(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 201444868 A
(43)公開日： 中華民國 103 (2014) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：103109575 (22)申請日： 中華民國 103 (2014) 年 03 月 14 日

(51)Int. Cl.： *C07K16/22 (2006.01)* *C12N15/13 (2006.01)*
*C12N15/81 (2006.01)* *A61K39/395 (2006.01)*
*A61P35/00 (2006.01)* *C12R1/84 (2006.01)*

(30)優先權：2013/03/14 美國 61/781,643
2013/03/14 美國 61/782,868

(71)申請人：艾爾德生物製藥股份有限公司 (美國) ALDER BIOPHARMACEUTICALS, INC. (US)
美國

(72)發明人：杜薩 班傑明H DUTZAR, BENJAMIN H. (US)；安德生 凱蒂 ANDERSON, KATIE (US)；柯法席維屈 布萊恩R KOVACEVICH, BRIAN R. (US)；費德哈斯 安德魯L FELDHAUS, ANDREW L. (US)；雷特漢 約翰A LATHAM, JOHN A. (US)；賈西亞 馬帝茲 李奧F GARCIA-MARTINEZ, LEON F. (US)

(74)代理人：惲軼群；陳文郎

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：23 項 圖式數：63 共 1112 頁

(54)名稱

ＨＧＦ抗體及其組成物

ANTIBODIES TO HGF AND COMPOSITIONS CONTAINING

(57)摘要

本發明係有關具有針對 HGF 之結合特異性之抗體及其片段。本發明之另一實施例係關於本文所述之抗體及其結合片段，包含本文所述之 $V_H$、$V_L$ 及 CDR 多肽之序列，及編碼其之聚核苷酸。本發明亦涵蓋結合至一或多個功能性或可偵測部分之抗 HGF 抗體及其結合片段之結合物。本發明亦涵蓋製造該等抗 HGF 抗體及其結合片段之方法。本發明之實施例亦關於抗 HGF 抗體及其結合片段之用途，其用於診斷、評估及治療與 HGF 相關之疾病及病症。

(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 201444868 A
(43)公開日： 中華民國 103 (2014) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：103109575 (22)申請日： 中華民國 103 (2014) 年 03 月 14 日

(51)Int. Cl.： *C07K16/22 (2006.01)* *C12N15/13 (2006.01)*
*C12N15/81 (2006.01)* *A61K39/395 (2006.01)*
*A61P35/00 (2006.01)* *C12R1/84 (2006.01)*

(30)優先權：2013/03/14 美國 61/781,643
2013/03/14 美國 61/782,868

(71)申請人：艾爾德生物製藥股份有限公司 (美國) ALDER BIOPHARMACEUTICALS, INC. (US)
美國

(72)發明人：杜薩 班傑明H DUTZAR, BENJAMIN H. (US)；安德生 凱蒂 ANDERSON, KATIE (US)；柯法席維屈 布萊恩R KOVACEVICH, BRIAN R. (US)；費德哈斯 安德魯L FELDHAUS, ANDREW L. (US)；雷特漢 約翰A LATHAM, JOHN A. (US)；賈西亞 馬帝茲 李奧F GARCIA-MARTINEZ, LEON F. (US)

(74)代理人：惲軼群；陳文郎

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：23 項 圖式數：63 共 1112 頁

(54)名稱

ＨＧＦ抗體及其組成物

ANTIBODIES TO HGF AND COMPOSITIONS CONTAINING

(57)摘要

本發明係有關具有針對 HGF 之結合特異性之抗體及其片段。本發明之另一實施例係關於本文所述之抗體及其結合片段，包含本文所述之 $V_H$、$V_L$ 及 CDR 多肽之序列，及編碼其之聚核苷酸。本發明亦涵蓋結合至一或多個功能性或可偵測部分之抗 HGF 抗體及其結合片段之結合物。本發明亦涵蓋製造該等抗 HGF 抗體及其結合片段之方法。本發明之實施例亦關於抗 HGF 抗體及其結合片段之用途，其用於診斷、評估及治療與 HGF 相關之疾病及病症。

# 發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動）

## 【發明名稱】（中文/英文）

HGF抗體及其組成物

ANTIBODIES TO HGF AND COMPOSITIONS CONTAINING

## 【技術領域】

[0001]本申請案主張美國臨時第61/782,868號及美國臨時第61/781,643號之優先權，兩者均於2013年3月14日申請。此等申請案之內容均以全文引用之方式併入本文中。

[0002]本申請案包括經由EFS-Web同時提交之生物序列表作爲其揭示內容之一部分。該生物序列表包含於名爲「43257o4013.txt」之檔案中，該檔案創建於2014年3月12日且大小爲652,047位元組，且該生物序列表以其全文引用之方式併入本文中。

發明領域

[0003]本發明係關於抗體及其片段，較佳爲具有針對肝細胞生長因子(以下稱作「HGF」)之結合特異性之高親和力或親合力抗體。本發明亦關於篩選與HGF有關之疾病及病症的方法，及藉由投與該抗體或其片段來預防或治療與HGF有關之疾病及病症的方法。

## 【先前技術】

發明背景

[0004]肝細胞生長因子(HGF) (亦稱爲分散因子(SF))係以單鏈惰性前驅體形式產生，該前驅體經絲胺酸蛋白酶裂

解成藉由二硫鍵連接之兩條鏈。(Abounader, R.等人, Neuro-Oncology, 7:436-451 (2005))。編碼HGF之基因位於染色體7q21.1上。HGF之生物活性形式爲由69-kDa α鏈及34-kDa β鏈構成之雜二聚體。α鏈含有N端髮夾結構域及4個kringle結構域，而β鏈含有不具有酶活性之絲胺酸蛋白酶樣結構域。參考文獻同上。

[0005]人類肝細胞生長因子(HGF)爲由間葉細胞產生之多功能雜二聚多肽。HGF已顯示出刺激血管生成、形態發生及運動發生(motogenesis)，以及各種細胞類型之生長及分散(Bussolino等人, J. Cell. Biol. 119: 629, 1992；Zarnegar及Michalopoulos, J. Cell. Biol. 129:1177, 1995；Matsumoto等人, Ciba. Found. Symp. 212:198, 1997；Birchmeier及Gherardi, Trends Cell. Biol. 8:404, 1998；Xin等人, Am. J. pathol. 158:1111, 2001)。HGF之多效活性由其受體介導，該受體爲藉由原癌基因c-met編碼之一種跨膜酪胺酸激酶。除調節各種正常細胞功能之外，HGF及其受體c-met已顯示出涉及腫瘤之引發、侵襲及轉移(Jeffers等人, J. Mol. Med. 74:505, 1996；Comoglio及Trusolino, J. Clin. Invest. 109:857, 2002)。HGF/c-met在各種人類實體腫瘤上共表現，通常過度表現，該等實體腫瘤包括源自肺、結腸、直腸、胃、腎、卵巢、皮膚、多發性骨髓瘤及甲狀腺組織之腫瘤(Prat等人, Int. J. Cancer 49:323, 1991；Chan等人, Oncogene 2:593, 1988；Weidner等人, Am. J. Respir. Cell Mol. Biol, 8:229, 1993；Derksen等人, Blood 99:1405, 2002)。HGF充當此等

腫瘤之自分泌(Rong等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91:4731, 1994; Koochekpour等人, Cancer Res. 57:5391, 1997)及旁分泌生長因子(Weidner等人, Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 8:229, 1993)以及抗細胞凋亡調節因子(Gao等人, J. Biol. Chem. 276:47257, 2001)。

[0006]HGF爲一種102 kDa蛋白質，其序列及結構類似於纖維蛋白溶酶原及其他凝血酶(Nakamura等人, Nature 342:440, 1989；Weidner等人, Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 8:229, 1993，該等文獻中之每一者以引用併入本文中)。人類HGF經合成作爲728個胺基酸之前驅體(preproHGF)，其在細胞內裂解爲一種惰性單鏈形式(proHGF) (Nakamura等人, Nature 342:440, 1989: Rosen等人, J. Cell. Biol. 127:1783, 1994)。經細胞外分泌後，proHGF裂解產生具有生物活性之由α次單位及β次單位構成之以二硫鍵連接的雜二聚分子(Nakamura等人, Nature 342:440, 1989；Naldini等人, EMBO J. 11:4825, 1992)。α次單位含有440個殘基(69 kDa糖基化)，由N端髮夾結構域及四個kringle結構域組成。β次單位含有234個殘基(34 kDa)且具有絲胺酸蛋白酶樣結構域，其缺乏蛋白水解活性。受體活化需要HGF裂解，但受體結合則不需要(Hartmann等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:11574, 1992；Lokker等人, J. Biol. Chem. 288:17145, 1992)。HGF含有4個假定的N-糖基化位點，1個在α次單位中且3個在β次單位中。HGF具有2個獨特的細胞特異性結合位點：c-met受體之高親和力($Kd=2 \times 10^{-10}$ M)結合位點及硫酸肝素蛋白

多醣(HSPG)之低親和力(Kd=$10^{-9}$ M)結合位點，其存在於細胞表面及細胞外基質上(Naldinl等人, Oncogene 6:501, 1991；Bardelii等人, J. Biotechnol. 37:109, 1994；Sakata等人, J. Biol. Chem., 272:9457, 1997)。

[0007] c-met爲IV類蛋白質酪胺酸激酶受體家族之成員。對全長c-met基因進行選殖且經鑑別爲c-met原癌基因(Cooper等人, Nature 311:29, 1984；Park等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84:6379, 1987)。c-met受體最初經合成爲部分糖基化之單鏈前驅體$p170_{(MET)}$ (Park等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84:6379, 1987；Giordano等人, Nature 339:155, 1989；Giordano等人, Oncogene 4:1383, 1989；Bardelli等人, J. Biotechnol. 37:109, 1994)。經進一步糖基化之後，蛋白質以蛋白水解方式裂解成雜二聚190 kDa成熟蛋白質(1385個胺基酸)，其由50 kDa α次單位(殘基1-307)及145 kDa β次單位組成。β次單位之細胞質酪胺酸激酶結構域涉及信號轉導。

[0008] 已研究若干不同途徑來獲得HGF抑制劑或HGF拮抗劑。該等抑制劑包括截短HGF蛋白質，諸如NK1 (N端結構域加kringle結構域1：Lokker等人, J. Biol. Chem. 268:17145, 1993)；NK2 (N端結構域加kringle結構域1及2：Chan等人, Science 254:1382, 1991)；及NK4 (N端結構域加四個kringle結構域)，其經顯示在裸鼠模型中部分地抑制鼠肺腫瘤LLC之初期生長及轉移(Kuba等人, Cancer Res. 60:6737, 2000)。

[0009]至於另一方法，Dodge (碩士論文，舊金山州立大學，1998)產生拮抗劑抗c-met單株抗體(mAb)。一種mAb 5D5在ELISA中展現出強拮抗活性，但誘導表現c-met之BAF-3細胞之增殖反應，此可能由於膜受體之二聚化所致。出於此原因，已開發出抗c-met mAb 5D5之單一結構域形式作爲拮抗劑(Nguyen等人，Cancer Gene Ther, 10:840, 2003)。

[0010]Cao等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98:7443, 2001報導在異種移植裸鼠模型中，投與三種抗HGF mAb (其係基於其活體外抑制HGF分散活性之能力選擇)之混合物能夠抑制人類腫瘤之生長。

[0011]最近，已報導中和(抑制性)抗HGF mAb，包括L2G7 (Kim等人，Clin Cancer Res 12:1292, 2006、WO 2005/107800及USP 7,220,410)、HuL2G7 (WO 2007/115049)、WO 2005/17107中所述之人類mAb及WO 2007/143090或WO 2007/143098中所述之HGF結合蛋白。亦已報導，抗HGF mAb L2G7當全身性地投與時可強烈抑制正位(顱內)神經膠質瘤異種移植物之生長或甚至誘導其消退且延長動物存活(Kim等人之前引文獻及WO 2006/130773)。

[0012]如本文中所揭示，HGF促進各種細胞類型之生長及/或分散，且已顯示涉及促進血管生成、抑制細胞生長及自間葉細胞轉化爲上皮表型。又，HGF及c-met均表現於各種人類腫瘤中，且其表現量有時與不良預後有關。此外，HGF咸信在多種疾病及病症之發展中起一定作用，該等疾

病及病症包括(但不限於)諸多癌症之發展及轉移，及黃斑變性之發展。由於感知到HGF涉及各種疾病及病症，在此項技術中仍需要HGF拮抗劑及其組成物及適用於預防或治療與HGF有關之疾病的方法，以及鑑別患有與HGF有關之疾病或病症之患者的篩選方法。抗HGF拮抗劑及其組成物尤其較佳，當向患者投予時其有效地抑制至少一種HGF相關之生物活性且引發之不良反應極小或無。本發明達成此目標。

## 【發明內容】

發明概要

[0013]本發明係有關具有針對HGF之結合特異性之特異性抗體及其片段，特定言之具有所需抗原決定基特異性、高親和力或親合力及/或功能性質之抗體。本發明之一個實施例涵蓋能夠結合至HGF之嵌合或人類化抗體及其片段及/或HGF-HGFR複合物。本發明之另一實施例係關於本文所述之抗體，包含本文所述之VH、VL及CDR多肽之序列，及編碼其之聚核苷酸。在本發明之更特定實施例中，此等抗體將具有低於500皮莫耳之結合親和力(Kd)及/或低於或等於$10^{-4}$ $S^{-1}$之解離速率常數(Koff)值。

[0014]更特定言之，本發明提供具有針對HGF之特異性的兔抗體及自其衍生之人類化及嵌合抗體以及具有針對HGF之特異性的抗體片段，其包括例如Fab'、F(ab')2、Fv、scFv片段、SMIP (小分子免疫藥物)、駱駝抗體、奈米抗體、單價抗體(諸如MetMab樣抗體)及IgNAR，其可用於療法及

診斷中。

[0015]此外，本發明提供編碼本發明抗HGF抗體(亦即兔抗體)及抗體片段及其修飾形式且促使其表現之核酸及含有該等核酸之宿主細胞，該等修飾形式包括例如自其衍生之人類化及嵌合抗體以及抗體片段，其包括例如Fab'、F(ab')2、Fv、scFv片段、SMIP (小分子免疫藥物)、駱駝抗體、奈米抗體、單價抗體(諸如MetMab樣抗體)及IgNAR。

[0016]本發明亦關於用於製造本發明抗HGF抗體之表現系統，包括酵母、真菌、哺乳動物及適用於製造抗體及抗體片段之其他細胞。

[0017]此外，本發明係關於新穎抗體及抗體片段，其特異性結合至與本文中所例示之抗HGF抗體及抗體片段中之任一者競爭之人類HGF及/或特異性結合至HGF上之與本文中所例示之抗HGF抗體及抗體片段中之任一者相同或重疊之抗原決定基。

[0018]此外，本發明提供抗HGF抗體及抗體片段，其部分或完全中和HGF，且其部分或完全抑制HGF之一或多種生物活性，諸如HGF引起細胞之纖維化或分散、增殖、血管生成或趨化性之能力。

[0019]本發明進一步關於本發明抗HGF抗體及抗體片段單獨或與其他活性劑或藥物聯合之活體內用途，其用於阻斷、抑制或中和HGF或HGF之至少一種活性及/或用於抑制或阻斷HGF/HGF-R (c-met)相互相用或抑制c-met活化。

[0020]本發明進一步特定地關於本發明抗HGF抗體及

抗體片段單獨或與其他活性劑或藥物聯合之活體內用途。

[0021]本發明進一步特定地關於本文所述之抗HGF抗體或其片段，用於改善或減輕以下增生性、非增生性疾病及病症非限制性清單之症狀或治療或預防以下增生性、非增生性疾病及病症非限制性清單，諸如癌症，包括卵巢癌、乳癌、肺癌(小細胞或非小細胞)、結腸及結腸直腸癌、前列腺癌、胰臟癌、腎癌、胃癌、肝癌、膀胱癌、甲狀腺癌、子宮內膜癌、頭頸部腫瘤、黑素瘤、肉瘤、白血病；淋巴瘤；及兒童或成人之腦瘤(例如神經膠母細胞瘤)；黃斑變性；阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)；及瘧疾感染。在一較佳實施例中，該疾病係選自癌症或黃斑變性。

[0022]本發明進一步關於用於治療及/或預防治療不同疾病之藥劑，該等疾病諸如癌症、腫瘤、細胞增生性病症、免疫(諸如自體免疫性)病症及/或血管生成相關病症。在另一實施例中，本發明提供本發明之核酸在製備用於治療及/或預防治療疾病之藥物中的用途，該疾病諸如癌症、腫瘤、細胞增生性病症、免疫(諸如自體免疫性)病症及/或血管生成相關病症。

[0023]本發明進一步關於本發明之表現載體在製備用於治療及/或預防治療疾病之藥物中的用途，該疾病諸如癌症、腫瘤、細胞增生性病症、免疫(諸如自體免疫性)病症及/或血管生成相關病症。在本發明之另一實施例中，本發明提供本發明之宿主細胞在製備用於治療及/或預防治療疾病之藥物中的用途，該疾病諸如癌症、腫瘤、細胞增生性

病症、免疫(諸如自體免疫性)病症及/或血管生成相關病症。在本發明之另一實施例中，本發明提供本發明之製品在製備用於治療及/或預防治療疾病之藥物中的用途，該疾病諸如癌症、腫瘤、細胞增生性病症、免疫(諸如自體免疫性)病症及/或血管生成相關病症。本發明進一步關於本發明之套組在製備用於治療及/或預防治療疾病之藥物中的用途，該疾病諸如癌症、腫瘤、細胞增生性病症、免疫(諸如自體免疫性)病症及/或血管生成相關病症。

[0024]本發明進一步特定地關於調整與HGF/c-met信號傳導軸之調節異常相關之疾病病況且藉此調整細胞增殖、侵襲、轉移及血管生成中之至少一者。

[0025]本發明方法可用於作用與HGF/c-met信號傳導之調節異常相關之任何病理學病狀，其包括慢性及急性病症或疾病，包括使哺乳動物易患所討論之病症的彼等病理學病狀。本文中欲治療之病症之非限制性實例包括惡性及良性腫瘤；非白血病及淋巴性惡性疾病；神經元、神經膠質、星形膠質細胞、下丘腦及其他腺性、巨噬細胞、上皮細胞、基質及囊胚性病症；及發炎、免疫及其他血管生成相關病症。癌瘤、淋巴瘤、母細胞瘤、內瘤及白血病。該等癌症之更特定實例包括鱗狀細胞癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、肺之腺癌、肺之鱗狀癌瘤、腹膜癌、肝細胞癌、胃腸癌、胰臟癌、神經膠母細胞瘤、子宮頸癌、卵巢癌、肝癌、膀胱癌、肝腫瘤、乳癌、結腸癌、結腸直腸癌、子宮內膜或子宮癌瘤、唾液腺癌瘤、腎癌、肝癌、前列腺癌、外陰

癌、甲狀腺癌、肝癌瘤及各種類型之頭頸癌；涉及血管生成調節異常之病症，包括非贅生性及贅生性病狀，諸如本文所述之癌症及非贅生性病症，包括(但不限於)不合需要或異常之肥大、關節炎、類風濕性關節炎(RA)、牛皮癬、牛皮癬性斑、類肉瘤病、動脈粥樣硬化、動脈粥樣硬化斑、糖尿病性及其他增生性視網膜病變，包括早產兒視網膜病變、晶狀體後纖維組織增生、新生血管性青光眼、年齡相關之黃斑變性、糖尿病黃斑水腫、角膜新血管生成、角膜移植新血管生成、角膜移植排斥反應、視網膜/脈絡膜新血管生成、眼角新血管生成(虹膜紅變)、眼部新生血管性疾病、血管再狹窄、動靜脈畸形(AVM)、腦膜瘤、血管瘤、血管纖維瘤、甲狀腺增生(包括格瑞夫茲氏病(Grave's disease))、角膜及其他組織移植、慢性發炎、肺部發炎、急性肺損傷/ARDS、敗血症、原發性肺高血壓、惡性肺積液、腦水腫(例如與急性中風/閉鎖性頭部損傷/創傷相關)、滑膜發炎、RA中之血管翳形成、骨化性肌炎、肥厚性骨形成、骨關節炎(OA)、難治性腹水、多囊性卵巢疾病、子宮內膜異位、第3間隔體液疾病(胰臟炎、腔室症候群、燒傷、腸病)、子宮纖維瘤、早產、慢性發炎，諸如IBD (克隆氏病(Crohn's disease)及潰瘍性結腸炎)、腎同種異體移植排斥反應、發炎性腸道疾病、腎病症候群、不合需要或異常之組織大量生長(非癌症)、嗜血性關節、肥厚性疤痕、抑制頭髮生長、奧斯勒-韋伯症候群(Osler-Weber syndrome)、化膿性肉芽腫瘤晶狀體後纖維組織增生、硬皮病、沙眼、血管黏附、滑膜炎、

皮炎、子癇前症、腹水、心包積液(諸如與心包炎相關之心包積液)及肋膜積液。

[0026]在某些實施例中，HGF之特異性結合劑與一或多種特定治療劑一起使用以治療各種癌症。在某些實施例中，HGF之特異性結合劑與一或多種特定治療劑一起使用以治療或預防瘧疾。在某些實施例中，HGF之特異性結合劑與一或多種特定治療劑一起使用以治療或預防增生性糖尿病性視網膜病變。在某些實施例中，鑒於病狀及所需治療程度，可投與兩種、三種或三種以上藥劑。在某些實施例中，該等藥劑可藉由包含在同一調配物中一起提供。在某些實施例中，該等藥劑及HGF之特異性結合劑可藉由包含在同一調配物中一起提供。在某些實施例中，該等藥劑可單獨地調配且藉由包含在治療套組中一起提供。在某些實施例中，該等藥劑及HGF之特異性結合劑可單獨地調配且藉由包含在治療套組中一起提供。在某些實施例中，該等藥劑可單獨地提供。

[0027]本發明亦涵蓋結合至一或多個功能性或可偵測部分之抗HGF抗體之結合物及其結合片段。本發明亦涵蓋製造該等嵌合或人類化抗HGF或抗HGF/HGFR複合物抗體及其結合片段之方法。在一個實施例中，結合片段包括(但不限於)Fab、Fab'、F(ab')2、Fv、scFv片段、SMIP (小分子免疫藥物)、駱駝抗體、奈米抗體及IgNAR。

[0028]本發明之實施例係關於抗HGF抗體用於診斷、評估及治療與HGF或其異常表現相關之疾病及病症的用途。

本發明亦涵蓋抗HGF抗體之片段用於診斷、評估及治療與HGF或其異常表現相關之疾病及病症的用途。本發明之其他實施例係關於在重組宿主細胞中產生抗HGF抗體，該等重組宿主細胞較佳爲二倍體酵母，諸如二倍體畢赤酵母(Pichia)及其他酵母菌株。

## 【圖式簡單說明】

[0029]圖1提供遵循下文實例8中關於抗體Ab1之方案獲得之人類HGF ELISA結合資料。

[0030]圖2提供遵循下文實例8中關於抗體Ab2之方案獲得之人類HGF ELISA結合資料。

[0031]圖3提供遵循下文實例8中關於抗體Ab3之方案獲得之人類HGF ELISA結合資料。

[0032]圖4提供遵循下文實例7中關於抗體Ab4之方案獲得之人類HGF ELISA結合資料。

[0033]圖5提供遵循下文實例8中關於抗體Ab5之方案獲得之人類HGF ELISA結合資料。

[0034]圖6提供遵循下文實例8中關於抗體Ab6之方案獲得之人類HGF ELISA結合資料。

[0035]圖7提供遵循下文關於抗體Ab7之方案獲得之人類HGF ELISA結合資料。

[0036]圖8提供遵循下文實例8中關於抗體Ab8之方案獲得之人類HGF ELISA結合資料。

[0037]圖9提供遵循下文實例8中關於抗體Ab9之方案獲得之人類HGF ELISA結合資料。

[0038]圖10提供遵循下文實例8中關於抗體Ab10之方案獲得之人類HGF ELISA結合資料。

[0039]圖11提供遵循下文實例8中關於抗體Ab11之方案獲得之人類HGF ELISA結合資料。

[0040]圖12提供遵循下文實例8中關於抗體Ab12之方案獲得之人類HGF ELISA結合資料。

[0041]圖13提供遵循下文實例8中關於抗體Ab13之方案獲得之人類HGF ELISA結合資料。

[0042]圖14提供遵循下文實例8中關於抗體Ab14之方案獲得之人類HGF ELISA結合資料。

[0043]圖15提供遵循下文實例8中關於抗體Ab15之方案獲得之人類HGF ELISA結合資料。

[0044]圖16提供遵循下文實例8中關於抗體Ab16之方案獲得之人類HGF ELISA結合資料。

[0045]圖17提供遵循下文實例8中關於抗體Ab17之方案獲得之人類HGF ELISA結合資料。

[0046]圖18提供遵循下文實例8中關於抗體Ab18之方案獲得之人類HGF ELISA結合資料。

[0047]圖19提供遵循下文實例8中關於抗體Ab19之方案獲得之人類HGF ELISA結合資料。

[0048]圖20提供遵循下文實例8中關於抗體Ab20之方案獲得之人類HGF ELISA結合資料。

[0049]圖21提供遵循下文實例8中關於抗體Ab21之方案獲得之人類HGF ELISA結合資料。

[0050]圖22提供遵循下文實例8中關於抗體Ab23之方案獲得之人類HGF ELISA結合資料。

[0051]圖23提供遵循下文實例8中關於抗體Ab24之方案獲得之人類HGF ELISA結合資料。

[0052]圖24提供遵循下文實例8中關於抗體Ab25之方案獲得之人類HGF ELISA結合資料。

[0053]圖25提供遵循下文實例8中關於抗體Ab26之方案獲得之人類HGF ELISA結合資料。

[0054]圖26提供遵循下文實例8中關於抗體Ab27之方案獲得之人類HGF ELISA結合資料。

[0055]圖27提供遵循下文實例8中關於抗體Ab28之方案獲得之人類HGF ELISA結合資料。

[0056]圖28提供皮下U-87MG神經膠質瘤對用遵循下文實例10中對應於圖28及29之方案獲得之陰性對照抗體或Ab10或Ab12 (10毫克/公斤/注射)處理之反應。

[0057]圖29提供用遵循下文實例10中關於圖28及29之方案獲得之陰性對照抗體或Ab10或Ab12 (10毫克/公斤/注射)處理之皮下U-87MG神經膠質瘤的存活比例曲線。

[0058]圖30提供皮下U-87MG神經膠質瘤對用遞增劑量之Ab8 (10、2.5及0.25毫克/公斤/注射)或遵循下文實例10中所述之對應於圖30及31之方案獲得的陰性對照抗體(10毫克/公斤/注射)處理的反應。

[0059]圖31提供用遞增劑量之Ab8 (10、2.5及0.25毫克/公斤/注射)或遵循下文實例10中所述之對應於圖30及31之

實驗方案獲得的陰性對照抗體(10毫克/公斤/注射)處理之皮下U-87MG神經膠質瘤的存活比例曲線。

[0060]圖32提供皮下U-87MG神經膠質瘤對用遞增劑量之Ab10 (10、2.5及0.25毫克/公斤/注射)或遵循下文實例10中所述之對應於圖32及33之方案獲得的陰性對照抗體(10毫克/公斤/注射)處理的反應。

[0061]圖33提供用遞增劑量之Ab10 (10、2.5及0.25毫克/公斤/注射)或遵循下文實例10中對應於圖32及33之方案獲得的陰性對照抗體(10毫克/公斤/注射)處理之皮下U-87MG神經膠質瘤的存活比例曲線。

[0062]圖34提供皮下U-87MG神經膠質瘤對用遞增劑量之Ab28 (30、10及2.5毫克/公斤/注射)或遵循下文實例10中所述之對應於圖34及35之實驗方案獲得的陰性對照抗體(30毫克/公斤/注射)處理的反應。

[0063]圖35提供用遞增劑量之Ab28 (30、10及2.5毫克/公斤/注射)或遵循下文實例10中所述之對應於圖34及35之實驗方案獲得的陰性對照抗體(30毫克/公斤/注射)處理之皮下U-87MG神經膠質瘤的存活比例曲線。

[0064]圖36含有以下實驗資料：其顯示遵循下文實例11中所述之實驗方案，使用PC-3細胞(前列腺腺癌)藉由Ab8抑制c-met之Y1234/35、Y1003及Y1349之人類HGF驅動磷酸化。

[0065]圖37-50分別含有以下實驗結果：遵循下文實例12中之實驗方案，分析根據本發明之不同抗HGF抗體(Ab1、

Ab2、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab12、Ab14、Ab19、Ab21、Ab23、Ab24、Ab25及Ab28)對4mBr-5細胞(恆河猴支氣管上皮細胞)之人類HGF驅動細胞增殖之作用。

[0066]圖51含有以下實驗結果：使用Matrigel腔室，遵循下文實例13中所述之實驗方案，分析根據本發明之抗HGF抗體(Ab8)對DBTRG細胞(人類神經膠母細胞瘤)之人類HGF驅動細胞侵襲之作用。

[0067]圖52A-52G提供抗體Ab1-Ab21及Ab23-28之全長重鏈的多肽序列，該等抗體藉由其構架區(FR)、互補決定區(CDR)及恆定區對準。

[0068]圖53A-53D提供抗體Ab1-Ab21及Ab23-28之全長輕鏈的多肽序列，該等抗體藉由其構架區(FR)、互補決定區(CDR)及恆定區對準。

[0069]圖54A-54S提供編碼抗體Ab1-Ab21及Ab23-28之全長重鏈的聚核苷酸序列，該等抗體藉由其構架區(FR)、互補決定區(CDR)及恆定區對準。

[0070]圖55A-55J提供編碼抗體Ab1-Ab21及Ab23-28之全長輕鏈的聚核苷酸序列，該等抗體藉由其構架區(FR)、互補決定區(CDR)及恆定區對準。

[0071]圖56提供抗體Ab1-Ab21及Ab23-28之重鏈之可變區及互補決定區(CDR)的多肽序列座標。

[0072]圖57提供抗體Ab1-Ab21及Ab23-28之重鏈之恆定區及構架區(FR)的多肽序列座標。

[0073]圖58提供抗體Ab1-Ab21及Ab23-28之輕鏈之可

變區及互補決定區(CDR)的多肽序列座標。

[0074]圖59提供抗體Ab1-Ab21及Ab23-28之輕鏈之恆定區及構架區(FR)的多肽序列座標。

[0075]圖60提供抗體Ab1-Ab21及Ab23-28之重鏈之可變區及互補決定區(CDR)的聚核苷酸序列座標。

[0076]圖61提供抗體Ab1-Ab21及Ab23-28之重鏈之恆定區及構架區(FR)的聚核苷酸序列座標。

[0077]圖62提供抗體Ab1-Ab21及Ab23-28之輕鏈之可變區及互補決定區(CDR)的聚核苷酸序列座標。

[0078]圖63提供抗體Ab1-Ab21及Ab23-28之輕鏈之恆定區及構架區(FR)的聚核苷酸序列座標。

## 【實施方式】

較佳實施例之詳細說明

*定義*

[0079]應瞭解，本發明不限於所述特定方法、方案、細胞株、動物物種或屬及試劑，因此可變化。亦應瞭解，本文所用之術語僅出於描述特定實施例之目的而並不意欲限制本發明之範疇，本發明之範疇將僅由所附申請專利範圍限制。

[0080]除非上下文另外明確指示，否則如本文所用之單數形式「一(a/an)」及「該」包括多個指示物。因此，舉例而言，提及「一個細胞」包括多個該等細胞，且提及「該蛋白質」包括提及一或多個蛋白質及其熟習此項技術者已知之等效物，諸如此類。除非另外明確指示，否則本文所

用之所有技術及科學術語具有與本發明所屬領域之一般技術者通常所理解相同之含義。

[0081]肝細胞生長因子(HGF)：如本文所用之HGF不僅涵蓋可以NCBI參考序列：NP_000592.3 (智人HGF同功異型物1前原蛋白)形式獲得的以下前原蛋白胺基酸序列：

[0082]MWVTKLLPALLLQHVLLHLLLLPIAIPYAEGQ
RKRRNTIHEFKKSAKTTLIKIDPALKIKTKKVNTADQCAN
RCTRNKGLPFTCKAFVFDKARKQCLWFPFNSMSSGVKK
EFGHEFDLYENKDYIRNCIIGKGRSYKGTVSITKSGIKCQP
WSSMIPHEHSFLPSSYRGKDLQENYCRNPRGEEGGPWCF
TSNPEVRYEVCDIPQCSEVECMTCNGESYRGLMDHTESG
KICQRWDHQTPHRHKFLPERYPDKGFDDNYCRNPDGQP
RPWCYTLDPHTRWEYCAIKTCADNTMNDTDVPLETTECI
QGQGEGYRGTVNTIWNGIPCQRWDSQYPHEHDMTPENF
KCKDLRENYCRNPDGSESPWCFTTDPNIRVGYCSQIPNC
DMSHGQDCYRGNGKNYMGNLSQTRSGLTCSMWDKNM
EDLHRHIFWEPDASKLNENYCRNPDDDAHGPWCYTGNP
LIPWDYCPISRCEGDTTPTIVNLDHPVISCAKTKQLRVVN
GIPTRTNIGWMVSLRYRNKHICGGSLIKESWVLTARQCFP
SRDLKDYEAWLGIHDVHGRGDEKCKQVLNVSQLVYGPE
GSDLVLMKLARPAVLDDFVSTIDLPNYGCTIPEKTSCSVY
GWGYTGLINYDGLLRVAHLYIMGNEKCSQHHRGKVTLN
ESEICAGAEKIGSGPCEGDYGGPLVCEQHKMRMVLGVIV
PGRGCAIPNRPGIFVRVAYYAKWIHKIILTYKVPQS (SEQ

ID NO: 1081)，而且涵蓋此HGF胺基酸序列之任何原、成熟、可溶性及/或膜結合形式，以及此序列之突變體(突變蛋白質(mutien))、剪接變異體、同功異型物、直系同源物、同源物及變異體。

[0083]肝細胞生長因子受體(HGF-R)：如本文所用之術語「HGF-R」及「c-met」係指肝細胞生長因子(HGF)之細胞受體，其通常包括細胞外結構域、跨膜結構域及細胞內結構域以及其保留結合HGF能力之變異體及片段，且包括多肽分子，其包含全長天然胺基酸序列。人類肝細胞生長因子(HGF)爲由間葉細胞產生之多功能雜二聚多肽。HGF已顯示出刺激血管生成、形態發生及運動發生，以及各種細胞類型之生長及分散(Bussolino等人, J. Cell. Biol. 119: 629, 1992；Zarnegar及Michalopoulos, J. Cell. Biol. 129:1177, 1995；Matsumoto等人, Ciba. Found. Symp. 212:198, 1997；Birchmeier及Gherardi, Trends Cell. Biol. 8:404, 1998；Xin等人 Am. J. Pathol. 158:1111, 2001)。HGF之多效活性由其受體介導，該受體爲藉由原癌基因c-met編碼之一種跨膜酪胺酸激酶。除調節各種正常細胞功能之外，HGF及其受體c-met已顯示出涉及腫瘤之引發、侵襲及轉移(Jeffers等人, J. Mol. Med. 74:505, 1996；Comoglio及Trusolino, J. Clin. Invest. 109:857, 2002)。HGF/c-met在各種人類實體腫瘤上共表現，通常過度表現，該等實體腫瘤包括源自肺、結腸、直腸、胃、腎、卵巢、皮膚、多發性骨髓瘤及甲狀腺組織之腫瘤(Prat等人, Int. J. Cancer 49:323, 1991；Chan等人,

Oncogene 2:593, 1988；Weidner等人, Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 8:229, 1993；Derksen等人, Blood 99:1405, 2002)。HGF充當此等腫瘤之自分泌(Rong等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91:4731, 1994；Koochekpour等人, Cancer Res. 57:5391, 1997)及旁分泌生長因子(Weidner等人, Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 8:229, 1993)及抗細胞凋亡調節因子(Gao等人, J. Biol. Chem. 276:47257, 2001)。HGF爲一種102 kDa蛋白質，其序列及結構類似於纖維蛋白溶酶原及其他凝血酶(Nakamura等人, Nature 342:440, 1989；Weidner等人, Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 8:229, 1993)。人類HGF經合成作爲728個胺基酸之前驅體(preproHGF)，其在細胞內裂解爲一種惰性單鏈形式(proHGF)(Nakamura等人, Nature 342:440, 1989；Rosen等人, J. Cell. Biol. 127:1783, 1994)。經細胞外分泌後，proHGF裂解產生具有生物活性之由a次單位及n次單位構成之以二硫鍵連接的雜二聚分子(Nakamura等人, Nature 342:440, 1989；Naldini等人, EMBO J. 11:4825, 1992)。α次單位含有440個殘基(69 kDa糖基化)，由N端髮夾結構域及四個kringle結構域組成。β次單位含有234個殘基(34 kDa)且具有絲胺酸蛋白酶樣結構域，其缺乏蛋白水解活性。HGF具有兩個獨特的細胞特異性結合位點：c-met受體之高親和力($Kd=2 \times 10^{-10}$ M)結合位點及硫酸肝素蛋白多醣(HSPG)之低親和力($Kd=10^{-9}$ M)結合位點，其存在於細胞表面及細胞外基質上(Naldini等人, Oncogene 6:501, 1991；Bardelli等人, J. Biotechnol. 37:109, 1994；Sakata等人, J.

Biol. Chem., 272:9457, 1997)。

[0084]「C-met」或「HGF-R」爲IV類蛋白質酪胺酸激酶受體家族之成員。對全長c-met基因進行選殖且經鑑別爲c-met原癌基因(Cooper等人, Nature 311:29, 1984；Park等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84:6379, 1987)。NK2 (包含α次單位之N端及前兩個kringle結構域之蛋白質)足以結合至c-met且活化信號級聯以便活動，然而促有絲分裂反應則需要全長蛋白質(Weidner等人, Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 8:229, 1993)。HSPG藉由與HGF之N端相互作用結合至HGF。HGF/c-met已報導在癌症發展之若干態樣中起重要作用，諸如腫瘤引發、侵襲、轉移、調節細胞凋亡及血管生成。已研究若干不同途徑來獲得有效拮抗分子：截短HGF蛋白質，諸如NK1 (N端結構域加kringle結構域1；Lokker等人, J. Biol. Chem. 268:17145, 1993)、NK2 (N端結構域加kringle結構域1及2；Chan等人, Science 254:1382, 1991)及NK4 (N端結構域加四個kringle結構域；Kuba等人, Cancer Res. 60:6737, 2000)、抗c-met mAb (Dodge，碩士論文，舊金山州立大學，1998)及抗HGF mAb (Cao等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98:7443, 2001)。

[0085]本文中之術語「中和或拮抗抗HGF抗體或抗體片段」或「HGF抗體拮抗劑」係指結合HGF之單株抗體(mAb)(亦即抗HGF mAb)，其中該結合部分或完全抑制HGF之一或多種生物活性(亦即當使用mAb作爲單一藥劑時)。中和抗體可抑制之HGF之生物性質尤其爲HGF結合至其c-met受體

之能力，從而引起某些細胞株(諸如馬-達二氏犬腎(Madin-Darby canine kidney；MDCK)細胞)分散；刺激某些細胞(包括肝細胞、Mv 1 Lu貂肺上皮細胞及各種人類腫瘤細胞)增殖(亦即促有絲分裂)；引起特異性細胞分散；刺激血管生成，例如當施加至雞胚絨毛膜尿囊(CAM)時藉由刺激人類臍部血管內皮細胞(HUVEC)增殖或管形成或藉由誘導血管所量測；促進細胞侵襲或轉移；及促進纖維化。

[0086]「阻斷」抗體或「拮抗劑」抗體較佳爲抑制或降低其所結合之抗原(例如活化HGF β所結合之c-met上之活化HGF β鏈或位點/抗原決定基)之生物活性的抗體。較佳阻斷抗體或拮抗劑抗體實質上或完全抑制抗原之生物活性。

[0087]如本文所用之「促效劑抗體」爲模擬所關注之多肽之功能活性中之至少一者的抗體(例如抗體可提供活化HGF β鏈之c-met活化功能中之至少一者)。

[0088]「病症」爲將受益於用本發明之物質/分子或方法治療之任何病狀。此病狀包括慢性及急性病症或疾病，包括使哺乳動物易患所討論之病症之彼等病理學病狀。本文中欲治療之病症之非限制性實例包括惡性及良性腫瘤；非白血病及淋巴性惡性疾病；神經元、神經膠質、星形膠質細胞、下丘腦及其他腺性、巨噬細胞、上皮細胞、基質及囊胚性病症；及發炎、免疫及其他血管生成相關病症。

[0089]術語「細胞增生性病症」及「增生性病症」係指與異常細胞增殖之一些程度相關之病症。在一個實施例中，細胞增生性病症爲癌症。

[0090]如本文所用之「腫瘤」係指所有贅生性細胞生長及增殖，無論惡性或良性，及所有癌前及癌性細胞及組織。術語「癌症」、「癌性」、「細胞增生性病症」、「增生性病症」及「腫瘤」在本文中提及時不相互排斥。

[0091]術語「癌症」及「癌性」係指或描述哺乳動物中通常以不受調節細胞生長/增殖爲特徵之生理病狀。癌症之實例包括(但不限於)癌瘤、淋巴瘤、母細胞瘤、內瘤及白血病。該等癌症之更特定實例包括鱗狀細胞癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、肺之腺癌、肺之鱗狀癌瘤、腹膜癌、肝細胞癌、胃腸癌、胰臟癌、神經膠母細胞瘤、子宮頸癌、卵巢癌、肝癌、膀胱癌、肝腫瘤、乳癌、結腸癌、結腸直腸癌、子宮內膜或子宮癌瘤、唾液腺癌瘤、腎癌、肝癌、前列腺癌、外陰癌、甲狀腺癌、肝癌瘤及各種類型之頭頸癌。

[0092]如本文所用之「治療」係指試圖更改待治療之個體或細胞之自然過程的臨床干預，且可進行以預防或在臨床病理學過程期間進行。治療之合乎需要作用包括預防疾病之發生或復發，減輕症狀，減弱疾病之任何直接或間接病理學結果，預防轉移，降低疾病進展速率，改進或緩和疾病病況，及緩解或改善預後。在一些實施例中，本發明之抗體係用於延遲疾病或病症之發展。

[0093]「有效量」係指在所需劑量及時間段下，可有效達成所需治療或預防結果之量。本發明之物質/分子(促效劑或拮抗劑)之「治療有效量」可根據以下因素變化：諸如個體之疾病病況、年齡、性別及體重，及物質/分子(促效劑或

拮抗劑)在個體中引發所需反應之能力。治療有效量亦爲治療學上有利作用超過物質/分子(促效劑或拮抗劑)之任何有毒或有害作用的量。

[0094]「預防有效量」係指在所需劑量及時間段下，可有效達成所需預防結果之量。通常但不一定，因爲在疾病之前或在疾病早期在個體中使用預防劑量，所以預防有效量將低於治療有效量。

[0095]如本文所用之術語「細胞毒性劑」係指抑制或防止細胞之功能及/或引起細胞損壞之物質。該術語意欲包括放射性同位素(例如$At^{211}$、$I^{131}$、$I^{125}$、$Y^{90}$、$Re^{186}$、$Re^{188}$、$Sm^{153}$、$Bi^{212}$、$P^{32}$及Lu之放射性同位素)；化學治療劑，例如甲胺喋呤(methotrexate)、亞德里亞黴素(adriamicin)、長春花屬生物鹼(長春新鹼、長春鹼、依託泊苷(etoposide))、小紅莓(doxorubicin)、美法侖(melphalan)、絲裂黴素C (mitomycin C)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、道諾黴素(daunorubicin)或其他插入劑、酶及其片段，諸如溶核酶、抗生素及毒素，諸如細菌、真菌、植物或動物來源之小分子毒素或酶活性毒素，包括其片段及/或變異體；及以下所揭示之各種抗腫瘤或抗癌劑。其他細胞毒性劑如下所述。殺腫瘤劑引起腫瘤細胞之破壞。

[0096]「化學治療劑」爲適用於治療諸如癌症之增生性疾病的化合物。化學治療劑之實例包括烷基化劑，諸如噻替派(thiotepa)及CYTOXAN®環磷醯胺；磺酸烷基酯，諸如白消安(busulfan)、英丙舒凡(improsulfan)及哌泊舒凡

(piposulfan)；氮丙啶(aziridine)，諸如苯佐替哌(benzodopa)、卡波醌(carboquone)、美妥替派(meturedopa)及烏瑞替派(uredopa)；乙烯亞胺及甲基蜜胺(methylamelamine)，包括六甲蜜胺(altretamine)、三伸乙基蜜胺(triethylenemelamine)、三伸乙基磷醯胺(trietylenephosphoramide)及三甲密胺(trimethylolomelamine)；多聚乙醯(acetogenin)(尤其爲布拉他辛(bullatacin)及布拉他辛酮(bullatacinone))；喜樹鹼(包括合成類似物拓朴替康(topotecan))；苔蘚抑素(bryostatin)；卡利他汀(callystatin)；CC-1065 (包括其阿多來新(adozelesin)、卡折來新(carzelesin)及比折來新(bizelesin)合成類似物)；念珠藻環肽(cryptophycin) (特定言之念珠藻環肽1及念珠藻環肽8)；尾海兔素(dolastatin)；倍癌黴素(duocarmycin) (包括合成類似物KW-2189及CB1-TM1)；軟珊瑚醇(eleutherobin)；水鬼蕉鹼(pancratistatin)；匍枝珊瑚醇(sarcodictyin)；海綿抑制素(spongistatin)；氮芥，諸如苯丁酸氮芥、萘氮芥、氯磷醯胺、雌氮芥、異環磷醯胺、甲基二(氯乙基)胺、甲基二(氯乙基)胺氧化物鹽酸鹽、美法侖(melphalan)、新氮芥(novembichin)、膽甾醇對苯乙酸氮芥(phenesterine)、潑尼氮芥(prednimustine)、曲洛磷胺(trofosfamide)、尿嘧啶氮芥(uracil mustard)；亞硝基脲(nitrosurea)，諸如卡莫司汀(carmustine)、氯脲菌素(chlorozotocin)、福莫司汀(fotemustine)、洛莫司汀(lomustine)、尼莫司汀(nimustine)及雷莫司汀(ranimustine)；抗生素，諸如烯二炔抗生素(例如卡奇黴素(calicheamicin)、

尤其卡奇黴素γ1I及卡奇黴素ωI1(參見例如Agnew, Chem Intl. Ed. Engl., 33: 183-186 (1994))；達內黴素(dynemicin)，包括達內黴素A；雙膦酸鹽，諸如氯屈膦酸鹽(clodronate)；埃斯培拉黴素(esperamicin)；以及新製癌菌素發色團及相關色素蛋白烯二炔抗生素發色團)、阿克拉黴素(aclacinomysin)、放線菌素(actinomycin)、氨茴黴素(authramycin)、偶氮絲胺酸(azaserine)、爭光黴素(bleomycin)、放線菌素C (cactinomycin)、卡柔比星(carabicin)、洋紅黴素(caminomycin)、嗜癌素(carzinophilin)、色黴素(chromomycini)、更生黴素(dactinomycin)、道諾黴素(daunorubicin)、地托比星(detorubicin)、6-重氮基-5-側氧基-L-正白胺酸、ADRIAMYCIN®小紅莓(包括N-嗎啉基-小紅莓、氰基-N-嗎啉基-小紅莓、2-吡咯啉基-小紅莓及去氧小紅莓)、表柔比星(epirubicin)、依索比星(esorubicin)、艾達黴素(idarubicin)、麻西羅黴素(marcellomycin)、絲裂黴素(諸如絲裂黴素C)、黴酚酸(mycophenolic acid)、諾加黴素(nogalamycin)、橄欖黴素(olivomycin)、培洛黴素(peplomycin)、潑非黴素(potfiromycin)、嘌呤黴素(puromycin)、奎那黴素(quelamycin)、羅多比星(rodorubicin)、鏈黑黴素(streptonigrin)、鏈佐星(streptozocin)、殺結核菌素(tubercidin)、烏苯美司(ubenimex)、淨司他丁(zinostatin)、佐柔比星(zorubicin)；抗代謝物，諸如甲胺喋呤及5-氟尿嘧啶(5-FU)；葉酸類似物，諸如迪諾特寧(denopterin)、甲胺喋呤(methotrexate)、蝶羅呤(pteropterin)、曲美沙特

(trimetrexate)；嘌呤類似物，諸如氟達拉濱(fludarabine)、6-巰基嘌呤、噻咪嘌呤、硫鳥嘌呤；嘧啶類似物，諸如環胞苷、阿紮胞苷、6-氮尿苷、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷、雙去氧尿苷、去氧氟尿苷、依諾他濱(enocitabine)、氟尿苷；雄激素，諸如卡魯睾酮(calusterone)、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、環硫雄醇(epitiostanol)、美雄烷(mepitiostane)、睾內酯(testolactone)；抗腎上腺藥，諸如胺魯米特(aminoglutethimide)、米托坦、曲洛司坦(trilostane)；葉酸補充劑，諸如亞葉酸(frolinic acid)；醋葡醛內酯(aceglatone)；醛磷醯胺醣苷(aldophosphamide glycoside)；胺基乙醯丙酸(aminolevulinic acid)；恩尿嘧啶(eniluracil)；安吖啶(amsacrine)；貝斯布西(bestrabucil)；比生群；依達曲沙(edatraxate)；地磷醯胺(defofamine)；秋水仙胺(demecolcine)；地吖醌(diaziquone)；依洛尼塞(elfomithine)；依利醋銨(elliptinium acetate)；埃博黴素(epothilone)；乙環氧啶(etoglucid)；硝酸鎵；羥基脲；蘑菇多醣(lentinan)；氯尼達明(lonidainine)；類美登素(maytansinoid)，諸如美登素(maytansine)及安絲菌素(ansamitocin)；米托胍腙(mitoguazone)；米托蒽醌；莫哌達醇(mopidanmol)；二胺硝吖啶(nitraerine)；噴司他汀(pentostatin)；蛋氨氮芥(phenamet)；吡柔比星(pirarubicin)；洛索蒽醌(losoxantrone)；鬼臼酸(podophyllinic acid)；2-乙醯肼；丙卡巴肼；PSK®多醣複合物(JHS Natural Products, Eugene, Oreg.)；雷佐生(razoxane)；根黴素(rhizoxin)；西佐喃(sizofuran)；鍺螺胺

(spirogermanium)；細交鏈孢菌酮酸(tenuazonic acid)；三亞胺醌(triaziquone)；2,2',2"-三氯三乙胺；單端孢黴烯(trichothecene) (尤其T-2毒素、黏液黴素A (verracurin A)、桿孢菌素A (roridin A)及蛇形菌素(anguidine))；尿烷(urethan)；長春地辛(vindesine)；達卡巴嗪(dacarbazine)；甘露氮芥(mannomustine)；二溴甘露醇；二溴衛矛醇(mitolactol)；哌泊溴烷(pipobroman)；加西托星(gacytosine)；阿拉伯糖苷(「Ara-C」)；環磷醯胺；噻替派(thiotepa)；類紫杉醇，例如TAXOL®太平洋紫杉醇(Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.)、ABRAXANE.TM.太平洋紫杉醇之不含十六醇聚氧乙烯醚(Cremophor)之經白蛋白工程改造奈米粒子調配物(American Pharmaceutical Partners, Schaumberg, Ill.)及TAXOTERE®多西他賽(doxetaxel) (Rhone-Poulenc Rorer, Antony, France)；苯丁酸氮芥；GEMZAR®吉西他濱；6-硫鳥嘌呤；巯基嘌呤；甲胺喋呤；鉑類似物，諸如順鉑及卡鉑；長春鹼；鉑；依託泊苷(VP-16)；異環磷醯胺；米托蒽醌；長春新鹼；NAVELBINE®長春瑞濱(vinorelbine)；諾安托(novantrone)；替尼泊甙(teniposide)；依達曲沙；柔紅黴素；胺基喋呤；希羅達(xeloda)；伊班膦酸鹽(ibandronate)；CPT-11；拓撲異構酶抑制劑RFS 2000；二氟甲基鳥胺酸(DMFO)；類視黃素，諸如視黃酸；卡培他濱(capecitabine)；及以上各項中之任一者之醫藥學上可接受之鹽、酸或衍生物。

[0097]以上「化學治療劑」之定義中亦包括起作用調節

或抑制激素對腫瘤之作用的抗激素劑，諸如抗雌激素及選擇性雌激素受體調節劑(SERM)，包括例如他莫西芬(tamoxifen)（包括NOLVADEX®他莫西芬）、雷洛昔芬(raloxifene)、曲洛昔芬(droloxifene)、4-羥基他莫昔芬、曲沃昔芬(trioxifene)、那洛昔芬(keoxifene)、LY117018、奧那司酮(onapristone)及FARESTON.托瑞米芬(toremifene)；抑制芳香酶之芳香酶抑制劑，其調節腎上腺中之雌激素產生，諸如4(5)-咪唑、胺魯米特、MEGASE®乙酸甲地孕酮(megestrol acetate)、AROMASIN®依西美坦(exemestane)、福美斯坦(formestanie)、法屈唑(fadrozole)、RIVISOR®伏羅唑(vorozole)、FEMARA®來曲唑(letrozole)及ARIMIDEX®阿那曲唑(anastrozole)；及抗雄激素，諸如氟他胺(flutamide)、尼魯米特(nilutamide)、比卡魯胺(bicalutamide)、亮丙瑞林(leuprolide)及戈舍瑞林(goserelin)；以及曲沙他濱(troxacitabine)(一種1,3-二氧雜環戊烷核苷胞嘧啶類似物)；反義寡核苷酸，特定言之抑制涉及異常細胞增殖之信號傳導路徑中之基因表現的彼等反義寡核苷酸，諸如PKC-α、Ralf及H-Ras；核糖核酸酶，諸如VEGF表現抑制劑(例如ANGIOZYME®核糖核酸酶)及HER2表現抑制劑；疫苗，諸如基因療法疫苗，例如ALLOVECTIN®疫苗、LEUVECTIN®疫苗及VAXID®疫苗；PROLEUKIN® rIL-2；LURTOTECAN®拓撲異構酶1抑制劑；ABARELIX® rmRH；及以上中之任一者之醫藥學上可接受之鹽、酸或衍生物。

