗體。已描述用於製造去免疫型抗體之方法。參見例如Jones等人, Methods Mol Biol. 525:405-23 (2009), xiv及De Groot等人, Cell. Immunol. 244:148-153(2006)。去免疫型抗體包含T細胞抗原決定基耗竭之可變區及人類恆定區。簡言之，抗體之可變區經選殖且T細胞抗原決定基隨後藉由在T細胞增殖分析中測試來源於該抗體之可變區的重疊肽來鑑別。經由電腦模擬方法(*in silico* method)鑑別T細胞抗原決定基以鑑別結合於人類II類MHC之肽。在可變區中引入突變以消除與人類II類MHC之結合。突變可變區接著用於產生去免疫型抗體。

抗體變異體

【0489】 在一些實施例中，涵蓋本文所描述之抗體之胺基酸序列修飾。舉例而言，可能需要最佳化抗體之結合親和力及/或其他生物特性，包括但不限於特異性、熱穩定性、表現量、糖基化、降低之免疫原性或溶解度。因此，除本文所描述之抗體以外，經考慮可製備本文所描述之抗體之變異體。舉例而言，抗體變異體可藉由將適當核苷酸變化引入至編碼DNA中及/或藉由合成所需抗體或多肽來製備。熟習此項技術者瞭解，胺

基酸變化可改變抗體之轉譯後製程。

【0490】 在一些實施例中，本文所提供之抗體係例如藉由使任何類型之分子共價連接至抗體來化學修飾。抗體衍生物可包括已例如藉由糖基化、乙醯化、聚乙二醇化、磷酸化、醯胺化、藉由已知的保護/封端基團衍生化、蛋白水解裂解、與細胞配位體或其他蛋白質鍵聯或與一或多個免疫球蛋白域(例如Fc或Fc之一部分)結合來化學修飾的抗體。多種化學修飾中之任一者可藉由已知技術進行，包括但不限於特異性化學裂解、乙醯化、甲醯化、衣黴素(tunicamycin)之代謝合成等。另外，抗體可含有一或多個非經典胺基酸。

【0491】 在一些實施例中，改變本文所提供之抗體以增加或降低抗體糖基化之程度。向抗體中添加糖基化位點或使抗體缺失糖基化位點可藉由改變胺基酸序列以使得產生或移除一或多個糖基化位點來適宜地實現。

【0492】 當本文所提供之抗體與Fc區融合時，可改變連接於其上之碳水化合物。由哺乳動物細胞產生之原生抗體通常包含分支鏈雙觸角寡醣，其通常藉由N鍵聯連接至Fc區之CH2域的Asn297。參見例如Wright等人*TIBTECH* 15:26-32 (1997)。寡醣可包括各種碳水化合物，例如甘露糖、N-乙醯基葡糖胺(GlcNAc)、半乳糖及唾液酸，以及連接至雙觸角寡醣結構之「主幹」中之GlcNAc的岩藻糖。在一些實施例中，可對本文所提供之結合分子中之寡醣進行修飾以便產生具有某些改良特性之變異體。

【0493】 在其他實施例中，當本文所提供之抗體與Fc區融合時，本文所提供之抗體變異體可具有缺乏連接(直接地或間接地)至該Fc區之岩藻糖的碳水化合物結構。舉例而言，此類抗體中之岩藻糖之量可為1%至80%、1%至65%、5%至65%，或20%至40%。岩藻糖之量係藉由相對於

經MALDI-TOF質譜量測之連接至Asn 297之所有醣結構(例如複合、雜合及高甘露糖結構)的總和，計算糖鏈內Asn297處之岩藻糖之平均量來判定，如例如WO 2008/077546中所描述。Asn297係指位於Fc區中約位置297處之天冬醯胺殘基(Fc區殘基之EU編號)；然而，歸因於抗體之微小序列變化，Asn297亦可位於位置297之上游或下游約±3個胺基酸處，亦即位於位置294與300之間。此類岩藻糖基化變異體可具有改良之ADCC功能。參見例如美國專利公開案第US 2003/0157108號及第US 2004/0093621號。與「去岩藻糖基化(defucosylated)」或「岩藻糖缺乏」抗體變異體有關之公開案的實例包括：US 2003/0157108；WO 2000/61739；WO 2001/29246；US 2003/0115614；US 2002/0164328；US 2004/0093621；US 2004/0132140；US 2004/0110704；US 2004/0110282；US 2004/0109865；WO 2003/085119；WO 2003/084570；WO 2005/035586；WO 2005/035778；WO2005/053742；WO2002/031140；Okazaki 等人 *J. Mol. Biol.* 336:1239-1249 (2004)；Yamane-Ohnuki等人*Biotech. Bioeng.* 87: 614 (2004)。能夠產生去岩藻糖基化抗體之細胞株的實例包括缺乏蛋白質岩藻糖基化之Lec13 CHO細胞(Ripka等人*Arch. Biochem. Biophys.* 249:533-545 (1986)；美國專利申請案第US 2003/0157108號；及WO 2004/056312)及基因剔除細胞株，諸如α-1,6-岩藻糖基轉移酶基因*FUT8*基因剔除CHO細胞(參見例如Yamane-Ohnuki等人*Biotech. Bioeng.* 87: 614 (2004)；Kanda, Y.等人, *Biotechnol. Bioeng.*, 94(4):680-688 (2006)；及WO2003/085107)。

【0494】 包含本文所提供之抗體之結合分子進一步具備平分寡醣，

例如其中連接至Fc區的雙觸寡醣藉由GlcNAc平分。此類變異體可具有降低之岩藻糖基化及/或改良之ADCC功能。此類變異體之實例描述於例如WO 2003/011878 (Jean-Mairet等人)；美國專利第6,602,684號(Umana等人)；及US 2005/0123546 (Umana等人)中。亦提供其中寡醣中之至少一個半乳糖殘基與Fc區連接之變異體。此類變異體可具有改良之CDC功能。此類變異體描述於例如WO 1997/30087；WO 1998/58964；及WO 1999/22764中。

【0495】 半衰期延長且與負責將母體IgG轉移至胎兒之新生兒Fc受體(FcRn) (Guyer等人, *J. Immunol.* 117:587 (1976)及Kim等人, *J. Immunol.* 24:249 (1994))之結合改良的結合分子描述於US2005/0014934A1 (Hinton等人)中。彼等分子包含其中具有一或多個取代之Fc區，該等取代改良Fc區與FcRn之結合。此類Fc變異體包括在以下Fc區殘基中之一或多者處具有取代之彼等變異體：238、256、265、272、286、303、305、307、311、312、317、340、356、360、362、376、378、380、382、413、424或434，例如Fc區殘基434之取代(美國專利第7,371,826號)。關於Fc區變異體之其他實例，亦參見Duncan及Winter, *Nature* 322:738-40 (1988)；美國專利第5,648,260號；美國專利第5,624,821號；及WO 94/29351。

【0496】 在一些實施例中，可能需要產生半胱胺酸工程改造之抗體，其中抗體之一或多個殘基經半胱胺酸殘基取代。在一些實施例中，經取代之殘基在抗體之可進入位點處出現。藉由用半胱胺酸取代彼等殘基，反應性硫醇基藉此定位於抗體之可進入位點且可用於使抗體與其他部分(諸如藥物部分或連接子-藥物部分)結合，以產生如本文中進一步描述之

免疫結合物。

【0497】 變異可為與原始抗體或多肽相比，導致胺基酸序列改變的編碼抗體或多肽之一或多個密碼子之取代、缺失或插入。用於取代型突變誘發之所關注位點包括CDR及FR。

【0498】 胺基酸取代可為一個胺基酸經具有類似結構及/或化學特性之另一胺基酸置換(諸如白胺酸經絲胺酸置換)的結果，例如保守性胺基酸置換。熟習此項技術者已知的標準技術可用於將突變引入編碼本文所提供之分子的核苷酸序列中，包括例如引起胺基酸取代的定點突變誘發及PCR介導之突變誘發。插入或缺失可視情況在約1至5個胺基酸之範圍內。在某些實施例中，相對於原始分子，取代、缺失或插入包括少於25個胺基酸取代、少於20個胺基酸取代、少於15個胺基酸取代、少於10個胺基酸取代、少於5個胺基酸取代、少於4個胺基酸取代、少於3個胺基酸取代或少於2個胺基酸取代。在一特定實施例中，取代為在一或多個所預測之非必需胺基酸殘基處產生的保守性胺基酸取代。所允許之變異可藉由在序列中系統地進行胺基酸之插入、缺失或取代且測試所得變異體的親本抗體所展現之活性來判定。

【0499】 胺基酸序列插入包括長度在一個殘基至含有多個殘基之多肽之範圍內的胺基端及/或羧基端融合，以及單一或多個胺基酸殘基之序列內插入。末端插入之實例包括具有N端甲硫胺醯基殘基之抗體。

【0500】 本發明包括藉由保守性胺基酸取代產生之抗體。在一保守性胺基酸取代中，胺基酸殘基經具有含有類似電荷之側鏈的胺基酸殘基置換。如上文所描述，具有含有類似電荷之側鏈的胺基酸殘基家族已在此項技術中定義。此等家族包括具有鹼性側鏈(例如，離胺酸、精胺酸、組胺

酸)、酸性側鏈(例如，天冬胺酸、麩胺酸)、不帶電極性側鏈(例如，甘胺酸、天冬醯胺、麩醯胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、酪胺酸、半胱胺酸)、非極性側鏈(例如，丙胺酸、纈胺酸、白胺酸、異白胺酸、脯胺酸、苯丙胺酸、甲硫胺酸、色胺酸)、β分支鏈側鏈(例如，蘇胺酸、纈胺酸、異白胺酸)及芳族側鏈(例如，酪胺酸、苯丙胺酸、色胺酸、組胺酸)之胺基酸。替代地，突變可沿著編碼序列之全部或一部分隨機引入，諸如藉由飽和突變誘發，且可根據生物活性篩選所得突變體以鑑別保持活性的突變體。突變誘發之後，可表現經編碼蛋白質且可測定蛋白質之活性。可進行保守(例如在具有類似特性及/或側鏈之胺基酸組內)取代，以便維持或不顯著改變特性。例示性取代展示於下表中。

原始殘基	例示性取代	原始殘基	例示性取代
Ala (A)	Val; Leu; Ile	Leu (L)	正白胺酸; Ile; Val; Met; Ala; Phe
Arg (R)	Lys; Gln; Asn	Lys (K)	Arg; Gln; Asn
Asn (N)	Gln; His; Asp, Lys; Arg	Met (M)	Leu; Phe; Ile
Asp (D)	Glu; Asn	Phe (F)	Trp; Leu; Val; Ile; Ala; Tyr
Cys (C)	Ser; Ala	Pro (P)	Ala
Gln (Q)	Asn; Glu	Ser (S)	Thr
Glu (E)	Asp; Gln	Thr (T)	Val; Ser
Gly (G)	Ala	Trp (W)	Tyr; Phe
His (H)	Asn; Gln; Lys; Arg	Tyr (Y)	Trp; Phe; Thr; Ser
Ile (I)	Leu; Val; Met; Ala; Phe; 正白胺酸	Val (V)	Ile; Leu; Met; Phe; Ala; 正白胺酸

【0501】胺基酸可根據其側鏈之特性之相似性分組(參見例如Lehninger, **Biochemistry** 73-75 (第2版1975))：(1)非極性：Ala (A)、Val (V)、Leu (L)、Ile (I)、Pro (P)、Phe (F)、Trp (W)、Met (M)；(2)不帶電極性：Gly (G)、Ser (S)、Thr (T)、Cys (C)、Tyr (Y)、Asn (N)、Gln (Q)；(3)酸性：Asp (D)、Glu (E)；及(4)鹼性：Lys (K)、Arg (R)、His (H)。替代地，天然存在之殘基可基於共同的側鏈特性劃分成各組：(1)疏水性：正白胺酸、Met、Ala、Val、Leu、Ile；(2)中性親水性：Cys、

Ser、Thr、Asn、Gln；(3)酸性：Asp、Glu；(4)鹼性：His、Lys、Arg；(5)影響鏈定向之殘基：Gly、Pro；及(6)芳族：Trp、Tyr、Phe。舉例而言，不涉及維持抗體之適當構形的任何半胱胺酸殘基亦可用例如另一胺基酸(諸如丙胺酸或絲胺酸)取代，以改良分子之氧化穩定性及防止異常交聯。非保守取代將引起此等類別中之一者之成員更換成另一類別。

【0502】 一種類型之取代型變異體涉及取代親本抗體(例如人源化或人類抗體)之一或多個高變區殘基。一般而言，經選擇以用於進一步研究之所得變異體相對於親本抗體將在某些生物特性方面具有修飾(例如改良)(例如親和力增加、免疫原性降低)及/或將實質上保持親本抗體之某些生物特性。一種例示性取代型變異體為親和力成熟抗體，其可例如使用基於噬菌體呈現之親和力成熟技術(諸如本文所描述之技術)適宜地產生。簡言之，使一或多個CDR殘基突變，且在噬菌體上呈現變異抗體並且針對特定生物活性(例如結合親和力)進行篩選。

【0503】 可在CDR中進行改變(例如取代)以例如改良抗體親和力。此類改變可在CDR「熱點」，亦即在體細胞成熟過程期間以高頻率經歷突變之由密碼子編碼的殘基(參見例如Chowdhury, *Methods Mol. Biol.* 207:179-196 (2008))，及/或SDR (a-CDR)中進行，其中測試所得變異抗體或其片段之結合親和力。藉由構築二級文庫及自二級文庫再選擇進行親和力成熟已描述於例如Hoogenboom等人, *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O'Brien等人編, Human Press, Totowa, NJ, (2001))中。在親和力成熟之一些實施例中，藉由多種方法(例如易錯PCR、鏈改組或寡核苷酸定向突變誘發)中之任一者將多樣性引入針對成熟所選擇之可變基因中。隨後產生二級文庫。隨後篩選該文庫以鑑別具有所需親和力之任何抗

體變異體。引入多樣性之另一方法涉及CDR定向方法，其中將若干CDR殘基(例如一次4-6個殘基)隨機分組。可例如使用丙胺酸掃描突變誘發或模型化特定鑑別涉及抗原結合之CDR殘基。關於親和力成熟之更詳細描述提供於下文部分中。

【0504】 在一些實施例中，取代、插入或缺失可發生在一或多個CDR內，只要此類改變不實質上降低抗體結合抗原之能力即可。舉例而言，可在CDR中進行不實質上降低結合親和力之保守改變(例如，如本文所提供之保守取代)。在本文所提供之變異抗體序列之一些實施例中，各CDR未改變，或含有不超過一個、兩個或三個胺基酸取代。

【0505】 適用於鑑別突變誘發可靶向之抗體之殘基或區域的方法稱為「丙胺酸掃描突變誘發」，如Cunningham及Wells, *Science*, 244:1081-1085 (1989)所描述。在此方法中，殘基或一組目標殘基(例如帶電殘基，諸如Arg、Asp、His、Lys及Glu)經鑑別且經中性或帶負電胺基酸(例如丙胺酸或聚丙胺酸)置換以判定抗體與抗原之相互作用是否受到影響。可在對初始取代展現功能敏感性之胺基酸位置處引入其他取代。可替代地或另外，抗原-抗體複合物之晶體結構用以鑑別抗體與抗原之間的接觸點。此類接觸殘基及鄰近殘基可作為取代候選物之目標或排除在取代候選物之外。可篩選變異體以判定其是否含有所需特性。

【0506】 胺基酸序列插入包括長度在一個殘基至含有一百個或更多個殘基之多肽之範圍內的胺基端及/或羧基端融合，以及單一或多個胺基酸殘基之序列內插入。末端插入之實例包括具有N端甲硫胺醯基殘基之抗體。抗體分子之其他插入型變異體包括抗體之N端或C端與酶(例如對於ADEPT而言)或延長抗體之血清半衰期之多肽的融合物。

【0507】 可使用此項技術中已知之方法，諸如寡核苷酸介導(定點)突變誘發、丙胺酸掃描及PCR誘變產生變異。可對所選殖DNA進行定點突變誘發(參見例如Carter, Biochem J. 237:1-7 (1986)；及Zoller等人, Nucl. Acids Res. 10:6487-500 (1982))、卡匣突變誘發(參見例如Wells等人, Gene 34:315-23 (1985))或其他已知技術，以產生抗體變異DNA。

活體外親和力成熟

【0508】 在一些實施例中，可藉由活體外親和力成熟來製備相較於親本抗體具有改良之特性(諸如親和力、穩定性或表現量)的抗體變異體。與天然原型類似，活體外親和力成熟係基於突變及選擇之原理。抗體文庫呈現於生物體(例如噬菌體、細菌、酵母或哺乳動物細胞)之表面上或與其編碼mRNA或DNA結合(例如共價或非共價)。所呈現抗體之親和力選擇允許分離攜帶編碼抗體之遺傳資訊的生物體或複合物。使用呈現方法(諸如噬菌體呈現)之兩輪或三輪突變及選擇通常產生親和力在低奈莫耳濃度範圍內之抗體片段。親和力成熟抗體可對目標抗原具有奈莫耳濃度或甚至皮莫耳濃度之親和力。

【0509】 噬菌體呈現為廣泛用於呈現及選擇抗體之方法。抗體係以與噬菌體鞘蛋白之融合物形式呈現於Fd或M13噬菌體之表面上。選擇涉及暴露於抗原以允許噬菌體呈現之抗體結合其目標，一種稱為「淘選」之方法。回收結合至抗原之噬菌體且將其用於感染細菌，以產生噬菌體以供另外多輪選擇。關於綜述，參見例如Hoogenboom, Methods. Mol. Biol. 178:1-37 (2002)；及Bradbury及Marks, J. Immunol. Methods 290:29-49 (2004)。

【0510】 在酵母呈現系統(參見例如Boder等人, Nat. Biotech.

15:553-57 (1997)；及Chao等人, Nat. Protocols 1:755-68 (2006))中，抗體可融合至經由與Aga1p之二硫鍵連接至酵母細胞壁的酵母凝集素蛋白Aga2p之黏附次單位。蛋白質經由Aga2p呈現使該蛋白質突出而遠離細胞表面，從而使與酵母細胞壁上之其他分子之潛在相互作用最小化。使用磁性分離及流式細胞測量術篩選文庫，以選擇親和力或穩定性改良之抗體。與所關注之可溶性抗原的結合係藉由用生物素化抗原及二級試劑(諸如與螢光團結合的鏈黴抗生物素蛋白)標記酵母來測定。抗體之表面表現之變化可經由免疫螢光標記血球凝集素或側接單鏈抗體(例如，scFv)之c-Myc抗原決定基標籤來量測。已顯示表現與所呈現蛋白質之穩定性有關，且因此可針對改良之穩定性以及親和力選擇抗體(參見例如Shusta等人, J. Mol. Biol. 292:949-56 (1999))。酵母呈現之另一優勢在於，所呈現蛋白質在真核酵母細胞之內質網中摺疊，從而利用內質網伴隨蛋白及品質控制機制。一旦完全成熟，則可在呈現於酵母表面上的同時適宜地「滴定」抗體親和力，從而消除表現及純化各純系的需要。酵母表面呈現之理論侷限性為功能文庫大小潛在地比其他呈現方法更小；然而，最新方法使用酵母細胞匹配系統產生大小經估計為10^{14}的組合多樣性(參見例如美國專利公開案2003/0186374；及Blaise等人, Gene 342:211-18 (2004))。

【0511】 在核糖體呈現時，產生抗體-核糖體-mRNA (ARM)複合物以供在無細胞系統中選擇。使編碼特定抗體文庫之DNA文庫與缺少終止密碼子之間隔序列進行基因融合。此間隔序列在轉譯時仍連接至肽基tRNA且佔據核糖體隧道，且因此允許所關注蛋白質自核糖體突出且摺疊。mRNA、核糖體及蛋白質之所得複合物可結合於表面結合之配位體，從而允許經由與配位體之親和力捕捉來同時分離抗體及其編碼mRNA。接

著使核糖體結合之mRNA逆轉錄回cDNA，cDNA接著可經歷突變誘發且用於下一輪選擇(參見例如Fukuda等人, Nucleic Acids Res. 34:e127 (2006))。在mRNA呈現時，抗體與mRNA之間的共價鍵係使用嘌呤黴素(puromycin)作為轉接分子來建立(Wilson等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98:3750-55 (2001))。

【0512】 由於此等方法完全在活體外進行，因此其提供優於其他選擇技術之兩個主要優勢。首先，文庫多樣性不受細菌細胞之轉型效率限制，而僅受存在於試管中之核糖體及不同mRNA分子的數目限制。其次，在各輪選擇(例如藉由非校正聚合酶)之後，可容易地引入隨機突變，因為無文庫必須在任何多樣化步驟之後轉型。

【0513】 在一些實施例中，可使用哺乳動物呈現系統。

【0514】 亦可以靶向方式或經由隨機引入將多樣性引入抗體文庫之CDR中。前者方法包括經由高量或低量之突變誘變依序靶向抗體之所有CDR或靶向經分離之體細胞超突變熱點(參見例如Ho等人, J. Biol. Chem. 280:607-17 (2005))或在實驗基礎上或出於結構原因而懷疑影響親和力的殘基。亦可藉由DNA改組或類似技術置換天然多樣化的區域來引入多樣性(參見例如Lu等人, J. Biol. Chem. 278:43496-507 (2003)；美國專利第5,565,332號及第6,989,250號)。替代技術採用CDR中之環缺失及插入或使用基於雜合之多樣化(參見例如美國專利公開案第2004/0005709號)靶向延伸至構架區殘基中之高變環(參見例如Bond等人, J. Mol. Biol. 348:699-709 (2005))。在CDR中產生多樣性之額外方法揭示於例如美國專利第7,985,840號中。可用於產生抗體文庫及/或抗體親和力成熟之其他方法揭示於例如美國專利第8,685,897號及第8,603,930號，以及美國公開案第

2014/0170705 號 、 第 2014/0094392 號 、 第 2012/0028301 號 、 第 2011/0183855號及第2009/0075378號中，其各自以引用之方式併入本文中。

【0515】 可藉由此項技術中已知的多種技術實現文庫之篩選。舉例而言，抗體可固定於固體支撐物、管柱、銷或纖維素/聚(偏二氟乙烯)膜/其他過濾器上，在附著至吸附盤之宿主細胞上表現或用於細胞分選中，或與生物素結合以用經鏈黴抗生物素蛋白塗佈之珠粒捕捉或用於任何其他用於淘選呈現文庫之方法中。

【0516】 關於活體外親和力成熟方法之綜述，參見例如Hoogenboom, Nature Biotechnology 23:1105-16 (2005)；Quiroz及Sinclair, Revista Ingeneria Biomedia 4:39-51 (2010)；及其中的參考文獻。

抗體修飾

【0517】 本發明之範疇內包括抗體之共價修飾。共價修飾包括使抗體之靶向胺基酸殘基與有機衍生劑反應，該有機衍生劑能夠與抗體之所選側鏈或N端或C端殘基反應。其他修飾包括麩醯胺醯基及天冬醯胺醯基殘基分別去醯胺化為對應麩胺醯基及天冬胺醯基殘基；脯胺酸及離胺酸之羥基化；絲胺醯基或蘇胺醯基殘基之羥基之磷酸化；離胺酸、精胺酸及組胺酸側鏈之α-胺基之甲基化(參見例如Creighton, **Proteins: Structure and Molecular Properties** 79-86 (1983))；N端胺之乙醯化；及任何C端羧基之醯胺化。

【0518】 包括於本發明之範疇內的抗體之其他類型之共價修飾包括改變如上文所描述之抗體或多肽之天然糖基化模式(參見例如Beck等人,

Curr. Pharm. Biotechnol. 9:482-501 (2008)；及Walsh, Drug Discov. Today 15:773-80 (2010))，及以例如以下中所闡述之方式將抗體連接至多種非蛋白性聚合物(例如聚乙二醇(PEG)、聚丙二醇或聚氧化烯)中之一者：美國專利第4,640,835號；第4,496,689號；第4,301,144號；第4,670,417號；第4,791,192號；或第4,179,337號。本發明之抗體亦可與一或多個免疫球蛋白恆定區或其部分(例如Fc)基因融合或結合以延長半衰期及/或賦予已知的FcR介導之效應功能。

【0519】 本發明之抗體亦可經修飾以形成嵌合分子，其包含與另一異源多肽或胺基酸序列(例如抗原決定基標籤)融合的抗體(參見例如Terpe, Appl. Microbiol. Biotechnol. 60:523-33 (2003))或IgG分子之Fc區(參見例如Aruffo, **Antibody Fusion Proteins** 221-42 (Chamow及Ashkenazi編, 1999))。

【0520】 本文亦提供包含本發明之抗體及異源多肽之融合蛋白。在一些實施例中，與抗體基因融合或化學結合之異源多肽適用於使抗體靶向具有細胞表面表現之抗原的細胞。

包含抗體之其他結合分子

【0521】 在另一態樣中，本文提供一種結合分子，其包含與另一藥劑基因融合或化學結合的本文所提供之抗體。本發明之例示性結合分子描述於本文中。

融合蛋白

【0522】 在各種實施例中，本文所提供之抗體可與另一藥劑，例如基於蛋白質之實體基因融合或化學結合。抗體可與藥劑化學結合，或以其他方式與藥劑非共價結合。藥劑可為肽或抗體(或其片段)。

【0523】 因此，在一些實施例中，本文提供與異源蛋白質或多肽(或其片段，例如與約10、約20、約30、約40、約50、約60、約70、約80、約90、約100、約150、約200、約250、約300、約350、約400、約450或約500個胺基酸或超過500個胺基酸之多肽)重組融合或化學結合(共價或非共價結合)以產生融合蛋白的抗體以及其用途。特定言之，本文提供包含本文所提供之抗體的抗原結合片段(例如CDR1、CDR2及/或CDR3)及異源蛋白質、多肽或肽的融合蛋白。

【0524】 此外，本文所提供之抗體可與標記物或「標籤」序列(諸如肽)融合，以促進純化。在特定實施例中，標記物或標籤胺基酸序列為六組胺酸肽、血球凝集素(「HA」)標籤及「FLAG」標籤。

【0525】 用於將部分(包括多肽)融合或結合至抗體之方法為已知的(參見例如Arnon等人, Monoclonal Antibodies for Immunotargeting of Drugs in Cancer Therapy, Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy 243-56 (Reisfeld等人編, 1985)；Hellstrom等人, Antibodies for Drug Delivery, Controlled Drug Delivery 623-53 (Robinson等人編, 第2版 1987)；Thorpe, Antibody Carriers of Cytotoxic Agents in Cancer Therapy: A Review, Monoclonal Antibodies: Biological and Clinical Applications 475-506 (Pinchera等人編, 1985)；Analysis, Results, and Future Prospective of the Therapeutic Use of Radiolabeled Antibody in Cancer Therapy, Monoclonal Antibodies for Cancer Detection and Therapy 303-16 (Baldwin等人編, 1985)；Thorpe等人, Immunol. Rev. 62:119-58 (1982)；美國專利第5,336,603號；第5,622,929號；第5,359,046號；第5,349,053號；第5,447,851號；第5,723,125號；第

5,783,181號；第5,908,626號；第5,844,095號；及第5,112,946號；EP 307,434；EP 367,166；EP 394,827；PCT公開案WO 91/06570、WO 96/04388、WO 96/22024、WO 97/34631及WO 99/04813；Ashkenazi等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88: 10535-39 (1991)；Traunecker等人, Nature, 331:84-86 (1988)；Zheng等人, J. Immunol. 154:5590-600 (1995)；及Vil等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:11337-41 (1992))。

【0526】 融合蛋白可經由例如基因改組、模體改組、外顯子改組及/或密碼子改組(統稱為「DNA改組」)之技術產生。DNA改組可用於改變如本文所提供之抗體，包括例如具有較高親和力及較低解離速率之抗體的活性(參見例如美國專利第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, Curr. Opinion Biotechnol. 8:724-33 (1997)；Harayama, Trends Biotechnol. 16(2):76-82 (1998)；Hansson等人, J. Mol. Biol. 287:265-76 (1999)；及Lorenzo及Blasco, Biotechniques 24(2):308-13 (1998))。抗體或所編碼抗體可在重組之前藉由經受易錯PCR之隨機突變誘發、隨機核苷酸插入或其他方法來改變。編碼本文所提供之抗體的聚核苷酸可與一或多種異源分子之一或多種組分、模體、區段、部分、域、片段等重組。

【0527】 在一些實施例中，本文所提供之抗體與第二抗體結合以形成抗體異結合物。

【0528】 在各種實施例中，抗體與藥劑基因融合。基因融合可藉由將連接子(例如多肽)置放於抗體與藥劑之間來實現。連接子可為可撓性連接子。

【0529】 在各種實施例中，抗體與治療分子基因結合，其中鉸鏈區

將抗體與治療分子連接。

【0530】 本文亦提供用於製造本文所提供之各種融合蛋白的方法。第5.4部分中所描述之各種方法亦可用於製造本文所提供之融合蛋白。

【0531】 在一特定實施例中，重組表現本文所提供之融合蛋白。重組表現本文所提供之融合蛋白可需要構築含有編碼蛋白質或其片段之聚核苷酸的表現載體。一旦已獲得編碼本文所提供之蛋白質或其片段的聚核苷酸，則用於產生分子之載體可使用此項技術中熟知的技術藉由重組DNA技術產生。因此，本文描述藉由表現含有編碼核苷酸序列之聚核苷酸來製備蛋白質之方法。可使用熟習此項技術者熟知之方法構築含有編碼序列及適當轉錄及轉譯控制信號之表現載體。此等方法包括例如活體外重組型DNA技術、合成技術及活體內基因重組。亦提供可複製載體，其包含可操作地連接至啟動子的編碼本文所提供之融合蛋白或其片段，或CDR之核苷酸序列。

【0532】 表現載體可藉由習知技術轉移至宿主細胞且經轉染細胞接著藉由習知技術培養以產生本文所提供之融合蛋白。因此，本文亦提供宿主細胞，其含有可操作地連接至異源啟動子的編碼本文所提供之融合蛋白或其片段之聚核苷酸。

【0533】 多種宿主表現載體系統可用於表現本文所提供之融合蛋白。此類宿主表現系統表示可產生且隨後純化所關注之編碼序列的媒劑，且亦表示可在用適當核苷酸編碼序列轉型或轉染時原位表現本文所提供之融合蛋白的細胞。此等系統包括(但不限於)用含有編碼序列之重組細菌噬菌體DNA、質體DNA或黏質體DNA表現載體轉型的微生物，諸如細菌(例如大腸桿菌(*E. coli*)及枯草芽孢桿菌(*B. subtilis*))；用含有編碼序列之重組

酵母表現載體轉型的酵母(例如畢赤酵母(*Saccharomyces Pichia*))；用含有編碼序列之重組病毒表現載體(例如桿狀病毒)感染的昆蟲細胞系統；用重組病毒表現載體(例如花椰菜嵌紋病毒(cauliflower mosaic virus；CaMV)、菸草花葉病毒(tobacco mosaic virus；TMV))感染或用含有編碼序列之重組質體表現載體(例如Ti質體)轉型的植物細胞系統；或具有含有來源於哺乳動物細胞基因體之啟動子(例如金屬硫蛋白啟動子)或來源於哺乳動物病毒之啟動子(例如腺病毒晚期啟動子；痘瘡病毒7.5K啟動子)之重組表現構築體的哺乳動物細胞系統(例如COS、CHO、BLK、293、NS0及3T3細胞)。細菌細胞(諸如大腸桿菌)或真核細胞(尤其用於表現整個重組抗體分子)可用於表現重組融合蛋白。舉例而言，與載體，諸如來自人類巨細胞病毒之主要中間早期基因啟動子元件結合的哺乳動物細胞(諸如中國倉鼠卵巢細胞(CHO))為抗體或其變異體之有效表現系統。在一特定實施例中，編碼本文所提供之融合蛋白之核苷酸序列的表現係由組成性啟動子、誘導性啟動子或組織特異性啟動子調節。

【0534】 在細菌系統中，視所表現之融合蛋白的預期用途而定，可有利地選擇許多表現載體。舉例而言，當產生大量此類融合蛋白時，為了產生融合蛋白之醫藥組合物，可能需要引導大量易於純化之融合蛋白產物之表現的載體。此類載體包括(但不限於)大腸桿菌表現載體pUR278(Ruther等人, EMBO 12:1791 (1983))，其中編碼序列可在具有lac Z編碼區之框架內單獨地接合至載體中以使得產生融合蛋白；pIN載體(Inouye及Inouye, Nucleic Acids Res. 13:3101-3109 (1985)；Van Heeke及Schuster, J. Biol. Chem. 24:5503-5509 (1989))；及其類似者。pGEX載體亦可用於將外源多肽表現為具有麩胱甘肽5-轉移酶(GST)之融合蛋白。一般而言，

此類融合蛋白為可溶的，且可藉由吸附及結合於基質麩胱甘肽瓊脂糖珠粒，隨後在游離麩胱甘肽之存在下溶離而容易地自溶解細胞純化。pGEX載體經設計以包括凝血酶或因子Xa蛋白酶裂解位點，使得可自GST部分釋放所選殖目標基因產物。

【0535】 在哺乳動物宿主細胞中，可利用多種基於病毒之表現系統。在其中腺病毒用作表現載體之情況下，所關注之編碼序列可接合至腺病毒轉錄/轉譯控制複合物，例如晚期啟動子及三聯前導序列。此嵌合基因可隨後藉由活體外或活體內重組而插入腺病毒基因體中。在非必需區中插入病毒基因體(例如，區域EL或E3)將產生可存活且能夠在感染宿主中表現融合蛋白的重組病毒(例如，參見Logan及Shenk, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 8 1:355-359 (1984))。亦可需要特定起始信號以高效轉譯所插入之編碼序列。此等信號包括ATG起始密碼子及相鄰序列。此外，起始密碼子必須與所需編碼序列之閱讀框架同相，以確保整個插入物之轉譯。此等外源轉譯控制信號及起始密碼子可具有多種來源，天然與合成來源。表現效率可藉由包括適當的轉錄強化子元件、轉錄終止子等而增強(參見例如Bittner等人, Methods in Enzymol. 153:51-544 (1987))。

【0536】 另外，可選擇調節插入序列之表現或以所需特定方式修飾及處理基因產物的宿主細胞株。蛋白質產物之此類修飾(例如糖基化)及處理(例如裂解)對於該蛋白質之功能可為重要的。不同宿主細胞具有用於蛋白質及基因產物之轉譯後處理及修飾的特徵及特定機制。可選擇適當細胞株或宿主系統以確保所表現之外源蛋白質的正確修飾及處理。為此目的，可使用具有適當處理基因產物之初級轉錄物、糖基化及磷酸化的細胞機制之真核宿主細胞。此類哺乳動物宿主細胞包括(但不限於) CHO、VERY、

BHK、Hela、COS、MDCK、293、3T3、W138、BT483、Hs578T、HTB2、BT2O及T47D、NS0 (不能內源性產生任何免疫球蛋白鏈之鼠類骨髓瘤細胞株)、CRL7O3O及HsS78Bst細胞。

【0537】 為長期、高產率產生重組蛋白質，可利用穩定表現。舉例而言，可對穩定表現融合蛋白之細胞株進行工程改造。宿主細胞可用由適當表現控制元件(例如啟動子、強化子、序列、轉錄終止子、聚腺苷酸化位點等)控制之DNA及可選標記物轉型，而非使用含有病毒複製起點之表現載體。在引入外源DNA之後，可使經工程改造之細胞在富集培養基中生長1至2天，且接著轉換成選擇性培養基。重組質體中之可選標記物賦予針對選擇之抗性，且允許細胞將質體穩定地整合至其染色體中且生長以形成變異區(foci)，該變異區繼而可選殖及擴增至細胞株中。此方法可有利地用於工程改造表現融合蛋白之細胞株。此類工程改造之細胞株可特別適用於篩選及評估與結合分子直接或間接相互作用之組合物。

【0538】 可使用多種選擇系統，包括但不限於可在tk-細胞、hgprt-細胞或aprt-細胞中分別採用單純疱疹病毒胸苷激酶(Wigler等人, Cell 11:223 (1977))、次黃嘌呤鳥嘌呤磷酸核糖轉移酶(Szybalska及Szybalski, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 48:202 (1992))及腺嘌呤磷酸核糖轉移酶(Lowy等人, Cell 22:8-17 (1980))基因。此外，抗代謝物抗性可用作以下基因之選擇基礎：*dhfr*，其賦予針對甲胺喋呤之抗性(Wigler等人, Natl. Acad. Sci. USA 77:357 (1980)；O'Hare等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78:1527 (1981))；*gpt*，其賦予針對黴酚酸之抗性(Mulligan及Berg, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78:2072 (1981))；neo，其賦予針對胺基醣苷G-418之抗性(Wu及Wu, Biotherapy 3:87-95 (1991)；Tolstoshev, Ann. Rev.

Pharmacol. Toxicol. 32:573-596 (1993)；Mulligan, Science 260:926-932 (1993)；及Morgan及Anderson, Ann. Rev. Biochem. 62:191-217 (1993)；May, TIB TECH 11(5):155-2 15 (1993))；及*hygro*，其賦予針對潮黴素(hygromycin)之抗性(Santerre等人, Gene 30:147 (1984))。重組DNA技術領域中通常已知之方法可常規地應用於選擇所需重組純系，且此類方法描述於例如Ausubel等人(編), **Current Protocols in Molecular Biology**, John Wiley & Sons, NY (1993)；Kriegler, **Gene Transfer and Expression**, A Laboratory Manual, Stockton Press, NY (1990)；及Dracopoli等人(編), **Current Protocols in Human Genetics**, John Wiley & Sons, NY (1994)之第12及13章；Colberre-Garapin等人, J. Mol. Biol. 150:1 (1981)中，該等文獻以全文引用之方式併入本文中。

【0539】 融合蛋白之表現量可藉由載體擴增來增加(關於綜述，參見Bebbington及Hentschel, The use of vectors based on gene amplification for the expression of cloned genes in mammalian cells in DNA cloning, 第3卷(Academic Press, New York, 1987))。當表現融合蛋白之載體系統中之標記物為可擴增時，宿主細胞之培養物中存在之抑制劑水準的增加將增加標記基因之複本數。由於擴增區與融合蛋白基因相關，融合蛋白之產生亦將增加(Crouse等人, Mol. Cell. Biol. 3:257 (1983))。

【0540】 宿主細胞可用多種本文所提供之表現載體共轉染。載體可含有相同可選標記物，其使得能夠相同地表現各別編碼多肽。替代地，可使用單一載體，其編碼且能夠表現多種多肽。編碼序列可包含cDNA或基因體DNA。

【0541】 在本文所提供之融合蛋白已藉由重組表現產生後，其可藉

由此項技術中已知的用於純化多肽(例如免疫球蛋白分子)之任何方法，例如藉由層析(例如離子交換、親和力(尤其藉由針對蛋白質A之後的特定抗原之親和力)、篩分管柱層析及κ選擇親和層析)、離心、差異性溶解度或藉由用於純化蛋白質之任何其他標準技術來純化。此外，本文所提供之融合蛋白分子可與本文所描述或此項技術中另外已知之異源多肽序列融合以促進純化。

免疫結合物

【0542】 在一些實施例中，本發明亦提供免疫結合物，其包含本文所描述之與一或多種細胞毒性劑結合之抗體中之任一者，該等細胞毒性劑諸如化學治療劑或藥物、生長抑制劑、毒素(例如細菌、真菌、植物或動物來源之蛋白質毒素、酶活性毒素，或其片段)或放射性同位素。

【0543】 在一些實施例中，免疫結合物為抗體-藥物結合物(ADC)，其中抗體與一或多種包括但不限於以下之藥物結合：類美登素(maytansinoid) (參見美國專利第5,208,020號、第5,416,064號及歐洲專利EP 0 425 235 B1)；奧瑞他汀(auristatin)，諸如單甲基奧瑞他汀藥物部分DE及DF (MMAE及MMAF) (參見美國專利第5,635,483號及第5,780,588號及第7,498,298號)；海兔毒素(dolastatin)；卡奇黴素(calicheamicin)或其衍生物(參見美國專利第5,712,374號、第5,714,586號、第5,739,116號、第5,767,285號、第5,770,701號、第5,770,710號、第5,773,001號及第5,877,296號；Hinman等人, *Cancer Res.* 53:3336-3342 (1993)；及Lode等人, *Cancer Res.* 58:2925-2928 (1998))；蒽環黴素(anthracycline)，諸如柔紅黴素(daunomycin)或小紅莓(doxorubicin) (參見Kratz等人, *Current Med. Chem.* 13:477-523 (2006)；Jeffrey等人, *Bioorganic & Med. Chem.*

Letters 16:358-362 (2006)；Torgov等人, *Bioconj. Chem.* 16:717-721 (2005)；Nagy等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97:829-834 (2000)；Dubowchik等人, *Bioorg. & Med. Chem. Letters* 12:1529-1532 (2002)；King等人, *J. Med. Chem.* 45:4336-4343 (2002)；及美國專利第6,630,579號)；甲胺喋呤(methotrexate)；長春地辛(vindesine)；紫杉烷(taxane)，諸如多西他賽(docetaxel)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、拉洛他賽(larotaxel)、替司他賽(tesetaxel)及奧他賽(ortataxel)；新月毒素(trichothecene)；及CC1065。

【0544】在一些實施例中，免疫結合物包含與酶活性毒素或其片段結合之如本文所描述之抗體，該酶活性毒素或其片段包括但不限於白喉A鏈(diphtheria A chain)、白喉毒素之非結合活性片段、外毒素A鏈(來自綠膿桿菌(Pseudomonas aeruginosa))、蓖麻毒素A鏈(ricin A chain)、相思子毒素A鏈(abrin A chain)、莫迪素A鏈(modeccin A chain)、α-帚麴菌素(alpha-sarcin)、油桐(Aleurites fordii)蛋白、康乃馨(dianthin)蛋白、洋商陸(Phytolaca americana)蛋白(PAPI、PAPII及PAP-S)、苦瓜(momordica charantia)抑制劑、麻瘋樹毒蛋白(curcin)、巴豆毒素(crotin)、肥皂草(sapaonaria officinalis)抑制劑、白樹素(gelonin)、有絲分裂素(mitogellin)、侷限麴菌素(restrictocin)、酚黴素(phenomycin)、伊諾黴素(enomycin)及新月毒素。

【0545】在一些實施例中，免疫結合物包含與放射性原子結合以形成放射性結合物之如本文所描述之抗體。多種放射性同位素可用於產生放射性結合物。實例包括At^{211}、I^{131}、I^{125}、Y^{90}、Re^{186}、Re^{188}、Sm^{153}、Bi^{212}、P^{32}、Pb^{212}及Lu之放射性同位素。當放射性結合物用於偵測時，其

可包含用於閃爍攝影研究之放射性原子，例如tc99m或I123；或用於核磁共振(NMR)成像(亦稱為磁共振成像，mri)之自旋標記，又諸如碘-123、碘-131、銦-111、氟-19、碳-13、氮-15、氧-17、釓、錳或鐵。

【0546】 可使用多種雙功能蛋白質偶合劑製得抗體與細胞毒性劑之結合物，該等雙功能蛋白質偶合劑諸如N-丁二醯亞胺基-3-(2-吡啶基二硫基)丙酸酯(SPDP)、丁二醯亞胺基-4-(N-順丁烯二醯亞胺基甲基)環己烷-1-羧酸酯(SMCC)、亞胺基硫雜環戊烷(IT)、亞胺基酯(imidoester)之雙功能衍生物(諸如二亞胺代己二酸二甲酯HCl)、活性酯(諸如辛二酸二丁二醯亞胺基酯)、醛(諸如戊二醛)、雙疊氮基化合物(諸如雙(對疊氮基苯甲醯基)己二胺)、雙重氮衍生物(諸如雙-(對重氮苯甲醯基)-乙二胺)、二異氰酸酯(諸如甲苯2,6-二異氰酸酯)及雙活性氟化合物(諸如1,5-二氟-2,4-二硝基苯)。舉例而言，蓖麻毒素免疫毒素可如Vitetta等人, *Science* 238:1098 (1987)中所描述製備。碳-14標記之1-異硫氰基苯甲基-3-甲基二伸乙三胺五乙酸(MX-DTPA)為用於將放射性核苷酸結合至抗體之例示性螯合劑。參見WO94/11026。

【0547】 連接子可為促進結合劑在細胞中釋放之「可裂解連接子」，但本文亦涵蓋不可裂解連接子。用於本發明之結合物之連接子包括(但不限於)酸不穩定連接子(例如，腙連接子)、含二硫鍵連接子、肽酶敏感性連接子(例如包含胺基酸，例如纈胺酸及/或瓜胺酸，諸如瓜胺酸-纈胺酸或苯丙胺酸-離胺酸之肽連接子)、光不穩定連接子、二甲基連接子、硫醚連接子或經設計以逃避多藥物轉運體介導之抗性的親水性連接子。

【0548】 本文之免疫結合物或ADC涵蓋但不限於用包括但不限於以下之交聯劑製備的此類結合物：BMPS、EMCS、GMBS、HBVS、LC-

SMCC、MBS、MPBH、SBAP、SIA、SIAB、SMCC、SMPB、SMPH、磺基-EMCS、磺基-GMBS、磺基-KMUS、磺基-MBS、磺基-SIAB、磺基-SMCC及磺基-SMPB以及SVSB (丁二醯亞胺基-(4-乙烯基碸)苯甲酸酯)，該等交聯劑可商購(例如購自Pierce Biotechnology, Inc., Rockford, IL., U.S.A)。

【0549】 在其他實施例中，本文所提供之抗體與例如診斷分子結合或重組融合。此類診斷及偵測可例如藉由將抗體偶合至可偵測物質來實現，該等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，諸如但不限於鏈黴抗生物素蛋白/生物素或抗生素蛋白/生物素；螢光物質，諸如但不限於傘酮(umbelliferone)、螢光素、異硫氰酸螢光素、若丹明(rhodamine)、二氯三吡基胺螢光素、丹磺醯氯或藻紅素；發光材料，諸如但不限於魯米諾(luminol)；生物發光材料，諸如但不限於螢光素酶、螢光素或發光蛋白質(aequorin)；化學發光材料，諸如225Acγ發射、俄歇發射(Auger-emitting)、β-發射、α-發射或正電子發射放射性同位素。

5.3. 聚核苷酸

【0550】 在某些實施例中，本發明提供編碼本文所描述之本發明結合分子(例如抗體)之聚核苷酸。本發明之聚核苷酸可呈RNA形式或呈DNA形式。DNA包括cDNA、基因體DNA及合成DNA；且可為雙股或單股，且若為單股，則可為編碼股或非編碼(反義)股。在一些實施例中，聚核苷酸呈cDNA形式。在一些實施例中，聚核苷酸為合成聚核苷酸。

【0551】 本發明進一步係關於本文所描述之聚核苷酸的變異體，其中該變異體編碼例如本發明之結合分子之片段、類似物及/或衍生物。在

某些實施例中，本發明提供聚核苷酸，其包含具有核苷酸序列之聚核苷酸，該核苷酸序列與編碼本發明之結合分子的聚核苷酸至少約75%一致、至少約80%一致、至少約85%一致、至少約90%一致、至少約95%一致，且在一些實施例中，至少約96%、97%、98%或99%一致。如本文中所使用，片語「具有與參考核苷酸序列至少例如95%「一致」之核苷酸序列的聚核苷酸」欲意謂除了以參考核苷酸序列之各100個核苷酸計，聚核苷酸序列可包括至多五個點突變以外，該聚核苷酸之核苷酸序列與參考序列一致。換言之，為了獲得具有與參考核苷酸序列至少95%一致之核苷酸序列之聚核苷酸，參考序列中之核苷酸之至多5%可缺失或經另一核苷酸取代，或參考序列中之全部核苷酸之至多5%的多個核苷酸可插入參考序列中。參考序列之此等突變可發生於參考核苷酸序列之5'或3'末端位置或彼等末端位置之間的任何位置，該等位置個別地穿插於參考序列之核苷酸中或參考序列內的一或多個連續基團中。

【0552】 聚核苷酸變異體可含有編碼區、非編碼區或兩者之變化。在一些實施例中，聚核苷酸變異體含有產生沈默取代、添加或缺失，但不改變經編碼多肽之特性或活性的變化。在一些實施例中，聚核苷酸變異體包含不引起多肽之胺基酸序列發生變化(由於基因密碼之簡併)的沈默取代。聚核苷酸變異體可出於多種原因產生，例如使特定宿主之密碼子表現最佳化(亦即，將人類mRNA中之密碼子改變為諸如大腸桿菌之細菌宿主所偏好的密碼子)。在一些實施例中，聚核苷酸變異體在序列之非編碼區或編碼區中包含至少一個沈默突變。

【0553】 在一些實施例中，產生聚核苷酸變異體以調節或改變經編碼多肽之表現(或表現量)。在一些實施例中，產生聚核苷酸變異體以增加

經編碼多肽之表現。在一些實施例中，產生聚核苷酸變異體以減少經編碼多肽之表現。在一些實施例中，相較於親本聚核苷酸序列，聚核苷酸變異體增加經編碼多肽之表現。在一些實施例中，相較於親本聚核苷酸序列，聚核苷酸變異體減少經編碼多肽之表現。

【0554】亦提供包含本文所描述之核酸分子之載體。在一實施例中，核酸分子可併入重組表現載體中。本發明提供包含本發明之核酸中之任一者的重組表現載體。如本文中所使用，術語「重組表現載體」意謂當構築體包含編碼mRNA、蛋白質、多肽或肽之核苷酸序列時，准許宿主細胞表現mRNA、蛋白質、多肽或肽的基因修飾之寡核苷酸或聚核苷酸構築體，且載體在足以具有細胞內表現之mRNA、蛋白質、多肽或肽的條件下與細胞接觸。本文所描述之載體並非作為整體天然存在；然而，載體之部分可為天然存在的。所描述之重組表現載體可包含任何類型之核苷酸，包括但不限於DNA及RNA，其可為單股或雙股的、自天然來源合成或部分獲得，且其可含有天然、非天然或改變之核苷酸。重組表現載體可包含天然存在或非天然存在之核苷酸間鍵，或兩種類型之鍵。非天然存在或改變之核苷酸或核苷酸間鍵不阻礙載體之轉錄或複製。

【0555】在一實施例中，本發明之重組表現載體可為任何適合之重組表現載體，且可用於轉型或轉染任何適合之宿主。適合載體包括設計成用於增殖及擴增或用於表現或用於此兩者的彼等載體，諸如質體及病毒。載體可選自由以下組成之群：pUC系列(Fermentas Life Sciences, Glen Burnie, Md.)、pBluescript系列(Stratagene, LaJolla, Calif.)、pET系列(Novagen, Madison, Wis.)、pGEX系列(Pharmacia Biotech, Uppsala, Sweden)及pEX系列(Clontech, Palo Alto, Calif.)。可使用噬菌體載體，諸

如λGT10、λGT11、λEMBL4及λNM1149、λZapII (Stratagene)。植物表現載體之實例包括pBI01、pBI01.2、pBI121、pBI101.3及pBIN19 (Clontech)。動物表現載體之實例包括pEUK-Cl、pMAM及pMAMneo (Clontech)。重組表現載體可為病毒載體，例如逆轉錄病毒載體，例如γ逆轉錄病毒載體。

【0556】在一實施例中，使用例如Sambrook等人，見上文及Ausubel等人，見上文中所描述之標準重組DNA技術製備重組表現載體。環形或線形之表現載體的構築體可經製備以含有在原核或真核宿主細胞中起作用之複製系統。複製系統可衍生自例如ColE1、SV40、2μ質體、λ、牛乳頭狀瘤病毒及其類似者。

【0557】重組表現載體可包含調節序列(諸如轉錄及轉譯起始及終止密碼子)，適當時，該等調節序列對載體所引入之宿主(例如，細菌、植物、真菌或動物)之類型具有特異性，且考慮載體係基於DNA或RNA。

【0558】重組表現載體可包括一或多個標記基因，其允許選擇經轉型或經轉染之宿主。標記基因包括殺生物劑抗性(例如，對抗生素、重金屬等具有抗性)，營養缺陷型宿主中之互補以提供原營養及其類似者。用於所描述表現載體之適合標記基因包括例如耐新黴素(neomycin)/G418基因、耐組胺醇x基因、耐組胺醇基因、耐四環素基因及耐氨苄西林(ampicillin)基因。

【0559】重組表現載體可包含可操作地連接至本發明之核苷酸序列的原生或標準化啟動子。啟動子(例如強、弱、組織特異性、誘導性及發育特異性啟動子)之選擇在技術人員之普通技能內。類似地，核苷酸序列與啟動子之組合亦在技術人員之技能內。啟動子可為非病毒啟動子或病毒

啟動子，諸如巨細胞病毒(CMV)啟動子、RSV啟動子、SV40啟動子或發現於鼠類幹細胞病毒之長末端重複序列中之啟動子。

【0560】 重組表現載體可經設計用於短暫表現、用於穩定表現或用於兩者。此外，重組表現載體可經製備用於組成性表現或用於誘導性表現。

【0561】 此外，重組表現載體可經製備為包括自殺基因。如本文中所使用，術語「自殺基因」係指導致表現自殺基因之細胞死亡的基因。自殺基因可為對其中表現基因之細胞賦予針對藥劑(例如藥物)之敏感性的基因，且當細胞與藥劑接觸或暴露於藥劑時，該基因使細胞死亡。自殺基因為此項技術中已知的，且包括例如單純疱疹病毒(HSV)胸苷激酶(TK)基因、胞嘧啶脫胺酶、嘌呤核苷磷酸化酶及硝基還原酶。

【0562】 在某些實施例中，聚核苷酸經分離。在某些實施例中，聚核苷酸為實質上純的。

【0563】 亦提供包含本文所描述之核酸分子之宿主細胞。宿主細胞可為含有異源核酸之任何細胞。異源核酸可為載體(例如表現載體)。舉例而言，宿主細胞可為來自任何生物體之細胞，該生物體以任何方式選擇、修飾、轉型、生長、使用或操控以用於藉由細胞產生物質，例如藉由細胞表現基因、DNA或RNA序列、蛋白質或酶。可確定適合的宿主。舉例而言，可基於載體主鏈及所需結果選擇宿主細胞。舉例而言，可將質體或黏質體引入原核生物宿主細胞中以用於複製若干類型之載體。諸如但不限於DH5α、JM109及KCB、SURE®勝任細胞及SOLOPACK Gold細胞之細菌細胞可用作用於載體複製及/或表現之宿主細胞。另外，諸如大腸桿菌LE392之細菌細胞可用作用於噬菌體病毒之宿主細胞。可用作宿主細胞之

真核細胞包括(但不限於)酵母(例如YPH499、YPH500及YPH501)、昆蟲及哺乳動物。用於複製及/或表現載體之哺乳動物真核宿主細胞之實例包括(但不限於) HeLa、NIH3T3、Jurkat、293、COS、Saos、PC12、SP2/0 (美國典型培養物保藏中心(American Type Culture Collection；ATCC), Manassas, VA, CRL-1581)、NS0 (歐洲細胞培養物收藏中心(European Collection of Cell Cultures；ECACC), Salisbury, Wiltshire, UK, ECACC編號85110503)、FO (ATCC CRL-1646)及Ag653 (ATCC CRL-1580)鼠類細胞株。例示性人類骨髓瘤細胞株為U266 (ATCC CRL-TIB-196)。其他適用細胞株包括來源於中國倉鼠卵巢(CHO)細胞之細胞株，諸如CHO-K1SV (Lonza Biologics, Walkersville, MD)、CHO-K1 (ATCC CRL-61)或DG44。

5.4. 結合分子之製備及製造方法

【0564】已描述製備結合分子(諸如抗體)之方法。參見例如Els Pardon等人, *Nature Protocol*, 9(3): 674 (2014)。抗體(諸如scFv片段)可使用此項技術中已知之方法獲得，諸如藉由使駱駝科物種(諸如駱駝或駱馬)免疫且自其獲得融合瘤，或藉由使用此項技術中已知的分子生物學技術選殖抗體文庫且隨後藉由用未經選擇之文庫之個別純系進行ELISA或藉由使用噬菌體呈現來進行選擇。

【0565】本文所提供之抗體可藉由培養用含有編碼抗體之核酸之載體轉型或轉染的細胞來產生。可使用標準重組技術獲得編碼本發明之抗體之多肽組分的聚核苷酸序列。所需聚核苷酸序列可自產抗體細胞，諸如融合瘤細胞或B細胞中分離及定序。替代地，可使用核苷酸合成儀或PCR技術合成聚核苷酸。在獲得之後，將編碼多肽之序列插入至能夠在宿主細胞

中複製及表現異源聚核苷酸之重組載體中。此項技術中可獲得且已知的許多載體可用於本發明之目的。選擇適當載體將主要視插入載體中之核酸大小及用載體轉型之特定宿主細胞而定。適用於表現本發明之抗體之宿主細胞包括原核生物，諸如太古細菌(Archaebacteria)及真細菌(Eubacteria)，包括革蘭氏陰性(Gram-negative)或革蘭氏陽性生物體；真核微生物，諸如絲狀真菌或酵母；無脊椎動物細胞，諸如昆蟲或植物細胞；及脊椎動物細胞，諸如哺乳動物宿主細胞株。宿主細胞用上述表現載體轉型且在適當時調節之習知營養物培養基中培養以用於誘導啟動子、選擇轉型體或擴增編碼所需序列之基因。由宿主細胞產生之抗體係使用此項技術中已知之標準蛋白質純化方法純化。

【0566】 用於包括載體構築、表現及純化之抗體產生之方法進一步描述於Plückthun等人, **Antibody Engineering: Producing antibodies in Escherichia coli: From PCR to fermentation** 203-52 (McCafferty等人編, 1996)；Kwong及Rader, *E. coli Expression and Purification of Fab Antibody Fragments*, **Current Protocols in Protein Science** (2009)；Tachibana 及 Takekoshi, *Production of Antibody Fab Fragments in Escherichia coli*, **Antibody Expression and Production** (Al-Rubeai編, 2011)；及**Therapeutic Monoclonal Antibodies: From Bench to Clinic** (An編, 2009)中。

【0567】 當然，經考慮可採用此項技術中熟知的替代方法製備結合分子(諸如抗體)。舉例而言，適當胺基酸序列或其部分可藉由使用固相技術之直接肽合成來產生(參見例如Stewart等人, **Solid-Phase Peptide Synthesis** (1969)；及Merrifield, J. Am. Chem. Soc. 85:2149-54 (1963))。

可使用人工技術或藉由自動化進行活體外蛋白質合成。抗體之各種部分可分別化學合成且使用化學或酶方法組合以產生所需抗體。替代地，抗體可自經工程改造以表現抗體的基因轉殖動物之細胞或體液(諸如牛乳)中純化，如例如美國專利第5,545,807號及第5,827,690號中所揭示。

【0568】 通常藉由相關抗原及佐劑之多次皮下(sc)或腹膜內(ip)注射來在動物中產生多株抗體。其可適用於使用雙功能或衍生劑，例如順丁烯二醯亞胺基苯甲醯基磺基丁二醯亞胺酯(經由半胱胺酸殘基結合)、N-羥基丁二醯亞胺(經由離胺酸殘基)、戊二醛、丁二酸酐、$SOCl_2$或$R^1N=C=NR$(其中R及R^1獨立地為低碳烷基)使相關抗原與在所免疫之物種中具有免疫原性的蛋白質(例如匙孔螺血氰蛋白(keyhole limpet hemocyanin；KLH)、血清白蛋白、牛甲狀腺球蛋白或大豆胰蛋白酶抑制劑)結合。可採用之佐劑之實例包括弗氏完全佐劑(Freund's complete adjuvant)及MPL-TDM佐劑(單磷醯基脂質A、合成海藻糖二黴菌酸酯)。可由熟習此項技術者在無不當實驗之情況下選擇免疫接種方案。

【0569】 舉例而言，藉由將例如100 μg或5 μg蛋白質或結合物(分別用於兔或小鼠)與3體積之弗氏完全佐劑組合且在多個部位皮內注射溶液來使動物對抗原、免疫原性結合物或衍生物免疫。一個月後，用含1/5至1/10原始量之肽或結合物的弗氏完全佐劑，藉由在多個部位皮下注射對動物進行增強免疫。七至十四天後，對動物進行抽血且分析血清之抗體效價。對動物進行增強免疫直至效價平線區。亦可在重組細胞培養物中以蛋白質融合物形式製得結合物。此外，聚集劑(諸如礬)適合於增強免疫反應。

【0570】 單株抗體可自實質上均質抗體群體(亦即，除可少量存在之

可能天然存在之突變及/或轉譯後修飾(例如異構化、醯胺化)以外，構成該群體之個別抗體為相同的)獲得。因此，修飾語「單株」指示抗體不為離散抗體之混合物之特徵。

【0571】 舉例而言，單株抗體可藉由Kohler等人, *Nature*, 256:495 (1975)首次描述之融合瘤方法製造，或可藉由重組DNA方法(美國專利第4,816,567號)製造。

【0572】 在融合瘤方法中，使適當的宿主動物免疫以引發產生或能夠產生將特異性結合用於免疫接種之蛋白質之抗體的淋巴球。替代地，淋巴球可在活體外免疫。接著使用適合之融合劑(諸如聚乙二醇)使淋巴球與骨髓瘤細胞融合，以形成融合瘤細胞(Goding, *Monoclonal Antibodies: Principles and Practice*, 第59-103頁(Academic Press, 1986))。

【0573】 免疫接種劑將通常包括抗原性蛋白質或其融合變異體。Goding, *Monoclonal Antibodies: Principles and Practice*, Academic Press (1986), 第59-103頁。永生化細胞株通常為經轉型之哺乳動物細胞。將由此製備之融合瘤細胞接種且生長於適合培養基中，該培養基較佳含有一或多種抑制非融合親本骨髓瘤細胞之生長或存活的物質。較佳永生化骨髓瘤細胞為有效融合、支援由產生所選抗體之細胞進行之穩定的大量抗體產生且對諸如HAT培養基之培養基具有敏感性的永生化骨髓瘤細胞。

【0574】 分析其中融合瘤細胞正生長之培養基中針對抗原之單株抗體的產生情況。可分析培養融合瘤細胞之培養基中針對所需抗原之單株抗體的存在。此類技術及分析為此項技術中已知的。舉例而言，可藉由Munson等人, *Anal. Biochem.*, 107:220 (1980)之史卡查分析(Scatchard analysis)來測定結合親和力。

【0575】 在鑑別產生具有所需特異性、親和力及/或活性之抗體的融合瘤細胞之後，可藉由限制稀釋程序次選殖純系且藉由標準方法(Goding, 見上文)使其生長。用於此目的之適合培養基包括例如D-MEM或RPMI-1640培養基。另外，融合瘤細胞可呈哺乳動物中之腫瘤形式活體內生長。

【0576】 由次純系所分泌之單株抗體可藉由習知免疫球蛋白純化程序，諸如蛋白質A-瓊脂糖、羥磷灰石層析、凝膠電泳、透析或親和層析而自培養基、腹水液或血清分離。

【0577】 單株抗體亦可藉由重組DNA方法，諸如美國專利第4,816,567號中描述及如上文所描述之方法製備。編碼單株抗體之DNA容易使用習知程序(例如藉由使用能夠特異性結合於編碼鼠類抗體之重鏈及輕鏈之基因的寡核苷酸探針)分離及定序。融合瘤細胞充當此類DNA之較佳來源。在分離之後，可將DNA置放於表現載體中，接著將其轉染至不另外產生免疫球蛋白之宿主細胞(諸如大腸桿菌細胞、猴COS細胞、中國倉鼠卵巢(CHO)細胞或骨髓瘤細胞)中，以便在此類重組宿主細胞中合成單株抗體。關於具有編碼抗體之DNA之細菌中之重組表現的綜述文章包括Skerra等人, *Curr. Opinion in Immunol.*, 5:256-262 (1993)及Pliickthun, *Immunol. Revs.* 130:151-188 (1992)。

【0578】 在另一實施例中，可自使用McCafferty等人, *Nature*, 348:552-554 (1990)中所描述之技術產生之抗體噬菌體庫分離抗體。Clackson等人, *Nature*, 352:624-628 (1991)及Marks等人, *J. Mol. Biol.*, 222:581-597 (1991)。後續出版物描述藉由鏈改組來產生高親和力(nM範圍)人類抗體(Marks等人, *Bio/Technology*, 10:779-783 (1992))，以及作為

用於構築極大型噬菌體庫之策略的組合性感染與活體內重組(Waterhouse等人, *Nucl. Acids Res.*, 21:2265-2266 (1993))。因此，此等技術為用於分離單株抗體之傳統單株抗體融合瘤技術的可行替代方案。

【0579】 DNA亦可例如藉由取代編碼序列(美國專利第4,816,567號；Morrison等人，*Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 81:6851 (1984))，或藉由將非免疫球蛋白多肽之編碼序列的全部或部分共價接合至編碼序列來修飾。此類非免疫球蛋白多肽可經取代以產生嵌合二價抗體，其包含對抗原具有特異性之一個抗原組合位點及對不同抗原具有特異性之另一抗原組合位點。

【0580】 亦可使用合成蛋白質化學中之已知方法(包括涉及交聯劑之方法)活體外製備嵌合或雜合抗體。舉例而言，可使用二硫鍵交換反應或藉由形成硫醚鍵來構築免疫毒素。適用於此目的之試劑之實例包括亞胺基硫醇酯及甲基-4-巰基丁醯亞胺酯。

原核細胞中之重組產生

【0581】 可使用標準重組技術獲得編碼本發明之結合分子(諸如抗體)之聚核酸序列。所需聚核酸序列可自產抗體細胞(諸如融合瘤細胞)分離及定序。替代地，可使用核苷酸合成儀或PCR技術合成聚核苷酸。在獲得之後，將編碼多肽之序列插入能夠在原核宿主中複製及表現異源聚核苷酸之重組載體中。此項技術中可獲得且已知的許多載體可用於本發明之目的。選擇適當載體將主要視插入載體中之核酸大小及用載體轉型之特定宿主細胞而定。各載體含有不同組分，此視其功能(異源聚核苷酸之擴增或表現，或兩者)及與其駐存於其中之特定宿主細胞的相容性而定。載體組分通常包括(但不限於)複製起點、選擇標記基因、啟動子、核糖體結合位

點(RBS)、信號序列、異源核酸插入物及轉錄終止序列。

【0582】 一般而言，將含有來源於與宿主細胞相容之物種之複製子及控制序列的質體載體與此等宿主結合使用。載體通常攜帶複製位點以及能夠在經轉型之細胞中提供表型選擇之標記序列。舉例而言，大腸桿菌通常使用pBR322 (來源於大腸桿菌物種之質體)轉型。用於表現特定抗體之pBR322衍生物之實例詳細地描述於Carter等人之美國專利第5,648,237號中。

【0583】 另外，含有與宿主微生物相容之複製子及控制序列的噬菌體載體可作為轉型載體結合此等宿主使用。舉例而言，諸如GEM™-11之噬菌體可用於製備重組載體，其可用於使諸如大腸桿菌LE392之敏感性宿主細胞轉型。

【0584】 本申請案之表現載體可包含兩個或更多個啟動子-順反子對，其編碼多肽組分中之各者。啟動子為位於順反子上游(5')的調節其表現之非轉譯調節序列。原核啟動子通常分為兩類：誘導性及組成性。誘導性啟動子為在其控制下，回應於培養條件之變化(例如存在或不存在營養物或溫度變化)而起始順反子之轉錄量增加的啟動子。

【0585】 熟知由多種潛在宿主細胞所識別之許多啟動子。所選啟動子可藉由經由限制酶消化自源DNA移除啟動子且將經分離之啟動子序列插入本申請案之載體中來可操作地連接至編碼本發明抗體之順反子DNA。原生啟動子序列及許多異源啟動子均可用於引導目標基因之擴增及/或表現。在一些實施例中，由於異源啟動子與原生目標多肽啟動子相比通常准許經表現之目標基因之轉錄更多及產率更高，因此使用異源啟動子。

【0586】 適合於與原核宿主一起使用之啟動子包括PhoA啟動子、β-半乳糖酶及乳糖啟動子系統、色胺酸(trp)啟動子系統及雜合啟動子，諸如tac或trc啟動子。然而，在細菌中具有功能性之其他啟動子(諸如其他已知的細菌或噬菌體啟動子)亦為適合的。已公開其核酸序列，藉此使得熟習此項技術者能夠可操作地使用連接子或轉接子將該等核酸序列與編碼目標肽之順反子接合(Siebenlist等人*Cell* 20: 269 (1980))，以提供任何必需的限制位點。

【0587】 在一個態樣中，重組載體內之各順反子包含分泌信號序列組分，其引導跨越膜之經表現多肽之易位。一般而言，信號序列可為載體之組分，或其可為插入載體中之目標多肽DNA的一部分。出於本發明之目的而選擇之信號序列應為由宿主細胞識別及處理(亦即，由信號肽酶裂解)之信號序列。對於不識別及處理異源多肽之原生信號序列的原核宿主細胞，信號序列可經選自例如由以下組成之群的原核信號序列取代：鹼性磷酸酶、青黴素酶、Ipp或熱穩定性腸毒素II (STII)前導子、LamB、PhoE、PelB、OmpA及MBP。

【0588】 在一些實施例中，根據本發明之抗體之產生可在宿主細胞之細胞質中進行，且因此不需要在各順反子內存在分泌信號序列。某些宿主菌株(例如大腸桿菌trxB$^-$菌株)提供有利於二硫鍵形成之細胞質條件，藉此允許經表現蛋白質子單元發生適當摺疊及組裝。

【0589】 適合於表現本發明之抗體之原核宿主細胞包括太古細菌及真細菌，諸如革蘭氏陰性或革蘭氏陽性生物體。適用細菌之實例包括埃希氏菌屬(*Escherichia*) (例如大腸桿菌)、桿菌(*Bacilli*) (例如枯草芽孢桿菌(*B. subtilis*))、腸內細菌、假單胞菌種(例如綠膿假單胞菌(*P.*

aeruginosa))、鼠傷寒沙門桿菌(*Salmonella typhimurium*)、黏質沙雷氏菌(*Serratia marcescans*)、克雷伯氏菌(*Klebsiella*)、變形桿菌(*Proteus*)、志賀氏桿菌屬(*Shigella*)、根瘤菌屬(*Rhizobia*)、透明顫菌屬(*Vitreoscilla*)或副球菌屬(*Paracoccus*)。在一些實施例中，使用革蘭氏陰性細胞。在一個實施例中，使用大腸桿菌細胞作為宿主。大腸桿菌菌株之實例包括菌株W3110 (Bachmann, *Cellular and Molecular Biology*, 第2卷(Washington, D.C.: American Society for Microbiology, 1987), 第1190-1219頁)；ATCC寄存編號27,325)及其衍生物，包括具有基因型W3110 AfhuA (AtonA) ptr3 lac Iq lacL8 AompT A(nmpc-fepE) degP41 kan^{R}的菌株33D3(美國專利第5,639,635號)。其他菌株及其衍生物，諸如大腸桿菌294 (ATCC 31,446)、大腸桿菌B、大腸桿菌1776 (ATCC 31,537)及大腸桿菌RV308 (ATCC 31,608)亦為適合的。此等實例為說明性而非限制性的。用於構築具有限定基因型之上述細菌中之任一者之衍生物的方法為此項技術中已知的，且描述於例如Bass等人, *Proteins*, 8:309-314 (1990)中。考慮複製子在細菌之細胞中之可複製性，通常需要選擇適當細菌。舉例而言，當使用熟知質體(諸如pBR322、pBR325、pACYC177或pKN410)供應複製子時，大腸桿菌、沙雷氏菌或沙門氏菌物種可適當地用作宿主。