[0098]「生長抑制劑」當在本文中使用時係指抑制細胞

生長之化合物或組成物，該細胞生長視活體外或活體內HGF/c-met活化而定。因此，該生長抑制劑可爲顯著減少S期HGF/c-met-依賴性細胞之百分比的抑制劑。生長抑制劑之實例包括阻斷細胞週期進程(除S期以外之位置處)之藥劑，諸如誘導G1阻滯及M期阻滯之藥劑。經典M期阻斷劑包括長春花(長春新鹼及長春鹼)、紫杉烷及拓撲異構酶II抑制劑，諸如小紅莓、表柔比星、道諾黴素、依託泊苷及博萊黴素。阻滯G1之彼等藥劑亦深入到S期阻滯，例如DNA烷基化劑，諸如他莫西芬、潑尼松、達卡巴嗪、甲基二(氯乙基)胺、順鉑、甲胺喋呤、5-氟尿嘧啶及阿糖胞苷。進一步資訊可見於The Molecular Basis of Cancer, Mendelsohn and Israel編，第1章，名爲「Cell cycle regulation, oncogenes, and antineoplastic drugs」，Murakami等人(WB Saunders: Philadelphia, 1995)，尤其第13頁。紫杉烷(太平洋紫杉醇及多烯紫杉醇)爲來源於紫杉樹之抗癌藥物。多烯紫杉醇(TAXOTERE®, Rhone-Poulenc Rorer)來源於歐洲紫杉，爲太平洋紫杉醇(TAXOL®, Bristol-Myers Squibb)之半合成類似物。太平洋紫杉醇及多烯紫杉醇促進微管自微管蛋白二聚體組裝且藉由預防解聚合穩定微管，其促使抑制細胞中之有絲分裂。

[0099]「小紅莓」爲蒽環黴素抗生素。小紅莓之完整化學名稱爲(8S-順)-10-[(3-胺基-2,3,6-三去氧基-α-L-來蘇糖-己糖吡喃糖基)氧基]-7,- 8,9,10-四氫-6,8,11-三羥基-8-(羥基乙醯基)-1-甲氧基-5,12-萘二酮。

[0100]本文中之術語「細胞增生性病症」及「增生性病症」係指與異常細胞增殖之一些程度相關之病症。在一個實施例中，細胞增生性病症爲癌症或腫瘤。如先前所指出，如本文所用之「腫瘤」係指所有贅生性細胞生長及增殖，無論惡性或良性，及所有癌前及癌性細胞及組織。術語「癌症」、「癌性」、「細胞增生性病症」、「增生性病症」及「腫瘤」在本文中提及時不相互排斥。

[0101]術語「癌症」及「癌性」係指或描述哺乳動物中通常以不受調節細胞生長/增殖爲特徵之生理病狀。癌症之實例包括(但不限於)癌瘤、淋巴瘤、母細胞瘤、肉瘤及白血病。該等癌症之更特定實例包括鱗狀細胞癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、肺之腺癌、肺之鱗狀癌瘤、腹膜癌、肝細胞癌、胃腸癌、胰臟癌、神經膠母細胞瘤、子宮頸癌、卵巢癌、肝癌、膀胱癌、肝腫瘤、乳癌、結腸癌、結腸直腸癌、子宮內膜或子宮癌瘤、唾液腺癌瘤、腎癌、肝癌、前列腺癌、外陰癌、甲狀腺癌、肝癌瘤及各種類型之頭頸癌。

[0102]本文中之術語「血管生成之調節異常」包括存在異常血管生成之任何病狀。此病狀包括非贅生性及贅生性病狀。贅生性病狀包括(但不限於)上文所述之癌症。非贅生性病症包括(但不限於)不合需要或異常之肥大、關節炎、類風濕性關節炎(RA)、牛皮癬、牛皮癬性斑、類肉瘤病、動脈粥樣硬化、動脈粥樣硬化斑、糖尿病性及其他增生性視網膜病變，包括早產兒視網膜病變、晶狀體後纖維組織增生、新生血管性青光眼、年齡相關之黃斑變性、糖尿病黃

斑水腫、角膜新血管生成、角膜移植新血管生成、角膜移植排斥反應、視網膜/脈絡膜新血管生成、眼角新血管生成(虹膜紅變)、眼部新生血管性疾病、血管再狹窄、動靜脈畸形(AVM)、腦膜瘤、血管瘤、血管纖維瘤、甲狀腺增生(包括格瑞夫茲氏病)、角膜及其他組織移植、慢性發炎、肺部發炎、急性肺損傷/ARDS、敗血症、原發性肺高血壓、惡性肺積液、腦水腫(例如與急性中風/閉鎖性頭部損傷/創傷相關)、滑膜發炎、RA中之血管翳形成、骨化性肌炎、肥厚性骨形成、骨關節炎(OA)、難治性腹水、多囊性卵巢疾病、子宮內膜異位、第3間隔體液疾病(胰臟炎、腔室症候群、燒傷、腸病)、子宮纖維瘤、早產、慢性發炎，諸如IBD (克隆氏病及潰瘍性結腸炎)、腎同種異體移植排斥反應、發炎性腸道疾病、腎病症候群、不合需要或異常之組織大量生長(非癌症)、嗜血性關節、肥厚性疤痕、抑制頭髮生長、奧斯勒-韋伯症候群、化膿性肉芽腫瘤晶狀體後纖維組織增生、硬皮病、沙眼、血管黏附、滑膜炎、皮炎、子癇前症、腹水、心包積液(諸如與心包炎相關之心包積液)及肋膜積液。

[0103]本文中之術語「重組細胞」或「重組宿主細胞」通常係指經工程改造以表現根據本發明之一或多種抗體多肽之任何細胞。此類細胞包括例如細菌、真菌、酵母、哺乳動物、無脊椎動物(諸如昆蟲)、植物及禽類細胞。較佳宿主細胞爲酵母、真菌、尤其絲狀真菌及哺乳動物細胞。酵母及絲狀真菌包括(但不限於)巴斯德畢赤酵母(Pichia pastoris)、芬蘭畢赤酵母(Pichia finlandica)、喜海藻糖畢赤

酵母(Pichia trehalophila)、考拉姆畢赤酵母(Pichia koclamae)、膜醭畢赤酵母(Pichia membranaefaciens)、微小畢赤酵母(Pichia minuta) (微小歐加鐵菌(Ogataea minuta)、林氏畢赤酵母(Pichia lindneri))、仙人掌畢赤酵母(Pichia opuntiae)、耐熱畢赤酵母(Pichia thermotolerans)、千屈菜畢赤酵母(Pichia salictaria)、松櫟畢赤酵母(Pichia guercuum)、皮傑普氏畢赤酵母(Pichia pijperi)、具柄畢赤酵母(Pichia stiptis)、甲醇畢赤酵母(Pichia methanolica)、畢赤酵母屬、釀酒酵母(Saccharomyces cerevisiae)、酵母屬、多形漢遜酵母(Hansenula polymorpha)、克魯維酵母屬、乳酸克魯維酵母(Kluyveromyces lactis)、白色念珠菌(Candida albicans)、小巢狀麴菌(Aspergillus nidulans)、黑麴菌(Aspergillus niger)、米麴菌(Aspergillus oryzae)、里氏木菌(Trichoderma reesei)、拉氏金孢子菌(Chrysosporium lucknowense)、鐮菌屬、禾穀鐮孢菌(Fusarium gramineum)、鐮孢黴(Fusarium venenatum)、小立碗蘚(Physcomitrella patens)及粗厚神經胞子菌(Neurospora crassa)、畢赤酵母屬、任何酵母屬、多形漢遜酵母、任何克魯維酵母屬、白色念珠菌、任何麴菌屬、里氏木菌、拉氏金孢子菌、任何鐮菌屬及粗厚神經胞子菌。

[0104]無脊椎動物細胞之實例包括昆蟲細胞，諸如果蠅S2及夜蛾Sf9，以及植物細胞。

[0105]適用之哺乳動物宿主細胞株之實例包括中國倉鼠卵巢(Chinese hamster ovary，CHO)及COS細胞。更特定實例包括經SV40轉型之猴腎CV1株(COS-7，ATCC CRL

1651)；人胚腎株(經次選殖用於生長於懸浮培養物中之293或293細胞，Graham等人, J. Gen Virol., 36:59 (1977))；中國倉鼠卵巢細胞/-DHFP (CHO，Urlaub及Chasin, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77:4216 (1980))；小鼠塞特利氏細胞(sertoli cell) (TM4，Mather, Biol. Reprod., 23:243-251 (1980))；人類肺細胞(W138，ATCC CCL 75)；人類肝細胞(Hep G2，HB 8065)；及小鼠乳腺腫瘤(MMT 060562，ATCC CCL51)。適當宿主細胞之選擇據認爲在此項技術之技能內。用於抗體表現之較佳哺乳動物細胞包括CHO細胞及COS細胞。在一例示性實施例中，重組宿主細胞爲畢赤酵母屬之單倍體或多倍體酵母細胞。

[0106]能勝任配合之酵母種：在本發明中，此意欲廣泛地涵蓋可在培養物中生長之任何二倍體或四倍體酵母。該等酵母種可以單倍體、二倍體或其他多倍體形式存在。具有指定倍數之細胞可在適當條件下以彼形式增殖不定數目代。二倍體細胞亦可孢子生殖，從而形成單倍體細胞。連續配合可經由進一步配合或融合二倍體菌株產生四倍體菌株。本發明涵蓋單倍體酵母以及例如藉由配合或球形質體融合產生之二倍體或其他多倍體酵母細胞之用途。

[0107]能勝任配合之酵母包括作爲酵母科家族成員之酵母，其包括阿斯黴屬(*Arxiozyma*)；類盤酵母屬(*Ascobotryozyma*)；固囊酵母屬(*Citeromyces*)；德巴利酵母屬(*Debaryomyces*)；德克酵母屬(*Dekkera*)；假囊酵母屬(*Eremothecium*)；伊薩酵母屬(*Issatchenkia*)；*Kazachstania*

屬；克魯維酵母屬(*Kluyveromyces*)；柯達酵母屬(*Kodamaea*)；婁德羅菌屬(*Lodderomyces*)；管囊酵母屬(*Pachysolen*)；畢赤酵母屬(Pichia)；酵母屬(Saccharomyces)；子囊酵母屬(*Saturnispora*)；四盾酵母屬(Tetrapisispora)；有孢圓酵母屬(*Torulaspora*)；擬威爾酵母屬(*Williopsis*)；及接合酵母屬(Zygosaccharomyces)。可能適用於本發明之其他類型之酵母包括耶氏酵母屬(*Yarrowia*)；紅冬孢酵母屬(*Rhodosporidium*)；念珠菌屬(*Candida*)；漢遜酵母屬(*Hansenula*)；線黑粉酵母屬(*Filobasium*)；鎖擲酵母屬(*Sporidiobolus*)；布勒擲孢酵母屬(*Bullera*)；白冬孢酵母屬(*Leucosporidium*)及線黑粉菌屬(*Filobasidella*)。

[0108]在本發明之一較佳實施例中，能勝任配合之酵母爲畢赤酵母屬之成員。在本發明之另一較佳實施例中，能勝任配合之畢赤酵母屬酵母爲以下種中之一者：巴斯德畢赤酵母、甲醇畢赤酵母及多形漢遜酵母(安格斯畢赤酵母(*Pichia angusta*))。在本發明之一尤其較佳實施例中，能勝任配合之畢赤酵母屬酵母爲巴斯德畢赤酵母種。

[0109]單倍體酵母細胞：具有其正常基因組(染色體)補體之各基因之單一複本的細胞。

[0110]多倍體酵母細胞：具有其正常基因組(染色體)補體之一個以上複本之細胞。

[0111]二倍體酵母細胞：具有其正常基因組補體之基本上每個基因之兩個複本(對偶基因)的細胞，通常藉由兩個單倍體細胞之融合(配合)過程所形成。

[0112] 四倍體酵母細胞：具有其正常基因組補體之基本上每個基因之四個複本(對偶基因)的細胞，通常藉由兩個單倍體細胞之融合(配合)過程所形成。四倍體可攜帶兩個、三個、四個或四個以上不同表現卡匣。該等四倍體可藉由選擇性配合純質性異宗配合a/a及α/α二倍體在釀酒酵母(S. cerevisiae)中獲得及藉由連續配合單倍體以獲得營養缺陷型二倍體在畢赤酵母中獲得。舉例而言，[met his]單倍體可與[ade his]單倍體配合以獲得二倍體[his]；且[met arg]單倍體可與[ade arg]單倍體配合以獲得二倍體[arg]；隨後二倍體[his] × 二倍體[arg]以獲得四倍體原養型微生物。熟習此項技術者應瞭解，所提及之二倍體細胞之益處及用途亦可適用於四倍體細胞。

[0113] 酵母配合：兩個單倍體酵母細胞藉以自然地熔融以形成一個二倍體酵母細胞之過程。

[0114] 減數分裂：二倍體酵母細胞藉以經歷減性分裂以形成四個單倍體孢子產物之過程。各孢子隨後可萌發且形成以單倍體生長方式日益生長的細胞株。

[0115] 可選標記：可選標記爲如例如經由轉型事件賦予接受彼基因之細胞生長表型(體格生長特性)之基因或基因片段。可選標記允許彼細胞在選擇性生長培養基中在細胞不接受彼可選標記基因不能生長之條件下存活及生長。可選標記基因總體上分成若干類型，包括陽性可選標記基因，諸如賦予細胞對抗生素或其他藥物、溫度(當兩個溫度敏感性(「ts」)突變體雜交或ts突變體轉型時)之抗性的基因；陰

性可選標記基因，諸如賦予細胞在不含不具有彼生物合成基因之所有細胞所需特定營養物之培養基中生長之能力的生物合成基因，或藉由不具有野生型基因之細胞賦予細胞無法生長之能力的誘變生物合成基因；及類似基因。適合標記包括(但不限於)：ZEO；G418；LYS3；MET1；MET3a；ADE1；ADE3；URA3；及類似標記。

[0116]表現載體：此等DNA載體含有促進操控目標宿主細胞內外來蛋白質之表現的元件。便利地，首先在例如大腸桿菌之細菌宿主中進行用於轉型之DNA之序列及產量的操控，且載體通常將包括促進該等操控之序列，包括細菌複製來源及適當細菌選擇標記。選擇標記編碼在選擇性培養基中生長之轉型宿主細胞之存活或生長所需的蛋白質。不用含有選擇基因之載體轉型之宿主細胞將無法在該培養基中存活。典型選擇基因編碼此類蛋白質，其(a)賦予針對抗生素或其他毒素之抗性，(b)補充營養缺陷型缺乏，或(c)供應無法自複合培養基獲得之關鍵營養物。關於酵母轉型之例示性載體及方法描述在例如Burke, D., Dawson, D.及Stearns, T. (2000). Methods in yeast genetics: a Cold Spring Harbor Laboratory course manual. Plainview, N.Y.: Cold Spring Harbor Laboratory Press中。

[0117]用於本發明方法之表現載體將進一步包括用於鑑別諸如酵母菌株之轉型細胞之可選營養缺陷型或藥物標記。藥物標記可進一步用於在宿主細胞中擴增載體之複本數目。

[0118]所關注之編碼多肽之序列可操作地連接至在酵母細胞中提供多肽表現之轉錄及轉譯調節序列。此等載體組分可包括(但不限於)以下中之一或多者：強化子元件、啓動子及轉錄終止序列。用於分泌多肽之序列亦可包括例如信號序列及其類似序列。複製來源爲視情況選用的，因爲表現載體通常整合至宿主中，例如酵母基因組。在本發明之一個實施例中，所關注之多肽可操作地連接或融合至自酵母二倍體細胞最佳化分泌多肽之序列。

[0119]核酸在置放至功能關係中時與另一核酸序列「可操作地連接」。舉例而言，若信號序列之DNA經表現爲參與分泌多肽之前蛋白，則其可操作地連接至多肽DNA；若啓動子或強化子影響序列之轉錄，則其可操作地連接至編碼序列。一般而言，「可操作地連接」意謂待連接之DNA序列爲連續的，且在分泌前導子之情況下，爲連續的且在閱讀框架內。然而，強化子不必爲連續的。藉由在適宜之限制位點處接合或者經由熟習此項技術者所熟悉之PCR/重組方法(GatewayR Technology; Invitrogen, Carlsbad California)來實現連接。若不存在該等位點，則根據習知慣例使用合成寡核苷酸接頭或連接子。

[0120]啓動子爲位於結構基因之起始密碼子之上游(5')的未轉譯序列(一般在約100至1000 bp內)，其控制其可操作地連接之特定核酸序列之轉錄及轉譯。該等啓動子分成若干類別：誘導型、組成型及抑制型啓動子(其響應於缺乏抑制劑而提高轉錄量)。誘導型啓動子可在其響應於培養條件

之一些變化(例如存在或缺乏營養物或溫度變化)之控制下引起自DNA之轉錄量增加。

[0121]啓動子片段亦可充當用於將表現載體同源重組且整合至宿主基因組中之相同位點中之位點；或者使用可選標記作爲同源重組位點。

[0122]適用於畢赤酵母之適合啓動子之實例包括AOX1啓動子(Cregg等人 (1989) Mol. Cell. Biol. 9:1316-1323)；ICL1啓動子(Menendez等人 (2003) Yeast 20(13):1097-108)；甘油醛-3-磷酸脫氫酶啓動子(GAP) (Waterham等人 (1997) Gene 186(1):37-44)；及FLD1啓動子(Shen等人 (1998) Gene 216(1):93-102)。GAP啓動子爲強組成型啓動子且AOX及FLD1啓動子爲誘導型。

[0123]其他酵母啓動子包括ADH1、乙醇脫氫酶II、GAL4、PHO3、PHO5、Pyk及自其衍生之嵌合啓動子。另外，可在本發明中使用非酵母啓動子，諸如哺乳動物、昆蟲、植物、爬行動物、兩棲動物、細菌、真菌、病毒及禽類啓動子。最典型地，啓動子將包含哺乳動物啓動子(對所表現之基因可能爲內源性的)或將包含酵母或病毒啓動子，其在酵母系統中提供有效轉錄。

[0124]所關注之多肽不僅可直接重組產生，而且可以與異源多肽之融合多肽形式產生，所述異源多肽例如信號序列或在成熟蛋白質或多肽之N端處具有特異性裂解位點之其他多肽。一般而言，信號序列可爲載體之組分，或其可爲插入至載體中之編碼多肽之序列的一部分。所選異源信

號序列較佳爲得經由宿主細胞內可獲之標準路徑中之一者識別且處理之信號序列。釀酒酵母α因子前原(pre-pro)信號已證實可有效自巴斯德畢赤酵母分泌各種重組蛋白。其他酵母信號序列包括α配合因子信號序列、轉化酶信號序列及源自其他經分泌之酵母多肽之信號序列。此外，此等信號肽序列可經工程改造以在二倍體酵母表現系統中強化分泌。所關注之其他分泌信號亦包括哺乳動物信號序列，其於所分泌之蛋白質而言可爲異源的，或可爲所分泌蛋白質之天然序列。信號序列包括前肽序列，且在一些情況下可包括原肽序列。諸多該等信號序列在此項技術中爲已知的，包括免疫球蛋白鏈上所發現之信號序列，例如K28前毒素原序列、PHA-E、FACE、人類MCP-1、人類血清白蛋白信號序列、人類Ig重鏈、人類Ig輕鏈及其類似信號序列。舉例而言，參見Hashimoto等人Protein Eng 11(2) 75 (1998)；及Kobayashi等人Therapeutic Apheresis 2(4) 257 (1998)。

[0125]可藉由將轉錄活化因子序列插入至載體中來提高轉錄。此等活化因子爲DNA之順式作用元件，通常爲約10至300 bp，其作用於啓動子上以提高其轉錄。轉錄強化子在內含子內如同在編碼序列本身內一樣相對定向且位置獨立，已發現轉錄單元之5'及3'。強化子可在編碼序列之5'或3'位處剪接至表現載體中，但較佳位於始於啓動子之5'位點處。

[0126]真核宿主細胞中所用之表現載體亦可含有終止轉錄及穩定mRNA所需之序列。該等序列通常可自真核或

病毒DNA或cDNA之未轉譯區中之轉譯終止密碼子之3'獲得。此等區域含有經轉錄爲mRNA之未轉譯部分中之聚腺苷酸化片段的核苷酸區段。

[0127]採用標準接合技術或PCR/重組方法來構造含有以上所列組分中之一或多者之適合載體。以產生所需質體所需之形式或經由重組方法裂解、調整且重新接合經分離之質體或DNA片段。爲分析以證實所構造之質體中之正確序列，使用接合混合物以使宿主細胞轉型，且適當時藉由抗生素抗性(例如安比西林(ampicillin)或勻黴素(Zeocin))來選擇成功之轉化株。自轉化株製備質體，藉由限制性核酸內切酶消化進行分析及/或測序。

[0128]作爲限制且接合片段之替代方案，可使用基於att位點及重組酶之重組方法以將DNA序列插入至載體中。該等方法例如由Landy (1989) Ann.Rev.Biochem. 58:913-949描述；且爲熟習此項技術者所已知。該等方法利用藉由λ重組蛋白及編碼大腸桿菌之重組蛋白之混合物介導之分子間DNA重組。重組發生於相互作用之DNA分子上之特異性連接(att)位點之間。att位點之描述參見Weisberg及Landy (1983) Site-Specific Recombination in Phage Lambda, in Lambda II, Weisberg編(Cold Spring Harbor, NY:Cold Spring Harbor Press), 第211頁至第250頁。轉換側接重組位點之DNA區段，以使得在重組之後，att位點爲包含由各親本載體供給之序列的混合序列。重組可發生於具有任何拓撲之DNA之間。

[0129]Att位點可藉由以下引入至所關注之序列中：將

所關注之序列接合至適當載體中；經由使用特異性引物產生含有att B位點之PCR產物；產生選殖至含有att位點之適當載體中之cDNA庫；及其類似者。

[0130]如本文所用之摺疊係指多肽及蛋白質之三維結構，其中胺基酸殘基之間之相互作用起作用穩定該結構。雖然非共價相互作用在測定結構中很重要，但所關注之蛋白質通常將具有藉由兩個半胱氨酸殘基所形成之分子內及/或分子間共價二硫鍵。關於天然產生之蛋白質及多肽或其衍生物及變異體，恰當摺疊通常爲促成最佳生物活性之排列，且可便利地藉由活性檢定，例如配位體結合、酶活性等來監測。

[0131]在一些情況下，例如其中所需產物具有合成來源，基於生物活性之檢定將不再那麼有意義。該等分子之恰當摺疊可基於物理性質、能量考慮因素、模型化研究及其類似者來決定。

[0132]表現宿主可藉由引入編碼一或多種酶之序列進行進一步修飾，該一或多種酶增強摺疊及雙硫鍵形成，亦即摺疊酶、伴隨蛋白等。該等序列可使用如此項技術中已知之載體、標記等在酵母宿主細胞中組成性地或誘導性地表現。該等序列包括足以滿足所需表現圖案之轉錄調節元件，較佳經由靶向方法穩定地整合至酵母基因組中。

[0133]舉例而言，真核PDI不僅爲蛋白質半胱氨酸氧化及二硫鍵異構化之有效催化劑，而且展現出伴隨蛋白活性。PDI之共表現可促進產生具有多個二硫鍵之活性蛋白質。亦

關注BIP (免疫球蛋白重鏈結合蛋白)；親環蛋白；及其類似者之表現。在本發明之一個實施例中，單倍體親本菌株各自表現不同摺疊酶，例如一種菌株可表現BIP，而其他菌株可表現PDI或其組合。

[0134]術語「所需蛋白質」或「所需抗體」可互換使用且一般係指具有目標(亦即HGF)特異性之親本抗體或片段，或自其衍生之嵌合或人類化抗體或其結合部分，或含有與本文所述之抗HGF抗體或片段中之任一者相同之CDR或抗原決定基特異性的抗體或蛋白質。術語「抗體」意欲包括含有具有適合且識別抗原決定基之特定形狀之分子結構的任何多肽鏈，其中一或多種非共價結合相互作用使複合物在分子結構與抗原決定基之間穩定。原型抗體分子爲免疫球蛋白，且來自所有來源之所有類型之免疫球蛋白(IgG、IgM、IgA、IgE、IgD等)均視爲「抗體」，該等來源例如人類、嚙齒動物、兔、母牛、綿羊、豬、犬、其他哺乳動物、雞、其他禽類等。產生適用作根據本發明之起始物質之抗體的較佳來源爲兔。諸多編碼抗體之序列已加以描述；且其他可藉由此項技術中熟知之方法產生。其實例包括嵌合抗體、人類抗體及其他非人類哺乳動物抗體、人類化抗體、單鏈抗體(諸如scFv)、駱駝抗體、奈米抗體、IgNAR (源自鯊魚之單鏈抗體)、小模組化免疫藥物(SMIP)及抗體片段，諸如Fab、Fab'、F(ab')2、單價抗體片段，諸如MetMab樣分子、IgNar及其類似物。參見Streltsov VA等人, Structure of a shark IgNAR antibody variable domain and modeling of an

early-developmental isotype, Protein Sci. 2005年11月; 14(11):2901-9. 電子出版於2005年9月30日；Greenberg AS等人, A new antigen receptor gene family that undergoes rearrangement and extensive somatic diversification in sharks, Nature. 1995年3月9日; 374(6518):168-73；Nuttall SD等人, Isolation of the new antigen receptor from wobbegong sharks, and use as a scaffold for the display of protein loop libraries, Mol Immunol. 2001年8月; 38(4):313-26；Hamers-Casterman C等人, Naturally occurring antibodies devoid of light chains, Nature. 1993年6月3日; 363(6428):446-8；Gill DS等人, Biopharmaceutical drug discovery using novel protein scaffolds, Curr Opin Biotechnol. 2006年12月; 17(6):653-8. 電子出版於2006年10月19日。

[0135]本發明包括、尤其包括結合HGF之單價抗體分子，其與MetMab分子相似。MetMab爲Met之特異性單價抗體。(Met爲由Park等人, Proc. Natl. Acad. Sci. 84, 7479--(1987)中所闡述之核苷酸序列編碼之蛋白質或其片段，以及相關多肽，其包括(但不限於)對偶基因變異體、剪接變異體、衍生變異體、取代變異體、缺失變異體及/或插入變異體、融合多肽及種間同源物)。MetMab抗體爲以不同名稱(包括OA-5d5 (Genentech))知曉之單價抗體且尤其亦稱作One Armed 5d5、5d5、MetMab、PRO143966)。抗體OA-5d5 (包括其結構及性質)及其製造及使用方法描述於美國公開案第2007/0092520號中。在一個實施例中，根據本發明之抗

HGF抗體可包含連接至Fc區之單一Fab區。在此類實施例中，本發明之抗體可包含如本文所述之輕鏈及重鏈可變結構域。在此類實施例中，該抗體爲單價且可包含完整的Fc區。在另一此類實施例中，Fc區可包含至少一個隆凸(節)及至少一個腔(孔)，其中隆凸及腔之存在增強在包含隆凸之Fc多肽與包含腔之Fc多肽之間形成複合物，例如如WO 2005/063816中所述。在一個實施例中，本發明抗體之Fc區可包含第一及第二Fc多肽，其中該第一及第二多肽各自包含關於野生型人類Fc之一或多個突變。在一個實施例中，腔突變爲T366S、L368A及/或Y407V。在另一實施例中，隆凸突變爲T366W。在一特定實施例中，根據本發明之單價抗體可包含如WO2005/063816中所述合成之單臂抗體。在此類實施例中，單臂抗體可包含如WO2005/063816中所述構成「節」及「孔」之Fc突變。舉例而言，孔突變可爲Fc多肽中之T366A、L368A及/或Y407V中之一或多者，且腔突變可爲T366W。本發明亦關於與相同HGF抗原決定基結合及/或與結合至HGF之抗HGF抗體競爭之抗人類HGF單價藥劑作爲本文中所揭示之抗體或抗體片段。

[0136]舉例而言，抗體或抗原結合片段可藉由遺傳工程產生。在此技術中，如同其他方法一樣，使產生抗體之細胞對所要抗原或免疫原具敏感性。使用自產生抗體之細胞分離之信使RNA作爲使用PCR擴增製造cDNA之模板。載體庫各自含有保留最初抗原特異性之一個重鏈基因及一個輕鏈基因，係藉由將擴增免疫球蛋白cDNA之適當部分插入至

表現載體中而產生。組合庫係藉由使重鏈基因庫與輕鏈基因庫組合而構造。此產生共表現重鏈及輕鏈之純系庫(類似於抗體分子之Fab片段或抗原結合片段)。攜帶此等基因之載體經共轉染至宿主細胞中。當在轉染宿主中誘導抗體基因合成時，重鏈及輕鏈蛋白質可自組裝產生活性抗體，其可藉由用抗原或免疫原篩選來偵測。

[0137]所關注之編碼抗體之序列包括藉由天然序列編碼之彼等抗體，以及憑藉遺傳密碼簡併在序列方面與所揭示之核酸不相同之核酸，及其變異體。變異體多肽可包括胺基酸(aa)取代、添加或缺失。胺基酸取代可爲保守胺基酸取代或消除非必需胺基酸之取代，從而更改糖基化位點，或使並非功能所需之一或多個半胱氨酸殘基之取代或缺失所致之摺疊異常降至最低。變異體可經設計以便保留或強化蛋白質特定區之生物活性(例如功能結構域、催化胺基酸殘基等)。變異體亦包括本文中所揭示之多肽之片段，特定言之生物活性片段及/或對應於功能結構域之片段。活體外突變誘發選殖基因之技術爲已知的。本發明亦包括已使用普通分子生物技術修飾以便改善其對蛋白水解降解之抗性或優化溶解度性質或使其更適合作爲治療劑之多肽。

[0138]嵌合抗體可藉由重組手段藉由將自一個物種之產生抗體之細胞獲得的可變輕鏈及重鏈區($V_L$及$V_H$)與來自另一物種之恆定輕鏈及重鏈區組合來製造。嵌合抗體通常利用嚙齒動物或兔可變區及人類恆定區，以便產生具有主要人類結構域之抗體。此類嵌合抗體之產生在此項技術中

眾所周知，且可藉由標準手段(如例如以全文引用的方式併入本文中之美國專利第5,624,659號中所述)來達成。進一步涵蓋本發明嵌合抗體之人類恆定區可選自IgG1、IgG2、IgG3及IgG4恆定區。

[0139]人類化抗體經工程改造以含有甚至更人類樣之免疫球蛋白結構域，且僅併入動物衍生抗體之互補決定區。此係藉由小心地檢查單株抗體可變區之高變環之序列，且使其適合人類抗體鏈之結構來實現。雖然表面上較複雜，但實際上過程簡單明瞭。參見例如以全文引用併入本文中之美國專利第6,187,287號。

[0140]除整個免疫球蛋白(或其重組對應物)之外，可合成包含抗原決定基結合位點之免疫球蛋白片段(例如Fab'、F(ab')2、Fab或其他片段)。「片段」或極小免疫球蛋白可利用重組免疫球蛋白技術進行設計。舉例而言，用於本發明之「Fv」免疫球蛋白可藉由合成融合可變輕鏈區及可變重鏈區產生。亦關注抗體組合，例如包含兩種不同Fv特異性之雙功能抗體。在本發明之另一實施例中，免疫球蛋白片段涵蓋SMIP (小分子免疫藥物)、駱駝抗體、奈米抗體及IgNAR。

[0141]免疫球蛋白及其片段可經轉譯後修飾，例如以添加效應部分，諸如化學連接子，可在本發明之方法及組成物中採用可偵測部分，諸如螢光染料、酶、毒素、受質、生物發光物質、放射性物質、化學發光部分及其類似物；或特異性結合部分，諸如抗生蛋白鏈菌素、抗生素蛋白或

生物素及其類似物。附加效應分子之實例提供在下文中。

[0142]若聚核苷酸序列根據遺傳密碼轉譯產生多肽序列(亦即聚核苷酸序列「編碼」多肽序列)，則聚核苷酸序列「對應於」多肽序列；若兩個序列編碼相同多肽序列，則一個聚核苷酸序列「對應於」另一聚核苷酸序列。

[0143]DNA構造體之「異源」區或結構域爲未發現與自然界中之較大分子相關之較大DNA分子內之DNA的可鑑別區段。因此，當異源區編碼哺乳動物基因時，該基因通常將藉由不側接源生物體基因組中哺乳動物基因組DNA之DNA進行側接。異源區之另一實例爲其中編碼序列本身在自然界中尚未發現之構造體(例如其中基因組編碼序列所含內含子或合成序列之密碼子不同於天然基因之cDNA)。對偶基因變異或天然產生之突變事件不會產生如本文所定義之DNA之異源區。

[0144]「編碼序列」爲對應於或編碼蛋白質或肽序列之密碼子之同框序列(就遺傳密碼而言)。若兩個編碼序列或其互補序列編碼相同胺基酸序列，則該等序列彼此對應。編碼序列與適當調節序列聯合可經轉錄且轉譯成多肽。聚腺苷酸化信號及轉錄終止序列通常將位於編碼序列之3'。「啓動子序列」爲能夠結合細胞中之RNA聚合酶且引發下游(3'方向)編碼序列轉錄之之DNA調節區。啓動子序列通常含有用於結合調節分子(例如轉錄因子)之附加位點，該等調節分子影響編碼序列之轉錄。當RNA聚合酶結合細胞中之啓動子序列且將編碼序列轉錄成mRNA，該mRNA隨後又轉譯成

藉由編碼序列編碼之蛋白質時，編碼序列爲在啓動子序列之「控制」下或「可操作地連接」至啓動子。

[0145]使用載體以將諸如DNA、RNA或蛋白質之外來物質引入至生物體或宿主細胞中。典型載體包括重組病毒(針對聚核苷酸)及脂質體(針對多肽)。「DNA載體」爲複製子，諸如質體、噬菌體或黏質體，另一聚核苷酸區段可連接至該DNA載體以引起連接區段之複製。「表現載體」爲含有調節序列之DNA載體，該等調節序列將藉由適當宿主細胞引導多肽合成。此通常意謂啓動子結合RNA聚合酶且引發mRNA轉錄，以及核糖體結合位點且引發信號以引導mRNA轉譯成多肽。將聚核苷酸序列在恰當位點且以正確閱讀框架併入至表現載體中，隨後藉由載體轉型適當宿主細胞，此舉能夠產生藉由該聚核苷酸序列編碼之多肽。

[0146]聚核苷酸序列之「擴增」爲活體外產生特定核酸序列之多個複本。擴增序列通常呈DNA形式。進行此類擴增之各種技術描述於Van Brunt之綜述論文(1990, Bio/Technol., 8(4):291-294)中。聚合酶鏈反應或PCR爲核酸擴增之原型，且本文中PCR之使用應視爲其他適合擴增技術之示範。

[0147]脊椎動物之抗體之一般結構目前已充分瞭解(Edelman, G. M., Ann. N.Y. Acad. Sci., 190: 5 (1971))。抗體由分子量約23,000道爾頓之兩條相同的輕多肽鏈(「輕鏈」)及分子量53,000-70,000之兩條相同的重鏈(「重鏈」)組成。四條鏈藉由二硫鍵連接，呈「Y」組態，其中輕鏈支托始於

「Y」組態開口處之重鏈。「Y」組態之「分支」部分表示Fab區；「Y」組態之主幹部分表示FC區。胺基酸序列定向自「Y」組態頂部處之N端末端延伸至各鏈底部之C端末端。N端末端具有可變區，其具有由抗原引起之抗原特異性，且長度爲約100個胺基酸，輕鏈與重鏈之間及抗體與抗體之間存在細微差異。

[0148]在各鏈中可變區連接至恆定區，該恆定區延伸其餘鏈長且在一個特定類別之抗體內不隨抗體特異性而變化(亦即抗原引起特異性)。主要存在五類已知恆定區，其決定免疫球蛋白分子(IgG、IgM、IgA、IgD及IgE對應於γ、μ、α、δ及ε)重鏈恆定區之類別。恆定區或類別隨後決定抗體之效應功能，包括活化補體(Kabat, E. A., Structural Concepts in Immunology and Immunochemistry, 第2版, 第413頁至第436頁, Holt, Rinehart, Winston (1976))，及其他細胞反應(Andrews, D. W.等人, Clinical Immunobiology, 第1頁至第18頁, W. B. Sanders (1980)；Kohl, S.等人, Immunology, 48: 187 (1983))；而可變區決定將與其反應之抗原。將輕鏈分類爲κ或λ。各類重鏈可用κ或λ輕鏈製備。輕鏈及重鏈彼此共價鍵結，且當藉由融合瘤或藉由B細胞產生免疫球蛋白時，兩條重鏈之「尾部」部分藉由共價二硫鍵彼此鍵結。

[0149]表述「可變區」或「VR」係指抗體中各對輕鏈及重鏈內直接涉及抗體結合至抗原之結構域。各重鏈具有在一個末端處之可變結構域(VH)，其後爲多個恆定結構域。各輕鏈具有在一個末端處之可變結構域(VL)及在其另一末

端處之恆定結構域；輕鏈之恆定結構域與重鏈之第一恆定結構域對準，且輕鏈可變結構域與重鏈之可變結構域對準。

[0150]表述「互補決定區」、「高變區」或「CDR」係指抗體之輕鏈或重鏈之可變區中所發現之高變區或互補決定區(CDR)中之一或多者(參見Kabat, E. A.等人, Sequences of Proteins of Immunological Interest, National Institutes of Health, Bethesda, Md., (1987))。此等表述包括如由Kabat等人(「Sequences of Proteins of Immunological Interest」, Kabat E.等人, US Dept. of Health and Human Services, 1983)所定義之高變區或抗體三維結構中之高變環(Chothia及Lesk, J Mol. Biol. 196 901-917 (1987))。各鏈中之CDR藉由構架區緊密靠近地固持，且與來自其他鏈之CDR一起促進形成抗原結合位點。在CDR內存在已描述爲選擇決定區(SDR)之選擇胺基酸，其代表抗體-抗原相互相用中由CDR所用之關鍵接觸殘基(Kashmiri, S., Methods, 36:25-34 (2005))。

[0151]「抗原決定基」或「結合位點」爲在抗原上由抗原結合肽(諸如抗體)特異性結合之範圍或區域。蛋白質抗原決定基可包含直接涉及結合之胺基酸殘基(亦稱作抗原決定基之免疫顯性組分)及不直接涉及結合之其他胺基酸殘基，諸如可藉由特異性抗原結合肽有效地阻斷之胺基酸殘基(換言之，該胺基酸殘基在特異性抗原結合肽之「足跡」內)。本文中之術語抗原決定基包括特異性結合至抗HGF抗體之HGF之任何特定區域中之兩類胺基酸結合位點。HGF

可包含多種不同抗原決定基，其可包括(不限於) (1)線形肽抗原決定子，(2)構形抗原決定子，其由一或多個呈成熟HGF構形之位置彼此靠近的非連續胺基酸組成；及(3)轉譯後抗原決定子，其由共價連接至HGF蛋白質之分子結構完全或部分組成，諸如碳水化合物基團。

[0152]短語第一抗體「實質上」或「至少部分地」結合與第二抗體相同之抗原決定基意謂第一抗體之抗原決定基結合位點包含構成第二抗體之抗原決定基結合位點之抗原上之至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或以上的胺基酸殘基。此外，第一抗體實質上或部分地結合與第二抗體相同或重疊之抗原決定基意謂第一及第二抗體在結合至抗原方面競爭，如上所述。因此，術語「結合至與單株抗體實質上相同之抗原決定基或決定子」意謂一種抗體與該抗體「競爭」。

[0153]短語「結合至與所關注之抗體相同或重疊之抗原決定基或決定子」意謂一種抗體與所關注之該抗體「競爭」所關注之該抗體特異性結合之HGF上之至少一個或所有殘基。結合至與本文所述之單株抗體實質上或基本上相同之抗原決定基的一或多種抗體的鑑別可使用可評估抗體競爭之各類免疫篩選檢定中之任一者來容易地測定。例行實踐各種此類檢定且該等檢定在此項技術中眾所周知(參見例如1997年8月26日頒予之美國專利第5,660,827號，其以引用之方式特定地併入本文中)。應瞭解，無論如何都不需要實際上確定本文所述之抗體所結合之抗原決定基來鑑別結合

至與本文所述之單株抗體相同或實質上相同或重疊之抗原決定基的抗體。

[0154]舉例而言，當待檢查之測試抗體係自不同動物來源獲得，或甚至具有不同Ig同型，可採用簡單競爭檢定，其中將對照抗體與測試抗體混合，且隨後施加至含有HGF之樣品。基於ELISA之方案、放射免疫檢定、西方墨點法及使用表面電漿子共振(藉由諸如Biacore之儀器)或生物膜層干涉法(藉由諸如Octet之儀器)分析適用於此類簡單競爭研究。

[0155]在某些實施例中，可將對照抗HGF抗體與不同量之測試抗體預混合(例如以約1:1、1:2、1:10或約1:100之比率)一段時間，隨後施加至HGF抗原樣品。在其他實施例中，對照抗體及不同量之測試抗體可在曝露於HGF抗原樣品期間簡單地單獨添加且混合。只要可區分結合抗體與游離抗體(例如藉由使用分離或洗滌技術以消除未結合抗體)及對照抗體與測試抗體(例如藉由使用物種特異性或同型特異性二級抗體或藉由用可偵測標記特異性標記對照抗體)，就將能夠確定測試抗體是否減少對照抗體與HGF抗原之結合，表明測試抗體識別與對照抗HGF抗體實質上相同之抗原決定基。(標記)對照抗體在完全不相關之抗體(不結合HGF之抗體)存在下之結合可充當高對照值。低對照值可藉由使標記對照抗體與相同但未標記之對照抗體一起培育來獲得，其中將發生競爭且標記抗體之結合減少。在測試檢定中，標記抗體反應性在測試抗體存在下顯著降低表明測試抗體

識別實質上相同之抗原決定基，亦即該測試抗體與標記對照抗體競爭。舉例而言，在對照抗體:測試抗體介於約1:1或1:10與約1:100之間的任何比率下，使對照抗體與HGF之結合減少至少約50%(諸如至少約60%)或以上，較佳至少約70% (例如約65%-100%)之任何測試抗體被視爲結合至與對照抗體實質上相同或重疊之抗原決定基或決定子之抗體。

[0156]較佳地，此類測試抗體將使對照抗體與HGF抗原之結合減少對照抗體在不存在測試抗體之情況下所觀測到之結合之較佳至少約50%，至少約60%，至少約80%或至少約90% (例如約95%)。

[0157]競爭或者亦可藉由例如流動式細胞測量術測試來評估。在此類測試中，攜帶HGF之細胞可首先與結合HGF之對照抗體一起培育，且隨後與經螢光染料或生物素標記之測試抗體一起培育。若在與飽和量對照抗體預培育之後獲得之結合爲藉由測試抗體在不與對照抗體預培育之情況下獲得之結合(如藉由螢光平均值量測)之約80%，較佳爲約50%、約40%或以下(例如約30%)，則該抗體據稱與對照抗體競爭。或者，若用標記對照抗體(藉由螢光染料或生物素)獲得之對與飽和量測試抗體預培育之細胞之結合爲在不與測試抗體預培育之情況下獲得之結合之約80%，較佳約50%、約40%或以下(例如約30%)，則該抗體據稱與對照抗體競爭。

[0158]亦可有利地採用簡單競爭檢定，其中測試抗體以飽和濃度預吸附且施加至上面固定有HGF之表面。簡單競

爭檢定中之表面較佳爲BIACORE晶片(或適用於表面電漿子共振分析之其他培養基)。量測結合HGF之對照抗體與塗有HGF之表面的結合。將單獨之對照抗體與含有HGF之表面之此結合與對照抗體在測試抗體存在下之結合相比較。對照抗體在測試抗體存在下與含有HGF之表面之結合顯著減少表明，測試抗體識別與對照抗體實質上相同之抗原決定基，因此測試抗體與對照抗體「競爭」。使對照抗體之結合減少至少約20%或以上，至少約40%、至少約50%、至少約70%或以上之任何測試抗體均可視爲結合至與對照抗體實質上相同之抗原決定基或決定子的抗體。較佳地，此類測試抗體將使對照抗體與HGF之結合減少至少約50% (例如至少約60%、至少約70%或70%以上)。應瞭解，對照抗體與測試抗體之次序可逆轉；亦即在競爭檢定中，對照抗體可首先結合至表面，且隨後引入測試抗體與該表面接觸。較佳地，對HGF抗原具有較高親和力之抗體首先結合至含有HGF之表面，正如將預期的，可見第二抗體(假定該等抗體具競爭性)之結合將大幅減少。此類檢定之其他實例提供在例如Saunal及Regenmortel, (1995) J. Immunol. Methods 183: 33-41中，其揭示內容以引用之方式併入本文中。

[0159]另外，特定言之，可使用基於西方墨點法之檢定來測定一種抗體是否結合HGF上與另一抗體相同或重疊之抗原決定基或測試抗體所結合之抗原決定基。在此檢定中，製造對應於抗體所結合之抗原(本文中爲HGF)之肽的庫，其對應於通常10-25、10-20或10-15個胺基酸長之蛋白質的重

疊部分。合成涵蓋HGF序列之此等不同重疊胺基酸肽且使其共價結合至PepSpots硝化纖維膜(JPT Peptide technologies, Berlin, Germany)。隨後製備墨點且根據製造商之建議進行探測。

[0160]基本上，免疫墨點檢定隨後藉由螢光手段偵測該庫中之何種肽結合至測試抗體且藉此可鑑別抗原(亦即HGF)上之何種殘基與測試抗體相互作用。(參見以引用的方式併入本文中之美國專利第7,935,340號中此項技術之實施例)。

[0161]表述「構架區」或「FR」係指抗體輕鏈及重鏈之可變區內之構架區中之一或多者(參見Kabat, E. A.等人, Sequences of Proteins of Immunological Interest, National Institutes of Health, Bethesda, Md., (1987))。此等表述包括插入在抗體輕鏈及重鏈之可變區內之CDR之間的彼等胺基酸序列區域。

***抗HGF抗體及其結合片段***

**抗體Ab1**

[0162]在一個實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所具有之重鏈序列包含以下所闡述之序列：

QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSAYAMSWVRQAP
EKGLEWIAVIYVIGATDYASWAKGRFTISRTSTTVDLRIPS
PTTEDTATYFCARVYDSVWNHFNLWGPGTLVTVSSASTK
GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG

ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
NHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT
KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY
TQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 1)。

[0163]在一個實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所含可變重鏈序列包含以下所闡述之序列：
QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSAYAMSWVRQAP
EKGLEWIAVIYVIGATDYASWAKGRFTISRTSTTVDLRIPS
PTTEDTATYFCARVYDSVWNHFNLWGPGTLVTVSS (SEQ ID NO: 2)。

[0164]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其具有與Ab1相同之抗原決定基特異性且其所含恆定重鏈序列包含以下所闡述之序列：
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT
YICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDW
LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP

SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 10)。

[0165]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所含輕鏈序列包含以下所闡述之序列：AYDMTQTPASVEVAVGGTVTIKCQASQSISSWLAWYQQK PGQPPKLLIYQASKLASGVPSRFKGSGSGTEFTLTISGVEC ADAATYYCQQAYSVSNVDNAFGGGTEVVVKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 21)。

[0166]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所含可變輕鏈序列包含以下所闡述之序列：AYDMTQTPASVEVAVGGTVTIKCQASQSISSWLAWYQQK PGQPPKLLIYQASKLASGVPSRFKGSGSGTEFTLTISGVEC ADAATYYCQQAYSVSNVDNAFGGGTEVVVKR (SEQ ID NO: 22)。

[0167]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其結合與Ab1相同之抗原決定基，其所含恆定輕鏈序列包含以下所闡述之序列：TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE

KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 30)。

[0168]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其含有SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 6及SEQ ID NO: 8之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 1之重鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)或其含有SEQ ID NO: 2之可變重鏈序列；及/或其進一步含有SEQ ID NO: 24、SEQ ID NO: 26及SEQ ID NO: 28之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 21之輕鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)或其含有SEQ ID NO: 22之可變輕鏈序列;或含有與該等多肽序列至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%相同之序列組合的抗體或片段。在本發明之另一實施例中，本發明之抗體或其片段包含以下或者由其組成：所例示之可變重鏈及可變輕鏈序列或以上所闡述之重鏈及輕鏈序列或與其至少90%或95%相同之序列中之一或多者的組合。

[0169]本發明進一步涵蓋抗HGF抗體及抗體片段，其包含SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 5、SEQ ID NO: 7及SEQ ID NO: 9之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 1之重鏈序列或SEQ ID NO: 2之可變重鏈序列之構架區(FR或恆定區)；及/或SEQ ID NO: 23、SEQ ID NO: 25、SEQ ID NO: 27及SEQ ID NO: 29之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 21之輕鏈序列或SEQ ID NO: 22之可變輕鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或

此等多肽序列及與其至少80%、90%或95%相同之序列的組合。

[0170]在本發明之另一實施例中，本發明之抗體及抗體片段或其片段包含以下或者由其組成：以上所闡述之FR、CDR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的組合，包括所有該等序列或與其至少90%或95%相同之序列。

[0171]在本發明之另一實施例中，本發明之抗HGF抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 2之多肽序列或與其至少90%或95%相同之多肽。在本發明之另一實施例中，本發明之抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 21或SEQ ID NO: 22之多肽序列或與其至少90%或95%相同之多肽。

[0172]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 6及SEQ ID NO: 8之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 1之重鏈序列或SEQ ID NO: 2之可變重鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0173]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 24、SEQ ID NO: 26及SEQ ID NO: 28之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 21之輕鏈序列或SEQ ID NO: 22之可變輕鏈序列之互補決定區(CDR或高變

區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0174]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 5、SEQ ID NO: 7及SEQ ID NO: 9之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 1之重鏈序列或SEQ ID NO: 2之可變重鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0175]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之本發明抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 23、SEQ ID NO: 25、SEQ ID NO: 27及SEQ ID NO: 29之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 21之輕鏈序列或SEQ ID NO: 22之可變輕鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0176]本發明亦涵蓋包括本文所述之抗體片段中之一或多者的抗體片段。在本發明之一個實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體片段包含以下抗體片段中之一者、兩者、三者或三者以上(包括所有)或者由其組成：SEQ ID NO: 2之可變重鏈區；SEQ ID NO: 22之可變輕鏈區；SEQ ID NO: 2之可變重鏈區之互補決定區(SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 6及SEQ ID NO: 8)；及SEQ ID NO: 22之可變輕鏈區之互補決定區(SEQ ID NO: 24、SEQ ID NO: 26及SEQ ID NO: 28)；或與其至少90%或95%相同之序列。

[0177]本發明亦涵蓋包括本文所述之抗體片段中之一或多者的抗體片段。在本發明之一個實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體片段包含以下抗體片段中之一者、兩者、三者或三者以上(包括所有)或者由其組成：SEQ ID NO: 2之可變重鏈區；SEQ ID NO: 22之可變輕鏈區；SEQ ID NO: 2之可變重鏈區之構架區(SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:7及SEQ ID NO:9)；及SEQ ID NO: 22之可變輕鏈區之構架區(SEQ ID NO: 23、SEQ ID NO: 25、SEQ ID NO:27及SEQ ID NO: 29)。

[0178]在本發明之一尤其較佳實施例中，抗HGF抗體爲包含SEQ ID NO: 1及SEQ ID NO: 21或者由其組成之Ab1；或包含Ab1之CDR且具有本文中所闡述之生物活性中之至少一者的抗體或抗體片段；或爲與Ab1競爭結合HGF之抗HGF抗體；較佳爲含有與Ab1之序列至少90%或95%相同之序列的抗體；或結合至HGF上與Ab1相同或重疊之抗原決定基的抗體。

[0179]在本發明之另一尤其較佳實施例中，抗體片段包含具有針對HGF之結合特異性的Fab (抗原結合片段)片段或者由其組成。關於抗體Ab1，Fab片段較佳包括SEQ ID NO: 2之可變重鏈序列及SEQ ID NO: 22之可變輕鏈序列或與其至少90%或95%相同之序列。本發明之此實施例進一步包括含有SEQ ID NO: 2及/或SEQ ID NO: 22之添加、缺失及變異體之Fab，其保留針對HGF之結合特異性。

[0180]在本文(以下)所述之本發明之一個實施例中，

Fab片段可藉由酶消化(例如番木瓜蛋白酶)Ab1產生。在本發明之另一實施例中，諸如Ab1或其Fab片段之抗HGF抗體可經由在諸如CHO、NSO或HEK 293細胞之哺乳動物細胞、真菌、昆蟲或微生物系統(諸如酵母細胞(例如單倍體或二倍體酵母，諸如單倍體或二倍體畢赤酵母)及其他酵母菌株)中表現而產生。適合之畢赤酵母種包括(但不限於)巴斯德畢赤酵母。

[0181]在一附加實施例中，本發明進一步關於編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體多肽的聚核苷酸，其包括Ab1之重鏈及/或輕鏈以及以上所闡述之FR、CDR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的片段、變異體、組合，包括所有該等序列或與其至少90%或95%相同之序列。

**抗體Ab2**

[0182]在一個實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所具有之重鏈序列包含以下所闡述之序列：

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSAYAMSWVR
QAPGKGLEWVAVIYVIGATDYASSAKGRFTISRDNSKNTL
YLQMNSLRAEDTAVYYCARVYDSVWNHFNLWGQGTLV
TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP
VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL
GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAP
ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE

VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN
NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM
HEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 41)。

[0183]在一個實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所含可變重鏈序列包含以下所闡述之序列：
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSAYAMSWVR
QAPGKGLEWVAVIYVIGATDYASSAKGRFTISRDNSKNTL
YLQMNSLRAEDTAVYYCARVYDSVWNHFNLWGQGTLV
TVSS (SEQ ID NO: 42)。

[0184]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其具有與Ab2相同之抗原決定基特異性且其所含恆定重鏈序列包含以下所闡述之序列：
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT
YICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDW
LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA
LHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 50)。

[0185]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所含輕鏈序列包含以下所闡述之序列：DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYQASKLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQAYSVSNVDNAFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 61)。

[0186]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所含可變輕鏈序列包含以下所闡述之序列：DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYQASKLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQAYSVSNVDNAFGGGTKVEIKR (SEQ ID NO: 62)。

[0187]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其結合與Ab2相同之抗原決定基，其所含恆定輕鏈序列包含以下所闡述之序列：TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 70)。