【0590】 通常，宿主細胞應分泌最少量的蛋白水解酶，且可宜將額外蛋白酶抑制劑併入於細胞培養物中。

【0591】 宿主細胞用上述表現載體轉型且在適當時調節之習知營養物培養基中培養以用於誘導啟動子、選擇轉型體或擴增編碼所需序列之基因。轉型意謂將DNA引入原核宿主中，使得DNA可以染色體外元件或染色體整合體形式複製。視所使用之宿主細胞而定，轉型係使用適於此類細

胞之標準技術進行。採用氯化鈣之鈣處理通常用於含有實質性細胞壁障壁之細菌細胞。另一轉型方法採用聚乙二醇/DMSO。所使用之又一技術為電穿孔。

【0592】 用於產生本申請案之抗體之原核細胞在此項技術中已知且適合於培養所選宿主細胞之培養基中生長。適合培養基之實例包括魯利亞培養液(luria broth；LB)加必需的營養補充劑。在一些實施例中，培養基亦含有基於構築表現載體選擇之選擇劑，以選擇性地准許含有表現載體之原核細胞生長。舉例而言，將氨苄西林添加至培養基中以用於表現氨苄西林抗性基因之細胞之生長。

【0593】 除碳、氮及無機磷酸鹽源以外，亦可包括適當濃度之任何必需補充劑，其係單獨或以與諸如複合氮源之另一補充劑或培養基之混合物形式引入。視情況，培養基可含有一或多種選自由以下組成之群的還原劑：麩胱甘肽、半胱胺酸、胱胺、巰基乙酸鹽、二硫赤蘚糖醇及二硫蘇糖醇。在適合溫度及pH下培養原核宿主細胞。

【0594】 若本申請案之表現載體中使用誘導性啟動子，則在適合於活化啟動子之條件下誘導蛋白質表現。在本申請案之一個態樣中，PhoA啟動子用於控制多肽之轉錄。因此，將經轉型之宿主細胞在用於誘導之磷酸鹽限制培養基中培養。較佳地，磷酸鹽限制培養基為C.R.A.P培養基(參見例如Simmons等人, *J. Immunol. Methods* 263:133-147 (2002))。根據所採用之載體構築體，可使用多種其他誘導劑，如此項技術中所已知。

【0595】 本發明之所表現抗體分泌於宿主細胞之周質中且自宿主細胞之周質回收。蛋白質回收通常涉及破壞微生物，通常藉由諸如滲壓衝擊、音波處理或裂解之手段。在細胞破壞後，可藉由離心或過濾來移除細

胞碎片或完全細胞。可例如藉由親和性樹脂層析進一步純化蛋白質。替代地，可將蛋白質轉運至培養基中且自其中分離。可自培養物移除細胞，且過濾且濃縮培養物上清液以用於進一步純化所產生之蛋白質。經表現多肽可使用通常已知之方法，諸如聚丙烯醯胺凝膠電泳(PAGE)及西方墨點分析(Western blot assay)進一步分離及鑑別。

【0596】 替代地，藉由醱酵製程進行大量的蛋白質產生。可使用各種大規模分批饋料醱酵程序來產生重組蛋白質。為了改良本發明之抗體之產品產率及品質，可修改各種醱酵條件。舉例而言，已證實伴隨蛋白促進細菌宿主細胞中產生之異源蛋白質之適當摺疊及溶解性。Chen等人*J Bio Chem* 274:19601-19605 (1999)；美國專利第6,083,715號；美國專利第6,027,888號；Bothmann及Pluckthun, J. Biol. Chem. 275:17100-17105 (2000)；Ramm及Pluckthun, J. Biol. Chem. 275:17106-17113 (2000)；Arie等人, *Mol. Microbiol.* 39:199-210 (2001)。

【0597】 為了使所表現異源蛋白質(尤其係蛋白水解敏感性之彼等蛋白質)之蛋白分解最小化，缺乏蛋白水解酶之某些宿主菌株可用於本發明，如例如美國專利第5,264,365號；美國專利第5,508,192號；Hara等人, *Microbial Drug Resistance*, 2:63-72 (1996)中所描述。缺乏蛋白水解酶且用過度表現一或多種伴隨蛋白之質體轉型的大腸桿菌菌株可用作編碼本申請案之抗體之表現系統中之宿主細胞。

【0598】 可進一步純化本文所產生之抗體以獲得實質上均質的製劑，以用於其他分析及用途。可採用此項技術中已知之標準蛋白質純化方法。以下程序舉例說明適合的純化程序：免疫親和或離子交換管柱上之分級分離、乙醇沈澱、逆相HPLC、二氧化矽或陽離子交換樹脂(諸如

DEAE)上之層析、層析聚焦、SDS-PAGE、硫酸銨沈澱及使用例如Sephadex G-75之凝膠過濾。舉例而言，固定於固相上之蛋白質A可在一些實施例中用於本發明之結合分子之免疫親和力純化。固定蛋白質A之固相較佳為包含玻璃或二氧化矽表面之管柱，更佳為受控微孔玻璃管柱或矽酸管柱。在一些實施例中，管柱已塗佈有諸如甘油之試劑，以試圖防止污染物之非特異性附著。接著，洗滌固相以移除非特異性結合至固相之污染物。最後，藉由溶離自固相回收所關注抗體。

真核細胞中之重組產生

【0599】 對於真核表現，載體組分通常包括(但不限於)以下中之一或多者：信號序列、複製起點、一或多個標記基因及強化子元件、啟動子及轉錄終止序列。

【0600】 用於真核宿主之載體亦可為編碼信號序列之插入物或在成熟蛋白質或多肽之N端具有特異性裂解位點之其他多肽。所選擇之異源信號序列較佳為由宿主細胞識別及處理(亦即，藉由信號肽酶裂解)之信號序列。在哺乳動物細胞表現時，可使用哺乳動物信號序列以及病毒分泌性前導子，例如單純疱疹gD信號。此類前驅體區域之DNA可在閱讀框架中與編碼本申請案之抗體之DNA接合。

【0601】 一般而言，哺乳動物表現載體不需要複製起點組分(通常可僅使用SV40起點，因為其含有早期啟動子)。

【0602】 表現及選殖載體可含有選擇基因，亦稱為可選標記物。選擇基因可編碼如下蛋白質：賦予針對抗生素或其他毒素，例如氨苄西林、新黴素、甲胺喋呤或四環素之抗性；補體營養缺陷性不足；或供應無法自複雜培養基獲得的關鍵營養物。

【0603】 選擇方案之一個實例利用藥物來遏制宿主細胞之生長。用異源基因成功轉型之此等細胞產生賦予耐藥性之蛋白質且因此在選擇方案中存活。此類顯性選擇之實例使用藥物新黴素、黴酚酸及潮黴素。

【0604】 適用於哺乳動物細胞之可選標記物之另一實例為能夠鑑別能夠吸收編碼本申請案之抗體之核酸的細胞之彼等。舉例而言，首先藉由將所有轉型體在含有甲胺喋呤(Mtx) (DHFR之競爭性拮抗劑)的培養基中培養來鑑別用DHFR選擇基因轉型之細胞。當採用野生型DHFR時，例示性適當宿主細胞為缺乏DHFR活性之中國倉鼠卵巢(CHO)細胞株。替代地，可藉由在含有用於可選標記物(諸如胺基醣苷抗生素)之選擇劑的培養基中進行細胞生長來選擇用多肽編碼DNA序列、野生型DHFR蛋白質及另一可選標記物(諸如胺基醣苷3'-磷酸轉移酶(APH))轉型或共轉型之宿主細胞(特別是含有內源性DHFR之野生型宿主)。

【0605】 表現及選殖載體通常含有啟動子，其由宿主生物體識別且可操作地連接至編碼所需多肽序列之核酸。真核基因具有富含AT之區域，其位於開始轉錄之位點上游大致25至30個鹼基處。可包括在許多基因轉錄起點上游70至80個鹼基發現之另一序列。大部分真核基因之3'端可為用於將聚A尾區添加至編碼序列之3'端之信號。可將所有此等序列插入真核表現載體中。

【0606】 可控制哺乳動物宿主細胞中利用載體進行的多肽轉錄，例如藉由獲自諸如以下之病毒之基因體的啟動子：多瘤病毒、禽痘病毒、腺病毒(諸如腺病毒2)、牛乳頭狀瘤病毒、禽鳥肉瘤病毒、巨細胞病毒、逆轉錄病毒、B型肝炎病毒、猴病毒40 (SV40)；或異源哺乳動物啟動子，例如肌動蛋白啟動子或免疫球蛋白啟動子；熱休克啟動子，其限制條件為

此類啟動子與宿主細胞系統相容。

【0607】 藉由高級真核生物進行的編碼本發明之抗體之DNA之轉錄通常藉由將強化子序列插入載體中而增加。現已知來自哺乳動物基因(血球蛋白、彈性蛋白酶、白蛋白、α-胎蛋白及胰島素)之許多強化子序列。實例包括複製起點(bp 100-270)後側上之SV40強化子、巨細胞病毒早期啟動子強化子、複製起點後側上之多瘤病毒強化子及腺病毒強化子。關於用於活化真核啟動子之增強元件，亦參見Yaniv, *Nature* 297:17-18 (1982)。可將強化子剪接至位於多肽編碼序列之5'或3'位置處之載體中，但較佳位於啟動子之位點5'處。

【0608】 真核宿主細胞(酵母細胞、真菌細胞、昆蟲細胞、植物細胞、動物細胞、人類細胞或來自其他多細胞生物體之有核細胞)中使用的表現載體亦含有終止轉錄及穩定mRNA所需的序列。此類序列通常可獲自真核或病毒DNA或cDNA之5'及偶爾3'非轉譯區。此等區域含有經轉錄為多肽編碼mRNA之未經轉譯之部分中之聚腺苷酸化片段的核苷酸區段。一種適用的轉錄終止組分為牛生長激素聚腺苷酸化區域。

【0609】 本文中適用於在載體中選殖或表現DNA之宿主細胞包括本文所描述之高級真核生物細胞，包括脊椎動物宿主細胞。脊椎動物細胞在培養物(組織培養物)中之繁殖已變成常規程序。適用的哺乳動物宿主細胞株之實例為經SV40轉型之猴腎臟CV1細胞株(COS-7，ATCC CRL 1651)；人類胚腎細胞株(經次選殖以在懸浮培養物中生長之293或293細胞，Graham等人, *J. Gen Virol.* 36:59 (1977))；幼倉鼠腎細胞(BHK，ATCC CCL 10)；中國倉鼠卵巢細胞/−DHFR (CHO，Urlaub等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216 (1980))；小鼠塞特利氏細胞(mouse sertoli

cell) (TM4，Mather, *Biol. Reprod.* 23:243-251 (1980))；猴腎細胞(CV1 ATCC CCL 70)；非洲綠猴腎細胞(VERO-76，ATCC CRL-1587)；人類子宮頸癌細胞(HELA，ATCC CCL 2)；犬腎細胞(MDCK，ATCC CCL 34)；水牛鼠肝細胞(buffalo rat liver cell) (BRL 3A，ATCC CRL 1442)；人類肺細胞(W138，ATCC CCL 75)；人類肝細胞(Hep G2，HB 8065)；小鼠乳房腫瘤(MMT 060562，ATCC CCL51)；TR1細胞(Mather等人, *Annals N. Y Acad. Sci.* 383:44-68 (1982))；MRC 5細胞；FS4細胞；及人類肝腫瘤細胞株(Hep G2)。

【0610】 宿主細胞可經用於產生抗體的上述表現或選殖載體轉型且在適當時調節之習知營養物培養基中培養以誘導啟動子、選擇轉型體或擴增編碼所需序列之基因。

【0611】 可在多種培養基中培養用於產生本申請案之抗體之宿主細胞。可商購的培養基，諸如Ham's F10 (Sigma)、最低必需培養基(MEM) (Sigma)、RPMI-1640 (Sigma)及杜爾貝科氏改良伊格爾氏培養基((Dulbecco's Modified Eagle's Medium；DMEM，Sigma)適用於培養宿主細胞。另外，可使用以下中所描述之培養基中之任一者作為宿主細胞之培養基：Ham等人, *Meth. Enz.* 58:44 (1979)；Barnes等人, *Anal. Biochem.* 102:255 (1980)；美國專利第4,767,704號；第4,657,866號；第4,927,762號；第4,560,655號；或第5,122,469號；WO 90/03430；WO 87/00195；或美國專利復審案30,985。此等培養基中之任一者可視需要補充激素及/或其他生長因子(諸如胰島素、運鐵蛋白或表皮生長因子)、鹽(諸如氯化鈉、鈣鹽、鎂鹽及磷酸鹽)、緩衝液(諸如HEPES)、核苷酸(諸如腺苷及胸苷)、抗生素(諸如GENTAMYCIN™藥物)、痕量元素(定義為通常以微莫

耳濃度範圍內之最終濃度存在的無機化合物)及葡萄糖或等效能量來源。亦可以熟習此項技術者將已知之適當濃度包括任何其他必需的補充劑。培養條件(諸如溫度、pH及其類似者)為先前用於經選擇用於表現之宿主細胞之培養條件，且對於一般熟習此項技術者將顯而易見。

【0612】 當使用重組技術時，抗體可在細胞內、周質間隙中產生或直接分泌至培養基中。若抗體在細胞內產生，則作為第一步驟，例如藉由離心或超濾移除微粒碎片(宿主細胞或溶解片段)。在抗體分泌至培養基中之情況下，通常首先使用可商購的蛋白質濃縮過濾器(例如Amicon或Millipore Pellicon超濾單元)濃縮此類表現系統之上清液。在任何先前步驟中可包括諸如PMSF之蛋白酶抑制劑以抑制蛋白水解，且可包括抗生素以防止外來污染物生長。

【0613】 由細胞製備之蛋白質組合物可使用例如羥磷灰石層析、凝膠電泳、透析及親和層析純化，其中親和層析為較佳純化技術。親和配位體所附著之基質最常為瓊脂糖，但可利用其他基質。與用瓊脂糖可達成之流動速率及處理時間相比，機械穩定性基質(諸如受控微孔玻璃或聚(苯乙烯-二乙烯基)苯)使得流動速率更快且處理時間更短。視所回收之抗體而定，亦可使用其他蛋白質純化技術，諸如離子交換管柱上之分級分離、乙醇沈澱、逆相HPLC、二氧化矽層析、肝素SEPHAROSE™層析、陰離子或陽離子交換樹脂(諸如聚天冬胺酸管柱)層析、層析聚焦、SDS-PAGE及硫酸銨沈澱。在任何初步純化步驟之後，包含所關注抗體及污染物之混合物可經受低pH疏水相互作用層析。

5.5. 醫藥組合物

【0614】 在一個態樣中，本發明進一步提供包含至少一種本發明之

結合分子(例如抗體)的醫藥組合物。在一些實施例中，醫藥組合物包含治療有效量的本文所提供之結合分子及醫藥學上可接受之賦形劑。

【0615】 包含結合分子之醫藥組合物係藉由將具有所需純度之結合分子與視情況選用之生理學上可接受之賦形劑(參見例如Remington, **Remington's Pharmaceutical Sciences** (第18版1980))混合來製備以用於以水溶液或凍乾形式或其他乾燥形式儲存。

【0616】 本發明之結合分子可調配成任何適合形式以便遞送至目標細胞/組織，例如呈微膠囊或巨乳液形式(Remington, 見上文；Park等人, 2005, Molecules 10:146-61；Malik等人, 2007, Curr. Drug. Deliv. 4:141-51)、呈持續釋放調配物形式(Putney及Burke, 1998, Nature Biotechnol. 16:153-57)，或呈脂質體形式(Maclean等人, 1997, Int. J. Oncol. 11:325-32；Kontermann, 2006, Curr. Opin. Mol. Ther. 8:39-45)。

【0617】 亦可將本文所提供之結合分子截留於例如藉由凝聚技術或藉由界面聚合所製備的微膠囊(例如分別為羥甲基纖維素或明膠微膠囊及聚(甲基丙烯酸甲酯)微膠囊))中、截留於膠狀藥物遞送系統(例如脂質體、白蛋白微球體、微乳液、奈米粒子及奈米膠囊)中或截留於巨乳液中。此類技術揭示於例如Remington, 見上文中。

【0618】 各種組合物及遞送系統為已知的且可與如本文所描述之結合分子一起使用，包括但不限於囊封於脂質體、微粒、微膠囊、能夠表現抗體或其抗原結合片段之重組細胞中、受體介導之內吞作用(參見例如Wu及Wu, 1987, J. Biol. Chem. 262:4429-32)、將核酸構築為逆轉錄病毒或其他載體之一部分等。在另一實施例中，組合物可以控制釋放或持續釋放系統形式提供。在一個實施例中，可使用泵來達成控制釋放或持續釋放(參

見例如Langer, 見上文；Sefton, 1987, Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201-40；Buchwald等人, 1980, Surgery 88:507-16；及Saudek等人, 1989, N. Engl. J. Med. 321:569-74)。在另一實施例中，聚合材料可用於達成預防劑或治療劑(例如，如本文所描述之抗體或其抗原結合片段)或本文所提供之組合物的控制釋放或持續釋放(參見例如**Medical Applications of Controlled Release** (Langer及Wise編, 1974)；**Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance** (Smolen及Ball編, 1984)；Ranger及Peppas, 1983, J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23:61-126；Levy等人, 1985, Science 228:190-92；During等人, 1989, Ann. Neurol. 25:351-56；Howard等人, 1989, J. Neurosurg. 71:105-12；美國專利第5,679,377號；第5,916,597號；第5,912,015號；第5,989,463號；及第5,128,326號；PCT公開案第WO 99/15154號及第WO 99/20253號)。持續釋放調配物中所使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，持續釋放調配物中所使用之聚合物呈惰性，不含可浸出雜質，儲存穩定，無菌且可生物降解。

【0619】 在又一實施例中，控制釋放或持續釋放系統可置於特定目標組織(例如鼻腔通道或肺)附近，因此僅需要全身劑量之一部分(參見例如Goodson, **Medical Applications of Controlled Release** 第2卷, 115-38 (1984))。控制釋放系統論述於例如Langer, 1990, Science 249:1527-33

中。熟習此項技術者已知之任何技術可用於產生包含一或多種如本文所描述之抗體或其抗原結合片段的持續釋放調配物(參見例如美國專利第4,526,938號，PCT公開案第WO 91/05548號及第WO 96/20698號，Ning等人, 1996, Radiotherapy & Oncology 39:179-89；Song等人, 1995, PDA J. of Pharma. Sci. & Tech. 50:372-97；Cleek等人, 1997, Pro. Int'l. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 24:853-54；及Lam等人, 1997, Proc. Int'l. Symp. Control Rel. Bioact. Mater. 24:759-60)。

5.6 使用方法

【0620】 在一個態樣中，本文提供一種耗竭例如個體中之HSC的方法，其包含使細胞暴露於有效量之本文所提供之結合分子(諸如抗體)。在一些實施例中，本文所提供之方法係用於耗竭已活化HSC。

【0621】 在一個態樣中，本文提供一種本文所提供之結合分子(諸如抗體)的用途，其用於耗竭例如個體中之HSC。在一些實施例中，結合分子用於耗竭已活化HSC。

【0622】 在另一態樣中，本文提供一種治療個體之疾病或病症之方法，其包含向該個體投與有效量的本文所提供之結合分子(諸如抗體或其抗原結合片段)。在一個實施例中，疾病或病症為已活化HSC相關疾病或病症。在一個實施例中，疾病或病症為肝纖維化。

【0623】 在另一態樣中，本文提供一種本文所提供之結合分子(諸如抗體或其抗原結合片段)之用途，其用於製造用於治療個體之疾病或病症之藥劑。在一個實施例中，疾病或病症為已活化HSC相關疾病或病症。在一個實施例中，疾病或病症為肝纖維化。

【0624】 在另一態樣中，本文提供一種本文所提供之醫藥組合物之

用途，其用於製造用於治療個體之疾病或病症之藥劑。在一個實施例中，疾病或病症為已活化HSC相關疾病或病症。在一個實施例中，疾病或病症為肝纖維化。

【0625】 在一個態樣中，結合分子為實質上純的(亦即，實質上不含限制其作用或產生非所需副作用之物質)。投與療法之個體可為哺乳動物，諸如非靈長類動物(例如牛、豬、馬、貓、犬、大鼠等)或靈長類動物(例如猴，諸如食蟹獼猴，或人類)。在一個實施例中，個體為人類。在另一實施例中，個體為患有疾病或病症之人類。

【0626】 各種遞送系統為已知的且可用於投與預防劑或治療劑(例如，本文所提供之結合分子)，包括但不限於囊封於脂質體、微粒、微膠囊、能夠表現結合分子之重組細胞中、受體介導之內吞作用(參見例如Wu及Wu, J. Biol. Chem. 262:4429-4432 (1987))、將核酸構築為逆轉錄病毒或其他載體之一部分等。投與預防劑或治療劑(例如本文所提供之結合分子)或醫藥組合物之方法包括但不限於非經腸投與(例如，皮內、肌肉內、腹膜內、靜脈內及皮下)、硬膜外及經黏膜(例如鼻內及經口途徑)。在一特定實施例中，鼻內、肌肉內、靜脈內或皮下投與預防劑或治療劑(例如本文所提供之結合分子)或醫藥組合物。預防劑或治療劑或組合物可藉由任何適宜途徑，例如藉由輸注或彈丸注射、藉由經由上皮或皮膚黏膜內層(例如口腔黏膜、鼻內黏膜、直腸及腸黏膜等)吸收投與，且可與其他生物學活性劑一起投與。投與可為全身性或局部的。另外，亦可採用經肺投與，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。

【0627】 在一特定實施例中，可能需要向需要治療之區域局部投與預防劑或治療劑，或本文所提供之醫藥組合物。此可藉由例如(而非作為限制)局部輸注、藉由局部投與(例如藉由鼻內噴霧)、藉由注射或藉助於植入物來達成，該植入物為多孔、無孔或膠狀材料，包括膜，諸如矽橡膠膜，或纖維。在一些實施例中，當投與本文所提供之結合分子時，必須注意使用其中結合分子(諸如抗體或其抗原結合片段)不吸收之材料。

【0628】 在另一實施例中，預防劑或治療劑或本文所提供之組合物可在囊泡，尤其脂質體中遞送(參見Langer, 1990, Science 249:1527-1533；Treat等人, **Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer**, Lopez-Berestein及Fidler (編), Liss, New York, 第353- 365頁(1989)；Lopez-Berestein, 同上, 第317-327頁；一般參見同上)。

【0629】 在另一實施例中，預防劑或治療劑或本文所提供之組合物可在控制釋放或持續釋放系統中遞送。

【0630】 在一特定實施例中，在本文所提供之組合物為編碼預防劑或治療劑(例如本文所提供之結合分子)之核酸的情況下，核酸可活體內投與以藉由將其構築為適當核酸表現載體之一部分且投與該核酸表現載體以使得其變成細胞內的，例如藉由使用逆轉錄病毒載體(參見美國專利第4,980,286號)，或藉由直接注射，或藉由使用微粒轟擊(例如基因槍；Biolistic, Dupont)或用脂質或細胞表面受體或轉染劑塗佈，或藉由將其與已知進入細胞核之同源盒樣肽連接投與(參見例如Joliot等人, 1991, Proc.

Natl. Acad. Sci. USA 88:1864-1868)等來促進其編碼預防劑或治療劑之表現。替代地，核酸可藉由同源重組引入細胞內且併入宿主細胞DNA內用於表現。

【0631】 在一特定實施例中，本文所提供之組合物包含一種、兩種或更多種本文所提供之結合分子。在另一實施例中，本文所提供之組合物包含一種、兩種或更多種本文所提供之結合分子及除本文所提供之結合分子以外的預防劑或治療劑。在一個實施例中，已知藥劑適用於或已用於或當前用於預防、管理、治療及/或改善疾病或病症。除預防劑或治療劑之外，本文所提供之組合物亦可包含賦形劑。

【0632】 本文所提供之組合物包括適用於製造可用於製備單位劑型之醫藥組合物(例如適用於向個體或患者投與之組合物)的原料藥組合物。在一實施例中，本文所提供之組合物為醫藥組合物。此類組合物包含預防或治療有效量的一或多種預防劑或治療劑(例如，本文所提供之結合分子或其他預防劑或治療劑)，及醫藥學上可接受之賦形劑。醫藥組合物可經調配以適用於個體之投與途徑。

【0633】 在一特定實施例中，術語「賦形劑」亦可指稀釋劑、佐劑(例如弗氏佐劑(完全或不完全))或媒劑。醫藥賦形劑可為無菌液體，諸如水及油，包括石油、動物、植物或合成來源之油，諸如花生油、大豆油、礦物油、芝麻油及其類似者。當靜脈內投與醫藥組合物時，水為例示性載劑。亦可採用鹽水溶液及右旋糖與甘油水溶液作為液體賦形劑，尤其用於可注射溶液。適合的醫藥賦形劑包括澱粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明膠、麥芽、稻穀、麵粉、白堊、矽膠、硬脂酸鈉、單硬脂酸甘油酯、滑石、氯化鈉、脫脂奶粉、甘油、丙烯、二醇、水、乙醇及其類似者。必要時，組

合物亦可含有少量潤濕劑或乳化劑，或pH緩衝劑。此等組合物可呈溶液、懸浮液、乳液、錠劑、丸劑、膠囊、散劑、持續釋放調配物及其類似者之形式。口服調配物可包括標準賦形劑，諸如醫藥級甘露糖醇、乳糖、澱粉、硬脂酸鎂、糖精鈉、纖維素、碳酸鎂等。適合之醫藥賦形劑之實例描述於**Remington's Pharmaceutical Sciences** (1990) Mack Publishing Co., Easton, PA中。此類組合物將含有預防或治療有效量的本文所提供之結合分子(諸如呈純化形式)，連同適合量的賦形劑，以便提供用於適當投與患者之形式。調配物應適合投與模式。

【0634】 在一實施例中，根據常規程序將組合物調配為適於向人類靜脈內投與之醫藥組合物。通常，用於靜脈內投與之組合物為無菌等張水性緩衝液中之溶液。必要時，組合物亦可包括增溶劑及諸如利多卡因(lignocaine)之局部麻醉劑以減輕注射部位之疼痛。然而，可藉由除靜脈內以外之途徑投與此類組合物。

【0635】 一般而言，本文所提供之組合物之成分係單獨提供或以單位劑型形式混合在一起，例如呈於指示活性劑之量的氣密密封式容器(諸如安瓿或藥囊)中的乾燥凍乾粉末或無水濃縮物形式。當藉由輸注投與組合物時，可用含有無菌醫藥級水或鹽水之輸液瓶分配組合物。當藉由注射投與組合物時，可提供具有注射用無菌水或鹽水之安瓿，使得該等成分可在投與前混合。

【0636】 本文所提供之結合分子可封裝於指示結合分子之量的氣密密封式容器(諸如安瓿或藥囊)中。在一個實施例中，結合分子係以乾燥無菌凍乾粉末或無水濃縮物形式提供於氣密密封式容器中，且可用例如水或鹽水復原至適當濃度以向個體投與。凍乾結合分子可在2℃與8℃之間儲存

於其原始容器中，且結合分子可在復原之後12小時內，諸如6小時內、5小時內、3小時內或1小時內投與。在一替代實施例中，本文所提供之結合分子係以液體形式提供於指示抗體之量及濃度的氣密密封式容器中。

【0637】 本文所提供之組合物可調配為中性或鹽形式。醫藥學上可接受之鹽包括與陰離子形成之鹽，諸如來源於鹽酸、磷酸、乙酸、草酸、酒石酸等之鹽；及與陽離子形成之鹽，諸如來源於氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化銨、氫氧化鈣、氫氧化鐵、異丙胺、三乙胺、2-乙胺基乙醇、組胺酸、普魯卡因(procaine)等之鹽。

【0638】 可藉由標準臨床技術測定將有效預防及/或治療疾病或病症之預防劑或治療劑(例如，本文所提供之結合分子)或本文所提供之組合物的量。另外，活體外分析可視情況用於幫助鑑別最佳劑量範圍。待用於調配物中之精確劑量亦將視投與途徑及疾病或病症之嚴重性而定，且應根據醫師之判斷及各患者之情況來決定。

【0639】 可自來源於活體外或動物模型測試系統之劑量反應曲線外推出有效劑量。

【0640】 在某些實施例中，向患者投與一定劑量之本文所提供之結合分子的途徑為鼻內、肌肉內、靜脈內、皮下或其組合，但亦可接受本文所描述之其他途徑。各劑量可或可不藉由相同投與途徑與。在一些實施例中，本文所提供之結合分子可經由多種投與途徑同時或相繼投與其他劑量的本文所提供之相同或不同結合分子。

【0641】 在某些實施例中，向個體預防性或治療性地投與本文所提供之結合分子。本文所提供之結合分子可向個體預防性或治療性地投與以便預防、減輕或改善疾病或其症狀。

5.7. 基因療法及細胞療法

【0642】 在一特定實施例中，向個體投與包含編碼結合分子或其功能衍生物之序列的核酸以藉助於基因療法用於本文所提供之方法，例如以預防、管理、治療及/或改善已活化HSC相關疾病或病症。此類療法涵蓋藉由向個體投與經表現或可表現的核酸進行之療法。在一實施例中，核酸產生其編碼抗體，且抗體介導預防性或治療性作用。

【0643】 可使用此項技術中可利用的重組基因表現(或基因治療)方法中之任一者。

【0644】 關於基因療法之方法的一般綜述，參見Goldspiel等人, 1993, Clinical Pharmacy 12:488-505；Wu及Wu, 1991, Biotherapy 3:87-95；Tolstoshev, 1993, Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 32:573-596；Mulligan, 1993, Science 260:926-932；及Morgan及Anderson, 1993, Ann. Rev. Biochem. 62:191-217；May, 1993, TIBTECH 11(5):155-215。可使用的此項技術中通常已知之重組DNA技術之方法描述於Ausubel等人(編), **Current Protocols in Molecular Biology**, John Wiley & Sons, NY (1993)；及Kriegler, **Gene Transfer and Expression, A Laboratory Manual**, Stockton Press, NY (1990)中。

【0645】 在一特定實施例中，組合物包含編碼本文所提供之結合分子(諸如抗體)之核酸，該等核酸為在適合宿主中表現結合分子(諸如抗體或嵌合蛋白或其重鏈或輕鏈)之表現載體之一部分。特定言之，此類核酸具有可操作地連接至編碼區之啟動子(諸如異源啟動子)，該啟動子為誘導性或組成性的，及視情況選用之組織特異性的。在另一特定實施例中，使用核酸分子，其中編碼序列及任何其他所需序列藉由促進基因體中所需之

位點處之同源重組的區域側接，從而提供編碼核酸之染色體內表現(Koller及Smithies, 1989, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:8932-8935；Zijlstra等人, 1989, Nature 342:435-438)。

【0646】 核酸可直接遞送至個體，在此情況下，將個體直接暴露於核酸或攜帶核酸之載體；或間接遞送至個體，在此情況下首先將細胞在活體外用核酸轉型，接著移植至個體中。此等兩種方法分別稱為活體內或離體基因療法。

【0647】 在一特定實施例中，活體內直接投與核酸序列，其中序列經表現以產生經編碼產物。此可藉由此項技術中已知之許多方法中的任一者達成，例如藉由將其構築為適當核酸表現載體之一部分且投與該核酸表現載體以使得序列變成細胞內的，例如使用有缺陷的或減毒的逆轉錄病毒或其他病毒載體感染(參見美國專利第4,980,286號)，或藉由直接注射裸DNA，或藉由使用微粒轟擊(例如基因槍；Biolistic, Dupont)，或用脂質或細胞表面受體或轉染劑塗覆、囊封於脂質體、微粒或微膠囊中，或藉由將其與已知進入細胞核之肽連接投與、藉由將其與經受受體介導之內吞作用之配位體連接投與(參見例如Wu及Wu, 1987, J. Biol. Chem. 262:4429-4432) (其可用於靶向特異性表現該等受體之細胞類型)等。在另一實施例中，可形成核酸-配位體複合物，其中配位體包含膜融合病毒肽以破壞核內體，允許核酸避免溶酶體降解。在又一實施例中，可藉由靶向特定受體而活體內靶向核酸以供細胞特異性吸收及表現(參見例如PCT公開案WO 92/06180；WO 92/22635；WO 92/20316；W093/14188；WO 93/20221)。替代地，可藉由同源重組，細胞內引入核酸且併入宿主細胞DNA內以用於表現(Koller及Smithies, 1989, Proc. Natl. Acad. Sci. USA

86:8932-8935；及Zijlstra等人, 1989, Nature 342:435-438)。

【0648】 在一特定實施例中，使用含有編碼肽之核酸序列之病毒載體。舉例而言，可使用逆轉錄病毒載體(參見Miller等人, 1993, Meth. Enzymol. 217:581-599)。此等逆轉錄病毒載體含有將病毒基因體正確封裝及整合至宿主細胞DNA中所必需之組分。編碼待用於基因療法中之結合分子的核酸序列可選殖至一或多個載體中，該等載體有助於將基因遞送至個體中。關於逆轉錄病毒載體之更多細節可見於例如Boesen等人, 1994, Biotherapy 6:291-302中，其描述使用逆轉錄病毒載體將MDR1基因遞送至造血幹細胞以便使幹細胞對化學療法更具抗性。說明使用逆轉錄病毒載體進行基因療法之其他參考文獻為：Clowes等人, 1994, J. Clin. Invest. 93:644-651；Klein等人, 1994, Blood 83:1467-1473；Salmons及Gunzberg, 1993, Human Gene Therapy 4:129-141；及Grossman及Wilson, 1993, Curr. Opin. in Genetics and Devel. 3:110-114。

【0649】 腺病毒為可用於重組產生結合分子(諸如抗體)之其他病毒載體。腺病毒為尤其具有吸引力之媒劑，用於將基因遞送至呼吸道上皮中。腺病毒天然地感染呼吸道上皮，其在呼吸道上皮中引起輕度疾病。基於腺病毒之遞送系統的其他目標為肝臟、中樞神經系統、內皮細胞及肌肉。腺病毒具有能夠感染非分裂細胞之優勢。Kozarsky及Wilson, 1993, Current Opinion in Genetics and Development 3:499-503呈現基於腺病毒之基因療法之綜述。Bout等人, 1994, Human Gene Therapy 5:3-10展現腺病毒載體將基因轉移至恆河猴之呼吸道上皮的用途。腺病毒在基因療法中之用途之其他實例可見於Rosenfeld等人, 1991, Science 252:431-434；Rosenfeld等人, 1992, Cell 68:143-155；Mastrangeli等人, 1993, J. Clin.

Invest. 91:225-234；PCT公開案W094/12649；及Wang等人, 1995, Gene Therapy 2:775-783中。在一特定實施例中，使用腺病毒載體。

【0650】 亦可利用腺相關病毒(AAV) (Walsh等人, 1993, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 204:289-300；及美國專利第5,436,146號)。在一特定實施例中，AAV載體用於表現如本文所提供之抗體。在某些實施例中，AAV包含編碼VH域之核酸。在其他實施例中，AAV包含編碼VL域之核酸。在某些實施例中，AAV包含編碼VH域及VL域之核酸。在本文所提供之方法之一些實施例中，向個體投與包含編碼VH域之核酸的AAV及包含編碼VL域之核酸的AAV。在其他實施例中，向個體投與包含編碼VH域及VL域之核酸的AAV。在某些實施例中，過度表現VH域及VL域。

【0651】 基因療法之另一方法涉及藉由諸如電穿孔、脂質體轉染、磷酸鈣介導之轉染或病毒感染之方法將基因轉移至組織培養物中之細胞中。通常，轉移方法包括將可選標記物轉移至細胞。接著，在選擇下置放細胞以分離已溶解且表現轉移基因之此等細胞。接著將此等細胞遞送至個體。

【0652】 在此實施例中，將核酸引入細胞中，隨後活體內投與所得重組細胞。此類引入可藉由此項技術中已知之任何方法進行，包括(但不限於)轉染、電穿孔、顯微注射、用含有核酸序列之病毒或細菌噬菌體載體感染、細胞融合、染色體介導之基因轉移、微細胞介導之基因轉移、球形質體融合等。此項技術中已知多種用於將外源基因引入細胞之技術(參見例如Loeffler及Behr, 1993, Meth. Enzymol. 217:599-618；Cohen等人, 1993, Meth. Enzymol. 217:618-644；Clin. Pharma. Ther. 29:69-92 (1985))，且可根據本文所提供之方法使用，其限制條件為不破壞接受者

細胞之必需發育及生理學功能。該技術應提供核酸至細胞之穩定轉移，使得核酸可由細胞表現，諸如可由其細胞後代遺傳及表現。

【0653】 所得重組細胞可藉由此項技術中已知之各種方法遞送至個體。可靜脈內投與重組血細胞(例如造血幹細胞或祖細胞)。設想供使用的細胞之量視所需作用、患者狀態等而定，且可由熟習此項技術者判定。

【0654】 可引入核酸以用於基因療法之目的之細胞涵蓋任何所需、可獲得的細胞類型，且包括(但不限於)上皮細胞、內皮細胞、角質細胞、纖維母細胞、肌肉細胞、肝細胞；血細胞，諸如T淋巴球、B淋巴球、單核球、巨噬細胞、嗜中性球、嗜酸性球、巨核細胞、粒細胞；各種幹細胞或祖細胞，尤其造血幹細胞或祖細胞，例如自骨髓、臍帶血、外周血液、胎兒肝臟等獲得。

【0655】 在一特定實施例中，用於基因療法之細胞對個體為自體性。

【0656】 在將重組細胞用於基因療法之實施例中，將編碼抗體之核酸序列引入細胞，使得其可由細胞或其後代表現，且接著活體內投與重組細胞以獲得治療作用。在一特定實施例中，使用幹細胞或祖細胞。可活體外分離及維持之任何幹細胞及/或祖細胞可潛在地根據本文所提供之方法的此實施例使用(參見例如PCT公開案WO 94/08598；Stemple及Anderson, 1992, Cell 7 1:973-985；Rheinwald, 1980, Meth. Cell Bio. 21A:229；及Pittelkow及Scott, 1986, Mayo Clinic Proc. 61:771)。

【0657】 在一特定實施例中，經引入用於基因療法之目的之核酸包含可操作地連接至編碼區之誘導性啟動子，使得核酸之表現可藉由控制存在或不存在適合的轉錄誘導劑來控制。

【0658】 在另一態樣中，本文所提供之抗體或其抗原結合片段可為經工程改造之細胞表面受體，諸如嵌合抗原受體(CAR)之一部分。通常，CAR包含胞外域、跨膜域及胞內傳訊域。

【0659】 在一些實施例中，本文提供一種包含胞外域之CAR，該胞外域包含一或多種本文所提供之抗體或其片段。

【0660】 本發明之CAR包含可與胞外抗原結合域直接或間接融合之跨膜域。跨膜域可來源於天然或合成來源。如本文中所使用，「跨膜域」係指在細胞膜，較佳真核細胞膜中熱力學上穩定之任何蛋白質結構。相容用於本文所描述之CAR中之跨膜域可自天然存在之蛋白質獲得。替代地，其可為合成的非天然存在之蛋白質區段，例如在細胞膜中熱力學上穩定之疏水性蛋白質區段。跨膜域係基於跨膜域之三維結構分類。舉例而言，跨膜域可形成α螺旋、超過一個α螺旋之複合物、β-桶，或能夠跨越細胞之磷脂雙層之任何其他穩定結構。此外，跨膜域亦可或者基於跨膜域拓樸結構(topology)分類，包括跨膜域跨越膜之通過次數及蛋白質之定向。舉例而言，單程膜蛋白(single-pass membrane protein)越過細胞膜一次，且多程膜蛋白越過細胞膜至少兩次(例如2、3、4、5、6、7次或更多次)。膜蛋白可視其末端及膜穿過區段相對於細胞之內部及外部之拓樸結構而定義為I型、II型或III型。I型膜蛋白具有單一膜跨越區且經定向以使得蛋白質之N端存在於細胞之脂質雙層之胞外側上且蛋白質之C端存在於細胞質側上。II型膜蛋白亦具有單一膜跨越區，但經定向以使得蛋白質之C端存在於細胞之脂質雙層之胞外側上且蛋白質之N端存在於細胞質側上。III型膜蛋白具有多個膜跨越區段且可進一步基於跨膜區段之數目及N端及C端之位置進行次分類。在一些實施例中，本文所描述之CAR之跨膜域來源於I型單

程膜蛋白。在一些實施例中，來自多程膜蛋白之跨膜域亦可相容用於本文所描述之CAR。多程膜蛋白可包含複合(至少2、3、4、5、6、7個或更多個) α螺旋或β摺疊結構。在一些實施例中，多程膜蛋白之N端及C端存在於脂質雙層之對置側上，例如蛋白質之N端存在於脂質雙層之細胞質側上且蛋白質之C端存在於胞外側上。在一些實施例中，CAR之跨膜域包含選自以下之α、β或ζ鏈之跨膜域的跨膜域：T細胞受體、CD28、CD3 ε、CD45、CD4、CD5、CD8、CD9、CD16、CD22、CD33、CD37、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137、CD154、KIRDS2、OX40、CD2、CD27、LFA-1 (CDl la、CD18)、ICOS (CD278)、4-1BB (CD137)、GITR、CD40、BAFFR、HVEM (LIGHTR)、SLAMF7、NKp80 (KLRFl)、CD160、CD19、IL-2R β、IL-2R γ、IL-7R a、ITGA1、VLA1、CD49a、ITGA4、IA4、CD49D、ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、CDl ld、ITGAE、CD103、ITGAL、CDl la、LFA-1、ITGAM、CDl lb、ITGAX、CDl lc、ITGB1、CD29、ITGB2、CD18、LFA-1、ITGB7、TNFR2、DNAM1 (CD226)、SLAMF4 (CD244、2B4)、CD84、CD96 (Tactile)、CEACAM1、CRT AM、Ly9 (CD229)、CD160 (BY55)、PSGL1、CDIOO (SEMA4D)、SLAMF6 (NTB-A、Lyl08)、SLAM (SLAMF1、CD150、IPO-3)、BLAME (SLAMF8)、SELPLG (CD162)、LTBR、PAG/Cbp、NKp44、NKp30、NKp46、NKG2D及/或NKG2C。在一些實施例中，跨膜域來源於選自由以下組成之群的分子：CD8α、CD4、CD28、CD137、CD80、CD86、CD152及PD1。

【0661】 用於本文所描述之CAR之跨膜域亦可包含合成的非天然存

在之蛋白質區段之至少一部分。在一些實施例中，跨膜域為合成的非天然存在之α螺旋或β摺疊。在一些實施例中，蛋白質區段為至少大致20個胺基酸，例如至少18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30或更多個胺基酸。合成跨膜域之實例為此項技術中，例如在美國專利第7,052,906號及PCT公開案第WO 2000/032776號中已知的，該等專利之相關揭示內容以引用之方式併入本文中。

【0662】 本文所提供之跨膜域可包含跨膜區及位於跨膜域之C端側之細胞質區。跨膜域之細胞質區可包含三個或更多個胺基酸，且在一些實施例中，有助於將跨膜域定向於脂質雙層中。在一些實施例中，一或多個半胱胺酸殘基存在於跨膜域之跨膜區中。在一些實施例中，一或多個半胱胺酸殘基存在於跨膜域之細胞質區中。在一些實施例中，跨膜域之細胞質區包含帶正電胺基酸。在一些實施例中，跨膜域之細胞質區包含胺基酸精胺酸、絲胺酸及離胺酸。

【0663】 在一些實施例中，跨膜域之跨膜區包含疏水性胺基酸殘基。在一些實施例中，本文所提供之CAR之跨膜域包含人造疏水性序列。舉例而言，跨膜域之C端處可存在苯丙胺酸、色胺酸及纈胺酸之三聯體。在一些實施例中，跨膜區主要包含疏水性胺基酸殘基，諸如丙胺酸、白胺酸、異白胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、色胺酸或纈胺酸。在一些實施例中，跨膜區為疏水性的。在一些實施例中，跨膜區包含聚-白胺酸-丙胺酸序列。蛋白質或蛋白質區段之親水性或疏水性或親水性特徵可藉由此項技術中已知之任何方法，例如Kyte及Doolittle親水性分析評定。

【0664】 本發明之CAR包含胞內傳訊域。胞內傳訊域負責活化表現CAR之免疫效應細胞之正常效應功能中之至少一者。術語「效應功能」係

指細胞之特殊功能。舉例而言，T細胞之效應功能可為溶胞活性或輔助活性，包括分泌細胞介素。因此，術語「細胞質傳訊域」係指轉導效應功能信號且引導細胞執行特殊功能之蛋白質的部分。雖然通常可採用整個細胞質傳訊域，但在許多情況下，無需使用整條鏈。就使用細胞質傳訊域之截短部分而言，此類截短部分可用於替代完整鏈，只要其轉導效應功能信號即可。術語細胞質傳訊域因此意謂包括足以轉導效應功能信號之細胞質傳訊域的任何截短部分。

【0665】 在一些實施例中，胞內傳訊域包含免疫效應細胞之主要胞內傳訊域。在一些實施例中，CAR包含基本上由免疫效應細胞之主要胞內傳訊域組成之胞內傳訊域。「主要胞內傳訊域」係指以刺激方式起作用以誘導免疫效應功能之細胞質傳訊序列。在一些實施例中，主要胞內傳訊域含有稱為基於免疫受體酪胺酸之活化模體或ITAM之傳訊模體。如本文中所使用，「ITAM」為通常存在於許多免疫細胞中表現之傳訊分子的尾部部分中之保守性蛋白質模體。模體可包含藉由6-8個胺基酸間隔之胺基酸序列YxxL/I之兩個重複序列，其中各x獨立地為任何胺基酸，產生保守性模體YxxL/Ix(6-8)YxxL/I。傳訊分子內之ITAM對於細胞內之信號轉導至關重要，該信號轉導至少部分地藉由在活化傳訊分子之後ITAM中之酪胺酸殘基的磷酸化介導。ITAM亦可充當參與傳訊路徑之其他蛋白質之對接位點。例示性含ITAM之初級細胞質傳訊序列包括來源於以下之彼等序列：CD3ζ、FcR γ (FCER1G)、FcR β (Fc ε Rib)、CD3 γ、CD3 δ、CD3 ε、CD5、CD22、CD79a、CD79b及CD66d。在一些實施例中，主要胞內傳訊域來源於CD3ζ。

【0666】 許多免疫效應細胞除刺激抗原特異性信號之外需要共刺

激，以促進細胞增殖、分化及存活，以及活化細胞之效應功能。在一些實施例中，CAR包含至少一個共刺激傳訊域。如本文中所使用，術語「共刺激傳訊域」係指介導細胞內之信號轉導以誘導免疫反應(諸如效應功能)之蛋白質之至少一部分。本文所描述之嵌合受體之共刺激傳訊域可為來自共刺激蛋白質之細胞質傳訊域，其轉導信號且調節由免疫細胞(諸如T細胞、NK細胞、巨噬細胞、嗜中性球或嗜酸性球)介導之反應。「共刺激傳訊域」可為共刺激分子之細胞質部分。術語「共刺激分子」係指與共刺激配位體特異性結合，藉此介導免疫細胞之共刺激反應(諸如但不限於增殖及存活)的免疫細胞(諸如T細胞)上之同源結合搭配物。

【0667】 在一些實施例中，胞內傳訊域包含單一共刺激傳訊域。在一些實施例中，胞內傳訊域包含兩個或更多個(諸如約2、3、4中之任一者或更多個)共刺激傳訊域。在一些實施例中，胞內傳訊域包含相同共刺激傳訊域中之兩者或更多者。在一些實施例中，胞內傳訊域包含兩個或更多個來自不同共刺激蛋白質(諸如本文所描述之任何兩種或更多種共刺激蛋白質)之共刺激傳訊域。在一些實施例中，胞內傳訊域包含主要胞內傳訊域(諸如CD3ζ之細胞質傳訊域)及一或多個共刺激傳訊域。在一些實施例中，一或多個共刺激傳訊域及主要胞內傳訊域(諸如CD3ζ之細胞質傳訊域)經由視情況選用之肽連接子彼此融合。主要胞內傳訊域及一或多個共刺激傳訊域可以任何適合次序排列。在一些實施例中，一或多個共刺激傳訊域位於跨膜域與主要胞內傳訊域(諸如CD3ζ之細胞質傳訊域)之間。多個共刺激傳訊域可提供累加或協同刺激效應。

【0668】 活化宿主細胞(例如免疫細胞)中之共刺激傳訊域可誘導細胞增加或減少細胞介素之產生及分泌、吞噬細胞特性、增殖、分化、存活

及/或細胞毒性。任何共刺激分子之共刺激傳訊域可相容用於本文所描述之CAR。共刺激傳訊域之類型係基於諸如將表現效應分子之免疫效應細胞(例如，T細胞、NK細胞、巨噬細胞、嗜中性球或嗜酸性球)的類型及所需免疫效應功能(例如，ADCC作用)的因素而選擇。用於CAR之共刺激傳訊域之實例可為共刺激蛋白質之細胞質傳訊域，該等共刺激蛋白質包括但不限於：B7/CD28家族之成員(例如，B7-1/CD80、B7-2/CD86、B7-H1/PD-L1、B7-H2、B7-H3、B7-H4、B7-H6、B7-H7、BTLA/CD272、CD28、CTLA-4、Gi24/VISTA/B7-H5、ICOS/CD278、PD- 1、PD-L2/B7-DC及PDCD6)；TNF超家族之成員(例如，4-1BB/TNFSF9/CD137、4-1BB配位體/TNFSF9、BAFF/BLyS/TNFSF13B、BAFF R/TNFRSF13C、CD27/TNFRSF7、CD27配位體/TNFSF7、CD30/TNFRSF8、CD30配位體/TNFSF8、CD40/TNFRSF5、CD40/TNFSF5、CD40配位體/TNFSF5、DR3/TNFRSF25、GITR/TNFRSF18、GITR配位體/TNFSF18、HVEM/TNFRSF14、LIGHT/TNFSF14、淋巴毒素-α/TNF-β、OX40/TNFRSF4、OX40配位體/TNFSF4、RELT/TNFRSF19L、TACI/TNFRSF13B、TL1A/TNFSF15、TNF-α及TNF RII/TNFRSF1B)；SLAM家族之成員(例如，2B4/CD244/SLAMF4、BLAME/SLAMF8、CD2、CD2F-10/SLAMF9、CD48/SLAMF2、CD58/LFA-3、CD84/SLAMF5、CD229/SLAMF3、CRACC/SLAMF7、NTB-A/SLAMF6及SLAM/CD150)；及任何其他共刺激分子，諸如CD2、CD7、CD53、CD82/Kai-1、CD90/Thy1、CD96、CD160、Claudin18.20、CD300a/LMIR1、HLA I類、HLA-DR、Ikaros、整合素α

4/CD49d、整合素α 4 β 1、整合素α 4 β 7/LPAM-1、LAG-3、TCL1A、TCL1B、CRTAM、DAP12、凝集素-1/CLEC7A、DPPIV/CD26、EphB6、TIM-1/KIM-1/HAVCR、TIM-4、TSLP、TSLP R、淋巴球功能相關抗原-1 (LFA-1)及NKG2C。在一些實施例中，一或多個共刺激傳訊域係選自由以下組成之群：CD27、CD28、CD137、OX40、CD30、CD40、CD3、淋巴球功能相關抗原-1 (LFA-1)、CD2、CD7、LIGHT、NKG2C、B7-H3及特異性結合於CD83 (諸如CD83及MD-2)之配位體。在一些實施例中，本發明之CAR中的胞內傳訊域包含來源於CD137 (亦即，4-1BB)之共刺激傳訊域。亦在本發明之範疇內係本文所描述之共刺激傳訊域中之任一者的變異體，使得共刺激傳訊域能夠調節免疫細胞之免疫反應。在一些實施例中，相較於野生型對應物，共刺激傳訊域包含至多10個胺基酸殘基變異(例如，1、2、3、4、5或8個)。包含一或多個胺基酸變異之此類共刺激傳訊域可稱作變異體。共刺激傳訊域之胺基酸殘基之突變可使得傳訊轉導增加及免疫反應相對於不包含突變之共刺激傳訊域的刺激增強。共刺激傳訊域之胺基酸殘基之突變可使得傳訊轉導減少及免疫反應相對於不包含突變之共刺激傳訊域的刺激降低。

【0669】 本發明之CAR可包含位於胞外抗原結合域與跨膜域之間的鉸鏈域。鉸鏈域為胺基酸區段，其通常發現於蛋白質的兩個域之間且可允許蛋白質之可撓性及該等域中之一者或兩者相對於彼此的移動。可使用提供此類可撓性及胞外抗原結合域相對於效應分子之跨膜域之移動的任何胺基酸序列。鉸鏈域可含有約10至100個胺基酸，例如約15至75個胺基酸、20至50個胺基酸或30至60個胺基酸中之任一者。在一些實施例中，鉸鏈域之長度可為以下中之任一者：至少約10、11、12、13、14、15、16、

17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、35、40、45、50、55、60、65、70或75個胺基酸。在一些實施例中，鉸鏈域為天然存在之蛋白質之鉸鏈域。此項技術中已知的包含鉸鏈域之任何蛋白之鉸鏈域相容用於本文所描述之嵌合受體。在一些實施例中，鉸鏈域為天然存在之蛋白質之鉸鏈域的至少一部分且賦予嵌合受體可撓性。在一些實施例中，鉸鏈域來源於CD8α。抗體(諸如IgG、IgA、IgM、IgE或IgD抗體)之鉸鏈域亦相容用於本文所描述之pH依賴性嵌合受體系統。在一些實施例中，鉸鏈域為接合抗體之恆定域CH1及CH2的鉸鏈域。在一些實施例中，鉸鏈域具有抗體且包含抗體之鉸鏈域及抗體之一或多個恆定區。在一些實施例中，鉸鏈域包含抗體之鉸鏈域及抗體之CH3恆定區。在一些實施例中，鉸鏈域包含抗體之鉸鏈域以及抗體之CH2及CH3恆定區。在一些實施例中，抗體為IgG、IgA、IgM、IgE或IgD抗體。在一些實施例中，抗體為IgG抗體。在一些實施例中，抗體為IgG1、IgG2、IgG3或IgG4抗體。在一些實施例中，鉸鏈區包含IgG1抗體之鉸鏈區及CH2及CH3恆定區。在一些實施例中，鉸鏈區包含IgG1抗體之鉸鏈區及CH3恆定區。非天然產生之肽亦可用作本文所描述之嵌合受體的鉸鏈域。在一些實施例中，Fc受體之胞外配位體結合域之C端與跨膜域之N端之間的鉸鏈域為肽連接子，諸如(GxS)n連接子，其中x及n可獨立地為3與12之間的整數，包括3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更大。

【0670】 本發明之CAR可在多肽之N端處包含訊息肽(亦稱為信號序列)。一般而言，訊息肽為使多肽靶向細胞中之所需位點的肽序列。在一些實施例中，訊息肽使效應分子靶向細胞之分泌路徑且將允許效應分子整合及錨定至脂質雙層中。熟習此項技術者將顯而易見包括天然存在之蛋白

質之信號序列或合成的非天然存在之信號序列的訊息肽，其相容用於本文所描述之CAR。在一些實施例中，訊息肽來源於選自由以下組成之群的分子：CD8α、GM-CSF受體α及IgG1重鏈。在一些實施例中，訊息肽來源於CD8α。

【0671】 在又一態樣中，本文提供包含本文所描述之CAR中之任一者的宿主細胞(諸如免疫效應細胞)及其例如用於治療疾病或病症之用途。

5.8. 診斷分析及方法

【0672】 免疫特異性結合於抗原之經標記結合分子(諸如經標記抗體及其衍生物及類似物)可用於診斷目的以偵測、診斷或監測疾病。

【0673】 本文所提供之抗體可用於使用如本文所描述或如熟習此項技術者已知之經典免疫組織化學方法分析生物樣品中之抗原水準(例如參見Jalkanen等人, 1985, J. Cell. Biol. 101:976-985；及Jalkanen等人, 1987, J. Cell . Biol. 105:3087-3096)。適用於偵測蛋白質基因表現的其他基於抗體之方法包括免疫分析，諸如酶聯免疫吸附分析(ELISA)及放射免疫分析(RIA)。適合之抗體分析標記為此項技術中已知的，且包括酶標記，諸如葡萄糖氧化酶；放射性同位素，諸如碘(125I、121I)、碳(14C)、硫(35S)、氚(3H)、銦(121In)及鍀(99Tc)；發光標記，諸如魯米諾；及螢光標記，諸如螢光素及若丹明，及生物素。

【0674】 此項技術中應理解，個體之體型及所使用之成像系統將決定用於產生診斷影像所需的成像部分之數量。在放射性同位素部分之情況下，對於人類個體，所注射之放射能之量將通常在約5至20毫居里99Tc之範圍內。經標記抗體接著在含有特定蛋白質之細胞位置聚積。活體內腫瘤成像描述於S.W. Burchiel等人，「Immunopharmacokinetics of

Radiolabeled Antibodies and Their Fragments.」（第13章，Tumor Imaging: The Radiochemical Detection of Cancer, S.W. Burchiel及B.A. Rhodes編, Masson Publishing Inc. (1982))中。

【0675】視若干變數(包括所使用之標記之類型及投與模式)而定，在投與後允許經標記抗體在個體中之部位集中且允許未結合之經標記抗體清除至背景水準的時間間隔為6至48小時或6至24小時或6至12小時。在另一實施例中，投與後的時間間隔為5至20天或5至10天。

【0676】經標記之分子的存在可使用此項技術中已知用於活體內掃描之方法來在個體中偵測。此等方法視所使用之標記的類型而定。熟習此項技術者應能夠決定用於偵測特定標記之適當方法。可用於本文所提供之診斷方法中的方法及裝置包括(但不限於)電腦斷層攝影術(CT)、全身掃描(諸如正電子發射斷層攝影術(PET))、磁共振成像(MRI)及超音波掃描。

【0677】在一特定實施例中，分子用放射性同位素標記且使用輻射反應性手術儀器在患者中偵測(Thurston等人，美國專利第5,441,050號)。在另一實施例中，分子用螢光化合物標記且使用螢光反應性掃描儀器在患者中偵測。在另一實施例中，分子用正電子發射金屬標記且使用正電子發射斷層攝影術在患者中偵測。在又一實施例中，分子用順磁標記進行標記且使用磁共振成像(MRI)在患者中偵測。

5.9. 套組

【0678】本文亦提供套組，其包含封裝至適合封裝材料中的本文所提供之結合分子(例如抗體)或其組合物(例如醫藥組合物)。套組視情況包括標籤或藥品說明書，包括組分之描述或關於其中組分之活體外、活體內或離體使用之說明。

【0679】 術語「封裝材料」係指容納套組之組分之物理結構。封裝材料可維持組分無菌，且可由常用於此類目的之材料(例如紙、波紋狀纖維、玻璃、塑膠、箔、安瓿、小瓶、管等)製成。

【0680】 本文所提供之套組可包括標籤或插頁。標籤或插頁包括「印刷物」，例如紙或紙板，其為單獨的或附著至組分、套組或封裝材料(例如盒)，或附接至例如含有套組組分之安瓿、管或小瓶。標籤或插頁可另外包括電腦可讀媒體，諸如磁碟(例如硬碟、卡、記憶體磁碟)；光碟，諸如CD-ROM/RAM或DVD-ROM/RAM、DVD、MP3、磁帶；或電儲存媒體，諸如RAM及ROM，或此等之混合體，諸如磁/光學儲存媒體、快閃媒體或記憶型卡。標籤或插頁可包括標識製造商資訊、批號、製造地點及日期之資訊。

【0681】 本文所提供之套組可另外包括其他組分。套組之各組分可包封於個別容器內，且所有各種容器可位於單一封裝內。套組亦可經設計用於冷儲存。套組可進一步經設計以含有本文所提供之抗體，或含有編碼本文所提供之抗體之核酸的細胞。套組中之細胞可在適當儲存條件下維持直至準備使用。

【0682】 本文亦提供免疫特異性結合於抗原之結合分子(諸如抗體)的組。在特定實施例中，本文提供具有不同締合速率常數、不同解離速率常數、針對抗原之不同親和力及/或針對抗原之不同特異性的抗體組。在某些實施例中，本文提供約10，較佳約25、約50、約75、約100、約125、約150、約175、約200、約250、約300、約350、約400、約450、約500、約550、約600、約650、約700、約750、約800、約850、約900、約950或約1000種或更多種抗體之組。抗體組可用於例如96孔或384

孔盤中，諸如用於諸如ELISA之分析。

【0683】 除非另外定義，否則本文所使用之所有技術及科學術語具有與本發明所屬領域之一般熟習此項技術者通常所理解相同的含義。儘管與本文所描述類似或等效之方法及材料可用於本發明之實踐或測試中，但本文描述適合之方法及材料。

【0684】 如本文中所使用，數值通常在整個本文中以範圍格式呈現。除非上下文另外明確指示，否則範圍格式之使用僅為了方便及簡潔起見且不應理解為對本發明之範疇的不靈活限制。因此，除非上下文另外明確指示，否則範圍之使用明確地包括所有可能子範圍、該範圍內之所有個別數值、及此類範圍內之所有數值或數值範圍(包括整數)、及範圍內之分數值或整數。不論範圍之廣度，此構造均適用且適用於整個此專利文獻中之所有上下文中。因此，舉例而言，提及範圍90-100%包括91-99%、92-98%、93-95%、91-98%、91-97%、91-96%、91-95%、91-94%、91-93%等。提及範圍90-100%亦包括91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%等，以及91.1%、91.2%、91.3%、91.4%、91.5%等，92.1%、92.2%、92.3%、92.4%、92.5%等，諸如此類。

【0685】 另外，提及範圍1-3、3-5、5-10、10-20、20-30、30-40、40-50、50-60、60-70、70-80、80-90、90-100、100-110、110-120、120-130、130-140、140-150、150-160、160-170、170-180、180-190、190-200、200-225、225-250包括1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20等。在另一實例中，提及範圍25-250、250-500、500-1,000、1,000-2,500、2,500-5,000、5,000-25,000、25,000-50,000包括此類值內之任何數值或範圍或涵蓋此類值的

任何數值或範圍，例如25、26、27、28、29...250、251、252、253、254...500、501、502、503、504...等。

【0686】亦如本文中所使用，在整個本文中揭示一系列範圍。一系列範圍之使用包括上限與下限範圍的組合以提供另一範圍。不論範圍之廣度，此構造均適用且適用於整個此專利文獻中之所有上下文中。因此，舉例而言，提及一系列範圍(諸如5-10、10-20、20-30、30-40、40-50、50-75、75-100、100-150)包括諸如5-20、5-30、5-40、5-50、5-75、5-100、5-150，及10-30、10-40、10-50、10-75、10-100、10-150，及20-40、20-50、20-75、20-100、20-150等範圍。

【0687】出於簡潔起見，本文使用某些縮寫。一個實例為表示胺基酸殘基之單字母縮寫。胺基酸及其對應三字母及單字母縮寫如下：

丙胺酸	Ala	(A)
精胺酸	Arg	(R)
天冬醯胺	Asn	(N)
天冬胺酸	Asp	(D)
半胱胺酸	Cys	(C)
麩胺酸	Glu	(E)
麩醯胺酸	Gln	(Q)
甘胺酸	Gly	(G)
組胺酸	His	(H)
異白胺酸	Ile	(I)
白胺酸	Leu	(L)
離胺酸	Lys	(K)
甲硫胺酸	Met	(M)
苯丙胺酸	Phe	(F)
脯胺酸	Pro	(P)
絲胺酸	Ser	(S)
蘇胺酸	Thr	(T)
色胺酸	Trp	(W)
酪胺酸	Tyr	(Y)
纈胺酸	Val	(V)

【0688】本文中使用肯定的語言描述多個實施例來大體上揭示本發明。本發明亦特定包括其中完全或部分排除特定主題之實施例，諸如物質

或材料、方法步驟及條件、方案、程序、分析(assay)或分析(analysis)。因此，儘管本文中未依本發明不包括的內容來大體上表述本發明，但本文中揭示未明確包括於本發明中之態樣。

6. 實施例

【0689】 本發明包括以下非限制性實施例：

【0690】 實施例1. 一種結合分子，其包含一或多個結合於在已活化肝臟星狀細胞(HSC)上表現之一或多個抗原的結合域，及能夠增強針對已活化HSC之抗體效應功能的功能域，其中視情況該抗體效應功能為抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)。

【0691】 實施例2. 如實施例1之結合分子，其中該功能域為：

(i) 包含一或多個增強ADCC之突變的Fc區；或

(ii) 活化免疫細胞之域，且其中視情況該免疫細胞為NK細胞。

【0692】 實施例3. 如實施例2之結合分子，其中該功能域為該包含一或多個增強ADCC之突變的Fc區，且其中視情況該Fc區之該一或多個突變處於根據EU編號之以下位置：233、234、235、236、237、238、239、240、241、243、244、245、246、247、248、250、253、254、255、256、258、260、262、263、264、265、266、267、268、268、269、270、272、274、276、280、282、283、285、286、288、290、292、293、294、295、296、297、298、299、300、301、303、307、311、312、313、315、317、318、320、322、325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、335、337、338、339、340、342、344、345、347、355、356、358、359、360、361、362、373、375、376、378、380、382、383、384、386、388、389、390、391、392、

396、398、400、401、413、414、415、416、418、419、421、422、424、428、430、433、434、435、436、437、438、439、440、442、444及/或447。

【0693】實施例4. 如實施例3之結合分子，其中該Fc區包含S239D/I332E、S239D/A330L/I332E、L235V/F243L/R292P/Y300L/P396L或F243L/R292P/Y300L突變。

【0694】實施例5. 如實施例2之結合分子，其中該功能域為該活化免疫細胞之域，且其中該功能域促進免疫細胞活化傳訊或抑制免疫細胞抑制傳訊。

【0695】實施例6. 如實施例5之結合分子，其中該功能域結合於及/或調節免疫細胞上之受體，且其中視情況該受體係選自由以下組成之群：NKp46、NKp30、NKp44、NKG2C、CD94、KIR2DS1、KIR2DS4、KIR2DS2、KIR2DL4、KIR3DS1、CD160、NKG2D、NKp80、DNAM1、2B4、NTB-A、CRACC、4-1BB、OX40、CRTAM、CD16、LFA1、NKG2A、KIR2DL1、KIR2DL2、KIR2DL3、KIR3DL1、KIR3DL2、LILRB1、KIR2DL5、KLRG1、CD161、SIGLEC7、SIGLEC9、LAIR1、TIGIT、CD96、PD-1、PVRIG、CD122、CD132、CD218a、CD218b、IL12Rb1、IL12Rb2、IL21R、TGFBR1、TGFBR2、TGFBR3、ACVR2A、ACVR2B、ALK4、TIGIT、PVRIG及A2a。

【0696】實施例7. 如實施例5或實施例6之結合分子，其中該功能域結合於NKG2D。

【0697】實施例8. 如實施例7之結合分子，其中該功能域係來源於

NKG2D配位體。

【0698】實施例9. 如實施例8之結合分子，其中該功能域為MICA、MICB、ULBP1或ULBP2之胞外域或其片段或變異體，且其中視情況該功能域包含SEQ ID NO: 90至93中之任一者之胺基酸序列或其片段。

【0699】實施例10.如實施例5或實施例6之結合分子，其中該功能域結合於NKp46。

【0700】實施例11.如實施例10之結合分子，其中該功能域包含結合於NKp46之抗體。

【0701】實施例12.如實施例11之結合分子，其中該抗體包含如SEQ ID NO: 87中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 88中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3。

【0702】實施例13.如實施例12之結合分子，其中HCDR1包含SEQ ID NO: 61之胺基酸序列，HCDR2包含SEQ ID NO: 62之胺基酸序列，HCDR3包含SEQ ID NO: 63之胺基酸序列，LCDR1包含SEQ ID NO: 64之胺基酸序列，LCDR2包含SEQ ID NO: 65之胺基酸序列，且LCDR3包含SEQ ID NO: 66之胺基酸序列。

【0703】實施例14.如實施例12或實施例13之結合分子，其中該抗體包含含有SEQ ID NO: 87之胺基酸序列的VH及含有SEQ ID NO: 88之胺基酸序列的VL。

【0704】實施例15.如實施例5之結合分子，其中該功能域結合於TGFb。

【0705】實施例16.如實施例15之結合分子，其中該功能域包含

TGFb受體II胞外域(TRII)或其片段或變異體，且其中視情況該功能域包含SEQ ID NO: 94之胺基酸序列或其片段。

【0706】 實施例17.如實施例5或實施例6之結合分子，其中該功能域結合於TIGIT。

【0707】 實施例18.如實施例17之結合分子，其中該抗體包含如SEQ ID NO: 265中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 266中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3。

【0708】 實施例19.如實施例18之結合分子，其中HCDR1包含SEQ ID NO: 267之胺基酸序列，HCDR2包含SEQ ID NO: 268之胺基酸序列，HCDR3包含SEQ ID NO: 269之胺基酸序列，LCDR1包含SEQ ID NO: 270之胺基酸序列，LCDR2包含SEQ ID NO: 271之胺基酸序列，且LCDR3包含SEQ ID NO: 272之胺基酸序列。

【0709】 實施例20.如實施例18或實施例19之結合分子，其中該抗體包含含有SEQ ID NO: 265之胺基酸序列的VH及含有SEQ ID NO: 266之胺基酸序列的VL。

【0710】 實施例21.如實施例5或實施例6之結合分子，其中該功能域結合於PVRIG。

【0711】 實施例22.如實施例21之結合分子，其中該抗體包含如SEQ ID NO: 273中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 274中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3。

【0712】 實施例23.如實施例22之結合分子，其中HCDR1包含SEQ ID NO: 275之胺基酸序列，HCDR2包含SEQ ID NO: 276之胺基酸序列，HCDR3包含SEQ ID NO: 277之胺基酸序列，LCDR1包含SEQ ID NO: 278

之胺基酸序列，LCDR2包含SEQ ID NO: 279之胺基酸序列，且LCDR3包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列。

【0713】 實施例24.如實施例21或實施例22之結合分子，其中該抗體包含含有SEQ ID NO: 273之胺基酸序列的VH及含有SEQ ID NO: 274之胺基酸序列的VL。

【0714】 實施例25.如實施例5至24中任一項之結合分子，其中該結合分子進一步包含Fc區，該Fc區包含一或多個增強ADCC之突變。

【0715】 實施例26.如實施例25之結合分子，其中該Fc區包含一或多個處於根據EU編號之以下位置的突變：233、234、235、236、237、238、239、240、241、243、244、245、246、247、248、250、253、254、255、256、258、260、262、263、264、265、266、267、268、268、269、270、272、274、276、280、282、283、285、286、288、290、292、293、294、295、296、297、298、299、300、301、303、307、311、312、313、315、317、318、320、322、325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、335、337、338、339、340、342、344、345、347、355、356、358、359、360、361、362、373、375、376、378、380、382、383、384、386、388、389、390、391、392、396、398、400、401、413、414、415、416、418、419、421、422、424、428、430、433、434、435、436、437、438、439、440、442、444及/或447。