[0188]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結

合特異性的抗體及抗體片段，其含有SEQ ID NO: 44、SEQ ID NO: 46及SEQ ID NO: 48之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 41之重鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)或其含有SEQ ID NO: 42之可變重鏈序列；及/或其進一步含有SEQ ID NO: 64、SEQ ID NO:66及SEQ ID NO: 68之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 61之輕鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)或其含有SEQ ID NO: 62之可變輕鏈序列；或含有與該等多肽序列至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%相同之序列組合的抗體或片段。在本發明之另一實施例中，本發明之抗體或其片段包含以下或者由其組成：所例示之可變重鏈及可變輕鏈序列或以上所闡述之重鏈及輕鏈序列或與其至少90%或95%相同之序列中之一或多者的組合。

[0189]本發明進一步涵蓋抗HGF抗體及抗體片段，其包含SEQ ID NO: 43、SEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 47及SEQ ID NO: 49之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 41之重鏈序列或SEQ ID NO: 42之可變重鏈序列之構架區(FR或恆定區)；及/或SEQ ID NO: 63、SEQ ID NO: 65、SEQ ID NO: 67及SEQ ID NO: 69之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 61之輕鏈序列或SEQ ID NO: 62之可變輕鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或此等多肽序列或與其至少80%、90%或95%相同之序列的組合。

[0190]在本發明之另一實施例中，本發明之抗體及抗體

片段或其片段包含以下或者由其組成：以上所闡述之FR、CDR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的組合，包括所有該等序列或與其至少90%或95%相同之序列。

[0191]在本發明之另一實施例中，本發明之抗HGF抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 41或SEQ ID NO: 42之多肽序列或與其至少90%或95%相同之多肽。在本發明之另一實施例中，本發明之抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 61或SEQ ID NO: 62之多肽序列或與其至少90%或95%相同之多肽。

[0192]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 44、SEQ ID NO: 46及SEQ ID NO: 48之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 41之重鏈序列或SEQ ID NO: 42之可變重鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0193]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 64、SEQ ID NO: 66及SEQ ID NO: 68之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 61之輕鏈序列或SEQ ID NO: 62之可變輕鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0194]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID

NO: 43、SEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 47及SEQ ID NO: 49之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 41之重鏈序列或SEQ ID NO: 42之可變重鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0195]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之本發明抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 63、SEQ ID NO: 65、SEQ ID NO: 67及SEQ ID NO: 69之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 61之輕鏈序列或SEQ ID NO: 62之可變輕鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0196]本發明亦涵蓋包括本文所述之抗體片段中之一或多者的抗體片段。在本發明之一個實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體片段包含以下抗體片段中之一者、兩者、三者或三者以上(包括所有)或者由其組成：SEQ ID NO: 42之可變重鏈區；SEQ ID NO: 62之可變輕鏈區；SEQ ID NO: 42之可變重鏈區之互補決定區(SEQ ID NO: 44、SEQ ID NO: 46及SEQ ID NO: 48)；及SEQ ID NO: 62之可變輕鏈區之互補決定區(SEQ ID NO: 64、SEQ ID NO: 66及SEQ ID NO: 68)；或與其至少90%或95%相同之序列。

[0197]本發明亦涵蓋包括本文所述之抗體片段中之一或多者的抗體片段。在本發明之一個實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體片段包含以下抗體片段中之一者、

兩者、三者或三者以上(包括所有)或者由其組成：SEQ ID NO: 42之可變重鏈區；SEQ ID NO: 62之可變輕鏈區；SEQ ID NO: 42之可變重鏈區之構架區(SEQ ID NO: 43、SEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 47及SEQ ID NO: 49)；及SEQ ID NO: 62之可變輕鏈區之構架區(SEQ ID NO: 63、SEQ ID NO: 65、SEQ ID NO: 67及SEQ ID NO: 69)。

[0198]在本發明之一尤其較佳實施例中，抗HGF抗體爲包含SEQ ID NO: 41及SEQ ID NO: 61或者由其組成之Ab2，或包含Ab2之CDR且具有本文中所闡述之生物活性中之至少一者的抗體或抗體片段，或爲與Ab2競爭結合HGF之抗HGF抗體，較佳爲含有與Ab2至少90%或95%相同之序列的抗體，或結合至HGF上與Ab2相同或重疊之抗原決定基的抗體。

[0199]在本發明之另一尤其較佳實施例中，抗體片段包含具有針對HGF之結合特異性的Fab (抗原結合片段)片段或者由其組成。關於抗體Ab2，Fab片段較佳包括SEQ ID NO: 42之可變重鏈序列及SEQ ID NO: 62之可變輕鏈序列或與其至少90%或95%相同之序列。本發明之此實施例進一步包括含有SEQ ID NO: 42及/或SEQ ID NO: 62之添加、缺失及變異體之Fab，其保留針對HGF之結合特異性。

[0200]在本文(以下)所述之本發明之一個實施例中，Fab片段可藉由酶消化(例如番木瓜蛋白酶)Ab2產生。在本發明之另一實施例中，諸如Ab2或其Fab片段之抗HGF抗體可經由在諸如CHO、NSO或HEK 293細胞之哺乳動物細胞、

真菌、昆蟲或微生物系統(諸如酵母細胞(例如單倍體或二倍體酵母，諸如單倍體或二倍體畢赤酵母)及其他酵母菌株)中表現而產生。適合之畢赤酵母種包括(但不限於)巴斯德畢赤酵母。

[0201]在一附加實施例中，本發明進一步關於編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體多肽的聚核苷酸，其包括Ab2之重鏈及/或輕鏈以及以上所闡述之FR、CDR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的片段、變異體、組合，包括所有該等序列或與其至少90%或95%相同之序列。

**抗體Ab3**

[0202]在一個實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所具有之重鏈序列包含以下所闡述之序列：

QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGLTISSYYMSWVRQAP
GKGLEWIGTINPGANTYFASWAKGRFTISRTSTTVDLKIT
SPTTEDTATYFCAREGDSNDWGVFDLWGQGTLVTVSSAS
TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW
NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI
CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP
SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR
EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT

PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 81)。

[0203]在一個實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所含可變重鏈序列包含以下所闡述之序列：QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGLTISSYYMSWVRQAP GKGLEWIGTINPGANTYFASWAKGRFTISRTSTTVDLKIT SPTTEDTATYFCAREGDSNDWGVFDLWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 82)。

[0204]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其具有與Ab3相同之抗原決定基特異性且其所含恆定重鏈序列包含以下所闡述之序列：ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 90)。

[0205]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所含輕鏈序列包含以下所闡述之序列：

AYDMTQTPASVEIAVGGTVTIRCQASEDIESYLAWYQQK
PGQPPKLLIYRASDLASGVSSRFKGSGSGTDYTLTISGVE
CDDAATYYCQQGYTIDNVDNTFGGGTEVVVKRTVAAPS
VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY
ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 101)。

[0206]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所含可變輕鏈序列包含以下所闡述之序列：
AYDMTQTPASVEIAVGGTVTIRCQASEDIESYLAWYQQK
PGQPPKLLIYRASDLASGVSSRFKGSGSGTDYTLTISGVE
CDDAATYYCQQGYTIDNVDNTFGGGTEVVVKR (SEQ ID NO: 102)。

[0207]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其結合與Ab3相同之抗原決定基，其所含恆定輕鏈序列包含以下所闡述之序列：
TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW
KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE
KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 110)。

[0208]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其含有SEQ ID NO: 84、SEQ ID NO: 86及SEQ ID NO: 88之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 81之重鏈序列之互補決定區(CDR

或高變區)或其含有SEQ ID NO: 82之可變重鏈序列；及/或其進一步含有SEQ ID NO: 104、SEQ ID NO: 106及SEQ ID NO: 108之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 101之輕鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)或其含有SEQ ID NO: 102之可變輕鏈序列；或含有與該等多肽序列至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%相同之序列組合的抗體或片段。在本發明之另一實施例中，本發明之抗體或其片段包含以下或者由其組成：所例示之可變重鏈及可變輕鏈序列或以上所闡述之重鏈及輕鏈序列或與其至少90%或95%相同之序列中之一或多者的組合。

[0209]本發明進一步涵蓋抗HGF抗體及抗體片段，其包含SEQ ID NO: 83、SEQ ID NO: 85、SEQ ID NO: 87及SEQ ID NO: 89之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 81之重鏈序列或SEQ ID NO: 82之可變重鏈序列之構架區(FR或恆定區)；及/或SEQ ID NO: 103、SEQ ID NO: 105、SEQ ID NO:107及SEQ ID NO: 109之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 101之輕鏈序列或SEQ ID NO: 102之可變輕鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或此等多肽序列或與其至少80%、90%或95%相同之序列的組合。

[0210]在本發明之另一實施例中，本發明之抗體及抗體片段或其片段包含以下或者由其組成：以上所闡述之FR、CDR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的組合，包括所有該等序列或與其至少90%或95%

相同之序列。

[0211]在本發明之另一實施例中，本發明之抗HGF抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 81或SEQ ID NO: 82之多肽序列或與其至少90%或95%相同之多肽。在本發明之另一實施例中，本發明之抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 101或SEQ ID NO: 102之多肽序列或與其至少90%或95%相同之多肽。

[0212]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 84、SEQ ID NO: 86及SEQ ID NO: 88之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 81之重鏈序列或SEQ ID NO: 82之可變重鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0213]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 104、SEQ ID NO: 106及SEQ ID NO: 108之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 101之輕鏈序列或SEQ ID NO: 102之可變輕鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0214]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 83、SEQ ID NO: 85、SEQ ID NO: 87及SEQ ID NO: 89之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 81之重鏈序列或SEQ ID NO: 82之可變重鏈序列之構

架區(FR或恆定區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0215]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之本發明抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 103、SEQ ID NO: 105、SEQ ID NO: 107及SEQ ID NO: 109之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 101之輕鏈序列或SEQ ID NO: 102之可變輕鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0216]本發明亦涵蓋包括本文所述之抗體片段中之一或多者的抗體片段。在本發明之一個實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體片段包含以下抗體片段中之一者、兩者、三者或三者以上(包括所有)或者由其組成：SEQ ID NO: 82之可變重鏈區；SEQ ID NO: 102之可變輕鏈區；SEQ ID NO: 82之可變重鏈區之互補決定區(SEQ ID NO: 84、SEQ ID NO: 86及SEQ ID NO: 88)；及SEQ ID NO: 102之可變輕鏈區之互補決定區(SEQ ID NO: 104、SEQ ID NO: 106及SEQ ID NO: 108)；或與其至少90%或95%相同之序列。

[0217]本發明亦涵蓋包括本文所述之抗體片段中之一或多者的抗體片段。在本發明之一個實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體片段包含以下抗體片段中之一者、兩者、三者或三者以上(包括所有)或者由其組成：SEQ ID NO: 82之可變重鏈區；SEQ ID NO: 102之可變輕鏈區；SEQ ID NO: 82之可變重鏈區之構架區(SEQ ID NO: 83、SEQ ID

NO: 85、SEQ ID NO: 87及SEQ ID NO: 89)；及SEQ ID NO: 102之可變輕鏈區之構架區(SEQ ID NO: 103、SEQ ID NO: 105、SEQ ID NO: 107及SEQ ID NO: 109)。

[0218]在本發明之一尤其較佳實施例中，抗HGF抗體爲包含SEQ ID NO: 81及SEQ ID NO: 101或者由其組成之Ab3；或包含Ab3之CDR且具有本文中所闡述之生物活性中之至少一者的抗體或抗體片段；或爲與Ab3競爭結合HGF之抗HGF抗體；較佳爲含有與Ab3之序列至少90%或95%相同之序列的抗體；或結合至HGF上與Ab3相同或重疊之抗原決定基的抗體。

[0219]在本發明之另一尤其較佳實施例中，抗體片段包含具有針對HGF之結合特異性的Fab (抗原結合片段)片段或者由其組成。關於抗體Ab3，Fab片段較佳包括SEQ ID NO: 82之可變重鏈序列及SEQ ID NO: 102之可變輕鏈序列或與其至少90%或95%相同之序列。本發明之此實施例進一步包括含有SEQ ID NO: 82及/或SEQ ID NO: 102之添加、缺失及變異體之Fab，其保留針對HGF之結合特異性。

[0220]在本文(以下)所述之本發明之一個實施例中，Fab片段可藉由酶消化(例如番木瓜蛋白酶)Ab3產生。在本發明之另一實施例中，諸如Ab3或其Fab片段之抗HGF抗體可經由在諸如CHO、NSO或HEK 293細胞之哺乳動物細胞、真菌、昆蟲或微生物系統(諸如酵母細胞(例如單倍體或二倍體酵母，諸如單倍體或二倍體畢赤酵母)及其他酵母菌株)中表現而產生。適合之畢赤酵母種包括(但不限於)巴斯德畢

赤酵母。

[0221]在一附加實施例中，本發明進一步關於編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體多肽的聚核苷酸，其包括Ab3之重鏈及/或輕鏈以及以上所闡述之FR、CDR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的片段、變異體、組合，包括所有該等序列或與其至少90%或95%相同之序列。

**抗體Ab4**

[0222]在一個實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所具有之重鏈序列包含以下所闡述之序列：

QSLEESGGRLVQPGTPLTLSCTASGLTISSYYMSWVRQAP
GKGLEWVGTINPGANTYFASSAKGRFTISRSSTTLDLKM
TSPTAEDTATYYCAREGDSNDWGVFDLWGQGTLVTVSS
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT
YICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDW
LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA
LHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 121)。

[0223]在一個實施例中，本發明包括具有針對HGF之結

合特異性的抗體及抗體片段，其所含可變重鏈序列包含以下所闡述之序列：QSLEESGGRLVQPGTPLTLSCTASGLTISSYYMSWVRQAPGKGLEWVGTINPGANTYFASSAKGRFTISRSSTTLDLKMTSPTAEDTATYYCAREGDSNDWGVFDLWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 122)。

[0224]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其具有與Ab4相同之抗原決定基特異性且其所含恆定重鏈序列包含以下所闡述之序列：ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 130)。

[0225]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所含輕鏈序列包含以下所闡述之序列：AYDMTQSPASVEAAVGGTVTIRCQASEDIESYLAWYQQKPGQPPKLLIYRASDLASGVSSRFKGSGSGTDYTLTISGLEPEDAATYYCQQGYTIDNVDNTFGGGTKVEIKRTVAAPSVF

IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 141)。

[0226]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所含可變輕鏈序列包含以下所闡述之序列：AYDMTQSPASVEAAVGGTVTIRCQASEDIESYLAWYQQK PGQPPKLLIYRASDLASGVSSRFKGSGSGTDYTLTISGLEP EDAATYYCQQGYTIDNVDNTFGGGTKVEIKR (SEQ ID NO: 142)。

[0227]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其結合與Ab4相同之抗原決定基，其所含恆定輕鏈序列包含以下所闡述之序列：TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 150)。

[0228]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其含有SEQ ID NO: 124、SEQ ID NO: 126及SEQ ID NO: 128之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 121之重鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)或其含有SEQ ID NO: 122之可變重鏈序列；及/或其進一步含有SEQ ID NO: 144、SEQ ID NO: 146及SEQ ID NO: 148之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對

應於SEQ ID NO: 141之輕鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)或其含有SEQ ID NO: 142之可變輕鏈序列；或含有與該等多肽序列至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%相同之序列組合的抗體或片段。在本發明之另一實施例中，本發明之抗體或其片段包含以下或者由其組成：所例示之可變重鏈及可變輕鏈序列或以上所闡述之重鏈及輕鏈序列或與其至少90%或95%相同之序列中之一或多者的組合。

[0229]本發明進一步涵蓋抗HGF抗體及抗體片段，其包含SEQ ID NO: 123、SEQ ID NO: 125、SEQ ID NO: 127及SEQ ID NO: 129之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 121之重鏈序列或SEQ ID NO: 122之可變重鏈序列之構架區(FR或恆定區)；及/或SEQ ID NO: 143、SEQ ID NO: 145、SEQ ID NO: 147及SEQ ID NO: 149之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 141之輕鏈序列或SEQ ID NO: 142之可變輕鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或此等多肽序列或與其至少80%、90%或95%相同之序列的組合。

[0230]在本發明之另一實施例中，本發明之抗體及抗體片段或其片段包含以下或者由其組成：以上所闡述之FR、CDR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的組合，包括所有該等序列或與其至少90%或95%相同之序列。

[0231]在本發明之另一實施例中，本發明之抗HGF抗體

片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 121或SEQ ID NO: 122之多肽序列或與其至少90%或95%相同之多肽。在本發明之另一實施例中，本發明之抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 141或SEQ ID NO: 142之多肽序列或與其至少90%或95%相同之多肽。

[0232]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 124、SEQ ID NO: 126及SEQ ID NO: 128之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 121之重鏈序列或SEQ ID NO: 122之可變重鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0233]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 144、SEQ ID NO: 146及SEQ ID NO: 148之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 141之輕鏈序列或SEQ ID NO: 142之可變輕鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0234]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 123、SEQ ID NO: 125、SEQ ID NO: 127及SEQ ID NO: 129之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 121之重鏈序列或SEQ ID NO: 122之可變重鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0235]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之本發明抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 143、SEQ ID NO: 145、SEQ ID NO: 147及SEQ ID NO: 149之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 141之輕鏈序列或SEQ ID NO: 142之可變輕鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0236]本發明亦涵蓋包括本文所述之抗體片段中之一或多者的抗體片段。在本發明之一個實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體片段包含以下抗體片段中之一者、兩者、三者或三者以上(包括所有)或者由其組成：SEQ ID NO: 122之可變重鏈區；SEQ ID NO: 142之可變輕鏈區；SEQ ID NO: 122之可變重鏈區之互補決定區(SEQ ID NO: 124、SEQ ID NO: 126及SEQ ID NO: 128)；及SEQ ID NO: 142之可變輕鏈區之互補決定區(SEQ ID NO: 144、SEQ ID NO: 146及SEQ ID NO: 148)；或與其至少90%或95%相同之序列。

[0237]本發明亦涵蓋包括本文所述之抗體片段中之一或多者的抗體片段。在本發明之一個實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體片段包含以下抗體片段中之一者、兩者、三者或三者以上(包括所有)或者由其組成：SEQ ID NO: 122之可變重鏈區；SEQ ID NO: 142之可變輕鏈區；SEQ ID NO: 122之可變重鏈區之構架區(SEQ ID NO: 123、SEQ ID NO: 125、SEQ ID NO: 127及SEQ ID NO: 129)；及SEQ ID

NO: 142之可變輕鏈區之構架區(SEQ ID NO: 143、SEQ ID NO: 145、SEQ ID NO: 147及SEQ ID NO: 149)。

[0238]在本發明之一尤其較佳實施例中，抗HGF抗體爲包含SEQ ID NO: 121及SEQ ID NO: 141或者由其組成之Ab4；或包含Ab4之CDR且具有本文中所闡述之生物活性中之至少一者的抗體或抗體片段；或爲與Ab4競爭結合HGF之抗HGF抗體；較佳爲含有與Ab4之序列至少90%或95%相同之序列的抗體；或結合至HGF上與Ab4相同或重疊之抗原決定基的抗體。

[0239]在本發明之另一尤其較佳實施例中，抗體片段包含具有針對HGF之結合特異性的Fab (抗原結合片段)片段或者由其組成。關於抗體Ab4，Fab片段較佳包括SEQ ID NO: 122之可變重鏈序列及SEQ ID NO: 142之可變輕鏈序列或與其至少90%或95%相同之序列。本發明之此實施例進一步包括含有SEQ ID NO: 122及/或SEQ ID NO: 142之添加、缺失及變異體之Fab，其保留針對HGF之結合特異性。

[0240]在本文(以下)所述之本發明之一個實施例中，Fab片段可藉由酶消化(例如番木瓜蛋白酶)Ab4產生。在本發明之另一實施例中，諸如Ab4或其Fab片段之抗HGF抗體可經由在諸如CHO、NSO或HEK 293細胞之哺乳動物細胞、真菌、昆蟲或微生物系統(諸如酵母細胞(例如單倍體或二倍體酵母，諸如單倍體或二倍體畢赤酵母)及其他酵母菌株)中表現而產生。適合之畢赤酵母種包括(但不限於)巴斯德畢赤酵母。

[0241]在一附加實施例中，本發明進一步關於編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體多肽的聚核苷酸，其包括Ab4之重鏈及/或輕鏈以及以上所闡述之FR、CDR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的片段、變異體、組合，包括所有該等序列或與其至少90%或95%相同之序列。

**抗體Ab5**

[0242]在一個實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所具有之重鏈序列包含以下所闡述之序列：

QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLNNYAVGWVRQAP
GKGLEWIGIIYLSGNTDYANWAKGRFTISKTSTTVDLKIT
SPTTEDTATYFCARKFDTGYDIWGPGTLVTVSSASTKGPS
VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT
SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH
KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP
PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 161)。

[0243]在一個實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所含可變重鏈序列包含以

下所闡述之序列：QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLNNYAVGWVRQAP GKGLEWIGIIYLSGNTDYANWAKGRFTISKTSTTVDLKIT SPTTEDTATYFCARKFDTGYDIWGPGTLVTVSS (SEQ ID NO: 162)。

[0244]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其具有與Ab5相同之抗原決定基特異性且其所含恆定重鏈序列包含以下所闡述之序列：ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 170)。

[0245]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所含輕鏈序列包含以下所闡述之序列：AYDMTQTPASMEVAVGGTVTIKCQASQSISTYLAWYQQK PGQPPKLLIYDASDLASGVSSRFKGSGSGTQFTLTISGVEC DDAATYYCQQDWSDSNVDNAFGGGTEVVVKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA

LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 181)。

[0246]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所含可變輕鏈序列包含以下所闡述之序列：AYDMTQTPASMEVAVGGTVTIKCQASQSISTYLAWYQQK PGQPPKLLIYDASDLASGVSSRFKGSGSGTQFTLTISGVEC DDAATYYCQQDWSDSNVDNAFGGGTEVVVKR (SEQ ID NO: 182)。

[0247]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其結合與Ab5相同之抗原決定基，其所含恆定輕鏈序列包含以下所闡述之序列：TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 190)。

[0248]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其含有SEQ ID NO: 164、SEQ ID NO: 166及SEQ ID NO: 168之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 161之重鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)或其含有SEQ ID NO: 162之可變重鏈序列；及/或其進一步含有SEQ ID NO: 184、SEQ ID NO: 186及SEQ ID NO: 188之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 181之輕鏈序列之互補決定區(CDR或高變

區)或其含有SEQ ID NO: 182之可變輕鏈序列；或含有與該等多肽序列至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%相同之序列組合的抗體或片段。在本發明之另一實施例中，本發明之抗體或其片段包含以下或者由其組成：所例示之可變重鏈及可變輕鏈序列或以上所闡述之重鏈及輕鏈序列或與其至少90%或95%相同之序列中之一或多者的組合。

[0249]本發明進一步涵蓋抗HGF抗體及抗體片段，其包含SEQ ID NO: 163、SEQ ID NO: 165、SEQ ID NO: 167及SEQ ID NO: 169之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 161之重鏈序列或SEQ ID NO: 162之可變重鏈序列之構架區(FR或恆定區)；及/或SEQ ID NO: 183、SEQ ID NO: 185、SEQ ID NO: 187及SEQ ID NO: 189之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 181之輕鏈序列或SEQ ID NO: 182之可變輕鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或此等多肽序列或與其至少80%、90%或95%相同之序列的組合。

[0250]在本發明之另一實施例中，本發明之抗體及抗體片段或其片段包含以下或者由其組成：以上所闡述之FR、CDR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的組合，包括所有該等序列或與其至少90%或95%相同之序列。

[0251]在本發明之另一實施例中，本發明之抗HGF抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 161或SEQ ID NO:

162之多肽序列或與其至少90%或95%相同之多肽。在本發明之另一實施例中，本發明之抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 181或SEQ ID NO: 182之多肽序列或與其至少90%或95%相同之多肽。

[0252]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 164、SEQ ID NO: 166及SEQ ID NO: 168之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 161之重鏈序列或SEQ ID NO: 162之可變重鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0253]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 184、SEQ ID NO: 186及SEQ ID NO: 188之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 181之輕鏈序列或SEQ ID NO: 182之可變輕鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0254]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 163、SEQ ID NO: 165、SEQ ID NO: 167及SEQ ID NO: 169之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 161之重鏈序列或SEQ ID NO: 162之可變重鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0255]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合

特異性之本發明抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 183、SEQ ID NO: 185、SEQ ID NO: 187及SEQ ID NO: 189之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 181之輕鏈序列或SEQ ID NO: 182之可變輕鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0256]本發明亦涵蓋包括本文所述之抗體片段中之一或多者的抗體片段。在本發明之一個實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體片段包含以下抗體片段中之一者、兩者、三者或三者以上(包括所有)或者由其組成：SEQ ID NO: 162之可變重鏈區；SEQ ID NO: 182之可變輕鏈區；SEQ ID NO: 162之可變重鏈區之互補決定區(SEQ ID NO: 164、SEQ ID NO: 166及SEQ ID NO: 168)；及SEQ ID NO: 182之可變輕鏈區之互補決定區(SEQ ID NO: 184、SEQ ID NO: 186及SEQ ID NO: 188)；或與其至少90%或95%相同之序列。

[0257]本發明亦涵蓋包括本文所述之抗體片段中之一或多者的抗體片段。在本發明之一個實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體片段包含以下抗體片段中之一者、兩者、三者或三者以上(包括所有)或者由其組成：SEQ ID NO: 162之可變重鏈區；SEQ ID NO: 182之可變輕鏈區；SEQ ID NO: 162之可變重鏈區之構架區(SEQ ID NO: 163、SEQ ID NO: 165、SEQ ID NO: 167及SEQ ID NO: 169)；及SEQ ID NO: 182之可變輕鏈區之構架區(SEQ ID NO: 183、SEQ ID

NO: 185、SEQ ID NO: 187及SEQ ID NO: 189)。

[0258]在本發明之一尤其較佳實施例中，抗HGF抗體爲包含SEQ ID NO: 161及SEQ ID NO: 181或者由其組成之Ab5；或包含Ab5之CDR且具有本文中所闡述之生物活性中之至少一者的抗體或抗體片段；或爲與Ab5競爭結合HGF之抗HGF抗體；較佳爲含有與Ab5之序列至少90%或95%相同之序列的抗體；或結合至HGF上與Ab5相同或重疊之抗原決定基的抗體。

[0259]在本發明之另一尤其較佳實施例中，抗體片段包含具有針對HGF之結合特異性的Fab (抗原結合片段)片段或者由其組成。關於抗體Ab5，Fab片段較佳包括SEQ ID NO: 162之可變重鏈序列及SEQ ID NO: 182之可變輕鏈序列或與其至少90%或95%相同之序列。本發明之此實施例進一步包括含有SEQ ID NO: 162及/或SEQ ID NO: 182之添加、缺失及變異體之Fab，其保留針對HGF之結合特異性。

[0260]在本文(以下)所述之本發明之一個實施例中，Fab片段可藉由酶消化(例如番木瓜蛋白酶)Ab5產生。在本發明之另一實施例中，諸如Ab5或其Fab片段之抗HGF抗體可經由在諸如CHO、NSO或HEK 293細胞之哺乳動物細胞、真菌、昆蟲或微生物系統(諸如酵母細胞(例如單倍體或二倍體酵母，諸如單倍體或二倍體畢赤酵母)及其他酵母菌株)中表現而產生。適合之畢赤酵母種包括(但不限於)巴斯德畢赤酵母。

[0261]在一附加實施例中，本發明進一步關於編碼具有

針對HGF之結合特異性之抗體多肽的聚核苷酸，其包括Ab5之重鏈及/或輕鏈以及以上所闡述之FR、CDR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的片段、變異體、組合，包括所有該等序列或與其至少90%或95%相同之序列。

**抗體Ab6**

[0262]在一個實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所具有之重鏈序列包含以下所闡述之序列：

QSVEESGGRLVMPGTPLTLTCTVSGFSLSSNAISWVRQAP
EKGLEWIGVIYVIGVTDYASWAQGRFTISKTSTTVDLKIP
SPTTEDTATYFCARVYDSGWNHFNLWGPGTLVTVSSAST
KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS
GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN
VNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV
DGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP
VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN
HYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 201)。

[0263]在一個實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所含可變重鏈序列包含以下所闡述之序列：

QSVEESGGRLVMPGTPLTLTCTVSGFSLSSNAISWVRQAP
EKGLEWIGVIYVIGVTDYASWAQGRFTISKTSTTVDLKIP
SPTTEDTATYFCARVYDSGWNHFNLWGPGTLVTVSS
(SEQ ID NO: 202)。

[0264]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其具有與Ab6相同之抗原決定基特異性且其所含恆定重鏈序列包含以下所闡述之序列：
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT
YICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDW
LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA
LHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 210)。

[0265]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所含輕鏈序列包含以下所闡述之序列：
ADIVMTQTPSSVEAAVGGTVTIKCQASENIYRLLAWYQQ
KPGQRPKLLIYSASTLASGVPSRFKGSGSGTQFTLTISDLE
CADAATYYCQNYYYSSRSSYDTYNVFGGGTEVVVKRTV
AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK
VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEK

HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 221)。

[0266]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所含可變輕鏈序列包含以下所闡述之序列：ADIVMTQTPSSVEAAVGGTVTIKCQASENIYRLLAWYQQKPGQRPKLLIYSASTLASGVPSRFKGSGSGTQFTLTISDLECADAATYYCQNYYYSSRSSYDTYNVFGGGTEVVVKR (SEQ ID NO: 222)。

[0267]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其結合與Ab6相同之抗原決定基，其所含恆定輕鏈序列包含以下所闡述之序列：TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 230)。

[0268]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其含有SEQ ID NO: 204、SEQ ID NO: 206及SEQ ID NO: 208之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 201之重鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)或其含有SEQ ID NO: 202之可變重鏈序列；及/或其進一步含有SEQ ID NO: 224、SEQ ID NO: 226及SEQ ID NO: 228之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 221之輕鏈序列之互補決定區(CDR或高變

區)或其含有SEQ ID NO: 222之可變輕鏈序列；或含有與該等多肽序列至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%相同之序列組合的抗體或片段。在本發明之另一實施例中，本發明之抗體或其片段包含以下或者由其組成：所例示之可變重鏈及可變輕鏈序列或以上所闡述之重鏈及輕鏈序列或與其至少90%或95%相同之序列中之一或多者的組合。

[0269]本發明進一步涵蓋抗HGF抗體及抗體片段，其包含SEQ ID NO: 203、SEQ ID NO: 205、SEQ ID NO: 207及SEQ ID NO: 209之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 201之重鏈序列或SEQ ID NO: 202之可變重鏈序列之構架區(FR或恆定區)；及/或SEQ ID NO: 223、SEQ ID NO: 225、SEQ ID NO: 227及SEQ ID NO: 229之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 221之輕鏈序列或SEQ ID NO: 222之可變輕鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或此等多肽序列或與其至少80%、90%或95%相同之序列的組合。

[0270]在本發明之另一實施例中，本發明之抗體及抗體片段或其片段包含以下或者由其組成：以上所闡述之FR、CDR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的組合，包括所有該等序列或與其至少90%或95%相同之序列。

[0271]在本發明之另一實施例中，本發明之抗HGF抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 201或SEQ ID NO:

202之多肽序列或與其至少90%或95%相同之多肽。在本發明之另一實施例中，本發明之抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 221或SEQ ID NO: 222之多肽序列或與其至少90%或95%相同之多肽。

[0272]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 204、SEQ ID NO: 206及SEQ ID NO: 208之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 201之重鏈序列或SEQ ID NO: 202之可變重鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0273]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 224、SEQ ID NO: 226及SEQ ID NO: 228之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 221之輕鏈序列或SEQ ID NO: 222之可變輕鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0274]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 203、SEQ ID NO: 205、SEQ ID NO: 207及SEQ ID NO: 209之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 201之重鏈序列或SEQ ID NO: 202之可變重鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0275]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合

特異性之本發明抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 223、SEQ ID NO: 225、SEQ ID NO: 227及SEQ ID NO: 229之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 221之輕鏈序列或SEQ ID NO: 222之可變輕鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0276]本發明亦涵蓋包括本文所述之抗體片段中之一或多者的抗體片段。在本發明之一個實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體片段包含以下抗體片段中之一者、兩者、三者或三者以上(包括所有)或者由其組成：SEQ ID NO: 202之可變重鏈區；SEQ ID NO: 222之可變輕鏈區；SEQ ID NO: 202之可變重鏈區之互補決定區(SEQ ID NO: 204、SEQ ID NO: 206及SEQ ID NO: 208)；及SEQ ID NO: 222之可變輕鏈區之互補決定區(SEQ ID NO: 224、SEQ ID NO: 226及SEQ ID NO: 228)；或與其至少90%或95%相同之序列。

[0277]本發明亦涵蓋包括本文所述之抗體片段中之一或多者的抗體片段。在本發明之一個實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體片段包含以下抗體片段中之一者、兩者、三者或三者以上(包括所有)或者由其組成：SEQ ID NO: 202之可變重鏈區；SEQ ID NO: 222之可變輕鏈區；SEQ ID NO: 202之可變重鏈區之構架區(SEQ ID NO: 203、SEQ ID NO: 205、SEQ ID NO: 207及SEQ ID NO: 209)；SEQ ID NO: 222之可變輕鏈區及之構架區(SEQ ID NO: 223、SEQ

ID NO: 225、SEQ ID NO: 227及SEQ ID NO: 229)。

[0278]在本發明之一尤其較佳實施例中，抗HGF抗體爲包含SEQ ID NO: 201及SEQ ID NO: 221或者由其組成之Ab6；或包含Ab6之CDR且具有本文中所闡述之生物活性中之至少一者的抗體或抗體片段；或爲與Ab6競爭結合HGF之抗HGF抗體；較佳爲含有與Ab6之序列至少90%或95%相同之序列的抗體；或結合至HGF上與Ab6相同或重疊之抗原決定基的抗體。

[0279]在本發明之另一尤其較佳實施例中，抗體片段包含具有針對HGF之結合特異性的Fab (抗原結合片段)片段或者由其組成。關於抗體Ab6，Fab片段較佳包括SEQ ID NO: 202之可變重鏈序列及SEQ ID NO: 222之可變輕鏈序列或與其至少90%或95%相同之序列。本發明之此實施例進一步包括含有SEQ ID NO: 202及/或SEQ ID NO: 222之添加、缺失及變異體之Fab，其保留針對HGF之結合特異性。

[0280]在本文(以下)所述之本發明之一個實施例中，Fab片段可藉由酶消化(例如番木瓜蛋白酶)Ab6產生。在本發明之另一實施例中，諸如Ab6或其Fab片段之抗HGF抗體可經由在諸如CHO、NSO或HEK 293細胞之哺乳動物細胞、真菌、昆蟲或微生物系統(諸如酵母細胞(例如單倍體或二倍體酵母，諸如單倍體或二倍體畢赤酵母)及其他酵母菌株)中表現而產生。適合之畢赤酵母種包括(但不限於)巴斯德畢赤酵母。

[0281]在一附加實施例中，本發明進一步關於編碼具有

針對HGF之結合特異性之抗體多肽的聚核苷酸，其包括Ab6之重鏈及/或輕鏈以及以上所闡述之FR、CDR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的片段、變異體、組合，包括所有該等序列或與其至少90%或95%相同之序列。

**抗體Ab7**

[0282]在一個實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所具有之重鏈序列包含以下所闡述之序列：

QSVEESGGRLVMPGTPLTLTCTVSGFSLSSNAISWVRQAP
EKGLEWIGVIYYVIGVTDYASWAQGRFTISKTSTTVDLKIP
SPTTEDTATYFCARVYDSGWNHFNLWGPGTLVTVSSAST
KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS
GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN
VNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV
DGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP
VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN
HYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 241)。

[0283]在一個實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所含可變重鏈序列包含以下所闡述之序列：

QSVEESGGRLVMPGTPLTLTCTVSGFSLSSNAISWVRQAP
EKGLEWIGVIYVIGVTDYASWAQGRFTISKTSTTVDLKIP
SPTTEDTATYFCARVYDSGWNHFNLWGPGTLVTVSS
(SEQ ID NO: 242)。

[0284]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其具有與Ab7相同之抗原決定基特異性且其所含恆定重鏈序列包含以下所闡述之序列：
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT
YICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDW
LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA
LHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 250)。

[0285]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所含輕鏈序列包含以下所闡述之序列：
AYDMTQTPASVEVAVGGTVTIKCQASQSISSWLAWYQQK
PGQPPKLLIYEASKLASGVPSRFSGSGSGTQFTLTISGVEC
ADAATYYCQQAYSVANVDNAFGGGTEVVVKRTVAAPSV
FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL
QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA

CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 261)。

[0286]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所含可變輕鏈序列包含以下所闡述之序列：AYDMTQTPASVEVAVGGTVTIKCQASQSISSWLAWYQQKPGQPPKLLIYEASKLASGVPSRFSGSGSGTQFTLTISGVECADAATYYCQQAYSVANVDNAFGGGTEVVVKR (SEQ ID NO: 262)。

[0287]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其結合與Ab7相同之抗原決定基，其所含恆定輕鏈序列包含以下所闡述之序列：TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 270)。

[0288]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其含有SEQ ID NO: 244、SEQ ID NO: 246及SEQ ID NO: 248之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 241之重鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)或其含有SEQ ID NO: 242之可變重鏈序列；及/或其進一步含有SEQ ID NO: 264、SEQ ID NO: 266及SEQ ID NO: 268之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 261之輕鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)或其含有SEQ ID NO: 262之可變輕鏈序列；或含有與該

等多肽序列至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%相同之序列組合的抗體或片段。在本發明之另一實施例中，本發明之抗體或其片段包含以下或者由其組成：所例示之可變重鏈及可變輕鏈序列或以上所闡述之重鏈及輕鏈序列或與其至少90%或95%相同之序列中之一或多者的組合。

[0289]本發明進一步涵蓋抗HGF抗體及抗體片段，其包含SEQ ID NO: 243、SEQ ID NO: 245、SEQ ID NO: 247及SEQ ID NO: 249之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 241之重鏈序列或SEQ ID NO: 242之可變重鏈序列之構架區(FR或恆定區)；及/或SEQ ID NO: 263、SEQ ID NO: 265、SEQ ID NO: 267及SEQ ID NO: 269之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 261之輕鏈序列或SEQ ID NO: 262之可變輕鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或此等多肽序列或與其至少80%、90%或95%相同之序列的組合。

[0290]在本發明之另一實施例中，本發明之抗體及抗體片段或其片段包含以下或者由其組成：以上所闡述之FR、CDR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的組合，包括所有該等序列或與其至少90%或95%相同之序列。

[0291]在本發明之另一實施例中，本發明之抗HGF抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 241或SEQ ID NO: 242之多肽序列或與其至少90%或95%相同之多肽。在本發

明之另一實施例中，本發明之抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 261或SEQ ID NO: 262之多肽序列或與其至少90%或95%相同之多肽。

[0292]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 244、SEQ ID NO: 246及SEQ ID NO: 248之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 241之重鏈序列或SEQ ID NO: 242之可變重鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0293]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 264、SEQ ID NO: 266及SEQ ID NO: 268之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 261之輕鏈序列或SEQ ID NO: 262之可變輕鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0294]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 243、SEQ ID NO: 245、SEQ ID NO: 247及SEQ ID NO: 249之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 241之重鏈序列或SEQ ID NO: 242之可變重鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0295]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之本發明抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：

SEQ ID NO: 263、SEQ ID NO: 265、SEQ ID NO: 267及SEQ ID NO: 269之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 261之輕鏈序列或SEQ ID NO: 262之可變輕鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0296]本發明亦涵蓋包括本文所述之抗體片段中之一或多者的抗體片段。在本發明之一個實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體片段包含以下抗體片段中之一者、兩者、三者或三者以上(包括所有)或者由其組成：SEQ ID NO: 242之可變重鏈區；SEQ ID NO: 262之可變輕鏈區；SEQ ID NO: 242之可變重鏈區之互補決定區(SEQ ID NO: 244、SEQ ID NO: 246及SEQ ID NO: 248)；及SEQ ID NO: 262之可變輕鏈區之互補決定區(SEQ ID NO: 264、SEQ ID NO: 266及SEQ ID NO: 268)；或與其至少90%或95%相同之序列。

[0297]本發明亦涵蓋包括本文所述之抗體片段中之一或多者的抗體片段。在本發明之一個實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體片段包含以下抗體片段中之一者、兩者、三者或三者以上(包括所有)或者由其組成：SEQ ID NO: 242之可變重鏈區；SEQ ID NO: 262之可變輕鏈區；SEQ ID NO: 242之可變重鏈區之構架區(SEQ ID NO: 243、SEQ ID NO: 245、SEQ ID NO: 247及SEQ ID NO: 249)；及SEQ ID NO: 262之可變輕鏈區之構架區(SEQ ID NO: 263、SEQ ID NO: 265、SEQ ID NO: 267及SEQ ID NO: 269)。

[0298]在本發明之一尤其較佳實施例中，抗HGF抗體爲包含SEQ ID NO: 241及SEQ ID NO: 261或者由其組成之Ab7；或包含Ab7之CDR且具有本文中所闡述之生物活性中之至少一者的抗體或抗體片段；或爲與Ab7競爭結合HGF之抗HGF抗體；較佳爲含有與Ab7之序列至少90%或95%相同之序列的抗體；或結合至HGF上與Ab7相同或重疊之抗原決定基的抗體。

[0299]在本發明之另一尤其較佳實施例中，抗體片段包含具有針對HGF之結合特異性的Fab (抗原結合片段)片段或者由其組成。關於抗體Ab7，Fab片段較佳包括SEQ ID NO: 242之可變重鏈序列及SEQ ID NO: 262之可變輕鏈序列或與其至少90%或95%相同之序列。本發明之此實施例進一步包括含有SEQ ID NO: 242及/或SEQ ID NO: 262之添加、缺失及變異體之Fab，其保留針對HGF之結合特異性。

[0300]在本文(以下)所述之本發明之一個實施例中，Fab片段可藉由酶消化(例如番木瓜蛋白酶)Ab7產生。在本發明之另一實施例中，諸如Ab7或其Fab片段之抗HGF抗體可經由在諸如CHO、NSO或HEK 293細胞之哺乳動物細胞、真菌、昆蟲或微生物系統(諸如酵母細胞(例如單倍體或二倍體酵母，諸如單倍體或二倍體畢赤酵母)及其他酵母菌株)中表現而產生。適合之畢赤酵母種包括(但不限於)巴斯德畢赤酵母。

[0301]在一附加實施例中，本發明進一步關於編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體多肽的聚核苷酸，其包括Ab7

之重鏈及/或輕鏈以及以上所闡述之FR、CDR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的片段、變異體、組合，包括所有該等序列或與其至少90%或95%相同之序列。

**抗體Ab8**

[0302]在一個實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所具有之重鏈序列包含以下所闡述之序列：

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAISWVRQ
APGKGLEWVGVIYYVIGVTDYASSAQGRFTISRDNSKNTL
YLQMNSLRAEDTAVYYCARVYDSGWNHFNLWGQGTLV
TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP
VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL
GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAP
ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE
VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN
NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM
HEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 281)。

[0303]在一個實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所含可變重鏈序列包含以下所闡述之序列：

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAISWVRQ

APGKGLEWVGVIYVIGVTDYASSAQGRFTISRDNSKNTL
YLQMNSLRAEDTAVYYCARVYDSGWNHFNLWGQGTLV
TVSS (SEQ ID NO: 282)。

[0304]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其具有與Ab8相同之抗原決定基特異性且其所含恆定重鏈序列包含以下所闡述之序列：
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT
YICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDW
LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA
LHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 290)。

[0305]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所含輕鏈序列包含以下所闡述之序列：
DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQSISSWLAWYQQKP
GKAPKLLIYEASKLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPD
DFATYYCQQAYSVANVDNAFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIF
PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS
GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACE
VTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 301)。

[0306]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所含可變輕鏈序列包含以下所闡述之序列：DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEASKLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQAYSVANVDNAFGGGTKVEIKR (SEQ ID NO: 302)。

[0307]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其結合與Ab8相同之抗原決定基，其所含恆定輕鏈序列包含以下所闡述之序列：TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 310)。

[0308]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其含有SEQ ID NO: 284、SEQ ID NO: 286及SEQ ID NO: 288之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 281之重鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)或其含有SEQ ID NO: 282之可變重鏈序列；及/或其進一步含有SEQ ID NO: 304、SEQ ID NO: 306及SEQ ID NO: 308之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 301之輕鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)或其含有SEQ ID NO: 302之可變輕鏈序列；或含有與該等多肽序列至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%

或99%相同之序列組合的抗體或片段。在本發明之另一實施例中，本發明之抗體或其片段包含以下或者由其組成：所例示之可變重鏈及可變輕鏈序列或以上所闡述之重鏈及輕鏈序列或與其至少90%或95%相同之序列中之一或多者的組合。

[0309]本發明進一步涵蓋抗HGF抗體及抗體片段，其包含SEQ ID NO: 283、SEQ ID NO: 285、SEQ ID NO: 287及SEQ ID NO: 289之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 281之重鏈序列或SEQ ID NO: 282之可變重鏈序列之構架區(FR或恆定區)；及/或SEQ ID NO: 303、SEQ ID NO: 305、SEQ ID NO: 307及SEQ ID NO: 309之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 301之輕鏈序列或SEQ ID NO: 302之可變輕鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或此等多肽序列或與其至少80%、90%或95%相同之序列的組合。

[0310]在本發明之另一實施例中，本發明之抗體及抗體片段或其片段包含以下或者由其組成：以上所闡述之FR、CDR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的組合，包括所有該等序列或與其至少90%或95%相同之序列。

[0311]在本發明之另一實施例中，本發明之抗HGF抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 281或SEQ ID NO: 282之多肽序列或與其至少90%或95%相同之多肽。在本發明之另一實施例中，本發明之抗體片段包含以下或者由其

組成：SEQ ID NO: 301或SEQ ID NO: 302之多肽序列或與其至少90%或95%相同之多肽。

[0312]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 284、SEQ ID NO: 286及SEQ ID NO: 288之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 281之重鏈序列或SEQ ID NO: 282之可變重鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0313]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 304、SEQ ID NO: 306及SEQ ID NO: 308之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 301之輕鏈序列或SEQ ID NO: 302之可變輕鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0314]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 283、SEQ ID NO: 285、SEQ ID NO: 287及SEQ ID NO: 289之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 281之重鏈序列或SEQ ID NO: 282之可變重鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0315]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之本發明抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 303、SEQ ID NO: 305、SEQ ID NO: 307及SEQ

ID NO: 309之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 301之輕鏈序列或SEQ ID NO: 302之可變輕鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0316]本發明亦涵蓋包括本文所述之抗體片段中之一或多者的抗體片段。在本發明之一個實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體片段包含以下抗體片段中之一者、兩者、三者或三者以上(包括所有)或者由其組成：SEQ ID NO: 282之可變重鏈區；SEQ ID NO: 302之可變輕鏈區；SEQ ID NO: 282之可變重鏈區之互補決定區(SEQ ID NO: 284、SEQ ID NO: 286及SEQ ID NO: 288)；及SEQ ID NO: 302之可變輕鏈區之互補決定區(SEQ ID NO: 304、SEQ ID NO: 306及SEQ ID NO: 308)；或與其至少90%或95%相同之序列。

[0317]本發明亦涵蓋包括本文所述之抗體片段中之一或多者的抗體片段。在本發明之一個實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體片段包含以下抗體片段中之一者、兩者、三者或三者以上(包括所有)或者由其組成：SEQ ID NO: 282之可變重鏈區；SEQ ID NO: 302之可變輕鏈區；SEQ ID NO: 282之可變重鏈區之構架區(SEQ ID NO: 283、SEQ ID NO: 285、SEQ ID NO: 287及SEQ ID NO: 289)；及SEQ ID NO: 302之可變輕鏈區之構架區(SEQ ID NO: 303、SEQ ID NO: 305、SEQ ID NO: 307及SEQ ID NO: 309)。

[0318]在本發明之一尤其較佳實施例中，抗HGF抗體爲

包含SEQ ID NO: 281及SEQ ID NO: 301或者由其組成之Ab8；或包含Ab8之CDR且具有本文中所闡述之生物活性中之至少一者的抗體或抗體片段；或爲與Ab8競爭結合HGF之抗HGF抗體；較佳爲含有與Ab8之序列至少90%或95%相同之序列的抗體；或結合至HGF上與Ab8相同或重疊之抗原決定基的抗體。

[0319]在本發明之另一尤其較佳實施例中，抗體片段包含具有針對HGF之結合特異性的Fab (抗原結合片段)片段或者由其組成。關於抗體Ab8，Fab片段較佳包括SEQ ID NO: 282之可變重鏈序列及SEQ ID NO: 302之可變輕鏈序列或與其至少90%或95%相同之序列。本發明之此實施例進一步包括含有SEQ ID NO: 282及/或SEQ ID NO: 302之添加、缺失及變異體之Fab，其保留針對HGF之結合特異性。

[0320]在本文(以下)所述之本發明之一個實施例中，Fab片段可藉由酶消化(例如番木瓜蛋白酶)Ab8產生。在本發明之另一實施例中，諸如Ab8或其Fab片段之抗HGF抗體可經由在諸如CHO、NSO或HEK 293細胞之哺乳動物細胞、真菌、昆蟲或微生物系統(諸如酵母細胞(例如單倍體或二倍體酵母，諸如單倍體或二倍體畢赤酵母)及其他酵母菌株)中表現而產生。適合之畢赤酵母種包括(但不限於)巴斯德畢赤酵母。

[0321]在一附加實施例中，本發明進一步關於編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體多肽的聚核苷酸，其包括Ab8之重鏈及/或輕鏈以及以上所闡述之FR、CDR、可變重鏈及

可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的片段、變異體、組合，包括所有該等序列或與其至少90%或95%相同之序列。

**抗體Ab9**

[0322]在一個實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所具有之重鏈序列包含以下所闡述之序列：

QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIDLNSNGMSWVRQA
PGEGLEWIGASSIDGTTYYTNWAKGRFTISKTSSTTVDLK
ITSPTTEDTATYFCTRGEYAGVVGSNYFDLWGQGTLVTVS
SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV
SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ
TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL
GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF
NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQD
WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN
YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH
EALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 321)。

[0323]在一個實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所含可變重鏈序列包含以下所闡述之序列：

QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIDLNSNGMSWVRQA
PGEGLEWIGASSIDGTTYYTNWAKGRFTISKTSSTTVDLK

ITSPTTEDTATYFCTRGEYAGVVGSNYFDLWGQGTLVTVS
S (SEQ ID NO: 322)。

[0324]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其具有與Ab9相同之抗原決定基特異性且其所含恆定重鏈序列包含以下所闡述之序列：
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT
YICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDW
LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA
LHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 330)。

[0325]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所含輕鏈序列包含以下所闡述之序列：
QVLTQTPPSVSAVVGGTVTINCQSSQRIYSNWLSWYQQK
PGQTPKPLIYAASSLASGVPSRFKGSGSGTQFTLTISDLEC
DDAASYYCAGYYSGHIYSFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIF
PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS
GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACE
VTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 341)。

[0326]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結

合特異性的抗體及抗體片段，其所含可變輕鏈序列包含以下所闡述之序列：QVLTQTPPSVSAVVGGTVTINCQSSQRIYSNWLSWYQQKPGQTPKPLIYAASSLASGVPSRFKGSGSGTQFTLTISDLECDDAASYYCAGYYSGHIYSFGGGTEVVVKR (SEQ ID NO: 342)。

[0327]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其結合與Ab9相同之抗原決定基，其所含恆定輕鏈序列包含以下所闡述之序列：TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 350)。

[0328]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其含有SEQ ID NO: 324、SEQ ID NO: 326及SEQ ID NO: 328之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 321之重鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)或其含有SEQ ID NO: 322之可變重鏈序列；及/或其進一步含有SEQ ID NO: 344、SEQ ID NO: 346及SEQ ID NO: 348之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 341之輕鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)或其含有SEQ ID NO: 342之可變輕鏈序列；或含有與該等多肽序列至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%相同之序列組合的抗體或片段。在本發明之另一實

施例中，本發明之抗體或其片段包含以下或者由其組成：所例示之可變重鏈及可變輕鏈序列或以上所闡述之重鏈及輕鏈序列或與其至少90%或95%相同之序列中之一或多者的組合。

[0329]本發明進一步涵蓋抗HGF抗體及抗體片段，其包含SEQ ID NO: 323、SEQ ID NO: 325、SEQ ID NO: 327及SEQ ID NO: 329之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 321之重鏈序列或SEQ ID NO: 322之可變重鏈序列之構架區(FR或恆定區)；及/或SEQ ID NO: 343、SEQ ID NO: 345、SEQ ID NO: 347及SEQ ID NO: 349之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 341之輕鏈序列或SEQ ID NO: 342之可變輕鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或此等多肽序列或與其至少80%、90%或95%相同之序列的組合。

[0330]在本發明之另一實施例中，本發明之抗體及抗體片段或其片段包含以下或者由其組成：以上所闡述之FR、CDR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的組合，包括所有該等序列或與其至少90%或95%相同之序列。

[0331]在本發明之另一實施例中，本發明之抗HGF抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 321或SEQ ID NO: 322之多肽序列或與其至少90%或95%相同之多肽。在本發明之另一實施例中，本發明之抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 341或SEQ ID NO: 342之多肽序列或與

其至少90%或95%相同之多肽。

[0332]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 324、SEQ ID NO: 326及SEQ ID NO: 328之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 321之重鏈序列或SEQ ID NO: 322之可變重鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0333]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 344、SEQ ID NO: 346及SEQ ID NO: 348之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 341之輕鏈序列或SEQ ID NO: 342之可變輕鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0334]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 323、SEQ ID NO: 325、SEQ ID NO: 327及SEQ ID NO: 329之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 321之重鏈序列或SEQ ID NO: 322之可變重鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0335]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之本發明抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 343、SEQ ID NO: 345、SEQ ID NO: 347及SEQ ID NO: 349之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其

對應於SEQ ID NO: 341之輕鏈序列或SEQ ID NO: 342之可變輕鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0336]本發明亦涵蓋包括本文所述之抗體片段中之一或多者的抗體片段。在本發明之一個實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體片段包含以下抗體片段中之一者、兩者、三者或三者以上(包括所有)或者由其組成：SEQ ID NO: 322之可變重鏈區；SEQ ID NO: 342之可變輕鏈區；SEQ ID NO: 322之可變重鏈區之互補決定區(SEQ ID NO: 324、SEQ ID NO: 326及SEQ ID NO: 328)；及SEQ ID NO: 342之可變輕鏈區之互補決定區(SEQ ID NO: 344、SEQ ID NO: 346及SEQ ID NO: 348)；或與其至少90%或95%相同之序列。

[0337]本發明亦涵蓋包括本文所述之抗體片段中之一或多者的抗體片段。在本發明之一個實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體片段包含以下抗體片段中之一者、兩者、三者或三者以上(包括所有)或者由其組成：SEQ ID NO: 322之可變重鏈區；SEQ ID NO: 342之可變輕鏈區；SEQ ID NO: 322之可變重鏈區之構架區(SEQ ID NO: 323、SEQ ID NO: 325、SEQ ID NO: 327及SEQ ID NO: 329)；及SEQ ID NO: 342之可變輕鏈區之構架區(SEQ ID NO: 343、SEQ ID NO: 345、SEQ ID NO: 347及SEQ ID NO: 349)。

[0338]在本發明之一尤其較佳實施例中，抗HGF抗體爲包含SEQ ID NO: 321及SEQ ID NO: 341或者由其組成之

Ab9；或包含Ab9之CDR且具有本文中所闡述之生物活性中之至少一者的抗體或抗體片段；或爲與Ab9競爭結合HGF之抗HGF抗體；較佳爲含有與Ab9之序列至少90%或95%相同之序列的抗體；或結合至HGF上與Ab9相同或重疊之抗原決定基的抗體。

[0339]在本發明之另一尤其較佳實施例中，抗體片段包含具有針對HGF之結合特異性的Fab (抗原結合片段)片段或者由其組成。關於抗體Ab9，Fab片段較佳包括SEQ ID NO: 322之可變重鏈序列及SEQ ID NO: 342之可變輕鏈序列或與其至少90%或95%相同之序列。本發明之此實施例進一步包括含有SEQ ID NO: 322及/或SEQ ID NO: 342之添加、缺失及變異體之Fab，其保留針對HGF之結合特異性。

[0340]在本文(以下)所述之本發明之一個實施例中，Fab片段可藉由酶消化(例如番木瓜蛋白酶)Ab9產生。在本發明之另一實施例中，諸如Ab9或其Fab片段之抗HGF抗體可經由在諸如CHO、NSO或HEK 293細胞之哺乳動物細胞、真菌、昆蟲或微生物系統(諸如酵母細胞(例如單倍體或二倍體酵母，諸如單倍體或二倍體畢赤酵母)及其他酵母菌株)中表現而產生。適合之畢赤酵母種包括(但不限於)巴斯德畢赤酵母。

[0341]在一附加實施例中，本發明進一步關於編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體多肽的聚核苷酸，其包括Ab9之重鏈及/或輕鏈以及以上所闡述之FR、CDR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的片段、

變異體、組合，包括所有該等序列或與其至少90%或95%相同之序列。

**抗體Ab10**

[0342]在一個實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所具有之重鏈序列包含以下所闡述之序列：

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSNGMSWVR
QAPGKGLEWVGASSIDGTTYYTNSAKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCARGEYAGVVGSNYFDLWGQG
TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS
SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP
APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED
PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTV
LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ
VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC
SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 361)。

[0343]在一個實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所含可變重鏈序列包含以下所闡述之序列：

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSNGMSWVR
QAPGKGLEWVGASSIDGTTYYTNSAKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCARGEYAGVVGSNYFDLWGQG

TLVTVSS (SEQ ID NO: 362)。

[0344]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其具有與Ab10相同之抗原決定基特異性且其所含恆定重鏈序列包含以下所闡述之序列：

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT
YICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDW
LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA
LHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 370)。

[0345]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所含輕鏈序列包含以下所闡述之序列：

DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCQSSQRIYSNWLSWYQQ
KPGKAPKLLIYAASSLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQ
PEDFATYYCAGYYSGHIYSFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFP
PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG
NSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV
THQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 381)。

[0346]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所含可變輕鏈序列包含以

下所闡述之序列：DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCQSSQRIYSNWLSWYQQKPGKAPKLLIYAASSLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCAGYYSGHIYSFGGGTKVEIKR (SEQ ID NO: 382)。

[0347]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其結合與Ab10相同之抗原決定基，其所含恆定輕鏈序列包含以下所闡述之序列：TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 390)。

[0348]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其含有SEQ ID NO: 364、SEQ ID NO: 366及SEQ ID NO: 368之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 361之重鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)或其含有SEQ ID NO: 362之可變重鏈序列；及/或其進一步含有SEQ ID NO: 384、SEQ ID NO: 386及SEQ ID NO: 388之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 381之輕鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)或其含有SEQ ID NO: 382之可變輕鏈序列；或含有與該等多肽序列至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%相同之序列組合的抗體或片段。在本發明之另一實施例中，本發明之抗體或其片段包含以下或者由其組成：

所例示之可變重鏈及可變輕鏈序列或以上所闡述之重鏈及輕鏈序列或與其至少90%或95%相同之序列中之一或多者的組合。

[0349]本發明進一步涵蓋抗HGF抗體及抗體片段，其包含SEQ ID NO: 363、SEQ ID NO: 365、SEQ ID NO: 367及SEQ ID NO: 369之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 361之重鏈序列或SEQ ID NO: 362之可變重鏈序列之構架區(FR或恆定區)；及/或SEQ ID NO: 383、SEQ ID NO: 385、SEQ ID NO: 387及SEQ ID NO: 389之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 381之輕鏈序列或SEQ ID NO: 382之可變輕鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或此等多肽序列或與其至少80%、90%或95%相同之序列的組合。

[0350]在本發明之另一實施例中，本發明之抗體及抗體片段或其片段包含以下或者由其組成：以上所闡述之FR、CDR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的組合，包括所有該等序列或與其至少90%或95%相同之序列。

[0351]在本發明之另一實施例中，本發明之抗HGF抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 361或SEQ ID NO: 362之多肽序列或與其至少90%或95%相同之多肽。在本發明之另一實施例中，本發明之抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 381或SEQ ID NO: 382之多肽序列或與其至少90%或95%相同之多肽。

[0352]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 364、SEQ ID NO: 366及SEQ ID NO: 368之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 361之重鏈序列或SEQ ID NO: 362之可變重鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0353]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 384、SEQ ID NO: 386及SEQ ID NO: 388之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 381之輕鏈序列或SEQ ID NO: 382之可變輕鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0354]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 363、SEQ ID NO: 365、SEQ ID NO: 367及SEQ ID NO: 369之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 361之重鏈序列或SEQ ID NO: 362之可變重鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0355]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之本發明抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 383、SEQ ID NO: 385、SEQ ID NO: 387及SEQ ID NO: 389之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 381之輕鏈序列或SEQ ID NO: 382之可

變輕鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0356]本發明亦涵蓋包括本文所述之抗體片段中之一或多者的抗體片段。在本發明之一個實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體片段包含以下抗體片段中之一者、兩者、三者或三者以上(包括所有)或者由其組成：SEQ ID NO: 362之可變重鏈區；SEQ ID NO: 382之可變輕鏈區；SEQ ID NO: 362之可變重鏈區之互補決定區(SEQ ID NO: 364、SEQ ID NO: 366及SEQ ID NO: 368)；及SEQ ID NO: 382之可變輕鏈區之互補決定區(SEQ ID NO: 384、SEQ ID NO: 386及SEQ ID NO: 388)；或與其至少90%或95%相同之序列。

[0357]本發明亦涵蓋包括本文所述之抗體片段中之一或多者的抗體片段。在本發明之一個實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體片段包含以下抗體片段中之一者、兩者、三者或三者以上(包括所有)或者由其組成：SEQ ID NO: 362之可變重鏈區；SEQ ID NO: 382之可變輕鏈區；SEQ ID NO: 362之可變重鏈區之構架區(SEQ ID NO: 363、SEQ ID NO: 365、SEQ ID NO: 367及SEQ ID NO: 369)；及SEQ ID NO: 382之可變輕鏈區之構架區(SEQ ID NO: 383、SEQ ID NO: 385、SEQ ID NO: 387及SEQ ID NO: 389)。

[0358]在本發明之一尤其較佳實施例中，抗HGF抗體爲包含SEQ ID NO: 361及SEQ ID NO: 381或者由其組成之Ab10；或包含Ab10之CDR且具有本文中所闡述之生物活性

中之至少一者的抗體或抗體片段；或爲與Ab10競爭結合HGF之抗HGF抗體；較佳爲含有與Ab10之序列至少90%或95%相同之序列的抗體；或結合至HGF上與Ab10相同或重疊之抗原決定基的抗體。

[0359]在本發明之另一尤其較佳實施例中，抗體片段包含具有針對HGF之結合特異性的Fab (抗原結合片段)片段或者由其組成。關於抗體Ab10，Fab片段較佳包括SEQ ID NO: 362之可變重鏈序列及SEQ ID NO: 382之可變輕鏈序列或與其至少90%或95%相同之序列。本發明之此實施例進一步包括含有SEQ ID NO: 362及/或SEQ ID NO: 382之添加、缺失及變異體之Fab，其保留針對HGF之結合特異性。

[0360]在本文(以下)所述之本發明之一個實施例中，Fab片段可藉由酶消化(例如番木瓜蛋白酶)Ab10產生。在本發明之另一實施例中，諸如Ab10或其Fab片段之抗HGF抗體可經由在諸如CHO、NSO或HEK 293細胞之哺乳動物細胞、真菌、昆蟲或微生物系統(諸如酵母細胞(例如單倍體或二倍體酵母，諸如單倍體或二倍體畢赤酵母)及其他酵母菌株)中表現而產生。適合之畢赤酵母種包括(但不限於)巴斯德畢赤酵母。

[0361]在一附加實施例中，本發明進一步關於編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體多肽的聚核苷酸，其包括Ab10之重鏈及/或輕鏈以及以上所闡述之FR、CDR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的片段、變異體、組合，包括所有該等序列或與其至少90%或

95%相同之序列。

**抗體Ab11**

[0362]在一個實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所具有之重鏈序列包含以下所闡述之序列：

QSMEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSDYALSWVRQAP
GKGLEWIGMISSGDNTYYASWAKGRFTISKASTTVDLKIT
SPTTEDTATYFCARDKDASSGGYLVLDLLDVPDGMDLW
GPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK
DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC
PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS
HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR
EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN
GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF
SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 401)。

[0363]在一個實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所含可變重鏈序列包含以下所闡述之序列：

QSMEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSDYALSWVRQAP
GKGLEWIGMISSGDNTYYASWAKGRFTISKASTTVDLKIT
SPTTEDTATYFCARDKDASSGGYLVLDLLDVPDGMDLW
GPGTLVTVSS (SEQ ID NO: 402)。

[0364]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其具有與Ab11相同之抗原決定基特異性且其所含恆定重鏈序列包含以下所闡述之序列：ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 410)。

[0365]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所含輕鏈序列包含以下所闡述之序列：AVLTQTPSPVSAAVGGTVTIKCQSSQSVYNNNLLSWYQQ KPGQPPKLLIWGASYLPSGVPDRFSGSGSGTQFTLTISGV QCDDAATYYCLGGYDGDADTYNTFGGGTEVVVKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 421)。

[0366]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所含可變輕鏈序列包含以下所闡述之序列：

AVLTQTPSPVSAAVGGTVTIKCQSSQSVYNNNLLSWYQQ KPGQPPKLLIWGASYLPSGVPDRFSGSGSGTQFTLTISGV QCDDAATYYCLGGYDGDADTYNTFGGGTEVVVKR (SEQ ID NO: 422)。

[0367]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其結合與Ab11相同之抗原決定基，其所含恆定輕鏈序列包含以下所闡述之序列：TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 430)。

[0368]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其含有SEQ ID NO: 404、SEQ ID NO: 406及SEQ ID NO: 408之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 401之重鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)或其含有SEQ ID NO: 402之可變重鏈序列；及/或其進一步含有SEQ ID NO: 424、SEQ ID NO: 426及SEQ ID NO: 428之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 421之輕鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)或其含有SEQ ID NO: 422之可變輕鏈序列；或含有與該等多肽序列至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%相同之序列組合的抗體或片段。在本發明之另一實施例中，本發明之抗體或其片段包含以下或者由其組成：所例示之可變重鏈及可變輕鏈序列或以上所闡述之重鏈及

輕鏈序列或與其至少90%或95%相同之序列中之一或多者的組合。

[0369]本發明進一步涵蓋抗HGF抗體及抗體片段，其包含SEQ ID NO: 403、SEQ ID NO: 405、SEQ ID NO: 407及SEQ ID NO: 409之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 401之重鏈序列或SEQ ID NO: 402之可變重鏈序列之構架區(FR或恆定區)；及/或SEQ ID NO: 423、SEQ ID NO: 425、SEQ ID NO: 427及SEQ ID NO: 429之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 421之輕鏈序列或SEQ ID NO: 422之可變輕鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或此等多肽序列或與其至少80%、90%或95%相同之序列的組合。

[0370]在本發明之另一實施例中，本發明之抗體及抗體片段或其片段包含以下或者由其組成：以上所闡述之FR、CDR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的組合，包括所有該等序列或與其至少90%或95%相同之序列。

[0371]在本發明之另一實施例中，本發明之抗HGF抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 401或SEQ ID NO: 402之多肽序列或與其至少90%或95%相同之多肽。在本發明之另一實施例中，本發明之抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 421或SEQ ID NO: 422之多肽序列或與其至少90%或95%相同之多肽。

[0372]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合

特異性之抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 404、SEQ ID NO: 406及SEQ ID NO: 408之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 401之重鏈序列或SEQ ID NO: 402之可變重鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0373]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 424、SEQ ID NO: 426及SEQ ID NO: 428之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 421之輕鏈序列或SEQ ID NO: 422之可變輕鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0374]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 403、SEQ ID NO: 405、SEQ ID NO: 407及SEQ ID NO: 409之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 401之重鏈序列或SEQ ID NO: 402之可變重鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0375]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之本發明抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 423、SEQ ID NO: 425、SEQ ID NO: 427及SEQ ID NO: 429之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 421之輕鏈序列或SEQ ID NO: 422之可變輕鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或與該等多肽序列至

少90%或95%相同之序列。

[0376]本發明亦涵蓋包括本文所述之抗體片段中之一或多者的抗體片段。在本發明之一個實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體片段包含以下抗體片段中之一者、兩者、三者或三者以上(包括所有)或者由其組成：SEQ ID NO: 402之可變重鏈區；SEQ ID NO: 422之可變輕鏈區；SEQ ID NO: 402之可變重鏈區之互補決定區(SEQ ID NO: 404、SEQ ID NO: 406及SEQ ID NO: 408)；及SEQ ID NO: 422之可變輕鏈區之互補決定區(SEQ ID NO: 424、SEQ ID NO: 426及SEQ ID NO: 428)；或與其至少90%或95%相同之序列。

[0377]本發明亦涵蓋包括本文所述之抗體片段中之一或多者的抗體片段。在本發明之一個實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體片段包含以下抗體片段中之一者、兩者、三者或三者以上(包括所有)或者由其組成：SEQ ID NO: 402之可變重鏈區；SEQ ID NO: 422之可變輕鏈區；SEQ ID NO: 402之可變重鏈區之構架區(SEQ ID NO: 403、SEQ ID NO: 405、SEQ ID NO: 407及SEQ ID NO: 409)；及SEQ ID NO: 422之可變輕鏈區之構架區(SEQ ID NO: 423、SEQ ID NO: 425、SEQ ID NO: 427及SEQ ID NO: 429)。

[0378]在本發明之一尤其較佳實施例中，抗HGF抗體爲包含SEQ ID NO: 401及SEQ ID NO: 421或者由其組成之Ab11；或包含Ab11之CDR且具有本文中所闡述之生物活性中之至少一者的抗體或抗體片段；或爲與Ab11競爭結合

HGF之抗HGF抗體；較佳爲含有與Ab11之序列至少90%或95%相同之序列的抗體；或結合至HGF上與Ab11相同或重疊之抗原決定基的抗體。

[0379]在本發明之另一尤其較佳實施例中，抗體片段包含具有針對HGF之結合特異性的Fab (抗原結合片段)片段或者由其組成。關於抗體Ab11，Fab片段較佳包括SEQ ID NO: 402之可變重鏈序列及SEQ ID NO: 422之可變輕鏈序列或與其至少90%或95%相同之序列。本發明之此實施例進一步包括含有SEQ ID NO: 402及/或SEQ ID NO: 422之添加、缺失及變異體之Fab，其保留針對HGF之結合特異性。

[0380]在本文(以下)所述之本發明之一個實施例中，Fab片段可藉由酶消化(例如番木瓜蛋白酶)Ab11產生。在本發明之另一實施例中，諸如Ab11或其Fab片段之抗HGF抗體可經由在諸如CHO、NSO或HEK 293細胞之哺乳動物細胞、真菌、昆蟲或微生物系統(諸如酵母細胞(例如單倍體或二倍體酵母，諸如單倍體或二倍體畢赤酵母)及其他酵母菌株)中表現而產生。適合之畢赤酵母種包括(但不限於)巴斯德畢赤酵母。

[0381]在一附加實施例中，本發明進一步關於編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體多肽的聚核苷酸，其包括Ab11之重鏈及/或輕鏈以及以上所闡述之FR、CDR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的片段、變異體、組合，包括所有該等序列或與其至少90%或95%相同之序列。

**抗體Ab12**

[0382]在一個實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所具有之重鏈序列包含以下所闡述之序列：

QSLEESGGRLVTPGGSLTLTCTVSGIDLSSNAISWVRQAP
EKGLEWIAVIYVVGATDYASWAKGRFTISRTSTTVDLKM
TSLTTEDTATYFCARVYDSGWNHFNLWGPGTLVTVSSAS
TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW
NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI
CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP
SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR
EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH
NHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 441)。

[0383]在一個實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所含可變重鏈序列包含以下所闡述之序列：

QSLEESGGRLVTPGGSLTLTCTVSGIDLSSNAISWVRQAP
EKGLEWIAVIYVVGATDYASWAKGRFTISRTSTTVDLKM
TSLTTEDTATYFCARVYDSGWNHFNLWGPGTLVTVSS
(SEQ ID NO: 442)。

[0384]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結

合特異性的抗體及抗體片段，其具有與Ab12相同之抗原決定基特異性且其所含恆定重鏈序列包含以下所闡述之序列：

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT
YICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDW
LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA
LHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 450)。

[0385]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所含輕鏈序列包含以下所闡述之序列：

AYDMTQTPASVEVAVGGTVTIKCQVSQSISSWLSWYQKK
PGQRPKLLIYRASTLASGVSSRFKGSGSGTEFTLTISGVEC
ADAATYYCQQAYSVSNVDNAFGGGTEVVVKRTVAAPSV
FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL
QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA
CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 461)。

[0386]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所含可變輕鏈序列包含以下所闡述之序列：

AYDMTQTPASVEVAVGGTVTIKCQVSQSISSWLSWYQKK

PGQRPKLLIYRASTLASGVSSRFKGSGSGTEFTLTISGVEC ADAATYYCQQAYSVSNVDNAFGGGTEVVVKR (SEQ ID NO: 462)。

[0387]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其結合與Ab12相同之抗原決定基，其所含恆定輕鏈序列包含以下所闡述之序列：TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 470)。

[0388]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其含有SEQ ID NO: 444、SEQ ID NO: 446及SEQ ID NO: 448之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 441之重鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)或其含有SEQ ID NO: 442之可變重鏈序列；及/或其進一步含有SEQ ID NO: 464、SEQ ID NO: 466及SEQ ID NO: 468之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 461之輕鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)或其含有SEQ ID NO: 462之可變輕鏈序列；或含有與該等多肽序列至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%相同之序列組合的抗體或片段。在本發明之另一實施例中，本發明之抗體或其片段包含以下或者由其組成：所例示之可變重鏈及可變輕鏈序列或以上所闡述之重鏈及輕鏈序列或與其至少90%或95%相同之序列中之一或多者

的組合。

[0389]本發明進一步涵蓋抗HGF抗體及抗體片段，其包含SEQ ID NO: 443、SEQ ID NO: 445、SEQ ID NO: 447及SEQ ID NO: 449之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 441之重鏈序列或SEQ ID NO: 442之可變重鏈序列之構架區(FR或恆定區)；及/或SEQ ID NO: 463、SEQ ID NO: 465、SEQ ID NO: 467及SEQ ID NO: 469之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 461之輕鏈序列或SEQ ID NO: 462之可變輕鏈序列之構架區；或此等多肽序列或與其至少80%、90%或95%相同之序列的組合。

[0390]在本發明之另一實施例中，本發明之抗體及抗體片段或其片段包含以下或者由其組成：以上所闡述之FR、CDR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的組合，包括所有該等序列或與其至少90%或95%相同之序列。

[0391]在本發明之另一實施例中，本發明之抗HGF抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 441或SEQ ID NO: 442之多肽序列或與其至少90%或95%相同之多肽。在本發明之另一實施例中，本發明之抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 461或SEQ ID NO: 462之多肽序列或與其至少90%或95%相同之多肽。

[0392]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID

NO: 444、SEQ ID NO: 446及SEQ ID NO: 448之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 441之重鏈序列或SEQ ID NO: 442之可變重鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0393]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 464、SEQ ID NO: 466及SEQ ID NO: 468之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 461之輕鏈序列或SEQ ID NO: 462之可變輕鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0394]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 443、SEQ ID NO: 445、SEQ ID NO: 447及SEQ ID NO: 449之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 441之重鏈序列或SEQ ID NO: 442之可變重鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0395]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之本發明抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 463、SEQ ID NO: 465、SEQ ID NO: 467及SEQ ID NO: 469之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 461之輕鏈序列或SEQ ID NO: 462之可變輕鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0396]本發明亦涵蓋包括本文所述之抗體片段中之一或多者的抗體片段。在本發明之一個實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體片段包含以下抗體片段中之一者、兩者、三者或三者以上(包括所有)或者由其組成：SEQ ID NO: 442之可變重鏈區；SEQ ID NO: 462之可變輕鏈區；SEQ ID NO: 442之可變重鏈區之互補決定區(SEQ ID NO: 444、SEQ ID NO: 446及SEQ ID NO: 448)；及SEQ ID NO: 462之可變輕鏈區之互補決定區(SEQ ID NO: 464、SEQ ID NO: 466及SEQ ID NO: 468)或與其至少90%或95%相同之序列。

[0397]本發明亦涵蓋包括本文所述之抗體片段中之一或多者的抗體片段。在本發明之一個實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體片段包含以下抗體片段中之一者、兩者、三者或三者以上(包括所有)或者由其組成：SEQ ID NO: 442之可變重鏈區；SEQ ID NO: 462之可變輕鏈區；SEQ ID NO: 442之可變重鏈區之構架區(SEQ ID NO: 443、SEQ ID NO: 445、SEQ ID NO: 447及SEQ ID NO: 449)；及SEQ ID NO: 462之可變輕鏈區之構架區(SEQ ID NO: 463、SEQ ID NO: 465、SEQ ID NO: 467及SEQ ID NO: 469)。

[0398]在本發明之一尤其較佳實施例中，抗HGF抗體爲包含SEQ ID NO: 441及SEQ ID NO: 461或者由其組成之Ab12；或包含Ab12之CDR且具有本文中所闡述之生物活性中之至少一者的抗體或抗體片段；或爲與Ab12競爭結合HGF之抗HGF抗體；較佳爲含有與Ab12之序列至少90%或

95%相同之序列的抗體；或結合至HGF上與Ab12相同或重疊之抗原決定基的抗體。

[0399]在本發明之另一尤其較佳實施例中，抗體片段包含具有針對HGF之結合特異性的Fab (抗原結合片段)片段或者由其組成。關於抗體Ab12，Fab片段較佳包括SEQ ID NO: 442之可變重鏈序列及SEQ ID NO: 462之可變輕鏈序列或與其至少90%或95%相同之序列。本發明之此實施例進一步包括含有SEQ ID NO: 442及/或SEQ ID NO: 462之添加、缺失及變異體之Fab，其保留針對HGF之結合特異性。

[0400]在本文(以下)所述之本發明之一個實施例中，Fab片段可藉由酶消化(例如番木瓜蛋白酶)Ab12產生。在本發明之另一實施例中，諸如Ab12或其Fab片段之抗HGF抗體可經由在諸如CHO、NSO或HEK 293細胞之哺乳動物細胞、真菌、昆蟲或微生物系統(諸如酵母細胞(例如單倍體或二倍體酵母，諸如單倍體或二倍體畢赤酵母)及其他酵母菌株)中表現而產生。適合之畢赤酵母種包括(但不限於)巴斯德畢赤酵母。

[0401]在一附加實施例中，本發明進一步關於編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體多肽的聚核苷酸，其包括Ab12之重鏈及/或輕鏈以及以上所闡述之FR、CDR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的片段、變異體、組合，包括所有該等序列或與其至少90%或95%相同之序列。

**抗體Ab13**

[0402]在一個實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所具有之重鏈序列包含以下所闡述之序列：

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAISWVRQ
APGKGLEWVAVIYVVGATDYASSAKGRFTISRDNSKNTL
YLQMNSLRAEDTAVYYCARVYDSGWNHFNLWGQGTLV
TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP
VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL
GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAP
ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE
VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN
NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM
HEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 481)。

[0403]在一個實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所含可變重鏈序列包含以下所闡述之序列：

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAISWVRQ
APGKGLEWVAVIYVVGATDYASSAKGRFTISRDNSKNTL
YLQMNSLRAEDTAVYYCARVYDSGWNHFNLWGQGTLV
TVSS (SEQ ID NO: 482)。

[0404]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其具有與Ab13相同之抗原決

定基特異性且其所含恆定重鏈序列包含以下所闡述之序列：

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT

VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT

QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL

LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK

FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQD

WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL

PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN

YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH

EALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 490)。

[0405]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所含輕鏈序列包含以下所闡述之序列：

DYQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQVSQSISSWLSWYQQK

PGKAPKLLIYRASTLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQP

DDFATYYCQQAYSVSNVDNAFGGGTKVEIKRTVAAPSVF

IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ

SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYAC

EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 501)。

[0406]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所含可變輕鏈序列包含以下所闡述之序列：

DYQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQVSQSISSWLSWYQQK

PGKAPKLLIYRASTLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQP

DDFATYYCQQAYSVSNVDNAFGGGTKVEIKR (SEQ ID NO: 502)。

[0407]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其結合與Ab13相同之抗原決定基，其所含恆定輕鏈序列包含以下所闡述之序列：TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 510)。

[0408]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其含有SEQ ID NO: 484、SEQ ID NO: 486及SEQ ID NO: 488之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 481之重鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)或其含有SEQ ID NO: 482之可變重鏈序列；及/或其進一步含有SEQ ID NO: 504、SEQ ID NO: 506及SEQ ID NO: 508之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 501之輕鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)或其含有SEQ ID NO: 502之可變輕鏈序列；或含有與該等多肽序列至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%相同之序列組合的抗體或片段。在本發明之另一實施例中，本發明之抗體或其片段包含以下或者由其組成：所例示之可變重鏈及可變輕鏈序列或以上所闡述之重鏈及輕鏈序列或與其至少90%或95%相同之序列中之一或多者的組合。

[0409]本發明進一步涵蓋抗HGF抗體及抗體片段，其包含SEQ ID NO: 483、SEQ ID NO: 485、SEQ ID NO: 487及SEQ ID NO: 489之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 481之重鏈序列或SEQ ID NO: 482之可變重鏈序列之構架區(FR或恆定區)；及/或SEQ ID NO: 503、SEQ ID NO: 505、SEQ ID NO: 507及SEQ ID NO: 509之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 501之輕鏈序列或SEQ ID NO: 502之可變輕鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或此等多肽序列或與其至少80%、90%或95%相同之序列的組合。

[0410]在本發明之另一實施例中，本發明之抗體及抗體片段或其片段包含以下或者由其組成：以上所闡述之FR、CDR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的組合，包括所有該等序列或與其至少90%或95%相同之序列。

[0411]在本發明之另一實施例中，本發明之抗HGF抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 481或SEQ ID NO: 482之多肽序列或與其至少90%或95%相同之多肽。在本發明之另一實施例中，本發明之抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 501或SEQ ID NO: 502之多肽序列或與其至少90%或95%相同之多肽。

[0412]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 484、SEQ ID NO: 486及SEQ ID NO: 488之多肽序列中

之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 481之重鏈序列或SEQ ID NO: 482之可變重鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0413]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 504、SEQ ID NO: 506及SEQ ID NO: 508之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 501之輕鏈序列或SEQ ID NO: 502之可變輕鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0414]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 483、SEQ ID NO: 485、SEQ ID NO: 487及SEQ ID NO: 489之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 481之重鏈序列或SEQ ID NO: 482之可變重鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0415]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之本發明抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 503、SEQ ID NO: 505、SEQ ID NO: 507及SEQ ID NO: 509之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 501之輕鏈序列或SEQ ID NO: 502之可變輕鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0416]本發明亦涵蓋包括本文所述之抗體片段中之一

或多者的抗體片段。在本發明之一個實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體片段包含以下抗體片段中之一者、兩者、三者或三者以上(包括所有)或者由其組成：SEQ ID NO: 482之可變重鏈區；SEQ ID NO: 502之可變輕鏈區；SEQ ID NO: 482之可變重鏈區之互補決定區(SEQ ID NO: 484、SEQ ID NO: 486及SEQ ID NO: 488)；及SEQ ID NO: 502之可變輕鏈區之互補決定區(SEQ ID NO: 504、SEQ ID NO: 506及SEQ ID NO: 508)；或與其至少90%或95%相同之序列。

[0417]本發明亦涵蓋包括本文所述之抗體片段中之一或多者的抗體片段。在本發明之一個實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體片段包含以下抗體片段中之一者、兩者、三者或三者以上(包括所有)或者由其組成：SEQ ID NO: 482之可變重鏈區；SEQ ID NO: 502之可變輕鏈區；SEQ ID NO: 482之可變重鏈區之構架區(SEQ ID NO: 483、SEQ ID NO: 485、SEQ ID NO: 487及SEQ ID NO: 489)；及SEQ ID NO: 502之可變輕鏈區之構架區(SEQ ID NO: 503、SEQ ID NO: 505、SEQ ID NO: 507及SEQ ID NO: 509)。

[0418]在本發明之一尤其較佳實施例中，抗HGF抗體爲包含SEQ ID NO: 481及SEQ ID NO: 501或者由其組成之Ab13；或包含Ab13之CDR且具有本文中所闡述之生物活性中之至少一者的抗體或抗體片段；或爲與Ab13競爭結合HGF之抗HGF抗體；較佳爲含有與Ab13之序列至少90%或95%相同之序列的抗體；或結合至HGF上與Ab13相同或重

疊之抗原決定基的抗體。

[0419]在本發明之另一尤其較佳實施例中，抗體片段包含具有針對HGF之結合特異性的Fab (抗原結合片段)片段或者由其組成。關於抗體Ab13，Fab片段較佳包括SEQ ID NO: 482之可變重鏈序列及SEQ ID NO: 502之可變輕鏈序列或與其至少90%或95%相同之序列。本發明之此實施例進一步包括含有SEQ ID NO: 482及/或SEQ ID NO: 502之添加、缺失及變異體之Fab，其保留針對HGF之結合特異性。

[0420]在本文(以下)所述之本發明之一個實施例中，Fab片段可藉由酶消化(例如番木瓜蛋白酶)Ab13產生。在本發明之另一實施例中，諸如Ab13或其Fab片段之抗HGF抗體可經由在諸如CHO、NSO或HEK 293細胞之哺乳動物細胞、真菌、昆蟲或微生物系統(諸如酵母細胞(例如單倍體或二倍體酵母，諸如單倍體或二倍體畢赤酵母)及其他酵母菌株)中表現而產生。適合之畢赤酵母種包括(但不限於)巴斯德畢赤酵母。

[0421]在一附加實施例中，本發明進一步關於編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體多肽的聚核苷酸，其包括Ab13之重鏈及/或輕鏈以及以上所闡述之FR、CDR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的片段、變異體、組合，包括所有該等序列或與其至少90%或95%相同之序列。

**抗體Ab14**

[0422]在一個實施例中，本發明包括具有針對HGF之結

合特異性的抗體及抗體片段，其所具有之重鏈序列包含以下所闡述之序列：

QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSNYAMTWVRQA
PGKGLEWIGVISFGGNTYYANWAKGRFTISKTSTTVDLKI
TSPTTEDTATYFCARWDAENNEILNLWGQGTLVTVSSAS
TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW
NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI
CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP
SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR
EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH
NHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 521)。

[0423]在一個實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所含可變重鏈序列包含以下所闡述之序列：

QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSNYAMTWVRQA
PGKGLEWIGVISFGGNTYYANWAKGRFTISKTSTTVDLKI
TSPTTEDTATYFCARWDAENNEILNLWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO: 522)。

[0424]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其具有與Ab14相同之抗原決定基特異性且其所含恆定重鏈序列包含以下所闡述之序列：

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT
YICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDW
LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA
LHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 530)。

[0425]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所含輕鏈序列包含以下所闡述之序列：
AYDMTQTPASVEVAVGGTVTIKCQASESIESYLAWYQQK
SGQPPKLLIYRASTLASGVSSRFKGSGSGTQFTLTISGVEC
ADAATYYCQQGDAWSNVDNVFGGGTEVVVKRTVAAPS
VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY
ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 541)。

[0426]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所含可變輕鏈序列包含以下所闡述之序列：
AYDMTQTPASVEVAVGGTVTIKCQASESIESYLAWYQQK
SGQPPKLLIYRASTLASGVSSRFKGSGSGTQFTLTISGVEC
ADAATYYCQQGDAWSNVDNVFGGGTEVVVKR (SEQ ID

NO: 542)。

[0427]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其結合與Ab14相同之抗原決定基，其所含恆定輕鏈序列包含以下所闡述之序列：TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 550)。

[0428]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其含有SEQ ID NO: 524、SEQ ID NO: 526及SEQ ID NO: 528之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 521之重鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)或其含有SEQ ID NO: 522之可變重鏈序列；及/或其進一步含有SEQ ID NO: 544、SEQ ID NO: 546及SEQ ID NO: 548之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 541之輕鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)或其含有SEQ ID NO: 542之可變輕鏈序列；或含有與該等多肽序列至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%相同之序列組合的抗體或片段。在本發明之另一實施例中，本發明之抗體或其片段包含以下或者由其組成：所例示之可變重鏈及可變輕鏈序列或以上所闡述之重鏈及輕鏈序列或與其至少90%或95%相同之序列中之一或多者的組合。

[0429]本發明進一步涵蓋抗HGF抗體及抗體片段，其包

含SEQ ID NO: 523、SEQ ID NO: 525、SEQ ID NO: 527及SEQ ID NO: 529之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 521之重鏈序列或SEQ ID NO: 522之可變重鏈序列之構架區(FR或恆定區)；及/或SEQ ID NO: 543、SEQ ID NO: 545、SEQ ID NO: 547及SEQ ID NO: 549之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 541之輕鏈序列或SEQ ID NO: 542之可變輕鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或此等多肽序列或與其至少80%、90%或95%相同之序列的組合。

[0430]在本發明之另一實施例中，本發明之抗體及抗體片段或其片段包含以下或者由其組成：以上所闡述之FR、CDR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的組合，包括所有該等序列或與其至少90%或95%相同之序列。

[0431]在本發明之另一實施例中，本發明之抗HGF抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 521或SEQ ID NO: 522之多肽序列或與其至少90%或95%相同之多肽。在本發明之另一實施例中，本發明之抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 541或SEQ ID NO: 542之多肽序列或與其至少90%或95%相同之多肽。

[0432]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 524、SEQ ID NO: 526及SEQ ID NO: 528之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 521之重鏈序

列或SEQ ID NO: 522之可變重鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0433]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 544、SEQ ID NO: 546及SEQ ID NO: 548之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 541之輕鏈序列或SEQ ID NO: 542之可變輕鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0434]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 523、SEQ ID NO: 525、SEQ ID NO: 527及SEQ ID NO: 529之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 521之重鏈序列或SEQ ID NO: 522之可變重鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0435]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之本發明抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 543、SEQ ID NO: 545、SEQ ID NO: 547及SEQ ID NO: 549之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 541之輕鏈序列或SEQ ID NO: 542之可變輕鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0436]本發明亦涵蓋包括本文所述之抗體片段中之一或多者的抗體片段。在本發明之一個實施例中，具有針對

HGF之結合特異性之抗體片段包含以下抗體片段中之一者、兩者、三者或三者以上(包括所有)或者由其組成：SEQ ID NO: 522之可變重鏈區；SEQ ID NO: 542之可變輕鏈區；SEQ ID NO: 522之可變重鏈區之互補決定區(SEQ ID NO: 524、SEQ ID NO: 526及SEQ ID NO: 528)；及SEQ ID NO: 542之可變輕鏈區之互補決定區(SEQ ID NO: 544、SEQ ID NO: 546及SEQ ID NO: 548)；或與其至少90%或95%相同之序列。

[0437]本發明亦涵蓋包括本文所述之抗體片段中之一或多者的抗體片段。在本發明之一個實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體片段包含以下抗體片段中之一者、兩者、三者或三者以上(包括所有)或者由其組成：SEQ ID NO: 522之可變重鏈區；SEQ ID NO: 542之可變輕鏈區；SEQ ID NO: 522之可變重鏈區之構架區(SEQ ID NO: 523、SEQ ID NO: 525、SEQ ID NO: 527及SEQ ID NO: 529)；及SEQ ID NO: 542之可變輕鏈區之構架區(SEQ ID NO: 543、SEQ ID NO: 545、SEQ ID NO: 547及SEQ ID NO: 549)。

[0438]在本發明之一尤其較佳實施例中，抗HGF抗體爲包含SEQ ID NO: 521及SEQ ID NO: 541或者由其組成之Ab14；或包含Ab14之CDR且具有本文中所闡述之生物活性中之至少一者的抗體或抗體片段；或爲與Ab14競爭結合HGF之抗HGF抗體；較佳爲含有與Ab14之序列至少90%或95%相同之序列的抗體；或結合至HGF上與Ab14相同或重疊之抗原決定基的抗體。

[0439]在本發明之另一尤其較佳實施例中，抗體片段包含具有針對HGF之結合特異性的Fab (抗原結合片段)片段或者由其組成。關於抗體Ab14，Fab片段較佳包括SEQ ID NO: 522之可變重鏈序列及SEQ ID NO: 542之可變輕鏈序列或與其至少90%或95%相同之序列。本發明之此實施例進一步包括含有SEQ ID NO: 522及/或SEQ ID NO: 542之添加、缺失及變異體之Fab，其保留針對HGF之結合特異性。

[0440]在本文(以下)所述之本發明之一個實施例中，Fab片段可藉由酶消化(例如番木瓜蛋白酶)Ab14產生。在本發明之另一實施例中，諸如Ab14或其Fab片段之抗HGF抗體可經由在諸如CHO、NSO或HEK 293細胞之哺乳動物細胞、真菌、昆蟲或微生物系統(諸如酵母細胞(例如單倍體或二倍體酵母，諸如單倍體或二倍體畢赤酵母)及其他酵母菌株)中表現而產生。適合之畢赤酵母種包括(但不限於)巴斯德畢赤酵母。

[0441]在一附加實施例中，本發明進一步關於編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體多肽的聚核苷酸，其包括Ab14之重鏈及/或輕鏈以及以上所闡述之FR、CDR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的片段、變異體、組合，包括所有該等序列或與其至少90%或95%相同之序列。

**抗體Ab15**

[0442]在一個實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所具有之重鏈序列包含以

下所闡述之序列：

QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSNYAMTWVRQA
PGKGLEWIGVISFGGNTYYANWAKGRFTISKTSTTVDLKI
TSPTTEDTATYFCARWDAENNEILNLWGPGTLVTVSSAST
KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS
GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN
VNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV
DGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP
VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN
HYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 561)。

[0443]在一個實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所含可變重鏈序列包含以下所闡述之序列：

QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSNYAMTWVRQA
PGKGLEWIGVISFGGNTYYANWAKGRFTISKTSTTVDLKI
TSPTTEDTATYFCARWDAENNEILNLWGPGTLVTVSS
(SEQ ID NO: 562)。

[0444]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其具有與Ab15相同之抗原決定基特異性且其所含恆定重鏈序列包含以下所闡述之序列：

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS

WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT
YICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDW
LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA
LHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 570)。

[0445]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所含輕鏈序列包含以下所闡述之序列：

AYDMTQTPASVEVAVGGTVTIKCQASESISSYLAWYQQK
SGQPPKLLIYRASTLASGVSSRFKGSGSGTQFTLTISGVEC
ADAATYYCQQGDAWSNVDNVFGGGTEVVVKRTVAAPS
VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY
ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 581)。

[0446]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所含可變輕鏈序列包含以下所闡述之序列：

AYDMTQTPASVEVAVGGTVTIKCQASESISSYLAWYQQK
SGQPPKLLIYRASTLASGVSSRFKGSGSGTQFTLTISGVEC
ADAATYYCQQGDAWSNVDNVFGGGTEVVVKR (SEQ ID
NO: 582)。

[0447]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其結合與Ab15相同之抗原決定基，其所含恆定輕鏈序列包含以下所闡述之序列：TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 590)。

[0448]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其含有SEQ ID NO: 564、SEQ ID NO: 566及SEQ ID NO: 568之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 561之重鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)或其含有SEQ ID NO: 562之可變重鏈序列；及/或其進一步含有SEQ ID NO: 584、SEQ ID NO: 586及SEQ ID NO: 588之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 581之輕鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)或其含有SEQ ID NO: 582之可變輕鏈序列；或含有與該等多肽序列至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%相同之序列組合的抗體或片段。在本發明之另一實施例中，本發明之抗體或其片段包含以下或者由其組成：所例示之可變重鏈及可變輕鏈序列或以上所闡述之重鏈及輕鏈序列或與其至少90%或95%相同之序列中之一或多者的組合。

[0449]本發明進一步涵蓋抗HGF抗體及抗體片段，其包含SEQ ID NO: 563、SEQ ID NO: 565、SEQ ID NO: 567及

SEQ ID NO: 569之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 561之重鏈序列或SEQ ID NO: 562之可變重鏈序列之構架區(FR或恆定區)；及/或SEQ ID NO: 583、SEQ ID NO: 585、SEQ ID NO: 587及SEQ ID NO: 589之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 581之輕鏈序列或SEQ ID NO: 582之可變輕鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或此等多肽序列或與其至少80%、90%或95%相同之序列的組合。

[0450]在本發明之另一實施例中，本發明之抗體及抗體片段或其片段包含以下或者由其組成：以上所闡述之FR、CDR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的組合，包括所有該等序列或與其至少90%或95%相同之序列。

[0451]在本發明之另一實施例中，本發明之抗HGF抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 561或SEQ ID NO: 562之多肽序列或與其至少90%或95%相同之多肽。在本發明之另一實施例中，本發明之抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 581或SEQ ID NO: 582之多肽序列或與其至少90%或95%相同之多肽。

[0452]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 564、SEQ ID NO: 566及SEQ ID NO: 568之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 561之重鏈序列或SEQ ID NO: 562之可變重鏈序列之互補決定區(CDR或

高變區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0453]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 584、SEQ ID NO: 586及SEQ ID NO: 588之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 581之輕鏈序列或SEQ ID NO: 582之可變輕鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0454]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 563、SEQ ID NO: 565、SEQ ID NO: 567及SEQ ID NO: 569之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 561之重鏈序列或SEQ ID NO: 562之可變重鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0455]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之本發明抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 583、SEQ ID NO: 585、SEQ ID NO: 587及SEQ ID NO: 589之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 581之輕鏈序列或SEQ ID NO: 582之可變輕鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0456]本發明亦涵蓋包括本文所述之抗體片段中之一或多者的抗體片段。在本發明之一個實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體片段包含以下抗體片段中之一者、

兩者、三者或三者以上(包括所有)或者由其組成：SEQ ID NO: 562之可變重鏈區；SEQ ID NO: 582之可變輕鏈區；SEQ ID NO: 562之可變重鏈區之互補決定區(SEQ ID NO: 564、SEQ ID NO: 566及SEQ ID NO: 568)；及SEQ ID NO: 582之可變輕鏈區之互補決定區(SEQ ID NO: 584、SEQ ID NO: 586及SEQ ID NO: 588)；或與其至少90%或95%相同之序列。

[0457]本發明亦涵蓋包括本文所述之抗體片段中之一或多者的抗體片段。在本發明之一個實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體片段包含以下抗體片段中之一者、兩者、三者或三者以上(包括所有)或者由其組成：SEQ ID NO: 562之可變重鏈區；SEQ ID NO: 582之可變輕鏈區；SEQ ID NO: 562之可變重鏈區之構架區(SEQ ID NO: 563、SEQ ID NO: 565、SEQ ID NO: 567及SEQ ID NO: 569)；及SEQ ID NO: 582之可變輕鏈區之構架區(SEQ ID NO: 583、SEQ ID NO: 585、SEQ ID NO: 587及SEQ ID NO: 589)。

[0458]在本發明之一尤其較佳實施例中，抗HGF抗體爲包含SEQ ID NO: 561及SEQ ID NO: 581或者由其組成之Ab15；或包含Ab15之CDR且具有本文中所闡述之生物活性中之至少一者的抗體或抗體片段；或爲與Ab15競爭結合HGF之抗HGF抗體；較佳爲含有與Ab15之序列至少90%或95%相同之序列的抗體；或結合至HGF上與Ab15相同或重疊之抗原決定基的抗體。

[0459]在本發明之另一尤其較佳實施例中，抗體片段包

含具有針對HGF之結合特異性的Fab (抗原結合片段)片段或者由其組成。關於抗體Ab15，Fab片段較佳包括SEQ ID NO: 562之可變重鏈序列及SEQ ID NO: 582之可變輕鏈序列或與其至少90%或95%相同之序列。本發明之此實施例進一步包括含有SEQ ID NO: 562及/或SEQ ID NO: 582之添加、缺失及變異體之Fab，其保留針對HGF之結合特異性。

[0460]在本文(以下)所述之本發明之一個實施例中，Fab片段可藉由酶消化(例如番木瓜蛋白酶)Ab15產生。在本發明之另一實施例中，諸如Ab15或其Fab片段之抗HGF抗體可經由在諸如CHO、NSO或HEK 293細胞之哺乳動物細胞、真菌、昆蟲或微生物系統(諸如酵母細胞(例如單倍體或二倍體酵母，諸如單倍體或二倍體畢赤酵母)及其他酵母菌株)中表現而產生。適合之畢赤酵母種包括(但不限於)巴斯德畢赤酵母。

[0461]在一附加實施例中，本發明進一步關於編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體多肽的聚核苷酸，其包括Ab15之重鏈及/或輕鏈以及以上所闡述之FR、CDR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的片段、變異體、組合，包括所有該等序列或與其至少90%或95%相同之序列。

**抗體Ab16**

[0462]在一個實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所具有之重鏈序列包含以下所闡述之序列：

QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIDLSNYAMGWVRQA
PGKGLEYIGMIGVNGRAWYATWAKGRFTISKTSPTVDLKI
TSPTTEDTATYFCARLIDERSTYSYVFDLWGQGTLVTVSS
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT
YICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDW
LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA
LHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 601)。

[0463]在一個實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所含可變重鏈序列包含以下所闡述之序列：
QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIDLSNYAMGWVRQA
PGKGLEYIGMIGVNGRAWYATWAKGRFTISKTSPTVDLKI
TSPTTEDTATYFCARLIDERSTYSYVFDLWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO: 602)。

[0464]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其具有與Ab16相同之抗原決定基特異性且其所含恆定重鏈序列包含以下所闡述之序列：
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT

YICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 610)。

[0465]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所含輕鏈序列包含以下所闡述之序列：QVLTQTPSPVSAAVGGTVTINCQGSQSLYNNNAFSWYQQ KPGQPPKLLIYDASTLASGVPSRFKGSGSGTQFTLTISGV QCADAATYYCQGEFSCGDVDCIAFGGGTEVVVKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 621)。

[0466]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所含可變輕鏈序列包含以下所闡述之序列：QVLTQTPSPVSAAVGGTVTINCQGSQSLYNNNAFSWYQQ KPGQPPKLLIYDASTLASGVPSRFKGSGSGTQFTLTISGV QCADAATYYCQGEFSCGDVDCIAFGGGTEVVVKR (SEQ ID NO: 622)。

[0467]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結

合特異性的抗體及抗體片段，其結合與Ab16相同之抗原決定基，其所含恆定輕鏈序列包含以下所闡述之序列：TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 630)。

[0468]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其含有SEQ ID NO: 604、SEQ ID NO: 606及SEQ ID NO: 608之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 601之重鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)或其含有SEQ ID NO: 602之可變重鏈序列；及/或其進一步含有SEQ ID NO: 624、SEQ ID NO: 626及SEQ ID NO: 628之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 621之輕鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)或其含有SEQ ID NO: 622之可變輕鏈序列；或含有與該等多肽序列至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%相同之序列組合的抗體或片段。在本發明之另一實施例中，本發明之抗體或其片段包含以下或者由其組成：所例示之可變重鏈及可變輕鏈序列或以上所闡述之重鏈及輕鏈序列或與其至少90%或95%相同之序列中之一或多者的組合。

[0469]本發明進一步涵蓋抗HGF抗體及抗體片段，其包含SEQ ID NO: 603、SEQ ID NO: 605、SEQ ID NO: 607及SEQ ID NO: 609之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，

其對應於SEQ ID NO: 601之重鏈序列或SEQ ID NO: 602之可變重鏈序列之構架區(FR或恆定區)；及/或SEQ ID NO: 623、SEQ ID NO: 625、SEQ ID NO: 627及SEQ ID NO: 629之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 621之輕鏈序列或SEQ ID NO: 622之可變輕鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或此等多肽序列或與其至少80%、90%或95%相同之序列的組合。

[0470]在本發明之另一實施例中，本發明之抗體及抗體片段或其片段包含以下或者由其組成：以上所闡述之FR、CDR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的組合，包括所有該等序列或與其至少90%或95%相同之序列。

[0471]在本發明之另一實施例中，本發明之抗HGF抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 601或SEQ ID NO: 602之多肽序列或與其至少90%或95%相同之多肽。在本發明之另一實施例中，本發明之抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 621或SEQ ID NO: 622之多肽序列或與其至少90%或95%相同之多肽。

[0472]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 604、SEQ ID NO: 606及SEQ ID NO: 608之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 601之重鏈序列或SEQ ID NO: 602之可變重鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0473]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 624、SEQ ID NO: 626及SEQ ID NO: 628之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 621之輕鏈序列或SEQ ID NO: 622之可變輕鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0474]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 603、SEQ ID NO: 605、SEQ ID NO: 607及SEQ ID NO: 609之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 601之重鏈序列或SEQ ID NO: 602之可變重鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0475]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之本發明抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 623、SEQ ID NO: 625、SEQ ID NO: 627及SEQ ID NO: 629之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 621之輕鏈序列或SEQ ID NO: 622之可變輕鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0476]本發明亦涵蓋包括本文所述之抗體片段中之一或多者的抗體片段。在本發明之一個實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體片段包含以下抗體片段中之一者、兩者、三者或三者以上(包括所有)或者由其組成：SEQ ID

NO: 602之可變重鏈區；SEQ ID NO: 622之可變輕鏈區；SEQ ID NO: 602之可變重鏈區之互補決定區(SEQ ID NO: 604、SEQ ID NO: 606及SEQ ID NO: 608)；及SEQ ID NO: 622之可變輕鏈區之互補決定區(SEQ ID NO: 624、SEQ ID NO: 626及SEQ ID NO: 628)；或與其至少90%或95%相同之序列。

[0477]本發明亦涵蓋包括本文所述之抗體片段中之一或多者的抗體片段。在本發明之一個實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體片段包含以下抗體片段中之一者、兩者、三者或三者以上(包括所有)或者由其組成：SEQ ID NO: 602之可變重鏈區；SEQ ID NO: 622之可變輕鏈區；SEQ ID NO: 602之可變重鏈區之構架區(SEQ ID NO: 603、SEQ ID NO: 605、SEQ ID NO: 607及SEQ ID NO: 609)；及SEQ ID NO: 622之可變輕鏈區之構架區(SEQ ID NO: 623、SEQ ID NO: 625、SEQ ID NO: 627及SEQ ID NO: 629)。

[0478]在本發明之一尤其較佳實施例中，抗HGF抗體爲包含SEQ ID NO: 601及SEQ ID NO: 621或者由其組成之Ab16；或包含Ab16之CDR且具有本文中所闡述之生物活性中之至少一者的抗體或抗體片段；或爲與Ab16競爭結合HGF之抗HGF抗體；較佳爲含有與Ab16之序列至少90%或95%相同之序列的抗體；或結合至HGF上與Ab16相同或重疊之抗原決定基的抗體。

[0479]在本發明之另一尤其較佳實施例中，抗體片段包含具有針對HGF之結合特異性的Fab (抗原結合片段)片段

或者由其組成。關於抗體Ab16，Fab片段較佳包括SEQ ID NO: 602之可變重鏈序列及SEQ ID NO: 622之可變輕鏈序列或與其至少90%或95%相同之序列。本發明之此實施例進一步包括含有SEQ ID NO: 602及/或SEQ ID NO: 622之添加、缺失及變異體之Fab，其保留針對HGF之結合特異性。

[0480]在本文(以下)所述之本發明之一個實施例中，Fab片段可藉由酶消化(例如番木瓜蛋白酶)Ab16產生。在本發明之另一實施例中，諸如Ab16或其Fab片段之抗HGF抗體可經由在諸如CHO、NSO或HEK 293細胞之哺乳動物細胞、真菌、昆蟲或微生物系統(諸如酵母細胞(例如單倍體或二倍體酵母，諸如單倍體或二倍體畢赤酵母)及其他酵母菌株)中表現而產生。適合之畢赤酵母種包括(但不限於)巴斯德畢赤酵母。

[0481]在一附加實施例中，本發明進一步關於編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體多肽的聚核苷酸，其包括Ab16之重鏈及/或輕鏈以及以上所闡述之FR、CDR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的片段、變異體、組合，包括所有該等序列或與其至少90%或95%相同之序列。