【0716】 實施例27.如實施例26之結合分子，其中該Fc區包含S239D/I332E、S239D/A330L/I332E、L235V/F243L/R292P/Y300L/P396L或F243L/R292P/Y300L突變。

【0717】 實施例28.如實施例1至27中任一項之結合分子，其中該(該等)於HSC上表現之抗原係選自由以下組成之群：5HT1B、5HT1F、5HT2A、5-HT2B、5-HT7、A2a、A2b、a1b1整合素、a2bi整合素、a5b1整合素、a6b4整合素、a8b1整合素、avb1整合素、avb3整合素、ACVR2A、ACVR2B、AdipoR1、AdipoR2、ADRA1A、ADRA1B、ANTXR1、AT1、AT2、BAMBI、BMPR2、C5aR、CB1、CB2、CCR1、CCR2、CCR5、CCR7、CD105、CD112、CD14、CD146、CD155、CD248、CD36、CD38、CD40、CD44、CD49e、CD62e、CD73、CD95、c-MET、CNTFR、CXCR3、CXCR4、DDR1、DDR2、EGFR、ETA、ETB、FAP、FGFR2、FN、gp130、GPC3、GPR91、ICAM-1、IGF-1R、IGF-2R、IL-10R2、IL-11RA、IL-17RA、IL-20R1、IL-20R2、IL-22R1、IL-6R、KCNE4、ITGA8、LRP、MICA、MICB、NCAM、NGFR、NPR-B、NPR3、OB-Ra、OB-Rb、OPRD1、P2X4、P2X7、P2Y6、p75NTR、PAFR、PAR1 PAR2 PAR4、PDGFRA、PDGFRB、PD-L1、PD-L2、Ptc、PTH-1R、RAGE、SIRPA、CD47、SYP、TGFBR1、TGFBR2、TGFBR3、TLR2、TLR3、TLR4、TLR7、TLR9、TNFR1、TRKB、TRKC、ULBP1、ULPB2、uPAR、VACM-1、VEGFR-1及VEGFR-2。

【0718】 實施例29.如實施例1至28中任一項之結合分子，其中該抗原為PDGFRb。

【0719】 實施例30.如實施例29之結合分子，其中該結合域包含如SEQ ID NO: 67中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 68中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3。

【0720】 實施例31.如實施例30之結合分子，其中HCDR1包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列，HCDR2包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列，HCDR3包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列，LCDR1包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列，LCDR2包含SEQ ID NO: 5之胺基酸序列，且LCDR3包含SEQ ID NO: 6之胺基酸序列。

【0721】 實施例32.如實施例30或實施例31之結合分子，其中該結合域包含含有SEQ ID NO: 67之胺基酸序列的VH及含有SEQ ID NO: 68之胺基酸序列的VL。

【0722】 實施例33.如實施例1至28中任一項之結合分子，其中該抗原為SIRPA。

【0723】 實施例34.如實施例33之結合分子，其中該結合域包含

(i) 如SEQ ID NO: 69中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 70中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3；

(ii) 如SEQ ID NO: 71中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 72中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3；或

(iii) 如SEQ ID NO: 73中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 74中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3。

【0724】 實施例35.如實施例34之結合分子，其中：

(i) HCDR1包含SEQ ID NO: 7之胺基酸序列，HCDR2包含SEQ ID NO: 8之胺基酸序列，HCDR3包含SEQ ID NO: 9之胺基酸序列，LCDR1包含SEQ ID NO: 10之胺基酸序列，LCDR2包含SEQ ID NO: 11之胺基酸序列，且LCDR3包含SEQ ID NO: 12之胺基酸序列；

(ii) HCDR1包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列，HCDR2包含SEQ

ID NO: 14之胺基酸序列，HCDR3包含SEQ ID NO: 15之胺基酸序列，LCDR1包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列，LCDR2包含SEQ ID NO: 17之胺基酸序列，且LCDR3包含SEQ ID NO: 18之胺基酸序列；或

(iii) HCDR1包含SEQ ID NO: 19之胺基酸序列，HCDR2包含SEQ ID NO: 20之胺基酸序列，HCDR3包含SEQ ID NO: 21之胺基酸序列，LCDR1包含SEQ ID NO: 22之胺基酸序列，LCDR2包含SEQ ID NO: 23之胺基酸序列，且LCDR3包含SEQ ID NO: 24之胺基酸序列。

【0725】 實施例36.如實施例34或實施例35之結合分子，其中該結合域包含：

(i) 包含SEQ ID NO: 69之胺基酸序列的VH及包含SEQ ID NO: 70之胺基酸序列的VL；

(ii) 包含SEQ ID NO: 71之胺基酸序列的VH及包含SEQ ID NO: 72之胺基酸序列的VL；或

(iii) 包含SEQ ID NO: 73之胺基酸序列的VH及包含SEQ ID NO: 74之胺基酸序列的VL。

【0726】 實施例37.如實施例1至28中任一項之結合分子，其中該抗原為FAPα。

【0727】 實施例38.如實施例37之結合分子，其中該結合域包含

(i) 如SEQ ID NO: 75中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 76中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3；或

(ii) 如SEQ ID NO: 77中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 78中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3。

【0728】 實施例39.如實施例38之結合分子，其中：

(i) HCDR1包含SEQ ID NO: 25之胺基酸序列，HCDR2包含SEQ ID NO: 26之胺基酸序列，HCDR3包含SEQ ID NO: 27之胺基酸序列，LCDR1包含SEQ ID NO: 28之胺基酸序列，LCDR2包含SEQ ID NO: 29之胺基酸序列，且LCDR3包含SEQ ID NO: 30之胺基酸序列；或

(ii) HCDR1包含SEQ ID NO: 31之胺基酸序列，HCDR2包含SEQ ID NO: 32之胺基酸序列，HCDR3包含SEQ ID NO: 33之胺基酸序列，LCDR1包含SEQ ID NO: 34之胺基酸序列，LCDR2包含SEQ ID NO: 35之胺基酸序列，且LCDR3包含SEQ ID NO: 36之胺基酸序列。

【0729】 實施例40.如實施例38或實施例39之結合分子，其中該結合域包含：

(i) 包含SEQ ID NO: 75之胺基酸序列的VH及包含SEQ ID NO: 76之胺基酸序列的VL；或

(ii) 包含SEQ ID NO: 77之胺基酸序列的VH及包含SEQ ID NO: 78之胺基酸序列的VL。

【0730】 實施例41.如實施例1至28中任一項之結合分子，其中該抗原為PD-L1。

【0731】 實施例42.如實施例41之結合分子，其中該結合域包含如SEQ ID NO: 79中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 80中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3。

【0732】 實施例43.如實施例42之結合分子，其中HCDR1包含SEQ ID NO: 37之胺基酸序列，HCDR2包含SEQ ID NO: 38之胺基酸序列，HCDR3包含SEQ ID NO: 39之胺基酸序列，LCDR1包含SEQ ID NO: 40之胺基酸序列，LCDR2包含SEQ ID NO: 41之胺基酸序列，且LCDR3包含

SEQ ID NO: 42之胺基酸序列。

【0733】 實施例44.如實施例42或實施例43之結合分子，其中該結合域包含含有SEQ ID NO: 79之胺基酸序列的VH及含有SEQ ID NO: 80之胺基酸序列的VL。

【0734】 實施例45.如實施例1至28中任一項之結合分子，其中該抗原為uPAR。

【0735】 實施例46.如實施例45之結合分子，其中該結合域包含如SEQ ID NO: 81中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 82中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3。

【0736】 實施例47.如實施例46之結合分子，其中HCDR1包含SEQ ID NO: 43之胺基酸序列，HCDR2包含SEQ ID NO: 44之胺基酸序列，HCDR3包含SEQ ID NO: 45之胺基酸序列，LCDR1包含SEQ ID NO: 46之胺基酸序列，LCDR2包含SEQ ID NO: 47之胺基酸序列，且LCDR3包含SEQ ID NO: 48之胺基酸序列。

【0737】 實施例48.如實施例46或實施例47之結合分子，其中該結合域包含含有SEQ ID NO: 81之胺基酸序列的VH及含有SEQ ID NO: 82之胺基酸序列的VL。

【0738】 實施例49.如實施例1至28中任一項之結合分子，其中該抗原為IGF-1R。

【0739】 實施例50.如實施例49之結合分子，其中該結合域包含：

(i) 如SEQ ID NO: 83中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 84中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3；或

(ii) 如SEQ ID NO: 85中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及

如SEQ ID NO: 86中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3。

【0740】 實施例51.如實施例50之結合分子，其中：

(i) HCDR1包含SEQ ID NO: 49之胺基酸序列，HCDR2包含SEQ ID NO: 50之胺基酸序列，HCDR3包含SEQ ID NO: 51之胺基酸序列，LCDR1包含SEQ ID NO: 52之胺基酸序列，LCDR2包含SEQ ID NO: 53之胺基酸序列，且LCDR3包含SEQ ID NO: 54之胺基酸序列；或

(ii) HCDR1包含SEQ ID NO: 55之胺基酸序列，HCDR2包含SEQ ID NO: 56之胺基酸序列，HCDR3包含SEQ ID NO: 57之胺基酸序列，LCDR1包含SEQ ID NO: 58之胺基酸序列，LCDR2包含SEQ ID NO: 59之胺基酸序列，且LCDR3包含SEQ ID NO: 60之胺基酸序列。

【0741】 實施例52.如實施例50或實施例51之結合分子，其中該結合域包含：

(i) 包含SEQ ID NO: 83之胺基酸序列的VH及包含SEQ ID NO: 84之胺基酸序列的VL；或

(ii) 包含SEQ ID NO: 85之胺基酸序列的VH及包含SEQ ID NO: 86之胺基酸序列的VL。

【0742】 實施例53.如實施例1至28中任一項之結合分子，其中該抗原為NKG2D配位體，且其中視情況該NKG2D配位體為MICA、MICB、ULBP1或ULBP2。

【0743】 實施例54.如實施例53之結合分子，其中該結合域包含NKG2D胞外域或其片段或變異體，且其中視情況該結合域包含SEQ ID NO: 89之胺基酸序列或其片段。

【0744】 實施例55.如實施例1至28中任一項之結合分子，其中該抗

原為ANTXR1。

【0745】 實施例56.如實施例55之結合分子，其中該結合域包含：

(i) 如SEQ ID NO: 225中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 226中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3；或

(ii) 如SEQ ID NO: 233中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 234中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3。

【0746】 實施例57.如實施例56之結合分子，其中：

(i) HCDR1包含SEQ ID NO: 227之胺基酸序列，HCDR2包含SEQ ID NO: 228之胺基酸序列，HCDR3包含SEQ ID NO: 229之胺基酸序列，LCDR1包含SEQ ID NO: 230之胺基酸序列，LCDR2包含SEQ ID NO: 231之胺基酸序列，且LCDR3包含SEQ ID NO: 232之胺基酸序列；或

(ii) HCDR1包含SEQ ID NO: 235之胺基酸序列，HCDR2包含SEQ ID NO: 236之胺基酸序列，HCDR3包含SEQ ID NO: 237之胺基酸序列，LCDR1包含SEQ ID NO: 238之胺基酸序列，LCDR2包含SEQ ID NO: 239之胺基酸序列，且LCDR3包含SEQ ID NO: 240之胺基酸序列。

【0747】 實施例58.如實施例56或實施例57之結合分子，其中該結合域包含：

(i) 包含SEQ ID NO: 225之胺基酸序列的VH及包含SEQ ID NO: 226之胺基酸序列的VL；或

(ii) 包含SEQ ID NO: 233之胺基酸序列的VH及包含SEQ ID NO: 232之胺基酸序列的VL。

【0748】 實施例59.如實施例1至28中任一項之結合分子，其中該抗原為CD248。

【0749】 實施例60.如實施例59之結合分子，其中該結合域包含：

(i) 如SEQ ID NO: 241中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 242中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3；或

(ii) 如SEQ ID NO: 249中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 250中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3。

【0750】 實施例61.如實施例60之結合分子，其中：

(i) HCDR1包含SEQ ID NO: 243之胺基酸序列，HCDR2包含SEQ ID NO: 244之胺基酸序列，HCDR3包含SEQ ID NO: 245之胺基酸序列，LCDR1包含SEQ ID NO: 246之胺基酸序列，LCDR2包含SEQ ID NO: 247之胺基酸序列，且LCDR3包含SEQ ID NO: 248之胺基酸序列；或

(ii) HCDR1包含SEQ ID NO: 251之胺基酸序列，HCDR2包含SEQ ID NO: 252之胺基酸序列，HCDR3包含SEQ ID NO: 253之胺基酸序列，LCDR1包含SEQ ID NO: 254之胺基酸序列，LCDR2包含SEQ ID NO: 255之胺基酸序列，且LCDR3包含SEQ ID NO: 256之胺基酸序列。

【0751】 實施例62.如實施例60或實施例61之結合分子，其中該結合域包含：

(i) 包含SEQ ID NO: 241之胺基酸序列的VH及包含SEQ ID NO: 242之胺基酸序列的VL；或

(ii) 包含SEQ ID NO: 249之胺基酸序列的VH及包含SEQ ID NO: 250之胺基酸序列的VL。

【0752】 實施例63.如實施例1至28中任一項之結合分子，其中該抗原為GPC3。

【0753】 實施例64.如實施例63之結合分子，其中該結合域包含如

SEQ ID NO: 257中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 258中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3。

【0754】 實施例65.如實施例64之結合分子，其中HCDR1包含SEQ ID NO: 259之胺基酸序列，HCDR2包含SEQ ID NO: 260之胺基酸序列，HCDR3包含SEQ ID NO: 261之胺基酸序列，LCDR1包含SEQ ID NO: 262之胺基酸序列，LCDR2包含SEQ ID NO: 263之胺基酸序列，且LCDR3包含SEQ ID NO: 264之胺基酸序列。

【0755】 實施例66.如實施例64或實施例65之結合分子，其中該結合域包含含有SEQ ID NO: 257之胺基酸序列的VH及含有SEQ ID NO: 258之胺基酸序列的VL。

【0756】 實施例67.如實施例1至66中任一項之結合分子，其中該結合分子為IgG抗體或包含該IgG抗體之融合蛋白。

【0757】 實施例68.如實施例67之結合分子，其中該抗體為人源化抗體。

【0758】 實施例69.一種核酸分子，其編碼如實施例1至68中任一項之結合分子或其片段。

【0759】 實施例70.一種載體，其包含如實施例69之核酸分子。

【0760】 實施例71.一種宿主細胞，其用如實施例70之載體轉型。

【0761】 實施例72.一種組合物，其包含治療有效量的如實施例1至68中任一項之結合分子、如實施例69之核酸分子或如實施例70之載體，及醫藥學上可接受之賦形劑。

【0762】 實施例73.一種治療個體之疾病或病症之方法，其包含向該個體投與如實施例72之組合物。

【0763】 實施例74.如實施例73之方法，其中該疾病或病症與已活化HSC相關。

【0764】 實施例75.如實施例74之方法，其中該疾病或病症為肝纖維化。

【0765】 實施例76.一種耗竭個體中之已活化HSC之方法，其包含向該個體投與如實施例72之組合物。

【0766】 實施例77.如實施例76之方法，其中該個體患有與已活化HSC相關之疾病或病症。

【0767】 實施例78.如實施例77之方法，其中該疾病或病症為肝纖維化。

【0768】 已描述本發明之許多實施例。儘管如此，應理解可在不脫離本發明之精神及範疇的情況下進行各種修改。因此，以下實例意欲說明但不限制申請專利範圍中或以其他方式在本發明中所描述之本發明範疇。

7. 實例

【0769】 以下為用於研究之各種方法及材料的描述，且經提出以向一般熟習此項技術者提供如何製造及使用本發明之完全揭示及描述，且不意欲限制本發明人視為其揭示內容之範疇，亦不意欲表示下文實驗已進行且為所有可進行之實驗。應理解，以現在時態書寫之例示性描述未必進行，而是可進行該等描述以產生與本發明之教示相關的資料及其類似者。已努力確保關於所使用之數值(例如量、百分比等)之精確度，但應考慮存在一些實驗性誤差及偏差。

7.1. 實例1：用於靶向已活化肝臟星狀細胞(HSC)之構築體

【0770】 已活化肝臟星狀細胞(HSC)為在肝臟損傷後介導纖維發生

之關鍵類型的細胞。高度需要靶向已活化HSC之治療方法來減緩或預防纖維化形成且提高患有肝纖維化或肝硬化之患者之生活品質。然而，尚未研發經由抗體耗竭已活化HSC之成功策略。在本發明研究中，產生結合於在已活化HSC細胞上表現之抗原的抗體且證實其吸引免疫系統消除肝臟中之此等細胞。藉由減少肝臟損傷後之已活化HSC之數目，抗體可有效地減緩肝纖維化之進展。

【0771】 可根據本發明靶向可藉由抗體識別之具有足夠胞外域的表面抗原。本文所提供之例示性非限制性表面抗原包括：5HT1B、5HT1F、5HT2A、5-HT2B、5-HT7、A2a、A2b、a1b1整合素、a2bi整合素、a5b1整合素、a6b4整合素、a8b1整合素、avb1整合素、avb3整合素、ACVR2A、ACVR2B、AdipoR1、AdipoR2、ADRA1A、ADRA1B、ANTXR1、AT1、AT2、BAMBI、BMPR2、C5aR、CB1、CB2、CCR1、CCR2、CCR5、CCR7、CD105、CD112、CD14、CD146、CD155、CD248、CD36、CD38、CD40、CD44、CD49e、CD62e、CD73、CD95、c-MET、CNTFR、CXCR3、CXCR4、DDR1、DDR2、EGFR、ETA、ETB、FAP、FGFR2、FN、gp130、GPC3、GPR91、ICAM-1、IGF-1R、IGF-2R、IL-10R2、IL-11RA、IL-17RA、IL-20R1、IL-20R2、IL-22R1、IL-6R、KCNE4、ITGA8、LRP、MICA、MICB、NCAM、NGFR、NPR-B、NPR3、OB-Ra、OB-Rb、OPRD1、P2X4、P2X7、P2Y6、p75NTR、PAFR、PAR1 PAR2 PAR4、PDGFRA、PDGFRB、PD-L1、PD-L2、Ptc、PTH-1R、RAGE、SIRPA、CD47、SYP、TGFBR1、TGFBR2、TGFBR3、TLR2、TLR3、TLR4、TLR7、TLR9、TNFR1、TRKB、TRKC、ULBP1、ULPB2、

uPAR、VACM-1、VEGFR-1及VEGFR-2。

【0772】在本發明實例中研究HSC細胞上之多種例示性表面抗原。構築且測試靶向已活化HSC細胞上表現之已知抗原(包括PDGFRb、FAPa、NKG2D配位體、uPAR、IGF1R、CD248)的例示性抗體(包括含Fc結合分子)。另外，鑑別且研究三種新穎表現HSC之表面蛋白(ANTXR1、SIRPA及PD-L1)。

【0773】將抗FAPa抗體、抗CD248抗體、抗ANTXR1抗體及抗GPC3工程改造為mIgG2a。其他測試抗體以重組方式工程改造為hIgG1。藉由將NKG2D胞外域之兩個複本與hIgG1 Fc融合來工程改造NKG2D-Fc重組蛋白。工程改造且表現具有來自鼠類抗體之可變區及來自hIgG1之恆定區的嵌合抗SIRPA抗體。人源化抗PD-L1抗體表現為hIgG1同型。此等例示性構築體之序列展示於下表中。

表1.例示性抗體之VH、VL及CDR序列

	VH	VL	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCDR1	LCDR2	LCDR3
例示性抗PDGFRb抗體(α-PDGFRb 1)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTNYAINWVRQPPGKGLEWLGIIWTGGGTSYNSALKSRLTISKDTSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCARTGTRGYFFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 67)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQNINVWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTGFTLTISSLQPEDIATYYCQQGQSFPFTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 68)	NYAIN (SEQ ID NO: 1)	IIWTGGGTSYNSALKS (SEQ ID NO: 2)	TGTRGYFFDY (SEQ ID NO: 3)	HASQNINVWLS (SEQ ID NO: 4)	KASNLHT (SEQ ID NO: 5)	QQGQSFPFT (SEQ ID NO: 6)
例示性抗SIRPA抗體(α-SIRPA 1)	EVQLQQSGAELVKPGASVKLSCTTSGFNFKDMYIHWVKQRPQQGLEWIGRIDPENDDTKYDPKFQDKATITADTSSNTAYLQLSNLPSEDTAVYYCARGNYVHWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO: 69)	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVQYYGTSLMQWYQQKPGQPPKLLIYAASNVESGVPARFSGSGSGTDFSLNIYPVEEDDIAMYFCQQSRRVWTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 70)	DMYIH (SEQ ID NO: 7)	IDPENDDTKYDPKFQD (SEQ ID NO: 8)	GNYVH (SEQ ID NO: 9)	RASESVQYYGTSLMQ (SEQ ID NO: 10)	AASNVES (SEQ ID NO: 11)	QQSRRVWT (SEQ ID NO: 12)
例示性抗SIRPA抗體(α-SIRPA 2)	EVQLQQSGAELVKPGASVKVSCTGSGFNFKDMYLHWVKQRPEQGLEWIGRIDPENDSTKYDPKFQDKATLTADTASNTAYLQISSLTSEDTAVYYCARGNYVHWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO: 71)	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVQYYGTSLMQWYQQKPGQPPKLLIYAASNVGSGVPARFSGSGSGTDFSLNIHPVEEDDIAMYFCQQTRRVWTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 72)	DMYLH (SEQ ID NO: 13)	IDPENDSTKYDPKFQD (SEQ ID NO: 14)	GNYVH (SEQ ID NO: 15)	RASESVQYYGTSLMQ (SEQ ID NO: 16)	AASNVGS (SEQ ID NO: 17)	QQTRRVWT (SEQ ID NO: 18)

	VH	VL	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCDR1	LCDR2	LCDR3
例示性抗SIRPA抗體 (α-SIRPA 3)	EVQLQQSGAELVKPGASVKLSCTASGFNIKDSYMHWVKQRTEQGLEWIGRIDPEDGETKYAPKFQGKATITADTSSNTAYLQLTSLTSEDTAVYYCARRGFYWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 73)	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTLTCSASSSVSSSYLYWYQQKPGSSPKLWIYSTSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAASYFCYQWSTHPYTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 74)	DSYMH (SEQ ID NO: 19)	IDPEDGETKYAPKFQG (SEQ ID NO: 20)	RGFY (SEQ ID NO: 21)	SSSVSSSYLY (SEQ ID NO: 22)	STSNLAS (SEQ ID NO: 23)	YQWSTHPYT (SEQ ID NO: 24)
例示性抗FAPα抗體 (α-FAPα 1)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSRYTFTEYTIHWVRQAPGQRLEWIGGINPNNGIPNYNQKFKGRVTITVDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRRIAYGYDEGHAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 75)	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLYSRNQKNYLAWYQQKPGQPPKLLIFWASTRESGVPDRFSGSGFGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYFSYPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 76)	EYTIH (SEQ ID NO: 25)	GINPNNGIPNYNQKFKG (SEQ ID NO: 26)	RRIAYGYDEGHAMDY (SEQ ID NO: 27)	KSSQSLLYSRNQKNYLA (SEQ ID NO: 28)	WASTRES (SEQ ID NO: 29)	QQYFSYPLT (SEQ ID NO: 30)
例示性抗FAPα抗體 (α-FAPα 2)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAIIGSGASTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGWFGGFNYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 77)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVTSSYLAWYQQKPGQAPRLLINVGSRRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQGIMLPPTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 78)	SYAMS (SEQ ID NO: 31)	AIIGSGASTYYADSVK (SEQ ID NO: 32)	YCAKGWFG (SEQ ID NO: 33)	RASQSVTSSYL (SEQ ID NO: 34)	NVGSRRA (SEQ ID NO: 35)	CQQGIMLPP (SEQ ID NO: 36)
例示性抗PDL1抗體 (α-PDL1 1)	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYWVRQAR	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVGTAVAWYLQKPGQ	GYTFTSYWMY (SEQ ID	RIDPNSGSTKYNEKFKN	DYRKGLYAMDY (SEQ ID	KASQDVGTAVA (SEQ ID	WASTRHT (SEQ ID NO: 41)	QQYNSYPLT (SEQ ID NO: 42)

	VH	VL	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCDR1	LCDR2	LCDR3
	GQRLEWIGRIDPNS GSTKYNEKFKNRFTI SRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAR DYRKGLYAMDYW GQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 79)	SPQLLIYWASTRHT GVPSRFSGSGSGTDF TFTISSLEAEDAATY YCQQYNSYPLTFGQ GTKVEIK (SEQ ID NO: 80)	NO: 37)	(SEQ ID NO: 38)	NO: 39)	NO: 40)		
例示性抗uPAR抗體 (α-uPAR 1)	QVQLVESGGGVVQP GRSLRLSCAASGFTF SSYGMHWVRQAPG KGLEWVAVIWYDG SNKYYADSVKGRFT ISRDNSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCA RDQHIVVVTAILDY WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 81)	DIVMTQSPDSLSVSL GERATINCKSSQSVL YGSNNRNSLAWYQ QKPGQPPKLLIYWA STRESGVPDRFSGSG SGTDFTLTISSLQAE DVAVYYCQQYYSIF PWTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 82)	SYGMH (SEQ ID NO: 43)	VIWYDG SNKYYA DSVK (SEQ ID NO: 44)	DQHIVV VTAILD Y (SEQ ID NO: 45)	KSSQSV LYGSNN RNSLA (SEQ ID NO: 46)	WASTRE S (SEQ ID NO: 47)	QQYYSIF PWT (SEQ ID NO: 48)
例示性抗IGF1R抗體 (α-IGF1R 1)	EVQLLESGGGLVQP GGSLRLSCAASGFTF SIYRMQWVRQAPG KGLEWVSGISPSGG TTWYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAR WSGGSGYAFDIWG QGTMVTVSS (SEQ ID NO: 83)	DIQMTQSPLSLSASV GDRVTITCQASRDIR NYLNWYQQKPGKA PKLLIYDASSLQTGV PSRFGGSGSGTDFSF TIGSLQPEDIATYYC QQFDSLPHTFGQGT KLEIK (SEQ ID NO: 84)	IYRMQ (SEQ ID NO: 49)	GISPSGG TTWYA DSVKG (SEQ ID NO: 50)	WSGGSG YAFDI (SEQ ID NO: 51)	QASRDI RNYLN (SEQ ID NO: 52)	DASSLQ T (SEQ ID NO: 53)	QQFDSLP HT (SEQ ID NO: 54)
例示性抗IGF1R抗體 (α-IGF1R 2)	EVQLLESGGGLVQP GGSLRLSCAASGFTF SNYPMYWVRQAPG KGLEWVSRISSSGG RTVYADSVKGRFTI	DIQMTQSPDSLAVS LGERATINCKSSQSV LYSSNNKNYLAWY QQKPGQPPKLLIYL ASTRESGVPDRFSGS	NYPMY (SEQ ID NO: 55)	RISSSGG RTVYAD SVKG (SEQ ID NO: 56)	DRWSRS AAEYGL GGY (SEQ ID NO: 57)	KSSQSV LYSSNN KNYLA (SEQ ID NO: 58)	LASTRE S (SEQ ID NO: 59)	QQYYST WT (SEQ ID NO: 60)

	VH	VL	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCDR1	LCDR2	LCDR3
	SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRWSRSAAEYGLGGYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 85)	GSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSTWTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 86)						
例示性抗ANTXR1抗體(α-ANTXR1 1)	QVQLVQSGAEVKKPGTSVKVSCKVPGYTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTTNYAQKFQGRVTITGEESTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDTDYMFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 225)	SSELTQDPVVSVALGETVSITCQGDNLRDFYASWYQQKPGQAPLLVMYGKNRRPSGIPDRFSGSTSGNTLSLTITGAQAEDEADYYCSSRDNSKHVVFGGGTKVTVL (SEQ ID NO: 226)	SYAIS (SEQ ID NO: 227)	GIIPIFGTTNYAQKFQG (SEQ ID NO: 228)	DTDYMFDY (SEQ ID NO: 229)	QGDNLRDFYAS (SEQ ID NO: 230)	GKNRRPS (SEQ ID NO: 231)	SSRDNSKHVV (SEQ ID NO: 232)
例示性抗ANTXR1抗體(α-ANTXR1 2)	QVQLKESPGALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGGGVSWIRQPPGKALEWLAHIYSNDDKSYSTSLKTRLTISKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCARGGYFLDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 233)	DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGGIYVHWYQQKPGQAPVLVIYADSKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCQSYDITSLVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 234)	TSGGGVS (SEQ ID NO: 235)	HIYSNDDKSYSTSLKT (SEQ ID NO: 236)	GGYFLDY (SEQ ID NO: 237)	SGDNIGGIYVH (SEQ ID NO: 238)	ADSKRPS (SEQ ID NO: 239)	QSYDITSLV (SEQ ID NO: 240)
例示性抗CD248抗體(α-CD248 1)	QVQLQESGPGLVAPSQSLSITCTVSGFSLTGYGVNWVRQPPEKGLEWLGMIWVDGSTDYNSALKSRLNISKDKSKSQVFLKMNSLQTDDTARYYCARG	DIQMNQSPSSLSASLGDTITITCHASQNINVWLTWYQQKPGNIPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTGFTLTISSLQPEDIATYYCQQGQSYPWTFGG	GYGVN (SEQ ID NO: 243)	MIWVDGSTDYNSALKS (SEQ ID NO: 244)	GGYGAMDY (SEQ ID NO: 245)	HASQNINVWLT (SEQ ID NO: 246)	KASNLHT (SEQ ID NO: 247)	QQGQSYPWT (SEQ ID NO: 248)

	VH	VL	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCDR1	LCDR2	LCDR3
	GYGAMDYWGQGTSVTVSS (SEQ ID NO: 241)	GTKLEIK (SEQ ID NO: 242)						
例示性抗CD248抗體 (α-CD248 2)	QVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTASGYTFTDYVIHWVKQPPGRGLEWIGYINPYDDDTTYNQKFKGRVTMLVDTSSNTAYLRLSSVTAEDTAVYYCARRGNSYDGYFDYSMDYWGSGTPVTVSS (SEQ ID NO: 249)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVGTAVAWLQQTPGKAPKLLIYSASNRYTGVPSRFSGSGSGTDYTFTISSLQPEDIATYYCQQYTNYPMYTFGQGTKVQIK (SEQ ID NO: 250)	DYVIH (SEQ ID NO: 251)	YINPYDDDTTYNQKFKG (SEQ ID NO: 252)	RGNSYDGYFDYSMDY (SEQ ID NO: 253)	RASQNVGTAVA (SEQ ID NO: 254)	SASNRYT (SEQ ID NO: 255)	QQYTNYPMYT (SEQ ID NO: 256)
例示性抗GPC3抗體 (α-GPC3 1)	QVQLQQSGAELVRPGASVKLSCKASGYTFTDYEMHWVKQTPVHGLKWIGALDPKTGDTAYSQKFKGKATLTADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTRFYSYTYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO: 257)	DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQNTHVPPTFGSGTKLEIK (SEQ ID NO: 258)	DYEMH (SEQ ID NO: 259)	ALDPKTGDTAYSQKFKG (SEQ ID NO: 260)	FYSYTY (SEQ ID NO: 261)	RSSQSLVHSNGNTYLH (SEQ ID NO: 262)	KVSNRFS (SEQ ID NO: 263)	SQNTHVPPT (SEQ ID NO: 264)
例示性抗TIGIT抗體 (α-TIGIT 1)	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGKTYYRFKWYSDYAVSVKGRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTRESTTYDLLAGPFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 265)	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQTVLYSSNNKKYLAWYQQKPGQPPNLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSTPFTFGPGTKVEIK (SEQ ID NO: 266)	SNSAAWN (SEQ ID NO: 267)	KTYYRFKWYSDYAVSVKG (SEQ ID NO: 268)	ESTTYDLLAGPFDY (SEQ ID NO: 269)	KSSQTVLYSSNNKKYLA (SEQ ID NO: 270)	WASTRES (SEQ ID NO: 271)	QQYYSTPFT (SEQ ID NO: 272)

	VH	VL	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCDR1	LCDR2	LCDR3
例示性抗PVRIG抗體(α-PVRIG 1)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 273)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 274)	DYNIN (SEQ ID NO: 275)	YIYPYIGGSGYAQKFQG (SEQ ID NO: 276)	EDKTARNAMDY (SEQ ID NO: 277)	RVSENIYSNLA (SEQ ID NO: 278)	EATNLAE (SEQ ID NO: 279)	QHFWGTPYT (SEQ ID NO: 280)
例示性抗NKp46抗體(α-NKp46 1)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDYVINWGRQAPGQGLEWIGEIYPGSGTNYYNEKFKAKATITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCARRGRYGLYAMDYWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 87)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYFCQQGNTRPWTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 88)	DYVIN (SEQ ID NO: 61)	EIYPGSGTNYYNEKFKAKA (SEQ ID NO: 62)	RGRYGLYAMDY (SEQ ID NO: 63)	RASQDISNYLN (SEQ ID NO: 64)	YTSRLHS (SEQ ID NO: 65)	QQGNTRPWT (SEQ ID NO: 66)

表2.例示性胞外域之序列

	序列
NKG2D 胞外域	FLNSLFNQEVQIPLTESYCGPCPKNWICYKNNCYQFFDESKNWYESQ ASCMSQNASLLKVYSKEDQDLLKLVKSYHWMGLVHIPTNGSWQWE DGSILSPNLLTIIEMQKGDCALYASSFKGYIENCSTPNTYICMQRTV (SEQ ID NO: 89)
ULBP1胞外域	GWVDTHCLCYDFIITPKSRPEPQWCEVQGLVDERPFLHYDCVNHKA KAFASLGKKVNVTKTWEEQTETLRDVVDFLKGQLLDIQVENLIPIEP LTLQARMSCEHEAHGHGRGSWQFLFNGQKFLLFDSNNRKWTALHP GAKKMTEKWEKNRDVTMFFQKISLGDCKMWLEEFLMYWEQMLDP TKPPSLAP (SEQ ID NO: 90)
ULBP2胞外域	GRADPHSLCYDITVIPKFRPGPRWCAVQGQVDEKTFLHYDCGNKTV TPVSPLGKKLNVTTAWKAQNPVLREVVDILTEQLRDIQLENYTPKEP LTLQARMSCEQKAEGHSSGSWQFSFDGQIFLLFDSEKRMWTTVHPG ARKMKEKWENDKVVAMSFHYFSMGDCIGWLEDFLMGMDSTLEPS AGAPLAM (SEQ ID NO: 91)
MICA胞外域	EPHSLRYNLTVLSWDGSVQSGFLTEVHLDGQPFLRCDRQKCRAKPQ GQWAEDVLGNKTWDRETRDLTGNGKDLRMTLAHIKDQKEGLHSLQ EIRVCEIHEDNSTRSSQHFYYDGELFLSQNLETKEWTMPQSSRAQTL AMNVRNFLKEDAMKTKTHYHAMHADCLQELRRYLKSGVVLRRTV PPMVNVTRSEASEGNITVTCRASGFYPWNITLSWRQDGVSLSHDTQQ WGDVLPDGNGTYQTWVATRICQGEEQRFTCYMEHSGNHSTHPVPS GKVLVLQSHW (SEQ ID NO: 92)
MICB胞外域	AEPHSLRYNLMVLSQDESVQSGFLAEGHLDGQPFLRYDRQKRRAKP QGQWAEDVLGAKTWDTETEDLTENGQDLRRTLTHIKDQKGGLHSL QEIRVCEIHEDSSTRGSRHFYYDGELFLSQNLETQESTVPQSSRAQTL AMNVTNFWKEDAMKTKTHYRAMQADCLQKLQRYLKSGVAIRRTV PPMVNVTCSEVSEGNITVTCRASSFYPRNITLTWRQDGVSLSHNTQQ WGDVLPDGNGTYQTWVATRIRQGEEQRFTCYMEHSGNHGTHPVPS GKVLVLQSQRTD (SEQ ID NO: 93)
TGFb受體II胞外域	IPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMS NCSITSICEKPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAA SPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPD (SEQ ID NO: 94)

表3.例示性連接子之序列

序列
IEGR (SEQ ID NO: 95)
GGGGS (SEQ ID NO: 96)
GGSGGGSG (SEQ ID NO: 97)
GGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 98)
GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 99)
GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 100)
GGSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSG (SEQ ID NO: 101)
AEAAAKEAAAKA (SEQ ID NO: 102)
AEAAAKEAAAKEAAAKA (SEQ ID NO: 103)
APAPAPAPA (SEQ ID NO: 104)
APAPAPAPAPAPAPAPAPAP (SEQ ID NO: 105)

表4.例示性構築體之全長序列

構築體	第1鏈	第2鏈
α-PDGFRb 1 S239D/I332E	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCT VSGFSLTNYAINWVRQPPGKGL EWLGIIWTGGGTSYNSALKSRL TISKDTSKNQVSLKLSSVTAADT AVYYCARTGTRGYFFDYWGQG TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PEEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK (SEQ ID NO: 106)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTI TCHASQNINVWLSWYQQKP GKAPKLLIYKASNLHTGVPSR FSGSGSGTGFTLTISSLQPEDI ATYYCQQGQSFPFTFGGGTK VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 107)
α-SIRPA 1 S239D/I332E	EVQLQQSGAELVKPGASVKLSC TTSGFNFKDMYIHWVKQRPQQ GLEWIGRIDPENDDTKYDPKFQ DKATITADTSSNTAYLQLSNLPS EDTAVYYCARGNYVHWGQGTL VTVSAASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH	DIVLTQSPASLAVSLGQRATIS CRASESVQYYGTSLMQWYQ QKPGQPPKLLIYAASNVESGV PARFSGSGSGTDFSLNIYPVEE DDIAMYFCQQSRRVWTFGGG TKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSS

構築體	第1鏈	第2鏈
	TCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPEE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK (SEQ ID NO: 108)	PVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 109)
α-SIRPA 2 S239D/I332E	EVQLQQSGAELVKPGASVKVSC TGSGFNFKDMYLHWVKQRPEQ GLEWIGRIDPENDSTKYDPKFQ DKATLTADTASNTAYLQISSLTS EDTAVYYCARGNYVHWGQGTL VTVSAASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH TCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPEE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK (SEQ ID NO: 110)	DIVLTQSPASLAVSLGQRATIS CRASESVQYYGTSLMQWYQ QKPGQPPKLLIYAASNVGSG VPARFSGSGSGTDFSLNIHPV EEDDIAMYFCQQTRRVWTFG GGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTL SKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 111)
α-SIRPA 3 S239D/I332E	EVQLQQSGAELVKPGASVKLSC TASGFNIKDSYMHWVKQRTEQ GLEWIGRIDPEDGETKYAPKFQ GKATITADTSSNTAYLQLTSLTS EDTAVYYCARRGFYWGQGTTL TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT CPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPEE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTL TCSASSSVSSSYLYWYQQKP GSSPKLWIYSTSNLASGVPAR FSGSGSGTSYSLTISSMEAED AASYFCYQWSTHPYTFGGGT KLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 113)

構築體	第1鏈	第2鏈
	DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK (SEQ ID NO: 112)	
α-FAPa 1 S239D/I332E	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKTSRYTFTEYTIHWVRQAPGQ RLEWIGGINPNNGIPNYNQKFK GRVTITVDTSASTAYMELSSLRS EDTAVYYCARRRIAYGYDEGH AMDYWGQGTLVTVSSAKTTAP SVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCL VKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGV HTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSS TWPSQSITCNVAHPASSTKVDK KIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNLLG GPDVFIFPPKIKDVLMISLSPIVT CVVVDVSEDDPDVQISWFVNN VEVHTAQTQTHREDYNSTLRVV SALPIQHQDWMSGKEFKCKVN NKDLPAPEERTISKPKGSVRAPQ VYVLPPPEEEMTKKQVTLTCMV TDFMPEDIYVEWTNNGKTELNY KNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVE KKNWVERNSYSCSVVHEGLHN HHTTKSFSRTPGK (SEQ ID NO: 114)	DIVMTQSPDSLAVSLGERATI NCKSSQSLLYSRNQKNYLAW YQQKPGQPPKLLIFWASTRES GVPDRFSGSGFGTDFTLTISSL QAEDVAVYYCQQYFSYPLTF GQGTKVEIKRADAAPTVSIFP PSSEQLTSGGASVVCFLNNFY PKDINVKWKIDGSERQNGVL NSWTDQDSKDSTYSMSSTLT LTKDEYERHNSYTCEATHKT STSPIVKSFNRNEC (SEQ ID NO: 115)
α-FAPa 2	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSC AASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSAIIGSGASTYYADSVK GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAKGWFGGFNYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK (SEQ ID NO: 116)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLS CRASQSVTSSYLAWYQQKPG QAPRLLINVGSRRATGIPDRF SGSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCQQGIMLPPTFGQGTKV EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC (SEQ ID NO: 117)
α-PDL1 1 S239D/I332E	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISC KVSGYTFTSYWMYWVRQARG QRLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFK NRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTIT CKASQDVGTAVAWYLQKPG QSPQLLIYWASTRHTGVPSRF SGSGSGTDFTFTISSLEAEDAA

構築體	第1鏈	第2鏈
	AEDTAVYYCARDYRKGLYAMD YWGQGTTVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPD VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPEEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 118)	TYYCQQYNSYPLTFGQGTKV EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC (SEQ ID NO: 119)
α-uPAR 1 S239D/I332E	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSC AASGFTFSSYGMHWVRQAPGK GLEWVAVIWYDGSNKYYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCARDQHIVVVTAI LDYWGQGTLVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP DVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPEEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 120)	DIVMTQSPDSLSVSLGERATI NCKSSQSVLYGSNNRNSLAW YQQKPGQPPKLLIYWASTRES GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSL QAEDVAVYYCQQYYSIFPWT FGQGTKVEIKRTVAAPSVFIF PPSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDSTYSLSSTL TLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 121)
α-IGF1R 1 S239D/I332E	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSC AASGFTFSIYRMQWVRQAPGKG LEWVSGISPSGGTTWYADSVKG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCARWSGGSGYAFDI WGQGTMVTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPD VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV	DIQMTQSPLSLSASVGDRVTI TCQASRDIRNYLNWYQQKPG KAPKLLIYDASSLQTGVPSRF GGSGSGTDFSFTIGSLQPEDIA TYYCQQFDSLPHTFGQGTKL EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC (SEQ ID NO: 123)

構築體	第1鏈	第2鏈
	VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPEEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 122)	
α-IGF1R 2 S239D/I332E	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSC AASGFTFSNYPMYWVRQAPGK GLEWVSRISSSGGRTVYADSVK GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCARDRWSRSAAEY GLGGYWGQGTLVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPEEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 124)	DIQMTQSPDSLAVSLGERATI NCKSSQSVLYSSNNKNYLAW YQQKPGQPPKLLIYLASTRES GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSL QAEDVAVYYCQQYYSTWTF GQGTKVEIKRTVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDSTYSLSSTL TLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 125)
α-ANTXR1 1 mIgG2a S239D/I332E	QVQLVQSGAEVKKPGTSVKVSC KVPGYTFSSYAISWVRQAPGQG LEWMGGIIPIFGTTNYAQKFQGR VTITGEESTSTVYMELSSLRSED TAVYYCARDTDYMFDYWGQG TLVTVSSAKTTAPSVYPLAPVC GDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPV TLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQS DLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITC NVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIK PCPPCKCPAPNLLGGPDVFIFPP KIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSE DDPDVQISWFVNNVEVHTAQT QTHREDYNSTLRVVSALPIQHQ DWMSGKEFKCKVNNKDLPAPE ERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPE EEMTKKQVTLTCMVTDFMPEDI YVEWTNNGKTELNYKNTEPVL DSDGSYFMYSKLRVEKKNWVE	SSELTQDPVVSVALGETVSIT CQGDNLRDFYASWYQQKPG QAPLLVMYGKNRRPSGIPDR FSGSTSGNTLSLTITGAQAED EADYYCSSRDNSKHVVFGGG TKVTVLGQPKSSPSVTLFPPSS EELETNKATLVCTITDFYPGV VTVDWKVDGTPVTQGMETT QPSKQSNNKYMASSYLTLTA RAWERHSSYSCQVTHEGHTV EKSLSRADCS (SEQ ID NO: 282)

構築體	第1鏈	第2鏈
	RNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSF SRTPGK (SEQ ID NO: 281)	
α-ANTXR1 2 mIgG2a S239D/I332E	QVQLKESPGALVKPTQTLTLTC TFSGFSLSTSGGGVSWIRQPPGK ALEWLAHIYSNDDKSYSTSLKT RLTISKDTSKNQVVLTMTNMDP VDTATYYCARGGYFLDYWGQG TLVTVSSAKTTAPSVYPLAPVC GDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPV TLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQS DLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITC NVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIK PCPPCKCPAPNLLGGPDVFIFPP KIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSE DDPDVQISWFVNNVEVHTAQT QTHREDYNSTLRVVSALPIQHQ DWMSGKEFKCKVNNKDLPAPE ERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPE EEMTKKQVTLTCMVTDFMPEDI YVEWTNNGKTELNYKNTEPVL DSDGSYFMYSKLRVEKKNWVE RNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSF SRTPGK (SEQ ID NO: 283)	DIELTQPPSVSVAPGQTARISC SGDNIGGIYVHWYQQKPGQA PVLVIYADSKRPSGIPERFSGS NSGNTATLTISGTQAEDEADY YCQSYDITSLVFGGGTKLTVL GQPKSSPSVTLFPPSSEELETN KATLVCTITDFYPGVVTVDW KVDGTPVTQGMETTQPSKQS NNKYMASSYLTLTARAWER HSSYSCQVTHEGHTVEKSLSR ADCS (SEQ ID NO: 284)
α-CD248 1 mIgG2a S239D/I332E	QVQLQESGPGLVAPSQSLSITCT VSGFSLTGYGVNWVRQPPEKGL EWLGMIWVDGSTDYNSALKSR LNISKDKSKSQVFLKMNSLQTD DTARYYCARGGYGAMDYWGQ GTSVTVSSAKTTAPSVYPLAPVC GDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPV TLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQS DLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITC NVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIK PCPPCKCPAPNLLGGPDVFIFPP KIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSE DDPDVQISWFVNNVEVHTAQT QTHREDYNSTLRVVSALPIQHQ DWMSGKEFKCKVNNKDLPAPE ERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPE EEMTKKQVTLTCMVTDFMPEDI YVEWTNNGKTELNYKNTEPVL DSDGSYFMYSKLRVEKKNWVE RNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSF SRTPGK (SEQ ID NO: 285)	DIQMNQSPSSLSASLGDTITIT CHASQNINVWLTWYQQKPG NIPKLLIYKASNLHTGVPSRFS GSGSGTGFTLTISSLQPEDIAT YYCQQGQSYPWTFGGGTKLE IKRADAAPTVSIFPPSSEQLTS GGASVVCFLNNFYPKDINVK WKIDGSERQNGVLNSWTDQ DSKDSTYSMSSTLTLTKDEYE RHNSYTCEATHKTSTSPIVKS FNRNEC (SEQ ID NO: 286)
α-CD248 2 mIgG2a S239D/I332E	QVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCT ASGYTFTDYVIHWVKQPPGRGL EWIGYINPYDDDTTYNQKFKGR VTMLVDTSSNTAYLRLSSVTAE DTAVYYCARRGNSYDGYFDYS MDYWGSGTPVTVSSAKTTAPSV	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTI TCRASQNVGTAVAWLQQTP GKAPKLLIYSASNRYTGVPSR FSGSGSGTDYTFTISSLQPEDI ATYYCQQYTNYPMYTFGQG TKVQIKRADAAPTVSIFPPSSE

構築體	第1鏈	第2鏈
	YPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVK GYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTF PAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWP SQSITCNVAHPASSTKVDKKIEP RGPTIKPCPPCKCPAPNLLGGPD VFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVV VDVSEDDPDVQISWFVNNVEVH TAQTQTHREDYNSTLRVVSALPI QHQDWMSGKEFKCKVNNKDLP APEERTISKPKGSVRAPQVYVLP PPEEEMTKKQVTLTCMVTDFMP EDIYVEWTNNGKTELNYKNTEP VLDSDGSYFMYSKLRVEKKNW VERNSYSCSVVHEGLHNHHTTK SFSRTPGK (SEQ ID NO: 287)	QLTSGGASVVCFLNNFYPKDI NVKWKIDGSERQNGVLNSW TDQDSKDSTYSMSSTLTLTK DEYERHNSYTCEATHKTSTSP IVKSFNRNEC (SEQ ID NO: 288)
α-GPC3 1 mIgG2a S239D/I332E	QVQLQQSGAELVRPGASVKLSC KASGYTFTDYEMHWVKQTPVH GLKWIGALDPKTGDTAYSQKFK GKATLTADKSSSTAYMELRSLT SEDSAVYYCTRFYSYTYWGQG TLVTVSAAKTTAPSVYPLAPVC GDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPV TLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQS DLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITC NVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIK PCPPCKCPAPNLLGGPDVFIFPP KIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSE DDPDVQISWFVNNVEVHTAQT QTHREDYNSTLRVVSALPIQHQ DWMSGKEFKCKVNNKDLPAPE ERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPE EEMTKKQVTLTCMVTDFMPEDI YVEWTNNGKTELNYKNTEPVL DSDGSYFMYSKLRVEKKNWVE RNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSF SRTPGK (SEQ ID NO: 289)	DVVMTQTPLSLPVSLGDQASI SCRSSQSLVHSNGNTYLHWY LQKPGQSPKLLIYKVSNRFSG VPDRFSGSGSGTDFTLKISRV EAEDLGVYFCSQNTHVPPTF GSGTKLEIKRADAAPTVSIFPP SSEQLTSGGASVVCFLNNFYP KDINVKWKIDGSERQNGVLN SWTDQDSKDSTYSMSSTLTL TKDEYERHNSYTCEATHKTS TSPIVKSFNRNEC (SEQ ID NO: 290)
α-SIRPA 2 mIgG2a S239D/I332E	EVQLQQSGAELVKPGASVKVSC TGSGFNFKDMYLHWVKQRPEQ GLEWIGRIDPENDSTKYDPKFQ DKATLTADTASNTAYLQISSLTS EDTAVYYCARGNYVHWGQGTL VTVSAAKTTAPSVYPLAPVCGD TTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLT WNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLY TLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVA HPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPP CKCPAPNLLGGPDVFIFPPKIKD VLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPD VQISWFVNNVEVHTAQTQTHRE DYNSTLRVVSALPIQHQDWMSG	DIVLTQSPASLAVSLGQRATIS CRASESVQYYGTSLMQWYQ QKPGQPPKLLIYAASNVGSG VPARFSGSGSGTDFSLNIHPV EEDDIAMYFCQQTRRVWTFG GGTKLEIKRADAAPTVSIFPPS SEQLTSGGASVVCFLNNFYPK DINVKWKIDGSERQNGVLNS WTDQDSKDSTYSMSSTLTLT KDEYERHNSYTCEATHKTST SPIVKSFNRNEC (SEQ ID NO: 292)

構築體	第1鏈	第2鏈
	KEFKCKVNNKDLPAPEERTISKP KGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKK QVTLTCMVTDFMPEDIYVEWT NNGKTELNYKNTEPVLDSDGSY FMYSKLRVEKKNWVERNSYSC SVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK (SEQ ID NO: 291)	
α-PDGFRb 1 L234A/L235A	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCT VSGFSLTNYAINWVRQPPGKGL EWLGIIWTGGGTSYNSALKSRL TISKDTSKNQVSLKLSSVTAADT AVYYCARTGTRGYFFDYWGQG TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK (SEQ ID NO: 126)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTI TCHASQNINVWLSWYQQKP GKAPKLLIYKASNLHTGVPSR FSGSGSGTGFTLTISSLQPEDI ATYYCQQGQSFPFTFGGGTK VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 127)
α-SIRPA 2	EVQLQQSGAELVKPGASVKVSC TGSGFNFKDMYLHWVKQRPEQ GLEWIGRIDPENDSTKYDPKFQ DKATLTADTASNTAYLQISSLTS EDTAVYYCARGNYVHWGQGTL VTVSAASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK (SEQ ID NO: 128)	DIVLTQSPASLAVSLGQRATIS CRASESVQYYGTSLMQWYQ QKPGQPPKLLIYAASNVGSG VPARFSGSGSGTDFSLNIHPV EEDDIAMYFCQQTRRVWTFG GGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTL SKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 129)
α-SIRPA 2	EVQLQQSGAELVKPGASVKVSC	DIVLTQSPASLAVSLGQRATIS

構築體	第1鏈	第2鏈
L234A/L235A	TGSGFNFKDMYLHWVKQRPEQGLEWIGRIDPENDSTKYDPKFQDKATLTADTASNTAYLQISSLTSEDTAVYYCARGNYVHWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 130)	CRASESVQYYGTSLMQWYQQKPGQPPKLLIYAASNVGSGVPARFSGSGSGTDFSLNIHPVEEDDIAMYFCQQTRRVWTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 131)
α-SIRPA 2 S239D/A330L/I332E	EVQLQQSGAELVKPGASVKVSCTGSGFNFKDMYLHWVKQRPEQGLEWIGRIDPENDSTKYDPKFQDKATLTADTASNTAYLQISSLTSEDTAVYYCARGNYVHWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 132)	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVQYYGTSLMQWYQQKPGQPPKLLIYAASNVGSGVPARFSGSGSGTDFSLNIHPVEEDDIAMYFCQQTRRVWTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 133)
α-SIRPA 2 F243L/R292P/Y300L	EVQLQQSGAELVKPGASVKVSCTGSGFNFKDMYLHWVKQRPEQGLEWIGRIDPENDSTKYDPKFQDKATLTADTASNTAYLQISSLTSEDTAVYYCARGNYVHWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVQYYGTSLMQWYQQKPGQPPKLLIYAASNVGSGVPARFSGSGSGTDFSLNIHPVEEDDIAMYFCQQTRRVWTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTL

構築體	第1鏈	第2鏈
	NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLLPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PPEEQYNSTLRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK (SEQ ID NO: 134)	SKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 135)
α-SIRPA 2 L235V/F243L/R2 92P/Y300L/P396L	EVQLQQSGAELVKPGASVKVSC TGSGFNFKDMYLHWVKQRPEQ GLEWIGRIDPENDSTKYDPKFQ DKATLTADTASNTAYLQISSLTS EDTAVYYCARGNYVHWGQGTL VTVSAASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH TCPPCPAPELVGGPSVFLLPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PPEEQYNSTLRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPLVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK (SEQ ID NO: 136)	DIVLTQSPASLAVSLGQRATIS CRASESVQYYGTSLMQWYQ QKPGQPPKLLIYAASNVGSG VPARFSGSGSGTDFSLNIHPV EEDDIAMYFCQQTRRVWTFG GGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTL SKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 137)
hIgG1 Fc-NKG2D	PKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGKIEGRFLNSLFNQE VQIPLTESYCGPCPKNWICYKN NCYQFFDESKNWYESQASCMS QNASLLKVYSKEDQDLLKLVKS YHWMGLVHIPTNGSWQWEDGS ILSPNLLTIIEMQKGDCALYASSF KGYIENCSTPNTYICMQRTV	N/A

構築體	第1鏈	第2鏈
	(SEQ ID NO: 138)	
hIgG1 Fc-NKG2D S239D/I332E	PKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPD VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPEEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGKIEGRFLNSLFNQE VQIPLTESYCGPCPKNWICYKN NCYQFFDESKNWYESQASCMS QNASLLKVYSKEDQDLLKLVKS YHWMGLVHIPTNGSWQWEDGS ILSPNLLTIIEMQKGDCALYASSF KGYIENCSTPNTYICMQRTV (SEQ ID NO: 139)	N/A
hIgG1 Fc-NKG2D L234A/L235A	PKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGKIEGRFLNSLFNQE VQIPLTESYCGPCPKNWICYKN NCYQFFDESKNWYESQASCMS QNASLLKVYSKEDQDLLKLVKS YHWMGLVHIPTNGSWQWEDGS ILSPNLLTIIEMQKGDCALYASSF KGYIENCSTPNTYICMQRTV (SEQ ID NO: 140)	N/A
NKG2D-hIgG1 Fc S239D/I332E	FLNSLFNQEVQIPLTESYCGPCP KNWICYKNNCYQFFDESKNWY ESQASCMSQNASLLKVYSKEDQ DLLKLVKSYHWMGLVHIPTNGS WQWEDGSILSPNLLTIIEMQKG DCALYASSFKGYIENCSTPNTYI CMQRTVGGSGGGSGFLNSLFNQ EVQIPLTESYCGPCPKNWICYKN NCYQFFDESKNWYESQASCMS QNASLLKVYSKEDQDLLKLVKS YHWMGLVHIPTNGSWQWEDGS ILSPNLLTIIEMQKGDCALYASSF KGYIENCSTPNTYICMQRTVGG	N/A

構築體	第1鏈	第2鏈
	GGSGGGGSGGGGSGGGGSPKSS DKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APEEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK (SEQ ID NO: 141)	
NKG2D-hIgG1 Fc L234A/L235A	FLNSLFNQEVQIPLTESYCGPCP KNWICYKNNCYQFFDESKNWY ESQASCMSQNASLLKVYSKEDQ DLLKLVKSYHWMGLVHIPTNGS WQWEDGSILSPNLLTIIEMQKG DCALYASSFKGYIENCSTPNTYI CMQRTVGGSGGGSGFLNSLFNQ EVQIPLTESYCGPCPKNWICYKN NCYQFFDESKNWYESQASCMS QNASLLKVYSKEDQDLLKLVKS YHWMGLVHIPTNGSWQWEDGS ILSPNLLTIIEMQKGDCALYASSF KGYIENCSTPNTYICMQRTVGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSPKSS DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK (SEQ ID NO: 142)	N/A
α-TIGIT 1 IgG1	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTC AISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSR GLEWLGKTYYRFKWYSDYAVS VKGRITINPDTSKNQFSLQLNSV TPEDTAVFYCTRESTTYDLLAGP FDYWGQGTLVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV	DIVMTQSPDSLAVSLGERATI NCKSSQTVLYSSNNKKYLAW YQQKPGQPPNLLIYWASTRES GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSL QAEDVAVYYCQQYYSTPFTF GPGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 294)

構築體	第1鏈	第2鏈
	EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 293)	
α-PVRIG 1 IgG4	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKASGYTFTDYNINWVRQAPG QGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKF QGRVTMTRDTSTSTVYMELSSL RSEDTAVYYCAREDKTARNAM DYWGQGTLVTVSSASTKGPSVF PLAPCSRSTSESTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TKTYTCNVDHKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGL PSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQ EGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSLG (SEQ ID NO: 295)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTI TCRVSENIYSNLAWYQQKPG KAPKLLIYEATNLAEGVPSRF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYYCQHFWGTPYTFGQGTKL EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC (SEQ ID NO: 296)

【0774】 此等例示性構築體與其各別抗原之結合活性展現於**圖1A至圖1J**中。簡言之，將PDGFRb、FAPa、ULBP1、uPAR、IGF1R、SIRPA、PD-L1、ANTXR1、CD248或GPC3 (30奈克/孔)之重組胞外域塗佈於白色optiplate TM-384孔HB盤上。在過夜塗佈之後，進行標準直接ELISA分析。在使用具有所結合之HRP的二級抗體之後偵測發光信號。各抗體之結合活性係基於劑量依賴性結合曲線測定。

【0775】 使用FACS分析已活化HSC上之抗原之相對表現量。在培養基(ScienCell, 5300)中培養人類初級肝臟星狀細胞(ScienCell, 5301)。使用2 ng/ml人類TGFb1 (Sinobiological, 10804-HNAC)活化細胞持續24

小時。接著收集此等細胞用於FACS分析。簡言之，將細胞與10 μg/ml初級抗體一起在阻斷緩衝液(含10% FBS之PBS)中在4℃下培育1小時。在兩輪PBS洗滌之後，細胞用與螢光團結合之二級抗體染色。使用FACS量測平均螢光強度。FACS結果概述於**圖2A至圖2F**中。在所測試之抗原中，纖維母細胞活化蛋白α (FAPa)以相對較高水準表現，而uPAR、IGF-1R、GPC3、CD248及NKG2D配位體以相對較低水準表現於TGFb1活化之HSC細胞上。

【0776】 藉由將人類初級NK或PBMC細胞與TGFb1活化之HSC細胞共培養進行活體外抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)分析。簡言之，將人類初級NK或PBMC細胞在含有10% FBS之RPMI 1640培養基中藉由100 U/ml IL-2活化過夜。人類初級HSC細胞用2 ng/ml hTGFb1活化過夜。在ADCC分析當天，收集已活化HSC細胞且將其接種至U形96孔盤上。在37℃下，用不同濃度之測試抗體(均含有Fc區中之S239D/I332E突變)預處理此等細胞持續30分鐘。在預處理之後，收集已活化NK或PBMC細胞且將其以E:T比率=4:1 (對於NK細胞)或E:T比率=25:1或50:1 (對於PBMC細胞)接種至盤上。將共培養物在37℃下進一步培養額外4小時。在共培養之後，收集培養基且藉由CytoTox 96®非放射性細胞毒性分析套組(Promega, G1780)量測自染色細胞釋放之LDH。如**圖3A至圖3G**中所示，靶向表面抗原之所有抗體在將人類NK/PBMC與HSC細胞共培養之後發揮針對HSC的ADCC細胞毒性。由測試抗體或蛋白質誘導之細胞毒性之量值由於目標蛋白之表現量而變化。只要目標抗原表現於已活化HSC細胞上，使用抗體或重組蛋白存在ADCC作用。

7.2 實例2：Fc效應功能為已活化HSC之ADCC細胞毒性所需的

【0777】 抗體之Fc區與免疫細胞上之Fc γ受體之間的相互作用對於效應功能(包括ADCC、抗體依賴性細胞吞噬作用(ADCP)等)至關重要。非岩藻糖基化及人類IgG1之Fc區上之某些突變均增強ADCC之效應功能。此類例示性非限制性Fc突變包括Fc變異體，其含有根據EU編號之以下位置處的胺基酸改變中之一或多者：233、234、235、236、237、238、239、240、241、243、244、245、246、247、248、250、253、254、255、256、258、260、262、263、264、265、266、267、268、268、269、270、272、274、276、280、282、283、285、286、288、290、292、293、294、295、296、297、298、299、300、301、303、307、311、312、313、315、317、318、320、322、325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、335、337、338、339、340、342、344、345、347、355、356、358、359、360、361、362、373、375、376、378、380、382、383、384、386、388、389、390、391、392、396、398、400、401、413、414、415、416、418、419、421、422、424、428、430、433、434、435、436、437、438、439、440、442、444、447 (參見例如Sondermann等人, Nature, 406: 267-273 (2000)；US8951517B2；US9714282B2；及US20090208500A1，其各自以引用之方式併入本文中)，其可引入本發明含Fc結合分子中以增強ADCC。

【0778】 將例示性突變引入Fc區中以增強或消除效應功能，尤其ADCC活性。S239D/I332E、S239D/A330L/I332E、L235V/F243L/R292P/Y300L/P396L或F243L/R292P/Y300L突變經工程改造以增強效應功能。L234A/L235A或N297S經工程改造以消除效應功能。例示性恆定區及其變異體展示於下表5中。

藉由將IL-2活化之NK或PBMC與hTGFb1活化之人類初級HSC細胞共培養進行活體外ADCC分析。如**圖4A**中所示，具有野生型hIgG1 Fc之抗SIRPA抗體α-SIRPA 2誘導針對HSC細胞之劑量依賴性ADCC細胞毒性。此作用藉由突變(S239D/I332E、S239D/A330L/I332E、L235V/F243L/R292P/Y300L/P396L或F243L/R292P/Y300L)增強。藉由使突變L234A/L235A沈默完全減弱ADCC作用。亦觀測到抗PDGFRb抗體及NKG2D-Fc融合蛋白之Fc依賴性ADCC作用。如**圖4B及圖4C**中所示，具有增強之效應功能的S239D/I332E突變增加ADCC細胞毒性，而使突變(對於抗PDGFRb抗體為N297S，對於NKG2D-Fc蛋白質為L234A/L235A)沈默消除ADCC作用。

表5.例示性恆定區序列

	序列
CL κ	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 143)
CH野生型	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK (SEQ ID NO: 144)
CH S239D/I332E	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPEEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK (SEQ ID NO: 145)
CH L234A/L235A	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD

	序列
	SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK (SEQ ID NO: 146)
CH S239D/A330L/ I332E	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK (SEQ ID NO: 147)
CH L235V/F243L/ R292P/Y300L/ P396L	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELVGGPSVFLLPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPPEEQYNSTLRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPLVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK (SEQ ID NO: 148)
CH F243L/R292P/ Y300L	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLLPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPPEEQYNSTLRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK (SEQ ID NO: 149)
CH N297S	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYSSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK (SEQ ID NO: 150)
CH2-CH3	EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 151)
CH1	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKV (SEQ ID NO: 152)
CH2-CH3 S239D/I332E	EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K (SEQ ID NO: 153)

	序列
CH2-CH3 N297S	EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYSSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 154)

【0779】 本文證實，Fc效應功能亦為活體內耗竭肝臟已活化HSC所需的。具有增強之ADCC效應功能之抗體可有效地消除小鼠肝臟中之已活化HSC，而具有消除之ADCC效應功能之相當抗體在肝纖維化之小鼠模型中無作用。簡言之，雄性野生型C57小鼠用CCL4 (0.7 ml/kg，腹膜內注射，一週三次)處理三週以誘導HSC細胞活化及肝纖維化。向此等動物給與單次劑量(45 mg/kg，靜脈內注射)的抗小鼠PDGFRb抗體(1B3，參見US7740850B2)之雙特異性抗體，該抗小鼠PDGFRb抗體具有與重鏈C端融合之TGFb1受體II胞外域(TRII) (1B3-TRII S239D/I332E及1B3-TRII L234A/L235A)。將抗體全部工程改造為mIgG2a且具有作為效應功能增強突變之S239D/I332E或作為效應功能沈默突變之L234A/L235A的Fc突變。在抗體給藥後48小時收集肝臟組織。將肝臟樣品均質化於補充有蛋白酶及磷酸酶抑制劑之RIPA裂解緩衝液中。在離心之後，收集上清液作為肝臟裂解物。藉由西方墨點量測肝臟裂解物中之總PDGFRb蛋白質含量作為肝臟中之已活化HSC細胞耗竭的指示。如**圖5**中所示，1B3-TRII S239D/I332E (具有重鏈C端連接之TRII、mIgG2a、Fc中之S239D/I332E突變的抗mPDGFRb抗體)處理顯著降低肝臟中之總PDGFRb蛋白質含量，而1B3-TRII L234A/L235A (具有重鏈C端連接之TRII、mIgG2a、Fc中之L234A/L235A突變的抗mPDGFRb抗體)對總PDGFRb蛋白質含量沒有影響。將額外肝臟樣品均質化於裂解緩衝液(PBS:MeOH=3:1)中。在離心之後，收集上清液以用於測定肝臟中之抗體濃度。使用直接ELISA量測肝臟

中之測試抗體含量，其中小鼠PDGFRb ECD作為包被抗原(coating antigen)且抗TRII抗體作為偵測抗體。在1B3-TRII S239D/I332E與1B3-TRII L234A/L235A治療組之間觀測到肝臟中之相當抗體濃度(**圖6**)，表明兩個治療組對總PDGFRb含量之差異作用並非歸因於肝臟中之不同抗體暴露。

【0780】 接著，在CCL4處理之小鼠中進行抗小鼠PDGFRb抗體之多劑量研究。雄性野生型C57BL/6J小鼠用CCL4 (0.7 ml/kg，腹膜內注射，一週三次)處理三週以誘導HSC細胞活化。隨後向此等小鼠給與45 mg/kg抗小鼠PDGFRb雙特異性抗體(1B3-TRII S239D/I332E、1B3-TRII L234A/L235A) (靜脈內，一週兩次，持續4週，總計8次劑量)以及CCL4注射持續額外4週。將肝臟樣品收集且均質化於補充有蛋白酶及磷酸酶抑制劑之RIPA裂解緩衝液中。在離心之後，收集上清液作為肝臟裂解物。藉由夾心ELISA量測肝臟裂解物中之總PDGFRb含量。抗PDGFRb抗體(abcam Ab32570)用作捕捉抗體。1B3 mIgG2a用作偵測抗體。如**圖12C**中所示，與單次劑量研究一致，多次劑量之1B3-TRII S239D/I332E處理顯著降低肝臟中之總PDGFRb蛋白質含量，而多次劑量之1B3-TRII L234A/L235A對總PDGFRb蛋白質含量沒有顯著影響，證實抗體Fc效應功能對活體內耗竭已活化HSC之關鍵作用。抗體暴露不可能有助於對HSC耗竭之此差異作用。使用直接ELISA測定血清抗體含量，其中小鼠PDGFRb作為包被抗原且抗TRII抗體作為偵測抗體。在開始治療之後第9天及第27天，血清中之1B3-TRII S239D/I332E濃度低於1B3-TRII L234A/L235A (**圖7**)。

【0781】 此等結果表明具有增強之ADCC效應功能的靶向已活化

HSC之抗體可在活體外及活體內有效地耗竭已活化HSC，且因此可用作已活化HSC相關纖維化疾病或病症之有效治療劑。

7.3. 實例3：藉由靶向多種表面蛋白質增加對已活化HSC之細胞毒性

【0782】雙特異性抗體經設計以靶向aHSC細胞上之多個目標。NKG2D之胞外域與α-PDGFRb 1 S239D/I332E融合以製造臼包杵雙特異性抗體(α-PDGFRb 1-NKG2D KIH S239D/I332E)。此雙特異性抗體可識別aHSC細胞上表現之人類PDGFRb及NKG2D配位體(例如MICA、MICB)。其例示性構築體展示於下表6中。純化雙特異性抗體α-PDGFRb 1-NKG2D KIH S239D/I332E。如**圖8A**及**圖8B**中所示，雙特異性抗體α-PDGFRb 1-NKG2D KIH S239D/I332E在ELISA分析中以劑量依賴性方式結合於人類PDGFRb ECD及MICA ECD兩者。在活體外ADCC分析中，α-PDGFRb 1-NKG2D KIH S239D/I332E、α-PDGFRb 1 S239D/I332E及NKG2D hIgG1 Fc S239D/I332E均以劑量依賴性方式增加針對aHSC細胞之細胞毒性。相較於單獨的α-PDGFRb 1 S239D/I332E或NKG2D hIgG1 Fc S239D/I332E處理，α-PDGFRb 1-NKG2D KIH S239D/I332E進一步增加最大aHSC殺死(**圖8C**)。