**抗體Ab17**

[0482]在一個實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所具有之重鏈序列包含以下所闡述之序列：

QSVEESGGRLVPPGTPLTLTCTVSGIDLSSYAMGWVRQAP

GKGLEYIGMIDVSGSTYYADWAKGRLTISKTPTTVDLEIT
SPTTEDTATYFCARLIDERSTYSYAFDLWGQGTLVTVSSA
STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW
NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI
CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP
SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR
EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH
NHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 641)。

[0483]在一個實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所含可變重鏈序列包含以下所闡述之序列：
QSVEESGGRLVPPGTPLTLTCTVSGIDLSSYAMGWVRQAP
GKGLEYIGMIDVSGSTYYADWAKGRLTISKTPTTVDLEIT
SPTTEDTATYFCARLIDERSTYSYAFDLWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO: 642)。

[0484]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其具有與Ab17相同之抗原決定基特異性且其所含恆定重鏈序列包含以下所闡述之序列：
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT
VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT
QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL

LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 650)。

[0485]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所含輕鏈序列包含以下所闡述之序列：QVLTQTPSPVSAAVGGTVTINCQASQSFYNNGAFSWYQQ KPGQPPKLLIYDASTLASGVPSRFKGSGSGTQFTLTISGV QCGDAATYYCQGEFSCGSADCVAFGGGTEVVVKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 661)。

[0486]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所含可變輕鏈序列包含以下所闡述之序列：QVLTQTPSPVSAAVGGTVTINCQASQSFYNNGAFSWYQQ KPGQPPKLLIYDASTLASGVPSRFKGSGSGTQFTLTISGV QCGDAATYYCQGEFSCGSADCVAFGGGTEVVVKR (SEQ ID NO: 662)。

[0487]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其結合與Ab17相同之抗原決

定基，其所含恆定輕鏈序列包含以下所闡述之序列：TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 670)。

[0488]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其含有SEQ ID NO: 644、SEQ ID NO: 646及SEQ ID NO: 648之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 641之重鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)或其含有SEQ ID NO: 642之可變重鏈序列；及/或其進一步含有SEQ ID NO: 664、SEQ ID NO: 666及SEQ ID NO: 668之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 661之輕鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)或其含有SEQ ID NO: 662之可變輕鏈序列；或含有與該等多肽序列至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%相同之序列組合的抗體或片段。在本發明之另一實施例中，本發明之抗體或其片段包含以下或者由其組成：所例示之可變重鏈及可變輕鏈序列或以上所闡述之重鏈及輕鏈序列或與其至少90%或95%相同之序列中之一或多者的組合。

[0489]本發明進一步涵蓋抗HGF抗體及抗體片段，其包含SEQ ID NO: 643、SEQ ID NO: 645、SEQ ID NO: 647及SEQ ID NO: 649之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 641之重鏈序列或SEQ ID NO: 642之

可變重鏈序列之構架區(FR或恆定區)；及/或SEQ ID NO: 663、SEQ ID NO: 665、SEQ ID NO: 667及SEQ ID NO: 669之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 661之輕鏈序列或SEQ ID NO: 662之可變輕鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或此等多肽序列或與其至少80%、90%或95%相同之序列的組合。

[0490]在本發明之另一實施例中，本發明之抗體及抗體片段或其片段包含以下或者由其組成：以上所闡述之FR、CDR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的組合，包括所有該等序列或與其至少90%或95%相同之序列。

[0491]在本發明之另一實施例中，本發明之抗HGF抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 641或SEQ ID NO: 642之多肽序列或與其至少90%或95%相同之多肽。在本發明之另一實施例中，本發明之抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 661或SEQ ID NO: 662之多肽序列或與其至少90%或95%相同之多肽。

[0492]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 644、SEQ ID NO: 646及SEQ ID NO: 648之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 641之重鏈序列或SEQ ID NO: 642之可變重鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0493]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合

特異性之抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 664、SEQ ID NO: 666及SEQ ID NO: 668之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 661之輕鏈序列或SEQ ID NO: 662之可變輕鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0494]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 643、SEQ ID NO: 645、SEQ ID NO: 647及SEQ ID NO: 649之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 641之重鏈序列或SEQ ID NO: 642之可變重鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0495]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之本發明抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 663、SEQ ID NO: 665、SEQ ID NO: 667及SEQ ID NO: 669之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 661之輕鏈序列或SEQ ID NO: 662之可變輕鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0496]本發明亦涵蓋包括本文所述之抗體片段中之一或多者的抗體片段。在本發明之一個實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體片段包含以下抗體片段中之一者、兩者、三者或三者以上(包括所有)或者由其組成：SEQ ID NO: 642之可變重鏈區；SEQ ID NO: 662之可變輕鏈區；SEQ

ID NO: 642之可變重鏈區之互補決定區(SEQ ID NO: 644、SEQ ID NO: 646及SEQ ID NO: 648)；及SEQ ID NO: 662之可變輕鏈區之互補決定區(SEQ ID NO: 664、SEQ ID NO: 666及SEQ ID NO: 668)；或與其至少90%或95%相同之序列。

[0497]本發明亦涵蓋包括本文所述之抗體片段中之一或多者的抗體片段。在本發明之一個實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體片段包含以下抗體片段中之一者、兩者、三者或三者以上(包括所有)或者由其組成：SEQ ID NO: 642之可變重鏈區；SEQ ID NO: 662之可變輕鏈區；SEQ ID NO: 642之可變重鏈區之構架區(SEQ ID NO: 643、SEQ ID NO: 645、SEQ ID NO: 647及SEQ ID NO: 649)；及SEQ ID NO: 662之可變輕鏈區之構架區(SEQ ID NO: 663、SEQ ID NO: 665、SEQ ID NO: 667及SEQ ID NO: 669)。

[0498]在本發明之一尤其較佳實施例中，抗HGF抗體爲包含SEQ ID NO: 641及SEQ ID NO: 661或者由其組成之Ab17；或包含Ab17之CDR且具有本文中所闡述之生物活性中之至少一者的抗體或抗體片段；或爲與Ab17競爭結合HGF之抗HGF抗體；較佳爲含有與Ab17之序列至少90%或95%相同之序列的抗體；或結合至HGF上與Ab17相同或重疊之抗原決定基的抗體。

[0499]在本發明之另一尤其較佳實施例中，抗體片段包含具有針對HGF之結合特異性的Fab (抗原結合片段)片段或者由其組成。關於抗體Ab17，Fab片段較佳包括SEQ ID

NO: 642之可變重鏈序列及SEQ ID NO: 662之可變輕鏈序列或與其至少90%或95%相同之序列。本發明之此實施例進一步包括含有SEQ ID NO: 642及/或SEQ ID NO: 662之添加、缺失及變異體之Fab，其保留針對HGF之結合特異性。

[0500]在本文(以下)所述之本發明之一個實施例中，Fab片段可藉由酶消化(例如番木瓜蛋白酶)Ab17產生。在本發明之另一實施例中，諸如Ab17或其Fab片段之抗HGF抗體可經由在諸如CHO、NSO或HEK 293細胞之哺乳動物細胞、真菌、昆蟲或微生物系統(諸如酵母細胞(例如單倍體或二倍體酵母，諸如單倍體或二倍體畢赤酵母)及其他酵母菌株)中表現而產生。適合之畢赤酵母種包括(但不限於)巴斯德畢赤酵母。

[0501]在一附加實施例中，本發明進一步關於編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體多肽的聚核苷酸，其包括Ab17之重鏈及/或輕鏈以及以上所闡述之FR、CDR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的片段、變異體、組合，包括所有該等序列或與其至少90%或95%相同之序列。

**抗體Ab18**

[0502]在一個實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所具有之重鏈序列包含以下所闡述之序列：

QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLSSYDMSWVRQAP

GKGLEWIGIIYAGSASTWFASWVKGRFTISKTSTTVDLK

MTSLTTEDTATYFCARVGYSGYGYDDNLDMWGQGTLVT
VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV
TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG
TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPE
LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV
KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT
LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN
NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM
HEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 681)。

[0503]在一個實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所含可變重鏈序列包含以下所闡述之序列：
QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLSSYDMSWVRQAP
GKGLEWIGIIYAGSASTWFASWVKGRFTISKTSTTVDLK
MTSLTTEDTATYFCARVGYSGYGYDDNLDMWGQGTLVT
VSS (SEQ ID NO: 682)。

[0504]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其具有與Ab18相同之抗原決定基特異性且其所含恆定重鏈序列包含以下所闡述之序列：
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT
YICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN

WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 690)。

[0505]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所含輕鏈序列包含以下所闡述之序列：AYDMTQTPASVEVAVGGTVTIKCQASQSISTALAWYQQK PGQRPKLLIYDASKLASGVSSRFKGSGSGAQFTLTISGVE CADAATYYCHQGYSSSNVDNTFGGGTEVVVKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 701)。

[0506]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所含可變輕鏈序列包含以下所闡述之序列：AYDMTQTPASVEVAVGGTVTIKCQASQSISTALAWYQQK PGQRPKLLIYDASKLASGVSSRFKGSGSGAQFTLTISGVE CADAATYYCHQGYSSSNVDNTFGGGTEVVVKR (SEQ ID NO: 702)。

[0507]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其結合與Ab18相同之抗原決定基，其所含恆定輕鏈序列包含以下所闡述之序列：

TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 710)。

[0508]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其含有SEQ ID NO: 684、SEQ ID NO: 686及SEQ ID NO: 688之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 681之重鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)或其含有SEQ ID NO: 682之可變重鏈序列；及/或其進一步含有SEQ ID NO: 704、SEQ ID NO: 706及SEQ ID NO: 708之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 701之輕鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)或其含有SEQ ID NO: 702之可變輕鏈序列；或含有與該等多肽序列至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%相同之序列組合的抗體或片段。在本發明之另一實施例中，本發明之抗體或其片段包含以下或者由其組成：所例示之可變重鏈及可變輕鏈序列或以上所闡述之重鏈及輕鏈序列或與其至少90%或95%相同之序列中之一或多者的組合。

[0509]本發明進一步涵蓋抗HGF抗體及抗體片段，其包含SEQ ID NO: 683、SEQ ID NO: 685、SEQ ID NO: 687及SEQ ID NO: 689之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 681之重鏈序列或SEQ ID NO: 682之可變重鏈序列之構架區(FR或恆定區)；及/或SEQ ID NO:

703、SEQ ID NO: 705、SEQ ID NO: 707及SEQ ID NO: 709之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 701之輕鏈序列或SEQ ID NO: 702之可變輕鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或此等多肽序列或與其至少80%、90%或95%相同之序列的組合。

[0510]在本發明之另一實施例中，本發明之抗體及抗體片段或其片段包含以下或者由其組成：以上所闡述之FR、CDR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的組合，包括所有該等序列或與其至少90%或95%相同之序列。

[0511]在本發明之另一實施例中，本發明之抗HGF抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 681或SEQ ID NO: 682之多肽序列或與其至少90%或95%相同之多肽。在本發明之另一實施例中，本發明之抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 701或SEQ ID NO: 702之多肽序列或與其至少90%或95%相同之多肽。

[0512]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 684、SEQ ID NO: 686及SEQ ID NO: 688之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 681之重鏈序列或SEQ ID NO: 682之可變重鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0513]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID

NO: 704、SEQ ID NO: 706及SEQ ID NO: 708之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 701之輕鏈序列或SEQ ID NO: 702之可變輕鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0514]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 683、SEQ ID NO: 685、SEQ ID NO: 687及SEQ ID NO: 689之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 681之重鏈序列或SEQ ID NO: 682之可變重鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0515]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之本發明抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 703、SEQ ID NO: 705、SEQ ID NO: 707及SEQ ID NO: 709之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 701之輕鏈序列或SEQ ID NO: 702之可變輕鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0516]本發明亦涵蓋包括本文所述之抗體片段中之一或多者的抗體片段。在本發明之一個實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體片段包含以下抗體片段中之一者、兩者、三者或三者以上(包括所有)或者由其組成：SEQ ID NO: 682之可變重鏈區；SEQ ID NO: 702之可變輕鏈區；SEQ ID NO: 682之可變重鏈區之互補決定區(SEQ ID NO: 684、

SEQ ID NO: 686及SEQ ID NO: 688)；及SEQ ID NO: 702之可變輕鏈區之互補決定區(SEQ ID NO: 704、SEQ ID NO: 706及SEQ ID NO: 708)；或與其至少90%或95%相同之序列。

[0517]本發明亦涵蓋包括本文所述之抗體片段中之一或多者的抗體片段。在本發明之一個實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體片段包含以下抗體片段中之一者、兩者、三者或三者以上(包括所有)或者由其組成：SEQ ID NO: 682之可變重鏈區；SEQ ID NO: 702之可變輕鏈區；SEQ ID NO: 682之可變重鏈區之構架區(SEQ ID NO: 683、SEQ ID NO: 685、SEQ ID NO: 687及SEQ ID NO: 689)；及SEQ ID NO: 702之可變輕鏈區之構架區(SEQ ID NO: 703、SEQ ID NO: 705、SEQ ID NO: 707及SEQ ID NO: 709)。

[0518]在本發明之一尤其較佳實施例中，抗HGF抗體爲包含SEQ ID NO: 681及SEQ ID NO: 701或者由其組成之Ab18；或包含Ab18之CDR且具有本文中所闡述之生物活性中之至少一者的抗體或抗體片段；或爲與Ab18競爭結合HGF之抗HGF抗體；較佳爲含有與Ab18之序列至少90%或95%相同之序列的抗體；或結合至HGF上與Ab18相同或重疊之抗原決定基的抗體。

[0519]在本發明之另一尤其較佳實施例中，抗體片段包含具有針對HGF之結合特異性的Fab (抗原結合片段)片段或者由其組成。關於抗體Ab18，Fab片段較佳包括SEQ ID NO: 682之可變重鏈序列及SEQ ID NO: 702之可變輕鏈序

列或與其至少90%或95%相同之序列。本發明之此實施例進一步包括含有SEQ ID NO: 682及/或SEQ ID NO: 702之添加、缺失及變異體之Fab，其保留針對HGF之結合特異性。

[0520]在本文(以下)所述之本發明之一個實施例中，Fab片段可藉由酶消化(例如番木瓜蛋白酶)Ab18產生。在本發明之另一實施例中，諸如Ab18或其Fab片段之抗HGF抗體可經由在諸如CHO、NSO或HEK 293細胞之哺乳動物細胞、真菌、昆蟲或微生物系統(諸如酵母細胞(例如單倍體或二倍體酵母，諸如單倍體或二倍體畢赤酵母)及其他酵母菌株)中表現而產生。適合之畢赤酵母種包括(但不限於)巴斯德畢赤酵母。

[0521]在一附加實施例中，本發明進一步關於編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體多肽的聚核苷酸，其包括Ab18之重鏈及/或輕鏈以及以上所闡述之FR、CDR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的片段、變異體、組合，包括所有該等序列或與其至少90%或95%相同之序列。

**抗體Ab19**

[0522]在一個實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所具有之重鏈序列包含以下所闡述之序列：

QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLSNYWMGWVRQA
PGEGLEWIGTISYDGNTYYASWAKGRFTISRTSTTVDLK
MTSLTTEDTAIYFCATVNYPDYSTGAFNIWGPGTLVTVSS

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT
YICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDW
LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA
LHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 721)。

[0523]在一個實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所含可變重鏈序列包含以下所闡述之序列：
QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLSNYWMGWVRQA
PGEGLEWIGTISYDGNTYYASWAKGRFTISRTSTTVDLK
MTSLTTEDTAIYFCATVNYPDYSTGAFNIWGPGTLVTVSS
(SEQ ID NO: 722)。

[0524]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其具有與Ab19相同之抗原決定基特異性且其所含恆定重鏈序列包含以下所闡述之序列：
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT
VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT
QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL
LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK
FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQD

WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 730)。

[0525]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所含輕鏈序列包含以下所闡述之序列：DVVMTQTPASVSEPVGGTVTIKCQASQSIDNYLAWYQQ KPGQRPRLLIYYTSTLASGVPSRFKGSGSGTEYTLTISDLE CADAATYYCQFTAYYSTYIGAFGGGTEVVVKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 741)。

[0526]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所含可變輕鏈序列包含以下所闡述之序列：DVVMTQTPASVSEPVGGTVTIKCQASQSIDNYLAWYQQ KPGQRPRLLIYYTSTLASGVPSRFKGSGSGTEYTLTISDLE CADAATYYCQFTAYYSTYIGAFGGGTEVVVKR (SEQ ID NO: 742)。

[0527]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其結合與Ab19相同之抗原決定基，其所含恆定輕鏈序列包含以下所闡述之序列：TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW

KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 750)。

[0528]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其含有SEQ ID NO: 724、SEQ ID NO: 726及SEQ ID NO: 728之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 721之重鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)或其含有SEQ ID NO: 722之可變重鏈序列；及/或其進一步含有SEQ ID NO: 744、SEQ ID NO: 746及SEQ ID NO: 748之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 741之輕鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)或其含有SEQ ID NO: 742之可變輕鏈序列；或含有與該等多肽序列至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%相同之序列組合的抗體或片段。在本發明之另一實施例中，本發明之抗體或其片段包含以下或者由其組成：所例示之可變重鏈及可變輕鏈序列或以上所闡述之重鏈及輕鏈序列或與其至少90%或95%相同之序列中之一或多者的組合。

[0529]本發明進一步涵蓋抗HGF抗體及抗體片段，其包含SEQ ID NO: 723、SEQ ID NO: 725、SEQ ID NO: 727及SEQ ID NO: 729之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 721之重鏈序列或SEQ ID NO: 722之可變重鏈序列之構架區(FR或恆定區)；及/或SEQ ID NO: 743、SEQ ID NO: 745、SEQ ID NO: 747及SEQ ID NO: 749

之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 741之輕鏈序列或SEQ ID NO: 742之可變輕鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或此等多肽序列或與其至少80%、90%或95%相同之序列的組合。

[0530]在本發明之另一實施例中，本發明之抗體及抗體片段或其片段包含以下或者由其組成：以上所闡述之FR、CDR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的組合，包括所有該等序列或與其至少90%或95%相同之序列。

[0531]在本發明之另一實施例中，本發明之抗HGF抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 721或SEQ ID NO: 722之多肽序列或與其至少90%或95%相同之多肽。在本發明之另一實施例中，本發明之抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 741或SEQ ID NO: 742之多肽序列或與其至少90%或95%相同之多肽。

[0532]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 724、SEQ ID NO: 726及SEQ ID NO: 728之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 721之重鏈序列或SEQ ID NO: 722之可變重鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0533]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 744、SEQ ID NO: 746及SEQ ID NO: 748之多肽序列中

之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 741之輕鏈序列或SEQ ID NO: 742之可變輕鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0534]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 723、SEQ ID NO: 725、SEQ ID NO: 727及SEQ ID NO: 729之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 721之重鏈序列或SEQ ID NO: 722之可變重鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0535]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之本發明抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 743、SEQ ID NO: 745、SEQ ID NO: 747及SEQ ID NO: 749之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 741之輕鏈序列或SEQ ID NO: 742之可變輕鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0536]本發明亦涵蓋包括本文所述之抗體片段中之一或多者的抗體片段。在本發明之一個實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體片段包含以下抗體片段中之一者、兩者、三者或三者以上(包括所有)或者由其組成：SEQ ID NO: 722之可變重鏈區；SEQ ID NO: 742之可變輕鏈區；SEQ ID NO: 722之可變重鏈區之互補決定區(SEQ ID NO: 724、SEQ ID NO: 726及SEQ ID NO: 728)；及SEQ ID NO: 742之

可變輕鏈區之互補決定區(SEQ ID NO: 744、SEQ ID NO: 746及SEQ ID NO: 748)；或與其至少90%或95%相同之序列。

[0537]本發明亦涵蓋包括本文所述之抗體片段中之一或多者的抗體片段。在本發明之一個實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體片段包含以下抗體片段中之一者、兩者、三者或三者以上(包括所有)或者由其組成：SEQ ID NO: 722之可變重鏈區；SEQ ID NO: 742之可變輕鏈區；SEQ ID NO: 722之可變重鏈區之構架區(SEQ ID NO: 723、SEQ ID NO: 725、SEQ ID NO: 727及SEQ ID NO: 729)；及SEQ ID NO: 742之可變輕鏈區之構架區(SEQ ID NO: 743、SEQ ID NO: 745、SEQ ID NO: 747及SEQ ID NO: 749)。

[0538]在本發明之一尤其較佳實施例中，抗HGF抗體爲包含SEQ ID NO: 721及SEQ ID NO: 741或者由其組成之Ab19；或包含Ab19之CDR且具有本文中所闡述之生物活性中之至少一者的抗體或抗體片段；或爲與Ab19競爭結合HGF之抗HGF抗體；較佳爲含有與Ab19之序列至少90%或95%相同之序列的抗體；或結合至HGF上與Ab19相同或重疊之抗原決定基的抗體。

[0539]在本發明之另一尤其較佳實施例中，抗體片段包含具有針對HGF之結合特異性的Fab (抗原結合片段)片段或者由其組成。關於抗體Ab19，Fab片段較佳包括SEQ ID NO: 722之可變重鏈序列及SEQ ID NO: 742之可變輕鏈序列或與其至少90%或95%相同之序列。本發明之此實施例進

一步包括含有SEQ ID NO: 722及/或SEQ ID NO: 742之添加、缺失及變異體之Fab，其保留針對HGF之結合特異性。

[0540]在本文(以下)所述之本發明之一個實施例中，Fab片段可藉由酶消化(例如番木瓜蛋白酶)Ab19產生。在本發明之另一實施例中，諸如Ab19或其Fab片段之抗HGF抗體可經由在諸如CHO、NSO或HEK 293細胞之哺乳動物細胞、真菌、昆蟲或微生物系統(諸如酵母細胞(例如單倍體或二倍體酵母，諸如單倍體或二倍體畢赤酵母)及其他酵母菌株)中表現而產生。適合之畢赤酵母種包括(但不限於)巴斯德畢赤酵母。

[0541]在一附加實施例中，本發明進一步關於編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體多肽的聚核苷酸，其包括Ab19之重鏈及/或輕鏈以及以上所闡述之FR、CDR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的片段、變異體、組合，包括所有該等序列或與其至少90%或95%相同之序列。

**抗體Ab20**

[0542]在一個實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所具有之重鏈序列包含以下所闡述之序列：

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSNYWMGWVR
QAPGKGLEWIGTISYDGNTYYASSAKGRFTISRDNSKNTL
YLQMNSLRAEDTAVYYCATVNYPDYSTGAFNIWGQGTL
VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE

PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS
LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPA
PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP
EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVL
HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE
NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV
MHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 761)。

[0543]在一個實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所含可變重鏈序列包含以下所闡述之序列：

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSNYWMGWVR
QAPGKGLEWIGTISYDGNTYYASSAKGRFTISRDNSKNTL
YLQMNSLRAEDTAVYYCATVNYPDYSTGAFNIWGQGTL
VTVSS (SEQ ID NO: 762)。

[0544]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其具有與Ab20相同之抗原決定基特異性且其所含恆定重鏈序列包含以下所闡述之序列：

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT
VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT
QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL
LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK
FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQD
WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL

PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN
YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH
EALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 770)。

[0545]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所含輕鏈序列包含以下所闡述之序列：
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSIDNYLAWYQQKP
GKVPKLLIYYTSTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE
DVATYYCQFTAYYSTYIGAFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFP
PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG
NSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV
THQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 781)。

[0546]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所含可變輕鏈序列包含以下所闡述之序列：
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSIDNYLAWYQQKP
GKVPKLLIYYTSTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE
DVATYYCQFTAYYSTYIGAFGGGTKVEIKR (SEQ ID NO: 782)。

[0547]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其結合與Ab20相同之抗原決定基，其所含恆定輕鏈序列包含以下所闡述之序列：
TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW
KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE

KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 790)。

[0548]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其含有SEQ ID NO: 764、SEQ ID NO: 766及SEQ ID NO: 768之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 761之重鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)或其含有SEQ ID NO: 762之可變重鏈序列；及/或其進一步含有SEQ ID NO: 784、SEQ ID NO: 786及SEQ ID NO: 788之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 781之輕鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)或其含有SEQ ID NO: 782之可變輕鏈序列；或含有與該等多肽序列至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%相同之序列組合的抗體或片段。在本發明之另一實施例中，本發明之抗體或其片段包含以下或者由其組成：所例示之可變重鏈及可變輕鏈序列或以上所闡述之重鏈及輕鏈序列或與其至少90%或95%相同之序列中之一或多者的組合。

[0549]本發明進一步涵蓋抗HGF抗體及抗體片段，其包含SEQ ID NO: 763、SEQ ID NO: 765、SEQ ID NO: 767及SEQ ID NO: 769之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 761之重鏈序列或SEQ ID NO: 762之可變重鏈序列之構架區(FR或恆定區)；及/或SEQ ID NO: 783、SEQ ID NO: 785、SEQ ID NO: 787及SEQ ID NO: 789之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID

NO: 781之輕鏈序列或SEQ ID NO: 782之可變輕鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或此等多肽序列或與其至少80%、90%或95%相同之序列的組合。

[0550]在本發明之另一實施例中，本發明之抗體及抗體片段或其片段包含以下或者由其組成：以上所闡述之FR、CDR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的組合，包括所有該等序列或與其至少90%或95%相同之序列。

[0551]在本發明之另一實施例中，本發明之抗HGF抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 761或SEQ ID NO: 762之多肽序列或與其至少90%或95%相同之多肽。在本發明之另一實施例中，本發明之抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 781或SEQ ID NO: 782之多肽序列或與其至少90%或95%相同之多肽。

[0552]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 764、SEQ ID NO: 766及SEQ ID NO: 768之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 761之重鏈序列或SEQ ID NO: 762之可變重鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0553]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 784、SEQ ID NO: 786及SEQ ID NO: 788之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 781之輕鏈序

列或SEQ ID NO: 782之可變輕鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0554]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 763、SEQ ID NO: 765、SEQ ID NO: 767及SEQ ID NO: 769之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 761之重鏈序列或SEQ ID NO: 762之可變重鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0555]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之本發明抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 783、SEQ ID NO: 785、SEQ ID NO: 787及SEQ ID NO: 789之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 781之輕鏈序列或SEQ ID NO: 782之可變輕鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0556]本發明亦涵蓋包括本文所述之抗體片段中之一或多者的抗體片段。在本發明之一個實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體片段包含以下抗體片段中之一者、兩者、三者或三者以上(包括所有)或者由其組成：SEQ ID NO: 762之可變重鏈區；SEQ ID NO: 782之可變輕鏈區；SEQ ID NO: 762之可變重鏈區之互補決定區(SEQ ID NO: 764、SEQ ID NO: 766及SEQ ID NO: 768)；及SEQ ID NO: 782之可變輕鏈區之互補決定區(SEQ ID NO: 784、SEQ ID NO:

786及SEQ ID NO: 788)；或與其至少90%或95%相同之序列。

[0557]本發明亦涵蓋包括本文所述之抗體片段中之一或多者的抗體片段。在本發明之一個實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體片段包含以下抗體片段中之一者、兩者、三者或三者以上(包括所有)或者由其組成：SEQ ID NO: 762之可變重鏈區；SEQ ID NO: 782之可變輕鏈區；SEQ ID NO: 762之可變重鏈區之構架區(SEQ ID NO: 763、SEQ ID NO: 765、SEQ ID NO: 767及SEQ ID NO: 769)；及SEQ ID NO: 782之可變輕鏈區之構架區(SEQ ID NO: 783、SEQ ID NO: 785、SEQ ID NO: 787及SEQ ID NO: 789)。

[0558]在本發明之一尤其較佳實施例中，抗HGF抗體爲包含SEQ ID NO: 761及SEQ ID NO: 781或者由其組成之Ab20；或包含Ab20之CDR且具有本文中所闡述之生物活性中之至少一者的抗體或抗體片段；或爲與Ab20競爭結合HGF之抗HGF抗體；較佳爲含有與Ab20之序列至少90%或95%相同之序列的抗體；或結合至HGF上與Ab20相同或重疊之抗原決定基的抗體。

[0559]在本發明之另一尤其較佳實施例中，抗體片段包含具有針對HGF之結合特異性的Fab (抗原結合片段)片段或者由其組成。關於抗體Ab20，Fab片段較佳包括SEQ ID NO: 762之可變重鏈序列及SEQ ID NO: 782之可變輕鏈序列或與其至少90%或95%相同之序列。本發明之此實施例進一步包括含有SEQ ID NO: 762及/或SEQ ID NO: 782之添加、

缺失及變異體之Fab，其保留針對HGF之結合特異性。

[0560]在本文(以下)所述之本發明之一個實施例中，Fab片段可藉由酶消化(例如番木瓜蛋白酶)Ab20產生。在本發明之另一實施例中，諸如Ab20或其Fab片段之抗HGF抗體可經由在諸如CHO、NSO或HEK 293細胞之哺乳動物細胞、真菌、昆蟲或微生物系統(諸如酵母細胞(例如單倍體或二倍體酵母，諸如單倍體或二倍體畢赤酵母)及其他酵母菌株)中表現而產生。適合之畢赤酵母種包括(但不限於)巴斯德畢赤酵母。

[0561]在一附加實施例中，本發明進一步關於編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體多肽的聚核苷酸，其包括Ab20之重鏈及/或輕鏈以及以上所闡述之FR、CDR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的片段、變異體、組合，包括所有該等序列或與其至少90%或95%相同之序列。

**抗體Ab21**

[0562]在一個實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所具有之重鏈序列包含以下所闡述之序列：

QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSTYYMSWVRQA
PGKGLEWIGIIYVSGITDYARWAKGRFTISKTSTTVDLKM
TSLTTEDTATYFCARHIDSSGWDGLGIWGQGTLVTVSSAS
TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW
NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI

CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP
SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR
EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH
NHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 801)。

[0563]在一個實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所含可變重鏈序列包含以下所闡述之序列：
QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSTYYMSWVRQA
PGKGLEWIGIIYVSGITDYARWAKGRFTISKTSTTVDLKM
TSLTTEDTATYFCARHIDSSGWDGLGIWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO: 802)。

[0564]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其具有與Ab21相同之抗原決定基特異性且其所含恆定重鏈序列包含以下所闡述之序列：
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT
VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT
QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL
LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK
FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQD
WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN

YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 810)。

[0565]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所含輕鏈序列包含以下所闡述之序列：AYDMTQTPASVEVAVGGTVTIKCQASESISSYLNWYQQK LGQPPKLLIYRASTLTSGVSSRFKGSGSGTEYTLTISDLEC ADAATYYCQQTYGYSDTDNSFGGGTEVVVKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 821)。

[0566]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所含可變輕鏈序列包含以下所闡述之序列：AYDMTQTPASVEVAVGGTVTIKCQASESISSYLNWYQQK LGQPPKLLIYRASTLTSGVSSRFKGSGSGTEYTLTISDLEC ADAATYYCQQTYGYSDTDNSFGGGTEVVVKR (SEQ ID NO: 822)。

[0567]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其結合與Ab21相同之抗原決定基，其所含恆定輕鏈序列包含以下所闡述之序列：TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:

830)。

[0568]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其含有SEQ ID NO: 804、SEQ ID NO: 806及SEQ ID NO: 808之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 801之重鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)或其含有SEQ ID NO: 802之可變重鏈序列；及/或其進一步含有SEQ ID NO: 824、SEQ ID NO: 826及SEQ ID NO: 828之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 821之輕鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)或其含有SEQ ID NO: 822之可變輕鏈序列；或含有與該等多肽序列至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%相同之序列組合的抗體或片段。在本發明之另一實施例中，本發明之抗體或其片段包含以下或者由其組成：所例示之可變重鏈及可變輕鏈序列或以上所闡述之重鏈及輕鏈序列或與其至少90%或95%相同之序列中之一或多者的組合。

[0569]本發明進一步涵蓋抗HGF抗體及抗體片段，其包含SEQ ID NO: 803、SEQ ID NO: 805、SEQ ID NO: 807及SEQ ID NO: 809之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 801之重鏈序列或SEQ ID NO: 802之可變重鏈序列之構架區(FR或恆定區)；及/或SEQ ID NO: 823、SEQ ID NO: 825、SEQ ID NO: 827及SEQ ID NO: 829之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 821之輕鏈序列或SEQ ID NO: 822之可變輕鏈序列之

構架區(FR或恆定區)；或此等多肽序列或與其至少80%、90%或95%相同之序列的組合。

[0570]在本發明之另一實施例中，本發明之抗體及抗體片段或其片段包含以下或者由其組成：以上所闡述之FR、CDR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的組合，包括所有該等序列或與其至少90%或95%相同之序列。

[0571]在本發明之另一實施例中，本發明之抗HGF抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 801或SEQ ID NO: 802之多肽序列或與其至少90%或95%相同之多肽。在本發明之另一實施例中，本發明之抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 821或SEQ ID NO: 822之多肽序列或與其至少90%或95%相同之多肽。

[0572]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 804、SEQ ID NO: 806及SEQ ID NO: 808之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 801之重鏈序列或SEQ ID NO: 802之可變重鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0573]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 824、SEQ ID NO: 826及SEQ ID NO: 828之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 821之輕鏈序列或SEQ ID NO: 822之可變輕鏈序列之互補決定區(CDR或

高變區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0574]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 803、SEQ ID NO: 805、SEQ ID NO: 807及SEQ ID NO: 809之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 801之重鏈序列或SEQ ID NO: 802之可變重鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0575]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之本發明抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 823、SEQ ID NO: 825、SEQ ID NO: 827及SEQ ID NO: 829之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 821之輕鏈序列或SEQ ID NO: 822之可變輕鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0576]本發明亦涵蓋包括本文所述之抗體片段中之一或多者的抗體片段。在本發明之一個實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體片段包含以下抗體片段中之一者、兩者、三者或三者以上(包括所有)或者由其組成：SEQ ID NO: 802之可變重鏈區；SEQ ID NO: 822之可變輕鏈區；SEQ ID NO: 802之可變重鏈區之互補決定區(SEQ ID NO: 804、SEQ ID NO: 806及SEQ ID NO: 808)；及SEQ ID NO: 822之可變輕鏈區之互補決定區(SEQ ID NO: 824、SEQ ID NO: 826及SEQ ID NO: 828)；或與其至少90%或95%相同之序

列。

[0577]本發明亦涵蓋包括本文所述之抗體片段中之一或多者的抗體片段。在本發明之一個實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體片段包含以下抗體片段中之一者、兩者、三者或三者以上(包括所有)或者由其組成：SEQ ID NO: 802之可變重鏈區；SEQ ID NO: 822之可變輕鏈區；SEQ ID NO: 802之可變重鏈區之構架區(SEQ ID NO: 803、SEQ ID NO: 805、SEQ ID NO: 807及SEQ ID NO: 809)；SEQ ID NO: 822之可變輕鏈區及之構架區(SEQ ID NO: 823、SEQ ID NO: 825、SEQ ID NO: 827及SEQ ID NO: 829)。

[0578]在本發明之一尤其較佳實施例中，抗HGF抗體爲包含SEQ ID NO: 801及SEQ ID NO: 821或者由其組成之Ab21；或包含Ab21之CDR且具有本文中所闡述之生物活性中之至少一者的抗體或抗體片段；或爲與Ab21競爭結合HGF之抗HGF抗體；較佳爲含有與Ab21之序列至少90%或95%相同之序列的抗體；或結合至HGF上與Ab21相同或重疊之抗原決定基的抗體。

[0579]在本發明之另一尤其較佳實施例中，抗體片段包含具有針對HGF之結合特異性的Fab (抗原結合片段)片段或者由其組成。關於抗體Ab21，Fab片段較佳包括SEQ ID NO: 802之可變重鏈序列及SEQ ID NO: 822之可變輕鏈序列或與其至少90%或95%相同之序列。本發明之此實施例進一步包括含有SEQ ID NO: 802及/或SEQ ID NO: 822之添加、缺失及變異體之Fab，其保留針對HGF之結合特異性。

[0580]在本文(以下)所述之本發明之一個實施例中，Fab片段可藉由酶消化(例如番木瓜蛋白酶)Ab21產生。在本發明之另一實施例中，諸如Ab21或其Fab片段之抗HGF抗體可經由在諸如CHO、NSO或HEK 293細胞之哺乳動物細胞、真菌、昆蟲或微生物系統(諸如酵母細胞(例如單倍體或二倍體酵母，諸如單倍體或二倍體畢赤酵母)及其他酵母菌株)中表現而產生。適合之畢赤酵母種包括(但不限於)巴斯德畢赤酵母。

[0581]在一附加實施例中，本發明進一步關於編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體多肽的聚核苷酸，其包括Ab21之重鏈及/或輕鏈以及以上所闡述之FR、CDR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的片段、變異體、組合，包括所有該等序列或與其至少90%或95%相同之序列。

**抗體Ab23**

[0582]在一個實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所具有之重鏈序列包含以下所闡述之序列：

QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFTIGRYYMSWVRQAP
GKGLEWIGIIYTHGVNPDYASWAKGRFTISRPSTTVDLKI
TSPTTEDTATYFCARVGGFNDYSDIWGPGTLVTVSSASTK
GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG
ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
NHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL

FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT
KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY
TQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 841)。

[0583]在一個實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所含可變重鏈序列包含以下所闡述之序列：
QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFTIGRYYMSWVRQAP
GKGLEWIGIIYTHGVNPDYASWAKGRFTISRPSTTVDLKI
TSPTTEDTATYFCARVGGFNDYSDIWGPGTLVTVSS (SEQ ID NO: 842)。

[0584]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其具有與Ab23相同之抗原決定基特異性且其所含恆定重鏈序列包含以下所闡述之序列：
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT
YICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDW
LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA

LHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 850)。

[0585]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所含輕鏈序列包含以下所闡述之序列：AYDMTQTPASVEVAVGGTVTIKCQASESISTYLAWYQQKPGQPPKLLIYRASTLASGVSSRFKGSGSGTQFTLTISGVECADAATYYCQQGYSYSNVDNAFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 861)。

[0586]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所含可變輕鏈序列包含以下所闡述之序列：AYDMTQTPASVEVAVGGTVTIKCQASESISTYLAWYQQKPGQPPKLLIYRASTLASGVSSRFKGSGSGTQFTLTISGVECADAATYYCQQGYSYSNVDNAFGGGTEVVVKR (SEQ ID NO: 862)。

[0587]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其結合與Ab23相同之抗原決定基，其所含恆定輕鏈序列包含以下所闡述之序列：TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 870)。

[0588]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其含有SEQ ID NO: 844、SEQ ID NO: 846及SEQ ID NO: 848之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 841之重鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)或其含有SEQ ID NO: 842之可變重鏈序列；及/或其進一步含有SEQ ID NO: 864、SEQ ID NO: 866及SEQ ID NO: 868之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 861之輕鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)或其含有SEQ ID NO: 862之可變輕鏈序列；或含有與該等多肽序列至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%相同之序列組合的抗體或片段。在本發明之另一實施例中，本發明之抗體或其片段包含以下或者由其組成：所例示之可變重鏈及可變輕鏈序列或以上所闡述之重鏈及輕鏈序列或與其至少90%或95%相同之序列中之一或多者的組合。

[0589]本發明進一步涵蓋抗HGF抗體及抗體片段，其包含SEQ ID NO: 843、SEQ ID NO: 845、SEQ ID NO: 847及SEQ ID NO: 849之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 841之重鏈序列或SEQ ID NO: 842之可變重鏈序列之構架區(FR或恆定區)；及/或SEQ ID NO: 863、SEQ ID NO: 865、SEQ ID NO: 867及SEQ ID NO: 869之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 861之輕鏈序列或SEQ ID NO: 862之可變輕鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或此等多肽序列或與其至少80%、

90%或95%相同之序列的組合。

[0590]在本發明之另一實施例中，本發明之抗體及抗體片段或其片段包含以下或者由其組成：以上所闡述之FR、CDR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的組合，包括所有該等序列或與其至少90%或95%相同之序列。

[0591]在本發明之另一實施例中，本發明之抗HGF抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 841或SEQ ID NO: 842之多肽序列或與其至少90%或95%相同之多肽。在本發明之另一實施例中，本發明之抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 861或SEQ ID NO: 862之多肽序列或與其至少90%或95%相同之多肽。

[0592]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 844、SEQ ID NO: 846及SEQ ID NO: 848之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 841之重鏈序列或SEQ ID NO: 842之可變重鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0593]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 864、SEQ ID NO: 866及SEQ ID NO: 868之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 861之輕鏈序列或SEQ ID NO: 862之可變輕鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0594]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 843、SEQ ID NO: 845、SEQ ID NO: 847及SEQ ID NO: 849之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 841之重鏈序列或SEQ ID NO: 842之可變重鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0595]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之本發明抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 863、SEQ ID NO: 865、SEQ ID NO: 867及SEQ ID NO: 869之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 861之輕鏈序列或SEQ ID NO: 862之可變輕鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0596]本發明亦涵蓋包括本文所述之抗體片段中之一或多者的抗體片段。在本發明之一個實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體片段包含以下抗體片段中之一者、兩者、三者或三者以上(包括所有)或者由其組成：SEQ ID NO: 842之可變重鏈區；SEQ ID NO: 862之可變輕鏈區；SEQ ID NO: 842之可變重鏈區之互補決定區(SEQ ID NO: 844、SEQ ID NO: 846及SEQ ID NO: 848)；及SEQ ID NO: 862之可變輕鏈區之互補決定區(SEQ ID NO: 864、SEQ ID NO: 866及SEQ ID NO: 868)；或與其至少90%或95%相同之序列。

[0597]本發明亦涵蓋包括本文所述之抗體片段中之一或多者的抗體片段。在本發明之一個實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體片段包含以下抗體片段中之一者、兩者、三者或三者以上(包括所有)或者由其組成：SEQ ID NO: 842之可變重鏈區；SEQ ID NO: 862之可變輕鏈區；SEQ ID NO: 842之可變重鏈區之構架區(SEQ ID NO: 843、SEQ ID NO: 845、SEQ ID NO: 847及SEQ ID NO: 849)；及SEQ ID NO: 862之可變輕鏈區之構架區(SEQ ID NO: 863、SEQ ID NO: 865、SEQ ID NO: 867及SEQ ID NO: 869)。

[0598]在本發明之一尤其較佳實施例中，抗HGF抗體爲包含SEQ ID NO: 841及SEQ ID NO: 861或者由其組成之Ab23；或包含Ab23之CDR且具有本文中所闡述之生物活性中之至少一者的抗體或抗體片段；或爲與Ab23競爭結合HGF之抗HGF抗體；較佳爲含有與Ab23之序列至少90%或95%相同之序列的抗體；或結合至HGF上與Ab23相同或重疊之抗原決定基的抗體。

[0599]在本發明之另一尤其較佳實施例中，抗體片段包含具有針對HGF之結合特異性的Fab (抗原結合片段)片段或者由其組成。關於抗體Ab23，Fab片段較佳包括SEQ ID NO: 842之可變重鏈序列及SEQ ID NO: 862之可變輕鏈序列或與其至少90%或95%相同之序列。本發明之此實施例進一步包括含有SEQ ID NO: 842及/或SEQ ID NO: 862之添加、缺失及變異體之Fab，其保留針對HGF之結合特異性。

[0600]在本文(以下)所述之本發明之一個實施例中，

Fab片段可藉由酶消化(例如番木瓜蛋白酶)Ab23產生。在本發明之另一實施例中，諸如Ab23或其Fab片段之抗HGF抗體可經由在諸如CHO、NSO或HEK 293細胞之哺乳動物細胞、真菌、昆蟲或微生物系統(諸如酵母細胞(例如單倍體或二倍體酵母，諸如單倍體或二倍體畢赤酵母)及其他酵母菌株)中表現而產生。適合之畢赤酵母種包括(但不限於)巴斯德畢赤酵母。

[0601]在一附加實施例中，本發明進一步關於編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體多肽的聚核苷酸，其包括Ab23之重鏈及/或輕鏈以及以上所闡述之FR、CDR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的片段、變異體、組合，包括所有該等序列或與其至少90%或95%相同之序列。

**抗體Ab24**

[0602]在一個實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所具有之重鏈序列包含以下所闡述之序列：

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVGRYYMSWVR
QAPGKGLEWIGIIYTHGVNPDYASSAKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCARVGGFNDYSDIWGQGTLVT
VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV
TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG
TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPE
LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV

KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT
LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN
NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM
HEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 881)。

[0603]在一個實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所含可變重鏈序列包含以下所闡述之序列：
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVGRYYMSWVR
QAPGKGLEWIGIIYTHGVNPDYASSAKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCARVGGFNDYSDIWGQGTLVT
VSS (SEQ ID NO: 882)。

[0604]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其具有與Ab24相同之抗原決定基特異性且其所含恆定重鏈序列包含以下所闡述之序列：
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT
VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT
QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL
LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK
FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQD
WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN
YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH
EALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 890)。

[0605]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所含輕鏈序列包含以下所闡述之序列：DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASESISTYLAWYQQKPGKVPKLLIYRASTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQQGYSYSNVDNAFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 901)。

[0606]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所含可變輕鏈序列包含以下所闡述之序列：DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASESISTYLAWYQQKPGKVPKLLIYRASTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQQGYSYSNVDNAFGGGTKVEIKR (SEQ ID NO: 902)。

[0607]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其結合與Ab24相同之抗原決定基，其所含恆定輕鏈序列包含以下所闡述之序列：TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 910)。

[0608]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結

合特異性的抗體及抗體片段，其含有SEQ ID NO: 884、SEQ ID NO: 886及SEQ ID NO: 888之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 881之重鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)或其含有SEQ ID NO: 882之可變重鏈序列；及/或其進一步含有SEQ ID NO: 904、SEQ ID NO: 906及SEQ ID NO: 908之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 901之輕鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)或其含有SEQ ID NO: 902之可變輕鏈序列；或含有與該等多肽序列至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%相同之序列組合的抗體或片段。在本發明之另一實施例中，本發明之抗體或其片段包含以下或者由其組成：所例示之可變重鏈及可變輕鏈序列或以上所闡述之重鏈及輕鏈序列或與其至少90%或95%相同之序列中之一或多者的組合。

[0609]本發明進一步涵蓋抗HGF抗體及抗體片段，其包含SEQ ID NO: 883、SEQ ID NO: 885、SEQ ID NO: 887及SEQ ID NO: 889之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 881之重鏈序列或SEQ ID NO: 882之可變重鏈序列之構架區(FR或恆定區)；及/或SEQ ID NO: 903、SEQ ID NO: 905、SEQ ID NO: 907及SEQ ID NO: 909之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 901之輕鏈序列或SEQ ID NO: 902之可變輕鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或此等多肽序列或與其至少80%、90%或95%相同之序列的組合。

[0610]在本發明之另一實施例中，本發明之抗體及抗體片段或其片段包含以下或者由其組成：以上所闡述之FR、CDR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的組合，包括所有該等序列或與其至少90%或95%相同之序列。

[0611]在本發明之另一實施例中，本發明之抗HGF抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 881或SEQ ID NO: 882之多肽序列或與其至少90%或95%相同之多肽。在本發明之另一實施例中，本發明之抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 901或SEQ ID NO: 902之多肽序列或與其至少90%或95%相同之多肽。

[0612]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 884、SEQ ID NO: 886及SEQ ID NO: 888之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 881之重鏈序列或SEQ ID NO: 882之可變重鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0613]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 904、SEQ ID NO: 906及SEQ ID NO: 908之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 901之輕鏈序列或SEQ ID NO: 902之可變輕鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0614]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合

特異性之抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 883、SEQ ID NO: 885、SEQ ID NO: 887及SEQ ID NO: 889之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 881之重鏈序列或SEQ ID NO: 882之可變重鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0615]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之本發明抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 903、SEQ ID NO: 905、SEQ ID NO: 907及SEQ ID NO: 909之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 901之輕鏈序列或SEQ ID NO: 902之可變輕鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0616]本發明亦涵蓋包括本文所述之抗體片段中之一或多者的抗體片段。在本發明之一個實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體片段包含以下抗體片段中之一者、兩者、三者或三者以上(包括所有)或者由其組成：SEQ ID NO: 882之可變重鏈區；SEQ ID NO: 902之可變輕鏈區；SEQ ID NO: 882之可變重鏈區之互補決定區(SEQ ID NO: 884、SEQ ID NO: 886及SEQ ID NO: 888)；及SEQ ID NO: 902之可變輕鏈區之互補決定區(SEQ ID NO: 904、SEQ ID NO: 906及SEQ ID NO: 908)；或與其至少90%或95%相同之序列。

[0617]本發明亦涵蓋包括本文所述之抗體片段中之一

或多者的抗體片段。在本發明之一個實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體片段包含以下抗體片段中之一者、兩者、三者或三者以上(包括所有)或者由其組成：SEQ ID NO: 882之可變重鏈區；SEQ ID NO: 902之可變輕鏈區；SEQ ID NO: 882之可變重鏈區之構架區(SEQ ID NO: 883、SEQ ID NO: 885、SEQ ID NO: 887及SEQ ID NO: 889)；及SEQ ID NO: 902之可變輕鏈區之構架區(SEQ ID NO: 903、SEQ ID NO: 905、SEQ ID NO: 907及SEQ ID NO: 909)。

[0618]在本發明之一尤其較佳實施例中，抗HGF抗體爲包含SEQ ID NO: 881及SEQ ID NO: 901或者由其組成之Ab24；或包含Ab24之CDR且具有本文中所闡述之生物活性中之至少一者的抗體或抗體片段；或爲與Ab24競爭結合HGF之抗HGF抗體；較佳爲含有與Ab24之序列至少90%或95%相同之序列的抗體；或結合至HGF上與Ab24相同或重疊之抗原決定基的抗體。

[0619]在本發明之另一尤其較佳實施例中，抗體片段包含具有針對HGF之結合特異性的Fab (抗原結合片段)片段或者由其組成。關於抗體Ab24，Fab片段較佳包括SEQ ID NO: 882之可變重鏈序列及SEQ ID NO: 902之可變輕鏈序列或與其至少90%或95%相同之序列。本發明之此實施例進一步包括含有SEQ ID NO: 882及/或SEQ ID NO: 902之添加、缺失及變異體之Fab，其保留針對HGF之結合特異性。

[0620]在本文(以下)所述之本發明之一個實施例中，Fab片段可藉由酶消化(例如番木瓜蛋白酶)Ab24產生。在本

發明之另一實施例中，諸如Ab24或其Fab片段之抗HGF抗體可經由在諸如CHO、NSO或HEK 293細胞之哺乳動物細胞、真菌、昆蟲或微生物系統(諸如酵母細胞(例如單倍體或二倍體酵母，諸如單倍體或二倍體畢赤酵母)及其他酵母菌株)中表現而產生。適合之畢赤酵母種包括(但不限於)巴斯德畢赤酵母。

[0621]在一附加實施例中，本發明進一步關於編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體多肽的聚核苷酸，其包括Ab24之重鏈及/或輕鏈以及以上所闡述之FR、CDR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的片段、變異體、組合，包括所有該等序列或與其至少90%或95%相同之序列。

**抗體Ab25**

[0622]在一個實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所具有之重鏈序列包含以下所闡述之序列：

QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLSSYAMGWFRQAP
GKGLEWIAYIFASGSTYYASWAKGRFTISKTSTTVELKITS
LTTEDTATYFCARGSGARFFPNYFAIWGPGTLVTVSSAST
KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS
GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN
VNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV
DGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK

EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP
VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN
HYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 921)。

[0623]在一個實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所含可變重鏈序列包含以下所闡述之序列：
QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLSSYAMGWFRQAP
GKGLEWIAYIFASGSTYYASWAKGRFTISKTSTTVELKITS
LTTEDTATYFCARGSGARFFPNYFAIWGPGTLVTVSS
(SEQ ID NO: 922)。

[0624]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其具有與Ab25相同之抗原決定基特異性且其所含恆定重鏈序列包含以下所闡述之序列：
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT
VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT
QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL
LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK
FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQD
WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN
YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH
EALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 930)。

[0625]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結

合特異性的抗體及抗體片段，其所含輕鏈序列包含以下所闡述之序列：QVLTQTASSVSAAVGGTVTISCQSSQSVTNNNDLAWYQQKPGQPPKLLIYQASKLASGVPSRFKGSGSGTQFTLTISDLECDDAATYYCQGSYSGGICAFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 941)。

[0626]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所含可變輕鏈序列包含以下所闡述之序列：QVLTQTASSVSAAVGGTVTISCQSSQSVTNNNDLAWYQQKPGQPPKLLIYQASKLASGVPSRFKGSGSGTQFTLTISDLECDDAATYYCQGSYSGGICAFGGGTEVVVKR (SEQ ID NO: 942)。

[0627]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其結合與Ab25相同之抗原決定基，其所含恆定輕鏈序列包含以下所闡述之序列：TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 950)。

[0628]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其含有SEQ ID NO: 924、SEQ

ID NO: 926及SEQ ID NO: 928之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 921之重鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)或其含有SEQ ID NO: 922之可變重鏈序列；及/或其進一步含有SEQ ID NO: 944、SEQ ID NO: 946及SEQ ID NO: 948之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 941之輕鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)或其含有SEQ ID NO: 942之可變輕鏈序列；或含有與該等多肽序列至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%相同之序列組合的抗體或片段。在本發明之另一實施例中，本發明之抗體或其片段包含以下或者由其組成：所例示之可變重鏈及可變輕鏈序列或以上所闡述之重鏈及輕鏈序列或與其至少90%或95%相同之序列中之一或多者的組合。

[0629]本發明進一步涵蓋抗HGF抗體及抗體片段，其包含SEQ ID NO: 923、SEQ ID NO: 925、SEQ ID NO: 927及SEQ ID NO: 929之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 921之重鏈序列或SEQ ID NO: 922之可變重鏈序列之構架區(FR或恆定區)；及/或SEQ ID NO: 943、SEQ ID NO: 945、SEQ ID NO: 947及SEQ ID NO: 949之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 941之輕鏈序列或SEQ ID NO: 942之可變輕鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或此等多肽序列或與其至少80%、90%或95%相同之序列的組合。

[0630]在本發明之另一實施例中，本發明之抗體及抗體

片段或其片段包含以下或者由其組成：以上所闡述之FR、CDR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的組合，包括所有該等序列或與其至少90%或95%相同之序列。

[0631]在本發明之另一實施例中，本發明之抗HGF抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 921或SEQ ID NO: 922之多肽序列或與其至少90%或95%相同之多肽。在本發明之另一實施例中，本發明之抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 941或SEQ ID NO: 942之多肽序列或與其至少90%或95%相同之多肽。

[0632]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 924、SEQ ID NO: 926及SEQ ID NO: 928之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 921之重鏈序列或SEQ ID NO: 922之可變重鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0633]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 944、SEQ ID NO: 946及SEQ ID NO: 948之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 941之輕鏈序列或SEQ ID NO: 942之可變輕鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0634]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID

NO: 923、SEQ ID NO: 925、SEQ ID NO: 927及SEQ ID NO: 929之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 921之重鏈序列或SEQ ID NO: 922之可變重鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0635]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之本發明抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 943、SEQ ID NO: 945、SEQ ID NO: 947及SEQ ID NO: 949之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 941之輕鏈序列或SEQ ID NO: 942之可變輕鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0636]本發明亦涵蓋包括本文所述之抗體片段中之一或多者的抗體片段。在本發明之一個實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體片段包含以下抗體片段中之一者、兩者、三者或三者以上(包括所有)或者由其組成：SEQ ID NO: 922之可變重鏈區；SEQ ID NO: 942之可變輕鏈區；SEQ ID NO: 922之可變重鏈區之互補決定區(SEQ ID NO: 924、SEQ ID NO: 926及SEQ ID NO: 928)；及SEQ ID NO: 942之可變輕鏈區之互補決定區(SEQ ID NO: 944、SEQ ID NO: 946及SEQ ID NO: 948)；或與其至少90%或95%相同之序列。

[0637]本發明亦涵蓋包括本文所述之抗體片段中之一或多者的抗體片段。在本發明之一個實施例中，具有針對

HGF之結合特異性之抗體片段包含以下抗體片段中之一者、兩者、三者或三者以上(包括所有)或者由其組成：SEQ ID NO: 922之可變重鏈區；SEQ ID NO: 942之可變輕鏈區；SEQ ID NO: 922之可變重鏈區之構架區(SEQ ID NO: 923、SEQ ID NO: 925、SEQ ID NO: 927及SEQ ID NO: 929)；及SEQ ID NO: 942之可變輕鏈區之構架區(SEQ ID NO: 943、SEQ ID NO: 945、SEQ ID NO: 947及SEQ ID NO: 949)。

[0638]在本發明之一尤其較佳實施例中，抗HGF抗體爲包含SEQ ID NO: 921及SEQ ID NO: 941或者由其組成之Ab25；或包含Ab25之CDR且具有本文中所闡述之生物活性中之至少一者的抗體或抗體片段；或爲與Ab25競爭結合HGF之抗HGF抗體；較佳爲含有與Ab25之序列至少90%或95%相同之序列的抗體；或結合至HGF上與Ab25相同或重疊之抗原決定基的抗體。

[0639]在本發明之另一尤其較佳實施例中，抗體片段包含具有針對HGF之結合特異性的Fab (抗原結合片段)片段或者由其組成。關於抗體Ab25，Fab片段較佳包括SEQ ID NO: 922之可變重鏈序列及SEQ ID NO: 942之可變輕鏈序列或與其至少90%或95%相同之序列。本發明之此實施例進一步包括含有SEQ ID NO: 922及/或SEQ ID NO: 942之添加、缺失及變異體之Fab，其保留針對HGF之結合特異性。

[0640]在本文(以下)所述之本發明之一個實施例中，Fab片段可藉由酶消化(例如番木瓜蛋白酶)Ab25產生。在本發明之另一實施例中，諸如Ab25或其Fab片段之抗HGF抗體

可經由在諸如CHO、NSO或HEK 293細胞之哺乳動物細胞、真菌、昆蟲或微生物系統(諸如酵母細胞(例如單倍體或二倍體酵母，諸如單倍體或二倍體畢赤酵母)及其他酵母菌株)中表現而產生。適合之畢赤酵母種包括(但不限於)巴斯德畢赤酵母。

[0641]在一附加實施例中，本發明進一步關於編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體多肽的聚核苷酸，其包括Ab25之重鏈及/或輕鏈以及以上所闡述之FR、CDR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的片段、變異體、組合，包括所有該等序列或與其至少90%或95%相同之序列。

**抗體Ab26**

[0642]在一個實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所具有之重鏈序列包含以下所闡述之序列：

QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSTYTMNWVRQA
PGKGLEYIGFISSSSSIDYVSWAKGRFTISKTSTTVDLKITS
PTTEDTATYFCARDFYADYIGGGYPYIWGPGTLVTVSSAS
TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW
NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI
CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP
SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR

EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH
NHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 961)。

[0643]在一個實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所含可變重鏈序列包含以下所闡述之序列：
QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSTYTMNWVRQA
PGKGLEYIGFISSSSSIDYVSWAKGRFTISKTSTTVDLKITS
PTTEDTATYFCARDFYADYIGGGYPYIWGPGTLVTVSS
(SEQ ID NO: 962)。

[0644]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其具有與Ab26相同之抗原決定基特異性且其所含恆定重鏈序列包含以下所闡述之序列：
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT
VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT
QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL
LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK
FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQD
WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN
YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH
EALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 970)。

[0645]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所含輕鏈序列包含以下所

闡述之序列：ADVVMTQTPASVSEPVGGTVTIKCQASQSISSYLSWYQQKPGQPPKLLIYGASKLTSGVPSRFKGSGSGTEYTLTISDLECADAATYYCQSNYDIYSYAFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 981)。

[0646]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所含可變輕鏈序列包含以下所闡述之序列：ADVVMTQTPASVSEPVGGTVTIKCQASQSISSYLSWYQQKPGQPPKLLIYGASKLTSGVPSRFKGSGSGTEYTLTISDLECADAATYYCQSNYDIYSYAFGGGTEVVVKR (SEQ ID NO: 982)。

[0647]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其結合與Ab26相同之抗原決定基，其所含恆定輕鏈序列包含以下所闡述之序列：TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 990)。

[0648]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其含有SEQ ID NO: 964、SEQ ID NO: 966及SEQ ID NO: 968之多肽序列中之一者、兩者或

三者，其對應於SEQ ID NO: 961之重鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)或其含有SEQ ID NO: 962之可變重鏈序列；及/或其進一步含有SEQ ID NO: 984、SEQ ID NO: 986及SEQ ID NO: 988之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 981之輕鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)或其含有SEQ ID NO: 982之可變輕鏈序列；或含有與該等多肽序列至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%相同之序列組合的抗體或片段。在本發明之另一實施例中，本發明之抗體或其片段包含以下或者由其組成：所例示之可變重鏈及可變輕鏈序列或以上所闡述之重鏈及輕鏈序列或與其至少90%或95%相同之序列中之一或多者的組合。

[0649]本發明進一步涵蓋抗HGF抗體及抗體片段，其包含SEQ ID NO: 963、SEQ ID NO: 965、SEQ ID NO: 967及SEQ ID NO: 969之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 961之重鏈序列或SEQ ID NO: 962之可變重鏈序列之構架區(FR或恆定區)；及/或SEQ ID NO: 983、SEQ ID NO: 985、SEQ ID NO: 987及SEQ ID NO: 989之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 981之輕鏈序列或SEQ ID NO: 982之可變輕鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或此等多肽序列或與其至少80%、90%或95%相同之序列的組合。

[0650]在本發明之另一實施例中，本發明之抗體及抗體片段或其片段包含以下或者由其組成：以上所闡述之FR、

CDR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的組合，包括所有該等序列或與其至少90%或95%相同之序列。

[0651]在本發明之另一實施例中，本發明之抗HGF抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 961或SEQ ID NO: 962之多肽序列或與其至少90%或95%相同之多肽。在本發明之另一實施例中，本發明之抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 981或SEQ ID NO: 982之多肽序列或與其至少90%或95%相同之多肽。

[0652]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 964、SEQ ID NO: 966及SEQ ID NO: 968之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 961之重鏈序列或SEQ ID NO: 962之可變重鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0653]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 984、SEQ ID NO: 986及SEQ ID NO: 988之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 981之輕鏈序列或SEQ ID NO: 982之可變輕鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0654]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 963、SEQ ID NO: 965、SEQ ID NO: 967及SEQ ID NO:

969之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 961之重鏈序列或SEQ ID NO: 962之可變重鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0655]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之本發明抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 983、SEQ ID NO: 985、SEQ ID NO: 987及SEQ ID NO: 989之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 981之輕鏈序列或SEQ ID NO: 982之可變輕鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0656]本發明亦涵蓋包括本文所述之抗體片段中之一或多者的抗體片段。在本發明之一個實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體片段包含以下抗體片段中之一者、兩者、三者或三者以上(包括所有)或者由其組成：SEQ ID NO: 962之可變重鏈區；SEQ ID NO: 982之可變輕鏈區；SEQ ID NO: 962之可變重鏈區之互補決定區(SEQ ID NO: 964、SEQ ID NO: 966及SEQ ID NO: 968)；及SEQ ID NO: 982之可變輕鏈區之互補決定區(SEQ ID NO: 984、SEQ ID NO: 986及SEQ ID NO: 988)；或與其至少90%或95%相同之序列。

[0657]本發明亦涵蓋包括本文所述之抗體片段中之一或多者的抗體片段。在本發明之一個實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體片段包含以下抗體片段中之一者、

兩者、三者或三者以上(包括所有)或者由其組成：SEQ ID NO: 962之可變重鏈區；SEQ ID NO: 982之可變輕鏈區；SEQ ID NO: 962之可變重鏈區之構架區(SEQ ID NO: 963、SEQ ID NO: 965、SEQ ID NO: 967及SEQ ID NO: 969)；及SEQ ID NO: 982之可變輕鏈區之構架區(SEQ ID NO: 983、SEQ ID NO: 985、SEQ ID NO: 987及SEQ ID NO: 989)。

[0658]在本發明之一尤其較佳實施例中，抗HGF抗體爲包含SEQ ID NO: 961及SEQ ID NO: 981或者由其組成之Ab26；或包含Ab26之CDR且具有本文中所闡述之生物活性中之至少一者的抗體或抗體片段；或爲與Ab26競爭結合HGF之抗HGF抗體；較佳爲含有與Ab26之序列至少90%或95%相同之序列的抗體；或結合至HGF上與Ab26相同或重疊之抗原決定基的抗體。

[0659]在本發明之另一尤其較佳實施例中，抗體片段包含具有針對HGF之結合特異性的Fab (抗原結合片段)片段或者由其組成。關於抗體Ab26，Fab片段較佳包括SEQ ID NO: 962之可變重鏈序列及SEQ ID NO: 982之可變輕鏈序列或與其至少90%或95%相同之序列。本發明之此實施例進一步包括含有SEQ ID NO: 962及/或SEQ ID NO: 982之添加、缺失及變異體之Fab，其保留針對HGF之結合特異性。

[0660]在本文(以下)所述之本發明之一個實施例中，Fab片段可藉由酶消化(例如番木瓜蛋白酶)Ab26產生。在本發明之另一實施例中，諸如Ab26或其Fab片段之抗HGF抗體可經由在諸如CHO、NSO或HEK 293細胞之哺乳動物細胞、

真菌、昆蟲或微生物系統(諸如酵母細胞(例如單倍體或二倍體酵母，諸如單倍體或二倍體畢赤酵母)及其他酵母菌株)中表現而產生。適合之畢赤酵母種包括(但不限於)巴斯德畢赤酵母。

[0661]在一附加實施例中，本發明進一步關於編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體多肽的聚核苷酸，其包括Ab26之重鏈及/或輕鏈以及以上所闡述之FR、CDR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的片段、變異體、組合，包括所有該等序列或與其至少90%或95%相同之序列。

**抗體Ab27**

[0662]在一個實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所具有之重鏈序列包含以下所闡述之序列：

QSLEESGGDLVKPGGTLTLTCTASGFSFSDDHYMCWVRQ
APGKGLQWIACMYVGSSGATYYASWAKGRFTISKTSSTT
VTLQMTSLTAADTATYFCARDDWTSYYAWGYWALWGP
GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY
FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP
SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPP
CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE
PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN

GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 1001)。

[0663]在一個實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所含可變重鏈序列包含以下所闡述之序列：QSLEESGGDLVKPGGTLTLTCTASGFSFSDDHYMCWVRQ APGKGLQWIACMYVGSSGATYYASWAKGRFTISKTSSTT VTLQMTSLTAADTATYFCARDDWTSYYAWGYWALWGP GTLVTVSS (SEQ ID NO: 1002)。

[0664]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其具有與Ab27相同之抗原決定基特異性且其所含恆定重鏈序列包含以下所闡述之序列：ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 1010)。

[0665]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所含輕鏈序列包含以下所闡述之序列：

ADIVMTQNPASVSEPVGGTVTIKCQASQSVNSWLSWYQ QKPGQPPKFLIYKASTLASGVSSRFKGSGIGTEFTLTISDL ECADAATYYCQFSNSGTIYGSGFGGGTEVVVKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 1021)。

[0666]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所含可變輕鏈序列包含以下所闡述之序列：ADIVMTQNPASVSEPVGGTVTIKCQASQSVNSWLSWYQ QKPGQPPKFLIYKASTLASGVSSRFKGSGIGTEFTLTISDL ECADAATYYCQFSNSGTIYGSGFGGGTEVVVKR (SEQ ID NO: 1022)。

[0667]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其結合與Ab27相同之抗原決定基，其所含恆定輕鏈序列包含以下所闡述之序列：TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 1030)。

[0668]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其含有SEQ ID NO: 1004、SEQ ID NO: 1006及SEQ ID NO: 1008之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 1001之重鏈序列之互補決定

區(CDR或高變區)或其含有SEQ ID NO: 1002之可變重鏈序列；及/或其進一步含有SEQ ID NO: 1024、SEQ ID NO: 1026及SEQ ID NO: 1028之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 1021之輕鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)或其含有SEQ ID NO: 1022之可變輕鏈序列；或含有與該等多肽序列至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%相同之序列組合的抗體或片段。在本發明之另一實施例中，本發明之抗體或其片段包含以下或者由其組成：所例示之可變重鏈及可變輕鏈序列或以上所闡述之重鏈及輕鏈序列或與其至少90%或95%相同之序列中之一或多者的組合。

[0669] 本發明進一步涵蓋抗HGF抗體及抗體片段，其包含SEQ ID NO: 1003、SEQ ID NO: 1005、SEQ ID NO: 1007及SEQ ID NO: 1009之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 1001之重鏈序列或SEQ ID NO: 1002之可變重鏈序列之構架區(FR或恆定區)；及/或SEQ ID NO: 1023、SEQ ID NO: 1025、SEQ ID NO: 1027及SEQ ID NO: 1029之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 1021之輕鏈序列或SEQ ID NO: 1022之可變輕鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或此等多肽序列或與其至少80%、90%或95%相同之序列的組合。

[0670] 在本發明之另一實施例中，本發明之抗體及抗體片段或其片段包含以下或者由其組成：以上所闡述之FR、CDR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之

一或多者的組合，包括所有該等序列或與其至少90%或95%相同之序列。

[0671]在本發明之另一實施例中，本發明之抗HGF抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 1001或SEQ ID NO: 1002之多肽序列或與其至少90%或95%相同之多肽。在本發明之另一實施例中，本發明之抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 1021或SEQ ID NO: 1022之多肽序列或與其至少90%或95%相同之多肽。

[0672]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 1004、SEQ ID NO: 1006及SEQ ID NO: 1008之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 1001之重鏈序列或SEQ ID NO: 1002之可變重鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0673]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 1024、SEQ ID NO: 1026及SEQ ID NO: 1028之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 1021之輕鏈序列或SEQ ID NO: 1022之可變輕鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0674]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID

NO: 1003、SEQ ID NO: 1005、SEQ ID NO: 1007及SEQ ID NO: 1009之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 1001之重鏈序列或SEQ ID NO: 1002之可變重鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0675]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之本發明抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 1023、SEQ ID NO: 1025、SEQ ID NO: 1027及SEQ ID NO: 1029之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 1021之輕鏈序列或SEQ ID NO: 1022之可變輕鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0676]本發明亦涵蓋包括本文所述之抗體片段中之一或多者的抗體片段。在本發明之一個實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體片段包含以下抗體片段中之一者、兩者、三者或三者以上(包括所有)或者由其組成：SEQ ID NO: 1002之可變重鏈區；SEQ ID NO: 1022之可變輕鏈區；SEQ ID NO: 1002之可變重鏈區之互補決定區(SEQ ID NO: 1004、SEQ ID NO: 1006及SEQ ID NO: 1008)；及SEQ ID NO: 1022之可變輕鏈區之互補決定區(SEQ ID NO: 1024、SEQ ID NO: 1026及SEQ ID NO: 1028)；或與其至少90%或95%相同之序列。

[0677]本發明亦涵蓋包括本文所述之抗體片段中之一或多者的抗體片段。在本發明之一個實施例中，具有針對

HGF之結合特異性之抗體片段包含以下抗體片段中之一者、兩者、三者或三者以上(包括所有)或者由其組成：SEQ ID NO: 1002之可變重鏈區；SEQ ID NO: 1022之可變輕鏈區；SEQ ID NO: 1002之可變重鏈區之構架區(SEQ ID NO: 1003、SEQ ID NO: 1005、SEQ ID NO: 1007及SEQ ID NO: 1009)；及SEQ ID NO: 1022之可變輕鏈區之構架區(SEQ ID NO: 1023、SEQ ID NO: 1025、SEQ ID NO: 1027及SEQ ID NO: 1029)。

[0678]在本發明之一尤其較佳實施例中，抗HGF抗體爲包含SEQ ID NO: 1001及SEQ ID NO: 1021或者由其組成之Ab27；或包含Ab27之CDR且具有本文中所闡述之生物活性中之至少一者的抗體或抗體片段；或爲與Ab27競爭結合HGF之抗HGF抗體；較佳爲含有與Ab27之序列至少90%或95%相同之序列的抗體；或結合至HGF上與Ab27相同或重疊之抗原決定基的抗體。

[0679]在本發明之另一尤其較佳實施例中，抗體片段包含具有針對HGF之結合特異性的Fab (抗原結合片段)片段或者由其組成。關於抗體Ab27，Fab片段較佳包括SEQ ID NO: 1002之可變重鏈序列及SEQ ID NO: 1022之可變輕鏈序列或與其至少90%或95%相同之序列。本發明之此實施例進一步包括含有SEQ ID NO: 1002及/或SEQ ID NO: 1022之添加、缺失及變異體之Fab，其保留針對HGF之結合特異性。

[0680]在本文(以下)所述之本發明之一個實施例中，

Fab片段可藉由酶消化(例如番木瓜蛋白酶)Ab27產生。在本發明之另一實施例中，諸如Ab27或其Fab片段之抗HGF抗體可經由在諸如CHO、NSO或HEK 293細胞之哺乳動物細胞、真菌、昆蟲或微生物系統(諸如酵母細胞(例如單倍體或二倍體酵母，諸如單倍體或二倍體畢赤酵母)及其他酵母菌株)中表現而產生。適合之畢赤酵母種包括(但不限於)巴斯德畢赤酵母。

[0681]在一附加實施例中，本發明進一步關於編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體多肽的聚核苷酸，其包括Ab27之重鏈及/或輕鏈以及以上所闡述之FR、CDR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的片段、變異體、組合，包括所有該等序列或與其至少90%或95%相同之序列。

**抗體Ab28**

[0682]在一個實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所具有之重鏈序列包含以下所闡述之序列：

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAISWVRQ
APGKGLEWVGVIYVIGVTDYASSAQGRFTISRDNSKNTL
YLQMNSLRAEDTAVYYCARVYDSGWNHFNLWGQGTLV
TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP
VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL
GTQTYICNVNHKPSNTKVDARVEPKSCDKTHTCPPCPAP
ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE

VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN
NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM
HEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 1041)。

[0683]在一個實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所含可變重鏈序列包含以下所闡述之序列：
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAISWVRQ
APGKGLEWVGVIYVIGVTDYASSAQGRFTISRDNSKNTL
YLQMNSLRAEDTAVYYCARVYDSGWNHFNLWGQGTLV
TVSS (SEQ ID NO: 1042)。

[0684]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其具有與Ab28相同之抗原決定基特異性且其所含恆定重鏈序列包含以下所闡述之序列：
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT
YICNVNHKPSNTKVDARVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDW
LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA
LHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 1050)。

[0685]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所含輕鏈序列包含以下所闡述之序列：DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEASKLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQAYSVANVDNAFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 1061)。

[0686]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其所含可變輕鏈序列包含以下所闡述之序列：DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEASKLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQAYSVANVDNAFGGGTKVEIKR (SEQ ID NO: 1062)。

[0687]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結合特異性的抗體及抗體片段，其結合與Ab28相同之抗原決定基，其所含恆定輕鏈序列包含以下所闡述之序列：TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 1070)。

[0688]在另一實施例中，本發明包括具有針對HGF之結

合特異性的抗體及抗體片段，其含有SEQ ID NO: 1044、SEQ ID NO: 1046及SEQ ID NO: 1048之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 1041之重鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)或其含有SEQ ID NO: 1042之可變重鏈序列；及/或其進一步含有SEQ ID NO: 1064、SEQ ID NO: 1066及SEQ ID NO: 1068之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 1061之輕鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)或其含有SEQ ID NO: 1062之可變輕鏈序列；或含有與該等多肽序列至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%相同之序列組合的抗體或片段。在本發明之另一實施例中，本發明之抗體或其片段包含以下或者由其組成：所例示之可變重鏈及可變輕鏈序列或以上所闡述之重鏈及輕鏈序列或與其至少90%或95%相同之序列中之一或多者的組合。

[0689]本發明進一步涵蓋抗HGF抗體及抗體片段，其包含SEQ ID NO: 1043、SEQ ID NO: 1045、SEQ ID NO: 1047及SEQ ID NO: 1049之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 1041之重鏈序列或SEQ ID NO: 1042之可變重鏈序列之構架區(FR或恆定區)；及/或SEQ ID NO: 1063、SEQ ID NO: 1065、SEQ ID NO: 1067及SEQ ID NO: 1069之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 1061之輕鏈序列或SEQ ID NO: 1062之可變輕鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或此等多肽序列或與其至少80%、90%或95%相同之序列的組合。

[0690]在本發明之另一實施例中，本發明之抗體及抗體片段或其片段包含以下或者由其組成：以上所闡述之FR、CDR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的組合，包括所有該等序列或與其至少90%或95%相同之序列。

[0691]在本發明之另一實施例中，本發明之抗HGF抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 1041或SEQ ID NO: 1042之多肽序列或與其至少90%或95%相同之多肽。在本發明之另一實施例中，本發明之抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 1061或SEQ ID NO: 1062之多肽序列或與其至少90%或95%相同之多肽。

[0692]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 1044、SEQ ID NO: 1046及SEQ ID NO: 1048之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 1041之重鏈序列或SEQ ID NO: 1042之可變重鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0693]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 1064、SEQ ID NO: 1066及SEQ ID NO: 1068之多肽序列中之一者、兩者或三者，其對應於SEQ ID NO: 1061之輕鏈序列或SEQ ID NO: 1062之可變輕鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之

序列。

[0694]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 1043、SEQ ID NO: 1045、SEQ ID NO: 1047及SEQ ID NO: 1049之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 1041之重鏈序列或SEQ ID NO: 1042之可變重鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0695]在本發明之又一實施例中，具有針對HGF之結合特異性之本發明抗體或抗體片段包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 1063、SEQ ID NO: 1065、SEQ ID NO: 1067及SEQ ID NO: 1069之多肽序列中之一者、兩者、三者或四者，其對應於SEQ ID NO: 1061之輕鏈序列或SEQ ID NO: 1062之可變輕鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或與該等多肽序列至少90%或95%相同之序列。

[0696]本發明亦涵蓋包括本文所述之抗體片段中之一或多者的抗體片段。在本發明之一個實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體片段包含以下抗體片段中之一者、兩者、三者或三者以上(包括所有)或者由其組成：SEQ ID NO: 1042之可變重鏈區；SEQ ID NO: 1062之可變輕鏈區；SEQ ID NO: 1042之可變重鏈區之互補決定區(SEQ ID NO: 1044、SEQ ID NO: 1046及SEQ ID NO: 1048)；及SEQ ID NO: 1062之可變輕鏈區之互補決定區(SEQ ID NO: 1064、SEQ ID NO: 1066及SEQ ID NO: 1068)；或與其至少90%或95%

相同之序列。

[0697]本發明亦涵蓋包括本文所述之抗體片段中之一或多者的抗體片段。在本發明之一個實施例中，具有針對HGF之結合特異性之抗體片段包含以下抗體片段中之一者、兩者、三者或三者以上(包括所有)或者由其組成：SEQ ID NO: 1042之可變重鏈區；SEQ ID NO: 1062之可變輕鏈區；SEQ ID NO: 1042之可變重鏈區之構架區(SEQ ID NO: 1043、SEQ ID NO: 1045、SEQ ID NO: 1047及SEQ ID NO: 1049)；及SEQ ID NO: 1062之可變輕鏈區之構架區(SEQ ID NO: 1063、SEQ ID NO: 1065、SEQ ID NO: 1067及SEQ ID NO: 1069)。

[0698]在本發明之一尤其較佳實施例中，抗HGF抗體爲包含SEQ ID NO: 1041及SEQ ID NO: 1061或者由其組成之Ab28；或包含Ab28之CDR且具有本文中所闡述之生物活性中之至少一者的抗體或抗體片段；或爲與Ab28競爭結合HGF之抗HGF抗體；較佳爲含有與Ab28之序列至少90%或95%相同之序列的抗體；或結合至HGF上與Ab28相同或重疊之抗原決定基的抗體。

[0699]在本發明之另一尤其較佳實施例中，抗體片段包含具有針對HGF之結合特異性的Fab (抗原結合片段)片段或者由其組成。關於抗體Ab28，Fab片段較佳包括SEQ ID NO: 1042之可變重鏈序列及SEQ ID NO: 1062之可變輕鏈序列或與其至少90%或95%相同之序列。本發明之此實施例進一步包括含有SEQ ID NO: 1042及/或SEQ ID NO: 1062之

添加、缺失及變異體之Fab，其保留針對HGF之結合特異性。

[0700]在本文(以下)所述之本發明之一個實施例中，Fab片段可藉由酶消化(例如番木瓜蛋白酶)Ab28產生。在本發明之另一實施例中，諸如Ab28或其Fab片段之抗HGF抗體可經由在諸如CHO、NSO或HEK 293細胞之哺乳動物細胞、真菌、昆蟲或微生物系統(諸如酵母細胞(例如單倍體或二倍體酵母，諸如單倍體或二倍體畢赤酵母)及其他酵母菌株)中表現而產生。適合之畢赤酵母種包括(但不限於)巴斯德畢赤酵母。

[0701]在一附加實施例中，本發明進一步關於編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體多肽的聚核苷酸，其包括Ab28之重鏈及/或輕鏈以及以上所闡述之FR、CDR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的片段、變異體、組合，包括所有該等序列或與其至少90%或95%相同之序列。

[0702]

[0703]在另一實施例中，本發明涵蓋一種經分離之抗HGF抗體，其包含先前所鑑別之VH多肽序列中之任一者；且進一步包含先前所鑑別之VL多肽序列中之任一者，其中該VH或VL多肽中之構架殘基(FR殘基)中之一或多者已經另一胺基酸殘基取代，產生特異性結合HGF之抗HGF抗體。本發明涵蓋此等抗體之人類化及嵌合形式。嵌合抗體可包括源自IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgG5、IgG6、IgG7、IgG8、

IgG9、IgG10、IgG11、IgG12、IgG13、IgG14、IgG15、IgG16、IgG17、IgG18或IgG19、IgG20、IgG21及其他抗體恆定區之Fc，其視情況可經誘變或成片段。

[0704]在本發明之一個實施例中，該等抗體或VH或VL多肽起源於或選自一或多個兔B細胞群體，隨後開始本文中所提及之人類化過程。

[0705]在本發明之另一實施例中，具有針對人類HGF及人類HGF之對偶基因變異體之結合特異性的抗HGF抗體及其片段亦可結合至非人類HGF多肽，包括人類HGF之靈長類動物同源物，諸如在黑猩猩、猴、猿、巨臂猿、大猩猩、狐猴及其他靈長類動物中表現之HGF；且可能結合至非靈長類動物HGF多肽，諸如兔、犬科動物、嚙齒動物、貓科動物及其他HGF物種同源物。

[0706]在本發明之另一實施例中，抗HGF抗體及其片段不具有針對HGFR (c-met)之結合特異性。在本發明之又一實施例中，抗HGF抗體及其片段抑制HGF與HGFR之結合。在本發明之另一實施例中，抗HGF抗體及其片段抑制HGF與HGFR及/或其多聚體之結合及/或拮抗其生物作用。

[0707]此外，本發明抗HGF抗體及其片段可經轉譯後修飾以添加效應部分，諸如化學連接子；可偵測部分，諸如螢光染料、酶、受質、生物發光物質、放射性物質及化學發光部分；或功能部分，諸如抗生蛋白鏈菌素、抗生素蛋白、生物素、細胞毒素、細胞毒性劑及放射性物質。

[0708]關於可偵測部分，其他例示性酶包括(但不限於)

辣根過氧化酶、乙醯膽鹼酯酶、鹼性磷酸酶、β-半乳糖苷酶及螢光素酶。其他例示性螢光物質包括(但不限於)若丹明(rhodamine)、螢光素、螢光異硫氰酸鹽、傘酮、二氯三嗪基胺、藻紅素及丹磺醯氯。其他例示性化學發光部分包括(但不限於)魯米諾(luminol)。其他例示性生物發光物質包括(但不限於)螢光素及發光蛋白質。其他例示性放射性物質包括(但不限於)碘125 ($^{125}I$)、碳14 ($^{14}C$)、硫35 ($^{35}S$)、氚($^{3}H$)及磷32 ($^{32}P$)。

[0709]在另一實施例中，本發明抗HGF抗體及片段可與一或多個其他功能部分連接或以組合療法投與，例示性細胞毒性劑包括(但不限於)甲胺喋呤、胺基喋呤、6-巰基嘌呤、6-硫鳥嘌呤、阿糖胞苷、5-氟尿嘧啶達卡巴嗪(decarbazine)；烷基化劑，諸如甲基二(氯乙基)胺、噻替派苯丁酸氮芥(thioepa chlorambucil)、美法侖(melphalan)、卡莫司汀(carmustine) (BSNU)、絲裂黴素C、洛莫司汀(lomustine) (CCNU)、1-甲基亞硝脲、環硫磷醯胺、甲基二(氯乙基)胺、白消安(busulfan)、二溴甘露醇、鏈佐黴素(streptozotocin)、絲裂黴素C、順-二氯二胺鉑(II) (DDP)順鉑及卡鉑(鉑爾定)；蒽環黴素(anthracycline)，包括道諾黴素(daunorubicin) (以前稱柔紅黴素(daunomycin))、小紅莓(doxorubicin) (阿德力黴素(adriamycin))、地托比星(detorubicin)、洋紅黴素(carminomycin)、艾達黴素(idarubicin)、表柔比星(epirubicin)、米托蒽醌(mitoxantrone)及比生群(bisantrene)；抗生素，包括更生黴素(dactinomycin) (放線菌素D)、博萊黴素

(bleomycin)、卡奇黴素(calicheamicin)、光神黴素(mithramycin)及安麯黴素(anthramycin) (AMC)；及抗有絲分裂劑，諸如長春花屬生物鹼、長春新鹼及長春鹼。其他細胞毒性劑包括太平洋紫杉醇(紫杉醇)、蓖麻毒素、假單胞菌外毒素、吉西他濱(gemcitabine)、細胞遲緩素B、短桿菌素D、溴化乙錠、吐根素、依託泊苷(etoposide)、特諾波賽(tenoposide)、秋水仙鹼、二羥基炭疽菌素二酮、1-去氫睪固酮、糖皮質激素、普魯卡因(procaine)、四卡因(tetracaine)、利多卡因(lidocaine)、普萘洛爾(propranolol)、嘌呤黴素(puromycin)、丙卡巴肼(procarbazine)、羥基脲、天冬醯胺酶、皮質類固醇、米托坦(mytotane) (O,P'-(DDD))、干擾素及此等細胞毒性劑之混合物。

[0710]其他細胞毒性劑包括(但不限於)化學治療劑，諸如卡鉑、順鉑、太平洋紫杉醇、吉西他濱、卡奇黴素、小紅莓、5-氟尿嘧啶、絲裂黴素C、放線菌素D、環磷醯胺、長春新鹼及博萊黴素。來自植物及細菌之毒性蛋白質(諸如蓖麻毒素、白喉毒素及假單胞菌毒素)可結合至人類化或嵌合抗體或其結合片段，從而產生細胞型特異性致死試劑(Youle等人, Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 77:5483 (1980)；Gilliland等人, Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 77:4539 (1980)；Krolick等人, Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 77:5419 (1980))。

[0711]可與本發明抗HGF抗體及片段組合使用之其他細胞毒性劑包括如Goldenberg在美國專利第6,653,104號中所描述之細胞毒性核糖核酸酶。本發明之實施例亦關於放

射免疫結合物，其中發射α或β粒子之放射性核種在使用或不使用複合物形成劑之情況下穩定地耦合至抗體或其結合片段。此類放射性核種包括β發射體，諸如磷-32 ($^{32}$P)、鈧-47 ($^{47}$Sc)、銅-67 ($^{67}$Cu)、鎵-67 ($^{67}$Ga)、釔-88 ($^{88}$Y)、釔-90 ($^{90}$Y)、碘-125 ($^{125}$I)、碘-131 ($^{131}$I)、釤-153 ($^{153}$Sm)、鐿-177 ($^{177}$Lu)、錸-186 ($^{186}$Re)或錸-188 ($^{188}$Re)；及α發射體，諸如砹-211 ($^{211}$At)、鉛-212 ($^{212}$Pb)、鉍-212 ($^{212}$Bi)或鉍-213 ($^{213}$Bi)或錒-225 ($^{225}$Ac)。如本文所用之術語「細胞毒性劑」廣泛地包括抑制或防止細胞功能及/或引起細胞破壞之任何物質及適用於治療癌症之「化學治療劑」。該術語意欲包括放射性同位素；化學治療劑，例如甲胺喋呤、亞德里亞黴素(adriamicin)、長春花屬生物鹼(長春新鹼、長春鹼、依託泊苷)、小紅莓、美法侖、絲裂黴素C、苯丁酸氮芥、道諾黴素或其他插入劑；酶及其片段，諸如溶核酶、抗生素；及毒素，諸如細菌、真菌、植物或動物來源之小分子毒素或酶活性毒素，包括其片段及/或變異體，及以下所揭示之各種抗腫瘤或抗癌劑。其他細胞毒性劑如下所述。殺腫瘤劑引起腫瘤細胞之破壞。

[0712]「化學治療劑」爲適用於治療癌症之化合物。化學治療劑之實例包括烷基化劑，諸如噻替派及CYTOXAN®環磷醯胺；磺酸烷基酯，諸如白消安、英丙舒凡及哌泊舒凡；氮丙啶，諸如苯佐替哌、卡波醌、美妥替派及烏瑞替派；乙烯亞胺及甲基蜜胺，包括六甲蜜胺、三伸乙基蜜胺、三伸乙基磷醯胺、三伸乙基硫代磷醯胺及三甲密胺；多聚

乙醯(尤其布拉他辛及布拉他辛酮)；喜樹鹼(包括合成類似物拓朴替康)；苔蘚抑素；卡利他汀；CC-1065 (包括其阿多來新、卡折來新及比折來新合成類似物)；念珠藻環肽(特定言之念珠藻環肽1及念珠藻環肽8)；尾海兔素；倍癌黴素(包括合成類似物KW-2189及CB1-TM1)；軟珊瑚醇；水鬼蕉鹼；匍枝珊瑚醇；海綿抑制素；氮芥，諸如苯丁酸氮芥、萘氮芥、氯磷醯胺、雌氮芥、異環磷醯胺、甲基二(氯乙基)胺、甲基二(氯乙基)胺氧化物鹽酸鹽、美法侖、新氮芥、膽甾醇對苯乙酸氮芥、潑尼氮芥、曲洛磷胺、尿嘧啶氮芥；亞硝基脲，諸如卡莫司汀、氯脲菌素、福莫司汀、洛莫司汀、尼莫司汀及雷莫司汀；抗生素，諸如烯二炔抗生素(例如卡奇黴素，尤其卡奇黴素γ1I及卡奇黴素ωI1 (參見例如Agnew, Chem Intl. Ed. Engl., 33: 183-186 (1994))；達內黴素，包括達內黴素A；雙膦酸鹽，諸如氯屈膦酸鹽；埃斯培拉黴素；以及新製癌菌素發色團及相關色素蛋白烯二炔抗生素發色團)、阿克拉黴素、放線菌素、氨茴黴素、偶氮絲胺酸、爭光黴素、放線菌素C、卡柔比星、洋紅黴素、嗜癌素、色黴素、更生黴素、道諾黴素、地托比星、6-重氮基-5-側氧基-L-正白胺酸、ADRIAMYCIN®小紅莓(包括N-嗎啉基-小紅莓、氰基-N-嗎啉基-小紅莓、2-吡咯啉基-小紅莓及去氧小紅莓)、表柔比星、依索比星、艾達黴素、麻西羅黴素、絲裂黴素(諸如絲裂黴素C)、黴酚酸、諾加黴素(nogalamycin)、橄欖黴素、培洛黴素、潑非黴素、嘌呤黴素、奎那黴素、羅多比星、鏈黑黴素、鏈佐星、殺結核菌素、烏苯美司、

淨司他丁、佐柔比星；抗代謝物，諸如甲胺喋呤及5-氟尿嘧啶(5-FU)；葉酸類似物，諸如迪諾特寧、甲胺喋呤、蝶羅呤、曲美沙特；嘌呤類似物，諸如氟達拉濱、6-巯基嘌呤、噻咪嘌呤、硫鳥嘌呤；嘧啶類似物，諸如環胞苷、阿紮胞苷、6-氮尿苷、卡莫氟、阿糖胞苷、雙去氧尿苷、去氧氟尿苷、依諾他濱、氟尿苷；雄激素，諸如卡魯睾酮、丙酸屈他雄酮、環硫雄醇、美雄烷、睾內酯；抗腎上腺藥，諸如胺魯米特、米托坦、曲洛司坦；葉酸補充劑，諸如亞葉酸；醋葡醛內酯；醛磷醯胺醣苷；胺基乙醯丙酸；恩尿嘧啶；安吖啶；貝斯布西；比生群；依達曲沙；地磷醯胺；秋水仙胺；地吖醌；依洛尼塞；依利醋銨；埃博黴素；乙環氧啶；硝酸鎵；羥基脲；蘑菇多醣；氯尼達明；類美登素，諸如美登素及安絲菌素；米托胍腙；米托蒽醌；莫哌達醇；二胺硝吖啶；噴司他汀；蛋氨氮芥；吡柔比星；洛索蒽醌；鬼臼酸；2-乙醯肼；丙卡巴肼；PSK®多醣複合物(JHS Natural Products, Eugene, Oreg.)；雷佐生；根黴素；西佐喃；鍺螺胺；細交鏈孢菌酮酸；三亞胺醌；2,2',2''-三氯三乙胺；單端孢黴烯(尤其T-2毒素、黏液黴素A、桿孢菌素A及蛇形菌素)；尿烷；長春地辛；達卡巴嗪；甘露氮芥；二溴甘露醇；二溴衛矛醇；哌泊溴烷；加西托星；阿拉伯糖苷(「Ara-C」)；環磷醯胺；噻替派；類紫杉醇，例如TAXOL®太平洋紫杉醇(Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.)、ABRAXANE.TM.太平洋紫杉醇之不含十六醇聚氧乙烯醚之經白蛋白工程改造奈米粒子調配物(American

Pharmaceutical Partners, Schaumberg, Ill.)及TAXOTERE®多西他賽(Rhone-Poulenc Rorer, Antony, France)；苯丁酸氮芥；GEMZAR®吉西他濱；6-硫鳥嘌呤；巯基嘌呤；甲胺喋呤；鉑類似物，諸如順鉑及卡鉑；長春鹼；鉑；依託泊苷(VP-16)；異環磷醯胺；米托蒽醌；長春新鹼；NAVELBINE®長春瑞濱；諾安托；替尼泊甙；依達曲沙；柔紅黴素；胺基喋呤；希羅達；伊班膦酸鹽；CPT-11；拓撲異構酶抑制劑RFS 2000；二氟甲基鳥胺酸(DMFO)；類視黃素，諸如視黃酸；卡培他濱；及以上各項中之任一者之醫藥學上可接受之鹽、酸或衍生物。以上「化學治療劑」之定義中亦包括起作用調節或抑制激素對腫瘤之作用的抗激素劑，諸如抗雌激素及選擇性雌激素受體調節劑(SERM)，包括例如他莫西芬(包括NOLVADEX®他莫西芬)、雷洛昔芬、曲洛昔芬、4-羥基他莫昔芬、曲沃昔芬、那洛昔芬、LY117018、奧那司酮及FARESTON.托瑞米芬；抑制芳香酶之芳香酶抑制劑，其調節腎上腺中之雌激素產生，諸如4(5)-咪唑、胺魯米特、MEGASE®乙酸甲地孕酮、AROMASIN®依西美坦、福美斯坦、法屈唑、RIVISOR®伏羅唑、FEMARA®來曲唑及ARIMIDEX®阿那曲唑；及抗雄激素，諸如氟他胺、尼魯米特、比卡魯胺、亮丙瑞林及戈舍瑞林；以及曲沙他濱(一種1,3-二氧雜環戊烷核苷胞嘧啶類似物)；反義寡核苷酸，特定言之抑制涉及異常細胞增殖之信號傳導路徑中之基因表現的彼等反義寡核苷酸，諸如PKC-α、Ralf及H-Ras；核糖核酸酶，諸如VEGF表現抑制劑(例如ANGIOZYME®核糖核

酸酶)及HER2表現抑制劑；疫苗，諸如基因療法疫苗，例如ALLOVECTIN®疫苗、LEUVECTIN®疫苗及VAXID®疫苗；PROLEUKIN® rIL-2；LURTOTECAN®拓撲異構酶1抑制劑；ABARELIX® rmRH；及以上中之任一者之醫藥學上可接受之鹽、酸或衍生物。與本發明抗HGF抗體及片段聯合使用之細胞毒性劑的較佳實例爲埃羅替尼、吉西他濱、培美曲唑、多烯紫杉醇、Folfox化學療法方案組合、太平洋紫杉醇及貝伐單抗。

[0713]其他細胞毒性劑包括如Goldenberg在美國專利第No. 6,653,104號中所描述之細胞毒性核糖核酸酶。本發明之實施例亦關於放射免疫結合物，其中發射α或β粒子之放射性核種在使用或不使用複合物形成劑之情況下穩定地耦合至抗體或其結合片段。此類放射性核種包括β發射體，諸如磷-32 ($^{32}$P)、鈧-47 ($^{47}$Sc)、銅-67 ($^{67}$Cu)、鎵-67 ($^{67}$Ga)、釔-88 ($^{88}$Y)、釔-90 ($^{90}$Y)、碘-125 ($^{125}$I)、碘-131 ($^{131}$I)、釤-153 ($^{153}$Sm)、鐿-177 ($^{177}$Lu)、錸-186 ($^{186}$Re)或錸-188 ($^{188}$Re)；及α發射體，諸如砹-211 ($^{211}$At)、鉛-212 ($^{212}$Pb)、鉍-212 ($^{212}$Bi)或鉍-213 ($^{213}$Bi)或錒-225 ($^{225}$Ac)。

[0714]將抗體或其結合片段結合至可偵測部分及其類似物之方法此項技術中已知，諸如藉由Hunter等人, Nature 144:945 (1962)；David等人, Biochemistry 13:1014 (1974)；Pain等人, J. Immunol. Meth. 40:219 (1981)；及Nygren, J., Histochem. and Cytochem. 30:407 (1982)所描述之彼等方法。

[0715]本文所述之實施例進一步包括與本文中所闡述之抗體、抗體片段、雙功能抗體、SMIP、駱駝抗體、奈米抗體、IgNAR、多肽、可變區及CDR實質上同源之變異體及等效物。此等變異體及等效物可含有例如保守取代突變(亦即一或多個胺基酸經類似胺基酸取代)。舉例而言，保守取代係指一種胺基酸經相同通用類別內之另一種取代，例如一種酸性胺基酸經另一酸性胺基酸取代，一種鹼性胺基酸經另一鹼性胺基酸取代，或一種中性胺基酸經另一中性胺基酸取代。保守胺基酸取代之意圖在此項技術中眾所周知。

[0716]在另一實施例中，本發明涵蓋與本文中所闡述之抗體片段、可變區及CDR之多肽序列中之任何一或多者具有至少90%或以上序列同源性的多肽序列。更佳地，本發明涵蓋與本文中所闡述之抗體片段、可變區及CDR之多肽序列中之任何一或多者具有至少95%或以上序列同源性，甚至更佳地至少98%或以上序列同源性，且仍更佳地至少99%或以上序列同源性的多肽序列。用於確定核酸與胺基酸序列之間的同源性的方法已爲一般技術者所熟知。

[0717]在另一實施例中，本發明進一步涵蓋本文中所闡述之抗體片段、可變區及CDR之進一步具有抗HGF活性之以上所述之多肽同源物。抗HGF活性之非限制性實例闡述於本文中。

[0718]在另一實施例中，本發明進一步涵蓋結合上述序列中之任一者之抗個體基因型抗體的產生及用途。在一例

示性實施例中，此類抗個體基因型抗體可向已接受抗HGF抗體之個體投與，從而調整、降低或中和抗HGF抗體之作用。此類抗個體基因型抗體亦可適用於治療抗HGF抗體之存在所特有之自體免疫疾病。此類抗個體基因型抗體之另一例示性用途爲用於偵測本發明之抗HGF抗體，例如監測個體血液或其他體液中所存在之抗HGF抗體之量。

[0719]本發明亦涵蓋抗HGF抗體，其包含本文所述之多肽或聚核苷酸序列中之任一者取代本文所述之其他聚核苷酸序列中之任一者。舉例而言，本發明涵蓋包含本文所述之可變輕鏈及可變重鏈序列中之任一者之組合的抗體，且進一步涵蓋由本文所述之CDR序列中之任一者取代本文所述之其他CDR序列中之任一者產生之抗體，但不限於此。

*本發明之附加例示性實施例*

[0720]在另一實施例中，本發明涵蓋一或多種抗人類HGF抗體或抗體片段，其特異性結合至完整人類HGF多肽或其片段上與抗人類HGF抗體相同之線性或構形抗原決定基及/或競爭結合至與其相同之線性或構形抗原決定基，該等抗人類HGF抗體選自由Ab1、Ab2、Ab3、Ab4、Ab5、Ab6、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab11、Ab12、Ab13 Ab14、Ab15、Ab16、Ab17、Ab18、Ab19、Ab20、Ab21、Ab23、Ab24、Ab25、Ab26、Ab27及Ab28組成之群。在一較佳實施例中，抗人類HGF抗體或片段特異性結合至完整人類HGF多肽或其片段上與Ab1、Ab2、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab12、Ab14、Ab19、Ab21、Ab23、Ab24、Ab25及Ab28相同之線

性或構形抗原決定基及/或競爭結合至與其相同之線性或構形抗原決定基。

[0721]在本發明之另一實施例中，特異性結合至完整HGF多肽或其片段上由Ab1、Ab2、Ab3、Ab4、Ab5、Ab6、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab11、Ab12、Ab13 Ab14、Ab15、Ab16、Ab17、Ab18、Ab19、Ab20、Ab21、Ab23、Ab24、Ab25、Ab26、Ab27及Ab28特異性結合之相同線性或構形抗原決定基的抗人類HGF抗體結合至藉由抗原決定基定位，使用跨越天然人類HGF多肽全長之重疊線性肽片段來確定之HGF抗原決定基。

[0722]本發明亦關於與本文中所揭示之抗體或抗體片段相同之HGF抗原決定基結合及/或與抗HGF抗體競爭結合至HGF的抗HGF抗體，包括(但不限於)選自Ab1、Ab2、Ab3、Ab4、Ab5、Ab6、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab11、Ab12、Ab13 Ab14、Ab15、Ab16、Ab17、Ab18、Ab19、Ab20、Ab21、Ab23、Ab24、Ab25、Ab26、Ab27及Ab28或較佳地Ab1、Ab2、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab12、Ab14、Ab19、Ab21、Ab23、Ab24、Ab25或Ab28中之一者的抗HGF抗體。在另一實施例中，本發明亦關於經分離之抗HGF抗體或抗體片段，其包含選自Ab1、Ab2、Ab3、Ab4、Ab5、Ab6、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab11、Ab12、Ab13 Ab14、Ab15、Ab16、Ab17、Ab18、Ab19、Ab20、Ab21、Ab23、Ab24、Ab25、Ab26、Ab27及Ab28或較佳地如Ab1、Ab2、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab12、Ab14、Ab19、Ab21、Ab23、

Ab24、Ab25及Ab28中之一者的抗HGF抗體之VH多肽中所含CDR中之一或多者。

[0723]在本發明之一個實施例中，抗人類HGF抗體在可變輕鏈及可變重鏈區中各自包含至少2個互補決定區(CDR)，其與選自由抗HGF抗體組成之群之抗人類HGF抗體中所含之彼等互補決定區相同，該抗HGF抗體選自Ab1、Ab2、Ab3、Ab4、Ab5、Ab6、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab11、Ab12、Ab13、Ab14、Ab15、Ab16、Ab17、Ab18、Ab19、Ab20、Ab21、Ab23、Ab24、Ab25、Ab26、Ab27及Ab28或較佳地Ab1、Ab2、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab12、Ab14、Ab19、Ab21、Ab23、Ab24、Ab25及Ab28中之一者。

[0724]在一較佳實施例中，上文所論述之抗人類HGF抗體在可變輕鏈及可變重鏈區中各自包含至少2個互補決定區(CDR)，其與選自Ab1、Ab2、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab12、Ab14、Ab19、Ab21、Ab23、Ab24、Ab25及Ab28之抗HGF抗體中所含之彼等互補決定區相同。在另一實施例中，上文所論述之抗人類HGF抗體之所有CDR均與選自由抗HGF抗體組成之群之抗人類HGF抗體中所含之CDR相同，該抗HGF抗體選自Ab1、Ab2、Ab3、Ab4、Ab5、Ab6、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab11、Ab12、Ab13、Ab14、Ab15、Ab16、Ab17、Ab18、Ab19、Ab20、Ab21、Ab23、Ab24、Ab25、Ab26、Ab27及Ab28或較佳地如Ab1、Ab2、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab12、Ab14、Ab19、Ab21、Ab23、Ab24、Ab25及Ab28中之一者。在本發明之一較佳實施例中，

上文所論述之抗人類HGF抗體之所有CDR均與Ab1、Ab2、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab12、Ab14、Ab19、Ab21、Ab23、Ab24、Ab25或Ab28或較佳地Ab1、Ab2、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab12、Ab14、Ab19、Ab21、Ab23、Ab24、Ab25及Ab28中之一者中所含CDR相同。

[0725]本發明進一步涵蓋使上文所論述之一或多個抗人類HGF抗體糖基化；其含有已修飾之Fc區從而更改效應功能、半衰期、蛋白分解及/或糖基化；爲人類、人類化單鏈或嵌合的；且爲源自兔(親本)抗人類HGF抗體之人類化抗體。

[0726]本發明進一步涵蓋一或多種抗人類HGF抗體，其中該抗體之可變輕鏈區及可變重鏈區中之構架區(FR)分別爲未修飾或已藉由用親本兔抗體之相應FR殘基取代可變輕鏈或重鏈區中至多2或3個人類FR殘基而經修飾之人類FR，且其中該等人類FR源自人類可變重鏈及輕鏈抗體序列，其選自基於相對於人類生殖系抗體序列庫中所含其他人類生殖系抗體序列而言，與相應兔可變重鏈或輕鏈區具有高同源性程度之人類生殖系抗體序列庫。

[0727]在本發明之一個實施例中，抗人類HGF抗體或片段活體內特異性結合至表現HGF之人類細胞及/或循環可溶性HGF分子，包括在患有與表現HGF之細胞相關之疾病的患者人類細胞上所表現或藉由該等人類細胞所表現之HGF。

[0728]在另一實施例中，該疾病係選自癌症，包括卵巢

癌、乳癌、肺癌(小細胞或非小細胞)、結腸癌、前列腺癌、胰臟癌、腎癌、胃癌、肝癌、頭頸部腫瘤、黑素瘤、肉瘤及兒童或成人之腦瘤(例如神經膠母細胞瘤)；白血病；淋巴瘤；黃斑變性；阿茲海默氏症；及瘧疾感染。在一較佳實施例中，該疾病係選自癌症或黃斑變性。在一尤其較佳實施例中，該疾病爲癌症，諸如卵巢癌、乳癌、肺癌(小細胞或非小細胞)、結腸癌、前列腺癌、胰臟癌、腎癌、胃癌、肝癌、頭頸部腫瘤、黑素瘤、肉瘤及兒童或成人之腦瘤(例如神經膠母細胞瘤)；白血病；淋巴瘤或另外的癌症。

[0729]本發明進一步涵蓋直接或間接連接至可偵測標記或治療劑之抗人類HGF抗體或片段。

[0730]本發明亦涵蓋促成如以上所闡述之抗人類HGF抗體或抗體片段表現之一或多種核酸序列，包括包含酵母或人類偏好密碼子或者由其組成之彼等核酸序列。本發明亦涵蓋包含該或該等核酸序列之載體(包括質體或重組病毒載體)。本發明亦涵蓋表現以上所闡述之抗體中之至少一者的宿主細胞或重組宿主細胞，包括哺乳動物、酵母、細菌及昆蟲細胞。在一較佳實施例中，宿主細胞爲酵母細胞。在另一較佳實施例中，酵母細胞爲二倍體酵母細胞。在一更佳實施例中，酵母細胞畢赤酵母。

[0731]本發明亦涵蓋一種治療方法，其包含向患有與HGF表現細胞相關之疾病或病狀的患者投與治療有效量之至少一種本文所述之抗人類HGF抗體或片段。本發明亦涵蓋該治療方法可涉及投與兩種或兩種以上抗HGF抗體或其