【0783】**表6.例示性α-PDGFRb 1-NKG2D KIH S239D/I332E構築體之全長序列**

構築體	第1鏈	第2鏈	第3鏈
α-PDGFRb 1-NKG2D KIH S239D/I332E	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTNYAINWVRQPPGKGLEWLGIIWTGGGTSYNSALKSRLTISKDTSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCARTGTRGYFFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS	FLNSLFNQEVQIPLTESYCGPCPKNWICYKNNCYQFFDESKNWYESQASCMSQNASLLKVYSKEDQDLLKLVKSYHWMGLVHIPTNGSWQWEDGSILSPNLLTIIEMQKGDCALYASSFKGYIENCSTPNTYICMQ	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQNINVWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTGFTLTISSLQPEDIATYYCQQGQSFPFTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN

構築體	第1鏈	第2鏈	第3鏈
	GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPEEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 297)	RTVGGSGGGSGFLNSLFNQEVQIPLTESYCGPCPKNWICYKNNCYQFFDESKNWYESQASCMSQNASLLKVYSKEDQDLLKLVKSYHWMGLVHIPTNGSWQWEDGSILSPNLLTIIEMQKGDCALYASSFKGYIENCSTPNTYICMQRTVGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 298)	ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 299)

7.4. 實例4：藉由活化免疫細胞增加對已活化HSC之細胞毒性

【0784】 除Fc依賴性效應功能以外，藉由操縱細胞上之免疫受體之活性活化免疫細胞(諸如NK細胞)可為用於進一步增強對已活化HSC之細胞毒性的另一方法。在一非限制性態樣中，此等免疫檢查點受體包括：NKp46、NKp30、NKp44、NKG2C、CD94、KIR2DS1、KIR2DS4、KIR2DS2、KIR2DL4、KIR3DS1、CD160、NKG2D、NKp80、DNAM1、2B4、NTB-A、CRACC、4-1BB、OX40、CRTAM、CD16、

LFA1、NKG2A、KIR2DL1、KIR2DL2、KIR2DL3、KIR3DL1、KIR3DL2、LILRB1、KIR2DL5、KLRG1、CD161、SIGLEC7、SIGLEC9、LAIR1、TIGIT、CD96、PD-1、PVRIG、CD122、CD132、CD218a、CD218b、IL12Rb1、IL12Rb2、IL21R、TGFBR1、TGFBR2、TGFBR3、ACVR2A、ACVR2B、ALK4及A2a。

【0785】為進一步研究調節免疫細胞受體之活性對用於耗竭HSC之細胞介導之細胞毒性的影響，研發各種設計及構築體。設計具有一個結合於已活化HSC之模體且另一活化免疫細胞之模體的雙特異性抗體。NKG2D為具有細胞毒性活性之免疫細胞上表現之活化受體。接合NKG2D可活化免疫細胞以對目標細胞發揮溶胞功能。設計且純化藉由將NKG2D配位體(例如，MICA、MICB、ULBP1、ULBP2)之ECD融合至抗PDGFRb抗體之重鏈之N端或C端的雙特異性抗體。其例示性構築體展示於下表7中。

【0786】在活體外ADCC細胞毒性分析中評估此等雙特異性構築體之作用。為了避免干擾抗體Fc效應子ADCC功能，此等抗體經工程改造以含有效應功能沈默突變(L234A/L235A)以消除Fc與Fc γ受體之間的相互作用。如**圖9**中所示，其中ULBP2之ECD與抗PDGFRb抗體重鏈之N端融合的雙特異性抗體可有效地誘導與單獨抗PDGFRb抗體相比更多的針對已活化HSC細胞之細胞毒性，表明NKG2D傳訊路徑之活化可進一步增強對已活化HSC之抗體依賴性細胞毒性。

表7.例示性α-PDGFRb 1-蛋白質融合構築體之全長序列

構築體	第1鏈	第2鏈
α-PDGFRb 1-TRII S239D/I332E	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCT VSGFSLTNYAINWVRQPPGKGL EWLGIIWTGGGTSYNSALKSRL TISKDTSKNQVSLKLSSVTAADT AVYYCARTGTRGYFFDYWGQG TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PEEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGKGGGGSGGGGSGGGGS GGGGSGIPPHVQKSVNNDMIVT DNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTC DNQKSCMSNCSITSICEKPQEVC VAVWRKNDENITLETVCHDPKL PYHDFILEDAASPKCIMKEKKKP GETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEY NTSNPD (SEQ ID NO: 155)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTI TCHASQNINVWLSWYQQKP GKAPKLLIYKASNLHTGVPSR FSGSGSGTGFTLTISSLQPEDI ATYYCQQGQSFPFTFGGGTK VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 156)
MICA-GS-HC- α-PDGFRb 1 S239D/I332E	EPHSLRYNLTVLSWDGSVQSGF LTEVHLDGQPFLRCDRQKCRAK PQGQWAEDVLGNKTWDRETRD LTGNGKDLRMTLAHIKDQKEGL HSLQEIRVCEIHEDNSTRSSQHF YYDGELFLSQNLETKEWTMPQS SRAQTLAMNVRNFLKEDAMKT KTHYHAMHADCLQELRRYLKS GVVLRRTVPPMVNVTRSEASEG NITVTCRASGFYPWNITLSWRQ DGVSLSHDTQQWGDVLPDGNG TYQTWVATRICQGEEQRFTCYM EHSGNHSTHPVPSGKVLVLQSH WGGGGSQVQLQESGPGLVKPSE TLSLTCTVSGFSLTNYAINWVR QPPGKGLEWLGIIWTGGGTSYN SALKSRLTISKDTSKNQVSLKLS SVTAADTAVYYCARTGTRGYFF DYWGQGTLVTVSSASTKGPSVF	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTI TCHASQNINVWLSWYQQKP GKAPKLLIYKASNLHTGVPSR FSGSGSGTGFTLTISSLQPEDI ATYYCQQGQSFPFTFGGGTK VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 158)

構築體	第1鏈	第2鏈
	PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP DVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPEEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 157)	
MICA-HC- α-PDGFRb 1 S239D/I332E	EPHSLRYNLTVLSWDGSVQSGF LTEVHLDGQPFLRCDRQKCRAK PQGQWAEDVLGNKTWDRETRD LTGNGKDLRMTLAHIKDQKEGL HSLQEIRVCEIHEDNSTRSSQHF YYDGELFLSQNLETKEWTMPQS SRAQTLAMNVRNFLKEDAMKT KTHYHAMHADCLQELRRYLKS GVVLRRTVPPMVNVTRSEASEG NITVTCRASGFYPWNITLSWRQ DGVSLSHDTQQWGDVLPDGNG TYQTWVATRICQGEEQRFTCYM EHSGNHSTHPVPSGKVLVLQSH WQVQLQESGPGLVKPSETLSLT CTVSGFSLTNYAINWVRQPPGK GLEWLGIIWTGGGTSYNSALKS RLTISKDTSKNQVSLKLSSVTAA DTAVYYCARTGTRGYFFDYWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC DKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APEEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO: 159)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTI TCHASQNINVWLSWYQQKP GKAPKLLIYKASNLHTGVPSR FSGSGSGTGFTLTISSLQPEDI ATYYCQQGQSFPFTFGGGTK VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 160)
MICA-GS2-HC-	EPHSLRYNLTVLSWDGSVQSGF	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTI

構築體	第1鏈	第2鏈
α-PDGFRb 1 S239D/I332E	LTEVHLDGQPFLRCDRQKCRAK PQGQWAEDVLGNKTWDRETRD LTGNGKDLRMTLAHIKDQKEGL HSLQEIRVCEIHEDNSTRSSQHF YYDGELFLSQNLETKEWTMPQS SRAQTLAMNVRNFLKEDAMKT KTHYHAMHADCLQELRRYLKS GVVLRRTVPPMVNVTRSEASEG NITVTCRASGFYPWNITLSWRQ DGVSLSHDTQQWGDVLPDGNG TYQTWVATRICQGEEQRFTCYM EHSGNHSTHPVPSGKVLVLQSH WGGGGSGGGGSQVQLQESGPG LVKPSETLSLTCTVSGFSLTNYA INWVRQPPGKGLEWLGIIWTGG GTSYNSALKSRLTISKDTSKNQV SLKLSSVTAADTAVYYCARTGT RGYFFDYWGQGTLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE LLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPEEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 161)	TCHASQNINVWLSWYQQKP GKAPKLLIYKASNLHTGVPSR FSGSGSGTGFTLTISSLQPEDI ATYYCQQGQSFPFTFGGGTK VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 162)
MICA-GS3-HC-α-PDGFRb 1 S239D/I332E	EPHSLRYNLTVLSWDGSVQSGF LTEVHLDGQPFLRCDRQKCRAK PQGQWAEDVLGNKTWDRETRD LTGNGKDLRMTLAHIKDQKEGL HSLQEIRVCEIHEDNSTRSSQHF YYDGELFLSQNLETKEWTMPQS SRAQTLAMNVRNFLKEDAMKT KTHYHAMHADCLQELRRYLKS GVVLRRTVPPMVNVTRSEASEG NITVTCRASGFYPWNITLSWRQ DGVSLSHDTQQWGDVLPDGNG TYQTWVATRICQGEEQRFTCYM EHSGNHSTHPVPSGKVLVLQSH WGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQ ESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFS LTNYAINWVRQPPGKGLEWLGI	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTI TCHASQNINVWLSWYQQKP GKAPKLLIYKASNLHTGVPSR FSGSGSGTGFTLTISSLQPEDI ATYYCQQGQSFPFTFGGGTK VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 164)

構築體	第1鏈	第2鏈
	IWTGGGTSYNSALKSRLTISKDT SKNQVSLKLSSVTAADTAVYYC ARTGTRGYFFDYWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP CPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPEEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 163)	
MICA-GS4-HC-α-PDGFRb 1 S239D/I332E	EPHSLRYNLTVLSWDGSVQSGF LTEVHLDGQPFLRCDRQKCRAK PQGQWAEDVLGNKTWDRETRD LTGNGKDLRMTLAHIKDQKEGL HSLQEIRVCEIHEDNSTRSSQHF YYDGELFLSQNLETKEWTMPQS SRAQTLAMNVRNFLKEDAMKT KTHYHAMHADCLQELRRYLKS GVVLRRTVPPMVNVTRSEASEG NITVTCRASGFYPWNITLSWRQ DGVSLSHDTQQWGDVLPDGNG TYQTWVATRICQGEEQRFTCYM EHSGNHSTHPVPSGKVLVLQSH WGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCT VSGFSLTNYAINWVRQPPGKGL EWLGIIWTGGGTSYNSALKSRL TISKDTSKNQVSLKLSSVTAADT AVYYCARTGTRGYFFDYWGQG TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PEEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTI TCHASQNINVWLSWYQQKP GKAPKLLIYKASNLHTGVPSR FSGSGSGTGFTLTISSLQPEDI ATYYCQQGQSFPFTFGGGTK VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 166)

構築體	第1鏈	第2鏈
	DIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK (SEQ ID NO: 165)	
MICA-EAK2-HC-α-PDGFRb 1 S239D/I332E	EPHSLRYNLTVLSWDGSVQSGF LTEVHLDGQPFLRCDRQKCRAK PQGQWAEDVLGNKTWDRETRD LTGNGKDLRMTLAHIKDQKEGL HSLQEIRVCEIHEDNSTRSSQHF YYDGELFLSQNLETKEWTMPQS SRAQTLAMNVRNFLKEDAMKT KTHYHAMHADCLQELRRYLKS GVVLRRTVPPMVNVTRSEASEG NITVTCRASGFYPWNITLSWRQ DGVSLSHDTQQWGDVLPDGNG TYQTWVATRICQGEEQRFTCYM EHSGNHSTHPVPSGKVLVLQSH WAEAAAKEAAAKAQVQLQESG PGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTN YAINWVRQPPGKGLEWLGIIWT GGGTSYNSALKSRLTISKDTSKN QVSLKLSSVTAADTAVYYCART GTRGYFFDYWGQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPEEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 167)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTI TCHASQNINVWLSWYQQKP GKAPKLLIYKASNLHTGVPSR FSGSGSGTGFTLTISSLQPEDI ATYYCQQGQSFPFTFGGGTK VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 168)
MICA-EAK3-HC-α-PDGFRb 1 S239D/I332E	EPHSLRYNLTVLSWDGSVQSGF LTEVHLDGQPFLRCDRQKCRAK PQGQWAEDVLGNKTWDRETRD LTGNGKDLRMTLAHIKDQKEGL HSLQEIRVCEIHEDNSTRSSQHF YYDGELFLSQNLETKEWTMPQS SRAQTLAMNVRNFLKEDAMKT KTHYHAMHADCLQELRRYLKS GVVLRRTVPPMVNVTRSEASEG NITVTCRASGFYPWNITLSWRQ DGVSLSHDTQQWGDVLPDGNG	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTI TCHASQNINVWLSWYQQKP GKAPKLLIYKASNLHTGVPSR FSGSGSGTGFTLTISSLQPEDI ATYYCQQGQSFPFTFGGGTK VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 170)

構築體	第1鏈	第2鏈
	TYQTWVATRICQGEEQRFTCYM EHSGNHSTHPVPSGKVLVLQSH WAEAAAKEAAAKEAAAKAQV QLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS GFSLTNYAINWVRQPPGKGLEW LGIIWTGGGTSYNSALKSRLTIS KDTSKNQVSLKLSSVTAADTAV YYCARTGTRGYFFDYWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH TCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPEE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK (SEQ ID NO: 169)	
MICA-AP-HC- α-PDGFRb 1 S239D/I332E	EPHSLRYNLTVLSWDGSVQSGF LTEVHLDGQPFLRCDRQKCRAK PQGQWAEDVLGNKTWDRETRD LTGNGKDLRMTLAHIKDQKEGL HSLQEIRVCEIHEDNSTRSSQHF YYDGELFLSQNLETKEWTMPQS SRAQTLAMNVRNFLKEDAMKT KTHYHAMHADCLQELRRYLKS GVVLRRTVPPMVNVTRSEASEG NITVTCRASGFYPWNITLSWRQ DGVSLSHDTQQWGDVLPDGNG TYQTWVATRICQGEEQRFTCYM EHSGNHSTHPVPSGKVLVLQSH WAPAPAPAPAQVQLQESGPGLV KPSETLSLTCTVSGFSLTNYAIN WVRQPPGKGLEWLGIIWTGGGT SYNSALKSRLTISKDTSKNQVSL KLSSVTAADTAVYYCARTGTRG YFFDYWGQGTLVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTI TCHASQNINVWLSWYQQKP GKAPKLLIYKASNLHTGVPSR FSGSGSGTGFTLTISSLQPEDI ATYYCQQGQSFPFTFGGGTK VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 172)

構築體	第1鏈	第2鏈
	GVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPEEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 171)	
NKG2D-GS1-NKG2D-GS4-HC α-PDGFRb 1 S239D/I332E	FLNSLFNQEVQIPLTESYCGPCP KNWICYKNNCYQFFDESKNWY ESQASCMSQNASLLKVYSKEDQ DLLKLVKSYHWMGLVHIPTNGS WQWEDGSILSPNLLTIIEMQKG DCALYASSFKGYIENCSTPNTYI CMQRTVGGSGGGSGFLNSLFNQ EVQIPLTESYCGPCPKNWICYKN NCYQFFDESKNWYESQASCMS QNASLLKVYSKEDQDLLKLVKS YHWMGLVHIPTNGSWQWEDGS ILSPNLLTIIEMQKGDCALYASSF KGYIENCSTPNTYICMQRTVGG GGSGGGGSGGGGSGGGGQVQL QESGPGLVKPSETLSLTCTVSGF SLTNYAINWVRQPPGKGLEWLG IIWTGGGTSYNSALKSRLTISKD TSKNQVSLKLSSVTAADTAVYY CARTGTRGYFFDYWGQGTLVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPEEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K (SEQ ID NO: 173)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTI TCHASQNINVWLSWYQQKP GKAPKLLIYKASNLHTGVPSR FSGSGSGTGFTLTISSLQPEDI ATYYCQQGQSFPFTFGGGTK VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 174)
NKG2D-GS4-NKG2D-GS4-HC α-PDGFRb 1 S239D/I332E	FLNSLFNQEVQIPLTESYCGPCP KNWICYKNNCYQFFDESKNWY ESQASCMSQNASLLKVYSKEDQ DLLKLVKSYHWMGLVHIPTNGS WQWEDGSILSPNLLTIIEMQKG DCALYASSFKGYIENCSTPNTYI	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTI TCHASQNINVWLSWYQQKP GKAPKLLIYKASNLHTGVPSR FSGSGSGTGFTLTISSLQPEDI ATYYCQQGQSFPFTFGGGTK VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL

構築體	第1鏈	第2鏈
	CMQRTVGGSGGGSGGGGSGGG GSGGGGSGFLNSLFNQEVQIPLT ESYCGPCPKNWICYKNNCYQFF DESKNWYESQASCMSQNASLL KVYSKEDQDLLKLVKSYHWMG LVHIPTNGSWQWEDGSILSPNLL TIIEMQKGDCALYASSFKGYIEN CSTPNTYICMQRTVGGGGSGGG GSGGGGSGGGGQVQLQESGPG LVKPSETLSLTCTVSGFSLTNYA INWVRQPPGKGLEWLGIIWTGG GTSYNSALKSRLTISKDTSKNQV SLKLSSVTAADTAVYYCARTGT RGYFFDYWGQGTLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE LLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPEEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 175)	KSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 176)
NKG2D-GS1-NKG2D-EAK4-HC α-PDGFRb 1 S239D/I332E	FLNSLFNQEVQIPLTESYCGPCP KNWICYKNNCYQFFDESKNWY ESQASCMSQNASLLKVYSKEDQ DLLKLVKSYHWMGLVHIPTNGS WQWEDGSILSPNLLTIIEMQKG DCALYASSFKGYIENCSTPNTYI CMQRTVGGSGGGSGFLNSLFNQ EVQIPLTESYCGPCPKNWICYKN NCYQFFDESKNWYESQASCMS QNASLLKVYSKEDQDLLKLVKS YHWMGLVHIPTNGSWQWEDGS ILSPNLLTIIEMQKGDCALYASSF KGYIENCSTPNTYICMQRTVAE AAAKEAAAKEAAAKEAAAKAQ VQLQESGPGLVKPSETLSLTCTV SGFSLTNYAINWVRQPPGKGLE WLGIIWTGGGTSYNSALKSRLTI SKDTSKNQVSLKLSSVTAADTA VYYCARTGTRGYFFDYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTI TCHASQNINVWLSWYQQKP GKAPKLLIYKASNLHTGVPSR FSGSGSGTGFTLTISSLQPEDI ATYYCQQGQSFPFTFGGGTK VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 178)

構築體	第1鏈	第2鏈
	TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPE EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK (SEQ ID NO: 177)	
NKG2D-GS4- NKG2D-EAK4- HC α-PDGFRb 1 S239D/I332E	FLNSLFNQEVQIPLTESYCGPCP KNWICYKNNCYQFFDESKNWY ESQASCMSQNASLLKVYSKEDQ DLLKLVKSYHWMGLVHIPTNGS WQWEDGSILSPNLLTIIEMQKG DCALYASSFKGYIENCSTPNTYI CMQRTVGGSGGGSGGGGSGGG GSGFLNSLFNQEVQIPLTESYCG PCPKNWICYKNNCYQFFDESKN WYESQASCMSQNASLLKVYSK EDQDLLKLVKSYHWMGLVHIP TNGSWQWEDGSILSPNLLTIIEM QKGDCALYASSFKGYIENCSTP NTYICMQRTVAEAAAKEAAAK EAAAKEAAAKAQVQLQESGPG LVKPSETLSLTCTVSGFSLTNYA INWVRQPPGKGLEWLGIIWTGG GTSYNSALKSRLTISKDTSKNQV SLKLSSVTAADTAVYYCARTGT RGYFFDYWGQGTLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE LLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPEEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTI TCHASQNINVWLSWYQQKP GKAPKLLIYKASNLHTGVPSR FSGSGSGTGFTLTISSLQPEDI ATYYCQQGQSFPFTFGGGTK VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 180)

構築體	第1鏈	第2鏈
	ID NO: 179)	
NKG2D-GS1-NKG2D-AP-HC α-PDGFRb 1 S239D/I332E	FLNSLFNQEVQIPLTESYCGPCP KNWICYKNNCYQFFDESKNWY ESQASCMSQNASLLKVYSKEDQ DLLKLVKSYHWMGLVHIPTNGS WQWEDGSILSPNLLTIIEMQKG DCALYASSFKGYIENCSTPNTYI CMQRTVGGSGGGSGFLNSLFNQ EVQIPLTESYCGPCPKNWICYKN NCYQFFDESKNWYESQASCMS QNASLLKVYSKEDQDLLKLVKS YHWMGLVHIPTNGSWQWEDGS ILSPNLLTIIEMQKGDCALYASSF KGYIENCSTPNTYICMQRTVAP APAPAPAPAPAPAPAPAPQVQL QESGPGLVKPSETLSLTCTVSGF SLTNYAINWVRQPPGKGLEWLG IIWTGGGTSYNSALKSRLTISKD TSKNQVSLKLSSVTAADTAVYY CARTGTRGYFFDYWGQGTLVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPEEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K (SEQ ID NO: 181)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTI TCHASQNINVWLSWYQQKP GKAPKLLIYKASNLHTGVPSR FSGSGSGTGFTLTISSLQPEDI ATYYCQQGQSFPFTFGGGTK VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 182)
NKG2D-GS4-NKG2D-AP-HC α-PDGFRb 1 S239D/I332E	FLNSLFNQEVQIPLTESYCGPCP KNWICYKNNCYQFFDESKNWY ESQASCMSQNASLLKVYSKEDQ DLLKLVKSYHWMGLVHIPTNGS WQWEDGSILSPNLLTIIEMQKG DCALYASSFKGYIENCSTPNTYI CMQRTVGGSGGGSGGGGSGGG GSGFLNSLFNQEVQIPLTESYCG PCPKNWICYKNNCYQFFDESKN WYESQASCMSQNASLLKVYSK EDQDLLKLVKSYHWMGLVHIP TNGSWQWEDGSILSPNLLTIIEM QKGDCALYASSFKGYIENCSTP NTYICMQRTVAPAPAPAPAPAP	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTI TCHASQNINVWLSWYQQKP GKAPKLLIYKASNLHTGVPSR FSGSGSGTGFTLTISSLQPEDI ATYYCQQGQSFPFTFGGGTK VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 184)

構築體	第1鏈	第2鏈
	APAPAPAPQVQLQESGPGLVKP SETLSLTCTVSGFSLTNYAINWV RQPPGKGLEWLGIIWTGGGTSY NSALKSRLTISKDTSKNQVSLKL SSVTAADTAVYYCARTGTRGYF FDYWGQGTLVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP DVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPEEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 183)	
MICB-EAK2-HC-α-PDGFRb 1 S239D/I332E	AEPHSLRYNLMVLSQDESVQSG FLAEGHLDGQPFLRYDRQKRRA KPQGQWAEDVLGAKTWDTETE DLTENGQDLRRTLTHIKDQKGG LHSLQEIRVCEIHEDSSTRGSRHF YYDGELFLSQNLETQESTVPQSS RAQTLAMNVTNFWKEDAMKT KTHYRAMQADCLQKLQRYLKS GVAIRRTVPPMVNVTCSEVSEG NITVTCRASSFYPRNITLTWRQD GVSLSHNTQQWGDVLPDGNGT YQTWVATRIRQGEEQRFTCYME HSGNHGTHPVPSGKVLVLQSQR TDAEAAAKEAAAKAQVQLQES GPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLT NYAINWVRQPPGKGLEWLGIIW TGGGTSYNSALKSRLTISKDTSK NQVSLKLSSVTAADTAVYYCAR TGTRGYFFDYWGQGTLVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPDVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPEEKTISKAK	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTI TCHASQNINVWLSWYQQKP GKAPKLLIYKASNLHTGVPSR FSGSGSGTGFTLTISSLQPEDI ATYYCQQGQSFPFTFGGGTK VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 186)

構築體	第1鏈	第2鏈
	GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 185)	
ULBP1-EAK2-HC- α-PDGFRb 1 S239D/I332E	GWVDTHCLCYDFIITPKSRPEPQ WCEVQGLVDERPFLHYDCVNH KAKAFASLGKKVNVTKTWEEQ TETLRDVVDFLKGQLLDIQVEN LIPIEPLTLQARMSCEHEAHGHG RGSWQFLFNGQKFLLFDSNNRK WTALHPGAKKMTEKWEKNRD VTMFFQKISLGDCKMWLEEFLM YWEQMLDPTKPPSLAPAEAAA KEAAAKAQVQLQESGPGLVKPS ETLSLTCTVSGFSLTNYAINWVR QPPGKGLEWLGIIWTGGGTSYN SALKSRLTISKDTSKNQVSLKLS SVTAADTAVYYCARTGTRGYFF DYWGQGTLVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP DVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPEEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 187)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTI TCHASQNINVWLSWYQQKP GKAPKLLIYKASNLHTGVPSR FSGSGSGTGFTLTISSLQPEDI ATYYCQQGQSFPFTFGGGTK VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 188)
ULBP2-EAK2-HC- α-PDGFRb 1 S239D/I332E	GRADPHSLCYDITVIPKFRPGPR WCAVQGQVDEKTFLHYDCGNK TVTPVSPLGKKLNVTTAWKAQ NPVLREVVDILTEQLRDIQLENY TPKEPLTLQARMSCEQKAEGHS SGSWQFSFDGQIFLLFDSEKRM WTTVHPGARKMKEKWENDKV VAMSFHYFSMGDCIGWLEDFL MGMDSTLEPSAGAPLAMAEAA AKEAAAKAQVQLQESGPGLVK PSETLSLTCTVSGFSLTNYAINW VRQPPGKGLEWLGIIWTGGGTS YNSALKSRLTISKDTSKNQVSLK LSSVTAADTAVYYCARTGTRGY	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTI TCHASQNINVWLSWYQQKP GKAPKLLIYKASNLHTGVPSR FSGSGSGTGFTLTISSLQPEDI ATYYCQQGQSFPFTFGGGTK VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 190)

構築體	第1鏈	第2鏈
	FFDYWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPEEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 189)	
MICB-AP-HC- α-PDGFRb 1 S239D/I332E	AEPHSLRYNLMVLSQDESVQSG FLAEGHLDGQPFLRYDRQKRRA KPQGQWAEDVLGAKTWDTETE DLTENGQDLRRTLTHIKDQKGG LHSLQEIRVCEIHEDSSTRGSRHF YYDGELFLSQNLETQESTVPQSS RAQTLAMNVTNFWKEDAMKT KTHYRAMQADCLQKLQRYLKS GVAIRRTVPPMVNVTCSEVSEG NITVTCRASSFYPRNITLTWRQD GVSLSHNTQQWGDVLPDGNGT YQTWVATRIRQGEEQRFTCYME HSGNHGTHPVPSGKVLVLQSQR TDAPAPAPAPAQVQLQESGPGL VKPSETLSLTCTVSGFSLTNYAI NWVRQPPGKGLEWLGIIWTGG GTSYNSALKSRLTISKDTSKNQV SLKLSSVTAADTAVYYCARTGT RGYFFDYWGQGTLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE LLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPEEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTI TCHASQNINVWLSWYQQKP GKAPKLLIYKASNLHTGVPSR FSGSGSGTGFTLTISSLQPEDI ATYYCQQGQSFPFTFGGGTK VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 192)

構築體	第1鏈	第2鏈
	EALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 191)	
ULBP1-AP-HC-α-PDGFRb 1 S239D/I332E	GWVDTHCLCYDFIITPKSRPEPQ WCEVQGLVDERPFLHYDCVNH KAKAFASLGKKVNVTKTWEEQ TETLRDVVDFLKGQLLDIQVEN LIPIEPLTLQARMSCEHEAHGHG RGSWQFLFNGQKFLLFDSNNRK WTALHPGAKKMTEKWEKNRD VTMFFQKISLGDCKMWLEEFLM YWEQMLDPTKPPSLAPAPAPAP APAQVQLQESGPGLVKPSETLSL TCTVSGFSLTNYAINWVRQPPG KGLEWLGIIWTGGGTSYNSALK SRLTISKDTSKNQVSLKLSSVTA ADTAVYYCARTGTRGYFFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC DKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APEEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO: 193)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTI TCHASQNINVWLSWYQQKP GKAPKLLIYKASNLHTGVPSR FSGSGSGTGFTLTISSLQPEDI ATYYCQQGQSFPFTFGGGTK VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 194)
ULBP2-AP-HC-α-PDGFRb 1 S239D/I332E	GRADPHSLCYDITVIPKFRPGPR WCAVQGQVDEKTFLHYDCGNK TVTPVSPLGKKLNVTTAWKAQ NPVLREVVDILTEQLRDIQLENY TPKEPLTLQARMSCEQKAEGHS SGSWQFSFDGQIFLLFDSEKRM WTTVHPGARKMKEKWENDKV VAMSFHYFSMGDCIGWLEDFL MGMDSTLEPSAGAPLAMAPAP APAPAQVQLQESGPGLVKPSET LSLTCTVSGFSLTNYAINWVRQP PGKGLEWLGIIWTGGGTSYNSA LKSRLTISKDTSKNQVSLKLSSV TAADTAVYYCARTGTRGYFFD YWGQGTLVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTI TCHASQNINVWLSWYQQKP GKAPKLLIYKASNLHTGVPSR FSGSGSGTGFTLTISSLQPEDI ATYYCQQGQSFPFTFGGGTK VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 196)

構築體	第1鏈	第2鏈
	TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPD VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPEEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 195)	
α-PDGFRb 1-HC-AP-MICA S239D/I332E	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCT VSGFSLTNYAINWVRQPPGKGL EWLGIIWTGGGTSYNSALKSRL TISKDTSKNQVSLKLSSVTAADT AVYYCARTGTRGYFFDYWGQG TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PEEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGKAPAPAPAPAEPHSLRY NLTVLSWDGSVQSGFLTEVHLD GQPFLRCDRQKCRAKPQGQWA EDVLGNKTWDRETRDLTGNGK DLRMTLAHIKDQKEGLHSLQEI RVCEIHEDNSTRSSQHFYYDGEL FLSQNLETKEWTMPQSSRAQTL AMNVRNFLKEDAMKTKTHYHA MHADCLQELRRYLKSGVVLRR TVPPMVNVTRSEASEGNITVTC RASGFYPWNITLSWRQDGVSLS HDTQQWGDVLPDGNGTYQTW VATRICQGEEQRFTCYMEHSGN HSTHPVPSGKVLVLQSHW (SEQ ID NO: 197)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTI TCHASQNINVWLSWYQQKP GKAPKLLIYKASNLHTGVPSR FSGSGSGTGFTLTISSLQPEDI ATYYCQQGQSFPFTFGGGTK VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 198)
MICA-CL-HC- α-PDGFRb 1 S239D/I332E	EPHSLRYNLTVLSWDGSVQSGF LTEVHLDGQPFLRCDRQKCRAK PQGQWAEDVLGNKTWDRETRD	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTI TCHASQNINVWLSWYQQKP GKAPKLLIYKASNLHTGVPSR

構築體	第1鏈	第2鏈
	LTGNGKDLRMTLAHIKDQKEGL HSLQEIRVCEIHEDNSTRSSQHF YYDGELFLSQNLETKEWTMPQS SRAQTLAMNVRNFLKEDAMKT KTHYHAMHADCLQELRRYLKS GVVLRRTVPPMVNVTRSEASEG NITVTCRASGFYPWNITLSWRQ DGVSLSHDTQQWGDVLPDGNG TYQTWVATRICQGEEQRFTCYM EHSGNHSTHPVPSGKVLVLQSH WRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDST YSLSSTLTLSKADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSFNRGECQV QLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS GFSLTNYAINWVRQPPGKGLEW LGIIWTGGGTSYNSALKSRLTIS KDTSKNQVSLKLSSVTAADTAV YYCARTGTRGYFFDYWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH TCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPEE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK (SEQ ID NO: 199)	FSGSGSGTGFTLTISSLQPEDI ATYYCQQGQSFPFTFGGGTK VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 200)
MICB-CL-HC- α-PDGFRb 1 S239D/I332E	AEPHSLRYNLMVLSQDESVQSG FLAEGHLDGQPFLRYDRQKRRA KPQGQWAEDVLGAKTWDTETE DLTENGQDLRRTLTHIKDQKGG LHSLQEIRVCEIHEDSSTRGSRHF YYDGELFLSQNLETQESTVPQSS RAQTLAMNVTNFWKEDAMKT KTHYRAMQADCLQKLQRYLKS GVAIRRTVPPMVNVTCSEVSEG NITVTCRASSFYPRNITLTWRQD GVSLSHNTQQWGDVLPDGNGT YQTWVATRIRQGEEQRFTCYME HSGNHGTHPVPSGKVLVLQSQR TDRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTI TCHASQNINVWLSWYQQKP GKAPKLLIYKASNLHTGVPSR FSGSGSGTGFTLTISSLQPEDI ATYYCQQGQSFPFTFGGGTK VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 202)

構築體	第1鏈	第2鏈
	TASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGECQ VQLQESGPGLVKPSETLSLTCTV SGFSLTNYAINWVRQPPGKGLE WLGIIWTGGGTSYNSALKSRLTI SKDTSKNQVSLKLSSVTAADTA VYYCARTGTRGYFFDYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPE EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK (SEQ ID NO: 201)	
ULBP1-CL-HC-α-PDGFRb 1 S239D/I332E	GWVDTHCLCYDFIITPKSRPEPQ WCEVQGLVDERPFLHYDCVNH KAKAFASLGKKVNVTKTWEEQ TETLRDVVDFLKGQLLDIQVEN LIPIEPLTLQARMSCEHEAHGHG RGSWQFLFNGQKFLLFDSNNRK WTALHPGAKKMTEKWEKNRD VTMFFQKISLGDCKMWLEEFLM YWEQMLDPTKPPSLAPRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGECQVQLQESGP GLVKPSETLSLTCTVSGFSLTNY AINWVRQPPGKGLEWLGIIWTG GGTSYNSALKSRLTISKDTSKNQ VSLKLSSVTAADTAVYYCARTG TRGYFFDYWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISR	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTI TCHASQNINVWLSWYQQKP GKAPKLLIYKASNLHTGVPSR FSGSGSGTGFTLTISSLQPEDI ATYYCQQGQSFPFTFGGGTK VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 204)

構築體	第1鏈	第2鏈
	TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPEEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 203)	
ULBP2-CL-HC-α-PDGFRb 1 S239D/I332E	GRADPHSLCYDITVIPKFRPGPR WCAVQGQVDEKTFLHYDCGNK TVTPVSPLGKKLNVTTAWKAQ NPVLREVVDILTEQLRDIQLENY TPKEPLTLQARMSCEQKAEGHS SGSWQFSFDGQIFLLFDSEKRM WTTVHPGARKMKEKWENDKV VAMSFHYFSMGDCIGWLEDFL MGMDSTLEPSAGAPLAMRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSST LTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGECQVQLQES GPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLT NYAINWVRQPPGKGLEWLGIIW TGGGTSYNSALKSRLTISKDTSK NQVSLKLSSVTAADTAVYYCAR TGTRGYFFDYWGQGTLVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPDVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPEEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 205)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTI TCHASQNINVWLSWYQQKP GKAPKLLIYKASNLHTGVPSR FSGSGSGTGFTLTISSLQPEDI ATYYCQQGQSFPFTFGGGTK VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 206)
MICB-HC- α-PDGFRb 1 S239D/I332E	AEPHSLRYNLMVLSQDESVQSG FLAEGHLDGQPFLRYDRQKRRA KPQGQWAEDVLGAKTWDTETE DLTENGQDLRRTLTHIKDQKGG LHSLQEIRVCEIHEDSSTRGSRHF	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTI TCHASQNINVWLSWYQQKP GKAPKLLIYKASNLHTGVPSR FSGSGSGTGFTLTISSLQPEDI ATYYCQQGQSFPFTFGGGTK

構築體	第1鏈	第2鏈
	YYDGELFLSQNLETQESTVPQSS RAQTLAMNVTNFWKEDAMKT KTHYRAMQADCLQKLQRYLKS GVAIRRTVPPMVNVTCSEVSEG NITVTCRASSFYPRNITLTWRQD GVSLSHNTQQWGDVLPDGNGT YQTWVATRIRQGEEQRFTCYME HSGNHGTHPVPSGKVLVLQSQR TDQVQLQESGPGLVKPSETLSLT CTVSGFSLTNYAINWVRQPPGK GLEWLGIIWTGGGTSYNSALKS RLTISKDTSKNQVSLKLSSVTAA DTAVYYCARTGTRGYFFDYWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC DKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APEEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO: 207)	VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 208)	
ULBP1-HC- α-PDGFRb 1 S239D/I332E	GWVDTHCLCYDFIITPKSRPEPQ WCEVQGLVDERPFLHYDCVNH KAKAFASLGKKVNVTKTWEEQ TETLRDVVDFLKGQLLDIQVEN LIPIEPLTLQARMSCEHEAHGHG RGSWQFLFNGQKFLLFDSNNRK WTALHPGAKKMTEKWEKNRD VTMFFQKISLGDCKMWLEEFLM YWEQMLDPTKPPSLAPQVQLQE SGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSL TNYAINWVRQPPGKGLEWLGII WTGGGTSYNSALKSRLTISKDT SKNQVSLKLSSVTAADTAVYYC ARTGTRGYFFDYWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP CPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTI TCHASQNINVWLSWYQQKP GKAPKLLIYKASNLHTGVPSR FSGSGSGTGFTLTISSLQPEDI ATYYCQQGQSFPFTFGGGTK VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 210)	

構築體	第1鏈	第2鏈
	KFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPEEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 209)	
ULBP2-HC- α-PDGFRb 1 S239D/I332E	GRADPHSLCYDITVIPKFRPGPR WCAVQGQVDEKTFLHYDCGNK TVTPVSPLGKKLNVTTAWKAQ NPVLREVVDILTEQLRDIQLENY TPKEPLTLQARMSCEQKAEGHS SGSWQFSFDGQIFLLFDSEKRM WTTVHPGARKMKEKWENDKV VAMSFHYFSMGDCIGWLEDFL MGMDSTLEPSAGAPLAMQVQL QESGPGLVKPSETLSLTCTVSGF SLTNYAINWVRQPPGKGLEWLG IIWTGGGTSYNSALKSRLTISKD TSKNQVSLKLSSVTAADTAVYY CARTGTRGYFFDYWGQGTLVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPEEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K (SEQ ID NO: 211)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTI TCHASQNINVWLSWYQQKP GKAPKLLIYKASNLHTGVPSR FSGSGSGTGFTLTISSLQPEDI ATYYCQQGQSFPFTFGGGTK VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 212)
ULBP2-HC- α-PDGFRb 1 L234A/L235A	GRADPHSLCYDITVIPKFRPGPR WCAVQGQVDEKTFLHYDCGNK TVTPVSPLGKKLNVTTAWKAQ NPVLREVVDILTEQLRDIQLENY TPKEPLTLQARMSCEQKAEGHS SGSWQFSFDGQIFLLFDSEKRM WTTVHPGARKMKEKWENDKV VAMSFHYFSMGDCIGWLEDFL MGMDSTLEPSAGAPLAMQVQL QESGPGLVKPSETLSLTCTVSGF SLTNYAINWVRQPPGKGLEWLG	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTI TCHASQNINVWLSWYQQKP GKAPKLLIYKASNLHTGVPSR FSGSGSGTGFTLTISSLQPEDI ATYYCQQGQSFPFTFGGGTK VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 214)

構築體	第1鏈	第2鏈
	IIWTGGGTSYNSALKSRLTISKD TSKNQVSLKLSSVTAADTAVYY CARTGTRGYFFDYWGQGTLVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 213)	

【0787】 NKp46傳訊之活化亦可增強對已活化HSC之ADCC細胞毒性。NKp46為NK細胞上表現之另一活化受體。設計藉由將抗NKp46促效劑抗體融合至抗PDGFRb抗體之重鏈之C端的雙特異性抗體。其例示性構築體展示於下表8中。將Fc突變(用於增強效應功能之S239D/I332E或用於消除效應功能之N297S)引入至雙特異性抗體中。此等抗體在活體外ADCC細胞毒性分析中表現、純化及評估。如**圖10**中所示，將抗NKp46促效劑抗體融合至抗PDGFRb抗體顯著增強對TGFb1活化之人類HSC細胞之ADCC細胞毒性。當藉由N297S突變使Fc效應功能沈默時，此作用更明顯。

表8.例示性α-PDGFRb 1- α-NKp46 1融合構築體之全長序列

構築體	第1鏈	第2鏈	第3鏈
α-PDGFRb 1 - α-NKp46 N297S	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTNYAINWVRQPPGKGLEWLGIIWTGGGTSYNSALKSRLTISKDTSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCARTGTRGYFFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYSSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSTGSQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDYVINWGRQAPGQGLEWIGEIYPGSGTNYYNEKFKAKATITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCARRGRYGLYAMDYWGQGTTVTVSSRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 215)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQNINVWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQGQSFPFTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYSSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 216)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQGNTRPWTFGGGTKVEIKASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV (SEQ ID NO: 217)

構築體	第1鏈	第2鏈	第3鏈
α-PDGFRb 1 - α-NKp46 S239D/I332E	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTNYAINWVRQPPGKGLEWLGIIWTGGGTSYNSALKSRLTISKDTSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCARTGTRGYFFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSTGSQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDYVINWGRQAPGQGLEWIGEIYPGSGTNYYNEKFKAKATITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCARRGRYGLYAMDYWGQGTTVTVSSRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 218)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQNINVWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQGQSFPFTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECE PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 219)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYFCQQGNTRPWTFGGGTKVEIKASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV (SEQ ID NO: 220)
α-PDGFRb 1 - NA N297S	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTN	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHAS	

構築體	第1鏈	第2鏈	第3鏈
	YAINWVRQPPGKGL EWLGIIWTGGGTSYN SALKSRLTISKDTSK NQVSLKLSSVTAADT AVYYCARTGTRGYF FDYWGQGTLVTVSS ASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKKVEPKSC DKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPRE EQYSSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSL SLSPGK (SEQ ID NO: 221)	QNINVWLSWYQQ KPGKAPKLLIYKA SNLHTGVPSRFSG SGSGTGFTLTISSL QPEDIATYYCQQ GQSFPFTFGGGTK VEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSST LTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGECE PKSCDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKP REEQYSSTYRVVS VLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQ KSLSLSPGK (SEQ ID NO: 222)	
α-PDGFRb 1 - NA S239D/I332E	QVQLQESGPGLVKPS ETLSLTCTVSGFSLTN YAINWVRQPPGKGL EWLGIIWTGGGTSYN SALKSRLTISKDTSK NQVSLKLSSVTAADT AVYYCARTGTRGYF FDYWGQGTLVTVSS ASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKKVEPKSC	DIQMTQSPSSLSA SVGDRVTITCHAS QNINVWLSWYQQ KPGKAPKLLIYKA SNLHTGVPSRFSG SGSGTGFTLTISSL QPEDIATYYCQQ GQSFPFTFGGGTK VEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSST LTLSKADYEKHK	

構築體	第1鏈	第2鏈	第3鏈
	DKTHTCPPCPAPELL GGPDVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPEEKTI SKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO: 223)	VYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGECE PKSCDKTHTCPPC PAPELLGGPDVFL FPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKA LPAPEEKTISKAK GQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQ KSLSLSPGK (SEQ ID NO: 224)	

【0788】 藉由表現抑制免疫檢查點受體之多個配位體，aHSC抑制肝臟中之NK細胞之活性。阻斷此等配位體與其抑制免疫檢查點受體之間的相互作用為調節NK細胞活性之另一方式。如**圖11A**及**圖11B**中所示，CD155 (TIGIT之配位體)及CD112 (PVRIG之配位體)在具有或不具有2 ng/ml TGFb1處理之情況下均高度表現於人類HSC細胞上。TGFb1活化之HSC細胞用鈣黃綠素-AM螢光染料標記。藉由釋放至培養基之鈣黃綠素-AM的水準量測ADCC細胞毒性。藉由α-TIGIT 1 IgG1抗體阻斷CD155與TIGIT之間的相互作用或藉由α-PVRIG 1 IgG4阻斷CD112與PVRIG之間的相互作用顯著增加NK細胞對已活化HSC細胞之基線ADCC細胞毒性活性(**圖11C**)。重要的係，與一定範圍濃度之α-PDGFRb 1 S239D/I332E組合之3 μg/ml α-TIGIT 1 IgG1誘導比單獨α-PDGFRb 1 S239D/I332E處理更多的針對aHSC之ADCC細胞毒性(**圖11D**)。

【0789】 TGFb為免疫抑制細胞介素。已知其抑制免疫細胞之細胞

毒性活性。TGFb對其受體具有較高結合親和力。可溶性TGFb受體II ECD (TRII)已用作誘餌受體以阻斷TGFb傳訊。為阻斷TGFb之免疫抑制功能，藉由將TRII融合至抗人類PDGFRb抗體之重鏈C端來設計雙特異性抗體。例示性構築體展示於表7中。在活體外ADCC細胞毒性分析中測試此雙特異性抗體連同單獨的抗PDGFRb抗體。人類初級HSC藉由hTGFb1活化24小時。在ADCC分析當天，收集已活化HSC細胞且將其與初級NK細胞共培養於RPMI 1640培養基中。在ADCC分析之過程期間，培養基中不包括TGFb1。在具有TRII治療組之抗PDGFRb抗體與單獨抗PDGFRb抗體治療組之間未觀測到ADCC細胞毒性之顯著差異(**圖12A**)。

【0790】 儘管在活體外ADCC分析中未觀測到顯著差異，但在抗小鼠PDGFRb抗體連接TRII治療組與抗小鼠PDGFRb抗體組之間觀測到差異性活體內作用。在CCL4處理之小鼠模型中評估抗小鼠PDGFRb抗體TRII雙特異性之活體內活性。雄性野生型C57BL/6J小鼠用CCL4處理三週以誘導HSC細胞活化。隨後向此等小鼠給與45 mg/kg抗mPDGFRb抗體TRII雙特異性(1B3-TRII S239D/I332E) (靜脈內，一週兩次，持續4週，總計8次劑量)、抗mPDGFRb抗體(1B3 S239D/I332E) (靜脈內，一週一次，持續4週，總計4次劑量)以及CCL4注射持續額外4週。將Fc突變S239D/I332E工程改造至抗體中以增強效應功能。mIgG2a同型對照抗體連接之TRII雙特異性抗體組(ISO-TRII) (靜脈內，一週一次，持續4週，總計4次劑量)亦包括於研究中。在開始抗體治療之後第9天及第27天收集血清樣品。在研究結束時收集肝臟樣品且將其均質化於補充有蛋白酶及磷酸酶抑制劑之RIPA裂解緩衝液中。在離心之後，收集上清液作為肝臟裂解物。藉由夾心ELISA量測肝臟裂解物中之總PDGFRb含量。抗PDGFRb抗體(abcam

Ab32570)用作捕捉抗體。1B3 mIgG2a用作偵測抗體。使用直接ELISA測定血清中之抗體含量，其中小鼠PDGFRb作為包被抗原且抗TRII抗體作為偵測抗體。如**圖12B**中所示，血清抗體含量在1B3-TRII S239D/I332治療組與1B3 S239D/I332E治療組之間相當。至於已活化HSC耗竭之指示，兩個治療組之肝臟總PDGFRb含量顯著降低(**圖12C**)。1B3-TRII S239D/I332E處理引起比1B3 S239D/I332E處理更多的總PDGFRb降低。此等結果表明阻斷TGFb傳訊可進一步增強抗體介導的已活化HSC細胞在肝臟中之耗竭。

【0791】 此等結果進一步證實，藉由促進免疫細胞活化傳訊或抑制免疫細胞抑制傳訊來調節免疫細胞活性可進一步增強抗體介導之細胞毒性以在活體外及活體內有效地耗竭已活化HSC。

7.5. 實例5：已活化HSC在肝臟中之耗竭與活體內HSC標記物及NK活化標記物之變化相關

【0792】 雄性野生型C57BL/6J小鼠用CCL4 (0.7 ml/kg，腹膜內注射，一週三次)處理三週以誘導HSC細胞活化。隨後向此等小鼠給與CCL4連同45 mg/kg抗mPDGFRb抗體1B3 S239D/I332E (I.V.)、15 mg/kg抗mPDGFRb抗體1B3 S239D/I332E (S.C.)或5 mg/kg抗mPDGFRb抗體1B3 S239D/I332E(S.C.)。在開始抗體給藥後4、48及168小時收集肝臟樣品。一半肝臟用於蛋白質或mRNA提取且另一半肝臟用於病理學研究。

【0793】 為探究與活體內HSC耗竭相關之標記物變化，研究多個HSC標記物。如**圖13A**中所示，經ELISA所量測，1B3 S239D/I332E處理時間依賴性地降低肝臟總PDGFRb含量。所有三個給藥組在抗體給藥後4小時及48小時誘導PDGFRb之顯著降低。在抗體給藥後168小時，僅45

mg/kg組降低肝臟PDGFRb含量，此與抗體血清PK一致。在抗體給藥後4小時及48小時，5 mg/kg 1B3 S239D/I332E組之已活化HSC標記物aSMA之蛋白質水準最顯著地降低(**圖13B**)。使用定量RT-PCR，在給藥後4小時，5 mg/kg及45 mg/kg 1B3 S239D/I332E組之aSMA mRNA含量亦顯著降低(**圖13C**)。諸如GFAP、肌間線蛋白(Desmin)及LRAT之泛HSC標記物(在靜態及已活化HSC兩者上表現)在mRNA水準上利用抗體治療沒有顯著改變(**圖13D至圖13F**)。

【0794】 亦研究免疫細胞及NK細胞活化標記物。如**圖14A**及**圖14B**中所示，1B3 S239D/I332E處理在抗體給藥後48小時增加NK標記物NKG2D及NKp46之mRNA含量。在抗體給藥後48小時，免疫細胞活化標記物顆粒酶B mRNA水準亦顯著增加(**圖14C**)。使用IHC，在開始抗體給藥後4及168小時，1B3 S239D/I332E處理顯著增加肝臟中之顆粒酶B強陽性細胞%。亦在48小時觀測到5 mg/kg 1B3 S239D/I332E之顆粒酶B強陽性細胞%增加的趨勢。藉由裂解凋亡蛋白酶3 IHC定量之肝臟中之凋亡細胞%在開始給藥後4小時藉由5 mg/kg及45 mg/kg 1B3 S239D/I332E降低，且在48小時藉由5 mg/kg 1B3 S239D/I332E增加。在顆粒酶B強陽性細胞%與裂解凋亡蛋白酶3陽性細胞%之間存在良好相關性，表明肝臟中之1B3 S239D/I332E活化免疫細胞發揮HSC殺死作用。

7.6. 實例6：已活化HSC之耗竭減少肝纖維化

【0795】 在CCL4處理之小鼠中，在抗mPDGFRb抗體之多劑量研究中評估已活化HSC之耗竭是否會減少肝纖維化。雄性野生型C57BL/6J小鼠用CCL4 (0.7 ml/kg，腹膜內注射，一週三次)處理三週以誘導HSC細胞活化。隨後向此等小鼠給與45 mg/kg抗mPDGFRb抗體TRII雙特異性

(1B3-TRII S239D/I332E、1B3-TRII L234A/L235A) (靜脈內，一週兩次，持續4週，總計8次劑量)、抗mPDGFRb抗體(1B3 S239D/I332E、1B3 WT) (靜脈內，一週一次，持續4週，總計4次劑量)連同CCL4注射持續額外4週。將Fc突變S239D/I332E工程改造至抗體中以增強效應功能。將Fc突變L234A/L235A工程改造至抗體中以消除效應功能。mIgG2a同型對照抗體連接之TRII雙特異性組((ISO-TRII) (靜脈內，一週一次，持續4週，總計4次劑量)亦包括於研究中。在研究結束時收集肝臟樣品，且將一半樣品均質化於補充有蛋白酶及磷酸酶抑制劑之RIPA裂解緩衝液中。藉由ELISA量測肝臟裂解物中之總PDGFRb含量作為已活化HSC細胞之活體內耗竭的指示。使用肝臟樣品之其餘部分產生FFPE組織嵌段。肝臟切片用天狼星紅染料(SR)染色以判定肝纖維化之程度。藉由影像軟體HALO定量SR染色強度及染色面積。

【0796】 如**圖12C**中所示，在具有正常或增強的效應功能之抗體治療組(1B3 TRII S239D/I332E、1B3 S239D/I332E及1B3 WT)中觀測到指示為總PDGFRb蛋白質含量之已活化HSC的耗竭。令人感興趣地，肝纖維化(定量為SR面積%)僅藉由1B3 TRII S239D/I332E及1B3 S239D/I332E處理顯著降低(**圖15A**)。儘管1B3 WT處理降低總PDGFRb含量，但其無法抑制肝纖維化進展。1B3 TRII L234A/L235A處理對總PDGFRb蛋白質含量及肝纖維化沒有影響。觀測到經SR染色所量測的總PDGFRb蛋白質含量與肝纖維化之間的顯著相關性(**圖15B**)。此等結果表明已活化HSC之耗竭可有效地減少活體內肝纖維化。HSC靶向抗體需要增強之效應功能(例如藉由Fc突變)以發揮針對具有肝纖維化之疾病的治療作用。

【0797】 在膽鹼缺陷型L-胺基酸高脂飲食(CDAA飲食)處理之小鼠

中進一步評估抗mPDGFRb抗體之作用。向雄性野生型C57BL/6J小鼠給與CDAA飲食(膽鹼缺陷型、0.1%甲硫胺酸、1%膽固醇、45%高脂飲食)連同45 mg/kg 1B3 S239D/I332E或45 mg/kg 1B3 WT(靜脈內，一週一次)持續6週。PBS用作對照。在開始抗體給藥後第23天及第42天收集血清樣品。在研究結束時收集肝臟樣品，且將一半肝臟均質化於補充有蛋白酶及磷酸酶抑制劑之RIPA裂解緩衝液中。藉由ELISA量測肝臟裂解物中之總PDGFRb含量作為已活化HSC細胞之活體內耗竭的指示。使用另一半肝臟產生FFPE組織嵌段。肝臟切片用天狼星紅染料(SR)染色以判定肝纖維化之程度。藉由影像軟體HALO定量SR染色強度及染色面積。

【0798】 如**圖16A**及**圖16B**中所示，1B3 WT組在第23天及第42天時間點具有與1B3 S239D/I332E組相比較高的血清抗體濃度。在6週抗體投與之後，1B3 S239D/I332E及1B3 WT處理均顯著降低藉由ADVIA 2400化學反應系統量測之血清ALT/AST含量(**圖17B**及**圖17C**)。肝臟樣品分析展示1B3 S239D/I332E及1B3 WT處理均顯著降低肝臟總PDGFRb蛋白質含量(**圖17A**)及肝臟中之脂滴(lipid droplet) % (**圖17D**)。有趣的係，僅1B3 S239D/I332E處理顯著減少肝纖維化，經肝臟中之SR陽性區域%所量測(**圖17E**)。此與來自CCL4處理之動物研究的發現一致(**圖15A**)。aHSC靶向抗體之抗纖維化作用需要具有增強之效應功能的Fc。

【序列表】

<110> 大陸商來凱醫藥科技（上海）有限公司(LAEKNA THERAPEUTICS SHANGHAI CO., LTD.)

<120> 已活化肝臟星狀細胞(HSC)之耗竭及其用途

<130> 14668-006-228

<140> TW 111124547
<141> 2022-06-30

<150> PCT/CN2021/104201
<151> 2021-07-02

<160> 299

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗PDGFRb抗體(α-PDGFRb 1) HCDR1

<400> 1

Asn Tyr Ala Ile Asn
1 5

<210> 2
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗PDGFRb抗體(α-PDGFRb 1) HCDR2

<400> 2

Ile Ile Trp Thr Gly Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 3
<211> 10
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗PDGFRb抗體(α-PDGFRb 1) HCDR3

<400> 3

Thr Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 4
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗PDGFRb抗體(α-PDGFRb 1) LCDR1

<400> 4

His Ala Ser Gln Asn Ile Asn Val Trp Leu Ser
1 5 10

<210> 5
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗PDGFRb抗體(α-PDGFRb 1) LCDR2

<400> 5

Lys Ala Ser Asn Leu His Thr
1 5

<210> 6
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗PDGFRb抗體(α-PDGFRb 1) LCDR3

<400> 6

Gln Gln Gly Gln Ser Phe Pro Phe Thr

1 5

<210> 7
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗SIRPA抗體(α-SIRPA 1) HCDR1

<400> 7

Asp Met Tyr Ile His
1 5

<210> 8
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗SIRPA抗體(α-SIRPA 1) HCDR2

<400> 8

Ile Asp Pro Glu Asn Asp Asp Thr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe Gln Asp
1 5 10 15

<210> 9
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗SIRPA抗體(α-SIRPA 1) HCDR3

<400> 9

Gly Asn Tyr Val His
1 5

<210> 10
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗SIRPA抗體(α-SIRPA 1) LCDR1

<400> 10

Arg Ala Ser Glu Ser Val Gln Tyr Tyr Gly Thr Ser Leu Met Gln
1 5 10 15

<210> 11
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗SIRPA抗體(α-SIRPA 1) LCDR2

<400> 11

Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser
1 5

<210> 12
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗SIRPA抗體(α-SIRPA 1) LCDR3

<400> 12

Gln Gln Ser Arg Arg Val Trp Thr
1 5

<210> 13
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗SIRPA抗體(α-SIRPA 2) HCDR1

<400> 13

Asp Met Tyr Leu His
1 5

<210> 14
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗SIRPA抗體(α-SIRPA 2) HCDR2

<400> 14

Ile Asp Pro Glu Asn Asp Ser Thr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe Gln Asp
1 5 10 15

<210> 15
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗SIRPA抗體(α-SIRPA 2) HCDR3

<400> 15

Gly Asn Tyr Val His
1 5

<210> 16
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗SIRPA抗體(α-SIRPA 2) LCDR1

<400> 16

Arg Ala Ser Glu Ser Val Gln Tyr Tyr Gly Thr Ser Leu Met Gln
1 5 10 15

<210> 17
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗SIRPA抗體(α-SIRPA 2) LCDR2

<400> 17

Ala Ala Ser Asn Val Gly Ser
1 5

<210> 18
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗SIRPA抗體(α-SIRPA 2) LCDR3

<400> 18

Gln Gln Thr Arg Arg Val Trp Thr
1 5

<210> 19
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗SIRPA抗體(α-SIRPA 3) HCDR1

<400> 19

Asp Ser Tyr Met His
1 5

<210> 20
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗SIRPA抗體(α-SIRPA 3) HCDR2

<400> 20

Ile Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Lys Tyr Ala Pro Lys Phe Gln Gly
1 5 10 15

<210> 21

<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗SIRPA抗體(α-SIRPA 3) HCDR3

<400> 21

Arg Gly Phe Tyr
1

<210> 22
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗SIRPA抗體(α-SIRPA 3) LCDR1

<400> 22

Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Tyr
1 5 10

<210> 23
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗SIRPA抗體(α-SIRPA 3) LCDR2

<400> 23

Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 24
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗SIRPA抗體(α-SIRPA 3) LCDR3

<400> 24

Tyr Gln Trp Ser Thr His Pro Tyr Thr
1 5

<210> 25
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗FAPα抗體(α-FAPα 1) HCDR1

<400> 25

Glu Tyr Thr Ile His
1 5

<210> 26
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗FAPα抗體(α-FAPα 1) HCDR2

<400> 26

Gly Ile Asn Pro Asn Asn Gly Ile Pro Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 27
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗FAPα抗體(α-FAPα 1) HCDR3

<400> 27

Arg Arg Ile Ala Tyr Gly Tyr Asp Glu Gly His Ala Met Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 28
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗FAPα抗體(α-FAPα 1) LCDR1

<400> 28

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Arg Asn Gln Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 29
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗FAPα抗體(α-FAPα 1) LCDR2

<400> 29

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 30
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗FAPα抗體(α-FAPα 1) LCDR3

<400> 30

Gln Gln Tyr Phe Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 31
<211> 5
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗FAPα抗體(α-FAPα 2) HCDR1

<400> 31

Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 32
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗FAPα抗體(α-FAPα 2) HCDR2

<400> 32

Ala Ile Ile Gly Ser Gly Ala Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

<210> 33
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗FAPα抗體(α-FAPα 2) HCDR3

<400> 33

Tyr Cys Ala Lys Gly Trp Phe Gly
1 5

<210> 34
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗FAPα抗體(α-FAPα 2) LCDR1

<400> 34

Arg Ala Ser Gln Ser Val Thr Ser Ser Tyr Leu

1 5 10

<210> 35
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗FAPα抗體(α-FAPα 2) LCDR2

<400> 35

Asn Val Gly Ser Arg Arg Ala
1 5

<210> 36
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗FAPα抗體(α-FAPα 2) LCDR3

<400> 36

Cys Gln Gln Gly Ile Met Leu Pro Pro
1 5

<210> 37
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗PDL1抗體(α-PDL1 1) HCDR1

<400> 37

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met Tyr
1 5 10

<210> 38
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗PDL1抗體(α-PDL1 1) HCDR2

<400> 38

Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Asn

<210> 39
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗PDL1抗體(α-PDL1 1) HCDR3

<400> 39

Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 40
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗PDL1抗體(α-PDL1 1) LCDR1

<400> 40

Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala Val Ala
1 5 10

<210> 41
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗PDL1抗體(α-PDL1 1) LCDR2

<400> 41

Trp Ala Ser Thr Arg His Thr
1 5

<210> 42
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗PDL1抗體(α-PDL1 1) LCDR3

<400> 42

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 43
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗uPAR抗體(α-uPAR 1) HCDR1

<400> 43

Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 44
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗uPAR抗體(α-uPAR 1) HCDR2

<400> 44

Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

<210> 45
<211> 13
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗uPAR抗體(α-uPAR 1) HCDR3

<400> 45

Asp Gln His Ile Val Val Val Thr Ala Ile Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 46
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗uPAR抗體(α-uPAR 1) LCDR1

<400> 46

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Gly Ser Asn Asn Arg Asn Ser Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 47
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗uPAR抗體(α-uPAR 1) LCDR2

<400> 47

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 48
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗uPAR抗體(α-uPAR 1) LCDR3

<400> 48

Gln Gln Tyr Tyr Ser Ile Phe Pro Trp Thr
1 5 10

<210> 49
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗IGF1R抗體(α-IGF1R 1) HCDR1

<400> 49

Ile Tyr Arg Met Gln
1 5

<210> 50
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗IGF1R抗體(α-IGF1R 1) HCDR2

<400> 50

Gly Ile Ser Pro Ser Gly Gly Thr Thr Trp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 51
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗IGF1R抗體(α-IGF1R 1) HCDR3

<400> 51

Trp Ser Gly Gly Ser Gly Tyr Ala Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 52
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗IGF1R抗體(α-IGF1R 1) LCDR1

<400> 52

Gln Ala Ser Arg Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 53
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗IGF1R抗體(α-IGF1R 1) LCDR2

<400> 53

Asp Ala Ser Ser Leu Gln Thr
1 5

<210> 54
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗IGF1R抗體(α-IGF1R 1) LCDR3

<400> 54

Gln Gln Phe Asp Ser Leu Pro His Thr
1 5

<210> 55
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗IGF1R抗體(α-IGF1R 2) HCDR1

<400> 55

Asn Tyr Pro Met Tyr
1 5

<210> 56
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗IGF1R抗體(α-IGF1R 2) HCDR2

<400> 56

Arg Ile Ser Ser Ser Gly Gly Arg Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 57
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗IGF1R抗體(α-IGF1R 2) HCDR3

<400> 57

Asp Arg Trp Ser Arg Ser Ala Ala Glu Tyr Gly Leu Gly Gly Tyr
1 5 10 15

<210> 58
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗IGF1R抗體(α-IGF1R 2) LCDR1

<400> 58

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

Ala

<210> 59
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗IGF1R抗體(α-IGF1R 2) LCDR2

<400> 59

Leu Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 60
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗IGF1R抗體(α-IGF1R 2) LCDR3

<400> 60

Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Trp Thr
1 5

<210> 61
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗NKp46抗體(α-NKp46 1) HCDR1

<400> 61

Asp Tyr Val Ile Asn
1 5

<210> 62
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗NKp46抗體(α-NKp46 1) HCDR2

<400> 62

Glu Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Thr Asn Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Ala Lys Ala

<210> 63
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗NKp46抗體(α-NKp46 1) HCDR3

<400> 63

Arg Gly Arg Tyr Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 64
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗NKp46抗體(α-NKp46 1) LCDR1

<400> 64

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 65
<211> 7
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗NKp46抗體(α-NKp46 1) LCDR2

<400> 65

Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser
1 5

<210> 66
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗NKp46抗體(α-NKp46 1) LCDR3

<400> 66

Gln Gln Gly Asn Thr Arg Pro Trp Thr
1 5

<210> 67
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗PDGFRb抗體(α-PDGFRb 1) VH

<400> 67

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Ile Ile Trp Thr Gly Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu
65 70 75 80

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

Arg Thr Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 68
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗PDGFRb抗體(α-PDGFRb 1) VL

<400> 68

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

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

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

Tyr Lys Ala Ser Asn Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Gln Ser Phe Pro Phe
85 90 95

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

<210> 69
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗SIRPA抗體(α-SIRPA 1) VH

<400> 69

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

Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Thr Ser Gly Phe Asn Phe Lys Asp Met
20 25 30

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

Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Asp Asp Thr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe
50 55 60

Gln Asp Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Asn Tyr Val His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
100 105 110

Ser Ala

<210> 70
<211> 110
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗SIRPA抗體(α-SIRPA 1) VL

<400> 70

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

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

Gly Thr Ser Leu Met Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60

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

Pro Val Glu Glu Asp Asp Ile Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Arg
85 90 95

Arg Val Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 71
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗SIRPA抗體(α-SIRPA 2) VH

<400> 71

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Thr Gly Ser Gly Phe Asn Phe Lys Asp Met

20 25 30

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

Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Asp Ser Thr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe
50 55 60

Gln Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ala Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Asn Tyr Val His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
100 105 110

Ser Ala

<210> 72
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗SIRPA抗體(α-SIRPA 2) VL

<400> 72

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

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

Gly Thr Ser Leu Met Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Gly Ser Gly Val Pro Ala

50 55 60

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

Pro Val Glu Glu Asp Asp Ile Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg
85 90 95

Arg Val Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 73
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗SIRPA抗體(α-SIRPA 3) VH

<400> 73

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

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

Tyr Met His Trp Val Lys Gln Arg Thr Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Gln Gly Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Arg Gly Phe Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser

100 105 110

Ser

<210> 74
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗SIRPA抗體(α-SIRPA 3) VL

<400> 74

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

Glu Lys Val Thr Leu Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

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

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu
65 70 75 80

Ala Glu Asp Ala Ala Ser Tyr Phe Cys Tyr Gln Trp Ser Thr His Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 75
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗FAPα抗體(α-FAPα 1) VH

<400> 75

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Thr Ser Arg Tyr Thr Phe Thr Glu Tyr
20 25 30

Thr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Gly Ile Asn Pro Asn Asn Gly Ile Pro Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Arg Arg Ile Ala Tyr Gly Tyr Asp Glu Gly His Ala Met Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 76
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗FAPα抗體(α-FAPα 1) VL

<400> 76

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

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

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

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

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

Lys

<210> 77
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗FAPα抗體(α-FAPα 2) VH

<400> 77

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Lys Gly Trp Phe Gly Gly Phe Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 78
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗FAPα抗體(α-FAPα 2) VL

<400> 78

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

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

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Ile Met Leu Pro
85 90 95

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

<210> 79
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗PDL1抗體(α-PDL1 1) VH

<400> 79

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

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 80
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗PDL1抗體(α-PDL1 1) VL

<400> 80

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

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

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

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

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

<210> 81
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗uPAR抗體(α-uPAR 1) VH

<400> 81

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Gln His Ile Val Val Val Thr Ala Ile Leu Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 82
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗uPAR抗體(α-uPAR 1) VL

<400> 82

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Gly
20 25 30

Ser Asn Asn Arg Asn Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

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

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

Ile Lys

<210> 83
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗IGF1R抗體(α-IGF1R 1) VH

<400> 83

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr
20 25 30

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

Ser Gly Ile Ser Pro Ser Gly Gly Thr Thr Trp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

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

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 84
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗IGF1R抗體(α-IGF1R 1) VL

<400> 84

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

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

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

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

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asp Ser Leu Pro His
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 85
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗IGF1R抗體(α-IGF1R 2) VH

<400> 85

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

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

Ser Arg Ile Ser Ser Ser Gly Gly Arg Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Arg Trp Ser Arg Ser Ala Ala Glu Tyr Gly Leu Gly Gly
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 86
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗IGF1R抗體(α-IGF1R 2) VL

<400> 86

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

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

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

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

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

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

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

<210> 87
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗NKp46抗體(α-NKp46 1) VH

<400> 87

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

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

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

Gly Glu Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Thr Asn Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Ala Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Arg Gly Arg Tyr Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 88
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗NKp46抗體(α-NKp46 1) VL

<400> 88

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

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

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

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

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Arg Pro Trp
85 90 95

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

<210> 89
<211> 139
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> NKG2D胞外域

<400> 89

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

Ser Tyr Cys Gly Pro Cys Pro Lys Asn Trp Ile Cys Tyr Lys Asn Asn
20 25 30

Cys Tyr Gln Phe Phe Asp Glu Ser Lys Asn Trp Tyr Glu Ser Gln Ala
35 40 45

Ser Cys Met Ser Gln Asn Ala Ser Leu Leu Lys Val Tyr Ser Lys Glu
50 55 60

Asp Gln Asp Leu Leu Lys Leu Val Lys Ser Tyr His Trp Met Gly Leu
65 70 75 80

Val His Ile Pro Thr Asn Gly Ser Trp Gln Trp Glu Asp Gly Ser Ile
85 90 95

Leu Ser Pro Asn Leu Leu Thr Ile Ile Glu Met Gln Lys Gly Asp Cys
100 105 110

Ala Leu Tyr Ala Ser Ser Phe Lys Gly Tyr Ile Glu Asn Cys Ser Thr
115 120 125

Pro Asn Thr Tyr Ile Cys Met Gln Arg Thr Val
130 135

<210> 90
<211> 190
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> ULBP1胞外域

<400> 90

Gly Trp Val Asp Thr His Cys Leu Cys Tyr Asp Phe Ile Ile Thr Pro
1 5 10 15

Lys Ser Arg Pro Glu Pro Gln Trp Cys Glu Val Gln Gly Leu Val Asp
20 25 30

Glu Arg Pro Phe Leu His Tyr Asp Cys Val Asn His Lys Ala Lys Ala
35 40 45

Phe Ala Ser Leu Gly Lys Lys Val Asn Val Thr Lys Thr Trp Glu Glu
50 55 60

Gln Thr Glu Thr Leu Arg Asp Val Val Asp Phe Leu Lys Gly Gln Leu
65 70 75 80

Leu Asp Ile Gln Val Glu Asn Leu Ile Pro Ile Glu Pro Leu Thr Leu
85 90 95

Gln Ala Arg Met Ser Cys Glu His Glu Ala His Gly His Gly Arg Gly
100 105 110

Ser Trp Gln Phe Leu Phe Asn Gly Gln Lys Phe Leu Leu Phe Asp Ser
115 120 125

```
Asn Asn Arg Lys Trp Thr Ala Leu His Pro Gly Ala Lys Lys Met Thr
    130                 135                 140

Glu Lys Trp Glu Lys Asn Arg Asp Val Thr Met Phe Phe Gln Lys Ile
145                 150                 155                 160

Ser Leu Gly Asp Cys Lys Met Trp Leu Glu Glu Phe Leu Met Tyr Trp
                165                 170                 175

Glu Gln Met Leu Asp Pro Thr Lys Pro Pro Ser Leu Ala Pro
            180                 185                 190
```