片段且揭示於本文中。若向患者投與一種以上抗體，則該等多種抗體可同步或同時投與，或可交錯投與。可治療之疾病呈現於以上及本文中其他地方所闡述之非限制性清單中。在一較佳實施例中，該疾病係選自癌症或黃斑變性。在一尤其較佳實施例中，該疾病爲癌症。在另一實施例中，該治療進一步包括投與選自化學療法、放射線療法、細胞介素投與或基因療法之另一治療劑或方案。

[0732]在本發明之非限制性實施例中，另一治療劑或方案包括紫杉醇(太平洋紫杉醇)或其衍生物；鉑類化合物，諸如卡鉑或順鉑；蒽環黴素，諸如小紅莓；烷基化劑，諸如環磷醯胺；抗代謝物，諸如5-氟尿嘧啶或依託泊苷。另外，可與本發明抗HGF抗體及片段組合使用其他治療劑，或其中使用HGF拮抗劑之用於治療癌症或其他病狀之其他藥劑或方法爲治療學上有利的。

[0733]舉例而言，其他藥劑可爲輻射、化學療法、另一抗血管生成劑、抗增殖劑。可與本發明抗HGF抗體及片段聯合使用之其他藥劑揭示於下文中。較佳實例包括EGFR抑制劑，諸如核苷類似物；或血小板衍生生長因子受體(PDGFR)、血管內皮生長因子受體(VEGFR)、c-KIT激酶或FMS樣酪胺酸激酶3 (FLT3)之抑制劑。此類EGFR拮抗劑可藉由結合至EGFR且競爭性地阻斷EGF結合或藉由EGF活化(例如抗EGFR mAb西妥昔單抗(cetuximab)及帕尼單抗(panitumumab))或藉由抑制EGFR之酪胺酸激酶活性(例如埃羅替尼及吉非替尼(gefitinib))來起作用。更一般而言，可

藉由本發明之第二藥劑抑制之下游信號傳導路徑包括RAS-RAF-MEK-APK路徑及P13K-AKT路徑。諸多其他信號傳導路徑及其抑制劑已爲熟習細胞生物學技術者所熟知。核苷類似物包括吉西他濱、甲胺喋呤、5-氟尿嘧啶、胞嘧啶阿拉伯糖苷、二十二烷醯基胞嘧啶阿拉伯糖苷、喃氟啶(tegafur)、UFT及其類似物。PDGFR、VEGFR、c-KIT激酶或FLT3之抑制劑包括舒尼替尼(sunitinib)、索拉非尼(sorafenib)、莫替沙尼(motesanib)及其類似物。

[0734]此外，本發明抗HGF抗體及片段可與豪豬抑制劑組合使用，諸如刺蝟因子(HH)信號傳導路徑(特定言之人類中之HH路徑)之抑制劑，例如抑制HH蛋白質經由此路徑刺激細胞之能力的藥劑，亦稱作HH路徑抑制劑或簡言之HH抑制劑。此類藥劑可結合至HH配位體，即音蝟因子(SHH)、印度刺蝟因子(IHH)及沙漠刺蝟因子(DHH)中之一或多者；或結合至其Patched 1 (PTCH1)或Patched 2 (PTCH2)受體；或結合至下游介體，諸如Smoothened (SMOH)或SuFu或Iguana (亦稱爲DZIP1)；或結合至藉由該路徑活化之轉錄因子GLI1、GLI2及GLI3中之一或多者。所有此等刺蝟路徑蛋白爲熟知其序列可自UniProtKB/Swiss-Prot及類似資料庫獲得之人類蛋白。目前因爲一種蛋白質由於個體之間的天然對偶基因變異而在一個物種中具有一種以上已知形式，所以抑制劑可結合至且抑制任何或所有此類已知對偶基因形式，且較佳地結合至且抑制野生型、最常見或首先公開之對偶基因形式。人類SHH、IHH及DHH之例示性序列分別

指定爲UniProtKB/Swiss-Prot寄存編號Q15465、Q14623及O43323。其他人類刺蝟路徑蛋白之例示性序列爲：PTCH1 (Q13635)、PTCH2 (Q9Y6C5)、SMOH (Q99835)、DZIP1 (Q86YF9)、SuFu (Q9UMX1)、Gli1 (P08151)、Gli2 (P10070)、Gli3 (P10071)。該藥劑可爲蛋白質，諸如mAb，較佳爲嵌合、人類化或人類mAb，其結合至HH蛋白或PTCH1 (或PTCH2)中之一或多者；或可爲小分子(亦即具有相對低分子量，最通常低於500或600或1000 kDa之化合物)。例示性小分子第二藥劑爲環巴胺(cyclopamine)、KAAD-環巴胺(3-酮基-N-(胺乙基-胺基己醯基-二氫桂皮醯基)環巴胺)、SANT1-4 (Chen等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2002, 99: 14071-14076)、CUR61414 (Williams等人, PNAS 2003 100: 8 4616-4621)及HhAntag-691 (Romer等人, Cancer Cell. 2004; 6:229-240)；JK814 Lee, ChemBioChem 2007, 8: 1916-1919)。HH拮抗劑之其他實例由WO/2004/020599及Katoh, Cancer Biol Ther. 2005 4:1050-4及美國專利第7,300,929號所描述。

[0735]此外，本發明抗HGF抗體及片段可與PTEN、較佳地爲人類PTEN之促效劑組合使用。如本文所用之「PTEN之促效劑」或「PTEN促效劑」意謂刺激細胞中PTEN表現或刺激PTEN之活性之藥劑，或其可提供PTEN功能中之一或多者，例如調節PI3K/Akt/mTOR路徑。舉例而言，PTEN能夠藉由下調Akt之活性而間接降低mTOR(哺乳動物雷帕黴素靶)之活性。mTOR之抑制劑直接複製PTEN之此特定作

用(降低mTOR活性)，故此類抑制劑在本文中視爲PTEN促效劑。此類PTEN促效劑將在具有突變或缺失PTEN之癌細胞中替換腫瘤抑制劑PTEN之一些但未必所有功能，且因此可使細胞恢復至更正常、較不惡性之表型。用於本發明之較佳PTEN促效劑/mTOR抑制劑包括雷帕黴素(RapamuneTM，西羅莫司(sirolimus)，ATC代碼L04AA10，可購自Wyeth)及其化學類似物，諸如CCI-779 (替西羅莫司(temsirolimus)，藥品解剖學、治療學及化學分類系統(ATC)代碼L01XE09，可購自Wyeth)、RAD-001 (依維莫司(everolimus)，ATC代碼L04AA18，可購自Novartis)及AP-2357 (Granville等人之前引文獻)。諸多PTEN促效劑爲小分子(亦即具有相對低分子量之化合物，最通常低於500或600 kDa，或在諸如雷帕黴素之巨環內酯之情況下爲約1000 kDa)。其他促效劑包括mAb及鋅指蛋白或編碼其之核酸，其經工程改造以結合至PTEN且活化PTEN之轉錄(參見例如WO 00/00388)。其他PTEN促效劑描述於US20070280918中。鑒於蛋白質通常非經腸(例如靜脈內)投與，故小分子可非經腸或經口投與。PTEN及mTOR (亦稱爲FRAP1)爲熟知其序列可自UniProtKB/Swiss-Prot及類似資料庫獲得之人類蛋白。目前因爲一種蛋白質由於個體之間的天然對偶基因變異而在一個物種中具有一種以上已知形式，所以抑制劑可結合至且抑制任何或所有此類已知對偶基因形式，且較佳地結合至且抑制野生型、最常見或首先公開之對偶基因形式。人類PTEN及mTOR (FRAP1)之

例示性序列指定爲UniProtKB/Swiss-Prot寄存編號P60484及P42345。此意欲爲涉及本發明抗HGF抗體及片段與另一活性劑之可能存在之組合療法之例示性且非窮盡性描述。

[0736]本發明進一步涵蓋一種活體內成像方法，其偵測表現HGF之細胞的存在，該方法包含投與診斷有效量之至少一種根據本發明之抗人類HGF抗體，較佳爲Ab1、Ab2、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab12、Ab14、Ab19、Ab21、Ab23、Ab24、Ab25或Ab28。在一個實施例中，該投與進一步包括投與放射性核種或螢光團，其有助於偵測在表現HGF之疾病部位處之抗體。在本發明之另一實施例中，活體內成像方法係用於偵測表現HGF之腫瘤或癌轉移，或表現能夠結合至HGF之HGF-R之腫瘤或癌轉移。在又一實施例中，該活體內成像方法之結果係用於促成設計適當治療方案，包括包含放射線療法、化學療法或其組合之治療方案。

***編碼抗HGF抗體多肽之聚核苷酸***

**抗體Ab1**

[0737]在一個實施例中，本發明進一步關於編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體多肽的聚核苷酸。在本發明之一個實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 1之重鏈序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：

cagtcggtggaggagtccgggggtcgcctggtcacgcctgggacacccctgacact

cacctgcacagtctctggattctccctcagtgcctatgcaatgagctgggtccgccagg

ctccagagaaggggctggagtggatcgcagtcatttatgttattggtgccactgactac

gcgagctgggcgaaaggccgattcaccatctccagaacctcgaccacggtggatctg

agaatccccagtccgacaaccgaggacacggccacctatttctgtgccagagtttatg
attctgtctggaatcactttaacttgtggggcccgggcaccctggtcaccgtctcgagc
gcctccaccaagggcccatcggtcttcccctggcaccctcctccaagagcacctctg
ggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacg
gtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtccta
cagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgg
gcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggac
aagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagca
cctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccc
tcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaag
accctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaaga
caaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcacc
gtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaa
gccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgaga
accacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtca
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggaga
gcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgac
ggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggg
aacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaaga
gcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ ID NO: 11)。

[0738]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 2之可變重鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：
cagtcggtggaggagtccgggggtcgcctggtcacgcctgggacacccctgacact

cacctgcacagtctctggattctccctcagtgcctatgcaatgagctgggtccgccagg
ctccagagaaggggctggagtggatcgcagtcatttatgttattggtgccactgactac
gcgagctgggcgaaaggccgattcaccatctccagaacctcgaccacggtggatctg
agaatccccagtccgacaaccgaggacacggccacctatttctgtgccagagtttatg
attctgtctggaatcactttaacttgtggggcccgggcaccctggtcaccgtctcgagc
(SEQ ID NO: 12)。

[0739]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 10之恆定重鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：

gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctg
gggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacg
gtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtccta
cagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgg
gcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggac
aagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagca
cctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccc
tcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaag
accctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaaga
caaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcacc
gtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaa
gccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgaga
accacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtca
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggaga
gcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgac

ggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggg aacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaaga gcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ ID NO: 20)。

[0740]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 21之輕鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：

gcctatgatatgacccagactccagcctctgtggaggtagctgtgggggcacagtca ccatcaagtgccaggccagtcagagcattagcagttggttagcctggtatcagcagaa accagggcagcctcccaagctcctgatctaccaggcatctaaactggcatctggggtc ccatcgcggttcaaaggcagtggatctgggacagagttcactctcaccatcagcggc gtggagtgtgccgatgctgccacttactattgtcaacaggcttatagtgttagtaatgttg ataatgctttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgtacggtggctgcaccat ctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtg cctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgcc ctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcac ctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaag tctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaa caggggagagtgt (SEQ ID NO: 31)。

[0741]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 22之可變輕鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：

gcctatgatatgacccagactccagcctctgtggaggtagctgtgggggcacagtca ccatcaagtgccaggccagtcagagcattagcagttggttagcctggtatcagcagaa accagggcagcctcccaagctcctgatctaccaggcatctaaactggcatctggggtc

ccatcgcggttcaaaggcagtggatctgggacagagttcactctcaccatcagcggc gtggagtgtgccgatgctgccacttactattgtcaacaggcttatagtgttagtaatgttg ataatgctttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgt (SEQ ID NO: 32)。

[0742]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 30之恆定輕鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：acggtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctgga actgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtg gaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcagg acagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagac tacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgccc gtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt (SEQ ID NO: 40)。

[0743]在本發明之又一實施例中，編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 14、SEQ ID NO: 16及SEQ ID NO: 18之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於編碼SEQ ID NO: 1之重鏈序列或SEQ ID NO: 2之可變重鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)的聚核苷酸；及/或SEQ ID NO: 34、SEQ ID NO: 36及SEQ ID NO: 38之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於SEQ ID NO: 21之輕鏈序列或SEQ ID NO: 22之可變輕鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)；或此等聚核苷酸序列之組合。在本發明之另一實施例中，編碼本發明之抗體或其片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：編碼以上所

闡述之CDR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的聚核苷酸的組合，包含所有該等聚核苷酸。

[0744]在本發明之又一實施例中，編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 13、SEQ ID NO: 15、SEQ ID NO: 17及SEQ ID NO: 19之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於編碼SEQ ID NO: 1之重鏈序列或SEQ ID NO: 2之可變重鏈序列之構架區(FR或恆定區)的聚核苷酸；及/或SEQ ID NO: 33、SEQ ID NO: 35、SEQ ID NO: 37及SEQ ID NO: 39之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於SEQ ID NO: 21之輕鏈序列或SEQ ID NO: 22之可變輕鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或此等聚核苷酸序列之組合。在本發明之另一實施例中，編碼本發明之抗體或其片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：編碼以上所闡述之FR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的聚核苷酸的組合，包含所有該等聚核苷酸。

[0745]本發明亦涵蓋包含編碼本文所述之抗體片段之聚核苷酸序列中之一或多者的聚核苷酸序列。在本發明之一個實施例中，編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體片段之聚核苷酸包含以下編碼抗體片段之聚核苷酸中之一者、兩者、三者或三者以上(包括所有)或者由其組成：編碼SEQ ID NO: 1之重鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 11；編碼SEQ ID NO: 2之可變重鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 12；編碼

SEQ ID NO: 21之輕鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 31；編碼SEQ ID NO: 22之可變輕鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 32；編碼SEQ ID NO: 1之重鏈序列或SEQ ID NO: 2之可變重鏈序列之互補決定區(SEQ ID NO: 14、SEQ ID NO: 16及SEQ ID NO: 18)的聚核苷酸；編碼SEQ ID NO: 21之輕鏈序列或SEQ ID NO: 22之可變輕鏈序列之互補決定區(SEQ ID NO: 34、SEQ ID NO: 36及SEQ ID NO: 38)的聚核苷酸；編碼SEQ ID NO: 1之重鏈序列或SEQ ID NO: 2之可變重鏈序列之構架區(SEQ ID NO: 13、SEQ ID NO: 15、SEQ ID NO: 17及SEQ ID NO: 19)的聚核苷酸；及編碼SEQ ID NO: 21之輕鏈序列或SEQ ID NO: 22之可變輕鏈序列之構架區(SEQ ID NO: 33、SEQ ID NO: 35、SEQ ID NO: 37及SEQ ID NO: 39)的聚核苷酸。

[0746]在本發明之一較佳實施例中，本發明之聚核苷酸包含具有針對HGF之結合特異性的編碼Fab (抗原結合片段)片段之聚核苷酸或者由其組成。關於抗體Ab1，編碼全長Ab1抗體之聚核苷酸包含以下或者由其組成：編碼SEQ ID NO: 1之重鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 11及編碼SEQ ID NO: 21之輕鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 31。

[0747]本發明之另一實施例涵蓋將此等聚核苷酸併入表現載體中用於在諸如CHO、NSO、HEK-293之哺乳動物細胞中或在真菌、昆蟲或微生物系統(諸如酵母細胞，諸如酵母畢赤酵母)中表現。適合之畢赤酵母種包括(但不限於)巴斯德畢赤酵母。在本文(下文)所述之本發明之一個實施例

中，Fab片段可藉由在全長聚核苷酸於適合宿主中表現之後酶消化(例如番木瓜蛋白酶)Ab1而產生。在本發明之另一實施例中，諸如Ab1或其Fab片段之抗HGF抗體可經由Ab1聚核苷酸在諸如CHO、NSO或HEK 293細胞之哺乳動物細胞、真菌、昆蟲或微生物系統(諸如酵母細胞(例如二倍體酵母，諸如二倍體畢赤酵母)及其他酵母菌株)中表現而產生。適合之畢赤酵母種包括(但不限於)巴斯德畢赤酵母。

**抗體Ab2**

[0748]在一個實施例中，本發明進一步關於編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體多肽的聚核苷酸。在本發明之一個實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 41之重鏈序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：

gaggtgcagctggtggagtctgggggaggcttggtccagcctgggggtccctgag

actctcctgtgcagcctctggattcaccgtcagtgcctatgcaatgagctgggtccgtc

aggctccagggaaggggctggagtgggtcgcagtcatctatgttattggtgccactga

ctacgcgagcagtgcgaaaggccgattcaccatctccagagacaattccaagaacac

cctgtatcttcaaatgaacagcctgagagctgaggacactgctgtgtattactgtgctag

agtttatgattctgtctggaatcacttcaacttgtggggccaagggaccctcgtcaccgt

ctcgagcgcctccaccaagggcccatcggtcttcccctggcaccctcctccaagag

cacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaacc

ggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccgg

ctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagc

agcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaag

gtggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcc

cagcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaagga
caccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagcca
cgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgc
caagacaaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcc
tcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctcca
acaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccc
cgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaacca
ggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgg
gagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactc
cgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagca
ggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcag
aagagcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ ID NO: 51)。

[0749]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 42之可變重鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：
gaggtgcagctggtggagtctgggggaggcttggtccagcctgggggtccctgag
actctcctgtgcagcctctggattcaccgtcagtgcctatgcaatgagctgggtccgtc
aggctccagggaaggggctggagtgggtcgcagtcatctatgttattggtgccactga
ctacgcgagcagtgcgaaaggccgattcaccatctccagagacaattccaagaacac
cctgtatcttcaaatgaacagcctgagagctgaggacactgctgtgtattactgtgctag
agtttatgattctgtctggaatcacttcaacttgtggggccaagggaccctcgtcaccgt
ctcgagc (SEQ ID NO: 52)。

[0750]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 50之恆定重鏈多肽序列的以下聚核苷

酸序列或者由其組成：

gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctg

ggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacg

gtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtccta

cagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgg

gcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggac

aagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagca

cctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccc

tcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaag

accctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaaga

caaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcacc

gtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaa

gccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgaga

accacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtca

gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggaga

gcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgac

ggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggg

aacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaaga

gcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ ID NO: 60)。

[0751]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 61之輕鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：

gacatccagatgacccagtctccttccaccctgtctgcatctgtaggagacagagtcac

catcacttgccaggccagtcagagcattagcagttggttagcctggtatcagcagaaa

ccaggaaaagcccctaagctcctgatctatcaggcatctaaactggcatctggagtcc
catcaaggttcagcggcagtggatctggaacagaattcactctcaccatcagcagcct
gcagcctgatgattttgcaacttattactgccaacaggcttatagtgttagtaatgttgata
atgctttcggcggaggaaccaaggtggaaatcaaacgtacggtagcggccccatctg
tcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcct
gctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctc
caatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcaccta
cagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtct
acgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaaca
ggggagagtgt (SEQ ID NO: 71)。

[0752]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 62之可變輕鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：
gacatccagatgacccagtctccttccaccctgtctgcatctgtaggagacagagtcac
catcacttgccaggccagtcagagcattagcagttggttagcctggtatcagcagaaa
ccaggaaaagcccctaagctcctgatctatcaggcatctaaactggcatctggagtcc
catcaaggttcagcggcagtggatctggaacagaattcactctcaccatcagcagcct
gcagcctgatgattttgcaacttattactgccaacaggcttatagtgttagtaatgttgata
atgctttcggcggaggaaccaaggtggaaatcaaacgt (SEQ ID NO: 72)。

[0753]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 70之恆定輕鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：
acggtagcggccccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctgg
aactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagt

ggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcag gacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcag actacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgc ccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt (SEQ ID NO: 80)。

[0754]在本發明之又一實施例中，編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 54、SEQ ID NO: 56及SEQ ID NO: 58之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於編碼SEQ ID NO: 41之重鏈序列或SEQ ID NO: 42之可變重鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)的聚核苷酸；及/或SEQ ID NO: 74、SEQ ID NO: 76及SEQ ID NO: 78之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於SEQ ID NO: 61之輕鏈序列或SEQ ID NO: 62之可變輕鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)；或此等聚核苷酸序列之組合。在本發明之另一實施例中，編碼本發明之抗體或其片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：編碼以上所闡述之CDR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的聚核苷酸的組合，包含所有該等聚核苷酸。

[0755]在本發明之又一實施例中，編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 53、SEQ ID NO: 55、SEQ ID NO: 57及SEQ ID NO: 59之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於編碼SEQ ID NO: 41之重鏈序列或SEQ ID NO: 42之可變重鏈序列之構架區(FR或恆定區)的聚核苷酸；及/或SEQ ID NO: 73、

SEQ ID NO: 75、SEQ ID NO: 77及SEQ ID NO: 79之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於SEQ ID NO: 61之輕鏈序列或SEQ ID NO: 62之可變輕鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或此等聚核苷酸序列之組合。在本發明之另一實施例中，編碼本發明之抗體或其片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：編碼以上所闡述之FR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的聚核苷酸的組合，包含所有該等聚核苷酸。

[0756]本發明亦涵蓋包含編碼本文所述之抗體片段之聚核苷酸序列中之一或多者的聚核苷酸序列。在本發明之一個實施例中，編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體片段之聚核苷酸，其包含以下編碼抗體片段之聚核苷酸中之一者、兩者、三者或三者以上(包括所有)或者由其組成：編碼SEQ ID NO: 41之重鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 51；編碼SEQ ID NO: 42之可變重鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 52；編碼SEQ ID NO: 61之輕鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 71；編碼SEQ ID NO: 62之可變輕鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 72；編碼SEQ ID NO: 41之重鏈序列或SEQ ID NO: 42之可變重鏈序列之互補決定區(SEQ ID NO: 54、SEQ ID NO: 56及SEQ ID NO: 58)的聚核苷酸；編碼SEQ ID NO: 61之輕鏈序列或SEQ ID NO: 62之可變輕鏈序列之互補決定區(SEQ ID NO: 74、SEQ ID NO: 76及SEQ ID NO: 78)的聚核苷酸；編碼SEQ ID NO: 41之重鏈序列或SEQ ID NO: 42之可變重鏈序列之構架區(SEQ ID NO: 53、SEQ ID NO: 55、

SEQ ID NO: 57及SEQ ID NO: 59)的聚核苷酸；及編碼SEQ ID NO: 61之輕鏈序列或SEQ ID NO: 62之可變輕鏈序列之構架區(SEQ ID NO: 73、SEQ ID NO: 75、SEQ ID NO: 77及SEQ ID NO: 79)的聚核苷酸。

[0757]在本發明之一較佳實施例中，本發明之聚核苷酸包含具有針對HGF之結合特異性的編碼Fab (抗原結合片段)片段之聚核苷酸或者由其組成。關於抗體Ab2，編碼全長Ab2抗體之聚核苷酸包含以下或者由其組成：編碼SEQ ID NO: 41之重鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 51及編碼SEQ ID NO: 61之輕鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 71。

[0758]本發明之另一實施例涵蓋將此等聚核苷酸併入表現載體中用於在諸如CHO、NSO、HEK-293之哺乳動物細胞中或在真菌、昆蟲或微生物系統(諸如酵母細胞，諸如酵母畢赤酵母)中表現。適合之畢赤酵母種包括(但不限於)巴斯德畢赤酵母。在本文(下文)所述之本發明之一個實施例中，Fab片段可藉由在全長聚核苷酸於適合宿主中表現之後酶消化(例如番木瓜蛋白酶)Ab2而產生。在本發明之另一實施例中，諸如Ab2或其Fab片段之抗HGF抗體可經由Ab2聚核苷酸在諸如CHO、NSO或HEK 293細胞之哺乳動物細胞、真菌、昆蟲或微生物系統(諸如酵母細胞(例如二倍體酵母，諸如二倍體畢赤酵母)及其他酵母菌株)中表現而產生。適合之畢赤酵母種包括(但不限於)巴斯德畢赤酵母。

**抗體Ab3**

[0759]在一個實施例中，本發明進一步關於編碼具有針

對HGF之結合特異性之抗體多肽的聚核苷酸。在本發明之一個實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 81之重鏈序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：

cagtcggtggaggagtccgggggtcgcctggtcacgcctgggacacccttgacactc

acctgcacagtctctggactcaccattagtagctactacatgagctgggtccgccagg

ctccagggaaggggctggaatggatcggaaccattaatcctggtgctaacacatactt

cgcgagctgggcaaaaggccgattcaccatctccagaacctcgaccacggtggatct

gaaaatcaccagtccgacaaccgaggacacggccacatatttctgtgccagagaggg

ggatagtaatgactggggtgtctttgacttgtggggccagggcaccctggtcaccgtct

cgagcgcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagca

cctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccgg

tgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctg

tcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcag

cttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggt

ggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgccc

agcacctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggac

accctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccac

gaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgcc

aagacaaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcct

caccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaa

caaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagcccc

gagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccag

gtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg

agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactcc

gacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcag
gggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcaga
agagcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ ID NO: 91)。

[0760]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 82之可變重鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：
cagtcggtggaggagtccgggggtcgcctggtcacgcctgggacacccttgacactc
acctgcacagtctctggactcaccattagtagctactacatgagctgggtccgccagg
ctccagggaaggggctggaatggatcggaaccattaatcctggtgctaacacatactt
cgcgagctgggcaaaaggccgattcaccatctccagaacctcgaccacggtggatct
gaaaatcaccagtccgacaaccgaggacacggccacatatttctgtgccagagaggg
ggatagtaatgactggggtgtctttgacttgtggggccagggcaccctggtcaccgtct
cgagc (SEQ ID NO: 92)。

[0761]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 90之恆定重鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：
gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctg
ggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacg
gtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtccta
cagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgg
gcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggac
aagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagca
cctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccc
tcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaag

accctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaaga
caaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcacc
gtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaa
gccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgaga
accacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtca
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggaga
gcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgac
ggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggg
aacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaaga
gcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ ID NO: 100)。

[0762]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 101之輕鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：

gcctatgatatgacccagactccagcctctgtagagatagctgtgggaggcacagtca
ccatcaggtgccaggccagtgaggacattgaaagctatttagcctggtatcagcagaa
accagggcagcctcccaaactcctgatctacagggcatccgatctggcatctggggtc
tcatcgcggttcaaaggcagtggatctgggacagactacactctcaccatcagcggcg
tggagtgtgacgatgctgccacttactactgtcaacagggttatactatcgataatgttg
ataatactttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgtacggtagcggccccat
ctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtg
cctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgcc
ctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcac
ctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaag
tctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaa

caggggagagtgt (SEQ ID NO: 111)。

[0763]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 102之可變輕鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：gcctatgatatgacccagactccagcctctgtagagatagctgtgggaggcacagtcaccatcaggtgccaggccagtgaggacattgaaagctatttagcctggtatcagcagaaaccagggcagcctcccaaactcctgatctacagggcatccgatctggcatctggggtctcatcgcggttcaaaggcagtggatctgggacagactacactctcaccatcagcggcgtggagtgtgacgatgctgccacttactactgtcaacagggttatactatcgataatgttgataatactttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgt (SEQ ID NO: 112)。

[0764]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 110之恆定輕鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：acggtagcggccccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt (SEQ ID NO: 120)。

[0765]在本發明之又一實施例中，編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 94、SEQ ID NO: 96及SEQ ID NO: 98之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於編碼SEQ ID NO: 81之

重鏈序列或SEQ ID NO: 82之可變重鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)的聚核苷酸；及/或SEQ ID NO: 114、SEQ ID NO: 116及SEQ ID NO: 118之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於SEQ ID NO: 101之輕鏈序列或SEQ ID NO: 102之可變輕鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)；或此等聚核苷酸序列之組合。在本發明之另一實施例中，編碼本發明之抗體或其片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：編碼以上所闡述之CDR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的聚核苷酸的組合，包含所有該等聚核苷酸。

[0766]在本發明之又一實施例中，編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 93、SEQ ID NO: 95、SEQ ID NO: 97及SEQ ID NO: 99之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於編碼SEQ ID NO: 81之重鏈序列或SEQ ID NO: 82之可變重鏈序列之構架區(FR或恆定區)的聚核苷酸；及/或SEQ ID NO: 113、SEQ ID NO: 115、SEQ ID NO: 117及SEQ ID NO: 119之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於SEQ ID NO: 101之輕鏈序列或SEQ ID NO: 102之可變輕鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或此等聚核苷酸序列之組合。在本發明之另一實施例中，編碼本發明之抗體或其片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：編碼以上所闡述之FR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的聚核苷酸的組合，包含所有該等聚核苷酸。

[0767]本發明亦涵蓋包含編碼本文所述之抗體片段之聚核苷酸序列中之一或多者的聚核苷酸序列。在本發明之一個實施例中，編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體片段之聚核苷酸包含以下編碼抗體片段之聚核苷酸中之一者、兩者、三者或三者以上(包括所有)或者由其組成：編碼SEQ ID NO: 81之重鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 91；編碼SEQ ID NO: 82之可變重鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 92；編碼SEQ ID NO: 101之輕鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 111；編碼SEQ ID NO: 102之可變輕鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 112；編碼SEQ ID NO: 81之重鏈序列或SEQ ID NO: 82之可變重鏈序列之互補決定區(SEQ ID NO: 94、SEQ ID NO: 96及SEQ ID NO: 98)的聚核苷酸；編碼SEQ ID NO: 101之輕鏈序列或SEQ ID NO: 102之可變輕鏈序列之互補決定區(SEQ ID NO: 114、SEQ ID NO: 116及SEQ ID NO: 118)的聚核苷酸；編碼SEQ ID NO: 81之重鏈序列或SEQ ID NO: 82之可變重鏈序列之構架區(SEQ ID NO: 93、SEQ ID NO: 95、SEQ ID NO: 97及SEQ ID NO: 99)的聚核苷酸；及編碼SEQ ID NO: 101之輕鏈序列或SEQ ID NO: 102之可變輕鏈序列之構架區(SEQ ID NO: 113、SEQ ID NO: 115、SEQ ID NO: 117及SEQ ID NO: 119)的聚核苷酸。

[0768]在本發明之一較佳實施例中，本發明之聚核苷酸包含具有針對HGF之結合特異性的編碼Fab (抗原結合片段)片段之聚核苷酸或者由其組成。關於抗體Ab3，編碼全長Ab3抗體之聚核苷酸包含以下或者由其組成：編碼SEQ ID

NO: 81之重鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 91及編碼SEQ ID NO: 101之輕鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 111。

[0769]本發明之另一實施例涵蓋將此等聚核苷酸併入表現載體中用於在諸如CHO、NSO、HEK-293之哺乳動物細胞中或在真菌、昆蟲或微生物系統(諸如酵母細胞，諸如酵母畢赤酵母)中表現。適合之畢赤酵母種包括(但不限於)巴斯德畢赤酵母。在本文(下文)所述之本發明之一個實施例中，Fab片段可藉由在全長聚核苷酸於適合宿主中表現之後酶消化(例如番木瓜蛋白酶)Ab3而產生。在本發明之另一實施例中，諸如Ab3或其Fab片段之抗HGF抗體可經由Ab3聚核苷酸在諸如CHO、NSO或HEK 293細胞之哺乳動物細胞、真菌、昆蟲或微生物系統(諸如酵母細胞(例如二倍體酵母，諸如二倍體畢赤酵母)及其他酵母菌株)中表現而產生。適合之畢赤酵母種包括(但不限於)巴斯德畢赤酵母。

**抗體Ab4**

[0770]在一個實施例中，本發明進一步關於編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體多肽的聚核苷酸。在本發明之一個實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 121之重鏈序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：

cagtcgctggaggagtctgggggacgcttggtccagcctgggacacccctgacactc
tcctgtacagcctctggactcaccattagtagctactacatgagctgggtccgtcaggc
tccagggaaggggctggagtgggtcggaaccatcaatcctggtgctaacacatacttc
gcgagctctgcaaaaggccgattcaccatctccagatcctcgaccaccctggatctta
agatgaccagcccgacagctgaggacactgctacatattactgtgctagagaggggg

atagtaatgactggggtgtctttgacttgtggggccaagggaccctcgtcaccgtctcg
agcgcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacc
tctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtg
acggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtc
ctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagctt
gggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtgg
acaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccag
cacctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaaggacac
cctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacga
agaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaa
gacaaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctca
ccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaaca
aagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccga
gaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggt
cagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggga
gagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccg
acggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagg
ggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaa
gagcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ ID NO: 131)。

[0771]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 122之可變重鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：

cagtcgctggaggagtctgggggacgcttggtccagcctgggacacccctgacactc
tcctgtacagcctctggactcaccattagtagctactacatgagctgggtccgtcaggc

tccagggaaggggctggagtgggtcggaaccatcaatcctggtgctaacacatacttc
gcgagctctgcaaaaggccgattcaccatctccagatcctcgaccaccctggatctta
agatgaccagcccgacagctgaggacactgctacatattactgtgctagagaggggg
atagtaatgactggggtgtctttgacttgtggggccaagggaccctcgtcaccgtctcg
agc (SEQ ID NO: 132)。

[0772]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 130之恆定重鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：
gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctg
gggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacg
gtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtccta
cagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgg
gcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggac
aagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagca
cctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccc
tcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaag
accctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaaga
caaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcacc
gtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaa
gccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgaga
accacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtca
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggaga
gcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgac
ggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggg

aacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaaga gcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ ID NO: 140)。

[0773]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 141之輕鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：

gcctatgatatgacccagtctccagcctccgtggaggcagccgtaggaggcacagtc accatcaggtgtcaggccagtgaggacattgaaagctacttagcctggtatcagcaga aaccagggcagcctcctaagctcctgatctatagggcatccgatctggcatctggggt ctcatcaaggttcaaaggcagtggatctgggacagattacactctcaccatcagcggc ctggagcctgaagatgctgcaacttactattgtcaacagggttatactatcgataatgtt gacaatactttcggcggaggaaccaaggtggaaatcaaacgtacggtagcggcccc atctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgt gcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgc cctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagca cctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaa gtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttc aacaggggagagtgt (SEQ ID NO: 151)。

[0774]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 142之可變輕鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：

gcctatgatatgacccagtctccagcctccgtggaggcagccgtaggaggcacagtc accatcaggtgtcaggccagtgaggacattgaaagctacttagcctggtatcagcaga aaccagggcagcctcctaagctcctgatctatagggcatccgatctggcatctggggt ctcatcaaggttcaaaggcagtggatctgggacagattacactctcaccatcagcggc

ctggagcctgaagatgctgcaacttactattgtcaacagggttatactatcgataatgtt gacaatactttcggcggaggaaccaaggtggaaatcaaacgt (SEQ ID NO: 152)。

[0775]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 150之恆定輕鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：acggtagcggccccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctgg aactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagt ggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcag gacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcag actacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgc ccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt (SEQ ID NO: 160)。

[0776]在本發明之又一實施例中，編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 134、SEQ ID NO: 136及SEQ ID NO: 138之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於編碼SEQ ID NO: 121之重鏈序列或SEQ ID NO: 122之可變重鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)的聚核苷酸；及/或SEQ ID NO: 154、SEQ ID NO: 156及SEQ ID NO: 158之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於SEQ ID NO: 141之輕鏈序列或SEQ ID NO: 142之可變輕鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)；或此等聚核苷酸序列之組合。在本發明之另一實施例中，編碼本發明之抗體或其片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：編碼以上所闡述之CDR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重

鏈及輕鏈序列中之一或多者的聚核苷酸的組合，包含所有該等聚核苷酸。

[0777]在本發明之又一實施例中，編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 133、SEQ ID NO: 135、SEQ ID NO: 137及SEQ ID NO: 139之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於編碼SEQ ID NO: 121之重鏈序列或SEQ ID NO: 122之可變重鏈序列之構架區(FR或恆定區)的聚核苷酸；及/或SEQ ID NO: 153、SEQ ID NO: 155、SEQ ID NO: 157及SEQ ID NO: 159之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於SEQ ID NO: 141之輕鏈序列或SEQ ID NO: 142之可變輕鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或此等聚核苷酸序列之組合。在本發明之另一實施例中，編碼本發明之抗體或其片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：編碼以上所闡述之FR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的聚核苷酸的組合，包含所有該等聚核苷酸。

[0778]本發明亦涵蓋包含編碼本文所述之抗體片段之聚核苷酸序列中之一或多者的聚核苷酸序列。在本發明之一個實施例中，編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體片段之聚核苷酸包含以下編碼抗體片段之聚核苷酸中之一者、兩者、三者或三者以上(包括所有)或者由其組成：編碼SEQ ID NO: 121之重鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 131；編碼SEQ ID NO: 122之可變重鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 132；編碼SEQ ID NO: 141之輕鏈序列之聚核苷酸SEQ ID

NO: 151；編碼SEQ ID NO: 142之可變輕鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 152；編碼SEQ ID NO: 121之重鏈序列或SEQ ID NO: 122之可變重鏈序列之互補決定區(SEQ ID NO: 134、SEQ ID NO: 136及SEQ ID NO: 138)的聚核苷酸；編碼SEQ ID NO: 141之輕鏈序列或SEQ ID NO: 142之可變輕鏈序列之互補決定區(SEQ ID NO: 154、SEQ ID NO: 156及SEQ ID NO: 158)的聚核苷酸；編碼SEQ ID NO: 121之重鏈序列或SEQ ID NO: 122之可變重鏈序列之構架區(SEQ ID NO: 133、SEQ ID NO: 135、SEQ ID NO: 137及SEQ ID NO: 139)的聚核苷酸；及編碼SEQ ID NO: 141之輕鏈序列或SEQ ID NO: 142之可變輕鏈序列之構架區(SEQ ID NO: 153、SEQ ID NO: 155、SEQ ID NO: 157及SEQ ID NO: 159)的聚核苷酸。

[0779]在本發明之一較佳實施例中，本發明之聚核苷酸包含具有針對HGF之結合特異性的編碼Fab (抗原結合片段)片段之聚核苷酸或者由其組成。關於抗體Ab4，編碼全長Ab4抗體之聚核苷酸包含以下或者由其組成：編碼SEQ ID NO: 121之重鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 131及編碼SEQ ID NO: 141之輕鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 151。

[0780]本發明之另一實施例涵蓋將此等聚核苷酸併入表現載體中用於在諸如CHO、NSO、HEK-293之哺乳動物細胞中或在真菌、昆蟲或微生物系統(諸如酵母細胞，諸如酵母畢赤酵母)中表現。適合之畢赤酵母種包括(但不限於)巴斯德畢赤酵母。在本文(下文)所述之本發明之一個實施例中，Fab片段可藉由在全長聚核苷酸於適合宿主中表現之後

酶消化(例如番木瓜蛋白酶)Ab4而產生。在本發明之另一實施例中，諸如Ab4或其Fab片段之抗HGF抗體可經由Ab4聚核苷酸在諸如CHO、NSO或HEK 293細胞之哺乳動物細胞、真菌、昆蟲或微生物系統(諸如酵母細胞(例如二倍體酵母，諸如二倍體畢赤酵母)及其他酵母菌株)中表現而產生。適合之畢赤酵母種包括(但不限於)巴斯德畢赤酵母。

**抗體Ab5**

[0781]在一個實施例中，本發明進一步關於編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體多肽的聚核苷酸。在本發明之一個實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 161之重鏈序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：

cagtcgctggaggagtccgggggtcgcctggtcacgcctgggacacccctgacact

cacctgcacagtctctggattctccctcaataattatgcagtgggctgggtccgccagg

ctccagggaaggggctggaatggatcggaatcatttaccttagtggtaacacagacta

cgcgaactgggcgaaaggccgattcaccatctccaaaacctcgaccacggtggatct

gaaaatcaccagtccgacaaccgaggacacggccacctatttctgtgccaggaaattt

gatacgggatatgacatctggggcccaggcaccctcgtcaccgtctcgagcgcctcc

accaagggcccatcggtcttcccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggc

acagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcg

tggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcct

caggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcaccc

agacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaga

gttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaac

tcctgggggggaccgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaaggacaccctcatgat

ctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctga
ggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagcc
gcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgca
ccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctccc
agcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacag
gtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgac
ctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgg
gcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctcctt
cttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtctt
ctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctcc
ctgtctccgggtaaa (SEQ ID NO: 171)。

[0782]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 162之可變重鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：

cagtcgctggaggagtccgggggtcgcctggtcacgcctgggacacccctgacact
cacctgcacagtctctggattctccctcaataattatgcagtgggctgggtccgccagg
ctccagggaaggggctggaatggatcggaatcatttaccttagtggtaacacagacta
cgcgaactgggcgaaaggccgattcaccatctccaaaacctcgaccacggtggatct
gaaaatcaccagtccgacaaccgaggacacggccacctatttctgtgccaggaaattt
gatacgggatatgacatctggggcccaggcaccctcgtcaccgtctcgagc (SEQ ID NO: 172)。

[0783]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 170之恆定重鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：

gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctg

ggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacg

gtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtccta

cagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgg

gcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggac

aagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagca

cctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccc

tcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaag

accctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaaga

caaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcacc

gtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaa

gccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgaga

accacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtca

gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggaga

gcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgac

ggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggg

aacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaaga

gcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ ID NO: 180)。

[0784]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 181之輕鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：

gcctatgatatgacccagactccagcctctatggaggtagctgtgggaggcacagtca

ccatcaagtgccaggccagtcagagcattagtacctacttagcctggtatcagcagaa

accagggcagcctcccaagctcctgatctatgatgcatccgatctggcatctggggtct

catcgcggttcaaaggcagtggatctgggacacagttcactctcaccatcagcggcgt ggagtgtgacgatgctgccacttactactgtcaacaggattggagtgatagtaatgttg ataatgctttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgtacggtagcggccccat ctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtg cctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgcc ctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcac ctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaag tctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaa caggggagagtgt (SEQ ID NO: 191)。

[0785]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 182之可變輕鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：gcctatgatatgacccagactccagcctctatggaggtagctgtgggaggcacagtca ccatcaagtgccaggccagtcagagcattagtacctacttagcctggtatcagcagaa accagggcagcctcccaagctcctgatctatgatgcatccgatctggcatctggggtct catcgcggttcaaaggcagtggatctgggacacagttcactctcaccatcagcggcgt ggagtgtgacgatgctgccacttactactgtcaacaggattggagtgatagtaatgttg ataatgctttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgt (SEQ ID NO: 192)。

[0786]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 190之恆定輕鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：acggtagcggccccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctgg aactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagt

ggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcag gacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcag actacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgc ccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt (SEQ ID NO: 200)。

[0787]在本發明之又一實施例中，編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 174、SEQ ID NO: 176及SEQ ID NO: 178之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於編碼SEQ ID NO: 161之重鏈序列或SEQ ID NO: 162之可變重鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)的聚核苷酸；及/或SEQ ID NO: 194、SEQ ID NO: 196及SEQ ID NO: 198之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於SEQ ID NO: 181之輕鏈序列或SEQ ID NO: 182之可變輕鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)；或此等聚核苷酸序列之組合。在本發明之另一實施例中，編碼本發明之抗體或其片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：編碼以上所闡述之CDR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的聚核苷酸的組合，包含所有該等聚核苷酸。

[0788]在本發明之又一實施例中，編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 173、SEQ ID NO: 175、SEQ ID NO: 177及SEQ ID NO: 179之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於編碼SEQ ID NO: 161之重鏈序列或SEQ ID NO: 162之可變重鏈序列之構架區(FR或恆定區)的聚核苷酸；及/或SEQ

ID NO: 193、SEQ ID NO: 195、SEQ ID NO: 197及SEQ ID NO: 199之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於SEQ ID NO: 181之輕鏈序列或SEQ ID NO: 182之可變輕鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或此等聚核苷酸序列之組合。在本發明之另一實施例中，編碼本發明之抗體或其片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：編碼以上所闡述之FR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的聚核苷酸的組合，包含所有該等聚核苷酸。

[0789]本發明亦涵蓋包含編碼本文所述之抗體片段之聚核苷酸序列中之一或多者的聚核苷酸序列。在本發明之一個實施例中，編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體片段之聚核苷酸包含以下編碼抗體片段之聚核苷酸中之一者、兩者、三者或三者以上(包括所有)或者由其組成：編碼SEQ ID NO: 161之重鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 171；編碼SEQ ID NO: 162之可變重鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 172；編碼SEQ ID NO: 181之輕鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 191；編碼SEQ ID NO: 182之可變輕鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 192；編碼SEQ ID NO: 161之重鏈序列或SEQ ID NO: 162之可變重鏈序列之互補決定區(SEQ ID NO: 174、SEQ ID NO: 176及SEQ ID NO: 178)的聚核苷酸；編碼SEQ ID NO: 181之輕鏈序列或SEQ ID NO: 182之可變輕鏈序列之互補決定區(SEQ ID NO: 194、SEQ ID NO: 196及SEQ ID NO: 198)的聚核苷酸；編碼SEQ ID NO: 161之重鏈序列或SEQ ID NO: 162之可變重鏈序列之構架區(SEQ ID NO: 173、

SEQ ID NO: 175、SEQ ID NO: 177及SEQ ID NO: 179)的聚核苷酸；及編碼SEQ ID NO: 181之輕鏈序列或SEQ ID NO: 182之可變輕鏈序列之構架區(SEQ ID NO: 193、SEQ ID NO: 195、SEQ ID NO: 197及SEQ ID NO: 199)的聚核苷酸。

[0790]在本發明之一較佳實施例中，本發明之聚核苷酸包含具有針對HGF之結合特異性的編碼Fab (抗原結合片段)片段之聚核苷酸或者由其組成。關於抗體Ab5，編碼全長Ab5抗體之聚核苷酸包含以下或者由其組成：編碼SEQ ID NO: 161之重鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 171及編碼SEQ ID NO: 181之輕鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 191。

[0791]本發明之另一實施例涵蓋將此等聚核苷酸併入表現載體中用於在諸如CHO、NSO、HEK-293之哺乳動物細胞中或在真菌、昆蟲或微生物系統(諸如酵母細胞，諸如酵母畢赤酵母)中表現。適合之畢赤酵母種包括(但不限於)巴斯德畢赤酵母。在本文(下文)所述之本發明之一個實施例中，Fab片段可藉由在全長聚核苷酸於適合宿主中表現之後酶消化(例如番木瓜蛋白酶)Ab5而產生。在本發明之另一實施例中，諸如Ab5或其Fab片段之抗HGF抗體可經由Ab5聚核苷酸在諸如CHO、NSO或HEK 293細胞之哺乳動物細胞、真菌、昆蟲或微生物系統(諸如酵母細胞(例如二倍體酵母，諸如二倍體畢赤酵母)及其他酵母菌株)中表現而產生。適合之畢赤酵母種包括(但不限於)巴斯德畢赤酵母。

**抗體Ab6**

[0792]在一個實施例中，本發明進一步關於編碼具有針

對HGF之結合特異性之抗體多肽的聚核苷酸。在本發明之一個實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 201之重鏈序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：

cagtcggtggaggagtccgggggtcgcctggtcatgcctgggacacccctgacactc

acctgcaccgtctctggattctccctcagtagcaatgcaataagctgggtccgccagg

ctccagagaaggggctggaatggatcggagtcatttatgttattggtgtcactgactac

gcgagctgggcgcaaggccgattcaccatctccaaaacctcgaccacggtggatctg

aaaatccccagtccgacaaccgaggacacggccacctatttctgtgccagagtttatg

attctggctggaatcactttaacttgtggggcccgggcaccctcgtcaccgtctcgagc

gcctccaccaagggcccatcggtcttcccccctggcaccctcctccaagagcacctctg

ggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacg

gtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctа

cagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgg

gcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggac

aagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagca

cctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccccaaaacccaaggacaccc

tcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaag

accctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaaga

caaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcacc

gtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaa

gccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgaga

accacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtca

gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggaga

gcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgac

ggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggg
aacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaaga
gcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ ID NO: 211)。

[0793]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 202之可變重鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：
cagtcggtggaggagtccgggggtcgcctggtcatgcctgggacacccctgacactc
acctgcaccgtctctggattctccctcagtagcaatgcaataagctgggtccgccagg
ctccagagaaggggctggaatggatcggagtcatttatgttattggtgtcactgactac
gcgagctgggcgcaaggccgattcaccatctccaaaacctcgaccacggtggatctg
aaaatccccagtccgacaaccgaggacacggccacctatttctgtgccagagtttatg
attctggctggaatcactttaacttgtggggcccgggcaccctcgtcaccgtctcgagc
(SEQ ID NO: 212)。

[0794]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 210之恆定重鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：
gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctg
ggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacg
gtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctа
cagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgg
gcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggac
aagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagca
cctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccc
tcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaag

accctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaaga
caaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcacc
gtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaa
gccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgaga
accacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtca
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggaga
gcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgac
ggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggg
aacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaaga
gcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ ID NO: 220)。

[0795]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 221之輕鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：

gctgacattgtgatgacccagactccatcctccgtggaggcagctgtgggaggcaca
gtcaccatcaagtgccaggccagtgagaacatttataggttattggcctggtatcagca
gaaaccagggcagcgtcccaagctcctgatctattctgcatccactctggcatctggg
gtcccatcgcggttcaaaggcagtggatctgggacacagttcactctcaccatcagcg
acctggagtgtgccgatgctgccacttactactgtcaaaactattattatagtagtagga
gtagttatgatacatataatgttttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgtacg
gtagcggccccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaact
gcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaa
ggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggaca
gcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactac
gagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtc

acaaagagcttcaacaggggagagtgt (SEQ ID NO: 231)。

[0796]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 222之可變輕鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：gctgacattgtgatgacccagactccatcctccgtggaggcagctgtgggaggcacagtcaccatcaagtgccaggccagtgagaacatttataggttattggcctggtatcagcagaaaccagggcagcgtcccaagctcctgatctattctgcatccactctggcatctggggtcccatcgcggttcaaaggcagtggatctgggacacagttcactctcaccatcagcgacctggagtgtgccgatgctgccacttactactgtcaaaactattattatagtagtaggagtagttatgatacatataatgttttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgt (SEQ ID NO: 232)。

[0797]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 230之恆定輕鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：acggtagcggccccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgccccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt (SEQ ID NO: 240)。

[0798]在本發明之又一實施例中，編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 214、SEQ ID NO: 216及SEQ ID NO: 218之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於編碼SEQ ID NO:

201之重鏈序列或SEQ ID NO: 202之可變重鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)的聚核苷酸；及/或SEQ ID NO: 234、SEQ ID NO: 236及SEQ ID NO: 238之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於SEQ ID NO: 221之輕鏈序列或SEQ ID NO: 222之可變輕鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)；或此等聚核苷酸序列之組合。在本發明之另一實施例中，編碼本發明之抗體或其片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：編碼以上所闡述之CDR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的聚核苷酸的組合，包含所有該等聚核苷酸。

[0799]在本發明之又一實施例中，編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 213、SEQ ID NO: 215、SEQ ID NO: 217及SEQ ID NO: 219之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於編碼SEQ ID NO: 201之重鏈序列或SEQ ID NO: 202之可變重鏈序列之構架區(FR或恆定區)的聚核苷酸；及/或SEQ ID NO: 233、SEQ ID NO: 235、SEQ ID NO: 237及SEQ ID NO: 239之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於SEQ ID NO: 221之輕鏈序列或SEQ ID NO: 222之可變輕鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或此等聚核苷酸序列之組合。在本發明之另一實施例中，編碼本發明之抗體或其片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：編碼以上所闡述之FR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的聚核苷酸的組合，包含所有該等聚核苷酸。

[0800]本發明亦涵蓋包含編碼本文所述之抗體片段之聚核苷酸序列中之一或多者的聚核苷酸序列。在本發明之一個實施例中，編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體片段之聚核苷酸包含以下編碼抗體片段之聚核苷酸中之一者、兩者、三者或三者以上(包括所有)或者由其組成：編碼SEQ ID NO: 201之重鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 211；編碼SEQ ID NO: 202之可變重鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 212；編碼SEQ ID NO: 221之輕鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 231；編碼SEQ ID NO: 222之可變輕鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 232；編碼SEQ ID NO: 201之重鏈序列或SEQ ID NO: 202之可變重鏈序列之互補決定區(SEQ ID NO: 214、SEQ ID NO: 216及SEQ ID NO: 218)的聚核苷酸；編碼SEQ ID NO: 221之輕鏈序列或SEQ ID NO: 222之可變輕鏈序列之互補決定區(SEQ ID NO: 234、SEQ ID NO: 236及SEQ ID NO: 238)的聚核苷酸；編碼SEQ ID NO: 201之重鏈序列或SEQ ID NO: 202之可變重鏈序列之構架區(SEQ ID NO: 213、SEQ ID NO: 215、SEQ ID NO: 217及SEQ ID NO: 219)的聚核苷酸；及編碼SEQ ID NO: 221之輕鏈序列或SEQ ID NO: 222之可變輕鏈序列之構架區(SEQ ID NO: 233、SEQ ID NO: 235、SEQ ID NO: 237及SEQ ID NO: 239)的聚核苷酸。

[0801]在本發明之一較佳實施例中，本發明之聚核苷酸包含具有針對HGF之結合特異性的編碼Fab (抗原結合片段)片段之聚核苷酸或者由其組成。關於抗體Ab6，編碼全長Ab6抗體之聚核苷酸包含以下或者由其組成：編碼SEQ ID

NO: 201之重鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 211及編碼SEQ ID NO: 221之輕鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 231。

[0802]本發明之另一實施例涵蓋將此等聚核苷酸併入表現載體中用於在諸如CHO、NSO、HEK-293之哺乳動物細胞中或在真菌、昆蟲或微生物系統(諸如酵母細胞，諸如酵母畢赤酵母)中表現。適合之畢赤酵母種包括(但不限於)巴斯德畢赤酵母。在本文(下文)所述之本發明之一個實施例中，Fab片段可藉由在全長聚核苷酸於適合宿主中表現之後酶消化(例如番木瓜蛋白酶)Ab6而產生。在本發明之另一實施例中，諸如Ab6或其Fab片段之抗HGF抗體可經由Ab6聚核苷酸在諸如CHO、NSO或HEK 293細胞之哺乳動物細胞、真菌、昆蟲或微生物系統(諸如酵母細胞(例如二倍體酵母，諸如二倍體畢赤酵母)及其他酵母菌株)中表現而產生。適合之畢赤酵母種包括(但不限於)巴斯德畢赤酵母。