<210> 91
<211> 190
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> ULBP2胞外域

<400> 91

```
Gly Arg Ala Asp Pro His Ser Leu Cys Tyr Asp Ile Thr Val Ile Pro
1               5                   10                  15

Lys Phe Arg Pro Gly Pro Arg Trp Cys Ala Val Gln Gly Gln Val Asp
            20                  25                  30

Glu Lys Thr Phe Leu His Tyr Asp Cys Gly Asn Lys Thr Val Thr Pro
        35                  40                  45

Val Ser Pro Leu Gly Lys Lys Leu Asn Val Thr Thr Ala Trp Lys Ala
    50                  55                  60

Gln Asn Pro Val Leu Arg Glu Val Val Asp Ile Leu Thr Glu Gln Leu
65                  70                  75                  80

Arg Asp Ile Gln Leu Glu Asn Tyr Thr Pro Lys Glu Pro Leu Thr Leu
                85                  90                  95
```

Gln Ala Arg Met Ser Cys Glu Gln Lys Ala Glu Gly His Ser Ser Gly
100 105 110

Ser Trp Gln Phe Ser Phe Asp Gly Gln Ile Phe Leu Leu Phe Asp Ser
115 120 125

Glu Lys Arg Met Trp Thr Thr Val His Pro Gly Ala Arg Lys Met Lys
130 135 140

Glu Lys Trp Glu Asn Asp Lys Val Val Ala Met Ser Phe His Tyr Phe
145 150 155 160

Ser Met Gly Asp Cys Ile Gly Trp Leu Glu Asp Phe Leu Met Gly Met
165 170 175

Asp Ser Thr Leu Glu Pro Ser Ala Gly Ala Pro Leu Ala Met
180 185 190

<210> 92
<211> 284
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MICA胞外域

<400> 92

Glu Pro His Ser Leu Arg Tyr Asn Leu Thr Val Leu Ser Trp Asp Gly
1 5 10 15

Ser Val Gln Ser Gly Phe Leu Thr Glu Val His Leu Asp Gly Gln Pro
20 25 30

Phe Leu Arg Cys Asp Arg Gln Lys Cys Arg Ala Lys Pro Gln Gly Gln
35 40 45

Trp Ala Glu Asp Val Leu Gly Asn Lys Thr Trp Asp Arg Glu Thr Arg
50 55 60

```
Asp Leu Thr Gly Asn Gly Lys Asp Leu Arg Met Thr Leu Ala His Ile
65                  70                  75                  80

Lys Asp Gln Lys Glu Gly Leu His Ser Leu Gln Glu Ile Arg Val Cys
                85                  90                  95

Glu Ile His Glu Asp Asn Ser Thr Arg Ser Ser Gln His Phe Tyr Tyr
            100                 105                 110

Asp Gly Glu Leu Phe Leu Ser Gln Asn Leu Glu Thr Lys Glu Trp Thr
        115                 120                 125

Met Pro Gln Ser Ser Arg Ala Gln Thr Leu Ala Met Asn Val Arg Asn
    130                 135                 140

Phe Leu Lys Glu Asp Ala Met Lys Thr Lys Thr His Tyr His Ala Met
145                 150                 155                 160

His Ala Asp Cys Leu Gln Glu Leu Arg Arg Tyr Leu Lys Ser Gly Val
                165                 170                 175

Val Leu Arg Arg Thr Val Pro Pro Met Val Asn Val Thr Arg Ser Glu
            180                 185                 190

Ala Ser Glu Gly Asn Ile Thr Val Thr Cys Arg Ala Ser Gly Phe Tyr
        195                 200                 205

Pro Trp Asn Ile Thr Leu Ser Trp Arg Gln Asp Gly Val Ser Leu Ser
    210                 215                 220

His Asp Thr Gln Gln Trp Gly Asp Val Leu Pro Asp Gly Asn Gly Thr
225                 230                 235                 240

Tyr Gln Thr Trp Val Ala Thr Arg Ile Cys Gln Gly Glu Glu Gln Arg
                245                 250                 255

Phe Thr Cys Tyr Met Glu His Ser Gly Asn His Ser Thr His Pro Val
```

260 265 270

Pro Ser Gly Lys Val Leu Val Leu Gln Ser His Trp
275 280

<210> 93
<211> 287
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MICB胞外域

<400> 93

Ala Glu Pro His Ser Leu Arg Tyr Asn Leu Met Val Leu Ser Gln Asp
1 5 10 15

Glu Ser Val Gln Ser Gly Phe Leu Ala Glu Gly His Leu Asp Gly Gln
20 25 30

Pro Phe Leu Arg Tyr Asp Arg Gln Lys Arg Arg Ala Lys Pro Gln Gly
35 40 45

Gln Trp Ala Glu Asp Val Leu Gly Ala Lys Thr Trp Asp Thr Glu Thr
50 55 60

Glu Asp Leu Thr Glu Asn Gly Gln Asp Leu Arg Arg Thr Leu Thr His
65 70 75 80

Ile Lys Asp Gln Lys Gly Gly Leu His Ser Leu Gln Glu Ile Arg Val
85 90 95

Cys Glu Ile His Glu Asp Ser Ser Thr Arg Gly Ser Arg His Phe Tyr
100 105 110

Tyr Asp Gly Glu Leu Phe Leu Ser Gln Asn Leu Glu Thr Gln Glu Ser
115 120 125

Thr Val Pro Gln Ser Ser Arg Ala Gln Thr Leu Ala Met Asn Val Thr

130 135 140

Asn Phe Trp Lys Glu Asp Ala Met Lys Thr Lys Thr His Tyr Arg Ala
145 150 155 160

Met Gln Ala Asp Cys Leu Gln Lys Leu Gln Arg Tyr Leu Lys Ser Gly
165 170 175

Val Ala Ile Arg Arg Thr Val Pro Pro Met Val Asn Val Thr Cys Ser
180 185 190

Glu Val Ser Glu Gly Asn Ile Thr Val Thr Cys Arg Ala Ser Ser Phe
195 200 205

Tyr Pro Arg Asn Ile Thr Leu Thr Trp Arg Gln Asp Gly Val Ser Leu
210 215 220

Ser His Asn Thr Gln Gln Trp Gly Asp Val Leu Pro Asp Gly Asn Gly
225 230 235 240

Thr Tyr Gln Thr Trp Val Ala Thr Arg Ile Arg Gln Gly Glu Glu Gln
245 250 255

Arg Phe Thr Cys Tyr Met Glu His Ser Gly Asn His Gly Thr His Pro
260 265 270

Val Pro Ser Gly Lys Val Leu Val Leu Gln Ser Gln Arg Thr Asp
275 280 285

<210> 94
<211> 136
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TGFb受體II胞外域

<400> 94

Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn Asp Met Ile Val Thr

1 5 10 15

Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp
20 25 30

Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys
35 40 45

Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val
50 55 60

Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp
65 70 75 80

Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro
85 90 95

Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met
100 105 110

Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu
115 120 125

Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp
130 135

<210> 95
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性連接子

<400> 95

Ile Glu Gly Arg
1

<210> 96

<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性連接子

<400> 96

Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 97
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性連接子

<400> 97

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
1 5

<210> 98
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性連接子

<400> 98

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10

<210> 99
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性連接子

<400> 99

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 100
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性連接子

<400> 100

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser
20

<210> 101
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性連接子

<400> 101

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
1 5 10 15

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
20

<210> 102
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性連接子

<400> 102

Ala Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Ala
1 5 10

<210> 103
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性連接子

<400> 103

Ala Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys
1 5 10 15

Ala

<210> 104
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性連接子

<400> 104

Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala
1 5

<210> 105
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性連接子

<400> 105

Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro
1 5 10 15

Ala Pro Ala Pro
20

<210> 106
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> α-PDGFRb 1 S239D/I332E第1鏈

<400> 106

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Ile Ile Trp Thr Gly Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu
65 70 75 80

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

Arg Thr Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

```
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
    210                 215                 220

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

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
                245                 250                 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
            260                 265                 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
        275                 280                 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
    290                 295                 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305                 310                 315                 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Glu Glu Lys Thr
                325                 330                 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
```

340 345 350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 107
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> α-PDGFRb 1 S239D/I332E第2鏈

<400> 107

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

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

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

Tyr Lys Ala Ser Asn Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Gln Ser Phe Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val 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> 108
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> α-SIRPA 1 S239D/I332E第1鏈

<400> 108

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

Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Thr Ser Gly Phe Asn Phe Lys Asp Met
20 25 30

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

Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Asp Asp Thr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe
50 55 60

Gln Asp Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Asn Tyr Val His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
100 105 110

Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser
115 120 125

Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
130 135 140

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
145 150 155 160

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
180 185 190

```
Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
        195                 200                 205

Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
    210                 215                 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Asp Val Phe Leu Phe
225                 230                 235                 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
                245                 250                 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
            260                 265                 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
        275                 280                 285

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
    290                 295                 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305                 310                 315                 320

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Glu Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
                325                 330                 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
            340                 345                 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
        355                 360                 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
    370                 375                 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
```

385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 109
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> α-SIRPA 1 S239D/I332E第2鏈

<400> 109

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

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

Gly Thr Ser Leu Met Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60

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

Pro Val Glu Glu Asp Asp Ile Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Arg
85 90 95

Arg Val Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr

100 105 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
115 120 125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 110
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> α-SIRPA 2 S239D/I332E第1鏈

<400> 110

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Thr Gly Ser Gly Phe Asn Phe Lys Asp Met
20 25 30

Tyr Leu His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Asp Ser Thr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe
50 55 60

Gln Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ala Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Asn Tyr Val His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
100 105 110

Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser
115 120 125

Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
130 135 140

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
145 150 155 160

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
180 185 190

Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
195 200 205

Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Asp Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Glu Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435 440

<210> 111
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> α-SIRPA 2 S239D/I332E第2鏈

<400> 111

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

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

Gly Thr Ser Leu Met Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Gly Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60

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

Pro Val Glu Glu Asp Asp Ile Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg
85 90 95

Arg Val Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
115 120 125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly

145 150 155 160

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 112
<211> 443
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> α-SIRPA 3 S239D/I332E第1鏈

<400> 112

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

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

Tyr Met His Trp Val Lys Gln Arg Thr Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Gln Gly Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Thr Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Arg Gly Phe Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser
100 105 110

Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser
115 120 125

Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
130 135 140

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
145 150 155 160

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
165 170 175

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln
180 185 190

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
195 200 205

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
210 215 220

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Asp Val Phe Leu Phe Pro
225 230 235 240

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
245 250 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
260 265 270

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
275 280 285

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
290 295 300

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
305 310 315 320

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Glu Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
325 330 335

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
340 345 350

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
355 360 365

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
370 375 380

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
385 390 395 400

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
405 410 415

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 113
<211> 215
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> α-SIRPA 3 S239D/I332E第2鏈

<400> 113

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

Glu Lys Val Thr Leu Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
            20                  25                  30

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

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu
65                  70                  75                  80

Ala Glu Asp Ala Ala Ser Tyr Phe Cys Tyr Gln Trp Ser Thr His Pro
                85                  90                  95

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
            100                 105                 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
        115                 120                 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
    130                 135                 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145                 150                 155                 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
                165                 170                 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
            180                 185                 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
```

195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 114
<211> 454
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> α-FAPa 1 S239D/I332E第1鏈

<400> 114

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Thr Ser Arg Tyr Thr Phe Thr Glu Tyr
20 25 30

Thr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Gly Ile Asn Pro Asn Asn Gly Ile Pro Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Arg Arg Ile Ala Tyr Gly Tyr Asp Glu Gly His Ala Met Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr
115 120 125

Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly

130 135 140

Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160

Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val
180 185 190

Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val
195 200 205

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

Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn
225 230 235 240

Leu Leu Gly Gly Pro Asp Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp
245 250 255

Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270

Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn
275 280 285

Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn
290 295 300

Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp
305 310 315 320

Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro
325 330 335

Ala Pro Glu Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala
340 345 350

Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys
355 360 365

Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile
370 375 380

Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn
385 390 395 400

Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys
405 410 415

Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys
420 425 430

Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe
435 440 445

Ser Arg Thr Pro Gly Lys
450

<210> 115
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> α-FAPa 1 S239D/I332E第2鏈

<400> 115

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

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

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
    50                  55                  60

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

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

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

Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser
        115                 120                 125

Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn
    130                 135                 140

Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu
145                 150                 155                 160

Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp
                165                 170                 175

Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr
            180                 185                 190

Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr
        195                 200                 205

Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
    210                 215                 220
```

<210> 116

<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> α-FAPa 2第1鏈

<400> 116

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Lys Gly Trp Phe Gly Gly Phe Asn 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 Lys 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 Asp Glu Leu 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> 117
<211> 215
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> α-FAPa 2第2鏈

<400> 117

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

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

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Ile Met Leu Pro
85 90 95

Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 118
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> α-PDL1 1 S239D/I332E第1鏈

<400> 118

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

```
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
            20                  25                  30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
        115                 120                 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
```

210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Glu Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 119
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> α-PDL1 1 S239D/I332E第2鏈

<400> 119

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

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

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

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val 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> 120
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> α-uPAR 1 S239D/I332E第1鏈

<400> 120

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

```
Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Asp Gln His Ile Val Val Val Thr Ala Ile Leu Asp Tyr Trp
            100                 105                 110

Gly Gln Gly Thr Leu 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 Lys 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 Asp 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

Glu 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> 121
<211> 221
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> α-uPAR 1 S239D/I332E第2鏈

<400> 121

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Gly
20 25 30

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

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

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

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

Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
115 120 125

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
130 135 140

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
145 150 155 160

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
165 170 175

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
180 185 190

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
195 200 205

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 122
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> α-IGF1R 1 S239D/I332E第1鏈

<400> 122

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr
20 25 30

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

Ser Gly Ile Ser Pro Ser Gly Gly Thr Thr Trp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

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

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Glu Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 123
<211> 214
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> α-IGF1R 1 S239D/I332E第2鏈

<400> 123

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

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

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

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

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asp Ser Leu Pro His
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gln 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> 124
<211> 454
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> α-IGF1R 2 S239D/I332E第1鏈

<400> 124

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

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

Ser Arg Ile Ser Ser Ser Gly Gly Arg Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Arg Trp Ser Arg Ser Ala Ala Glu Tyr Gly Leu Gly Gly
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

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

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
195 200 205

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
210 215 220

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240

Leu Leu Gly Gly Pro Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
245 250 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
275 280 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
290 295 300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp

305 310 315 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
325 330 335

Ala Pro Glu Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 125
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> α-IGF1R 2 S239D/I332E第2鏈

<400> 125

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

1 5 10 15

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

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

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

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

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

Tyr Tyr Ser Thr Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val 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> 126
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> α-PDGFRb 1 L234A/L235A第1鏈

<400> 126

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Ile Ile Trp Thr Gly Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu
65 70 75 80

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

Arg Thr Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

```
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
    210                 215                 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser
225                 230                 235                 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
                245                 250                 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
            260                 265                 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
        275                 280                 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
    290                 295                 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305                 310                 315                 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
                325                 330                 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
```

340 345 350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 127
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> α-PDGFRb 1 L234A/L235A第2鏈

<400> 127

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

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

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

Tyr Lys Ala Ser Asn Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Gln Ser Phe Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val 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> 128
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> α-SIRPA 2第1鏈

<400> 128

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Thr Gly Ser Gly Phe Asn Phe Lys Asp Met
20 25 30

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

Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Asp Ser Thr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe
50 55 60

Gln Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ala Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Asn Tyr Val His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
100 105 110

Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser
115 120 125

Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
130 135 140

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
145 150 155 160

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
180 185 190

```
Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
        195                 200                 205

Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
    210                 215                 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225                 230                 235                 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
                245                 250                 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
            260                 265                 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
        275                 280                 285

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
    290                 295                 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305                 310                 315                 320

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
                325                 330                 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
            340                 345                 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
        355                 360                 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
    370                 375                 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
```

385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 129
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> α-SIRPA 2第2鏈

<400> 129

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

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

Gly Thr Ser Leu Met Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Gly Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60

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

Pro Val Glu Glu Asp Asp Ile Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg
85 90 95

Arg Val Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr

100 105 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
115 120 125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 130
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> α-SIRPA 2 L234A/L235A第1鏈

<400> 130

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Thr Gly Ser Gly Phe Asn Phe Lys Asp Met
20 25 30

Tyr Leu His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Asp Ser Thr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe
50 55 60

Gln Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ala Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Asn Tyr Val His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
100 105 110

Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser
115 120 125

Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
130 135 140

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
145 150 155 160

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
180 185 190

Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
195 200 205

Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435 440

<210> 131
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> α-SIRPA 2 L234A/L235A第2鏈

<400> 131

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

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

Gly Thr Ser Leu Met Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Gly Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60

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

Pro Val Glu Glu Asp Asp Ile Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg
85 90 95

Arg Val Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
115 120 125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly

145 150 155 160

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 132
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> α-SIRPA 2 S239D/A330L/I332E第1鏈

<400> 132

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Thr Gly Ser Gly Phe Asn Phe Lys Asp Met
20 25 30

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

Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Asp Ser Thr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe
50 55 60

Gln Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ala Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gly Asn Tyr Val His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
100 105 110

Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser
115 120 125

Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
130 135 140

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
145 150 155 160

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
180 185 190

Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
195 200 205

Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Asp Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

```
Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
    290                 295                 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305                 310                 315                 320

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Leu Pro Glu Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
                325                 330                 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
            340                 345                 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
        355                 360                 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
    370                 375                 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385                 390                 395                 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
                405                 410                 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
            420                 425                 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440
```

<210> 133
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> α-SIRPA 2 S239D/A330L/I332E第2鏈

<400> 133

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

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

Gly Thr Ser Leu Met Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
        35                  40                  45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Gly Ser Gly Val Pro Ala
    50                  55                  60

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

Pro Val Glu Glu Asp Asp Ile Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg
                85                  90                  95

Arg Val Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr
            100                 105                 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
        115                 120                 125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
    130                 135                 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
                165                 170                 175

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
            180                 185                 190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
```

195 200 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 134
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> α-SIRPA 2 F243L/R292P/Y300L第1鏈

<400> 134

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Thr Gly Ser Gly Phe Asn Phe Lys Asp Met
20 25 30

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

Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Asp Ser Thr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe
50 55 60

Gln Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ala Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Asn Tyr Val His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
100 105 110

Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser
115 120 125

Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys

130 135 140

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
145 150 155 160

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
180 185 190

Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
195 200 205

Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Leu
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

Pro Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 135
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> α-SIRPA 2 F243L/R292P/Y300L第2鏈

<400> 135

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

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

Gly Thr Ser Leu Met Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

```
Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Gly Ser Gly Val Pro Ala
    50                  55                  60

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

Pro Val Glu Glu Asp Asp Ile Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg
                85                  90                  95

Arg Val Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr
            100                 105                 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
        115                 120                 125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
    130                 135                 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
                165                 170                 175

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
            180                 185                 190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
        195                 200                 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215
```

<210> 136
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> α-SIRPA 2 L235V/F243L/R292P/Y300L/P396L第1鏈

<400> 136

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Thr Gly Ser Gly Phe Asn Phe Lys Asp Met
20 25 30

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

Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Asp Ser Thr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe
50 55 60

Gln Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ala Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Asn Tyr Val His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
100 105 110

Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser
115 120 125

Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
130 135 140

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
145 150 155 160

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr

180 185 190

Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
195 200 205

Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Val Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Leu
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

Pro Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Leu Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 137
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> α-SIRPA 2 L235V/F243L/R292P/Y300L/P396L第2鏈

<400> 137

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

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

Gly Thr Ser Leu Met Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Gly Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60

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

Pro Val Glu Glu Asp Asp Ile Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg
85 90 95

Arg Val Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
115 120 125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 138
<211> 374
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hIgG1 Fc-NKG2D第1鏈

<400> 138

Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
1 5 10 15

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

```
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
        35                  40                  45

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
    50                  55                  60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
65                  70                  75                  80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
                85                  90                  95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
        115                 120                 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
    130                 135                 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145                 150                 155                 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
                165                 170                 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
            180                 185                 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
        195                 200                 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
    210                 215                 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ile Glu Gly Arg Phe Leu Asn Ser Leu
```

225 230 235 240

Phe Asn Gln Glu Val Gln Ile Pro Leu Thr Glu Ser Tyr Cys Gly Pro
245 250 255

Cys Pro Lys Asn Trp Ile Cys Tyr Lys Asn Asn Cys Tyr Gln Phe Phe
260 265 270

Asp Glu Ser Lys Asn Trp Tyr Glu Ser Gln Ala Ser Cys Met Ser Gln
275 280 285

Asn Ala Ser Leu Leu Lys Val Tyr Ser Lys Glu Asp Gln Asp Leu Leu
290 295 300

Lys Leu Val Lys Ser Tyr His Trp Met Gly Leu Val His Ile Pro Thr
305 310 315 320

Asn Gly Ser Trp Gln Trp Glu Asp Gly Ser Ile Leu Ser Pro Asn Leu
325 330 335

Leu Thr Ile Ile Glu Met Gln Lys Gly Asp Cys Ala Leu Tyr Ala Ser
340 345 350

Ser Phe Lys Gly Tyr Ile Glu Asn Cys Ser Thr Pro Asn Thr Tyr Ile
355 360 365

Cys Met Gln Arg Thr Val
370

<210> 139
<211> 374
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hIgG1 Fc-NKG2D S239D/I332E第1鏈

<400> 139

Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

1 5 10 15

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
130 135 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
195 200 205

```
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
    210                 215                 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ile Glu Gly Arg Phe Leu Asn Ser Leu
225                 230                 235                 240

Phe Asn Gln Glu Val Gln Ile Pro Leu Thr Glu Ser Tyr Cys Gly Pro
                245                 250                 255

Cys Pro Lys Asn Trp Ile Cys Tyr Lys Asn Asn Cys Tyr Gln Phe Phe
            260                 265                 270

Asp Glu Ser Lys Asn Trp Tyr Glu Ser Gln Ala Ser Cys Met Ser Gln
        275                 280                 285

Asn Ala Ser Leu Leu Lys Val Tyr Ser Lys Glu Asp Gln Asp Leu Leu
    290                 295                 300

Lys Leu Val Lys Ser Tyr His Trp Met Gly Leu Val His Ile Pro Thr
305                 310                 315                 320

Asn Gly Ser Trp Gln Trp Glu Asp Gly Ser Ile Leu Ser Pro Asn Leu
                325                 330                 335

Leu Thr Ile Ile Glu Met Gln Lys Gly Asp Cys Ala Leu Tyr Ala Ser
            340                 345                 350

Ser Phe Lys Gly Tyr Ile Glu Asn Cys Ser Thr Pro Asn Thr Tyr Ile
        355                 360                 365

Cys Met Gln Arg Thr Val
    370
```

<210> 140
<211> 374
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hIgG1 Fc-NKG2D L234A/L235A第1鏈

<400> 140

```
Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
1               5                  10                  15

Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
            20                  25                  30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
        35                  40                  45

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
    50                  55                  60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
65                  70                  75                  80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
                85                  90                  95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
        115                 120                 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
    130                 135                 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145                 150                 155                 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
                165                 170                 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
```

180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ile Glu Gly Arg Phe Leu Asn Ser Leu
225 230 235 240

Phe Asn Gln Glu Val Gln Ile Pro Leu Thr Glu Ser Tyr Cys Gly Pro
245 250 255

Cys Pro Lys Asn Trp Ile Cys Tyr Lys Asn Asn Cys Tyr Gln Phe Phe
260 265 270

Asp Glu Ser Lys Asn Trp Tyr Glu Ser Gln Ala Ser Cys Met Ser Gln
275 280 285

Asn Ala Ser Leu Leu Lys Val Tyr Ser Lys Glu Asp Gln Asp Leu Leu
290 295 300

Lys Leu Val Lys Ser Tyr His Trp Met Gly Leu Val His Ile Pro Thr
305 310 315 320

Asn Gly Ser Trp Gln Trp Glu Asp Gly Ser Ile Leu Ser Pro Asn Leu
325 330 335

Leu Thr Ile Ile Glu Met Gln Lys Gly Asp Cys Ala Leu Tyr Ala Ser
340 345 350

Ser Phe Lys Gly Tyr Ile Glu Asn Cys Ser Thr Pro Asn Thr Tyr Ile
355 360 365

Cys Met Gln Arg Thr Val
370

<210> 141
<211> 537
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> NKG2D-hIgG1 Fc S239D/I332E第1鏈

<400> 141

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

Ser Tyr Cys Gly Pro Cys Pro Lys Asn Trp Ile Cys Tyr Lys Asn Asn
20 25 30

Cys Tyr Gln Phe Phe Asp Glu Ser Lys Asn Trp Tyr Glu Ser Gln Ala
35 40 45

Ser Cys Met Ser Gln Asn Ala Ser Leu Leu Lys Val Tyr Ser Lys Glu
50 55 60

Asp Gln Asp Leu Leu Lys Leu Val Lys Ser Tyr His Trp Met Gly Leu
65 70 75 80

Val His Ile Pro Thr Asn Gly Ser Trp Gln Trp Glu Asp Gly Ser Ile
85 90 95

Leu Ser Pro Asn Leu Leu Thr Ile Ile Glu Met Gln Lys Gly Asp Cys
100 105 110

Ala Leu Tyr Ala Ser Ser Phe Lys Gly Tyr Ile Glu Asn Cys Ser Thr
115 120 125

Pro Asn Thr Tyr Ile Cys Met Gln Arg Thr Val Gly Gly Ser Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Phe Leu Asn Ser Leu Phe Asn Gln Glu Val Gln Ile Pro
145 150 155 160

Leu Thr Glu Ser Tyr Cys Gly Pro Cys Pro Lys Asn Trp Ile Cys Tyr
165 170 175

Lys Asn Asn Cys Tyr Gln Phe Phe Asp Glu Ser Lys Asn Trp Tyr Glu
180 185 190

Ser Gln Ala Ser Cys Met Ser Gln Asn Ala Ser Leu Leu Lys Val Tyr
195 200 205

Ser Lys Glu Asp Gln Asp Leu Leu Lys Leu Val Lys Ser Tyr His Trp
210 215 220

Met Gly Leu Val His Ile Pro Thr Asn Gly Ser Trp Gln Trp Glu Asp
225 230 235 240

Gly Ser Ile Leu Ser Pro Asn Leu Leu Thr Ile Ile Glu Met Gln Lys
245 250 255

Gly Asp Cys Ala Leu Tyr Ala Ser Ser Phe Lys Gly Tyr Ile Glu Asn
260 265 270

Cys Ser Thr Pro Asn Thr Tyr Ile Cys Met Gln Arg Thr Val Gly Gly
275 280 285

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
290 295 300

Gly Ser Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
305 310 315 320

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
325 330 335

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
340 345 350

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

355 360 365

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
370 375 380

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
385 390 395 400

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
405 410 415

Ala Leu Pro Ala Pro Glu Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
420 425 430

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
435 440 445

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
450 455 460

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
465 470 475 480

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
485 490 495

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
500 505 510

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
515 520 525

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
530 535

<210> 142
<211> 537
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> NKG2D-hIgG1 Fc L234A/L235A第1鏈

<400> 142

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

Ser Tyr Cys Gly Pro Cys Pro Lys Asn Trp Ile Cys Tyr Lys Asn Asn
            20                  25                  30

Cys Tyr Gln Phe Phe Asp Glu Ser Lys Asn Trp Tyr Glu Ser Gln Ala
        35                  40                  45

Ser Cys Met Ser Gln Asn Ala Ser Leu Leu Lys Val Tyr Ser Lys Glu
    50                  55                  60

Asp Gln Asp Leu Leu Lys Leu Val Lys Ser Tyr His Trp Met Gly Leu
65                  70                  75                  80

Val His Ile Pro Thr Asn Gly Ser Trp Gln Trp Glu Asp Gly Ser Ile
                85                  90                  95

Leu Ser Pro Asn Leu Leu Thr Ile Ile Glu Met Gln Lys Gly Asp Cys
            100                 105                 110

Ala Leu Tyr Ala Ser Ser Phe Lys Gly Tyr Ile Glu Asn Cys Ser Thr
        115                 120                 125

Pro Asn Thr Tyr Ile Cys Met Gln Arg Thr Val Gly Gly Ser Gly Gly
    130                 135                 140

Gly Ser Gly Phe Leu Asn Ser Leu Phe Asn Gln Glu Val Gln Ile Pro
145                 150                 155                 160

Leu Thr Glu Ser Tyr Cys Gly Pro Cys Pro Lys Asn Trp Ile Cys Tyr
                165                 170                 175
```

Lys Asn Asn Cys Tyr Gln Phe Phe Asp Glu Ser Lys Asn Trp Tyr Glu
180 185 190

Ser Gln Ala Ser Cys Met Ser Gln Asn Ala Ser Leu Leu Lys Val Tyr
195 200 205

Ser Lys Glu Asp Gln Asp Leu Leu Lys Leu Val Lys Ser Tyr His Trp
210 215 220

Met Gly Leu Val His Ile Pro Thr Asn Gly Ser Trp Gln Trp Glu Asp
225 230 235 240

Gly Ser Ile Leu Ser Pro Asn Leu Leu Thr Ile Ile Glu Met Gln Lys
245 250 255

Gly Asp Cys Ala Leu Tyr Ala Ser Ser Phe Lys Gly Tyr Ile Glu Asn
260 265 270

Cys Ser Thr Pro Asn Thr Tyr Ile Cys Met Gln Arg Thr Val Gly Gly
275 280 285

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
290 295 300

Gly Ser Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
305 310 315 320

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
325 330 335

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
340 345 350

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
355 360 365

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

370 375 380

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
385 390 395 400

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
405 410 415

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
420 425 430

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
435 440 445

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
450 455 460

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
465 470 475 480

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
485 490 495

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
500 505 510

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
515 520 525

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
530 535

<210> 143
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CL κ

<400> 143

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 144
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CH野生型

<400> 144

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 145
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CH S239D/I332E

<400> 145

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 146
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CH L234A/L235A

<400> 146

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 147
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CH S239D/A330L/I332E

<400> 147

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 148
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CH L235V/F243L/R292P/Y300L/P396L

<400> 148

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 149
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CH F243L/R292P/Y300L

<400> 149

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


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


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


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


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


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


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


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


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


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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 150
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> CH N297S

<400> 150

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 151
<211> 232
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CH2-CH3

<400> 151

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

```
Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
            20                  25                  30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
        35                  40                  45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
    50                  55                  60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65                  70                  75                  80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
                85                  90                  95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
            100                 105                 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
        115                 120                 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
    130                 135                 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145                 150                 155                 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
                165                 170                 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
            180                 185                 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
        195                 200                 205
```

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 152
<211> 98
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CH1

<400> 152

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

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

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

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

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

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

Lys Val

<210> 153
<211> 232
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CH2-CH3 S239D/I332E

<400> 153

```
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1               5                  10                  15

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
            20                  25                  30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
        35                  40                  45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
    50                  55                  60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65                  70                  75                  80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
                85                  90                  95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
            100                 105                 110

Leu Pro Ala Pro Glu Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
        115                 120                 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
    130                 135                 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145                 150                 155                 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
                165                 170                 175
```

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 154
<211> 232
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CH2-CH3 N297S

<400> 154

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Ser Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 155
<211> 605
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> α-PDGFRb 1-TRII S239D/I332E第1鏈

<400> 155

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Ile Ile Trp Thr Gly Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu
65 70 75 80

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

Arg Thr Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

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

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Glu Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
450 455 460

Gly Gly Gly Ser Gly Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn
465 470 475 480

Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu
485 490 495

Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser
500 505 510

Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu
515 520 525

Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu
530 535 540

Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu
545 550 555 560

Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly
565 570 575

Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn
580 585 590

Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp
595 600 605

<210> 156
<211> 214

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> α-PDGFRb 1-TRII S239D/I332E第2鏈

<400> 156

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

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

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

Tyr Lys Ala Ser Asn Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Gln Ser Phe Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val 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> 157
<211> 737
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MICA-GS-HC- α-PDGFRb 1 S239D/I332E第1鏈

<400> 157

Glu Pro His Ser Leu Arg Tyr Asn Leu Thr Val Leu Ser Trp Asp Gly
1 5 10 15

Ser Val Gln Ser Gly Phe Leu Thr Glu Val His Leu Asp Gly Gln Pro
20 25 30

Phe Leu Arg Cys Asp Arg Gln Lys Cys Arg Ala Lys Pro Gln Gly Gln
35 40 45

Trp Ala Glu Asp Val Leu Gly Asn Lys Thr Trp Asp Arg Glu Thr Arg
50 55 60

Asp Leu Thr Gly Asn Gly Lys Asp Leu Arg Met Thr Leu Ala His Ile
65 70 75 80

Lys Asp Gln Lys Glu Gly Leu His Ser Leu Gln Glu Ile Arg Val Cys
85 90 95

Glu Ile His Glu Asp Asn Ser Thr Arg Ser Ser Gln His Phe Tyr Tyr
100 105 110

```
Asp Gly Glu Leu Phe Leu Ser Gln Asn Leu Glu Thr Lys Glu Trp Thr
        115                 120                 125

Met Pro Gln Ser Ser Arg Ala Gln Thr Leu Ala Met Asn Val Arg Asn
    130                 135                 140

Phe Leu Lys Glu Asp Ala Met Lys Thr Lys Thr His Tyr His Ala Met
145                 150                 155                 160

His Ala Asp Cys Leu Gln Glu Leu Arg Arg Tyr Leu Lys Ser Gly Val
                165                 170                 175

Val Leu Arg Arg Thr Val Pro Pro Met Val Asn Val Thr Arg Ser Glu
            180                 185                 190

Ala Ser Glu Gly Asn Ile Thr Val Thr Cys Arg Ala Ser Gly Phe Tyr
        195                 200                 205

Pro Trp Asn Ile Thr Leu Ser Trp Arg Gln Asp Gly Val Ser Leu Ser
    210                 215                 220

His Asp Thr Gln Gln Trp Gly Asp Val Leu Pro Asp Gly Asn Gly Thr
225                 230                 235                 240

Tyr Gln Thr Trp Val Ala Thr Arg Ile Cys Gln Gly Glu Glu Gln Arg
                245                 250                 255

Phe Thr Cys Tyr Met Glu His Ser Gly Asn His Ser Thr His Pro Val
            260                 265                 270

Pro Ser Gly Lys Val Leu Val Leu Gln Ser His Trp Gly Gly Gly Gly
        275                 280                 285

Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser
    290                 295                 300
```

Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn
305 310 315 320

Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
325 330 335

Leu Gly Ile Ile Trp Thr Gly Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Ser Ala Leu
340 345 350

Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
370 375 380

Ala Arg Thr Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
385 390 395 400

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
405 410 415

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
420 425 430

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
435 440 445

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
450 455 460

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
465 470 475 480

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
485 490 495

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
500 505 510

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
515 520 525

Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
530 535 540

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
545 550 555 560

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
565 570 575

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
580 585 590

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
595 600 605

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Glu Glu Lys
610 615 620

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
625 630 635 640

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
645 650 655

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
660 665 670

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
675 680 685

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
690 695 700

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
705 710 715 720

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
725 730 735

Lys

<210> 158
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MICA-GS-HC- α-PDGFRb 1 S239D/I332E第2鏈

<400> 158

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

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

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

Tyr Lys Ala Ser Asn Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Gln Ser Phe Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val 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> 159
<211> 732
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MICA-HC- α-PDGFRb 1 S239D/I332E第1鏈

<400> 159

Glu Pro His Ser Leu Arg Tyr Asn Leu Thr Val Leu Ser Trp Asp Gly
1 5 10 15

Ser Val Gln Ser Gly Phe Leu Thr Glu Val His Leu Asp Gly Gln Pro
20 25 30

Phe Leu Arg Cys Asp Arg Gln Lys Cys Arg Ala Lys Pro Gln Gly Gln
35 40 45

```
Trp Ala Glu Asp Val Leu Gly Asn Lys Thr Trp Asp Arg Glu Thr Arg
    50                  55                  60

Asp Leu Thr Gly Asn Gly Lys Asp Leu Arg Met Thr Leu Ala His Ile
65                  70                  75                  80

Lys Asp Gln Lys Glu Gly Leu His Ser Leu Gln Glu Ile Arg Val Cys
                85                  90                  95

Glu Ile His Glu Asp Asn Ser Thr Arg Ser Ser Gln His Phe Tyr Tyr
            100                 105                 110

Asp Gly Glu Leu Phe Leu Ser Gln Asn Leu Glu Thr Lys Glu Trp Thr
        115                 120                 125

Met Pro Gln Ser Ser Arg Ala Gln Thr Leu Ala Met Asn Val Arg Asn
    130                 135                 140

Phe Leu Lys Glu Asp Ala Met Lys Thr Lys Thr His Tyr His Ala Met
145                 150                 155                 160

His Ala Asp Cys Leu Gln Glu Leu Arg Arg Tyr Leu Lys Ser Gly Val
                165                 170                 175

Val Leu Arg Arg Thr Val Pro Pro Met Val Asn Val Thr Arg Ser Glu
            180                 185                 190

Ala Ser Glu Gly Asn Ile Thr Val Thr Cys Arg Ala Ser Gly Phe Tyr
        195                 200                 205

Pro Trp Asn Ile Thr Leu Ser Trp Arg Gln Asp Gly Val Ser Leu Ser
    210                 215                 220

His Asp Thr Gln Gln Trp Gly Asp Val Leu Pro Asp Gly Asn Gly Thr
225                 230                 235                 240

Tyr Gln Thr Trp Val Ala Thr Arg Ile Cys Gln Gly Glu Glu Gln Arg
                245                 250                 255
```

Phe Thr Cys Tyr Met Glu His Ser Gly Asn His Ser Thr His Pro Val
260 265 270

Pro Ser Gly Lys Val Leu Val Leu Gln Ser His Trp Gln Val Gln Leu
275 280 285

Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu
290 295 300

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

Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Ile Ile Trp
325 330 335

Thr Gly Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu Thr
340 345 350

Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser
355 360 365

Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Thr Gly Thr
370 375 380

Arg Gly Tyr Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
385 390 395 400

Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser
405 410 415

Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
420 425 430

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
435 440 445

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
450 455 460

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
465 470 475 480

Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
485 490 495

Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
500 505 510

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Asp Val Phe Leu Phe
515 520 525

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
530 535 540

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
545 550 555 560

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
565 570 575

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
580 585 590

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
595 600 605

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Glu Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
610 615 620

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
625 630 635 640

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
645 650 655

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
660 665 670

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
675 680 685

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
690 695 700

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
705 710 715 720

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
725 730

<210> 160
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MICA-HC- α-PDGFRb 1 S239D/I332E第2鏈

<400> 160

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

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

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

Tyr Lys Ala Ser Asn Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Gln Ser Phe Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val 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> 161
<211> 742
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MICA-GS2-HC- α-PDGFRb 1 S239D/I332E第1鏈

<400> 161

Glu Pro His Ser Leu Arg Tyr Asn Leu Thr Val Leu Ser Trp Asp Gly
1 5 10 15

Ser Val Gln Ser Gly Phe Leu Thr Glu Val His Leu Asp Gly Gln Pro
20 25 30

Phe Leu Arg Cys Asp Arg Gln Lys Cys Arg Ala Lys Pro Gln Gly Gln
35 40 45

Trp Ala Glu Asp Val Leu Gly Asn Lys Thr Trp Asp Arg Glu Thr Arg
50 55 60

Asp Leu Thr Gly Asn Gly Lys Asp Leu Arg Met Thr Leu Ala His Ile
65 70 75 80

Lys Asp Gln Lys Glu Gly Leu His Ser Leu Gln Glu Ile Arg Val Cys
85 90 95

Glu Ile His Glu Asp Asn Ser Thr Arg Ser Ser Gln His Phe Tyr Tyr
100 105 110

Asp Gly Glu Leu Phe Leu Ser Gln Asn Leu Glu Thr Lys Glu Trp Thr
115 120 125

Met Pro Gln Ser Ser Arg Ala Gln Thr Leu Ala Met Asn Val Arg Asn
130 135 140

Phe Leu Lys Glu Asp Ala Met Lys Thr Lys Thr His Tyr His Ala Met
145 150 155 160

His Ala Asp Cys Leu Gln Glu Leu Arg Arg Tyr Leu Lys Ser Gly Val
165 170 175

Val Leu Arg Arg Thr Val Pro Pro Met Val Asn Val Thr Arg Ser Glu
180 185 190

Ala Ser Glu Gly Asn Ile Thr Val Thr Cys Arg Ala Ser Gly Phe Tyr
195 200 205

Pro Trp Asn Ile Thr Leu Ser Trp Arg Gln Asp Gly Val Ser Leu Ser
210 215 220

His Asp Thr Gln Gln Trp Gly Asp Val Leu Pro Asp Gly Asn Gly Thr
225 230 235 240

Tyr Gln Thr Trp Val Ala Thr Arg Ile Cys Gln Gly Glu Glu Gln Arg
245 250 255

Phe Thr Cys Tyr Met Glu His Ser Gly Asn His Ser Thr His Pro Val
260 265 270

Pro Ser Gly Lys Val Leu Val Leu Gln Ser His Trp Gly Gly Gly Gly
275 280 285

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly
290 295 300

Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly
305 310 315 320

Phe Ser Leu Thr Asn Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly
325 330 335

Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Ile Ile Trp Thr Gly Gly Gly Thr Ser
340 345 350

Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser
355 360 365

Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr
370 375 380

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Thr Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Phe Asp
385 390 395 400

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
405 410 415

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
420 425 430

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
435 440 445

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
450 455 460

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
465 470 475 480

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
485 490 495

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
500 505 510

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
515 520 525

Leu Leu Gly Gly Pro Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
530 535 540

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
545 550 555 560

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
565 570 575

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
580 585 590

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
595 600 605

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
610 615 620

Ala Pro Glu Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
625 630 635 640

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
645 650 655

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
660 665 670

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
675 680 685

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
690 695 700

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
705 710 715 720

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
725 730 735

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
740

<210> 162
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MICA-GS2-HC- α-PDGFRb 1 S239D/I332E第2鏈

<400> 162

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

```
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ala Ser Gln Asn Ile Asn Val Trp
            20                  25                  30

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

Tyr Lys Ala Ser Asn Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Gln Ser Phe Pro Phe
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val 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> 163
<211> 747
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MICA-GS3-HC- α-PDGFRb 1 S239D/I332E第1鏈

<400> 163

Glu Pro His Ser Leu Arg Tyr Asn Leu Thr Val Leu Ser Trp Asp Gly
1 5 10 15

Ser Val Gln Ser Gly Phe Leu Thr Glu Val His Leu Asp Gly Gln Pro
20 25 30

Phe Leu Arg Cys Asp Arg Gln Lys Cys Arg Ala Lys Pro Gln Gly Gln
35 40 45

Trp Ala Glu Asp Val Leu Gly Asn Lys Thr Trp Asp Arg Glu Thr Arg
50 55 60

Asp Leu Thr Gly Asn Gly Lys Asp Leu Arg Met Thr Leu Ala His Ile
65 70 75 80

Lys Asp Gln Lys Glu Gly Leu His Ser Leu Gln Glu Ile Arg Val Cys
85 90 95

Glu Ile His Glu Asp Asn Ser Thr Arg Ser Ser Gln His Phe Tyr Tyr
100 105 110

Asp Gly Glu Leu Phe Leu Ser Gln Asn Leu Glu Thr Lys Glu Trp Thr
115 120 125

Met Pro Gln Ser Ser Arg Ala Gln Thr Leu Ala Met Asn Val Arg Asn
130 135 140

Phe Leu Lys Glu Asp Ala Met Lys Thr Lys Thr His Tyr His Ala Met
145 150 155 160

His Ala Asp Cys Leu Gln Glu Leu Arg Arg Tyr Leu Lys Ser Gly Val
165 170 175

Val Leu Arg Arg Thr Val Pro Pro Met Val Asn Val Thr Arg Ser Glu
180 185 190

Ala Ser Glu Gly Asn Ile Thr Val Thr Cys Arg Ala Ser Gly Phe Tyr
195 200 205

Pro Trp Asn Ile Thr Leu Ser Trp Arg Gln Asp Gly Val Ser Leu Ser
210 215 220

His Asp Thr Gln Gln Trp Gly Asp Val Leu Pro Asp Gly Asn Gly Thr
225 230 235 240

Tyr Gln Thr Trp Val Ala Thr Arg Ile Cys Gln Gly Glu Glu Gln Arg
245 250 255

Phe Thr Cys Tyr Met Glu His Ser Gly Asn His Ser Thr His Pro Val
260 265 270

Pro Ser Gly Lys Val Leu Val Leu Gln Ser His Trp Gly Gly Gly Gly
275 280 285

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln
290 295 300

Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr
305 310 315 320

Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr Ala Ile Asn Trp Val
325 330 335

Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Ile Ile Trp Thr
340 345 350

Gly Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile
355 360 365

Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val
370 375 380

Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Thr Gly Thr Arg
385 390 395 400

Gly Tyr Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
405 410 415

Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser
420 425 430

Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
435 440 445

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
450 455 460

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
465 470 475 480

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln
485 490 495

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
500 505 510

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
515 520 525

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Asp Val Phe Leu Phe Pro
530 535 540

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
545 550 555 560

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
565 570 575

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
580 585 590

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
595 600 605

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
610 615 620

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Glu Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
625 630 635 640

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
645 650 655

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
660 665 670

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
675 680 685

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
690 695 700

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
705 710 715 720

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
725 730 735

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
740 745

<210> 164
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MICA-GS3-HC- α-PDGFRb 1 S239D/I332E第2鏈

<400> 164

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

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

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

Tyr Lys Ala Ser Asn Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Gln Ser Phe Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val 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> 165
<211> 752
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MICA-GS4-HC- α-PDGFRb 1 S239D/I332E第1鏈

<400> 165

Glu Pro His Ser Leu Arg Tyr Asn Leu Thr Val Leu Ser Trp Asp Gly
1 5 10 15

Ser Val Gln Ser Gly Phe Leu Thr Glu Val His Leu Asp Gly Gln Pro
20 25 30

Phe Leu Arg Cys Asp Arg Gln Lys Cys Arg Ala Lys Pro Gln Gly Gln
35 40 45

Trp Ala Glu Asp Val Leu Gly Asn Lys Thr Trp Asp Arg Glu Thr Arg
50 55 60

Asp Leu Thr Gly Asn Gly Lys Asp Leu Arg Met Thr Leu Ala His Ile
65 70 75 80

Lys Asp Gln Lys Glu Gly Leu His Ser Leu Gln Glu Ile Arg Val Cys
85 90 95

Glu Ile His Glu Asp Asn Ser Thr Arg Ser Ser Gln His Phe Tyr Tyr
100 105 110

Asp Gly Glu Leu Phe Leu Ser Gln Asn Leu Glu Thr Lys Glu Trp Thr
115 120 125

Met Pro Gln Ser Ser Arg Ala Gln Thr Leu Ala Met Asn Val Arg Asn
130 135 140

Phe Leu Lys Glu Asp Ala Met Lys Thr Lys Thr His Tyr His Ala Met
145 150 155 160

His Ala Asp Cys Leu Gln Glu Leu Arg Arg Tyr Leu Lys Ser Gly Val
165 170 175

Val Leu Arg Arg Thr Val Pro Pro Met Val Asn Val Thr Arg Ser Glu
180 185 190

Ala Ser Glu Gly Asn Ile Thr Val Thr Cys Arg Ala Ser Gly Phe Tyr
195 200 205

Pro Trp Asn Ile Thr Leu Ser Trp Arg Gln Asp Gly Val Ser Leu Ser
210 215 220

His Asp Thr Gln Gln Trp Gly Asp Val Leu Pro Asp Gly Asn Gly Thr
225 230 235 240

Tyr Gln Thr Trp Val Ala Thr Arg Ile Cys Gln Gly Glu Glu Gln Arg
245 250 255

Phe Thr Cys Tyr Met Glu His Ser Gly Asn His Ser Thr His Pro Val
260 265 270

Pro Ser Gly Lys Val Leu Val Leu Gln Ser His Trp Gly Gly Gly Gly
275 280 285

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
290 295 300

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
305 310 315 320

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
325 330 335

Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
340 345 350

Gly Ile Ile Trp Thr Gly Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
355 360 365

Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu
370 375 380

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
385 390 395 400

Arg Thr Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
405 410 415

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
420 425 430

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
435 440 445

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
450 455 460

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
465 470 475 480

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
485 490 495

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
500 505 510

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
515 520 525

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Asp
530 535 540

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
545 550 555 560

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
565 570 575

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
580 585 590

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
595 600 605

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
610 615 620

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Glu Glu Lys Thr
625 630 635 640

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
645 650 655

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
660 665 670

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
675 680 685

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
690 695 700

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
705 710 715 720

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
725 730 735

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
740 745 750

<210> 166
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MICA-GS4-HC- α-PDGFRb 1 S239D/I332E第2鏈

<400> 166

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

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

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

Tyr Lys Ala Ser Asn Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Gln Ser Phe Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val 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> 167
<211> 744
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MICA-EAK2-HC- α-PDGFRb 1 S239D/I332E第1鏈

<400> 167

Glu Pro His Ser Leu Arg Tyr Asn Leu Thr Val Leu Ser Trp Asp Gly
1 5 10 15

Ser Val Gln Ser Gly Phe Leu Thr Glu Val His Leu Asp Gly Gln Pro
20 25 30

Phe Leu Arg Cys Asp Arg Gln Lys Cys Arg Ala Lys Pro Gln Gly Gln
35 40 45

```
Trp Ala Glu Asp Val Leu Gly Asn Lys Thr Trp Asp Arg Glu Thr Arg
    50                  55                  60

Asp Leu Thr Gly Asn Gly Lys Asp Leu Arg Met Thr Leu Ala His Ile
65                  70                  75                  80

Lys Asp Gln Lys Glu Gly Leu His Ser Leu Gln Glu Ile Arg Val Cys
                85                  90                  95

Glu Ile His Glu Asp Asn Ser Thr Arg Ser Ser Gln His Phe Tyr Tyr
            100                 105                 110

Asp Gly Glu Leu Phe Leu Ser Gln Asn Leu Glu Thr Lys Glu Trp Thr
        115                 120                 125

Met Pro Gln Ser Ser Arg Ala Gln Thr Leu Ala Met Asn Val Arg Asn
    130                 135                 140

Phe Leu Lys Glu Asp Ala Met Lys Thr Lys Thr His Tyr His Ala Met
145                 150                 155                 160

His Ala Asp Cys Leu Gln Glu Leu Arg Arg Tyr Leu Lys Ser Gly Val
                165                 170                 175

Val Leu Arg Arg Thr Val Pro Pro Met Val Asn Val Thr Arg Ser Glu
            180                 185                 190

Ala Ser Glu Gly Asn Ile Thr Val Thr Cys Arg Ala Ser Gly Phe Tyr
        195                 200                 205

Pro Trp Asn Ile Thr Leu Ser Trp Arg Gln Asp Gly Val Ser Leu Ser
    210                 215                 220

His Asp Thr Gln Gln Trp Gly Asp Val Leu Pro Asp Gly Asn Gly Thr
225                 230                 235                 240
```

Tyr Gln Thr Trp Val Ala Thr Arg Ile Cys Gln Gly Glu Glu Gln Arg
245 250 255

Phe Thr Cys Tyr Met Glu His Ser Gly Asn His Ser Thr His Pro Val
260 265 270

Pro Ser Gly Lys Val Leu Val Leu Gln Ser His Trp Ala Glu Ala Ala
275 280 285

Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Ala Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly
290 295 300

Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val
305 310 315 320

Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Pro
325 330 335

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Ile Ile Trp Thr Gly Gly Gly
340 345 350

Thr Ser Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp
355 360 365

Thr Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala
370 375 380

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Thr Gly Thr Arg Gly Tyr Phe
385 390 395 400

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
405 410 415

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
420 425 430

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
435 440 445

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
450 455 460

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
465 470 475 480

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
485 490 495

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
500 505 510

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
515 520 525

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
530 535 540

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
545 550 555 560

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
565 570 575

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
580 585 590

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
595 600 605

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
610 615 620

Leu Pro Ala Pro Glu Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
625 630 635 640

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
645 650 655

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
660 665 670

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
675 680 685

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
690 695 700

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
705 710 715 720

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
725 730 735

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
740

<210> 168
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MICA-EAK2-HC- α-PDGFRb 1 S239D/I332E第2鏈

<400> 168

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

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

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

```
Tyr Lys Ala Ser Asn Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Gln Ser Phe Pro Phe
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val 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> 169
<211> 749
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> MICA-EAK3-HC- α-PDGFRb 1 S239D/I332E第1鏈

<400> 169

```
Glu Pro His Ser Leu Arg Tyr Asn Leu Thr Val Leu Ser Trp Asp Gly
1               5                  10                  15

Ser Val Gln Ser Gly Phe Leu Thr Glu Val His Leu Asp Gly Gln Pro
            20                  25                  30

Phe Leu Arg Cys Asp Arg Gln Lys Cys Arg Ala Lys Pro Gln Gly Gln
        35                  40                  45

Trp Ala Glu Asp Val Leu Gly Asn Lys Thr Trp Asp Arg Glu Thr Arg
    50                  55                  60

Asp Leu Thr Gly Asn Gly Lys Asp Leu Arg Met Thr Leu Ala His Ile
65                  70                  75                  80

Lys Asp Gln Lys Glu Gly Leu His Ser Leu Gln Glu Ile Arg Val Cys
                85                  90                  95

Glu Ile His Glu Asp Asn Ser Thr Arg Ser Ser Gln His Phe Tyr Tyr
            100                 105                 110

Asp Gly Glu Leu Phe Leu Ser Gln Asn Leu Glu Thr Lys Glu Trp Thr
        115                 120                 125

Met Pro Gln Ser Ser Arg Ala Gln Thr Leu Ala Met Asn Val Arg Asn
    130                 135                 140

Phe Leu Lys Glu Asp Ala Met Lys Thr Lys Thr His Tyr His Ala Met
145                 150                 155                 160

His Ala Asp Cys Leu Gln Glu Leu Arg Arg Tyr Leu Lys Ser Gly Val
                165                 170                 175

Val Leu Arg Arg Thr Val Pro Pro Met Val Asn Val Thr Arg Ser Glu
            180                 185                 190
```

```
Ala Ser Glu Gly Asn Ile Thr Val Thr Cys Arg Ala Ser Gly Phe Tyr
        195                 200                 205

Pro Trp Asn Ile Thr Leu Ser Trp Arg Gln Asp Gly Val Ser Leu Ser
    210                 215                 220

His Asp Thr Gln Gln Trp Gly Asp Val Leu Pro Asp Gly Asn Gly Thr
225                 230                 235                 240

Tyr Gln Thr Trp Val Ala Thr Arg Ile Cys Gln Gly Glu Glu Gln Arg
                245                 250                 255

Phe Thr Cys Tyr Met Glu His Ser Gly Asn His Ser Thr His Pro Val
            260                 265                 270

Pro Ser Gly Lys Val Leu Val Leu Gln Ser His Trp Ala Glu Ala Ala
        275                 280                 285

Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Ala Gln Val Gln
    290                 295                 300

Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser
305                 310                 315                 320

Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr Ala Ile Asn
                325                 330                 335

Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Ile Ile
            340                 345                 350

Trp Thr Gly Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu
        355                 360                 365

Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser
    370                 375                 380
```

```
Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Thr Gly
385                 390                 395                 400

Thr Arg Gly Tyr Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
                405                 410                 415

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
            420                 425                 430

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
        435                 440                 445

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
    450                 455                 460

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
465                 470                 475                 480

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
                485                 490                 495

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
            500                 505                 510

Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
        515                 520                 525

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Asp Val Phe Leu
    530                 535                 540

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
545                 550                 555                 560

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
                565                 570                 575

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
            580                 585                 590
```

```
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
        595                 600                 605

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
    610                 615                 620

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Glu Glu Lys Thr Ile Ser Lys
625                 630                 635                 640

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
                645                 650                 655

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
            660                 665                 670

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
        675                 680                 685

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
    690                 695                 700

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
705                 710                 715                 720

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
                725                 730                 735

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
            740                 745
```

<210> 170
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MICA-EAK3-HC- α-PDGFRb 1 S239D/I332E第2鏈

<400> 170

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

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

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

Tyr Lys Ala Ser Asn Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Gln Ser Phe Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val 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> 171
<211> 741
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MICA-AP-HC- α-PDGFRb 1 S239D/I332E第1鏈

<400> 171

Glu Pro His Ser Leu Arg Tyr Asn Leu Thr Val Leu Ser Trp Asp Gly
1 5 10 15

Ser Val Gln Ser Gly Phe Leu Thr Glu Val His Leu Asp Gly Gln Pro
20 25 30

Phe Leu Arg Cys Asp Arg Gln Lys Cys Arg Ala Lys Pro Gln Gly Gln
35 40 45

Trp Ala Glu Asp Val Leu Gly Asn Lys Thr Trp Asp Arg Glu Thr Arg
50 55 60

Asp Leu Thr Gly Asn Gly Lys Asp Leu Arg Met Thr Leu Ala His Ile
65 70 75 80

Lys Asp Gln Lys Glu Gly Leu His Ser Leu Gln Glu Ile Arg Val Cys
85 90 95

Glu Ile His Glu Asp Asn Ser Thr Arg Ser Ser Gln His Phe Tyr Tyr
100 105 110

Asp Gly Glu Leu Phe Leu Ser Gln Asn Leu Glu Thr Lys Glu Trp Thr
115 120 125

Met Pro Gln Ser Ser Arg Ala Gln Thr Leu Ala Met Asn Val Arg Asn
130 135 140

Phe Leu Lys Glu Asp Ala Met Lys Thr Lys Thr His Tyr His Ala Met
145 150 155 160

His Ala Asp Cys Leu Gln Glu Leu Arg Arg Tyr Leu Lys Ser Gly Val
165 170 175

Val Leu Arg Arg Thr Val Pro Pro Met Val Asn Val Thr Arg Ser Glu
180 185 190

Ala Ser Glu Gly Asn Ile Thr Val Thr Cys Arg Ala Ser Gly Phe Tyr
195 200 205

Pro Trp Asn Ile Thr Leu Ser Trp Arg Gln Asp Gly Val Ser Leu Ser
210 215 220

His Asp Thr Gln Gln Trp Gly Asp Val Leu Pro Asp Gly Asn Gly Thr
225 230 235 240

Tyr Gln Thr Trp Val Ala Thr Arg Ile Cys Gln Gly Glu Glu Gln Arg
245 250 255

Phe Thr Cys Tyr Met Glu His Ser Gly Asn His Ser Thr His Pro Val
260 265 270

Pro Ser Gly Lys Val Leu Val Leu Gln Ser His Trp Ala Pro Ala Pro
275 280 285

Ala Pro Ala Pro Ala Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu
290 295 300

Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe
305 310 315 320

Ser Leu Thr Asn Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys
325 330 335

Gly Leu Glu Trp Leu Gly Ile Ile Trp Thr Gly Gly Gly Thr Ser Tyr
340 345 350

Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys
355 360 365

Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala
370 375 380

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Thr Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Phe Asp Tyr
385 390 395 400

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
405 410 415

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
420 425 430

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
435 440 445

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
450 455 460

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
465 470 475 480

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
485 490 495

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
500 505 510

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
515 520 525

Leu Gly Gly Pro Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
530 535 540

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
545 550 555 560

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
565 570 575

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
580 585 590

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
595 600 605

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
610 615 620

Pro Glu Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
625 630 635 640

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
645 650 655

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
660 665 670

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
675 680 685

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
690 695 700

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
705 710 715 720

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
725 730 735

Leu Ser Pro Gly Lys
740

<210> 172
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MICA-AP-HC- α-PDGFRb 1 S239D/I332E第2鏈

<400> 172

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

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

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

Tyr Lys Ala Ser Asn Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Gln Ser Phe Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val 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> 173
<211> 753
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> NKG2D-GS1-NKG2D-GS4-HC α-PDGFRb 1 S239D/I332E第1鏈

<400> 173

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

Ser Tyr Cys Gly Pro Cys Pro Lys Asn Trp Ile Cys Tyr Lys Asn Asn
20 25 30

Cys Tyr Gln Phe Phe Asp Glu Ser Lys Asn Trp Tyr Glu Ser Gln Ala
35 40 45

Ser Cys Met Ser Gln Asn Ala Ser Leu Leu Lys Val Tyr Ser Lys Glu
50 55 60

Asp Gln Asp Leu Leu Lys Leu Val Lys Ser Tyr His Trp Met Gly Leu
65 70 75 80

Val His Ile Pro Thr Asn Gly Ser Trp Gln Trp Glu Asp Gly Ser Ile
85 90 95

Leu Ser Pro Asn Leu Leu Thr Ile Ile Glu Met Gln Lys Gly Asp Cys
100 105 110

Ala Leu Tyr Ala Ser Ser Phe Lys Gly Tyr Ile Glu Asn Cys Ser Thr
115 120 125

Pro Asn Thr Tyr Ile Cys Met Gln Arg Thr Val Gly Gly Ser Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Phe Leu Asn Ser Leu Phe Asn Gln Glu Val Gln Ile Pro
145 150 155 160

Leu Thr Glu Ser Tyr Cys Gly Pro Cys Pro Lys Asn Trp Ile Cys Tyr
165 170 175

Lys Asn Asn Cys Tyr Gln Phe Phe Asp Glu Ser Lys Asn Trp Tyr Glu
180 185 190

Ser Gln Ala Ser Cys Met Ser Gln Asn Ala Ser Leu Leu Lys Val Tyr
195 200 205

Ser Lys Glu Asp Gln Asp Leu Leu Lys Leu Val Lys Ser Tyr His Trp
210 215 220

Met Gly Leu Val His Ile Pro Thr Asn Gly Ser Trp Gln Trp Glu Asp
225 230 235 240

Gly Ser Ile Leu Ser Pro Asn Leu Leu Thr Ile Ile Glu Met Gln Lys
245 250 255

Gly Asp Cys Ala Leu Tyr Ala Ser Ser Phe Lys Gly Tyr Ile Glu Asn
260 265 270

```
Cys Ser Thr Pro Asn Thr Tyr Ile Cys Met Gln Arg Thr Val Gly Gly
        275                 280                 285

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
    290                 295                 300

Gly Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser
305                 310                 315                 320

Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn
                325                 330                 335

Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
            340                 345                 350

Leu Gly Ile Ile Trp Thr Gly Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Ser Ala Leu
        355                 360                 365

Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Ser
    370                 375                 380

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
385                 390                 395                 400

Ala Arg Thr Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
                405                 410                 415

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
            420                 425                 430

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
        435                 440                 445

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
    450                 455                 460

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
465                 470                 475                 480
```

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
485 490 495

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
500 505 510

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
515 520 525

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
530 535 540

Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
545 550 555 560

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
565 570 575

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
580 585 590

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
595 600 605

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
610 615 620

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Glu Glu Lys
625 630 635 640

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
645 650 655

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
660 665 670

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
675 680 685

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
690 695 700

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
705 710 715 720

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
725 730 735

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
740 745 750

Lys

<210> 174
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> NKG2D-GS1-NKG2D-GS4-HC α-PDGFRb 1 S239D/I332E第2鏈

<400> 174

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

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

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

Tyr Lys Ala Ser Asn Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Gln Ser Phe Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val 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> 175
<211> 768
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> NKG2D-GS4-NKG2D-GS4-HC α-PDGFRb 1 S239D/I332E第1鏈

<400> 175

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

Ser Tyr Cys Gly Pro Cys Pro Lys Asn Trp Ile Cys Tyr Lys Asn Asn
20 25 30

Cys Tyr Gln Phe Phe Asp Glu Ser Lys Asn Trp Tyr Glu Ser Gln Ala
35 40 45

Ser Cys Met Ser Gln Asn Ala Ser Leu Leu Lys Val Tyr Ser Lys Glu
50 55 60

Asp Gln Asp Leu Leu Lys Leu Val Lys Ser Tyr His Trp Met Gly Leu
65 70 75 80

Val His Ile Pro Thr Asn Gly Ser Trp Gln Trp Glu Asp Gly Ser Ile
85 90 95

Leu Ser Pro Asn Leu Leu Thr Ile Ile Glu Met Gln Lys Gly Asp Cys
100 105 110

Ala Leu Tyr Ala Ser Ser Phe Lys Gly Tyr Ile Glu Asn Cys Ser Thr
115 120 125

Pro Asn Thr Tyr Ile Cys Met Gln Arg Thr Val Gly Gly Ser Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
145 150 155 160

Ser Gly Phe Leu Asn Ser Leu Phe Asn Gln Glu Val Gln Ile Pro Leu
165 170 175

Thr Glu Ser Tyr Cys Gly Pro Cys Pro Lys Asn Trp Ile Cys Tyr Lys
180 185 190

Asn Asn Cys Tyr Gln Phe Phe Asp Glu Ser Lys Asn Trp Tyr Glu Ser
195 200 205

Gln Ala Ser Cys Met Ser Gln Asn Ala Ser Leu Leu Lys Val Tyr Ser
210 215 220

Lys Glu Asp Gln Asp Leu Leu Lys Leu Val Lys Ser Tyr His Trp Met
225 230 235 240

Gly Leu Val His Ile Pro Thr Asn Gly Ser Trp Gln Trp Glu Asp Gly
245 250 255

Ser Ile Leu Ser Pro Asn Leu Leu Thr Ile Ile Glu Met Gln Lys Gly
260 265 270

Asp Cys Ala Leu Tyr Ala Ser Ser Phe Lys Gly Tyr Ile Glu Asn Cys
275 280 285

Ser Thr Pro Asn Thr Tyr Ile Cys Met Gln Arg Thr Val Gly Gly Gly
290 295 300

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
305 310 315 320

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
325 330 335

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
340 345 350

Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
355 360 365

Gly Ile Ile Trp Thr Gly Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
370 375 380

Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu
385 390 395 400

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
405 410 415

Arg Thr Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
420 425 430

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
435 440 445

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
450 455 460

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
465 470 475 480

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
485 490 495

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
500 505 510

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
515 520 525

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
530 535 540

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Asp
545 550 555 560

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
565 570 575

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
580 585 590

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
595 600 605

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
610 615 620

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
625 630 635 640

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Glu Glu Lys Thr
645 650 655

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
660 665 670

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
675 680 685

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
690 695 700

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
705 710 715 720

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
725 730 735

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
740 745 750

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
755 760 765

<210> 176
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> NKG2D-GS4-NKG2D-GS4-HC α-PDGFRb 1 S239D/I332E第2鏈

<400> 176

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

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

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

Tyr Lys Ala Ser Asn Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Gln Ser Phe Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val 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> 177
<211> 756
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> NKG2D-GS1-NKG2D-EAK4-HC α-PDGFRb 1 S239D/I332E第1鏈

<400> 177

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

Ser Tyr Cys Gly Pro Cys Pro Lys Asn Trp Ile Cys Tyr Lys Asn Asn
20 25 30

Cys Tyr Gln Phe Phe Asp Glu Ser Lys Asn Trp Tyr Glu Ser Gln Ala
35 40 45

Ser Cys Met Ser Gln Asn Ala Ser Leu Leu Lys Val Tyr Ser Lys Glu
50 55 60

Asp Gln Asp Leu Leu Lys Leu Val Lys Ser Tyr His Trp Met Gly Leu
65 70 75 80

Val His Ile Pro Thr Asn Gly Ser Trp Gln Trp Glu Asp Gly Ser Ile
85 90 95

Leu Ser Pro Asn Leu Leu Thr Ile Ile Glu Met Gln Lys Gly Asp Cys
100 105 110

Ala Leu Tyr Ala Ser Ser Phe Lys Gly Tyr Ile Glu Asn Cys Ser Thr
115 120 125

Pro Asn Thr Tyr Ile Cys Met Gln Arg Thr Val Gly Gly Ser Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Phe Leu Asn Ser Leu Phe Asn Gln Glu Val Gln Ile Pro
145 150 155 160

Leu Thr Glu Ser Tyr Cys Gly Pro Cys Pro Lys Asn Trp Ile Cys Tyr
165 170 175

Lys Asn Asn Cys Tyr Gln Phe Phe Asp Glu Ser Lys Asn Trp Tyr Glu
180 185 190

Ser Gln Ala Ser Cys Met Ser Gln Asn Ala Ser Leu Leu Lys Val Tyr
195 200 205

Ser Lys Glu Asp Gln Asp Leu Leu Lys Leu Val Lys Ser Tyr His Trp
210 215 220

Met Gly Leu Val His Ile Pro Thr Asn Gly Ser Trp Gln Trp Glu Asp
225 230 235 240

Gly Ser Ile Leu Ser Pro Asn Leu Leu Thr Ile Ile Glu Met Gln Lys
245 250 255

Gly Asp Cys Ala Leu Tyr Ala Ser Ser Phe Lys Gly Tyr Ile Glu Asn
260 265 270

Cys Ser Thr Pro Asn Thr Tyr Ile Cys Met Gln Arg Thr Val Ala Glu
275 280 285

Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala
290 295 300

Ala Ala Lys Ala Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val
305 310 315 320

Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser
325 330 335

Leu Thr Asn Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
340 345 350

Leu Glu Trp Leu Gly Ile Ile Trp Thr Gly Gly Gly Thr Ser Tyr Asn
355 360 365

Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn
370 375 380

Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
385 390 395 400

Tyr Tyr Cys Ala Arg Thr Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Phe Asp Tyr Trp
405 410 415

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
420 425 430

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
435 440 445

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
450 455 460

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
465 470 475 480

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
485 490 495

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
500 505 510

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
515 520 525

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
530 535 540

Gly Gly Pro Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
545 550 555 560

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
565 570 575

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
580 585 590

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
595 600 605

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
610 615 620

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
625 630 635 640

Glu Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
645 650 655

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
660 665 670

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
675 680 685

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
690 695 700

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
705 710 715 720

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
725 730 735

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
740 745 750

Ser Pro Gly Lys
755

<210> 178
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> NKG2D-GS1-NKG2D-EAK4-HC α-PDGFRb 1 S239D/I332E第2鏈

<400> 178

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

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

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

Tyr Lys Ala Ser Asn Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Gln Ser Phe Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val 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> 179
<211> 766
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> NKG2D-GS4-NKG2D-EAK4-HC α-PDGFRb 1 S239D/I332E第1鏈

<400> 179

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

Ser Tyr Cys Gly Pro Cys Pro Lys Asn Trp Ile Cys Tyr Lys Asn Asn
20 25 30

Cys Tyr Gln Phe Phe Asp Glu Ser Lys Asn Trp Tyr Glu Ser Gln Ala
35 40 45

Ser Cys Met Ser Gln Asn Ala Ser Leu Leu Lys Val Tyr Ser Lys Glu
50 55 60

Asp Gln Asp Leu Leu Lys Leu Val Lys Ser Tyr His Trp Met Gly Leu
65 70 75 80

Val His Ile Pro Thr Asn Gly Ser Trp Gln Trp Glu Asp Gly Ser Ile
85 90 95

Leu Ser Pro Asn Leu Leu Thr Ile Ile Glu Met Gln Lys Gly Asp Cys
100 105 110

Ala Leu Tyr Ala Ser Ser Phe Lys Gly Tyr Ile Glu Asn Cys Ser Thr
115 120 125

Pro Asn Thr Tyr Ile Cys Met Gln Arg Thr Val Gly Gly Ser Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Phe Leu Asn
145 150 155 160

Ser Leu Phe Asn Gln Glu Val Gln Ile Pro Leu Thr Glu Ser Tyr Cys
165 170 175

Gly Pro Cys Pro Lys Asn Trp Ile Cys Tyr Lys Asn Asn Cys Tyr Gln
180 185 190

Phe Phe Asp Glu Ser Lys Asn Trp Tyr Glu Ser Gln Ala Ser Cys Met
195 200 205

Ser Gln Asn Ala Ser Leu Leu Lys Val Tyr Ser Lys Glu Asp Gln Asp
210 215 220

Leu Leu Lys Leu Val Lys Ser Tyr His Trp Met Gly Leu Val His Ile
225 230 235 240

Pro Thr Asn Gly Ser Trp Gln Trp Glu Asp Gly Ser Ile Leu Ser Pro
245 250 255

Asn Leu Leu Thr Ile Ile Glu Met Gln Lys Gly Asp Cys Ala Leu Tyr
260 265 270

Ala Ser Ser Phe Lys Gly Tyr Ile Glu Asn Cys Ser Thr Pro Asn Thr
275 280 285

Tyr Ile Cys Met Gln Arg Thr Val Ala Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala
290 295 300

Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Ala Gln Val
305 310 315 320

Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu
325 330 335

Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr Ala Ile
340 345 350

Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Ile
355 360 365

Ile Trp Thr Gly Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg
370 375 380

Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu
385 390 395 400

Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Thr
405 410 415

Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
420 425 430

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
435 440 445

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
450 455 460

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
465 470 475 480

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
485 490 495

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
500 505 510

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
515 520 525

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
530 535 540

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Asp Val Phe
545 550 555 560

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
565 570 575

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
580 585 590

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
595 600 605

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
610 615 620

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
625 630 635 640

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Glu Glu Lys Thr Ile Ser
645 650 655

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
660 665 670

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
675 680 685

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
690 695 700

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
705 710 715 720

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
725 730 735

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
740 745 750

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
755 760 765

<210> 180
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> NKG2D-GS4-NKG2D-EAK4-HC α-PDGFRb 1 S239D/I332E第2鏈

<400> 180

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

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

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

Tyr Lys Ala Ser Asn Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Gln Ser Phe Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val 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> 181
<211> 754
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> NKG2D-GS1-NKG2D-AP-HC α-PDGFRb 1 S239D/I332E第1鏈

<400> 181

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

Ser Tyr Cys Gly Pro Cys Pro Lys Asn Trp Ile Cys Tyr Lys Asn Asn
            20                  25                  30

Cys Tyr Gln Phe Phe Asp Glu Ser Lys Asn Trp Tyr Glu Ser Gln Ala
        35                  40                  45

Ser Cys Met Ser Gln Asn Ala Ser Leu Leu Lys Val Tyr Ser Lys Glu
    50                  55                  60

Asp Gln Asp Leu Leu Lys Leu Val Lys Ser Tyr His Trp Met Gly Leu
65                  70                  75                  80

Val His Ile Pro Thr Asn Gly Ser Trp Gln Trp Glu Asp Gly Ser Ile
                85                  90                  95

Leu Ser Pro Asn Leu Leu Thr Ile Ile Glu Met Gln Lys Gly Asp Cys
            100                 105                 110

Ala Leu Tyr Ala Ser Ser Phe Lys Gly Tyr Ile Glu Asn Cys Ser Thr
        115                 120                 125

Pro Asn Thr Tyr Ile Cys Met Gln Arg Thr Val Gly Gly Ser Gly Gly
    130                 135                 140

Gly Ser Gly Phe Leu Asn Ser Leu Phe Asn Gln Glu Val Gln Ile Pro
145                 150                 155                 160

Leu Thr Glu Ser Tyr Cys Gly Pro Cys Pro Lys Asn Trp Ile Cys Tyr
                165                 170                 175

Lys Asn Asn Cys Tyr Gln Phe Phe Asp Glu Ser Lys Asn Trp Tyr Glu
            180                 185                 190
```

Ser Gln Ala Ser Cys Met Ser Gln Asn Ala Ser Leu Leu Lys Val Tyr
195 200 205

Ser Lys Glu Asp Gln Asp Leu Leu Lys Leu Val Lys Ser Tyr His Trp
210 215 220

Met Gly Leu Val His Ile Pro Thr Asn Gly Ser Trp Gln Trp Glu Asp
225 230 235 240

Gly Ser Ile Leu Ser Pro Asn Leu Leu Thr Ile Ile Glu Met Gln Lys
245 250 255

Gly Asp Cys Ala Leu Tyr Ala Ser Ser Phe Lys Gly Tyr Ile Glu Asn
260 265 270

Cys Ser Thr Pro Asn Thr Tyr Ile Cys Met Gln Arg Thr Val Ala Pro
275 280 285

Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro
290 295 300

Ala Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro
305 310 315 320

Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr
325 330 335

Asn Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
340 345 350

Trp Leu Gly Ile Ile Trp Thr Gly Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Ser Ala
355 360 365

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
370 375 380

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
385 390 395 400

Cys Ala Arg Thr Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
405 410 415

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
420 425 430

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
435 440 445

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
450 455 460

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
465 470 475 480

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
485 490 495

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
500 505 510

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
515 520 525

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
530 535 540

Pro Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
545 550 555 560

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
565 570 575

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
580 585 590

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
595 600 605

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
610 615 620

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Glu Glu
625 630 635 640

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
645 650 655

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
660 665 670

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
675 680 685

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
690 695 700

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
705 710 715 720

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
725 730 735

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
740 745 750

Gly Lys

<210> 182
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> NKG2D-GS1-NKG2D-AP-HC α-PDGFRb 1 S239D/I332E第2鏈

<400> 182

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

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

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

Tyr Lys Ala Ser Asn Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Gln Ser Phe Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val 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> 183
<211> 764
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> NKG2D-GS4-NKG2D-AP-HC α-PDGFRb 1 S239D/I332E第1鏈

<400> 183

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

Ser Tyr Cys Gly Pro Cys Pro Lys Asn Trp Ile Cys Tyr Lys Asn Asn
20 25 30

Cys Tyr Gln Phe Phe Asp Glu Ser Lys Asn Trp Tyr Glu Ser Gln Ala
35 40 45

Ser Cys Met Ser Gln Asn Ala Ser Leu Leu Lys Val Tyr Ser Lys Glu
50 55 60

Asp Gln Asp Leu Leu Lys Leu Val Lys Ser Tyr His Trp Met Gly Leu
65 70 75 80

Val His Ile Pro Thr Asn Gly Ser Trp Gln Trp Glu Asp Gly Ser Ile
85 90 95

Leu Ser Pro Asn Leu Leu Thr Ile Ile Glu Met Gln Lys Gly Asp Cys
100 105 110

Ala Leu Tyr Ala Ser Ser Phe Lys Gly Tyr Ile Glu Asn Cys Ser Thr
115 120 125

Pro Asn Thr Tyr Ile Cys Met Gln Arg Thr Val Gly Gly Ser Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Phe Leu Asn
145 150 155 160

Ser Leu Phe Asn Gln Glu Val Gln Ile Pro Leu Thr Glu Ser Tyr Cys
165 170 175

Gly Pro Cys Pro Lys Asn Trp Ile Cys Tyr Lys Asn Asn Cys Tyr Gln
180 185 190

Phe Phe Asp Glu Ser Lys Asn Trp Tyr Glu Ser Gln Ala Ser Cys Met
195 200 205

Ser Gln Asn Ala Ser Leu Leu Lys Val Tyr Ser Lys Glu Asp Gln Asp
210 215 220

Leu Leu Lys Leu Val Lys Ser Tyr His Trp Met Gly Leu Val His Ile
225 230 235 240

Pro Thr Asn Gly Ser Trp Gln Trp Glu Asp Gly Ser Ile Leu Ser Pro
245 250 255

Asn Leu Leu Thr Ile Ile Glu Met Gln Lys Gly Asp Cys Ala Leu Tyr
260 265 270

Ala Ser Ser Phe Lys Gly Tyr Ile Glu Asn Cys Ser Thr Pro Asn Thr
275 280 285

Tyr Ile Cys Met Gln Arg Thr Val Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro
290 295 300

Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Gln Val Gln Leu
305 310 315 320

Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu
325 330 335

Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr Ala Ile Asn Trp
340 345 350

Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Ile Ile Trp
355 360 365

Thr Gly Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu Thr
370 375 380

Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser
385 390 395 400

Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Thr Gly Thr
405 410 415

Arg Gly Tyr Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
420 425 430

Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser
435 440 445

Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
450 455 460

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
465 470 475 480

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
485 490 495

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
500 505 510

```
Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
        515                 520                 525

Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
    530                 535                 540

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Asp Val Phe Leu Phe
545                 550                 555                 560

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
                565                 570                 575

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
            580                 585                 590

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
        595                 600                 605

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
    610                 615                 620

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
625                 630                 635                 640

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Glu Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
                645                 650                 655

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
            660                 665                 670

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
        675                 680                 685

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
    690                 695                 700

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
705                 710                 715                 720
```

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
725 730 735

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
740 745 750

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
755 760

<210> 184
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> NKG2D-GS4-NKG2D-AP-HC α-PDGFRb 1 S239D/I332E第2鏈

<400> 184

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

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

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

Tyr Lys Ala Ser Asn Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Gln Ser Phe Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val 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> 185
<211> 747
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MICB-EAK2-HC- α-PDGFRb 1 S239D/I332E第1鏈

<400> 185

Ala Glu Pro His Ser Leu Arg Tyr Asn Leu Met Val Leu Ser Gln Asp
1 5 10 15

Glu Ser Val Gln Ser Gly Phe Leu Ala Glu Gly His Leu Asp Gly Gln
20 25 30

Pro Phe Leu Arg Tyr Asp Arg Gln Lys Arg Arg Ala Lys Pro Gln Gly
35 40 45

```
Gln Trp Ala Glu Asp Val Leu Gly Ala Lys Thr Trp Asp Thr Glu Thr
    50                  55                  60

Glu Asp Leu Thr Glu Asn Gly Gln Asp Leu Arg Arg Thr Leu Thr His
65                  70                  75                  80

Ile Lys Asp Gln Lys Gly Gly Leu His Ser Leu Gln Glu Ile Arg Val
                85                  90                  95

Cys Glu Ile His Glu Asp Ser Ser Thr Arg Gly Ser Arg His Phe Tyr
            100                 105                 110

Tyr Asp Gly Glu Leu Phe Leu Ser Gln Asn Leu Glu Thr Gln Glu Ser
        115                 120                 125

Thr Val Pro Gln Ser Ser Arg Ala Gln Thr Leu Ala Met Asn Val Thr
    130                 135                 140

Asn Phe Trp Lys Glu Asp Ala Met Lys Thr Lys Thr His Tyr Arg Ala
145                 150                 155                 160

Met Gln Ala Asp Cys Leu Gln Lys Leu Gln Arg Tyr Leu Lys Ser Gly
                165                 170                 175

Val Ala Ile Arg Arg Thr Val Pro Pro Met Val Asn Val Thr Cys Ser
            180                 185                 190

Glu Val Ser Glu Gly Asn Ile Thr Val Thr Cys Arg Ala Ser Ser Phe
        195                 200                 205

Tyr Pro Arg Asn Ile Thr Leu Thr Trp Arg Gln Asp Gly Val Ser Leu
    210                 215                 220

Ser His Asn Thr Gln Gln Trp Gly Asp Val Leu Pro Asp Gly Asn Gly
225                 230                 235                 240
```

Thr Tyr Gln Thr Trp Val Ala Thr Arg Ile Arg Gln Gly Glu Glu Gln
245 250 255

Arg Phe Thr Cys Tyr Met Glu His Ser Gly Asn His Gly Thr His Pro
260 265 270

Val Pro Ser Gly Lys Val Leu Val Leu Gln Ser Gln Arg Thr Asp Ala
275 280 285

Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Ala Gln Val Gln Leu Gln
290 295 300

Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr
305 310 315 320

Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr Ala Ile Asn Trp Val
325 330 335

Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Ile Ile Trp Thr
340 345 350

Gly Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile
355 360 365

Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val
370 375 380

Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Thr Gly Thr Arg
385 390 395 400

Gly Tyr Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
405 410 415

Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser
420 425 430

Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
435 440 445

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
450 455 460

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
465 470 475 480

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln
485 490 495

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
500 505 510

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
515 520 525

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Asp Val Phe Leu Phe Pro
530 535 540

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
545 550 555 560

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
565 570 575

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
580 585 590

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
595 600 605

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
610 615 620

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Glu Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
625 630 635 640

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
645 650 655

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
660 665 670

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
675 680 685

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
690 695 700

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
705 710 715 720

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
725 730 735

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
740 745

<210> 186
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MICB-EAK2-HC- α-PDGFRb 1 S239D/I332E第2鏈

<400> 186

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

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

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

Tyr Lys Ala Ser Asn Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Gln Ser Phe Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val 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> 187
<211> 650
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> ULBP1-EAK2-HC- α-PDGFRb 1 S239D/I332E第1鏈

<400> 187

```
Gly Trp Val Asp Thr His Cys Leu Cys Tyr Asp Phe Ile Ile Thr Pro
1               5                  10                  15

Lys Ser Arg Pro Glu Pro Gln Trp Cys Glu Val Gln Gly Leu Val Asp
            20                  25                  30

Glu Arg Pro Phe Leu His Tyr Asp Cys Val Asn His Lys Ala Lys Ala
        35                  40                  45

Phe Ala Ser Leu Gly Lys Lys Val Asn Val Thr Lys Thr Trp Glu Glu
    50                  55                  60

Gln Thr Glu Thr Leu Arg Asp Val Val Asp Phe Leu Lys Gly Gln Leu
65                  70                  75                  80

Leu Asp Ile Gln Val Glu Asn Leu Ile Pro Ile Glu Pro Leu Thr Leu
                85                  90                  95

Gln Ala Arg Met Ser Cys Glu His Glu Ala His Gly His Gly Arg Gly
            100                 105                 110

Ser Trp Gln Phe Leu Phe Asn Gly Gln Lys Phe Leu Leu Phe Asp Ser
        115                 120                 125

Asn Asn Arg Lys Trp Thr Ala Leu His Pro Gly Ala Lys Lys Met Thr
    130                 135                 140

Glu Lys Trp Glu Lys Asn Arg Asp Val Thr Met Phe Phe Gln Lys Ile
145                 150                 155                 160

Ser Leu Gly Asp Cys Lys Met Trp Leu Glu Glu Phe Leu Met Tyr Trp
                165                 170                 175

Glu Gln Met Leu Asp Pro Thr Lys Pro Pro Ser Leu Ala Pro Ala Glu
            180                 185                 190
```

Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Ala Gln Val Gln Leu Gln Glu
195 200 205

Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys
210 215 220

Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg
225 230 235 240

Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Ile Ile Trp Thr Gly
245 250 255

Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser
260 265 270

Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr
275 280 285

Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Thr Gly Thr Arg Gly
290 295 300

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

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
325 330 335

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
340 345 350

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
355 360 365

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
370 375 380

```
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
385                 390                 395                 400

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                405                 410                 415

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            420                 425                 430

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro
        435                 440                 445

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    450                 455                 460

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
465                 470                 475                 480

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                485                 490                 495

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            500                 505                 510

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        515                 520                 525

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Glu Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    530                 535                 540

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
545                 550                 555                 560

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                565                 570                 575

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            580                 585                 590
```

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
595 600 605

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
610 615 620

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
625 630 635 640

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
645 650

<210> 188
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> ULBP1-EAK2-HC- α-PDGFRb 1 S239D/I332E第2鏈

<400> 188

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

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

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

Tyr Lys Ala Ser Asn Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Gln Ser Phe Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val 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> 189
<211> 650
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> ULBP2-EAK2-HC- α-PDGFRb 1 S239D/I332E第1鏈

<400> 189

Gly Arg Ala Asp Pro His Ser Leu Cys Tyr Asp Ile Thr Val Ile Pro
1 5 10 15

Lys Phe Arg Pro Gly Pro Arg Trp Cys Ala Val Gln Gly Gln Val Asp
20 25 30

Glu Lys Thr Phe Leu His Tyr Asp Cys Gly Asn Lys Thr Val Thr Pro
35 40 45

Val Ser Pro Leu Gly Lys Lys Leu Asn Val Thr Thr Ala Trp Lys Ala
50 55 60

Gln Asn Pro Val Leu Arg Glu Val Val Asp Ile Leu Thr Glu Gln Leu
65 70 75 80

Arg Asp Ile Gln Leu Glu Asn Tyr Thr Pro Lys Glu Pro Leu Thr Leu
85 90 95

Gln Ala Arg Met Ser Cys Glu Gln Lys Ala Glu Gly His Ser Ser Gly
100 105 110

Ser Trp Gln Phe Ser Phe Asp Gly Gln Ile Phe Leu Leu Phe Asp Ser
115 120 125

Glu Lys Arg Met Trp Thr Thr Val His Pro Gly Ala Arg Lys Met Lys
130 135 140

Glu Lys Trp Glu Asn Asp Lys Val Val Ala Met Ser Phe His Tyr Phe
145 150 155 160

Ser Met Gly Asp Cys Ile Gly Trp Leu Glu Asp Phe Leu Met Gly Met
165 170 175

Asp Ser Thr Leu Glu Pro Ser Ala Gly Ala Pro Leu Ala Met Ala Glu
180 185 190

Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Ala Gln Val Gln Leu Gln Glu
195 200 205

Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys
210 215 220

Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg
225 230 235 240

Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Ile Ile Trp Thr Gly
245 250 255

Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser
260 265 270

Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr
275 280 285

Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Thr Gly Thr Arg Gly
290 295 300

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

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
325 330 335

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
340 345 350

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
355 360 365

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
370 375 380

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
385 390 395 400

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
405 410 415

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
420 425 430

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro
435 440 445

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
450 455 460

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
465 470 475 480

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
485 490 495

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
500 505 510

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
515 520 525

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Glu Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
530 535 540

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
545 550 555 560

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
565 570 575

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
580 585 590

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
595 600 605

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
610 615 620

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
625 630 635 640

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
645 650

<210> 190
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> ULBP2-EAK2-HC- α-PDGFRb 1 S239D/I332E第2鏈

<400> 190

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

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

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

Tyr Lys Ala Ser Asn Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Gln Ser Phe Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val 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> 191
<211> 744
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MICB-AP-HC- α-PDGFRb 1 S239D/I332E第1鏈

<400> 191

Ala Glu Pro His Ser Leu Arg Tyr Asn Leu Met Val Leu Ser Gln Asp
1 5 10 15

Glu Ser Val Gln Ser Gly Phe Leu Ala Glu Gly His Leu Asp Gly Gln
20 25 30

Pro Phe Leu Arg Tyr Asp Arg Gln Lys Arg Arg Ala Lys Pro Gln Gly
35 40 45

Gln Trp Ala Glu Asp Val Leu Gly Ala Lys Thr Trp Asp Thr Glu Thr
50 55 60

```
Glu Asp Leu Thr Glu Asn Gly Gln Asp Leu Arg Arg Thr Leu Thr His
65                  70                  75                  80

Ile Lys Asp Gln Lys Gly Gly Leu His Ser Leu Gln Glu Ile Arg Val
                85                  90                  95

Cys Glu Ile His Glu Asp Ser Ser Thr Arg Gly Ser Arg His Phe Tyr
            100                 105                 110

Tyr Asp Gly Glu Leu Phe Leu Ser Gln Asn Leu Glu Thr Gln Glu Ser
        115                 120                 125

Thr Val Pro Gln Ser Ser Arg Ala Gln Thr Leu Ala Met Asn Val Thr
    130                 135                 140

Asn Phe Trp Lys Glu Asp Ala Met Lys Thr Lys Thr His Tyr Arg Ala
145                 150                 155                 160

Met Gln Ala Asp Cys Leu Gln Lys Leu Gln Arg Tyr Leu Lys Ser Gly
                165                 170                 175

Val Ala Ile Arg Arg Thr Val Pro Pro Met Val Asn Val Thr Cys Ser
            180                 185                 190

Glu Val Ser Glu Gly Asn Ile Thr Val Thr Cys Arg Ala Ser Ser Phe
        195                 200                 205

Tyr Pro Arg Asn Ile Thr Leu Thr Trp Arg Gln Asp Gly Val Ser Leu
    210                 215                 220

Ser His Asn Thr Gln Gln Trp Gly Asp Val Leu Pro Asp Gly Asn Gly
225                 230                 235                 240

Thr Tyr Gln Thr Trp Val Ala Thr Arg Ile Arg Gln Gly Glu Glu Gln
                245                 250                 255

Arg Phe Thr Cys Tyr Met Glu His Ser Gly Asn His Gly Thr His Pro
            260                 265                 270
```

Val Pro Ser Gly Lys Val Leu Val Leu Gln Ser Gln Arg Thr Asp Ala
275 280 285

Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly
290 295 300

Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val
305 310 315 320

Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Pro
325 330 335

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Ile Ile Trp Thr Gly Gly Gly
340 345 350

Thr Ser Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp
355 360 365

Thr Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala
370 375 380

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Thr Gly Thr Arg Gly Tyr Phe
385 390 395 400

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
405 410 415

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
420 425 430

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
435 440 445

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
450 455 460

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
465 470 475 480

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
485 490 495

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
500 505 510

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
515 520 525

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
530 535 540

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
545 550 555 560

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
565 570 575

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
580 585 590

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
595 600 605

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
610 615 620

Leu Pro Ala Pro Glu Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
625 630 635 640

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
645 650 655

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
660 665 670

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
675 680 685

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
690 695 700

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
705 710 715 720

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
725 730 735

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
740

<210> 192
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MICB-AP-HC- α-PDGFRb 1 S239D/I332E第2鏈

<400> 192

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

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

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

Tyr Lys Ala Ser Asn Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Gln Ser Phe Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val 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> 193
<211> 647
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> ULBP1-AP-HC- α-PDGFRb 1 S239D/I332E第1鏈

<400> 193

Gly Trp Val Asp Thr His Cys Leu Cys Tyr Asp Phe Ile Ile Thr Pro
1 5 10 15

Lys Ser Arg Pro Glu Pro Gln Trp Cys Glu Val Gln Gly Leu Val Asp
20 25 30

Glu Arg Pro Phe Leu His Tyr Asp Cys Val Asn His Lys Ala Lys Ala
35 40 45

Phe Ala Ser Leu Gly Lys Lys Val Asn Val Thr Lys Thr Trp Glu Glu
50 55 60

Gln Thr Glu Thr Leu Arg Asp Val Val Asp Phe Leu Lys Gly Gln Leu
65 70 75 80

Leu Asp Ile Gln Val Glu Asn Leu Ile Pro Ile Glu Pro Leu Thr Leu
85 90 95

Gln Ala Arg Met Ser Cys Glu His Glu Ala His Gly His Gly Arg Gly
100 105 110

Ser Trp Gln Phe Leu Phe Asn Gly Gln Lys Phe Leu Leu Phe Asp Ser
115 120 125

Asn Asn Arg Lys Trp Thr Ala Leu His Pro Gly Ala Lys Lys Met Thr
130 135 140

Glu Lys Trp Glu Lys Asn Arg Asp Val Thr Met Phe Phe Gln Lys Ile
145 150 155 160

Ser Leu Gly Asp Cys Lys Met Trp Leu Glu Glu Phe Leu Met Tyr Trp
165 170 175

Glu Gln Met Leu Asp Pro Thr Lys Pro Pro Ser Leu Ala Pro Ala Pro
180 185 190

Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro
195 200 205

Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser
210 215 220

Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro
225 230 235 240

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Ile Ile Trp Thr Gly Gly Gly Thr
245 250 255

Ser Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr
260 265 270

Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp
275 280 285

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Thr Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Phe
290 295 300

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
305 310 315 320

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
325 330 335

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
340 345 350

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
355 360 365

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
370 375 380

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
385 390 395 400

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
405 410 415

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
420 425 430

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
435 440 445

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
450 455 460

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
465 470 475 480

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
485 490 495

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
500 505 510

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
515 520 525

Pro Ala Pro Glu Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
530 535 540

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
545 550 555 560

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
565 570 575

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
580 585 590

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
595 600 605

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
610 615 620

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
625 630 635 640

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
645

<210> 194
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> ULBP1-AP-HC- α-PDGFRb 1 S239D/I332E第2鏈

<400> 194

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

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

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

Tyr Lys Ala Ser Asn Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Gln Ser Phe Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val 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> 195
<211> 647
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> ULBP2-AP-HC- α-PDGFRb 1 S239D/I332E第1鏈

<400> 195

Gly Arg Ala Asp Pro His Ser Leu Cys Tyr Asp Ile Thr Val Ile Pro
1 5 10 15

Lys Phe Arg Pro Gly Pro Arg Trp Cys Ala Val Gln Gly Gln Val Asp
20 25 30

Glu Lys Thr Phe Leu His Tyr Asp Cys Gly Asn Lys Thr Val Thr Pro
35 40 45

Val Ser Pro Leu Gly Lys Lys Leu Asn Val Thr Thr Ala Trp Lys Ala
50 55 60

Gln Asn Pro Val Leu Arg Glu Val Val Asp Ile Leu Thr Glu Gln Leu
65 70 75 80

Arg Asp Ile Gln Leu Glu Asn Tyr Thr Pro Lys Glu Pro Leu Thr Leu
85 90 95

Gln Ala Arg Met Ser Cys Glu Gln Lys Ala Glu Gly His Ser Ser Gly
100 105 110

Ser Trp Gln Phe Ser Phe Asp Gly Gln Ile Phe Leu Leu Phe Asp Ser
115 120 125

Glu Lys Arg Met Trp Thr Thr Val His Pro Gly Ala Arg Lys Met Lys
130 135 140

Glu Lys Trp Glu Asn Asp Lys Val Val Ala Met Ser Phe His Tyr Phe
145 150 155 160

Ser Met Gly Asp Cys Ile Gly Trp Leu Glu Asp Phe Leu Met Gly Met
165 170 175

Asp Ser Thr Leu Glu Pro Ser Ala Gly Ala Pro Leu Ala Met Ala Pro
180 185 190

Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro
195 200 205

Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser
210 215 220

Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro
225 230 235 240

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Ile Ile Trp Thr Gly Gly Gly Thr
245 250 255

Ser Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr
260 265 270

Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp
275 280 285

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Thr Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Phe
290 295 300

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
305 310 315 320

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
325 330 335

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
340 345 350

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
355 360 365

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
370 375 380

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
385 390 395 400

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
405 410 415

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
420 425 430

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
435 440 445

```
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
    450                 455                 460

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
465                 470                 475                 480

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
                485                 490                 495

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
            500                 505                 510

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
        515                 520                 525

Pro Ala Pro Glu Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
    530                 535                 540

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
545                 550                 555                 560

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
                565                 570                 575

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
            580                 585                 590

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
        595                 600                 605

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
    610                 615                 620

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
625                 630                 635                 640

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                645
```

<210> 196
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> ULBP2-AP-HC- α-PDGFRb 1 S239D/I332E第2鏈

<400> 196

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

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

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

Tyr Lys Ala Ser Asn Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Gln Ser Phe Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val 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> 197
<211> 741
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> α-PDGFRb 1-HC-AP-MICA S239D/I332E第1鏈

<400> 197

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Ile Ile Trp Thr Gly Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu
65 70 75 80

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

```
Arg Thr Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
        115                 120                 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
    210                 215                 220

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

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
                245                 250                 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
            260                 265                 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
        275                 280                 285
```

```
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
    290                 295                 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305                 310                 315                 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Glu Glu Lys Thr
                325                 330                 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
            340                 345                 350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
        355                 360                 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
    370                 375                 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385                 390                 395                 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
                405                 410                 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
            420                 425                 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445

Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Glu Pro His Ser Leu Arg Tyr
    450                 455                 460

Asn Leu Thr Val Leu Ser Trp Asp Gly Ser Val Gln Ser Gly Phe Leu
465                 470                 475                 480

Thr Glu Val His Leu Asp Gly Gln Pro Phe Leu Arg Cys Asp Arg Gln
                485                 490                 495
```

Lys Cys Arg Ala Lys Pro Gln Gly Gln Trp Ala Glu Asp Val Leu Gly
500 505 510

Asn Lys Thr Trp Asp Arg Glu Thr Arg Asp Leu Thr Gly Asn Gly Lys
515 520 525

Asp Leu Arg Met Thr Leu Ala His Ile Lys Asp Gln Lys Glu Gly Leu
530 535 540

His Ser Leu Gln Glu Ile Arg Val Cys Glu Ile His Glu Asp Asn Ser
545 550 555 560

Thr Arg Ser Ser Gln His Phe Tyr Tyr Asp Gly Glu Leu Phe Leu Ser
565 570 575

Gln Asn Leu Glu Thr Lys Glu Trp Thr Met Pro Gln Ser Ser Arg Ala
580 585 590

Gln Thr Leu Ala Met Asn Val Arg Asn Phe Leu Lys Glu Asp Ala Met
595 600 605

Lys Thr Lys Thr His Tyr His Ala Met His Ala Asp Cys Leu Gln Glu
610 615 620

Leu Arg Arg Tyr Leu Lys Ser Gly Val Val Leu Arg Arg Thr Val Pro
625 630 635 640

Pro Met Val Asn Val Thr Arg Ser Glu Ala Ser Glu Gly Asn Ile Thr
645 650 655

Val Thr Cys Arg Ala Ser Gly Phe Tyr Pro Trp Asn Ile Thr Leu Ser
660 665 670

Trp Arg Gln Asp Gly Val Ser Leu Ser His Asp Thr Gln Gln Trp Gly
675 680 685

Asp Val Leu Pro Asp Gly Asn Gly Thr Tyr Gln Thr Trp Val Ala Thr
690 695 700

Arg Ile Cys Gln Gly Glu Glu Gln Arg Phe Thr Cys Tyr Met Glu His
705 710 715 720

Ser Gly Asn His Ser Thr His Pro Val Pro Ser Gly Lys Val Leu Val
725 730 735

Leu Gln Ser His Trp
740

<210> 198
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> α-PDGFRb 1-HC-AP-MICA S239D/I332E第2鏈

<400> 198

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

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

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

Tyr Lys Ala Ser Asn Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Gln Ser Phe Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val 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> 199
<211> 839
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MICA-CL-HC- α-PDGFRb 1 S239D/I332E第1鏈

<400> 199

Glu Pro His Ser Leu Arg Tyr Asn Leu Thr Val Leu Ser Trp Asp Gly
1 5 10 15

Ser Val Gln Ser Gly Phe Leu Thr Glu Val His Leu Asp Gly Gln Pro
20 25 30

```
Phe Leu Arg Cys Asp Arg Gln Lys Cys Arg Ala Lys Pro Gln Gly Gln
        35                  40                  45

Trp Ala Glu Asp Val Leu Gly Asn Lys Thr Trp Asp Arg Glu Thr Arg
    50                  55                  60

Asp Leu Thr Gly Asn Gly Lys Asp Leu Arg Met Thr Leu Ala His Ile
65                  70                  75                  80

Lys Asp Gln Lys Glu Gly Leu His Ser Leu Gln Glu Ile Arg Val Cys
                85                  90                  95

Glu Ile His Glu Asp Asn Ser Thr Arg Ser Ser Gln His Phe Tyr Tyr
            100                 105                 110

Asp Gly Glu Leu Phe Leu Ser Gln Asn Leu Glu Thr Lys Glu Trp Thr
        115                 120                 125

Met Pro Gln Ser Ser Arg Ala Gln Thr Leu Ala Met Asn Val Arg Asn
    130                 135                 140

Phe Leu Lys Glu Asp Ala Met Lys Thr Lys Thr His Tyr His Ala Met
145                 150                 155                 160

His Ala Asp Cys Leu Gln Glu Leu Arg Arg Tyr Leu Lys Ser Gly Val
                165                 170                 175

Val Leu Arg Arg Thr Val Pro Pro Met Val Asn Val Thr Arg Ser Glu
            180                 185                 190

Ala Ser Glu Gly Asn Ile Thr Val Thr Cys Arg Ala Ser Gly Phe Tyr
        195                 200                 205

Pro Trp Asn Ile Thr Leu Ser Trp Arg Gln Asp Gly Val Ser Leu Ser
    210                 215                 220

His Asp Thr Gln Gln Trp Gly Asp Val Leu Pro Asp Gly Asn Gly Thr
225                 230                 235                 240
```

Tyr Gln Thr Trp Val Ala Thr Arg Ile Cys Gln Gly Glu Glu Gln Arg
245 250 255

Phe Thr Cys Tyr Met Glu His Ser Gly Asn His Ser Thr His Pro Val
260 265 270

Pro Ser Gly Lys Val Leu Val Leu Gln Ser His Trp Arg Thr Val Ala
275 280 285

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
290 295 300

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
305 310 315 320

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
325 330 335

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
340 345 350

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
355 360 365

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
370 375 380

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro
385 390 395 400

Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser
405 410 415

Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro
420 425 430

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Ile Ile Trp Thr Gly Gly Gly Thr
435 440 445

Ser Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr
450 455 460

Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp
465 470 475 480

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Thr Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Phe
485 490 495

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
500 505 510

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
515 520 525

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
530 535 540

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
545 550 555 560

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
565 570 575

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
580 585 590

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
595 600 605

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
610 615 620

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
625 630 635 640

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
645 650 655

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
660 665 670

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
675 680 685

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
690 695 700

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
705 710 715 720

Pro Ala Pro Glu Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
725 730 735

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
740 745 750

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
755 760 765

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
770 775 780

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
785 790 795 800

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
805 810 815

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
820 825 830

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
835

<210> 200
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MICA-CL-HC- α-PDGFRb 1 S239D/I332E第2鏈

<400> 200

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

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

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

Tyr Lys Ala Ser Asn Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Gln Ser Phe Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val 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> 201
<211> 842
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MICB-CL-HC- α-PDGFRb 1 S239D/I332E第1鏈

<400> 201

Ala Glu Pro His Ser Leu Arg Tyr Asn Leu Met Val Leu Ser Gln Asp
1 5 10 15

Glu Ser Val Gln Ser Gly Phe Leu Ala Glu Gly His Leu Asp Gly Gln
20 25 30

Pro Phe Leu Arg Tyr Asp Arg Gln Lys Arg Arg Ala Lys Pro Gln Gly
35 40 45

Gln Trp Ala Glu Asp Val Leu Gly Ala Lys Thr Trp Asp Thr Glu Thr
50 55 60

Glu Asp Leu Thr Glu Asn Gly Gln Asp Leu Arg Arg Thr Leu Thr His
65 70 75 80

Ile Lys Asp Gln Lys Gly Gly Leu His Ser Leu Gln Glu Ile Arg Val
85 90 95

Cys Glu Ile His Glu Asp Ser Ser Thr Arg Gly Ser Arg His Phe Tyr
100 105 110

Tyr Asp Gly Glu Leu Phe Leu Ser Gln Asn Leu Glu Thr Gln Glu Ser
115 120 125

Thr Val Pro Gln Ser Ser Arg Ala Gln Thr Leu Ala Met Asn Val Thr
130 135 140

Asn Phe Trp Lys Glu Asp Ala Met Lys Thr Lys Thr His Tyr Arg Ala
145 150 155 160

Met Gln Ala Asp Cys Leu Gln Lys Leu Gln Arg Tyr Leu Lys Ser Gly
165 170 175

Val Ala Ile Arg Arg Thr Val Pro Pro Met Val Asn Val Thr Cys Ser
180 185 190

Glu Val Ser Glu Gly Asn Ile Thr Val Thr Cys Arg Ala Ser Ser Phe
195 200 205

Tyr Pro Arg Asn Ile Thr Leu Thr Trp Arg Gln Asp Gly Val Ser Leu
210 215 220

Ser His Asn Thr Gln Gln Trp Gly Asp Val Leu Pro Asp Gly Asn Gly
225 230 235 240

Thr Tyr Gln Thr Trp Val Ala Thr Arg Ile Arg Gln Gly Glu Glu Gln
245 250 255

Arg Phe Thr Cys Tyr Met Glu His Ser Gly Asn His Gly Thr His Pro
260 265 270

Val Pro Ser Gly Lys Val Leu Val Leu Gln Ser Gln Arg Thr Asp Arg
275 280 285

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
290 295 300

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
305 310 315 320

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
325 330 335

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
340 345 350

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
355 360 365

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
370 375 380

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gln Val Gln Leu Gln Glu
385 390 395 400

Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys
405 410 415

Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg
420 425 430

Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Ile Ile Trp Thr Gly
435 440 445

Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser
450 455 460

Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr
465 470 475 480

Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Thr Gly Thr Arg Gly
485 490 495

Tyr Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
500 505 510

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
515 520 525

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
530 535 540

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
545 550 555 560

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
565 570 575

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
580 585 590

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
595 600 605

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
610 615 620

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro
625 630 635 640

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
645 650 655

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
660 665 670

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
675 680 685

```
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
    690                 695                 700

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
705                 710                 715                 720

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Glu Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
                725                 730                 735

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
            740                 745                 750

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
        755                 760                 765

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
    770                 775                 780

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
785                 790                 795                 800

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
                805                 810                 815

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
            820                 825                 830

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        835                 840
```

<210> 202
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MICB-CL-HC- α-PDGFRb 1 S239D/I332E第2鏈

<400> 202

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

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

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

Tyr Lys Ala Ser Asn Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Gln Ser Phe Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val 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> 203
<211> 745
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> ULBP1-CL-HC- α-PDGFRb 1 S239D/I332E第1鏈

<400> 203

Gly Trp Val Asp Thr His Cys Leu Cys Tyr Asp Phe Ile Ile Thr Pro
1 5 10 15

Lys Ser Arg Pro Glu Pro Gln Trp Cys Glu Val Gln Gly Leu Val Asp
20 25 30

Glu Arg Pro Phe Leu His Tyr Asp Cys Val Asn His Lys Ala Lys Ala
35 40 45

Phe Ala Ser Leu Gly Lys Lys Val Asn Val Thr Lys Thr Trp Glu Glu
50 55 60

Gln Thr Glu Thr Leu Arg Asp Val Val Asp Phe Leu Lys Gly Gln Leu
65 70 75 80

Leu Asp Ile Gln Val Glu Asn Leu Ile Pro Ile Glu Pro Leu Thr Leu
85 90 95

Gln Ala Arg Met Ser Cys Glu His Glu Ala His Gly His Gly Arg Gly
100 105 110

Ser Trp Gln Phe Leu Phe Asn Gly Gln Lys Phe Leu Leu Phe Asp Ser
115 120 125

```
Asn Asn Arg Lys Trp Thr Ala Leu His Pro Gly Ala Lys Lys Met Thr
    130                 135                 140

Glu Lys Trp Glu Lys Asn Arg Asp Val Thr Met Phe Phe Gln Lys Ile
145                 150                 155                 160

Ser Leu Gly Asp Cys Lys Met Trp Leu Glu Glu Phe Leu Met Tyr Trp
                165                 170                 175

Glu Gln Met Leu Asp Pro Thr Lys Pro Pro Ser Leu Ala Pro Arg Thr
            180                 185                 190

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
        195                 200                 205

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
    210                 215                 220

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
225                 230                 235                 240

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
                245                 250                 255

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
            260                 265                 270

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
        275                 280                 285

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

Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr
305                 310                 315                 320

Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln
                325                 330                 335
```

Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Ile Ile Trp Thr Gly Gly
340 345 350

Gly Thr Ser Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys
355 360 365

Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala
370 375 380

Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Thr Gly Thr Arg Gly Tyr
385 390 395 400

Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
405 410 415

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
420 425 430

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
435 440 445

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
450 455 460

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
465 470 475 480

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
485 490 495

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
500 505 510

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
515 520 525

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
530 535 540

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
545 550 555 560

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
565 570 575

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
580 585 590

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
595 600 605

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
610 615 620

Ala Leu Pro Ala Pro Glu Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
625 630 635 640

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
645 650 655

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
660 665 670

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
675 680 685

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
690 695 700

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
705 710 715 720

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
725 730 735

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
740 745

<210> 204
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> ULBP1-CL-HC- α-PDGFRb 1 S239D/I332E第2鏈

<400> 204

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

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

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

Tyr Lys Ala Ser Asn Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Gln Ser Phe Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val 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> 205
<211> 745
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> ULBP2-CL-HC- α-PDGFRb 1 S239D/I332E第1鏈

<400> 205

Gly Arg Ala Asp Pro His Ser Leu Cys Tyr Asp Ile Thr Val Ile Pro
1 5 10 15

Lys Phe Arg Pro Gly Pro Arg Trp Cys Ala Val Gln Gly Gln Val Asp
20 25 30

Glu Lys Thr Phe Leu His Tyr Asp Cys Gly Asn Lys Thr Val Thr Pro
35 40 45

Val Ser Pro Leu Gly Lys Lys Leu Asn Val Thr Thr Ala Trp Lys Ala
50 55 60

Gln Asn Pro Val Leu Arg Glu Val Val Asp Ile Leu Thr Glu Gln Leu
65 70 75 80

```
Arg Asp Ile Gln Leu Glu Asn Tyr Thr Pro Lys Glu Pro Leu Thr Leu
                85                  90                  95

Gln Ala Arg Met Ser Cys Glu Gln Lys Ala Glu Gly His Ser Ser Gly
            100                 105                 110

Ser Trp Gln Phe Ser Phe Asp Gly Gln Ile Phe Leu Leu Phe Asp Ser
        115                 120                 125

Glu Lys Arg Met Trp Thr Thr Val His Pro Gly Ala Arg Lys Met Lys
    130                 135                 140

Glu Lys Trp Glu Asn Asp Lys Val Val Ala Met Ser Phe His Tyr Phe
145                 150                 155                 160

Ser Met Gly Asp Cys Ile Gly Trp Leu Glu Asp Phe Leu Met Gly Met
                165                 170                 175

Asp Ser Thr Leu Glu Pro Ser Ala Gly Ala Pro Leu Ala Met Arg Thr
            180                 185                 190

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
        195                 200                 205

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
    210                 215                 220

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
225                 230                 235                 240

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
                245                 250                 255

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
            260                 265                 270
```

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
275 280 285

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

Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr
305 310 315 320

Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln
325 330 335

Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Ile Ile Trp Thr Gly Gly
340 345 350

Gly Thr Ser Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys
355 360 365

Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala
370 375 380

Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Thr Gly Thr Arg Gly Tyr
385 390 395 400

Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
405 410 415

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
420 425 430

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
435 440 445

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
450 455 460

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
465 470 475 480

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
485 490 495

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
500 505 510

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
515 520 525

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
530 535 540

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
545 550 555 560

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
565 570 575

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
580 585 590

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
595 600 605

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
610 615 620

Ala Leu Pro Ala Pro Glu Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
625 630 635 640

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
645 650 655

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
660 665 670

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
675 680 685

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
690 695 700

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
705 710 715 720

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
725 730 735

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
740 745

<210> 206
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> ULBP2-CL-HC- α-PDGFRb 1 S239D/I332E第2鏈

<400> 206

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

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

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

Tyr Lys Ala Ser Asn Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Gln Ser Phe Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val 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> 207
<211> 735
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MICB-HC- α-PDGFRb 1 S239D/I332E第1鏈

<400> 207

Ala Glu Pro His Ser Leu Arg Tyr Asn Leu Met Val Leu Ser Gln Asp
1 5 10 15

```
Glu Ser Val Gln Ser Gly Phe Leu Ala Glu Gly His Leu Asp Gly Gln
            20                  25                  30

Pro Phe Leu Arg Tyr Asp Arg Gln Lys Arg Arg Ala Lys Pro Gln Gly
        35                  40                  45

Gln Trp Ala Glu Asp Val Leu Gly Ala Lys Thr Trp Asp Thr Glu Thr
    50                  55                  60

Glu Asp Leu Thr Glu Asn Gly Gln Asp Leu Arg Arg Thr Leu Thr His
65                  70                  75                  80

Ile Lys Asp Gln Lys Gly Gly Leu His Ser Leu Gln Glu Ile Arg Val
                85                  90                  95

Cys Glu Ile His Glu Asp Ser Ser Thr Arg Gly Ser Arg His Phe Tyr
            100                 105                 110

Tyr Asp Gly Glu Leu Phe Leu Ser Gln Asn Leu Glu Thr Gln Glu Ser
        115                 120                 125

Thr Val Pro Gln Ser Ser Arg Ala Gln Thr Leu Ala Met Asn Val Thr
    130                 135                 140

Asn Phe Trp Lys Glu Asp Ala Met Lys Thr Lys Thr His Tyr Arg Ala
145                 150                 155                 160

Met Gln Ala Asp Cys Leu Gln Lys Leu Gln Arg Tyr Leu Lys Ser Gly
                165                 170                 175

Val Ala Ile Arg Arg Thr Val Pro Pro Met Val Asn Val Thr Cys Ser
            180                 185                 190

Glu Val Ser Glu Gly Asn Ile Thr Val Thr Cys Arg Ala Ser Ser Phe
        195                 200                 205

Tyr Pro Arg Asn Ile Thr Leu Thr Trp Arg Gln Asp Gly Val Ser Leu
    210                 215                 220
```

Ser His Asn Thr Gln Gln Trp Gly Asp Val Leu Pro Asp Gly Asn Gly
225 230 235 240

Thr Tyr Gln Thr Trp Val Ala Thr Arg Ile Arg Gln Gly Glu Glu Gln
245 250 255

Arg Phe Thr Cys Tyr Met Glu His Ser Gly Asn His Gly Thr His Pro
260 265 270

Val Pro Ser Gly Lys Val Leu Val Leu Gln Ser Gln Arg Thr Asp Gln
275 280 285

Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr
290 295 300

Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr Ala
305 310 315 320

Ile Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly
325 330 335

Ile Ile Trp Thr Gly Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser
340 345 350

Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys
355 360 365

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
370 375 380

Thr Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
385 390 395 400

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
405 410 415

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
420 425 430

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
435 440 445

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
450 455 460

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
465 470 475 480

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
485 490 495

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
500 505 510

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Asp Val
515 520 525

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
530 535 540

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
545 550 555 560

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
565 570 575

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
580 585 590

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
595 600 605

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Glu Glu Lys Thr Ile
610 615 620

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
625 630 635 640

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
645 650 655

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
660 665 670

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
675 680 685

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
690 695 700

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
705 710 715 720

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
725 730 735

<210> 208
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MICB-HC- α-PDGFRb 1 S239D/I332E第2鏈

<400> 208

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

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

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

Tyr Lys Ala Ser Asn Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Gln Ser Phe Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val 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> 209
<211> 638
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> ULBP1-HC- α-PDGFRb 1 S239D/I332E第1鏈

<400> 209

```
Gly Trp Val Asp Thr His Cys Leu Cys Tyr Asp Phe Ile Ile Thr Pro
1               5                  10                  15

Lys Ser Arg Pro Glu Pro Gln Trp Cys Glu Val Gln Gly Leu Val Asp
            20                  25                  30

Glu Arg Pro Phe Leu His Tyr Asp Cys Val Asn His Lys Ala Lys Ala
        35                  40                  45

Phe Ala Ser Leu Gly Lys Lys Val Asn Val Thr Lys Thr Trp Glu Glu
    50                  55                  60

Gln Thr Glu Thr Leu Arg Asp Val Val Asp Phe Leu Lys Gly Gln Leu
65                  70                  75                  80

Leu Asp Ile Gln Val Glu Asn Leu Ile Pro Ile Glu Pro Leu Thr Leu
                85                  90                  95

Gln Ala Arg Met Ser Cys Glu His Glu Ala His Gly His Gly Arg Gly
            100                 105                 110

Ser Trp Gln Phe Leu Phe Asn Gly Gln Lys Phe Leu Leu Phe Asp Ser
        115                 120                 125

Asn Asn Arg Lys Trp Thr Ala Leu His Pro Gly Ala Lys Lys Met Thr
    130                 135                 140

Glu Lys Trp Glu Lys Asn Arg Asp Val Thr Met Phe Phe Gln Lys Ile
145                 150                 155                 160

Ser Leu Gly Asp Cys Lys Met Trp Leu Glu Glu Phe Leu Met Tyr Trp
                165                 170                 175
```

```
Glu Gln Met Leu Asp Pro Thr Lys Pro Pro Ser Leu Ala Pro Gln Val
            180                 185                 190

Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu
        195                 200                 205

Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr Ala Ile
    210                 215                 220

Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Ile
225                 230                 235                 240

Ile Trp Thr Gly Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg
                245                 250                 255

Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu
            260                 265                 270

Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Thr
        275                 280                 285

Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
    290                 295                 300

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
305                 310                 315                 320

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
                325                 330                 335

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
            340                 345                 350

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
        355                 360                 365

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
    370                 375                 380
```

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
385 390 395 400

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
405 410 415

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Asp Val Phe
420 425 430

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
435 440 445

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
450 455 460

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
465 470 475 480

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
485 490 495

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
500 505 510

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Glu Glu Lys Thr Ile Ser
515 520 525

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
530 535 540

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
545 550 555 560

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
565 570 575

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
580 585 590

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
595 600 605

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
610 615 620

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
625 630 635

<210> 210
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> ULBP1-HC- α-PDGFRb 1 S239D/I332E第2鏈

<400> 210

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

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

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

Tyr Lys Ala Ser Asn Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Gln Ser Phe Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val 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> 638
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> ULBP2-HC- α-PDGFRb 1 S239D/I332E第1鏈

<400> 211

Gly Arg Ala Asp Pro His Ser Leu Cys Tyr Asp Ile Thr Val Ile Pro
1 5 10 15

Lys Phe Arg Pro Gly Pro Arg Trp Cys Ala Val Gln Gly Gln Val Asp
20 25 30

Glu Lys Thr Phe Leu His Tyr Asp Cys Gly Asn Lys Thr Val Thr Pro
35 40 45

Val Ser Pro Leu Gly Lys Lys Leu Asn Val Thr Thr Ala Trp Lys Ala
50 55 60

Gln Asn Pro Val Leu Arg Glu Val Val Asp Ile Leu Thr Glu Gln Leu
65 70 75 80

Arg Asp Ile Gln Leu Glu Asn Tyr Thr Pro Lys Glu Pro Leu Thr Leu
85 90 95

Gln Ala Arg Met Ser Cys Glu Gln Lys Ala Glu Gly His Ser Ser Gly
100 105 110

Ser Trp Gln Phe Ser Phe Asp Gly Gln Ile Phe Leu Leu Phe Asp Ser
115 120 125

Glu Lys Arg Met Trp Thr Thr Val His Pro Gly Ala Arg Lys Met Lys
130 135 140

Glu Lys Trp Glu Asn Asp Lys Val Val Ala Met Ser Phe His Tyr Phe
145 150 155 160

Ser Met Gly Asp Cys Ile Gly Trp Leu Glu Asp Phe Leu Met Gly Met
165 170 175

Asp Ser Thr Leu Glu Pro Ser Ala Gly Ala Pro Leu Ala Met Gln Val
180 185 190

Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu
195 200 205

Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr Ala Ile
210 215 220

Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Ile
225 230 235 240

Ile Trp Thr Gly Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg
245 250 255

Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu
260 265 270

Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Thr
275 280 285

Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
290 295 300

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
305 310 315 320

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
325 330 335

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
340 345 350

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
355 360 365

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
370 375 380

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
385 390 395 400

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
405 410 415

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Asp Val Phe
420 425 430

```
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
        435                 440                 445

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
    450                 455                 460

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
465                 470                 475                 480

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
                485                 490                 495

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
            500                 505                 510

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Glu Glu Lys Thr Ile Ser
        515                 520                 525

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
    530                 535                 540

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
545                 550                 555                 560

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
                565                 570                 575

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
            580                 585                 590

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
        595                 600                 605

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
    610                 615                 620

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
625                 630                 635
```

<210> 212
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> ULBP2-HC- α-PDGFRb 1 S239D/I332E第2鏈

<400> 212

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

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

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

Tyr Lys Ala Ser Asn Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Gln Ser Phe Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val 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> 213
<211> 638
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> ULBP2-HC- α-PDGFRb 1 L234A/L235A第1鏈

<400> 213

Gly Arg Ala Asp Pro His Ser Leu Cys Tyr Asp Ile Thr Val Ile Pro
1 5 10 15

Lys Phe Arg Pro Gly Pro Arg Trp Cys Ala Val Gln Gly Gln Val Asp
20 25 30

Glu Lys Thr Phe Leu His Tyr Asp Cys Gly Asn Lys Thr Val Thr Pro
35 40 45

Val Ser Pro Leu Gly Lys Lys Leu Asn Val Thr Thr Ala Trp Lys Ala
50 55 60

Gln Asn Pro Val Leu Arg Glu Val Val Asp Ile Leu Thr Glu Gln Leu
65 70 75 80

Arg Asp Ile Gln Leu Glu Asn Tyr Thr Pro Lys Glu Pro Leu Thr Leu
85 90 95

Gln Ala Arg Met Ser Cys Glu Gln Lys Ala Glu Gly His Ser Ser Gly
100 105 110

Ser Trp Gln Phe Ser Phe Asp Gly Gln Ile Phe Leu Leu Phe Asp Ser
115 120 125

Glu Lys Arg Met Trp Thr Thr Val His Pro Gly Ala Arg Lys Met Lys
130 135 140

Glu Lys Trp Glu Asn Asp Lys Val Val Ala Met Ser Phe His Tyr Phe
145 150 155 160

Ser Met Gly Asp Cys Ile Gly Trp Leu Glu Asp Phe Leu Met Gly Met
165 170 175

Asp Ser Thr Leu Glu Pro Ser Ala Gly Ala Pro Leu Ala Met Gln Val
180 185 190

Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu
195 200 205

Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr Ala Ile
210 215 220

Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Ile
225 230 235 240

Ile Trp Thr Gly Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg
245 250 255

Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu
260 265 270

Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Thr
275 280 285

Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
290 295 300

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
305 310 315 320

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
325 330 335

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
340 345 350

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
355 360 365

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
370 375 380

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
385 390 395 400

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
405 410 415

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe
420 425 430

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
435 440 445

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
450 455 460

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
465 470 475 480

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
485 490 495

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
500 505 510

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
515 520 525

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
530 535 540

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
545 550 555 560

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
565 570 575

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
580 585 590

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
595 600 605

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
610 615 620

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
625 630 635

<210> 214
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> ULBP2-HC- α-PDGFRb 1 L234A/L235A第2鏈

<400> 214

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

```
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ala Ser Gln Asn Ile Asn Val Trp
            20                  25                  30

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

Tyr Lys Ala Ser Asn Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Gln Ser Phe Pro Phe
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val 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> 215
<211> 678
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> α-PDGFRb 1 - α-NKp46 N297S第1鏈

<400> 215

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Ile Ile Trp Thr Gly Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu
65 70 75 80

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

Arg Thr Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

```
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
    210                 215                 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225                 230                 235                 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
                245                 250                 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
            260                 265                 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
        275                 280                 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ser Ser Thr Tyr Arg Val Val
    290                 295                 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305                 310                 315                 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
                325                 330                 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
            340                 345                 350
```

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ser
435 440 445

Thr Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
450 455 460

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
465 470 475 480

Thr Asp Tyr Val Ile Asn Trp Gly Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
485 490 495

Glu Trp Ile Gly Glu Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Thr Asn Tyr Tyr Asn
500 505 510

Glu Lys Phe Lys Ala Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser
515 520 525

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
530 535 540

Tyr Phe Cys Ala Arg Arg Gly Arg Tyr Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr
545 550 555 560

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Arg Thr Val Ala Ala
565 570 575

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
580 585 590

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
595 600 605

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
610 615 620

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
625 630 635 640

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
645 650 655

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
660 665 670

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
675

<210> 216
<211> 446
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> α-PDGFRb 1 - α-NKp46 N297S第2鏈

<400> 216

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

```
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ala Ser Gln Asn Ile Asn Val Trp
            20                  25                  30

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

Tyr Lys Ala Ser Asn Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Gln Ser Phe Pro Phe
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val 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 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
    210                 215                 220
```

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ser Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 217
<211> 205
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> α-PDGFRb 1 - α-NKp46 N297S第3鏈

<400> 217

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

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

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

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

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Arg Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Ala Ser Thr Lys Gly
100 105 110

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
115 120 125

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

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
145 150 155 160

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
165 170 175

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
180 185 190

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
195 200 205

<210> 218
<211> 678
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> α-PDGFRb 1 - α-NKp46 S239D/I332E第1鏈

<400> 218

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Ile Ile Trp Thr Gly Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu
65 70 75 80

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

Arg Thr Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

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

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Glu Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ser
435 440 445

Thr Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
450 455 460

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
465 470 475 480

Thr Asp Tyr Val Ile Asn Trp Gly Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
485 490 495

Glu Trp Ile Gly Glu Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Thr Asn Tyr Tyr Asn
500 505 510

Glu Lys Phe Lys Ala Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser
515 520 525

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
530 535 540

Tyr Phe Cys Ala Arg Arg Gly Arg Tyr Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr
545 550 555 560

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Arg Thr Val Ala Ala
565 570 575

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
580 585 590

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
595 600 605

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
610 615 620

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
625 630 635 640

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
645 650 655

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
660 665 670

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
675

<210> 219
<211> 446
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> α-PDGFRb 1 - α-NKp46 S239D/I332E第2鏈

<400> 219

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

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

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

Tyr Lys Ala Ser Asn Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Gln Ser Phe Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val 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 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Asp Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Glu Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 220
<211> 205
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> α-PDGFRb 1 - α-NKp46 S239D/I332E第3鏈

<400> 220

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

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

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

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

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Arg Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Ala Ser Thr Lys Gly
100 105 110

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
115 120 125

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

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
145 150 155 160

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
165 170 175

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
180 185 190

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
195 200 205

<210> 221
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> α-PDGFRb 1 - NA N297S第1鏈

<400> 221

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

```
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
            20                  25                  30

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

Gly Ile Ile Trp Thr Gly Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
    50                  55                  60

Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu
65                  70                  75                  80

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

Arg Thr Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
        115                 120                 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
    210                 215                 220
```

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ser Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 222
<211> 446
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> α-PDGFRb 1 - NA N297S第2鏈

<400> 222

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

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

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

Tyr Lys Ala Ser Asn Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Gln Ser Phe Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val 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 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ser Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 223
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> α-PDGFRb 1 - NA S239D/I332E第1鏈

<400> 223

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Ile Ile Trp Thr Gly Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu
65 70 75 80

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

Arg Thr Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

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

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Glu Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 224
<211> 446
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> α-PDGFRb 1 - NA S239D/I332E第2鏈

<400> 224

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

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

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

Tyr Lys Ala Ser Asn Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Gln Ser Phe Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val 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 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Asp Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Glu Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 225
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗ANTXR1抗體(α-ANTXR1 1) VH

<400> 225

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Pro Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Gly Glu Glu Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Thr Asp Tyr Met Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 226
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗ANTXR1抗體(α-ANTXR1 1) VL

<400> 226

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

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

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

Gly Lys Asn Arg Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Thr Ser Gly Asn Thr Leu Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Arg Asp Asn Ser Lys His Val
85 90 95

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105

<210> 227
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗ANTXR1抗體(α-ANTXR1 1) HCDR1

<400> 227

Ser Tyr Ala Ile Ser
1 5

<210> 228
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗ANTXR1抗體(α-ANTXR1 1) HCDR2

<400> 228

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 229
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗ANTXR1抗體(α-ANTXR1 1) HCDR3

<400> 229

Asp Thr Asp Tyr Met Phe Asp Tyr
1 5

<210> 230
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗ANTXR1抗體(α-ANTXR1 1) LCDR1

<400> 230

Gln Gly Asp Asn Leu Arg Asp Phe Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 231
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗ANTXR1抗體(α-ANTXR1 1) LCDR2

<400> 231

Gly Lys Asn Arg Arg Pro Ser
1 5

<210> 232
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗ANTXR1抗體(α-ANTXR1 1) LCDR3

<400> 232

Ser Ser Arg Asp Asn Ser Lys His Val Val
1 5 10

<210> 233
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗ANTXR1抗體(α-ANTXR1 2) VH

<400> 233

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

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

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

Trp Leu Ala His Ile Tyr Ser Asn Asp Asp Lys Ser Tyr Ser Thr Ser
50 55 60

Leu Lys Thr Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Gly Gly Tyr Phe Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 234
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗ANTXR1抗體(α-ANTXR1 2) VL

<400> 234

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

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

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

Ala Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65 70 75 80

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

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 235
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗ANTXR1抗體(α-ANTXR1 2) HCDR1

<400> 235

Thr Ser Gly Gly Gly Val Ser
1 5

<210> 236
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗ANTXR1抗體(α-ANTXR1 2) HCDR2

<400> 236

His Ile Tyr Ser Asn Asp Asp Lys Ser Tyr Ser Thr Ser Leu Lys Thr
1 5 10 15

<210> 237
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗ANTXR1抗體(α-ANTXR1 2) HCDR3

<400> 237

Gly Gly Tyr Phe Leu Asp Tyr
1 5

<210> 238
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗ANTXR1抗體(α-ANTXR1 2) LCDR1

<400> 238

Ser Gly Asp Asn Ile Gly Gly Ile Tyr Val His
1 5 10

<210> 239
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗ANTXR1抗體(α-ANTXR1 2) LCDR2

<400> 239

Ala Asp Ser Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 240
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗ANTXR1抗體(α-ANTXR1 2) LCDR3

<400> 240

Gln Ser Tyr Asp Ile Thr Ser Leu Val
1 5

<210> 241
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗CD248抗體(α-CD248 1) VH

<400> 241

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

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Gly Tyr
20 25 30

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

Gly Met Ile Trp Val Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Asn Ile Ser Lys Asp Lys Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
65 70 75 80

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

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

Thr Val Ser Ser
115

<210> 242
<211> 107

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗CD248抗體(α-CD248 1) VL

<400> 242

Asp Ile Gln Met Asn Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Thr Ile Thr Ile Thr Cys His Ala Ser Gln Asn Ile Asn Val Trp
20 25 30

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

Tyr Lys Ala Ser Asn Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Gln Ser Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 243
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗CD248抗體(α-CD248 1) HCDR1

<400> 243

Gly Tyr Gly Val Asn
1 5

<210> 244
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗CD248抗體(α-CD248 1) HCDR2

<400> 244

Met Ile Trp Val Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 245
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗CD248抗體(α-CD248 1) HCDR3

<400> 245

Gly Gly Tyr Gly Ala Met Asp Tyr
1 5

<210> 246
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗CD248抗體(α-CD248 1) LCDR1

<400> 246

His Ala Ser Gln Asn Ile Asn Val Trp Leu Thr
1 5 10

<210> 247
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗CD248抗體(α-CD248 1) LCDR2

<400> 247

Lys Ala Ser Asn Leu His Thr
1 5

<210> 248
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗CD248抗體(α-CD248 1) LCDR3

<400> 248

Gln Gln Gly Gln Ser Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 249
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗CD248抗體(α-CD248 2) VH

<400> 249

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Val Ile His Trp Val Lys Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asp Asp Asp Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Arg Gly Asn Ser Tyr Asp Gly Tyr Phe Asp Tyr Ser Met Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Ser Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 250
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗CD248抗體(α-CD248 2) VL

<400> 250

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

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

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

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

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Thr Asn Tyr Pro Met
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Gln Ile Lys
100 105

<210> 251
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗CD248抗體(α-CD248 2) HCDR1

<400> 251

Asp Tyr Val Ile His
1 5

<210> 252
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗CD248抗體(α-CD248 2) HCDR2

<400> 252

Tyr Ile Asn Pro Tyr Asp Asp Asp Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 253
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗CD248抗體(α-CD248 2) HCDR3

<400> 253

Arg Gly Asn Ser Tyr Asp Gly Tyr Phe Asp Tyr Ser Met Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 254
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗CD248抗體(α-CD248 2) LCDR1

<400> 254

Arg Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Ala Val Ala
1 5 10

<210> 255
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗CD248抗體(α-CD248 2) LCDR2

<400> 255

Ser Ala Ser Asn Arg Tyr Thr
1 5

<210> 256
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗CD248抗體(α-CD248 2) LCDR3

<400> 256

Gln Gln Tyr Thr Asn Tyr Pro Met Tyr Thr
1 5 10

<210> 257
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗GPC3抗體(α-GPC3 1) VH

<400> 257

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

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

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

Gly Ala Leu Asp Pro Lys Thr Gly Asp Thr Ala Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ala
115

<210> 258
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗GPC3抗體(α-GPC3 1) VL

<400> 258

Asp Val Val Met Thr Gln Thr 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 Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu 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 Asn
85 90 95

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

<210> 259
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗GPC3抗體(α-GPC3 1) HCDR1

<400> 259

Asp Tyr Glu Met His
1 5

<210> 260
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗GPC3抗體(α-GPC3 1) HCDR2

<400> 260

Ala Leu Asp Pro Lys Thr Gly Asp Thr Ala Tyr Ser Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 261
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗GPC3抗體(α-GPC3 1) HCDR3

<400> 261

Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr
1 5

<210> 262
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗GPC3抗體(α-GPC3 1) LCDR1

<400> 262

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His
1 5 10 15

<210> 263
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗GPC3抗體(α-GPC3 1) LCDR2

<400> 263

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 264
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗GPC3抗體(α-GPC3 1) LCDR3

<400> 264

Ser Gln Asn Thr His Val Pro Pro Thr
1 5

<210> 265
<211> 126
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗TIGIT抗體(α-TIGIT 1) VH

<400> 265

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 266
<211> 113

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗TIGIT抗體(α-TIGIT 1) VL

<400> 266

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

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

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

Pro Pro Asn Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

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

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

Lys

<210> 267
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗TIGIT抗體(α-TIGIT 1) HCDR1

<400> 267

Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn
1 5

<210> 268
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗TIGIT抗體(α-TIGIT 1) HCDR2

<400> 268

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

Lys Gly

<210> 269
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗TIGIT抗體(α-TIGIT 1) HCDR3

<400> 269

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

<210> 270
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗TIGIT抗體(α-TIGIT 1) LCDR1

<400> 270

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

Ala

<210> 271
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗TIGIT抗體(α-TIGIT 1) LCDR2

<400> 271

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 272
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗TIGIT抗體(α-TIGIT 1) LCDR3

<400> 272

Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Phe Thr
1 5

<210> 273
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗PVRIG抗體(α-PVRIG 1) VH

<400> 273

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

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

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

Gly Tyr Ile Tyr Pro Tyr Ile Gly Gly Ser Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Glu Asp Lys Thr Ala Arg Asn Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 274
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗PVRIG抗體(α-PVRIG 1) VL

<400> 274

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Val Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Asn
            20                  25                  30

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

Tyr Glu Ala Thr Asn Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
```

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Gly Thr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 275
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗PVRIG抗體(α-PVRIG 1) HCDR1

<400> 275

Asp Tyr Asn Ile Asn
1 5

<210> 276
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗PVRIG抗體(α-PVRIG 1) HCDR2

<400> 276

Tyr Ile Tyr Pro Tyr Ile Gly Gly Ser Gly Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 277
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 例示性抗PVRIG抗體(α-PVRIG 1) HCDR3

<400> 277

Glu Asp Lys Thr Ala Arg Asn Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 278
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗PVRIG抗體(α-PVRIG 1) LCDR1

<400> 278

Arg Val Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 279
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗PVRIG抗體(α-PVRIG 1) LCDR2

<400> 279

Glu Ala Thr Asn Leu Ala Glu
1 5

<210> 280
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗PVRIG抗體(α-PVRIG 1) LCDR3

<400> 280

Gln His Phe Trp Gly Thr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 281
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> α-ANTXR1 1 mIgG2a S239D/I332E第1鏈

<400> 281

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Pro Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Gly Glu Glu Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Thr Asp Tyr Met Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp
180 185 190

Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys
210 215 220

Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Asp Val
225 230 235 240

Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser
245 250 255

Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp
260 265 270

Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln
275 280 285

Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser
290 295 300

Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro Glu Glu Arg Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro
340 345 350

Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met
355 360 365

```
Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn
    370                 375                 380

Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser
385                 390                 395                 400

Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn
                405                 410                 415

Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu
            420                 425                 430

His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 282
<211> 213
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> α-ANTXR1 1 mIgG2a S239D/I332E第2鏈

<400> 282

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

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

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

Gly Lys Asn Arg Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

Thr Ser Gly Asn Thr Leu Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65                  70                  75                  80
```

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Arg Asp Asn Ser Lys His Val
85 90 95

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ser
100 105 110

Ser Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Glu Thr
115 120 125

Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Thr Ile Thr Asp Phe Tyr Pro Gly Val
130 135 140

Val Thr Val Asp Trp Lys Val Asp Gly Thr Pro Val Thr Gln Gly Met
145 150 155 160

Glu Thr Thr Gln Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Met Ala Ser
165 170 175

Ser Tyr Leu Thr Leu Thr Ala Arg Ala Trp Glu Arg His Ser Ser Tyr
180 185 190

Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly His Thr Val Glu Lys Ser Leu Ser
195 200 205

Arg Ala Asp Cys Ser
210

<210> 283
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> α-ANTXR1 2 mIgG2a S239D/I332E第1鏈

<400> 283

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

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

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

Trp Leu Ala His Ile Tyr Ser Asn Asp Asp Lys Ser Tyr Ser Thr Ser
50 55 60

Leu Lys Thr Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Gly Gly Tyr Phe Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp
180 185 190

Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys
210 215 220

Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Asp Val
225 230 235 240

Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser
245 250 255

Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp
260 265 270

Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln
275 280 285

Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser
290 295 300

Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro Glu Glu Arg Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro
340 345 350

Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met
355 360 365

Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn
370 375 380

Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn
405 410 415

Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu
420 425 430

His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 284
<211> 212
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> α-ANTXR1 2 mIgG2a S239D/I332E第2鏈

<400> 284

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

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

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

Ala Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65 70 75 80

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

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ser Ser
100 105 110

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Glu Thr Asn
115 120 125

Lys Ala Thr Leu Val Cys Thr Ile Thr Asp Phe Tyr Pro Gly Val Val
130 135 140

Thr Val Asp Trp Lys Val Asp Gly Thr Pro Val Thr Gln Gly Met Glu
145 150 155 160

Thr Thr Gln Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Met Ala Ser Ser
165 170 175

Tyr Leu Thr Leu Thr Ala Arg Ala Trp Glu Arg His Ser Ser Tyr Ser
180 185 190

Cys Gln Val Thr His Glu Gly His Thr Val Glu Lys Ser Leu Ser Arg
195 200 205

Ala Asp Cys Ser
210

<210> 285
<211> 446
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> α-CD248 1 mIgG2a S239D/I332E第1鏈

<400> 285

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

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Gly Tyr
20 25 30

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

Gly Met Ile Trp Val Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
50 55 60

```
Ser Arg Leu Asn Ile Ser Lys Asp Lys Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
65                  70                  75                  80

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

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

Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala
        115                 120                 125

Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu
    130                 135                 140

Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly
145                 150                 155                 160

Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp
                165                 170                 175

Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp Pro
            180                 185                 190

Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys
        195                 200                 205

Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro
    210                 215                 220

Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Asp Val Phe
225                 230                 235                 240

Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro
                245                 250                 255
```

Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val
260 265 270

Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr
275 280 285

Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala
290 295 300

Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro Glu Glu Arg Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro
340 345 350

Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val
355 360 365

Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly
370 375 380

Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp
405 410 415

Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His
420 425 430

Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 286
<211> 214

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> α-CD248 1 mIgG2a S239D/I332E第2鏈

<400> 286

```
Asp Ile Gln Met Asn Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1               5                  10                  15

Asp Thr Ile Thr Ile Thr Cys His Ala Ser Gln Asn Ile Asn Val Trp
            20                  25                  30

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

Tyr Lys Ala Ser Asn Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Gln Ser Tyr Pro Trp
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala
            100                 105                 110

Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
        115                 120                 125

Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
    130                 135                 140

Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
145                 150                 155                 160

Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
                165                 170                 175
```

Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
180 185 190

Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210

<210> 287
<211> 454
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> α-CD248 2 mIgG2a S239D/I332E第1鏈

<400> 287

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Val Ile His Trp Val Lys Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asp Asp Asp Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Arg Gly Asn Ser Tyr Asp Gly Tyr Phe Asp Tyr Ser Met Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Ser Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr
115 120 125

Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly
130 135 140

Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160

Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val
180 185 190

Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val
195 200 205

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

Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn
225 230 235 240

Leu Leu Gly Gly Pro Asp Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp
245 250 255

Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270

Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn
275 280 285

Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn
290 295 300

```
Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp
305                 310                 315                 320

Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro
                325                 330                 335

Ala Pro Glu Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala
            340                 345                 350

Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys
        355                 360                 365

Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile
    370                 375                 380

Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn
385                 390                 395                 400

Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys
                405                 410                 415

Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys
            420                 425                 430

Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe
        435                 440                 445

Ser Arg Thr Pro Gly Lys
    450
```

<210> 288
<211> 215
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> α-CD248 2 mIgG2a S239D/I332E第2鏈

<400> 288

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

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

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

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

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Thr Asn Tyr Pro Met
                85                  90                  95

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Gln Ile Lys Arg Ala Asp Ala
            100                 105                 110

Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser
        115                 120                 125

Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp
    130                 135                 140

Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val
145                 150                 155                 160

Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met
                165                 170                 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser
            180                 185                 190

Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys
        195                 200                 205
```

Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210 215

<210> 289
<211> 445
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> α-GPC3 1 mIgG2a S239D/I332E第1鏈

<400> 289

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

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

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

Gly Ala Leu Asp Pro Lys Thr Gly Asp Thr Ala Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ala Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro
115 120 125

Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val
130 135 140

Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser
145 150 155 160

Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu
165 170 175

Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser
180 185 190

Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val
195 200 205

Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro
210 215 220

Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Asp Val Phe Ile
225 230 235 240

Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile
245 250 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln
260 265 270

Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln
275 280 285

Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu
290 295 300

Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys
305 310 315 320

Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro Glu Glu Arg Thr Ile Ser Lys
325 330 335

Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro
340 345 350

Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr
355 360 365

Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys
370 375 380

Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val
405 410 415

Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn
420 425 430

His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 290
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> α-GPC3 1 mIgG2a S239D/I332E第2鏈

<400> 290

Asp Val Val Met Thr Gln Thr 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 Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu 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 Asn
                85                  90                  95

Thr His Val Pro Pro 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> 291
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> α-SIRPA 2 mIgG2a S239D/I332E第1鏈

<400> 291

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Thr Gly Ser Gly Phe Asn Phe Lys Asp Met
            20                  25                  30

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

Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Asp Ser Thr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ala Ser Asn Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Gly Asn Tyr Val His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
            100                 105                 110

Ser Ala Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val
        115                 120                 125

Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys
    130                 135                 140

Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu 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 Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln
            180                 185                 190
```

Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp
195 200 205

Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys
210 215 220

Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Asp Val Phe Ile Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile
260 265 270

Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr
275 280 285

His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro
290 295 300

Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro Glu Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro
325 330 335

Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu
340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp
355 360 365

Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr
370 375 380

Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400

Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu
405 410 415

Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His
420 425 430

His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys
435 440

<210> 292
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> α-SIRPA 2 mIgG2a S239D/I332E第2鏈

<400> 292

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

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

Gly Thr Ser Leu Met Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Gly Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60

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

Pro Val Glu Glu Asp Asp Ile Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg
85 90 95

Arg Val Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala
100 105 110

Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu
115 120 125

Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140

Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn
145 150 155 160

Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175

Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His
180 185 190

Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile
195 200 205

Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210 215

<210> 293
<211> 456
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> α-TIGIT 1 IgG1第1鏈

<400> 293

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145                 150                 155                 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
                165                 170                 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
            180                 185                 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
        195                 200                 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
    210                 215                 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
225                 230                 235                 240
```

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
245 250 255

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
260 265 270

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
275 280 285

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
290 295 300

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
305 310 315 320

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
325 330 335

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
340 345 350

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
355 360 365

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
370 375 380

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
385 390 395 400

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
405 410 415

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
420 425 430

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
435 440 445

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 294
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> α-TIGIT 1 IgG1第2鏈

<400> 294

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

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

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

Pro Pro Asn Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

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

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

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 295
<211> 446
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> α-PVRIG 1 IgG4第1鏈

<400> 295

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

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

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

Gly Tyr Ile Tyr Pro Tyr Ile Gly Gly Ser Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Glu Asp Lys Thr Ala Arg Asn Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Gln Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser 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 Gln 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 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Glu 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 Leu Gly
435 440 445

<210> 296
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> α-PVRIG 1 IgG4第2鏈

<400> 296

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Val Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Asn
            20                  25                  30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Gly Thr Pro Tyr
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gln 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> 297
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> α-PDGFRb 1-NKG2D KIH S239D/I332E第1鏈

<400> 297

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Ile Ile Trp Thr Gly Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu
65 70 75 80

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

Arg Thr Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

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

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Glu Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys
355 360 365

Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 298
<211> 537
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> α-PDGFRb 1-NKG2D KIH S239D/I332E第2鏈

<400> 298

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

Ser Tyr Cys Gly Pro Cys Pro Lys Asn Trp Ile Cys Tyr Lys Asn Asn
20 25 30

Cys Tyr Gln Phe Phe Asp Glu Ser Lys Asn Trp Tyr Glu Ser Gln Ala
35 40 45

Ser Cys Met Ser Gln Asn Ala Ser Leu Leu Lys Val Tyr Ser Lys Glu
50 55 60

Asp Gln Asp Leu Leu Lys Leu Val Lys Ser Tyr His Trp Met Gly Leu
65 70 75 80

Val His Ile Pro Thr Asn Gly Ser Trp Gln Trp Glu Asp Gly Ser Ile
85 90 95

Leu Ser Pro Asn Leu Leu Thr Ile Ile Glu Met Gln Lys Gly Asp Cys
100 105 110

Ala Leu Tyr Ala Ser Ser Phe Lys Gly Tyr Ile Glu Asn Cys Ser Thr
115 120 125

Pro Asn Thr Tyr Ile Cys Met Gln Arg Thr Val Gly Gly Ser Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Phe Leu Asn Ser Leu Phe Asn Gln Glu Val Gln Ile Pro
145 150 155 160

Leu Thr Glu Ser Tyr Cys Gly Pro Cys Pro Lys Asn Trp Ile Cys Tyr
165 170 175

Lys Asn Asn Cys Tyr Gln Phe Phe Asp Glu Ser Lys Asn Trp Tyr Glu
180 185 190

Ser Gln Ala Ser Cys Met Ser Gln Asn Ala Ser Leu Leu Lys Val Tyr
195 200 205

Ser Lys Glu Asp Gln Asp Leu Leu Lys Leu Val Lys Ser Tyr His Trp
210 215 220

Met Gly Leu Val His Ile Pro Thr Asn Gly Ser Trp Gln Trp Glu Asp
225 230 235 240

Gly Ser Ile Leu Ser Pro Asn Leu Leu Thr Ile Ile Glu Met Gln Lys
245 250 255

Gly Asp Cys Ala Leu Tyr Ala Ser Ser Phe Lys Gly Tyr Ile Glu Asn
260 265 270

Cys Ser Thr Pro Asn Thr Tyr Ile Cys Met Gln Arg Thr Val Gly Gly
275 280 285

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
290 295 300

Gly Ser Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
305 310 315 320

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
325 330 335

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
340 345 350

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
355 360 365

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
370 375 380

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
385 390 395 400

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
405 410 415

Ala Leu Pro Ala Pro Glu Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
420 425 430

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu
435 440 445

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
450 455 460

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
465 470 475 480

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
485 490 495

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
500 505 510

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
515 520 525

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
530 535

<210> 299
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> α-PDGFRb 1-NKG2D KIH S239D/I332E第3鏈

<400> 299

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

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

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

Tyr Lys Ala Ser Asn Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Gln Ser Phe Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val 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

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種結合分子，其包含一或多個結合於在已活化肝臟星狀細胞(hepatic stellate cell；HSC)上表現之一或多個抗原的結合域，及能夠增強針對已活化HSC之抗體效應功能的功能域，其中視情況該抗體效應功能為抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)。

【請求項2】

如請求項1之結合分子，其中該功能域為：

(i)　包含一或多個增強ADCC之突變的Fc區；或

(ii)　活化免疫細胞之域，且其中視情況該免疫細胞為NK細胞。

【請求項3】

如請求項2之結合分子，其中該功能域為該包含一或多個增強ADCC之突變的Fc區，且其中視情況該Fc區之該一或多個突變處於根據EU編號之以下位置：233、234、235、236、237、238、239、240、241、243、244、245、246、247、248、250、253、254、255、256、258、260、262、263、264、265、266、267、268、268、269、270、272、274、276、280、282、283、285、286、288、290、292、293、294、295、296、297、298、299、300、301、303、307、311、312、313、315、317、318、320、322、325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、335、337、338、339、340、342、344、345、347、355、356、358、359、360、361、362、373、375、376、378、380、382、383、384、386、388、389、390、391、392、396、398、400、401、413、414、415、416、418、419、421、422、424、428、430、433、

434、435、436、437、438、439、440、442、444及/或447。

【請求項4】

如請求項3之結合分子，其中該Fc區包含S239D/I332E、S239D/A330L/I332E、L235V/F243L/R292P/Y300L/P396L或F243L/R292P/Y300L突變。

【請求項5】

如請求項2之結合分子，其中該功能域為該活化免疫細胞之域，且其中該功能域促進免疫細胞活化傳訊或抑制免疫細胞抑制傳訊。

【請求項6】

如請求項5之結合分子，其中該功能域結合於及/或調節免疫細胞上之受體，且其中視情況該受體係選自由以下組成之群：NKp46、NKp30、NKp44、NKG2C、CD94、KIR2DS1、KIR2DS4、KIR2DS2、KIR2DL4、KIR3DS1、CD160、NKG2D、NKp80、DNAM1、2B4、NTB-A、CRACC、4-1BB、OX40、CRTAM、CD16、LFA1、NKG2A、KIR2DL1、KIR2DL2、KIR2DL3、KIR3DL1、KIR3DL2、LILRB1、KIR2DL5、KLRG1、CD161、SIGLEC7、SIGLEC9、LAIR1、TIGIT、CD96、PD-1、PVRIG、CD122、CD132、CD218a、CD218b、IL12Rb1、IL12Rb2、IL21R、TGFBR1、TGFBR2、TGFBR3、ACVR2A、ACVR2B、ALK4及A2a。

【請求項7】

如請求項5或請求項6之結合分子，其中該功能域結合於NKG2D。

【請求項8】

如請求項7之結合分子，其中該功能域來源於NKG2D配位體。

【請求項9】

如請求項8之結合分子，其中該功能域為MICA、MICB、ULBP1或ULBP2之胞外域或其片段或變異體，且其中視情況該功能域包含SEQ ID NO: 90至93中之任一者的胺基酸序列或其片段。

【請求項10】

如請求項5或請求項6之結合分子，其中該功能域結合於NKp46。

【請求項11】

如請求項10之結合分子，其中該功能域包含結合於NKp46之抗體。

【請求項12】

如請求項11之結合分子，其中該抗體包含如SEQ ID NO: 87中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 88中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3。

【請求項13】

如請求項12之結合分子，其中該HCDR1包含SEQ ID NO: 61之胺基酸序列，該HCDR2包含SEQ ID NO: 62之胺基酸序列，該HCDR3包含SEQ ID NO: 63之胺基酸序列，該LCDR1包含SEQ ID NO: 64之胺基酸序列，該LCDR2包含SEQ ID NO: 65之胺基酸序列，且該LCDR3包含SEQ ID NO: 66之胺基酸序列。

【請求項14】

如請求項12或請求項13之結合分子，其中該抗體包含含有SEQ ID NO: 87之胺基酸序列的VH及含有SEQ ID NO: 88之胺基酸序列的VL。

【請求項15】

如請求項5之結合分子，其中該功能域結合於TGFb。

【請求項16】

如請求項15之結合分子，其中該功能域包含TGFb受體II胞外域(TRII)或其片段或變異體，且其中視情況該功能域包含SEQ ID NO: 94之胺基酸序列或其片段。

【請求項17】

如請求項5或請求項6之結合分子，其中該功能域結合於TIGIT。

【請求項18】

如請求項17之結合分子，其中該抗體包含如SEQ ID NO: 265中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 266中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3。

【請求項19】

如請求項18之結合分子，其中該HCDR1包含SEQ ID NO: 267之胺基酸序列，該HCDR2包含SEQ ID NO: 268之胺基酸序列，該HCDR3包含SEQ ID NO: 269之胺基酸序列，該LCDR1包含SEQ ID NO: 270之胺基酸序列，該LCDR2包含SEQ ID NO: 271之胺基酸序列，且該LCDR3包含SEQ ID NO: 272之胺基酸序列。

【請求項20】

如請求項18或請求項19之結合分子，其中該抗體包含含有SEQ ID NO: 265之胺基酸序列的VH及含有SEQ ID NO: 266之胺基酸序列的VL。

【請求項21】

如請求項5或請求項6之結合分子，其中該功能域結合於PVRIG。

【請求項22】

如請求項21之結合分子，其中該抗體包含如SEQ ID NO: 273中所闡

述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 274中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3。

【請求項23】

如請求項22之結合分子，其中該HCDR1包含SEQ ID NO: 275之胺基酸序列，該HCDR2包含SEQ ID NO: 276之胺基酸序列，該HCDR3包含SEQ ID NO: 277之胺基酸序列，該LCDR1包含SEQ ID NO: 278之胺基酸序列，該LCDR2包含SEQ ID NO: 279之胺基酸序列，且該LCDR3包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列。

【請求項24】

如請求項21或請求項22之結合分子，其中該抗體包含含有SEQ ID NO: 273之胺基酸序列的VH及含有SEQ ID NO: 274之胺基酸序列的VL。

【請求項25】

如請求項5至24中任一項之結合分子，其中該結合分子進一步包含Fc區，該Fc區包含一或多個增強ADCC之突變。

【請求項26】

如請求項25之結合分子，其中該Fc區包含一或多個處於根據EU編號之以下位置的突變：233、234、235、236、237、238、239、240、241、243、244、245、246、247、248、250、253、254、255、256、258、260、262、263、264、265、266、267、268、268、269、270、272、274、276、280、282、283、285、286、288、290、292、293、294、295、296、297、298、299、300、301、303、307、311、312、313、315、317、318、320、322、325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、335、337、338、339、340、342、344、345、

347、355、356、358、359、360、361、362、373、375、376、378、380、382、383、384、386、388、389、390、391、392、396、398、400、401、413、414、415、416、418、419、421、422、424、428、430、433、434、435、436、437、438、439、440、442、444及/或447。

【請求項27】

如請求項26之結合分子，其中該Fc區包含S239D/I332E、S239D/A330L/I332E、L235V/F243L/R292P/Y300L/P396L或F243L/R292P/Y300L突變。

【請求項28】

如請求項1至27中任一項之結合分子，其中該(該等)於HSC上表現之抗原係選自由以下組成之群：5HT1B、5HT1F、5HT2A、5-HT2B、5-HT7、A2a、A2b、a1b1整合素、a2bi整合素、a5b1整合素、a6b4整合素、a8b1整合素、avb1整合素、avb3整合素，

ACVR2A、ACVR2B、AdipoR1、AdipoR2、ADRA1A、ADRA1B、ANTXR1、AT1、AT2、BAMBI、BMPR2、C5aR、CB1、CB2、CCR1、CCR2、CCR5、CCR7、CD105、CD112、CD14、CD146、CD155、CD248、CD36、CD38、CD40、CD44、CD49e、CD62e、CD73、CD95、c-MET、CNTFR、CXCR3、CXCR4、DDR1、DDR2、EGFR、ETA、ETB、FAP、FGFR2、FN、gp130、GPC3、GPR91、ICAM-1、IGF-1R、IGF-2R、IL-10R2、IL-11RA、IL-17RA、IL-20R1、IL-20R2、IL-22R1、IL-6R、KCNE4、ITGA8、LRP、MICA、MICB、NCAM、NGFR、NPR-B、NPR3、OB-Ra、OB-Rb、

OPRD1、P2X4、P2X7、P2Y6、p75NTR、PAFR、PAR1 PAR2 PAR4、PDGFRA、PDGFRB、PD-L1、PD-L2、Ptc、PTH-1R、RAGE、SIRPA、CD47、SYP、TGFBR1、TGFBR2、TGFBR3、TLR2、TLR3、TLR4、TLR7、TLR9、TNFR1、TRKB、TRKC、ULBP1、ULPB2、uPAR、VACM-1、VEGFR-1及VEGFR-2。

【請求項29】

如請求項1至28中任一項之結合分子，其中該抗原為PDGFRb。

【請求項30】

如請求項29之結合分子，其中該結合域包含如SEQ ID NO: 67中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 68中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3。

【請求項31】

如請求項30之結合分子，其中該HCDR1包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列，該HCDR2包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列，該HCDR3包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列，該LCDR1包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列，該LCDR2包含SEQ ID NO: 5之胺基酸序列，且該LCDR3包含SEQ ID NO: 6之胺基酸序列。

【請求項32】

如請求項30或請求項31之結合分子，其中該結合域包含含有SEQ ID NO: 67之胺基酸序列的VH及含有SEQ ID NO: 68之胺基酸序列的VL。

【請求項33】

如請求項1至28中任一項之結合分子，其中該抗原為SIRPA。

【請求項34】

如請求項33之結合分子，其中該結合域包含

(i) 如SEQ ID NO: 69中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 70中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3；

(ii) 如SEQ ID NO: 71中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 72中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3；或

(iii) 如SEQ ID NO: 73中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 74中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3。

【請求項35】

如請求項34之結合分子，其中：

(i) 該HCDR1包含SEQ ID NO: 7之胺基酸序列，該HCDR2包含SEQ ID NO: 8之胺基酸序列，該HCDR3包含SEQ ID NO: 9之胺基酸序列，該LCDR1包含SEQ ID NO: 10之胺基酸序列，該LCDR2包含SEQ ID NO: 11之胺基酸序列，且該LCDR3包含SEQ ID NO: 12之胺基酸序列；

(ii) 該HCDR1包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列，該HCDR2包含SEQ ID NO: 14之胺基酸序列，該HCDR3包含SEQ ID NO: 15之胺基酸序列，該LCDR1包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列，該LCDR2包含SEQ ID NO: 17之胺基酸序列，且該LCDR3包含SEQ ID NO: 18之胺基酸序列；或

(iii) 該HCDR1包含SEQ ID NO: 19之胺基酸序列，該HCDR2包含SEQ ID NO: 20之胺基酸序列，該HCDR3包含SEQ ID NO: 21之胺基酸序列，該LCDR1包含SEQ ID NO: 22之胺基酸序列，該LCDR2包含SEQ ID NO: 23之胺基酸序列，且該LCDR3包含SEQ ID NO: 24之胺基酸序列。

【請求項36】

如請求項34或請求項35之結合分子，其中該結合域包含：

(i) 包含SEQ ID NO: 69之胺基酸序列的VH及包含SEQ ID NO: 70之胺基酸序列的VL；

(ii) 包含SEQ ID NO: 71之胺基酸序列的VH及包含SEQ ID NO: 72之胺基酸序列的VL；或

(iii) 包含SEQ ID NO: 73之胺基酸序列的VH及包含SEQ ID NO: 74之胺基酸序列的VL。

【請求項37】

如請求項1至28中任一項之結合分子，其中該抗原為FAPα。

【請求項38】

如請求項37之結合分子，其中該結合域包含：

(i) 如SEQ ID NO: 75中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 76中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3；或

(ii) 如SEQ ID NO: 77中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 78中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3。

【請求項39】

如請求項38之結合分子，其中：

(i) 該HCDR1包含SEQ ID NO: 25之胺基酸序列，該HCDR2包含SEQ ID NO: 26之胺基酸序列，該HCDR3包含SEQ ID NO: 27之胺基酸序列，該LCDR1包含SEQ ID NO: 28之胺基酸序列，該LCDR2包含SEQ ID NO: 29之胺基酸序列，且該LCDR3包含SEQ ID NO: 30之胺基酸序列；或

(ii) 該HCDR1包含SEQ ID NO: 31之胺基酸序列，該HCDR2包含SEQ ID NO: 32之胺基酸序列，該HCDR3包含SEQ ID NO: 33之胺基酸序列，該LCDR1包含SEQ ID NO: 34之胺基酸序列，該LCDR2包含SEQ ID

NO: 35之胺基酸序列，且該LCDR3包含SEQ ID NO: 36之胺基酸序列。

【請求項40】

如請求項38或請求項39之結合分子，其中該結合域包含：

(i) 包含SEQ ID NO: 75之胺基酸序列的VH及包含SEQ ID NO: 76之胺基酸序列的VL；或

(ii) 包含SEQ ID NO: 77之胺基酸序列的VH及包含SEQ ID NO: 78之胺基酸序列的VL。

【請求項41】

如請求項1至28中任一項之結合分子，其中該抗原為PD-L1。

【請求項42】

如請求項41之結合分子，其中該結合域包含如SEQ ID NO: 79中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 80中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3。

【請求項43】

如請求項42之結合分子，其中該HCDR1包含SEQ ID NO: 37之胺基酸序列，該HCDR2包含SEQ ID NO: 38之胺基酸序列，該HCDR3包含SEQ ID NO: 39之胺基酸序列，該LCDR1包含SEQ ID NO: 40之胺基酸序列，該LCDR2包含SEQ ID NO: 41之胺基酸序列，且該LCDR3包含SEQ ID NO: 42之胺基酸序列。

【請求項44】

如請求項42或請求項43之結合分子，其中該結合域包含含有SEQ ID NO: 79之胺基酸序列的VH及含有SEQ ID NO: 80之胺基酸序列的VL。

【請求項45】

如請求項1至28中任一項之結合分子，其中該抗原為uPAR。

【請求項46】

如請求項45之結合分子，其中該結合域包含如SEQ ID NO: 81中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 82中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3。

【請求項47】

如請求項46之結合分子，其中該HCDR1包含SEQ ID NO: 43之胺基酸序列，該HCDR2包含SEQ ID NO: 44之胺基酸序列，該HCDR3包含SEQ ID NO: 45之胺基酸序列，該LCDR1包含SEQ ID NO: 46之胺基酸序列，該LCDR2包含SEQ ID NO: 47之胺基酸序列，且該LCDR3包含SEQ ID NO: 48之胺基酸序列。

【請求項48】

如請求項46或請求項47之結合分子，其中該結合域包含含有SEQ ID NO: 81之胺基酸序列的VH及含有SEQ ID NO: 82之胺基酸序列的VL。

【請求項49】

如請求項1至28中任一項之結合分子，其中該抗原為IGF-1R。

【請求項50】

如請求項49之結合分子，其中該結合域包含：

(i) 如SEQ ID NO: 83中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 84中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3；或

(ii) 如SEQ ID NO: 85中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 86中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3。

【請求項51】

如請求項50之結合分子，其中：

(i) 該HCDR1包含SEQ ID NO: 49之胺基酸序列，該HCDR2包含SEQ ID NO: 50之胺基酸序列，該HCDR3包含SEQ ID NO: 51之胺基酸序列，該LCDR1包含SEQ ID NO: 52之胺基酸序列，該LCDR2包含SEQ ID NO: 53之胺基酸序列，且該LCDR3包含SEQ ID NO: 54之胺基酸序列；或

(ii) 該HCDR1包含SEQ ID NO: 55之胺基酸序列，該HCDR2包含SEQ ID NO: 56之胺基酸序列，該HCDR3包含SEQ ID NO: 57之胺基酸序列，該LCDR1包含SEQ ID NO: 58之胺基酸序列，該LCDR2包含SEQ ID NO: 59之胺基酸序列，且該LCDR3包含SEQ ID NO: 60之胺基酸序列。

【請求項52】

如請求項50或請求項51之結合分子，其中該結合域包含：

(i) 包含SEQ ID NO: 83之胺基酸序列的VH及包含SEQ ID NO: 84之胺基酸序列的VL；或

(ii) 包含SEQ ID NO: 85之胺基酸序列的VH及包含SEQ ID NO: 86之胺基酸序列的VL。

【請求項53】

如請求項1至28中任一項之結合分子，其中該抗原為NKG2D配位體，且其中視情況該NKG2D配位體為MICA、MICB、ULBP1或ULBP2。

【請求項54】

如請求項53之結合分子，其中該結合域包含NKG2D胞外域或其片段或變異體，且其中視情況該結合域包含SEQ ID NO: 89之胺基酸序列或其片段。

【請求項55】

如請求項1至28中任一項之結合分子，其中該抗原為ANTXR1。

【請求項56】

如請求項55之結合分子，其中該結合域包含：

(i) 如SEQ ID NO: 225中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 226中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3；或

(ii) 如SEQ ID NO: 233中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 234中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3。

【請求項57】

如請求項56之結合分子，其中：

(i) 該HCDR1包含SEQ ID NO: 227之胺基酸序列，該HCDR2包含SEQ ID NO: 228之胺基酸序列，該HCDR3包含SEQ ID NO: 229之胺基酸序列，該LCDR1包含SEQ ID NO: 230之胺基酸序列，該LCDR2包含SEQ ID NO: 231之胺基酸序列，且該LCDR3包含SEQ ID NO: 232之胺基酸序列；或

(ii) 該HCDR1包含SEQ ID NO: 235之胺基酸序列，該HCDR2包含SEQ ID NO: 236之胺基酸序列，該HCDR3包含SEQ ID NO: 237之胺基酸序列，該LCDR1包含SEQ ID NO: 238之胺基酸序列，該LCDR2包含SEQ ID NO: 239之胺基酸序列，且該LCDR3包含SEQ ID NO: 240之胺基酸序列。

【請求項58】

如請求項56或請求項57之結合分子，其中該結合域包含：

(i) 包含SEQ ID NO: 225之胺基酸序列的VH及包含SEQ ID NO:

226之胺基酸序列的VL；或

(ii) 包含SEQ ID NO: 233之胺基酸序列的VH及包含SEQ ID NO: 232之胺基酸序列的VL。

【請求項59】

如請求項1至28中任一項之結合分子，其中該抗原為CD248。

【請求項60】

如請求項59之結合分子，其中該結合域包含：

(i) 如SEQ ID NO: 241中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 242中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3；或

(ii) 如SEQ ID NO: 249中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 250中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3。

【請求項61】

如請求項60之結合分子，其中：

(i) 該HCDR1包含SEQ ID NO: 243之胺基酸序列，該HCDR2包含SEQ ID NO: 244之胺基酸序列，該HCDR3包含SEQ ID NO: 245之胺基酸序列，該LCDR1包含SEQ ID NO: 246之胺基酸序列，該LCDR2包含SEQ ID NO: 247之胺基酸序列，且該LCDR3包含SEQ ID NO: 248之胺基酸序列；或

(ii) 該HCDR1包含SEQ ID NO: 251之胺基酸序列，該HCDR2包含SEQ ID NO: 252之胺基酸序列，該HCDR3包含SEQ ID NO: 253之胺基酸序列，該LCDR1包含SEQ ID NO: 254之胺基酸序列，該LCDR2包含SEQ ID NO: 255之胺基酸序列，且該LCDR3包含SEQ ID NO: 256之胺基酸序列。

【請求項62】

如請求項60或請求項61之結合分子，其中該結合域包含：

(i) 包含SEQ ID NO: 241之胺基酸序列的VH及包含SEQ ID NO: 242之胺基酸序列的VL；或

(ii) 包含SEQ ID NO: 249之胺基酸序列的VH及包含SEQ ID NO: 250之胺基酸序列的VL。

【請求項63】

如請求項1至28中任一項之結合分子，其中該抗原為GPC3。

【請求項64】

如請求項63之結合分子，其中該結合域包含如SEQ ID NO: 257中所闡述之HCDR1、HCDR2及HCDR3，及如SEQ ID NO: 258中所闡述之LCDR1、LCDR2及LCDR3。

【請求項65】

如請求項64之結合分子，其中該HCDR1包含SEQ ID NO: 259之胺基酸序列，該HCDR2包含SEQ ID NO: 260之胺基酸序列，該HCDR3包含SEQ ID NO: 261之胺基酸序列，該LCDR1包含SEQ ID NO: 262之胺基酸序列，該LCDR2包含SEQ ID NO: 263之胺基酸序列，且該LCDR3包含SEQ ID NO: 264之胺基酸序列。

【請求項66】

如請求項64或請求項65之結合分子，其中該結合域包含含有SEQ ID NO: 257之胺基酸序列的VH及含有SEQ ID NO: 258之胺基酸序列的VL。

【請求項67】

如請求項1至66中任一項之結合分子，其中該結合分子為IgG抗體或

包含該IgG抗體之融合蛋白。

【請求項68】

如請求項67之結合分子，其中該抗體為人源化抗體。

【請求項69】

一種核酸分子，其編碼如請求項1至68中任一項之結合分子或其片段。

【請求項70】

一種載體，其包含如請求項69之核酸分子。

【請求項71】

一種宿主細胞，其用如請求項70之載體轉型。

【請求項72】

一種組合物，其包含治療有效量的如請求項1至68中任一項之結合分子、如請求項69之核酸分子或如請求項70之載體，及醫藥學上可接受之賦形劑。

【請求項73】

一種治療個體之疾病或病症之方法，其包含向該個體投與如請求項72之組合物。

【請求項74】

如請求項73之方法，其中該疾病或病症與已活化HSC相關。

【請求項75】

如請求項74之方法，其中該疾病或病症為肝纖維化。

【請求項76】

一種耗竭個體中之已活化HSC之方法，其包含向該個體投與如請求

項72之組合物。

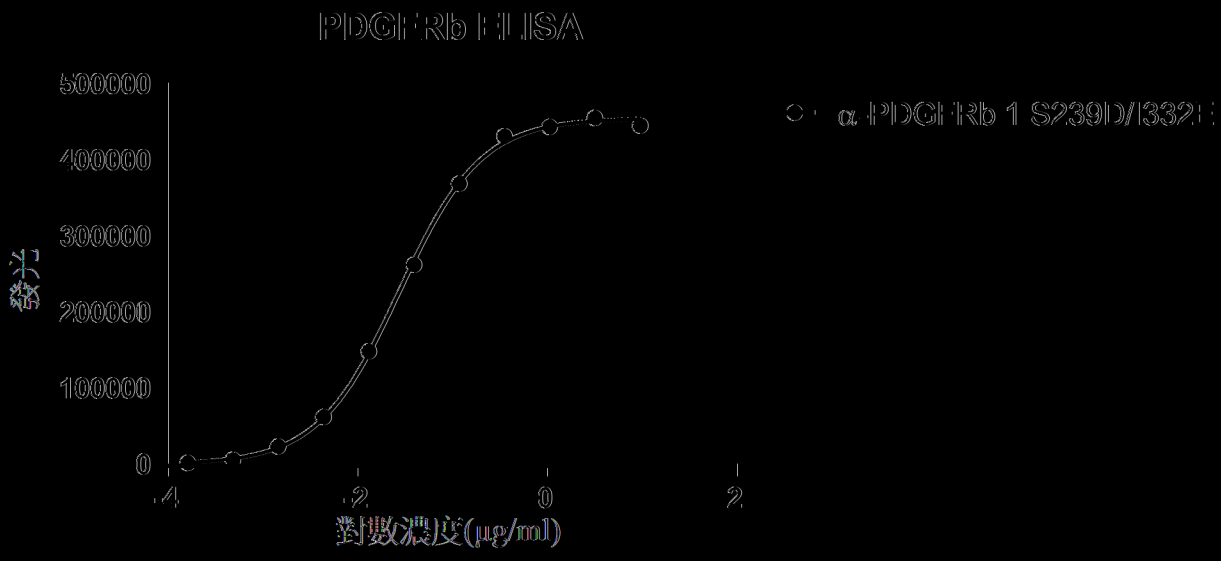
【請求項77】

如請求項76之方法，其中該個體患有與已活化HSC相關之疾病或病症。

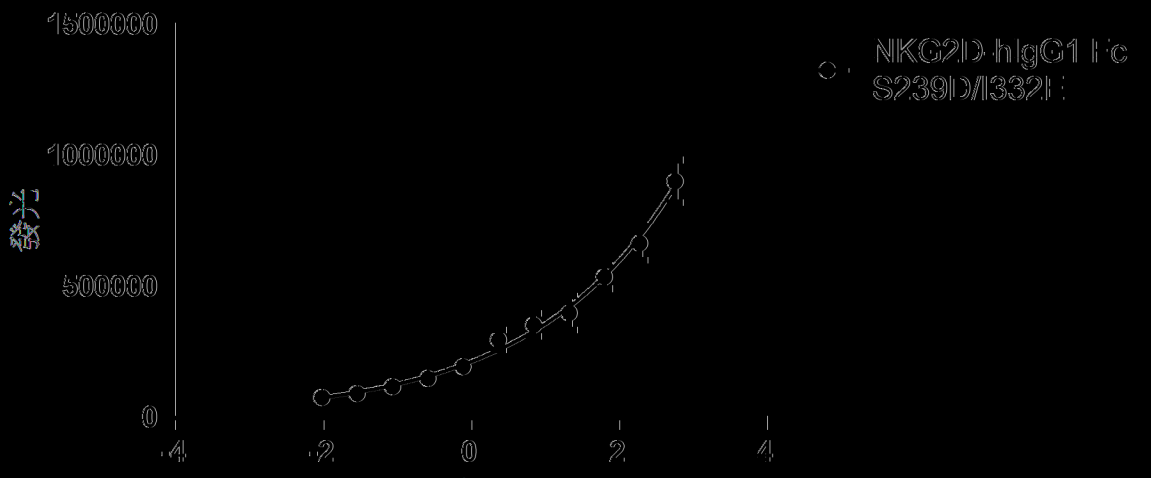
【請求項78】

如請求項77之方法，其中該疾病或病症為肝纖維化。

[(發明圖式)]


PDGFRb ELISA
500000
400000
300000
200000
100000
0
-4
-2
0
2
α PDGFRb 1 S239D/I332E
對數濃度(μg/ml)

[(圖1A)]


ULBP1 ELISA
1500000
1000000
500000
0
-4
-2
0
2
4
NKG2D-hIgG1 Fc S239D/I332E
對數濃度(μg/ml)

[(圖1B)]

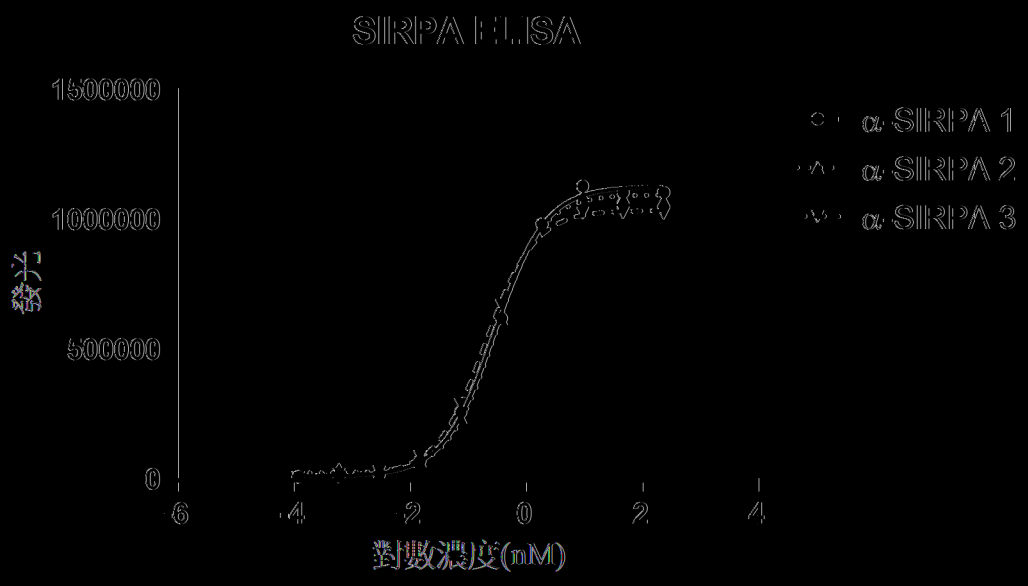

SIRPA ELISA
1500000
1000000
500000
0
-6
-4
-2
0
2
4
對數濃度(nM)
α-SIRPA 1
α-SIRPA 2
α-SIRPA 3

圖1C

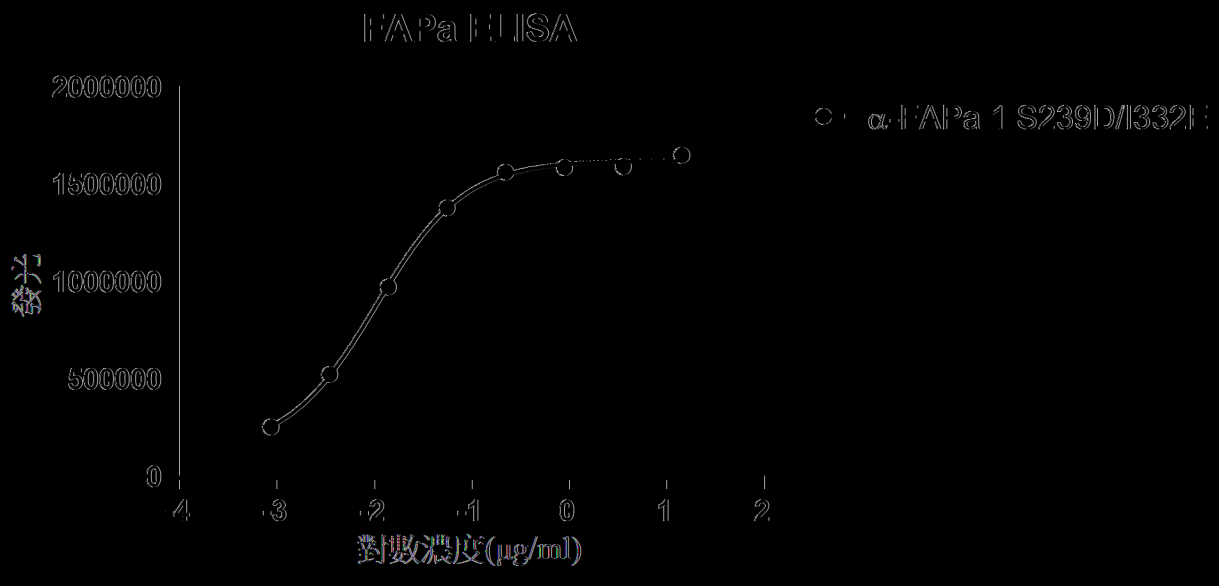

FAPa ELISA
2000000
1500000
1000000
500000
0
-4
-3
-2
-1
0
1
2
對數濃度(μg/ml)
α-FAPa 1 S239D/I332E

圖1D

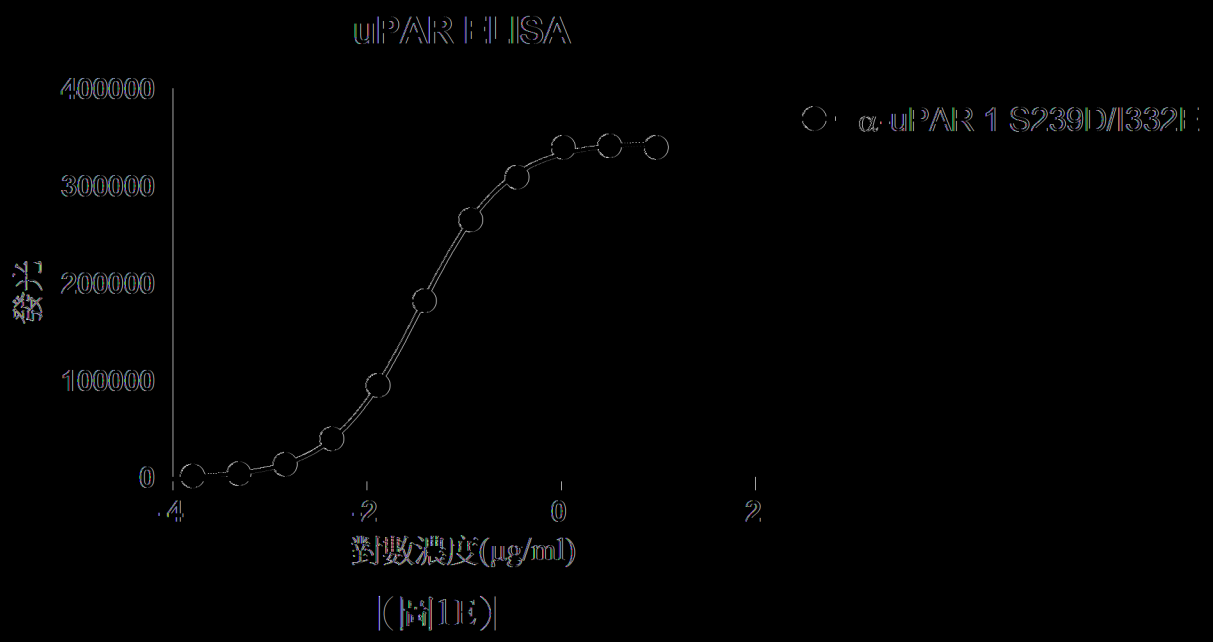

uPAR ELISA
400000
300000
200000
100000
0
-4
-2
0
2
對數濃度(μg/ml)
α-uPAR 1 S239D/I332E

圖1E

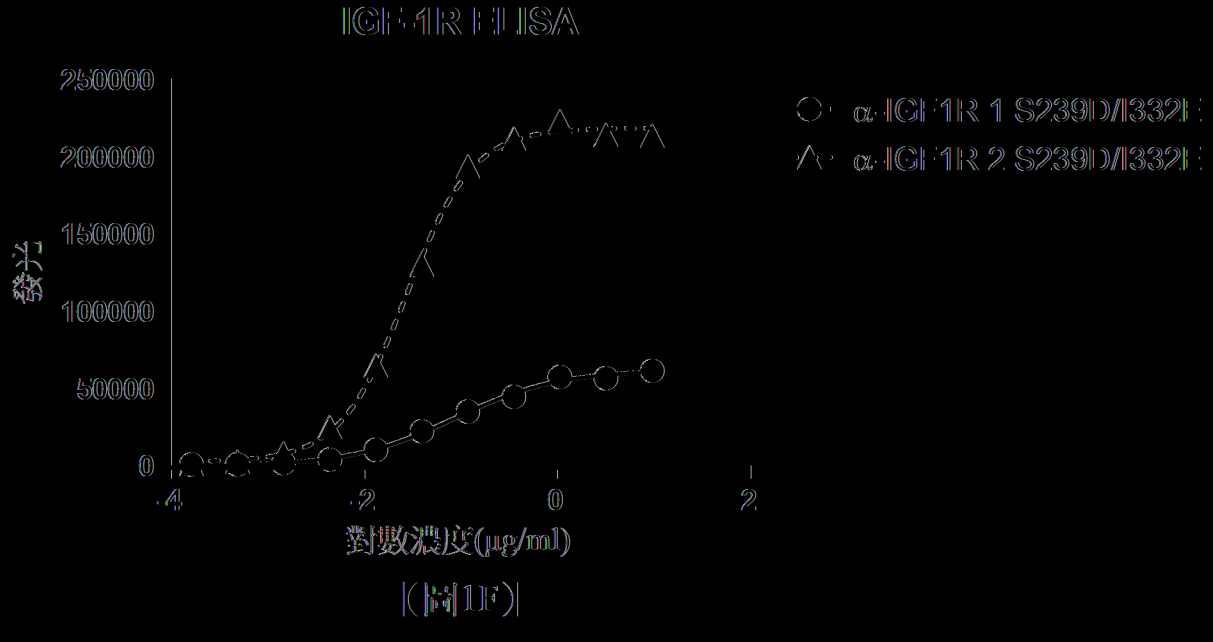

IGF-1R ELISA
250000
200000
150000
100000
50000
0
-4
-2
0
2
對數濃度(μg/ml)
α-IGF-1R 1 S239D/I332E
α-IGF-1R 2 S239D/I332E

圖1F

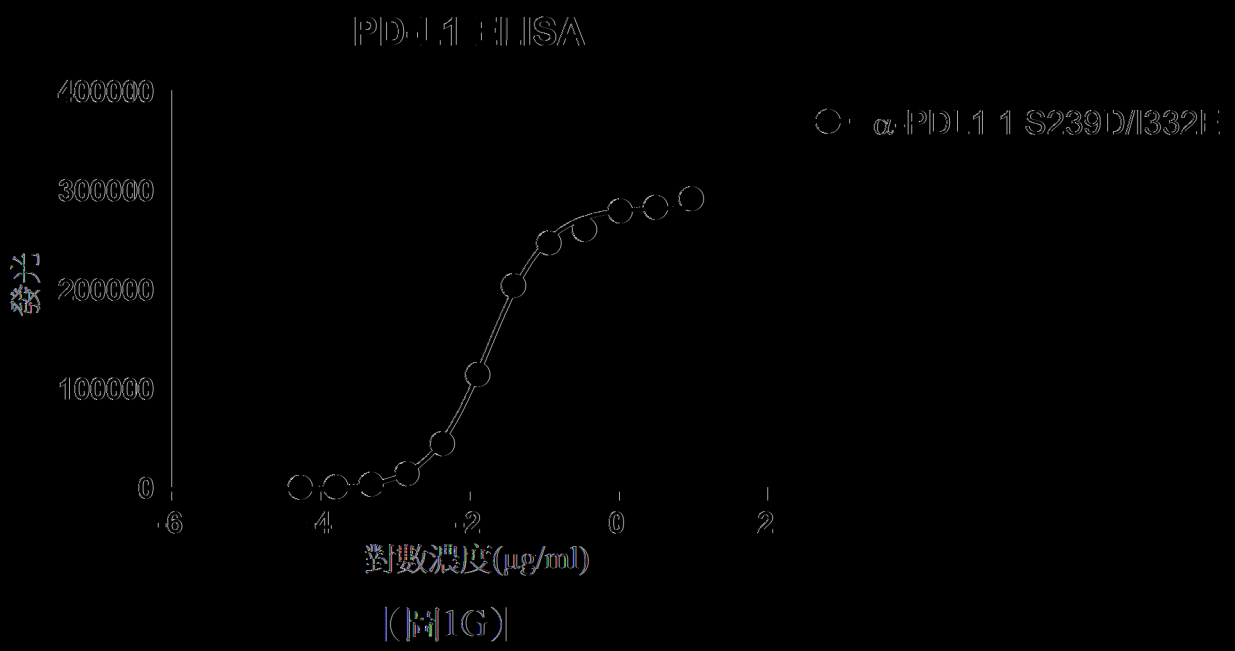

PD-L1 ELISA
α-PD-L1 1 S239D/I332E
吸光度
4000000
3000000
2000000
1000000
0
-6
-4
-2
0
2
對數濃度(μg/ml)

圖1G

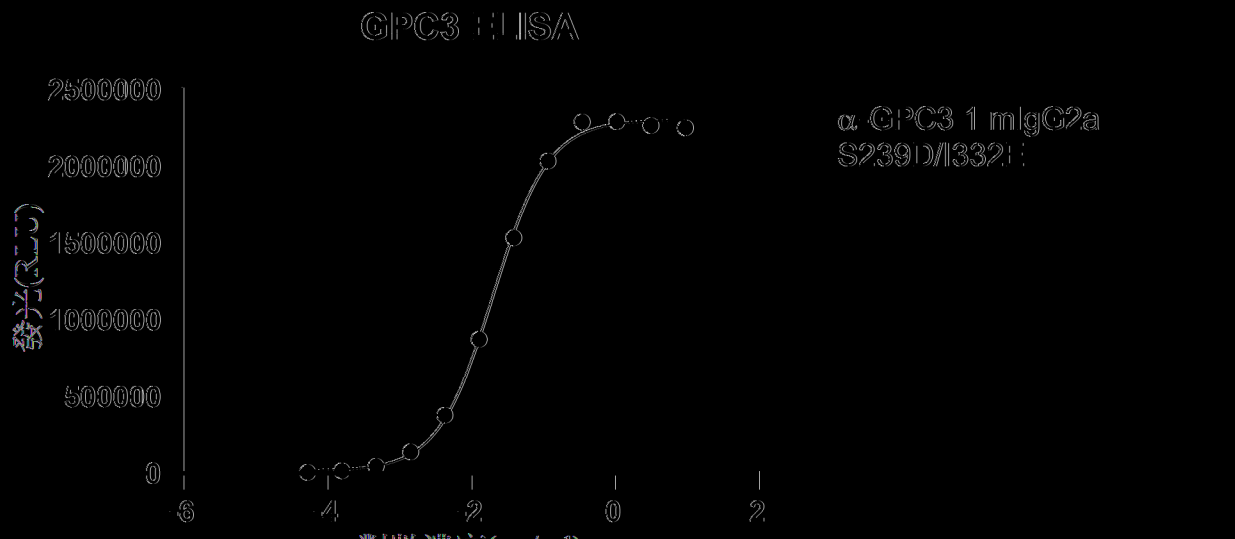

GPC3 ELISA
α-GPC3 1 mIgG2a
S239D/I332E
吸光度(OD)
2500000
2000000
1500000
1000000
500000
0
-6
-4
-2
0
2
對數濃度(μg/ml)

圖1H

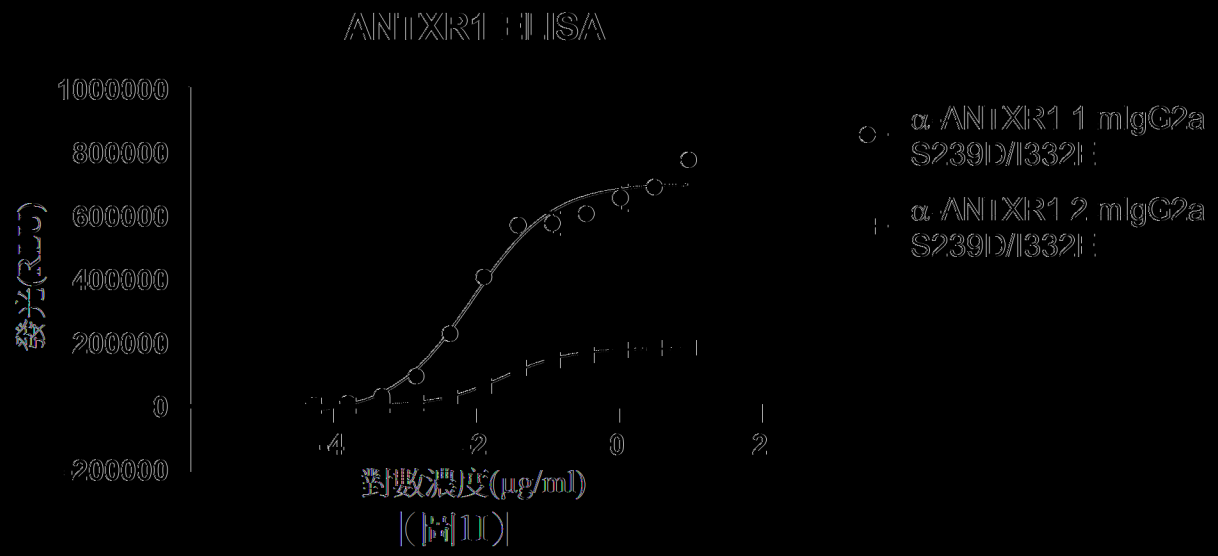

ANTXR1 ELISA
1000000
800000
600000
400000
200000
0
200000
發光(RLU)
-4
-2
0
2
對數濃度(μg/ml)
α ANTXR1 1 mIgG2a S239D/I332E
α ANTXR1 2 mIgG2a S239D/I332E

圖1C

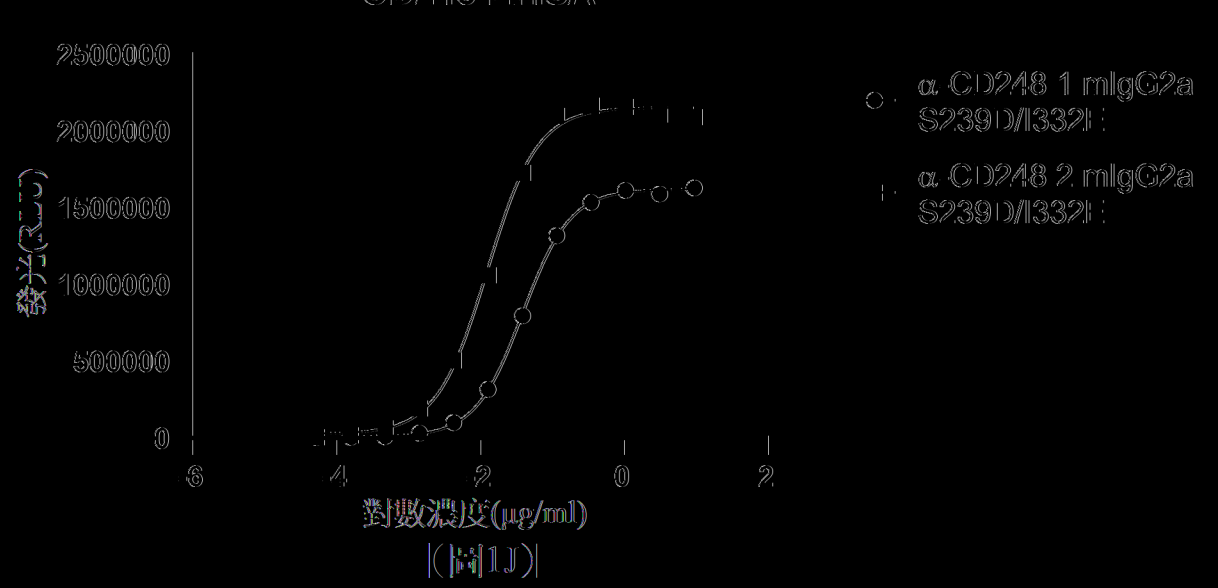

CD248 ELISA
2500000
2000000
1500000
1000000
500000
0
發光(RLU)
-6
-4
-2
0
2
對數濃度(μg/ml)
α CD248 1 mIgG2a S239D/I332E
α CD248 2 mIgG2a S239D/I332E

圖1J

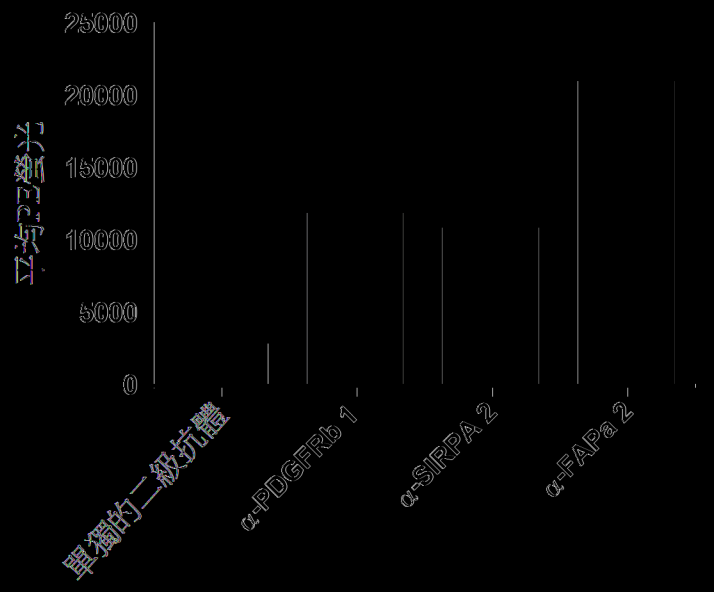

25000
20000
15000
10000
5000
0
螢光強度
單獨的二級抗體
α-PDGFRb 1
α-SIRPA 2
α-FAPa 2

圖2A

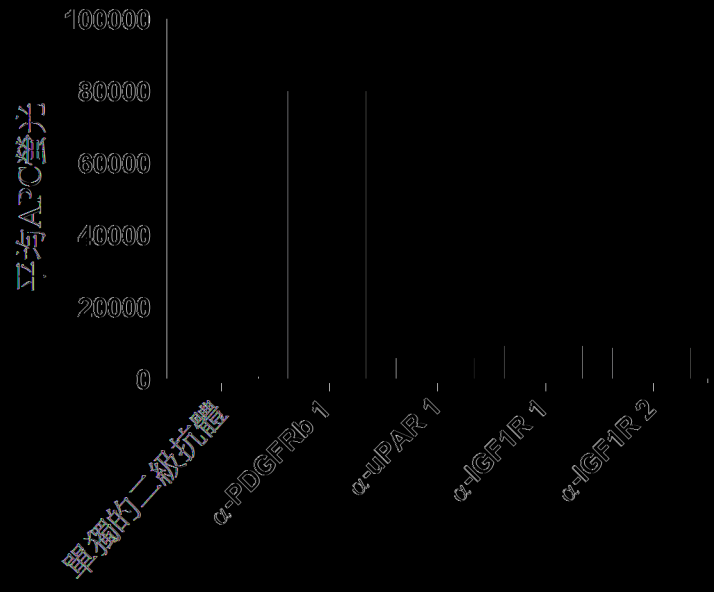

100000
80000
60000
40000
20000
0
螢光APC強度
單獨的二級抗體
α-PDGFRb 1
α-uPAR 1
α-IGF1R 1
α-IGF1R 2

圖2B

150000
100000
50000
0
單獨的二級抗體
α-PDGFRb 1
α-PDL1 1

圖2C

1500
1000
500
0
單獨的二級抗體
NKG2D-hIgG1 Fc

圖2D

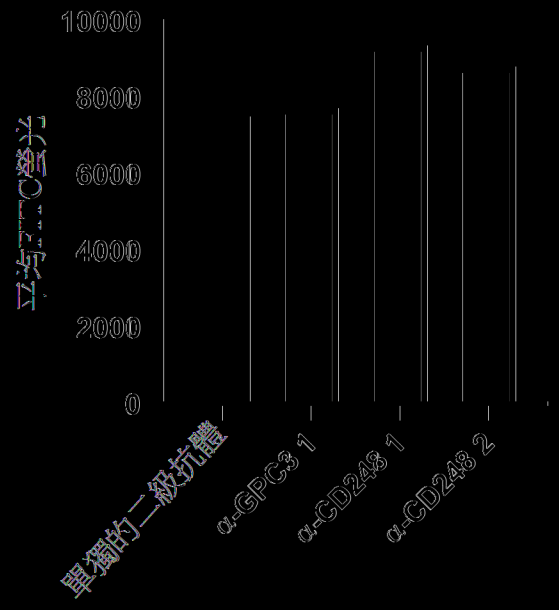

10000
8000
6000
4000
2000
0
單獨的一級抗體
α-GPC3 1
α-CD248 1
α-CD248 2

圖2E

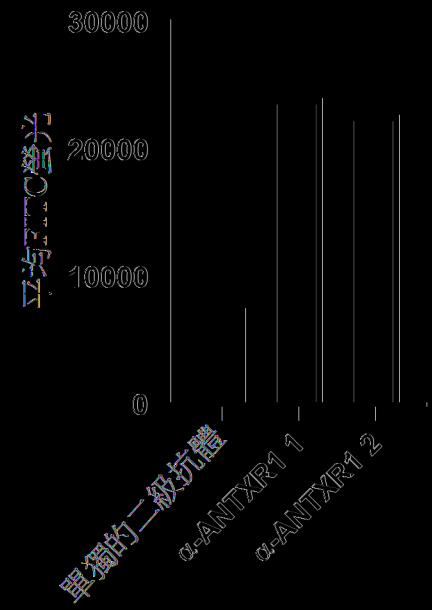

30000
20000
10000
0
單獨的一級抗體
α-ANTXR1 1
α-ANTXR1 2

圖2F

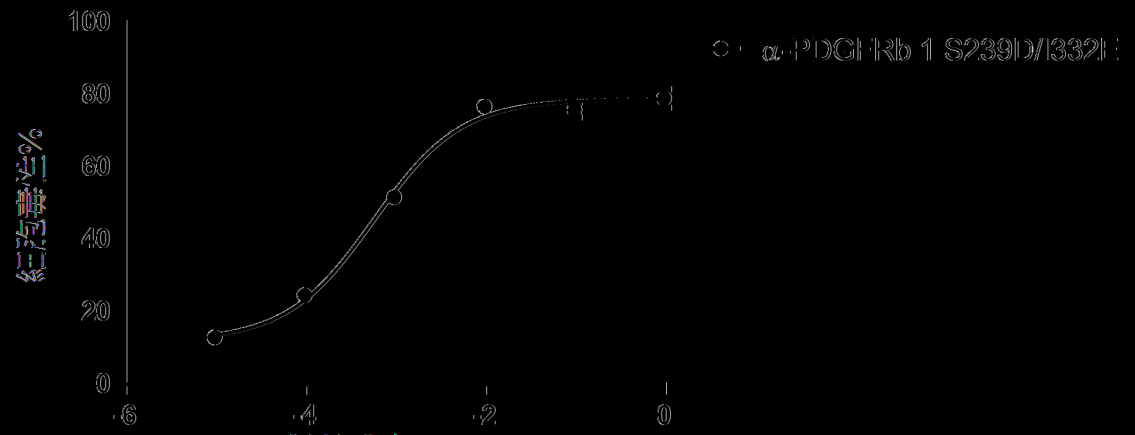

100
80
60
40
20
0
-6
-4
-2
0
α-PDGFRb 1 S239D/I332E
對數濃度(μg/ml)

圖3A

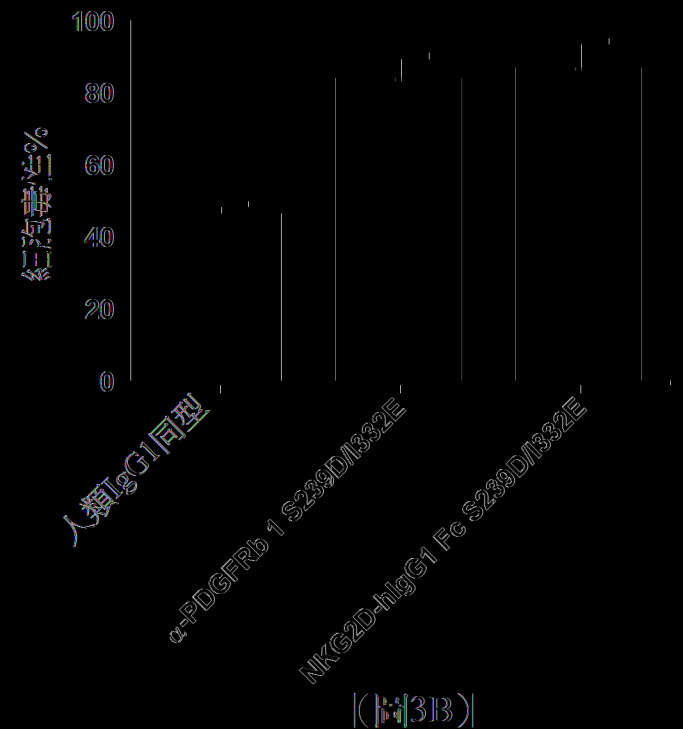

100
80
60
40
20
0
人類IgG1同型
α-PDGFRb 1 S239D/I332E
NKG2D-hIgG1 Fc S239D/I332E

圖3B

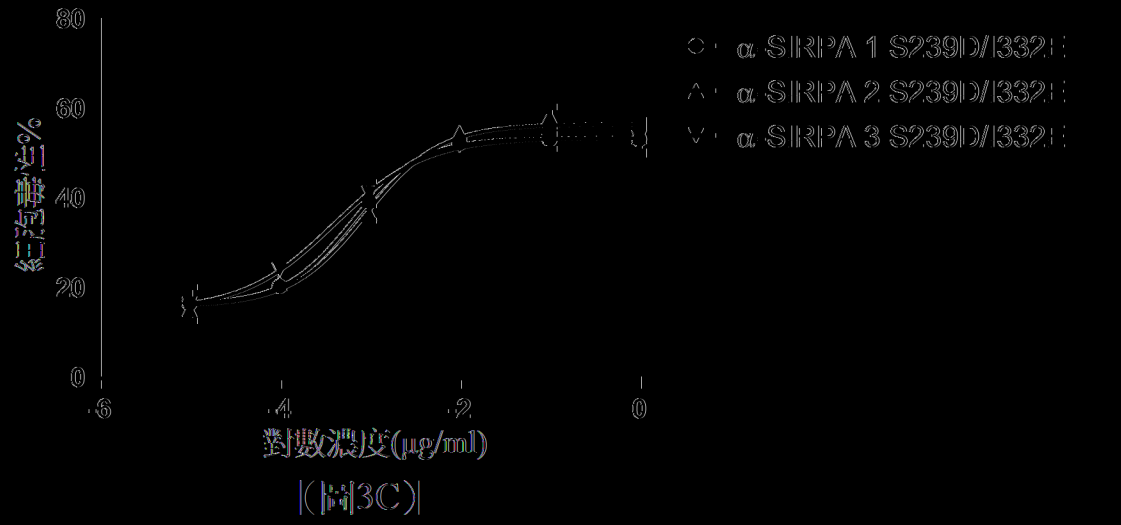

80
60
40
20
0
-6
-4
-2
0
對數濃度(μg/ml)
α-SIRPA 1 S239D/I332E
α-SIRPA 2 S239D/I332E
α-SIRPA 3 S239D/I332E

圖3C

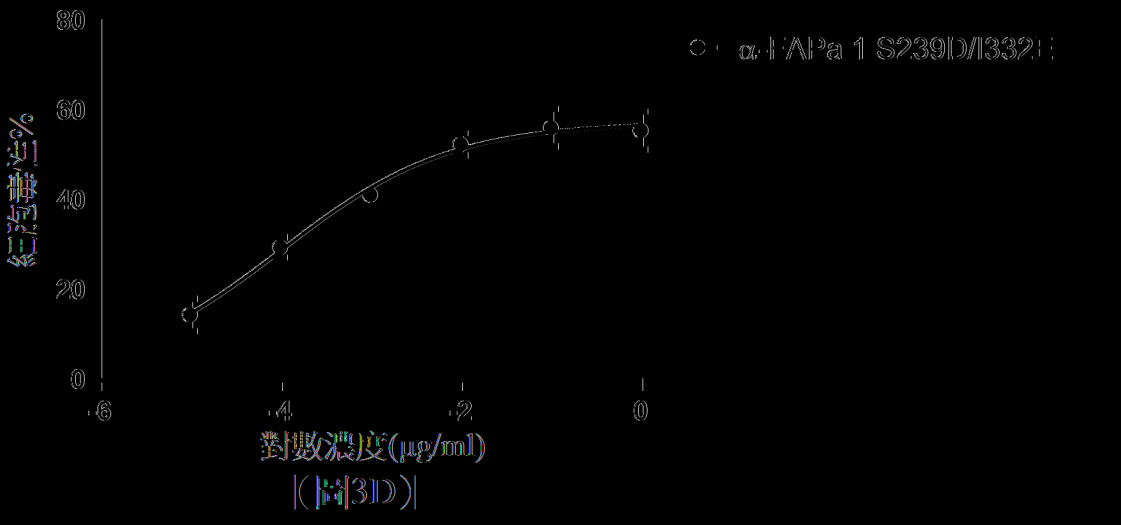

80
60
40
20
0
-6
-4
-2
0
對數濃度(μg/ml)
α-FAPa 1 S239D/I332E

圖3D

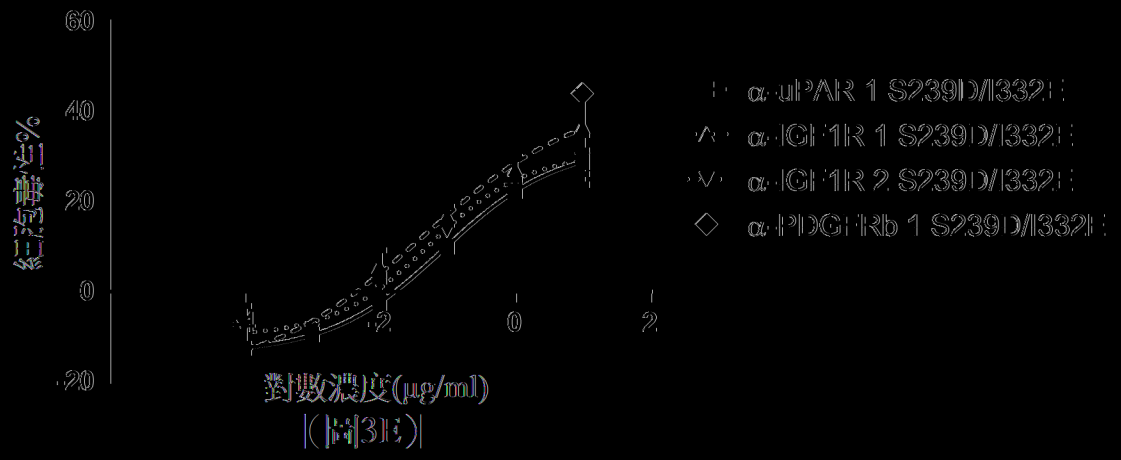

60
40
20
0
-20
-4
-2
0
2
對數濃度(μg/ml)
α-uPAR 1 S239D/I332E
α-IGF1R 1 S239D/I332E
α-IGF1R 2 S239D/I332E
α-PDGFRb 1 S239D/I332E

圖3E

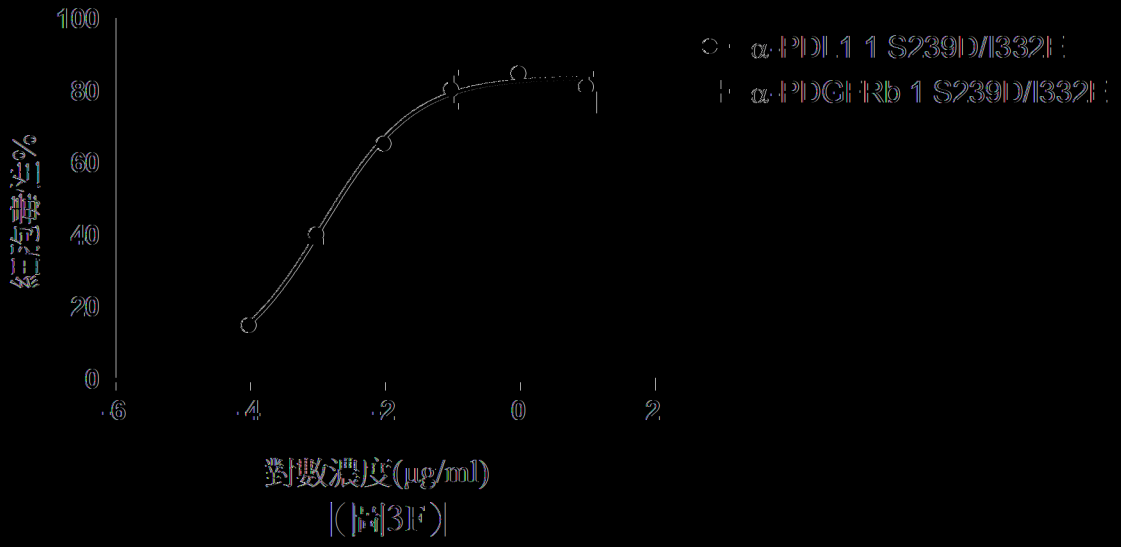

100
80
60
40
20
0
-6
-4
-2
0
2
抗體結合率(%)
抗體濃度(μg/ml)
α-PDL1 1 S239D/I332E
α-PDGFRb 1 S239D/I332E

圖3F

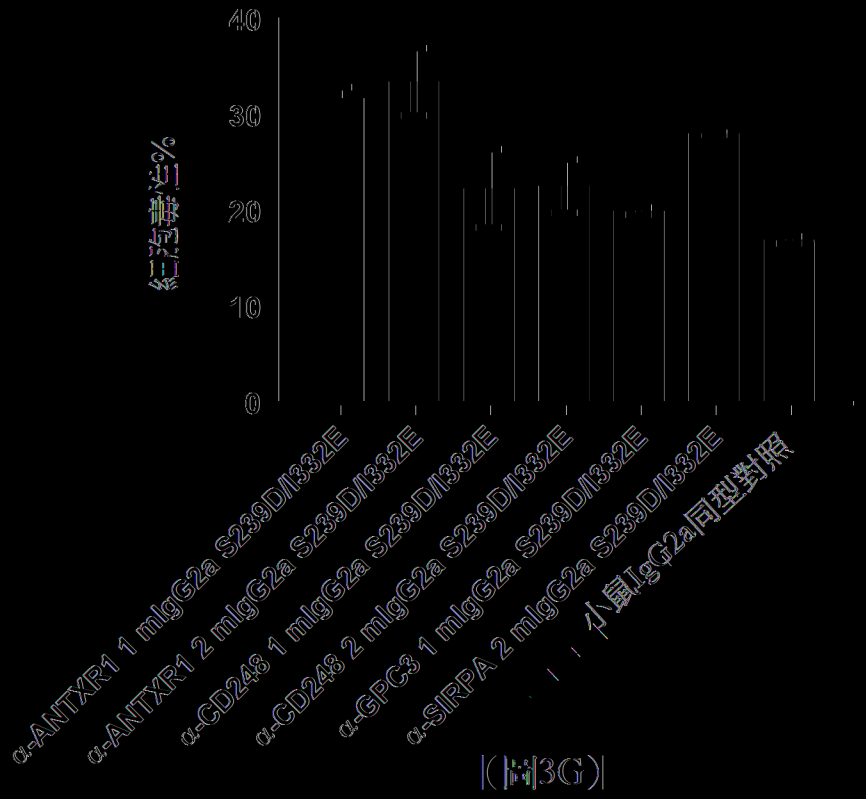

40
30
20
10
0
抗體結合率(%)
α-ANTXR1 1 mIgG2a S239D/I332E
α-ANTXR1 2 mIgG2a S239D/I332E
α-CD248 1 mIgG2a S239D/I332E
α-CD248 2 mIgG2a S239D/I332E
α-GPC3 1 mIgG2a S239D/I332E
α-SIRPA 2 mIgG2a S239D/I332E
小鼠IgG2a同型對照

圖3G

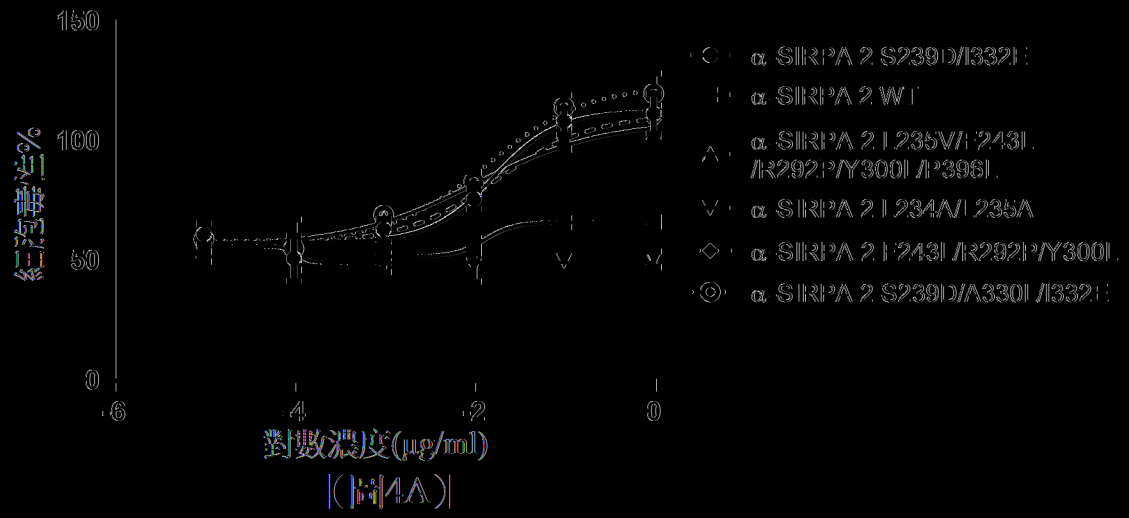

150
100
50
0
-6
-4
-2
0
對數濃度(μg/ml)
α-SIRPA-2-S239D/I332E
α-SIRPA-2-WT
α-SIRPA-2-I235V/F243L/R292P/Y300L/P396L
α-SIRPA-2-I234A/I235A
α-SIRPA-2-F243L/R292P/Y300L
α-SIRPA-2-S239D/A330L/I332E

圖4A

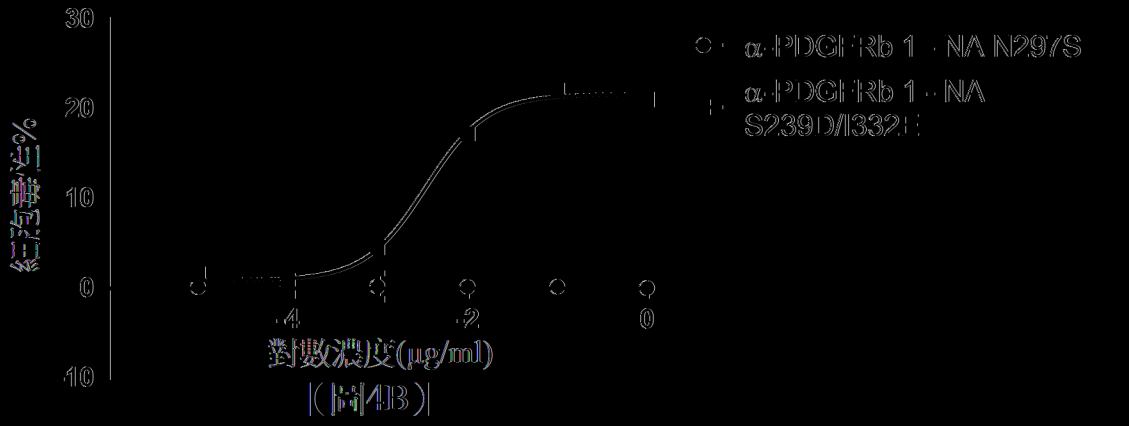
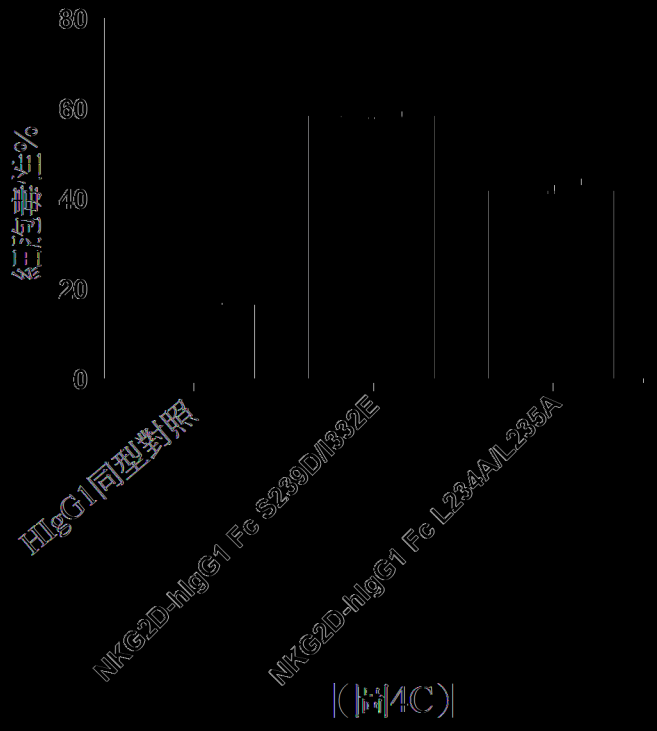

30
20
10
0
-10
-4
-2
0
對數濃度(μg/ml)
α-PDGFRb-1-NA N297S
α-PDGFRb-1-NA S239D/I332E

圖4B


80
60
40
20
0
IgG1同型對照
NKG2D-hIgG1 Fc S239D/I332E
NKG2D-hIgG1 Fc L234A/L235A

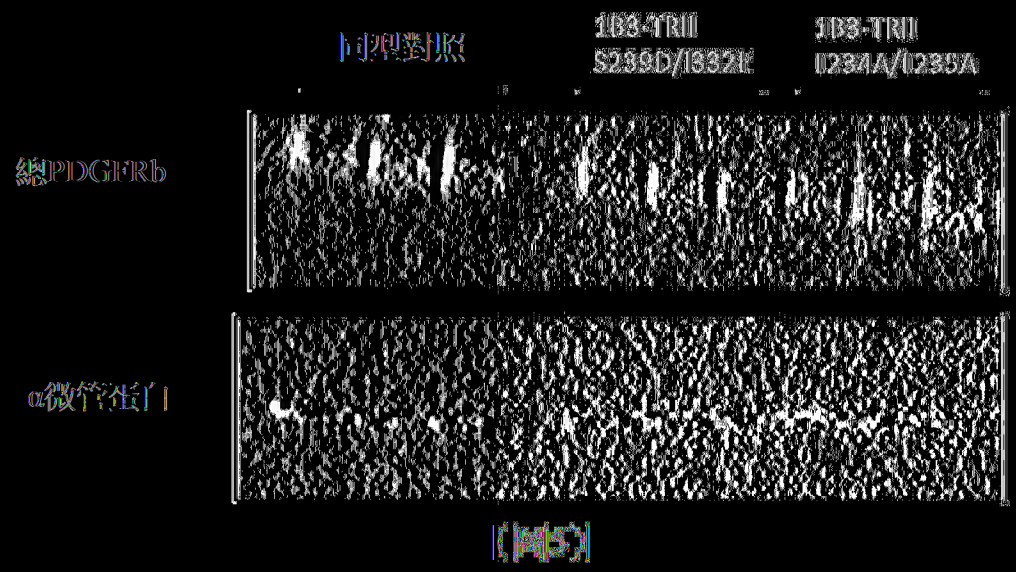

同型對照
1B3-TRII S239D/I332E
1B3-TRII L234A/L235A
綠PDGFRb
α微管蛋白

圖5

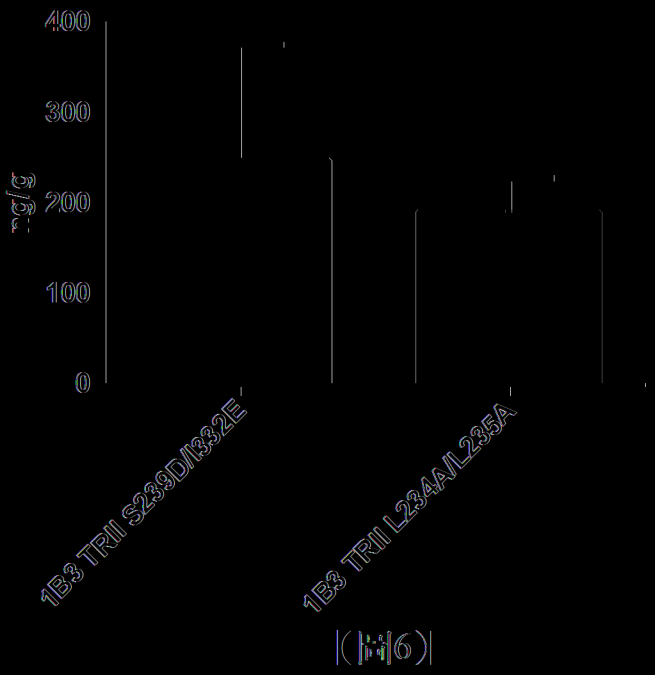
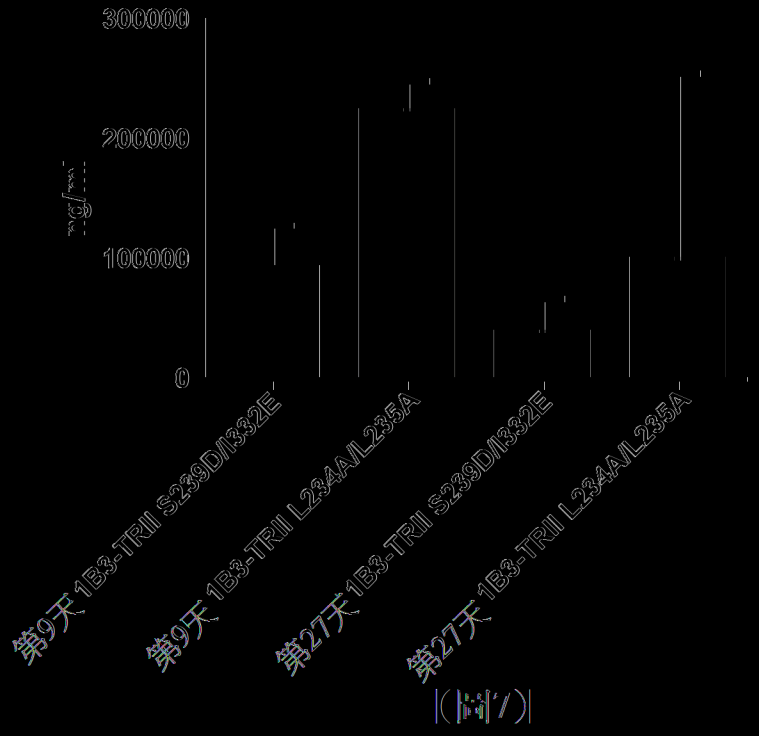

400
300
200
100
0
1B3 TRII S239D/I332E
1B3 TRII L234A/L235A

圖6


300000
200000
100000
0
第9天 1B3-TRII S239D/I332E
第9天 1B3-TRII L234A/L235A
第27天 1B3-TRII S239D/I332E
第27天 1B3-TRII L234A/L235A

|(|圖7)|

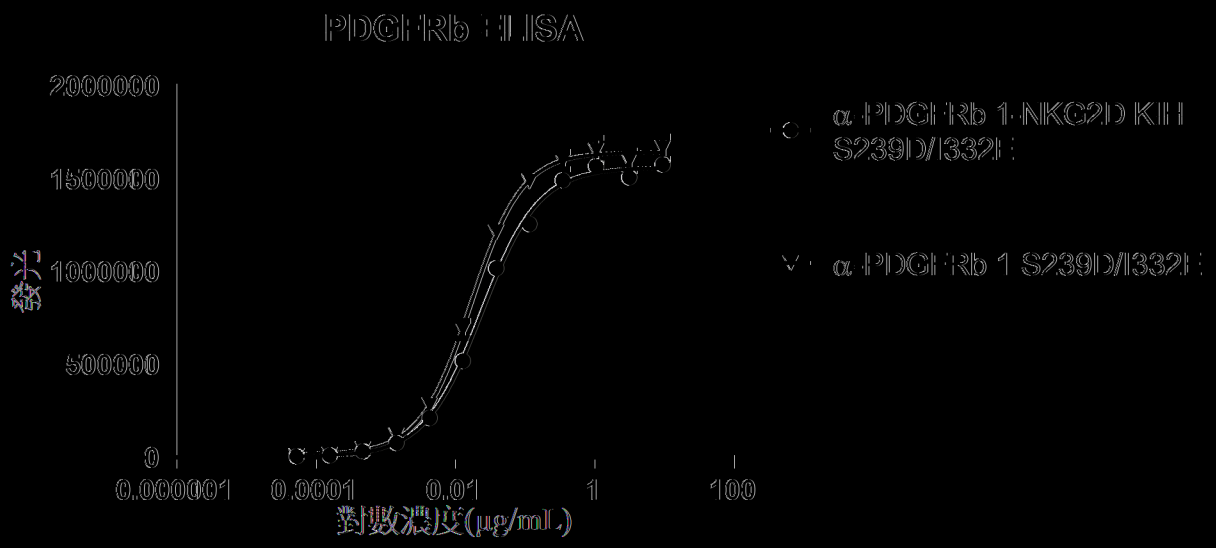

PDGFRb ELISA
2000000
1500000
1000000
500000
0
0.000001
0.0001
0.01
1
100
對數濃度(μg/mL)
α-PDGFRb 1-NKG2D KIH S239D/I332E
α-PDGFRb 1 S239D/I332E

圖8A

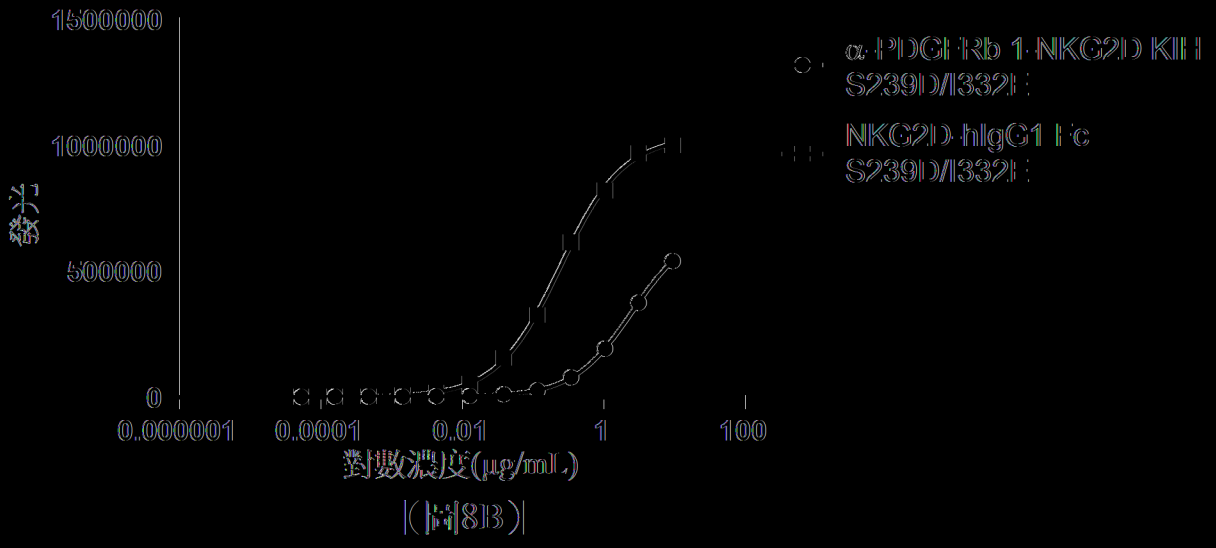
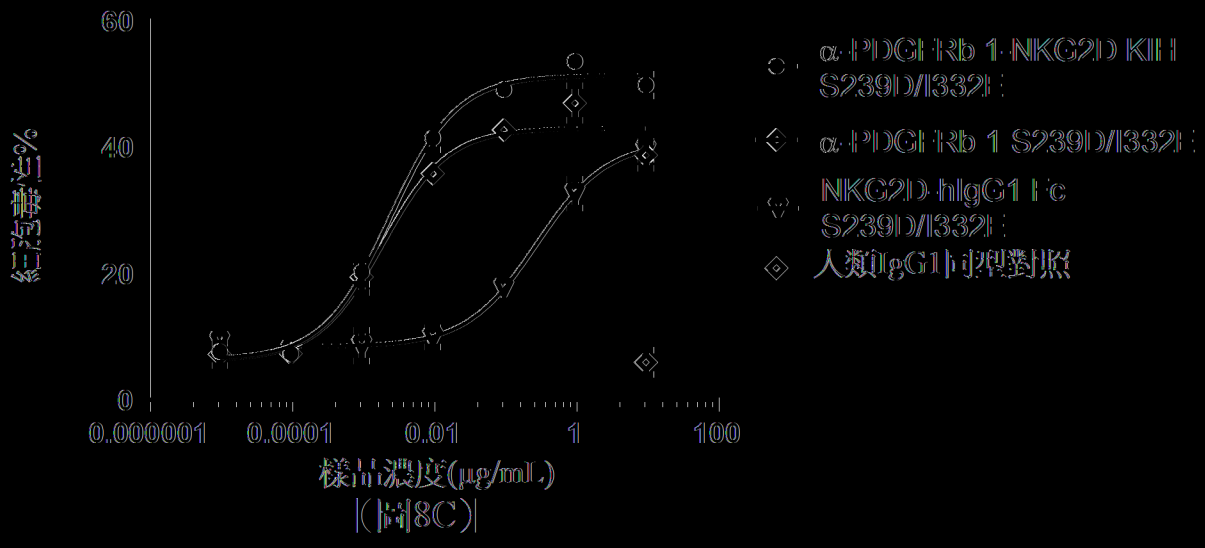
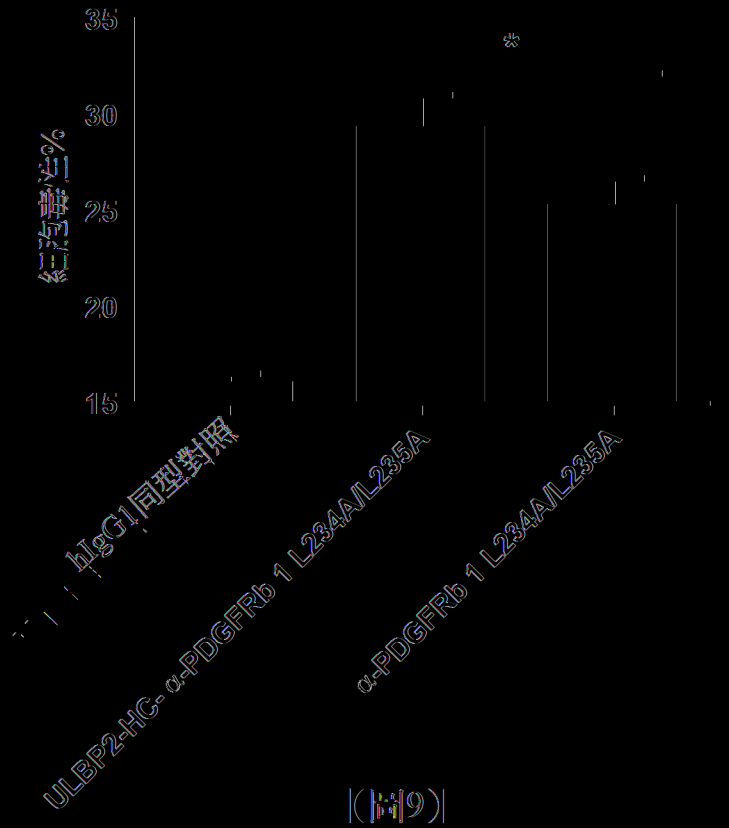

MICA ELISA
1500000
1000000
500000
0
0.000001
0.0001
0.01
1
100
對數濃度(μg/mL)
α-PDGFRb 1-NKG2D KIH S239D/I332E
NKG2D-hIgG1 Fc S239D/I332E

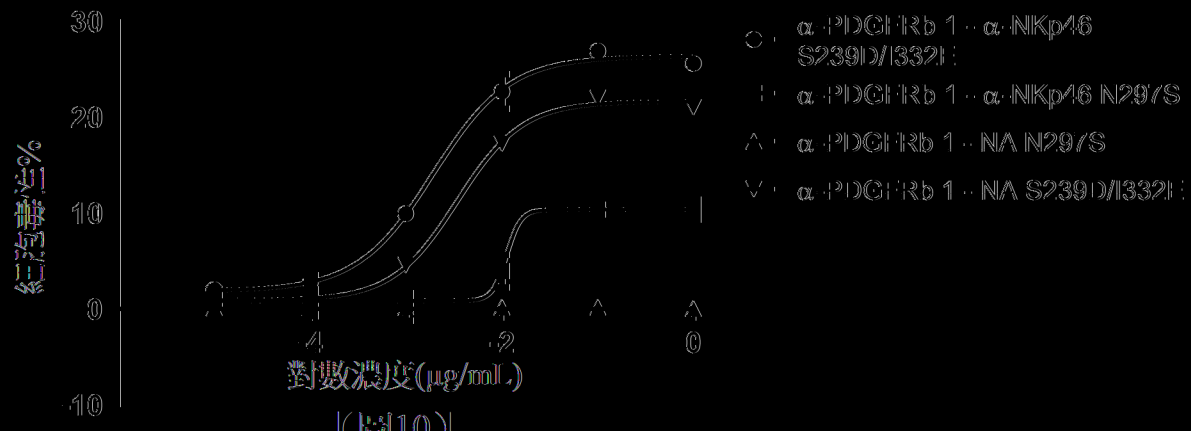
圖8B


60
40
20
0
0.000001
0.0001
0.01
1
100
細胞毒殺活性%
樣品濃度(μg/mL)
α-PDGFRb 1-NKG2D KIH S239D/I332E
α-PDGFRb 1 S239D/I332E
NKG2D-hIgG1 Fc S239D/I332E
人類IgG1同型對照

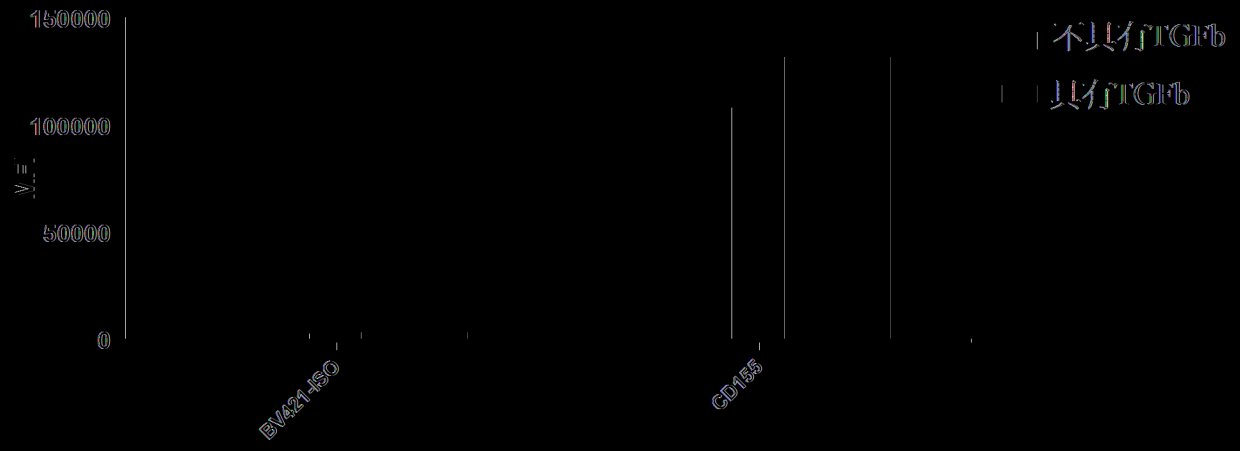
|(圖8C)|


35
30
25
20
15
細胞毒殺活性%
hIgG1同型對照
ULBP2-HC-α-PDGFRb 1 L234A/L235A
α-PDGFRb 1 L234A/L235A

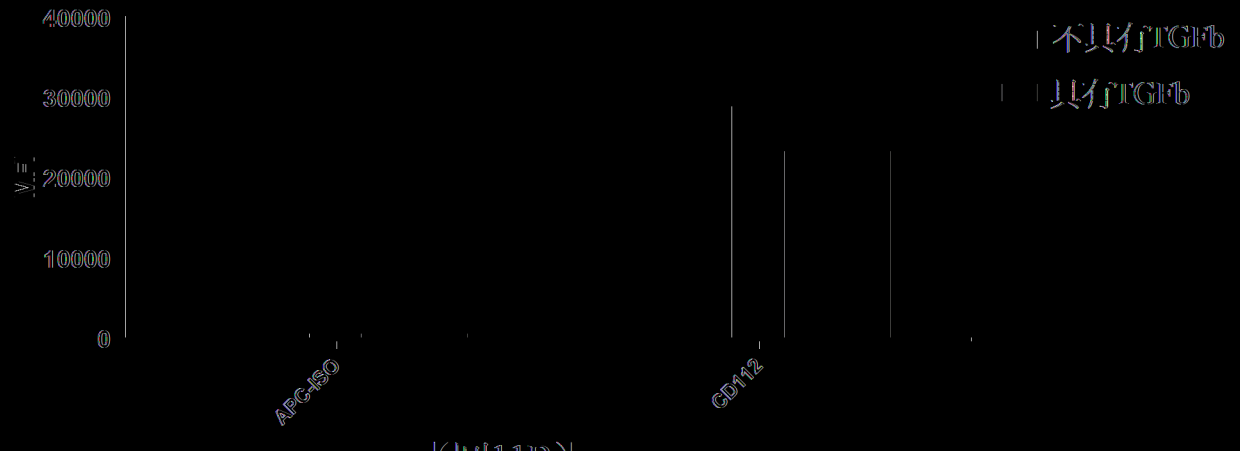
|(圖9)|



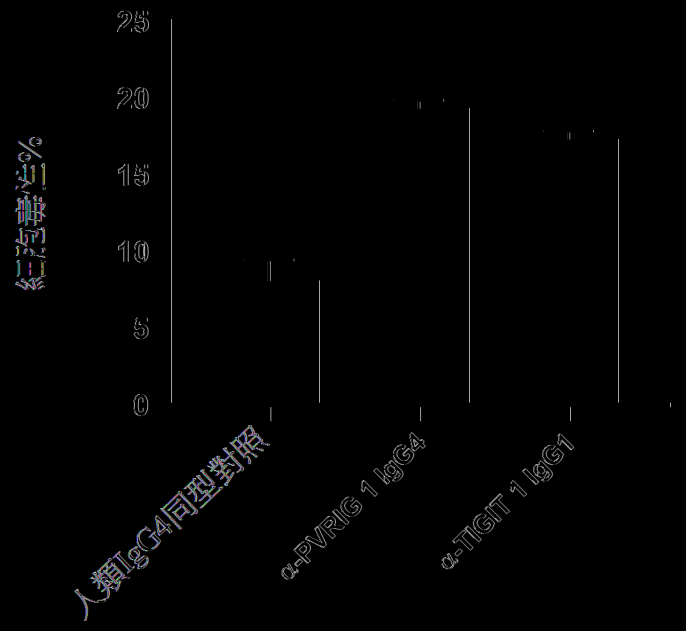
|(圖10)|



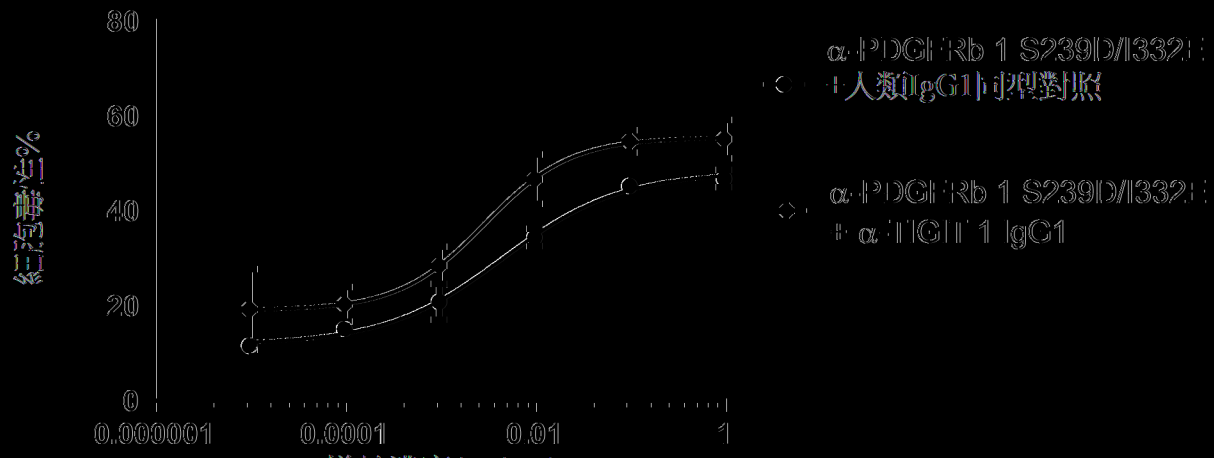
|(圖11A)|



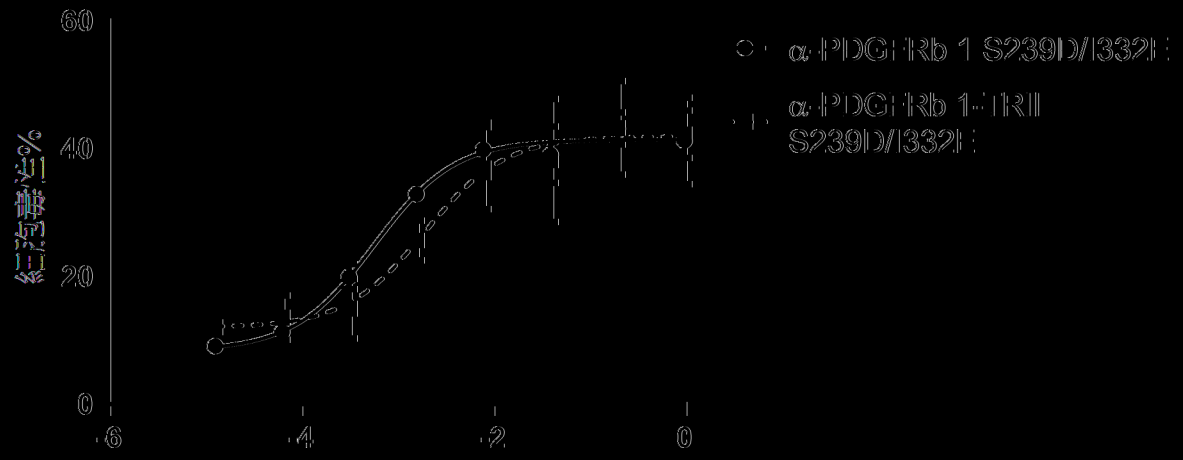
|(圖11B)|


25
20
15
10
5
0
殺傷比例%
人類IgG4同型對照
α-PVRIG 1 IgG4
α-TIGIT 1 IgG1

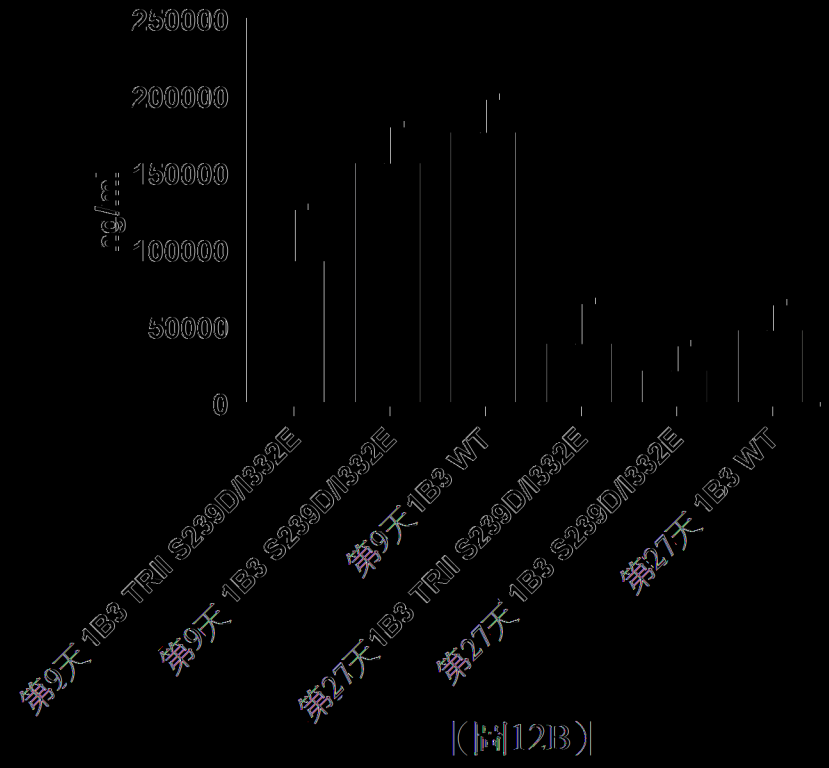
|(圖11C)|


80
60
40
20
0
殺傷比例%
0.000001
0.0001
0.01
1
樣品濃度(μg/mL)
α-PDGFRb 1 S239D/I332E
+人類IgG1同型對照
α-PDGFRb 1 S239D/I332E
+α-TIGIT 1 IgG1

|(圖11D)|


60
40
20
0
-6
-4
-2
0
α-PDGFRb 1 S239D/I332E
α-PDGFRb 1-TRII S239D/I332E
log[濃度]，μg/ml

[圖12A]


250000
200000
150000
100000
50000
0
第9天 1B3 TRII S239D/I332E
第9天 1B3 S239D/I332E
第9天 1B3 WT
第21天 1B3 TRII S239D/I332E
第21天 1B3 S239D/I332E
第21天 1B3 WT

[圖12B]

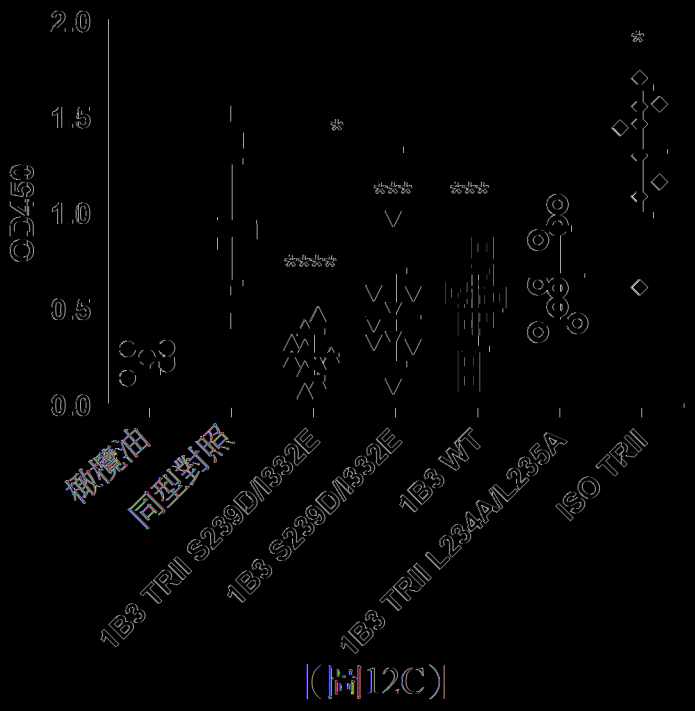


圖12C

PDGFRb ELISA

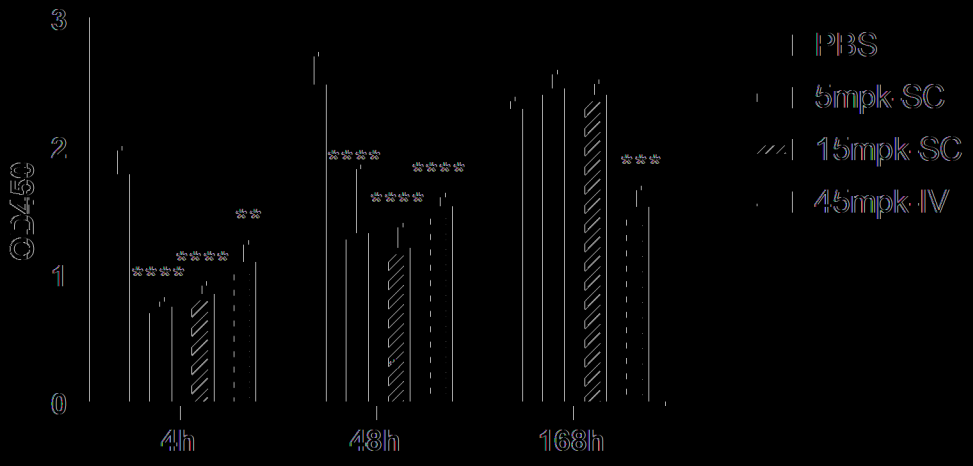
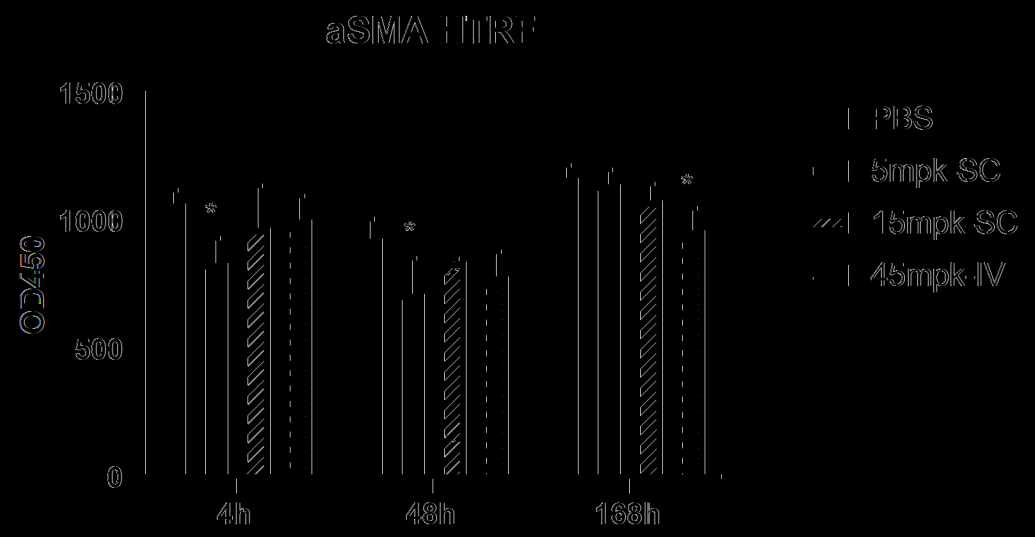
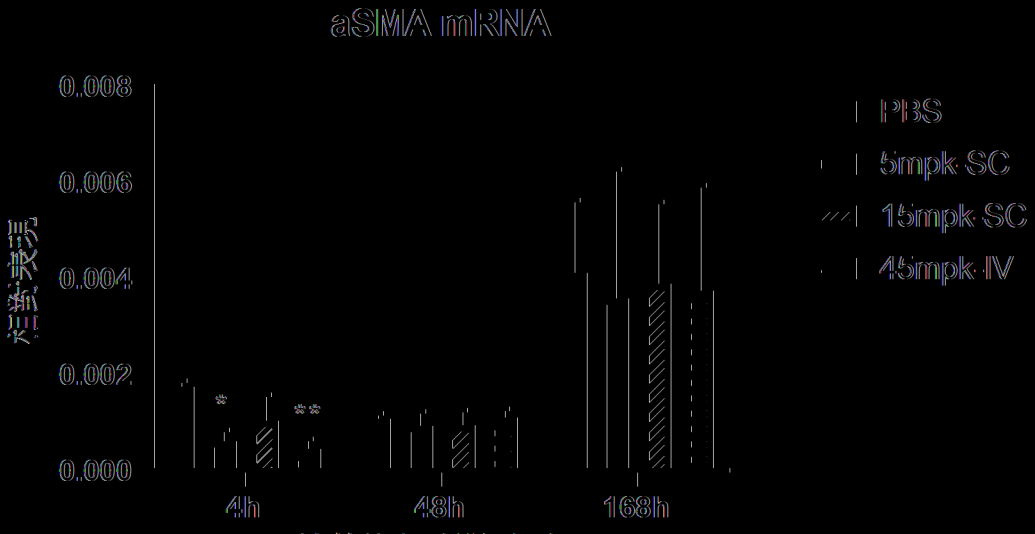


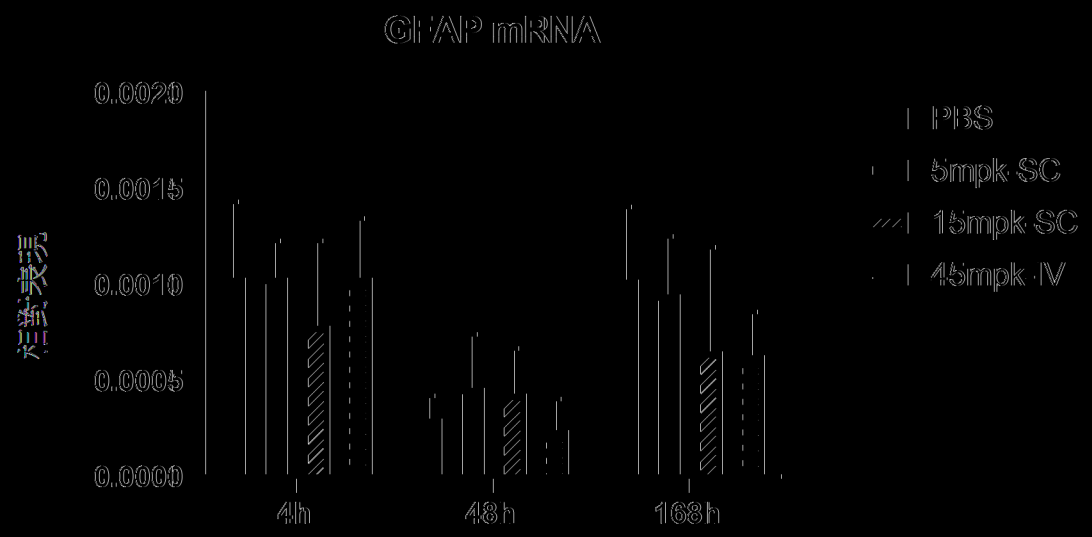
圖13A


aSMA HTRF
1500
1000
500
0
OD450
PBS
5mpk SC
15mpk SC
45mpk IV
4h
48h
168h
給藥後之時間(小時)

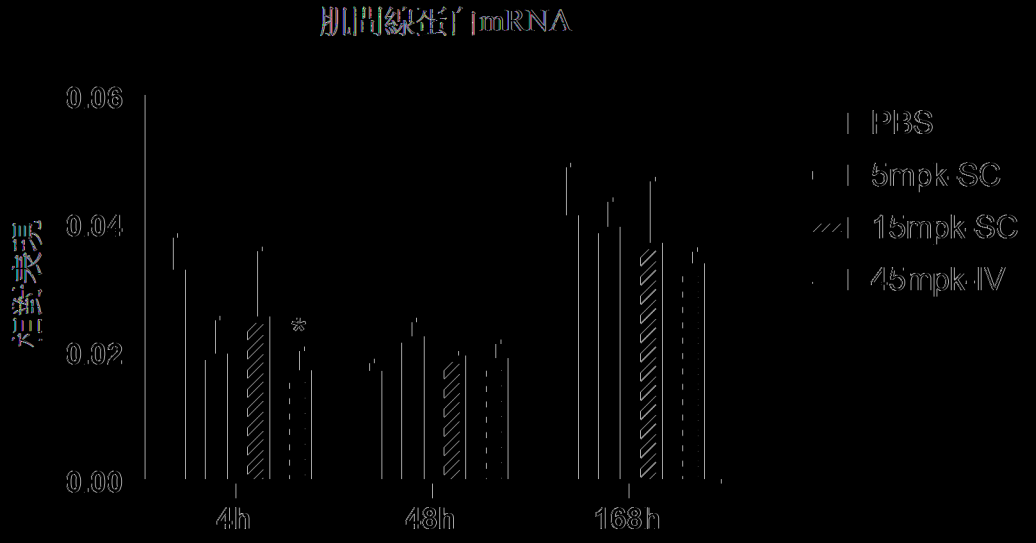
|(圖13B)|


aSMA mRNA
0.008
0.006
0.004
0.002
0.000
PBS
5mpk SC
15mpk SC
45mpk IV
4h
48h
168h
給藥後之時間(小時)

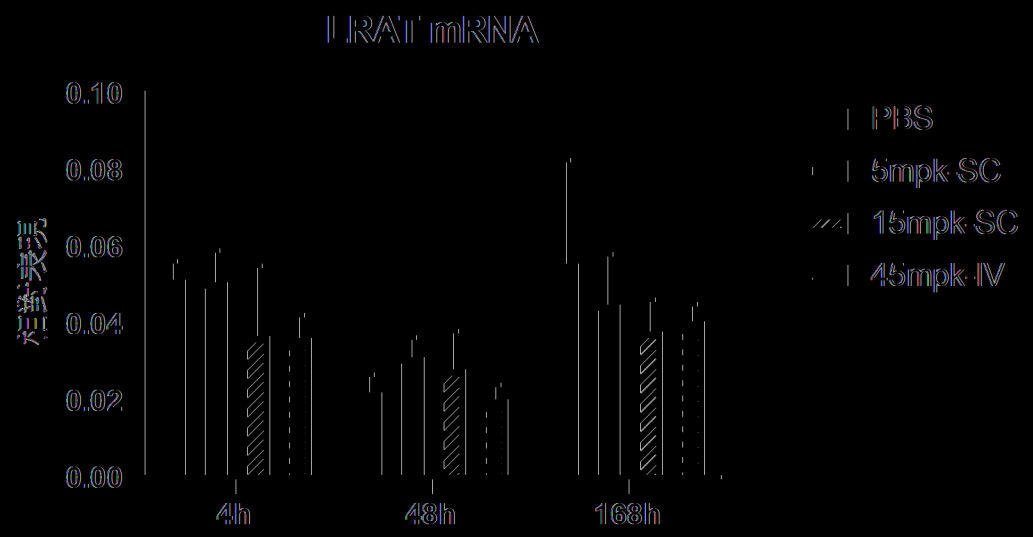
|(圖13C)|


GFAP mRNA
0.0020
0.0015
0.0010
0.0005
0.0000
4h
48h
168h
給藥後之時間(小時)
PBS
5mpk SC
15mpk SC
45mpk IV

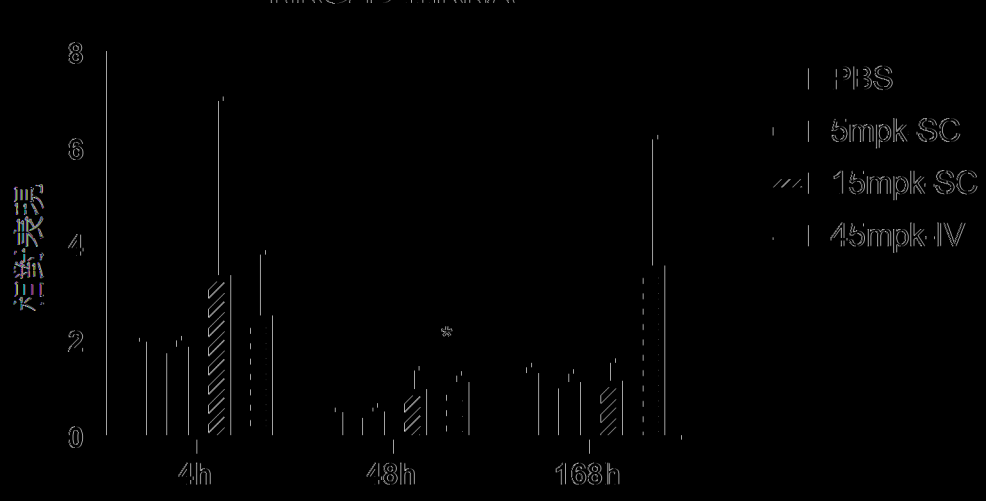
|(圖13D)|


肌間線蛋白mRNA
0.06
0.04
0.02
0.00
*
4h
48h
168h
給藥後之時間(小時)
PBS
5mpk SC
15mpk SC
45mpk IV

|(圖13E)|


RAT mRNA
0.10
0.08
0.06
0.04
0.02
0.00
4h
48h
168h
給藥後之時間(小時)
PBS
5mpk SC
15mpk SC
45mpk IV

(圖13F)


NKG2D mRNA
8
6
4
2
0
*
4h
48h
168h
給藥後之時間(小時)
PBS
5mpk SC
15mpk SC
45mpk IV

(圖14A)

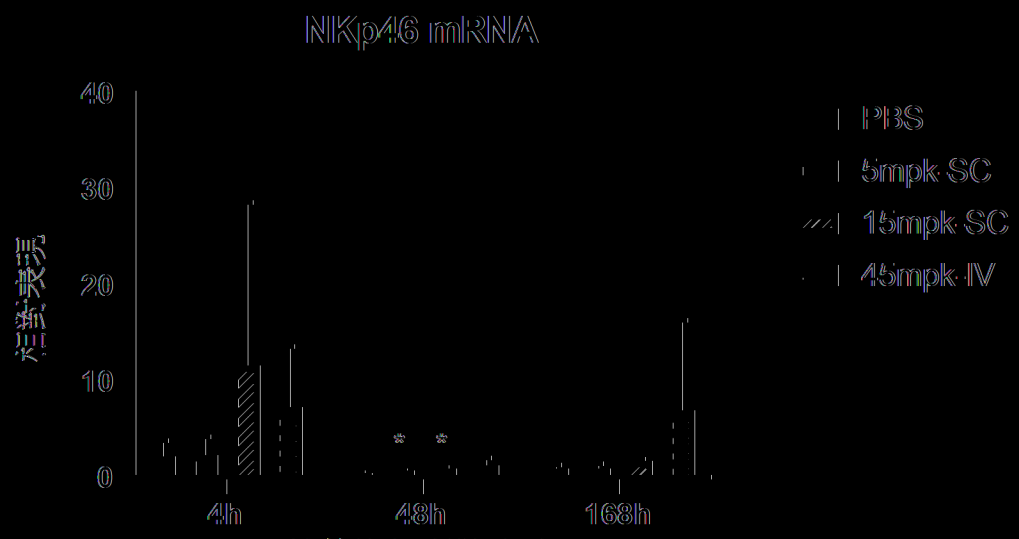

NKp46 mRNA
40
30
20
10
0
4h
48h
168h
給藥後之時間(小時)
PBS
5mpk SC
15mpk SC
45mpk IV

圖14B

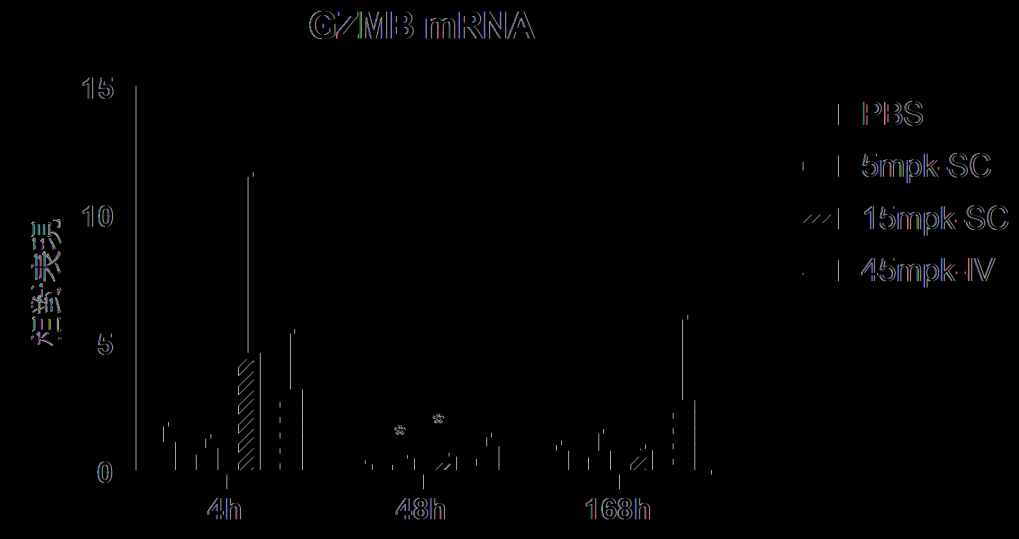

G/MB mRNA
15
10
5
0
4h
48h
168h
給藥後之時間(小時)
PBS
5mpk SC
15mpk SC
45mpk IV

圖14C

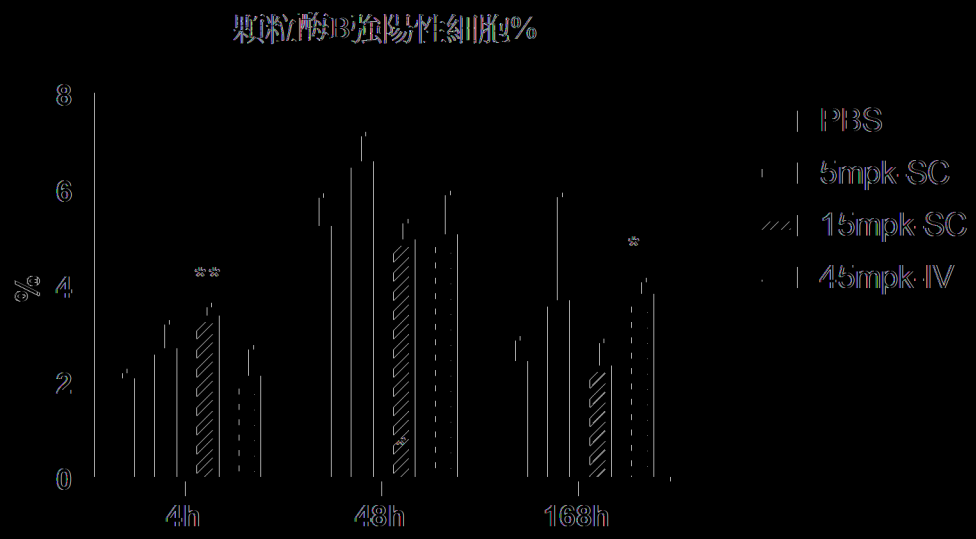

顆粒酶B陽性細胞%
%
8
6
4
2
0
**
*
4h
48h
168h
給藥後之時間(小時)
PBS
5mpk SC
15mpk SC
45mpk IV

圖14D

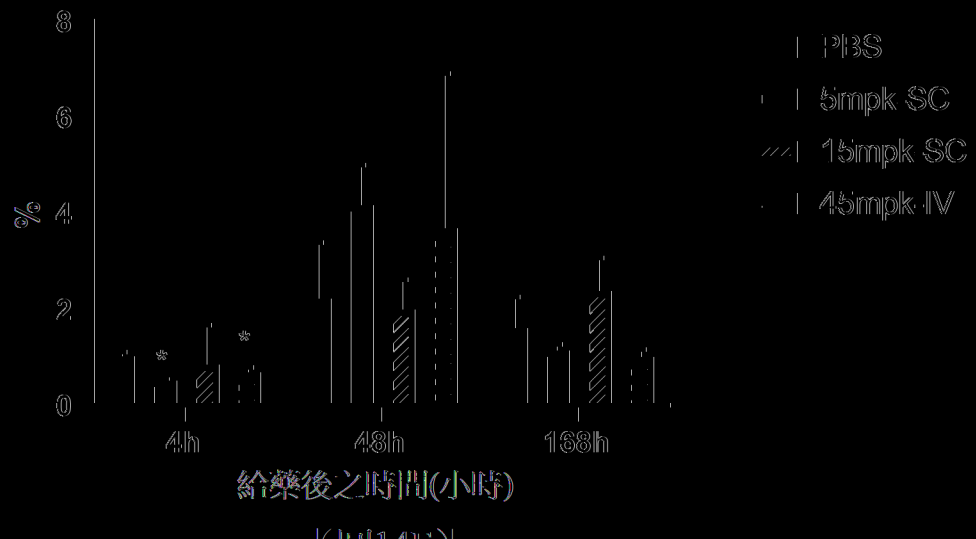

裂解凋亡蛋白酶3陽性細胞%
%
8
6
4
2
0
*
*
4h
48h
168h
給藥後之時間(小時)
PBS
5mpk SC
15mpk SC
45mpk IV

圖14E

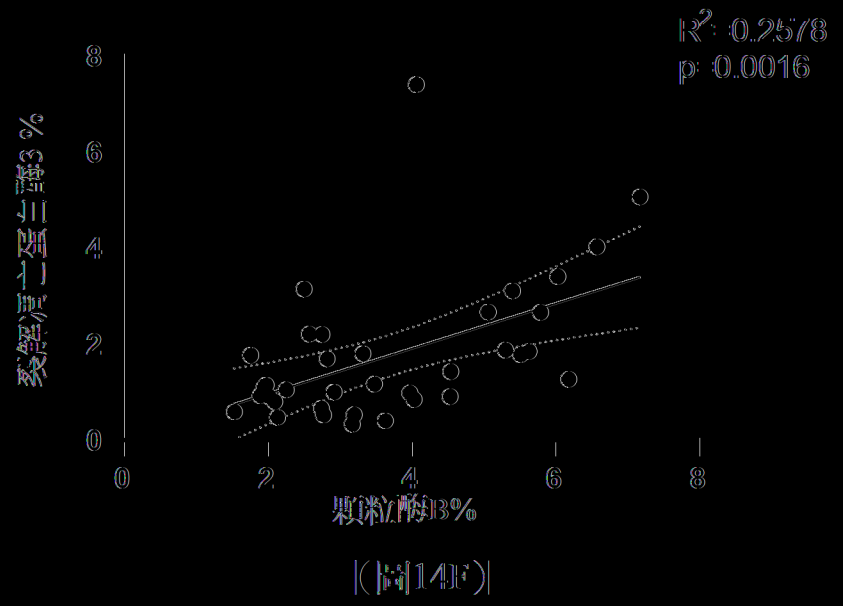


圖14F

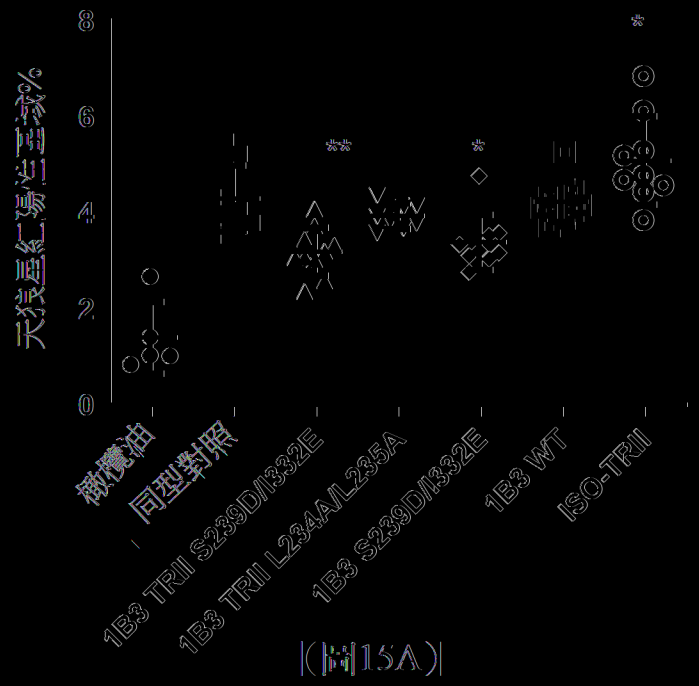
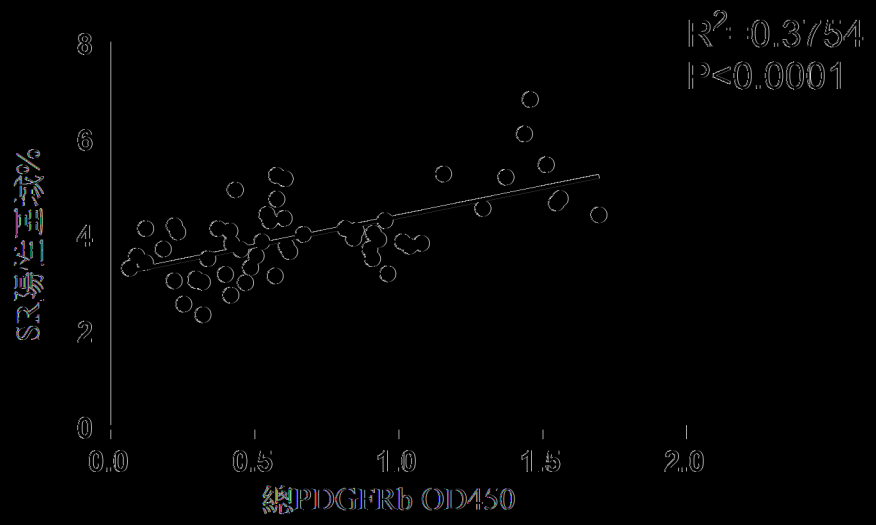
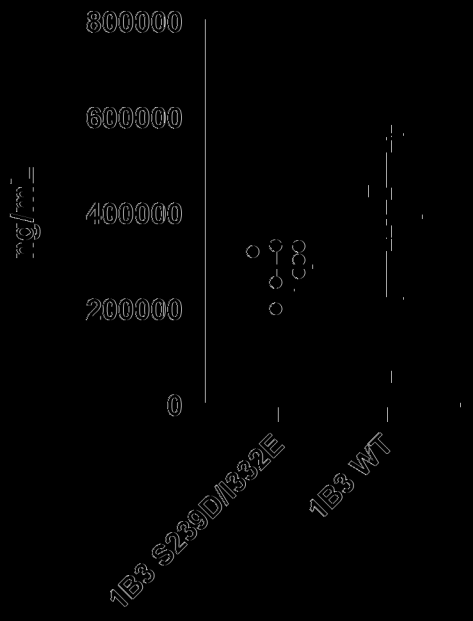

8
6
4
2
0
%
媒體油
同型對照
1B3 TRII S239D/I332E
1B3 TRII L234A/L235A
1B3 S239D/I332E
1B3 WT
ISO-TRII

圖15A



|(圖15B)|

D23



|(圖16A)|

D42

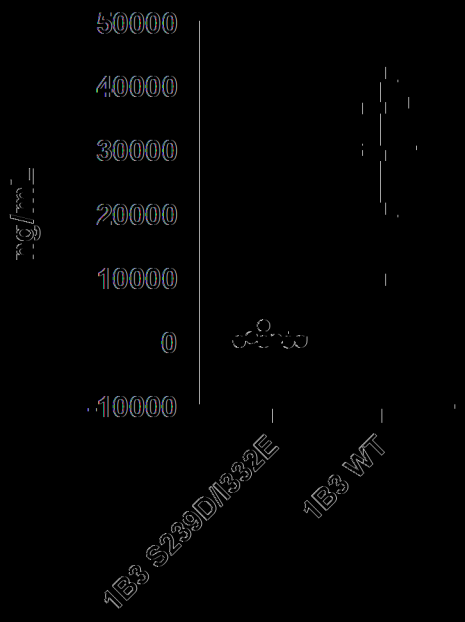


圖16B

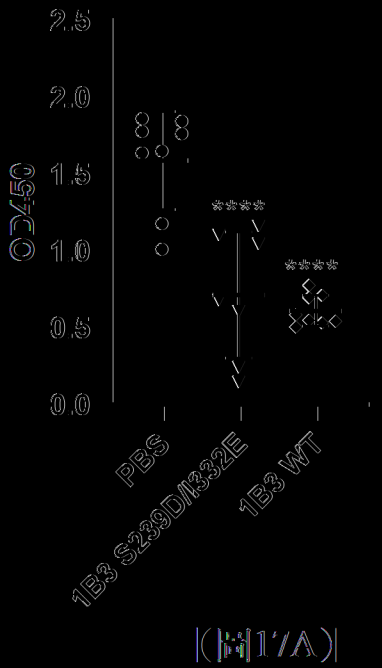


圖17A

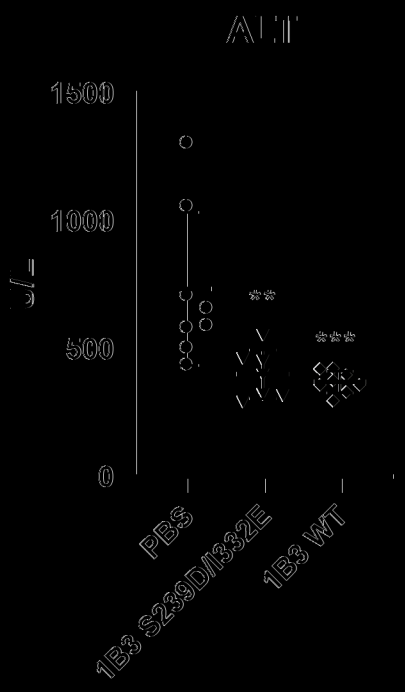

ALT
1500
1000
500
0
U/L
**
***
PBS
1B3 S239D/I332E
1B3 WT

圖17B

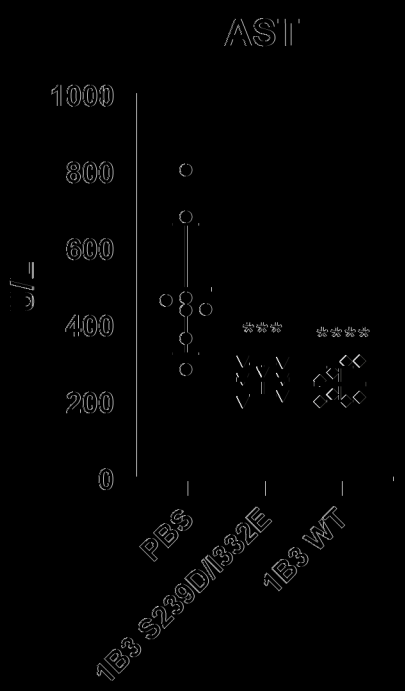

AST
1000
800
600
400
200
0
U/L
***
****
PBS
1B3 S239D/I332E
1B3 WT

圖17C

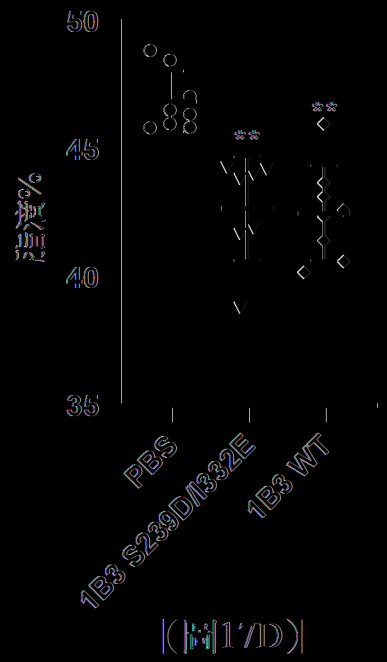

50
45
40
35
PBS
1B3 S239D/I332E
1B3 WT

圖17D

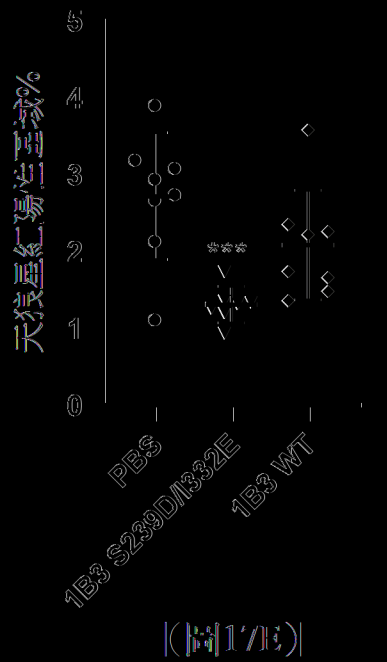

5
4
3
2
1
0
PBS
1B3 S239D/I332E
1B3 WT

圖17E