**抗體Ab7**

[0803]在一個實施例中，本發明進一步關於編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體多肽的聚核苷酸。在本發明之一個實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 241之重鏈序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：

cagtcggtggaggagtccgggggtcgcctggtcatgcctgggacacccctgacactc
acctgcaccgtctctggattctccctcagtagcaatgcaataagctgggtccgccagg
ctccagagaaggggctggaatggatcggagtcatttatgttattggtgtcactgactac
gcgagctgggcgcaaggccgattcaccatctccaaaacctcgaccacggtggatctg
aaaatccccagtccgacaaccgaggacacggccacctatttctgtgccagagtttatg

attctggctggaatcactttaacttgtggggcccagggaccctcgtcaccgtctcgagc
gcctccaccaagggcccatcggtcttcccctggcaccctcctccaagagcacctctg
ggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacg
gtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtccta
cagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgg
gcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggac
aagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagca
cctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccc
tcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaag
accctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaaga
caaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcacc
gtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaa
gccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgaga
accacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtca
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggaga
gcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgac
ggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggg
aacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaaga
gcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ ID NO: 251)。

[0804]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 242之可變重鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：

cagtcggtggaggagtccgggggtcgcctggtcatgcctgggacacccctgacactc
acctgcaccgtctctggattctccctcagtagcaatgcaataagctgggtccgccagg

ctccagagaaggggctggaatggatcggagtcatttatgttattggtgtcactgactac
gcgagctgggcgcaaggccgattcaccatctccaaaacctcgaccacggtggatctg
aaaatccccagtccgacaaccgaggacacggccacctatttctgtgccagagtttatg
attctggctggaatcactttaacttgtggggcccagggaccctcgtcaccgtctcgagc
(SEQ ID NO: 252)。

[0805]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 250之恆定重鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：
gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctg
ggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacg
gtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtccta
cagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgg
gcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggac
aagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagca
cctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccc
tcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaag
accctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaaga
caaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcacc
gtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaa
gccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgaga
accacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtca
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggaga
gcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgac
ggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggg

aacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaaga gcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ ID NO: 260)。

[0806]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 261之輕鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：

gcctatgatatgacccagactccagcctctgtggaggtagctgtgggaggcacagtca ccatcaagtgccaggccagtcagagcattagcagttggttagcctggtatcagcagaa accagggcagcctccaaagctcctgatctacgaagcatccaaactggcatctggggt cccatcgcggttcagtggcagtggatctgggacacagttcactctcaccatcagcggc gtggagtgtgccgatgctgccacttactactgtcaacaggcttatagtgttgccaatgtt gataatgctttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgtacggtagcggcccca tctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgt gcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgc cctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagca cctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaa gtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttc aacaggggagagtgt (SEQ ID NO: 271)。

[0807]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 262之可變輕鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：

gcctatgatatgacccagactccagcctctgtggaggtagctgtgggaggcacagtca ccatcaagtgccaggccagtcagagcattagcagttggttagcctggtatcagcagaa accagggcagcctccaaagctcctgatctacgaagcatccaaactggcatctggggt cccatcgcggttcagtggcagtggatctgggacacagttcactctcaccatcagcggc

gtggagtgtgccgatgctgccacttactactgtcaacaggcttatagtgttgccaatgtt gataatgctttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgt (SEQ ID NO: 272)。

[0808]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 270之恆定輕鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：acggtagcggccccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctgg aactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagt ggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcag gacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcag actacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgc ccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt (SEQ ID NO: 280)。

[0809]在本發明之又一實施例中，編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 254、SEQ ID NO: 256及SEQ ID NO: 258之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於編碼SEQ ID NO: 241之重鏈序列或SEQ ID NO: 242之可變重鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)的聚核苷酸；及/或SEQ ID NO: 274、SEQ ID NO: 276及SEQ ID NO: 278之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於SEQ ID NO: 261之輕鏈序列或SEQ ID NO: 262之可變輕鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)；或此等聚核苷酸序列之組合。在本發明之另一實施例中，編碼本發明之抗體或其片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：編碼以上所闡述之CDR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重

鏈及輕鏈序列中之一或多者的聚核苷酸的組合，包含所有該等聚核苷酸。

[0810]在本發明之又一實施例中，編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 253、SEQ ID NO: 255、SEQ ID NO: 257及SEQ ID NO: 259之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於編碼SEQ ID NO: 241之重鏈序列或SEQ ID NO: 242之可變重鏈序列之構架區(FR或恆定區)的聚核苷酸；及/或SEQ ID NO: 273、SEQ ID NO: 275、SEQ ID NO: 277及SEQ ID NO: 279之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於SEQ ID NO: 261之輕鏈序列或SEQ ID NO: 262之可變輕鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或此等聚核苷酸序列之組合。在本發明之另一實施例中，編碼本發明之抗體或其片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：編碼以上所闡述之FR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的聚核苷酸的組合，包含所有該等聚核苷酸。

[0811]本發明亦涵蓋包含編碼本文所述之抗體片段之聚核苷酸序列中之一或多者的聚核苷酸序列。在本發明之一個實施例中，編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體片段之聚核苷酸包含以下編碼抗體片段之聚核苷酸中之一者、兩者、三者或三者以上(包括所有)或者由其組成：編碼SEQ ID NO: 241之重鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 251；編碼SEQ ID NO: 242之可變重鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 252；編碼SEQ ID NO: 261之輕鏈序列之聚核苷酸SEQ ID

NO: 271；編碼SEQ ID NO: 262之可變輕鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 272；編碼SEQ ID NO: 241之重鏈序列或SEQ ID NO: 242之可變重鏈序列之互補決定區(SEQ ID NO: 254、SEQ ID NO: 256及SEQ ID NO: 258)的聚核苷酸；編碼SEQ ID NO: 261之輕鏈序列或SEQ ID NO: 262之可變輕鏈序列之互補決定區(SEQ ID NO: 274、SEQ ID NO: 276及SEQ ID NO: 278)的聚核苷酸；編碼SEQ ID NO: 241之重鏈序列或SEQ ID NO: 242之可變重鏈序列之構架區(SEQ ID NO: 253、SEQ ID NO: 255、SEQ ID NO: 257及SEQ ID NO: 259)的聚核苷酸；及編碼SEQ ID NO: 261之輕鏈序列或SEQ ID NO: 262之可變輕鏈序列之構架區(SEQ ID NO: 273、SEQ ID NO: 275、SEQ ID NO: 277及SEQ ID NO: 279)的聚核苷酸。

[0812]在本發明之一較佳實施例中，本發明之聚核苷酸包含具有針對HGF之結合特異性的編碼Fab (抗原結合片段)片段之聚核苷酸或者由其組成。關於抗體Ab7，編碼全長Ab7抗體之聚核苷酸包含以下或者由其組成：編碼SEQ ID NO: 241之重鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 251及編碼SEQ ID NO: 261之輕鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 271。

[0813]本發明之另一實施例涵蓋將此等聚核苷酸併入表現載體中用於在諸如CHO、NSO、HEK-293之哺乳動物細胞中或在真菌、昆蟲或微生物系統(諸如酵母細胞，諸如酵母畢赤酵母)中表現。適合之畢赤酵母種包括(但不限於)巴斯德畢赤酵母。在本文(下文)所述之本發明之一個實施例中，Fab片段可藉由在全長聚核苷酸於適合宿主中表現之後

酶消化(例如番木瓜蛋白酶)Ab7而產生。在本發明之另一實施例中，諸如Ab7或其Fab片段之抗HGF抗體可經由Ab7聚核苷酸在諸如CHO、NSO或HEK 293細胞之哺乳動物細胞、真菌、昆蟲或微生物系統(諸如酵母細胞(例如二倍體酵母，諸如二倍體畢赤酵母)及其他酵母菌株)中表現而產生。適合之畢赤酵母種包括(但不限於)巴斯德畢赤酵母。

**抗體Ab8**

[0814]在一個實施例中，本發明進一步關於編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體多肽的聚核苷酸。在本發明之一個實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 281之重鏈序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：

gaggtgcagctggtggagtctgggggaggcttggtccagcctgggggtccctgag

actctcctgtgcagcctctggattcaccgtcagtagcaatgcaataagctgggtccgtc

aggctccagggaaggggctggagtgggtcggagtcatttatgttattggtgtcactga

ctacgcgagctctgcgcaaggccgattcaccatctccagagacaattccaagaacac

cctgtatcttcaaatgaacagcctgagagctgaggacactgctgtgtattactgtgctag

agtttatgattctggctggaatcactttaacttgtggggccaagggaccctcgtcaccgt

ctcgagcgcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagag

cacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaacc

ggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccgg

ctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagc

agcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaag

gtggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcc

cagcacctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaagga

caccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagcca
cgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgc
caagacaaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcc
tcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctcca
acaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccc
cgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaacca
ggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgg
gagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactc
cgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagca
ggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcag
aagagcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ ID NO: 291)。

[0815]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 282之可變重鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：
gaggtgcagctggtggagtctgggggaggcttggtccagcctgggggtccctgag
actctcctgtgcagcctctggattcaccgtcagtagcaatgcaataagctgggtccgtc
aggctccagggaaggggctggagtgggtcggagtcatttatgttattggtgtcactga
ctacgcgagctctgcgcaaggccgattcaccatctccagagacaattccaagaacac
cctgtatcttcaaatgaacagcctgagagctgaggacactgctgtgtattactgtgctag
agtttatgattctggctggaatcactttaacttgtggggccaagggaccctcgtcaccgt
ctcgagc (SEQ ID NO: 292)。

[0816]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 290之恆定重鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：

gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctg

ggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacg

gtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtccta

cagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgg

gcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggac

aagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagca

cctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccc

tcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaag

accctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaaga

caaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcacc

gtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaa

gccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgaga

accacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtca

gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggaga

gcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgac

ggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggg

aacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaaga

gcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ ID NO: 300)。

[0817]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 301之輕鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：

gacatccagatgacccagtctccttccaccctgtctgcatctgtaggagacagagtcac

catcacttgccaggccagtcagagcattagcagttggttagcctggtatcagcagaaa

ccaggaaaagcccctaagctcctgatctatgaagcatccaaactggcatctggagtcc

catcaaggttcagcggcagtggatctggaacagaattcactctcaccatcagcagcct gcagcctgatgattttgcaacttattactgccaacaggcttatagtgttgccaatgttgat aatgctttcggcggaggaaccaaggtggaaatcaaacgtacggtagcggccccatct gtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcc tgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccct ccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacct acagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtc tacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaac aggggagagtgt (SEQ ID NO: 311)。

[0818]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 302之可變輕鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：gacatccagatgacccagtctccttccaccctgtctgcatctgtaggagacagagtcac catcacttgccaggccagtcagagcattagcagttggttagcctggtatcagcagaaa ccaggaaaagcccctaagctcctgatctatgaagcatccaaactggcatctggagtcc catcaaggttcagcggcagtggatctggaacagaattcactctcaccatcagcagcct gcagcctgatgattttgcaacttattactgccaacaggcttatagtgttgccaatgttgat aatgctttcggcggaggaaccaaggtggaaatcaaacgt (SEQ ID NO: 312)。

[0819]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 310之恆定輕鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：acggtagcggccccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctgg aactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagt

ggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcag gacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcag actacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgc ccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt (SEQ ID NO: 320)。

[0820]在本發明之又一實施例中，編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 294、SEQ ID NO: 296及SEQ ID NO: 298之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於編碼SEQ ID NO: 281之重鏈序列或SEQ ID NO: 282之可變重鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)的聚核苷酸；及/或SEQ ID NO: 314、SEQ ID NO: 316及SEQ ID NO: 318之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於SEQ ID NO: 301之輕鏈序列或SEQ ID NO: 302之可變輕鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)；或此等聚核苷酸序列之組合。在本發明之另一實施例中，編碼本發明之抗體或其片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：編碼以上所闡述之CDR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的聚核苷酸的組合，包含所有該等聚核苷酸。

[0821]在本發明之又一實施例中，編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 293、SEQ ID NO: 295、SEQ ID NO: 297及SEQ ID NO: 299之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於編碼SEQ ID NO: 281之重鏈序列或SEQ ID NO: 282之可變重鏈序列之構架區(FR或恆定區)的聚核苷酸；及/或SEQ

ID NO: 313、SEQ ID NO: 315、SEQ ID NO: 317及SEQ ID NO: 319之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於SEQ ID NO: 301之輕鏈序列或SEQ ID NO: 302之可變輕鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或此等聚核苷酸序列之組合。在本發明之另一實施例中，編碼本發明之抗體或其片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：編碼以上所闡述之FR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的聚核苷酸的組合，包含所有該等聚核苷酸。

[0822]本發明亦涵蓋包含編碼本文所述之抗體片段之聚核苷酸序列中之一或多者的聚核苷酸序列。在本發明之一個實施例中，編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體片段之聚核苷酸包含以下編碼抗體片段之聚核苷酸中之一者、兩者、三者或三者以上(包括所有)或者由其組成：編碼SEQ ID NO: 281之重鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 291；編碼SEQ ID NO: 282之可變重鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 292；編碼SEQ ID NO: 301之輕鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 311；編碼SEQ ID NO: 302之可變輕鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 312；編碼SEQ ID NO: 281之重鏈序列或SEQ ID NO: 282之可變重鏈序列之互補決定區(SEQ ID NO: 294、SEQ ID NO: 296及SEQ ID NO: 298的聚核苷酸；編碼SEQ ID NO: 301之輕鏈序列或SEQ ID NO: 302之可變輕鏈序列之互補決定區(SEQ ID NO: 314、SEQ ID NO: 316及SEQ ID NO: 318)的聚核苷酸；編碼SEQ ID NO: 281之重鏈序列或SEQ ID NO: 282之可變重鏈序列之構架區(SEQ ID NO: 293、

SEQ ID NO: 295、SEQ ID NO: 297及SEQ ID NO: 299)的聚核苷酸；及編碼SEQ ID NO: 301之輕鏈序列或SEQ ID NO: 302之可變輕鏈序列之構架區(SEQ ID NO: 313、SEQ ID NO: 315、SEQ ID NO: 317及SEQ ID NO: 319)的聚核苷酸。

[0823]在本發明之一較佳實施例中，本發明之聚核苷酸包含具有針對HGF之結合特異性的編碼Fab (抗原結合片段)片段之聚核苷酸或者由其組成。關於抗體Ab8，編碼全長Ab8抗體之聚核苷酸包含以下或者由其組成：編碼SEQ ID NO: 281之重鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 291及編碼SEQ ID NO: 301之輕鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 311。

[0824]本發明之另一實施例涵蓋將此等聚核苷酸併入表現載體中用於在諸如CHO、NSO、HEK-293之哺乳動物細胞中或在真菌、昆蟲或微生物系統(諸如酵母細胞，諸如酵母畢赤酵母)中表現。適合之畢赤酵母種包括(但不限於)巴斯德畢赤酵母。在本文(下文)所述之本發明之一個實施例中，Fab片段可藉由在全長聚核苷酸於適合宿主中表現之後酶消化(例如番木瓜蛋白酶)Ab8而產生。在本發明之另一實施例中，諸如Ab8或其Fab片段之抗HGF抗體可經由Ab8聚核苷酸在諸如CHO、NSO或HEK 293細胞之哺乳動物細胞、真菌、昆蟲或微生物系統(諸如酵母細胞(例如二倍體酵母，諸如二倍體畢赤酵母)及其他酵母菌株)中表現而產生。適合之畢赤酵母種包括(但不限於)巴斯德畢赤酵母。

**抗體Ab9**

[0825]在一個實施例中，本發明進一步關於編碼具有針

對HGF之結合特異性之抗體多肽的聚核苷酸。在本發明之一個實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 321之重鏈序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：

cagtcggtggaggagtccgggggtcgcctggtcacgcctgggacacccctgacact

cacctgcacagtgtctggaatcgacctcaatagcaatggaatgagctgggtccgccag

gctccaggggaggggctggaatggatcggagccagtagtattgatgggaccacatac

tacaccaattgggcgaagggccgattcaccatctccaaaacctcgtcgaccacggtg

gatctgaaaatcaccagtccgacaaccgaggacacggccacctatttctgtaccagag

gggagtatgctggtgttgttggttcgaactactttgacttgtggggccagggcaccctc

gtcaccgtctcgagcgcctccaccaagggcccatcggtcttcccccctggcaccctcct

ccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttcc

ccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacacc

ttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgcc

ctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaa

caccaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgccc

accgtgcccagcacctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaa

cccaaggacaccctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtggac

gtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtg

cataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggt

cagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaa

ggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagg

gcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgacca

agaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgt

ggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtg

ctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggt
ggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccacta
cacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ ID NO: 331)。

[0826]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 322之可變重鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：
cagtcggtggaggagtccgggggtcgcctggtcacgcctgggacacccctgacact
cacctgcacagtgtctggaatcgacctcaatagcaatggaatgagctgggtccgccag
gctccaggggaggggctggaatggatcggagccagtagtattgatgggaccacatac
tacaccaattgggcgaagggccgattcaccatctccaaaacctcgtcgaccacggtg
gatctgaaaatcaccagtccgacaaccgaggacacggccacctatttctgtaccagag
gggagtatgctggtgttgttggttcgaactactttgacttgtggggccagggcaccctc
gtcaccgtctcgagc (SEQ ID NO: 332)。

[0827]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 330之恆定重鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：
gcctccaccaagggcccatcggtcttcccctggcaccctcctccaagagcacctctg
gggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacg
gtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtccta
cagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgg
gcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggac
aagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagca
cctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccc
tcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaag

accctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaaga
caaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcacc
gtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaa
gccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgaga
accacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtca
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggaga
gcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgac
ggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggg
aacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaaga
gcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ ID NO: 340)。

[0828]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 341之輕鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：

caagtgctgacccagactccaccctccgtgtctgcagttgtgggaggcacagtcacca
tcaattgccagtccagtcagaggatttatagtaattggttatcttggtatcagcagaaacc
agggcagactcccaagcccctgatctatgctgcatccagcctggcatctggggtccca
tcgcggttcaaaggcagtggatctgggacacagttcactctcaccatcagcgacctgg
agtgtgacgatgctgccagttactactgtgcaggctattatagtggtcatatttattctttc
ggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgtacggtagcggccccatctgtcttcatc
ttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaat
aacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcg
ggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcct
cagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcct
gcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacagggga

gagtgt (SEQ ID NO: 351)。

[0829]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 342之可變輕鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：caagtgctgacccagactccaccctccgtgtctgcagttgtgggaggcacagtcaccatcaattgccagtccagtcagaggatttatagtaattggttatcttggtatcagcagaaaccagggcagactcccaagcccctgatctatgctgcatccagcctggcatctggggtcccatcgcggttcaaaggcagtggatctgggacacagttcactctcaccatcagcgacctggagtgtgacgatgctgccagttactactgtgcaggctattatagtggtcatatttattctttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgt (SEQ ID NO: 352)。

[0830]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 350之恆定輕鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：acggtagcggccccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgccccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt (SEQ ID NO: 360)。

[0831]在本發明之又一實施例中，編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 334、SEQ ID NO: 336及SEQ ID NO: 338之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於編碼SEQ ID NO: 321之重鏈序列或SEQ ID NO: 322之可變重鏈序列之互補

決定區(CDR或高變區)的聚核苷酸；及/或SEQ ID NO: 354、SEQ ID NO: 356及SEQ ID NO: 358之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於SEQ ID NO: 341之輕鏈序列或SEQ ID NO: 342之可變輕鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)；或此等聚核苷酸序列之組合。在本發明之另一實施例中，編碼本發明之抗體或其片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：編碼以上所闡述之CDR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的聚核苷酸的組合，包含所有該等聚核苷酸。

[0832]在本發明之又一實施例中，編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 333、SEQ ID NO: 335、SEQ ID NO: 337及SEQ ID NO: 339之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於編碼SEQ ID NO: 321之重鏈序列或SEQ ID NO: 322之可變重鏈序列之構架區(FR或恆定區)的聚核苷酸；及/或SEQ ID NO: 353、SEQ ID NO: 355、SEQ ID NO: 357及SEQ ID NO: 359之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於SEQ ID NO: 341之輕鏈序列或SEQ ID NO: 342之可變輕鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或此等聚核苷酸序列之組合。在本發明之另一實施例中，編碼本發明之抗體或其片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：編碼以上所闡述之FR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的聚核苷酸的組合，包含所有該等聚核苷酸。

[0833]本發明亦涵蓋包含編碼本文所述之抗體片段之

聚核苷酸序列中之一或多者的聚核苷酸序列。在本發明之一個實施例中，編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體片段之聚核苷酸包含以下編碼抗體片段之聚核苷酸中之一者、兩者、三者或三者以上(包括所有)或者由其組成：編碼SEQ ID NO: 321之重鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 331；編碼SEQ ID NO: 322之可變重鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 332；編碼SEQ ID NO: 341之輕鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 351；編碼SEQ ID NO: 342之可變輕鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 352；編碼SEQ ID NO: 321之重鏈序列或SEQ ID NO: 322之可變重鏈序列之互補決定區(SEQ ID NO: 334、SEQ ID NO: 336及SEQ ID NO: 338)的聚核苷酸；編碼SEQ ID NO: 341之輕鏈序列或SEQ ID NO: 342之可變輕鏈序列之互補決定區(SEQ ID NO: 354、SEQ ID NO: 356及SEQ ID NO: 358)的聚核苷酸；編碼SEQ ID NO: 321之重鏈序列或SEQ ID NO: 322之可變重鏈序列之構架區(SEQ ID NO: 333、SEQ ID NO: 335、SEQ ID NO: 337及SEQ ID NO: 339)的聚核苷酸；及編碼SEQ ID NO: 341之輕鏈序列或SEQ ID NO: 342之可變輕鏈序列之構架區(SEQ ID NO: 353、SEQ ID NO: 355、SEQ ID NO: 357及SEQ ID NO: 359)的聚核苷酸。

[0834]在本發明之一較佳實施例中，本發明之聚核苷酸包含具有針對HGF之結合特異性的編碼Fab (抗原結合片段)片段之聚核苷酸或者由其組成。關於抗體Ab9，編碼全長Ab9抗體之聚核苷酸包含以下或者由其組成：編碼SEQ ID NO: 321之重鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 331及編碼SEQ

ID NO: 341之輕鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 351。

[0835]本發明之另一實施例涵蓋將此等聚核苷酸併入表現載體中用於在諸如CHO、NSO、HEK-293之哺乳動物細胞中或在真菌、昆蟲或微生物系統(諸如酵母細胞，諸如酵母畢赤酵母)中表現。適合之畢赤酵母種包括(但不限於)巴斯德畢赤酵母。在本文(下文)所述之本發明之一個實施例中，Fab片段可藉由在全長聚核苷酸於適合宿主中表現之後酶消化(例如番木瓜蛋白酶)Ab9而產生。在本發明之另一實施例中，諸如Ab9或其Fab片段之抗HGF抗體可經由Ab9聚核苷酸在諸如CHO、NSO或HEK 293細胞之哺乳動物細胞、真菌、昆蟲或微生物系統(諸如酵母細胞(例如二倍體酵母，諸如二倍體畢赤酵母)及其他酵母菌株)中表現而產生。適合之畢赤酵母種包括(但不限於)巴斯德畢赤酵母。

**抗體Ab10**

[0836]在一個實施例中，本發明進一步關於編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體多肽的聚核苷酸。在本發明之一個實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 361之重鏈序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：

gaggtgcagctggtggagtctgggggaggcttggtccagcctgggggggtccctgag
actctcctgtgcagcctctggattcaccgtcagtagcaatggaatgagctgggtccgtc
aggctccagggaaggggctggagtgggtcggagccagtagtattgatgggaccaca
tactacaccaattctgcgaagggccgattcaccatctccagagacaattccaagaaca
ccctgtatcttcaaatgaacagcctgagagctgaggacactgctgtgtattactgtgcta
gaggggagtatgctggtgttgttggttcgaactactttgacttgtggggccaagggacc

ctcgtcaccgtctcgagcgcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccct
cctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactact
tccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcac
accttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgt
gccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccag
caacaccaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatg
cccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccca
aaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtg
gacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtgga
ggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtg
tggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagt
gcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagcca
aagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagat
gaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatc
gccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctc
ccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaac
cactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ ID NO: 371)。

[0837]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 362之可變重鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：

gaggtgcagctggtggagtctgggggaggcttggtccagcctgggggtccctgag
actctcctgtgcagcctctggattcaccgtcagtagcaatggaatgagctgggtccgtc

aggctccagggaaggggctggagtgggtcggagccagtagtattgatgggaccaca
tactacaccaattctgcgaagggccgattcaccatctccagagacaattccaagaaca
ccctgtatcttcaaatgaacagcctgagagctgaggacactgctgtgtattactgtgcta
gaggggagtatgctggtgttgttggttcgaactactttgacttgtggggccaagggacc
ctcgtcaccgtctcgagc (SEQ ID NO: 372)。

[0838]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 370之恆定重鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：
gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctg
gggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacg
gtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtccta
cagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgg
gcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggac
aagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagca
cctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccc
tcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaag
accctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaaga
caaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcacc
gtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaa
gccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgaga
accacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtca
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggaga
gcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgac
ggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggg

aacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaaga gcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ ID NO: 380)。

[0839]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 381之輕鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：

gacatccagatgacccagtctccatcttccgtgtctgcatctgtaggagacagagtcac catcacttgtcagtccagtcagaggatctatagtaattggttatcttggtatcagcagaaa ccagggaaagcccctaagctcctgatctatgctgcatccagcctggcatctggggtcc catcaaggttcagcggcagtggatctgggacagatttcactctcaccatcagcagcct gcagcctgaagattttgcaacttactattgtgcaggctactatagtggtcatatctattctt tcggcggaggaaccaaggtggaaatcaaacgtacggtagcggccccatctgtcttca tcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctga ataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatc gggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagc ctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgc ctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacagggg agagtgt (SEQ ID NO: 391)。

[0840]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 382之可變輕鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：

gacatccagatgacccagtctccatcttccgtgtctgcatctgtaggagacagagtcac catcacttgtcagtccagtcagaggatctatagtaattggttatcttggtatcagcagaaa ccagggaaagcccctaagctcctgatctatgctgcatccagcctggcatctggggtcc catcaaggttcagcggcagtggatctgggacagatttcactctcaccatcagcagcct

gcagcctgaagattttgcaacttactattgtgcaggctactatagtggtcatatctattctt tcggcggaggaaccaaggtggaaatcaaacgt (SEQ ID NO: 392)。

[0841]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 390之恆定輕鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：acggtagcggccccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctgg aactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagt ggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcag gacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcag actacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgc ccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt (SEQ ID NO: 400)。

[0842]在本發明之又一實施例中，編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 374、SEQ ID NO: 376及SEQ ID NO: 378之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於編碼SEQ ID NO: 361之重鏈序列或SEQ ID NO: 362之可變重鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)的聚核苷酸；及/或SEQ ID NO: 394、SEQ ID NO: 396及SEQ ID NO: 398之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於SEQ ID NO: 381之輕鏈序列或SEQ ID NO: 382之可變輕鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)；或此等聚核苷酸序列之組合。在本發明之另一實施例中，編碼本發明之抗體或其片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：編碼以上所闡述之CDR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的聚核苷酸的組合，包含所有

該等聚核苷酸。

[0843]在本發明之又一實施例中，編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 373、SEQ ID NO: 375、SEQ ID NO: 377及SEQ ID NO: 379之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於編碼SEQ ID NO: 361之重鏈序列或SEQ ID NO: 362之可變重鏈序列之構架區(FR或恆定區)的聚核苷酸；及/或SEQ ID NO: 393、SEQ ID NO: 395、SEQ ID NO: 397及SEQ ID NO: 399之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於SEQ ID NO: 381之輕鏈序列或SEQ ID NO: 382之可變輕鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或此等聚核苷酸序列之組合。在本發明之另一實施例中，編碼本發明之抗體或其片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：編碼以上所闡述之FR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的聚核苷酸的組合，包含所有該等聚核苷酸。

[0844]本發明亦涵蓋包含編碼本文所述之抗體片段之聚核苷酸序列中之一或多者的聚核苷酸序列。在本發明之一個實施例中，編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體片段之聚核苷酸包含以下編碼抗體片段之聚核苷酸中之一者、兩者、三者或三者以上(包括所有)或者由其組成：編碼SEQ ID NO: 361之重鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 371；編碼SEQ ID NO: 362之可變重鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 372；編碼SEQ ID NO: 381之輕鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 391；編碼SEQ ID NO: 382之可變輕鏈序列之聚核苷酸

SEQ ID NO: 392；編碼SEQ ID NO: 361之重鏈序列或SEQ ID NO: 362之可變重鏈序列之互補決定區(SEQ ID NO: 374、SEQ ID NO: 376及SEQ ID NO: 378)的聚核苷酸；編碼SEQ ID NO: 381之輕鏈序列或SEQ ID NO: 382之可變輕鏈序列之互補決定區(SEQ ID NO: 394、SEQ ID NO: 396及SEQ ID NO: 398)的聚核苷酸；編碼SEQ ID NO: 361之重鏈序列或SEQ ID NO: 362之可變重鏈序列之構架區(SEQ ID NO: 373、SEQ ID NO: 375、SEQ ID NO: 377及SEQ ID NO: 379)的聚核苷酸；及編碼SEQ ID NO: 381之輕鏈序列或SEQ ID NO: 382之可變輕鏈序列之構架區(SEQ ID NO: 393、SEQ ID NO: 395、SEQ ID NO: 397及SEQ ID NO: 399)的聚核苷酸。

[0845]在本發明之一較佳實施例中，本發明之聚核苷酸包含具有針對HGF之結合特異性的編碼Fab (抗原結合片段)片段之聚核苷酸或者由其組成。關於抗體Ab10，編碼全長Ab10抗體之聚核苷酸包含以下或者由其組成：編碼SEQ ID NO: 361之重鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 371及編碼SEQ ID NO: 381之輕鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 391。

[0846]本發明之另一實施例涵蓋將此等聚核苷酸併入表現載體中用於在諸如CHO、NSO、HEK-293之哺乳動物細胞中或在真菌、昆蟲或微生物系統(諸如酵母細胞，諸如酵母畢赤酵母)中表現。適合之畢赤酵母種包括(但不限於)巴斯德畢赤酵母。在本文(下文)所述之本發明之一個實施例中，Fab片段可藉由在全長聚核苷酸於適合宿主中表現之後酶消化(例如番木瓜蛋白酶)Ab10而產生。在本發明之另一

實施例中，諸如Ab10或其Fab片段之抗HGF抗體可經由Ab10聚核苷酸在諸如CHO、NSO或HEK 293細胞之哺乳動物細胞、真菌、昆蟲或微生物系統(諸如酵母細胞(例如二倍體酵母，諸如二倍體畢赤酵母)及其他酵母菌株)中表現而產生。適合之畢赤酵母種包括(但不限於)巴斯德畢赤酵母。

**抗體Ab11**

[0847]在一個實施例中，本發明進一步關於編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體多肽的聚核苷酸。在本發明之一個實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 401之重鏈序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：

cagtcaatggaggagtccgggggtcgcctggtcacgcctgggacacccctgacactc

acctgcacagtctctggattctccctcagtgactatgcgttgagctgggtccgccaggc

tccagggaaggggctggaatggatcggaatgattagtagtggtgacaacacatactac

gcgagctgggcgaaaggccgattcaccatctccaaagcctcgaccacggtggatctg

aaaatcaccagtccgacaaccgaggacacggccacctatttctgtgccagagataaa

gatgctagtagtggtggttatttggtccttgacctattggatgtccccgacggcatggac

ctctggggcccaggcaccctcgtcaccgtctcgagcgcctccaccaagggcccatcg

gtcttcccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggc

tgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgcc

ctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccct

cagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaa

cgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttg

tgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggggaccgtc

agtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgag

gtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactgg tacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagta cgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaat ggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaa aaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccc catcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggc ttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaa ctacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaag ctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatg catgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ ID NO: 411)。

[0848]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 402之可變重鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：cagtcaatggaggagtccgggggtcgcctggtcacgcctgggacacccctgacactc acctgcacagtctctggattctccctcagtgactatgcgttgagctgggtccgccaggc tccagggaaggggctggaatggatcggaatgattagtagtggtgacaacacatactac gcgagctgggcgaaaggccgattcaccatctccaaagcctcgaccacggtggatctg aaaatcaccagtccgacaaccgaggacacggccacctatttctgtgccagagataaa gatgctagtagtggtggttatttggtccttgacctattggatgtccccgacggcatggac ctctggggcccaggcaccctcgtcaccgtctcgagc (SEQ ID NO: 412)。

[0849]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 410之恆定重鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：

gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctg

ggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacg

gtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtccta

cagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgg

gcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggac

aagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagca

cctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccc

tcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaag

accctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaaga

caaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcacc

gtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaa

gccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgaga

accacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtca

gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggaga

gcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgac

ggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggg

aacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaaga

gcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ ID NO: 420)。

[0850]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 421之輕鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：

gccgtgctgacccagacaccatcgcccgtgtctgcagctgtgggaggcacagtcacc

atcaagtgccagtccagtcagagtgtttataataacaacctcttatcctggtatcagcag

aaaccagggcagcctcccaagctcctgatctggggtgcatcctatctgccatctgggg

tcccagataggttcagcggcagtggatctgggacacagttcactctcaccatcagcgg
cgtgcagtgtgacgatgctgccacttactactgtctaggcggttatgatggtgatgctga
tacatataatactttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgtacggtagcggc
cccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgtt
gtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggata
acgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggac
agcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaaca
caaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagag
cttcaacaggggagagtgt (SEQ ID NO: 431)。

[0851]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 422之可變輕鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：
gccgtgctgacccagacaccatcgcccgtgtctgcagctgtgggaggcacagtcacc
atcaagtgccagtccagtcagagtgtttataataacaacctcttatcctggtatcagcag
aaaccagggcagcctcccaagctcctgatctggggtgcatcctatctgccatctgggg
tcccagataggttcagcggcagtggatctgggacacagttcactctcaccatcagcgg
cgtgcagtgtgacgatgctgccacttactactgtctaggcggttatgatggtgatgctga
tacatataatactttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgt (SEQ ID NO:
432)。

[0852]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 430之恆定輕鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：
acggtagcggccccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctgg
aactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagt

ggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcag gacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcag actacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgc ccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt (SEQ ID NO: 440)。

[0853]在本發明之又一實施例中，編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 414、SEQ ID NO: 416及SEQ ID NO: 418之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於編碼SEQ ID NO: 401之重鏈序列或SEQ ID NO: 402之可變重鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)的聚核苷酸；及/或SEQ ID NO: 434、SEQ ID NO: 436及SEQ ID NO: 438之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於SEQ ID NO: 421之輕鏈序列或SEQ ID NO: 422之可變輕鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)；或此等聚核苷酸序列之組合。在本發明之另一實施例中，編碼本發明之抗體或其片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：編碼以上所闡述之CDR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的聚核苷酸的組合，包含所有該等聚核苷酸。

[0854]在本發明之又一實施例中，編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 413、SEQ ID NO: 415、SEQ ID NO: 417及SEQ ID NO: 419之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於編碼SEQ ID NO: 401之重鏈序列或SEQ ID NO: 402之可變重鏈序列之構架區(FR或恆定區)的聚核苷酸；及/或SEQ

ID NO: 433、SEQ ID NO: 435、SEQ ID NO: 437及SEQ ID NO: 439之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於SEQ ID NO: 421之輕鏈序列或SEQ ID NO: 422之可變輕鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或此等聚核苷酸序列之組合。在本發明之另一實施例中，編碼本發明之抗體或其片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：編碼以上所闡述之FR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的聚核苷酸的組合，包含所有該等聚核苷酸。

[0855]本發明亦涵蓋包含編碼本文所述之抗體片段之聚核苷酸序列中之一或多者的聚核苷酸序列。在本發明之一個實施例中，編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體片段之聚核苷酸包含以下編碼抗體片段之聚核苷酸中之一者、兩者、三者或三者以上(包括所有)或者由其組成：編碼SEQ ID NO: 401之重鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 411；編碼SEQ ID NO: 402之可變重鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 412；編碼SEQ ID NO: 421之輕鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 431；編碼SEQ ID NO: 422之可變輕鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 432；編碼SEQ ID NO: 401之重鏈序列或SEQ ID NO: 402之可變重鏈序列之互補決定區(SEQ ID NO: 414、SEQ ID NO: 416及SEQ ID NO: 418)的聚核苷酸；編碼SEQ ID NO: 421之輕鏈序列或SEQ ID NO: 422之可變輕鏈序列之互補決定區(SEQ ID NO: 434、SEQ ID NO: 436及SEQ ID NO: 438)的聚核苷酸；編碼SEQ ID NO: 401之重鏈序列或SEQ ID NO: 402之可變重鏈序列之構架區(SEQ ID NO: 413、

SEQ ID NO: 415、SEQ ID NO: 417及SEQ ID NO: 419)的聚核苷酸；及編碼SEQ ID NO: 421之輕鏈序列或SEQ ID NO: 422之可變輕鏈序列之構架區(SEQ ID NO: 433、SEQ ID NO: 435、SEQ ID NO: 437及SEQ ID NO: 439)的聚核苷酸。

[0856]在本發明之一較佳實施例中，本發明之聚核苷酸包含具有針對HGF之結合特異性的編碼Fab (抗原結合片段)片段之聚核苷酸或者由其組成。關於抗體Ab11，編碼全長Ab11抗體之聚核苷酸包含以下或者由其組成：編碼SEQ ID NO: 401之重鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 411及編碼SEQ ID NO: 421之輕鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 431。

[0857]本發明之另一實施例涵蓋將此等聚核苷酸併入表現載體中用於在諸如CHO、NSO、HEK-293之哺乳動物細胞中或在真菌、昆蟲或微生物系統(諸如酵母細胞，諸如酵母畢赤酵母)中表現。適合之畢赤酵母種包括(但不限於)巴斯德畢赤酵母。在本文(下文)所述之本發明之一個實施例中，Fab片段可藉由在全長聚核苷酸於適合宿主中表現之後酶消化(例如番木瓜蛋白酶)Ab11而產生。在本發明之另一實施例中，諸如Ab11或其Fab片段之抗HGF抗體可經由Ab11聚核苷酸在諸如CHO、NSO或HEK 293細胞之哺乳動物細胞、真菌、昆蟲或微生物系統(諸如酵母細胞(例如二倍體酵母，諸如二倍體畢赤酵母)及其他酵母菌株)中表現而產生。適合之畢赤酵母種包括(但不限於)巴斯德畢赤酵母。

**抗體Ab12**

[0858]在一個實施例中，本發明進一步關於編碼具有針

對HGF之結合特異性之抗體多肽的聚核苷酸。在本發明之一個實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 441之重鏈序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：

cagtcgctggaggagtccgggggtcgcctggtaacgcctggaggatccctgacactc

acctgcacagtctctggaatcgacctcagtagcaatgcaataagctgggtccgccagg

ctccagagaaggggctggagtggatcgcagtcatttatgttgttggtgccactgactac

gcgagctgggcgaaaggccgattcaccatctccagaacctcgaccacggtggatctg

aaaatgaccagtctgacaaccgaggacacggccacctatttctgtgccagagtttatga

ttctggctggaatcactttaacttgtggggcccaggcaccctcgtcaccgtctcgagcg

cctccaccaagggcccatcggtcttcccctggcaccctcctccaagagcacctctgg

gggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacgg

tgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctaca

gtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggc

acccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaa

gagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacct

gaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctca

tgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagacc

ctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaa

agccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtc

ctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagcc

ctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaacc

acaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcc

tgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagca

atgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggc

tccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaac gtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcct ctccctgtctccgggtaaa (SEQ ID NO: 451)。

[0859]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 442之可變重鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：cagtcgctggaggagtccgggggtcgcctggtaacgcctggaggatccctgacactc acctgcacagtctctggaatcgacctcagtagcaatgcaataagctgggtccgccagg ctccagagaaggggctggagtggatcgcagtcatttatgttgttggtgccactgactac gcgagctgggcgaaaggccgattcaccatctccagaacctcgaccacggtggatctg aaaatgaccagtctgacaaccgaggacacggccacctatttctgtgccagagtttatga ttctggctggaatcactttaacttgtggggcccaggcaccctcgtcaccgtctcgagc (SEQ ID NO: 452)。

[0860]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 450之恆定重鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctg gggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacg gtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtccta cagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgg gcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggac aagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagca cctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccc tcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaag

accctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaaga
caaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcacc
gtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaa
gccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgaga
accacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtca
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggaga
gcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgac
ggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggg
aacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaaga
gcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ ID NO: 460)。

[0861]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 461之輕鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：

gcctatgatatgacccagactccagcctctgtggaggtagctgtgggaggcacagtca
ccatcaagtgccaggtcagtcagagcattagtagttggttatcctggtatcagaagaaa
ccagggcagcgtcccaagctcctgatctacagggcatccactctggcatctggggtct
catcgcggttcaaaggcagtggatctgggacagagttcactctcaccatcagcggcgt
ggagtgtgccgatgctgccacttactactgtcaacaggcttatagtgttagtaatgttgat
aatgctttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgtacggtagcggccccatct
gtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcc
tgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccct
ccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacct
acagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtc
tacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaac

aggggagagtgt (SEQ ID NO: 471)。

[0862]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 462之可變輕鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：gcctatgatatgacccagactccagcctctgtggaggtagctgtgggaggcacagtcaccatcaagtgccaggtcagtcagagcattagtagttggttatcctggtatcagaagaaaccagggcagcgtcccaagctcctgatctacagggcatccactctggcatctggggtctcatcgcggttcaaaggcagtggatctgggacagagttcactctcaccatcagcggcgtggagtgtgccgatgctgccacttactactgtcaacaggcttatagtgttagtaatgttgataatgctttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgt (SEQ ID NO: 472)。

[0863]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 470之恆定輕鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：acggtagcggccccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgccccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt (SEQ ID NO: 480)。

[0864]在本發明之又一實施例中，編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 454、SEQ ID NO: 456及SEQ ID NO: 458之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於編碼SEQ ID NO:

441之重鏈序列或SEQ ID NO: 442之可變重鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)的聚核苷酸；及/或SEQ ID NO: 474、SEQ ID NO: 476及SEQ ID NO: 478之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於SEQ ID NO: 461之輕鏈序列或SEQ ID NO: 462之可變輕鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)；或此等聚核苷酸序列之組合。在本發明之另一實施例中，編碼本發明之抗體或其片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：編碼以上所闡述之CDR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的聚核苷酸的組合，包含所有該等聚核苷酸。

[0865]在本發明之又一實施例中，編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 453、SEQ ID NO: 455、SEQ ID NO: 457及SEQ ID NO: 459之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於編碼SEQ ID NO: 441之重鏈序列或SEQ ID NO: 442之可變重鏈序列之構架區(FR或恆定區)的聚核苷酸；及/或SEQ ID NO: 473、SEQ ID NO: 475、SEQ ID NO: 477及SEQ ID NO: 479之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於SEQ ID NO: 461之輕鏈序列或SEQ ID NO: 462之可變輕鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或此等聚核苷酸序列之組合。在本發明之另一實施例中，編碼本發明之抗體或其片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：編碼以上所闡述之FR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的聚核苷酸的組合，包含所有該等聚核苷酸。

[0866]本發明亦涵蓋包含編碼本文所述之抗體片段之聚核苷酸序列中之一或多者的聚核苷酸序列。在本發明之一個實施例中，編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體片段之聚核苷酸包含以下編碼抗體片段之聚核苷酸中之一者、兩者、三者或三者以上(包括所有)或者由其組成：編碼SEQ ID NO: 441之重鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 451；編碼SEQ ID NO: 442之可變重鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 452；編碼SEQ ID NO: 461之輕鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 471；編碼SEQ ID NO: 462之可變輕鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 472；編碼SEQ ID NO: 441之重鏈序列或SEQ ID NO: 442之可變重鏈序列之互補決定區(SEQ ID NO: 454、SEQ ID NO: 456及SEQ ID NO: 458)的聚核苷酸；編碼SEQ ID NO: 461之輕鏈序列或SEQ ID NO: 462之可變輕鏈序列之互補決定區(SEQ ID NO: 474、SEQ ID NO: 476及SEQ ID NO: 478)的聚核苷酸；編碼SEQ ID NO: 441之重鏈序列或SEQ ID NO: 442之可變重鏈序列之構架區(SEQ ID NO: 453、SEQ ID NO: 455、SEQ ID NO: 457及SEQ ID NO: 459)的聚核苷酸；及編碼SEQ ID NO: 461之輕鏈序列或SEQ ID NO: 462之可變輕鏈序列之構架區(SEQ ID NO: 473、SEQ ID NO: 475、SEQ ID NO: 477及SEQ ID NO: 479)的聚核苷酸。

[0867]在本發明之一較佳實施例中，本發明之聚核苷酸包含具有針對HGF之結合特異性的編碼Fab (抗原結合片段)片段之聚核苷酸或者由其組成。關於抗體Ab12，編碼全長Ab12抗體之聚核苷酸包含以下或者由其組成：編碼SEQ ID

NO: 441之重鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 451及編碼SEQ ID NO: 461之輕鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 471。

[0868]本發明之另一實施例涵蓋將此等聚核苷酸併入表現載體中用於在諸如CHO、NSO、HEK-293之哺乳動物細胞中或在真菌、昆蟲或微生物系統(諸如酵母細胞，諸如酵母畢赤酵母)中表現。適合之畢赤酵母種包括(但不限於)巴斯德畢赤酵母。在本文(下文)所述之本發明之一個實施例中，Fab片段可藉由在全長聚核苷酸於適合宿主中表現之後酶消化(例如番木瓜蛋白酶)Ab12而產生。在本發明之另一實施例中，諸如Ab12或其Fab片段之抗HGF抗體可經由Ab12聚核苷酸在諸如CHO、NSO或HEK 293細胞之哺乳動物細胞、真菌、昆蟲或微生物系統(諸如酵母細胞(例如二倍體酵母，諸如二倍體畢赤酵母)及其他酵母菌株)中表現而產生。適合之畢赤酵母種包括(但不限於)巴斯德畢赤酵母。

**抗體Ab13**

[0869]在一個實施例中，本發明進一步關於編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體多肽的聚核苷酸。在本發明之一個實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 481之重鏈序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：

gaggtgcagctggtggagtctgggggaggcttggtccagcctgggggtccctgag
actctcctgtgcagcctctggattcaccgtcagtagcaatgcaataagctgggtccgtc
aggctccagggaaggggctggagtgggtcgcagtcatctatgttgttggtgccactga
ctacgcgagcagtgcgaaaggccgattcaccatctccagagacaattccaagaacac
cctgtatcttcaaatgaacagcctgagagctgaggacactgctgtgtattactgtgctag

agtttatgattctggctggaatcactttaacttgtggggccaagggaccctcgtcaccgt
ctcgagcgcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagag
cacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaacc
ggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccgg
ctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagc
agcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaag
gtggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcc
cagcacctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaagga
caccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagcca
cgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgc
caagacaaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcc
tcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctcca
acaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccc
cgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaacca
ggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgg
gagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactc
cgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagca
ggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcag
aagagcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ ID NO: 491)。

[0870]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 482之可變重鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：

gaggtgcagctggtggagtctgggggaggcttggtccagcctgggggtccctgag
actctcctgtgcagcctctggattcaccgtcagtagcaatgcaataagctgggtccgtc

aggctccagggaaggggctggagtgggtcgcagtcatctatgttgttggtgccactga
ctacgcgagcagtgcgaaaggccgattcaccatctccagagacaattccaagaacac
cctgtatcttcaaatgaacagcctgagagctgaggacactgctgtgtattactgtgctag
agtttatgattctggctggaatcactttaacttgtggggccaagggaccctcgtcaccgt
ctcgagc (SEQ ID NO: 492)。

[0871]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 490之恆定重鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：

gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctg
ggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacg
gtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtccta
cagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgg
gcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggac
aagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagca
cctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccc
tcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaag
accctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaaga
caaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcacc
gtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaa
gccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgaga
accacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtca
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggaga
gcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgac
ggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggg

aacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaaga gcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ ID NO: 500)。

[0872]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 501之輕鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：

gactatcagatgacccagtctccttccaccctgtctgcatctgtaggagacagagtcac catcacttgccaggtcagtcagagcattagtagttggttatcctggtatcagcagaaac caggaaaagcccctaagctcctgatctatagggcatccactctggcatctggagtccc atcaaggttcagcggcagtggatctggaacagaattcactctcaccatcagcagcctg cagcctgatgattttgcaacttattactgccaacaggcttatagtgttagtaatgttgataa tgctttcggcggaggaaccaaggtggaaatcaaacgtacggtggctgcaccatctgtc ttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgc tgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctcca atcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctaca gcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctac gcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacagg ggagagtgt (SEQ ID NO: 511)。

[0873]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 502之可變輕鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：

gactatcagatgacccagtctccttccaccctgtctgcatctgtaggagacagagtcac catcacttgccaggtcagtcagagcattagtagttggttatcctggtatcagcagaaac caggaaaagcccctaagctcctgatctatagggcatccactctggcatctggagtccc atcaaggttcagcggcagtggatctggaacagaattcactctcaccatcagcagcctg

cagcctgatgattttgcaacttattactgccaacaggcttatagtgttagtaatgttgataa tgctttcggcggaggaaccaaggtggaaatcaaacgt (SEQ ID NO: 512)。

[0874]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 510之恆定輕鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：acggtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctgga actgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtg gaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcagg acagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagac tacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgccc gtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt (SEQ ID NO: 520)。

[0875]在本發明之又一實施例中，編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 494、SEQ ID NO: 496及SEQ ID NO: 498之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於編碼SEQ ID NO: 481之重鏈序列或SEQ ID NO: 482之可變重鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)的聚核苷酸；及/或SEQ ID NO: 514、SEQ ID NO: 516及SEQ ID NO: 518之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於SEQ ID NO: 501之輕鏈序列或SEQ ID NO: 502之可變輕鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)；或此等聚核苷酸序列之組合。在本發明之另一實施例中，編碼本發明之抗體或其片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：編碼以上所闡述之CDR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的聚核苷酸的組合，包含所有

該等聚核苷酸。

[0876]在本發明之又一實施例中，編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 493、SEQ ID NO: 495、SEQ ID NO: 497及SEQ ID NO: 499之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於編碼SEQ ID NO: 481之重鏈序列或SEQ ID NO: 482之可變重鏈序列之構架區(FR或恆定區)的聚核苷酸；及/或SEQ ID NO: 513、SEQ ID NO: 515、SEQ ID NO: 517及SEQ ID NO: 519之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於SEQ ID NO: 501之輕鏈序列或SEQ ID NO: 502之可變輕鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或此等聚核苷酸序列之組合。在本發明之另一實施例中，編碼本發明之抗體或其片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：編碼以上所闡述之FR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的聚核苷酸的組合，包含所有該等聚核苷酸。

[0877]本發明亦涵蓋包含編碼本文所述之抗體片段之聚核苷酸序列中之一或多者的聚核苷酸序列。在本發明之一個實施例中，編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體片段之聚核苷酸包含以下編碼抗體片段之聚核苷酸中之一者、兩者、三者或三者以上(包括所有)或者由其組成：編碼SEQ ID NO: 481之重鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 491；編碼SEQ ID NO: 482之可變重鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 492；編碼SEQ ID NO: 501之輕鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 511；編碼SEQ ID NO: 502之可變輕鏈序列之聚核苷酸

SEQ ID NO: 512；編碼SEQ ID NO: 481之重鏈序列或SEQ ID NO: 482之可變重鏈序列之互補決定區(SEQ ID NO: 494、SEQ ID NO: 496及SEQ ID NO: 498)的聚核苷酸；編碼SEQ ID NO: 501之輕鏈序列或SEQ ID NO: 502之可變輕鏈序列之互補決定區(SEQ ID NO: 514、SEQ ID NO: 516及SEQ ID NO: 518)的聚核苷酸；編碼SEQ ID NO: 481之重鏈序列或SEQ ID NO: 482之可變重鏈序列之構架區(SEQ ID NO: 493、SEQ ID NO: 495、SEQ ID NO: 497及SEQ ID NO: 499)的聚核苷酸；及編碼SEQ ID NO: 501之輕鏈序列或SEQ ID NO: 502之可變輕鏈序列之構架區(SEQ ID NO: 513、SEQ ID NO: 515、SEQ ID NO: 517及SEQ ID NO: 519)的聚核苷酸。

[0878]在本發明之一較佳實施例中，本發明之聚核苷酸包含具有針對HGF之結合特異性的編碼Fab (抗原結合片段)片段之聚核苷酸或者由其組成。關於抗體Ab13，編碼全長Ab13抗體之聚核苷酸包含以下或者由其組成：編碼SEQ ID NO: 481之重鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 491及編碼SEQ ID NO: 501之輕鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 511。

[0879]本發明之另一實施例涵蓋將此等聚核苷酸併入表現載體中用於在諸如CHO、NSO、HEK-293之哺乳動物細胞中或在真菌、昆蟲或微生物系統(諸如酵母細胞，諸如酵母畢赤酵母)中表現。適合之畢赤酵母種包括(但不限於)巴斯德畢赤酵母。在本文(下文)所述之本發明之一個實施例中，Fab片段可藉由在全長聚核苷酸於適合宿主中表現之後酶消化(例如番木瓜蛋白酶)Ab13而產生。在本發明之另一

實施例中，諸如Ab13或其Fab片段之抗HGF抗體可經由Ab13聚核苷酸在諸如CHO、NSO或HEK 293細胞之哺乳動物細胞、真菌、昆蟲或微生物系統(諸如酵母細胞(例如二倍體酵母，諸如二倍體畢赤酵母)及其他酵母菌株)中表現而產生。適合之畢赤酵母種包括(但不限於)巴斯德畢赤酵母。

**抗體Ab14**

[0880]在一個實施例中，本發明進一步關於編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體多肽的聚核苷酸。在本發明之一個實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 521之重鏈序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：

cagtcggtggaggagtccgggggtcgcctggtcacgcctgggacacccctgacact

cacctgcacagtctctggattctccctcagtaactacgcaatgacctgggtccgccagg

ctccagggaaggggctggaatggatcggagtcattagttttggtggtaacacatactac

gcgaactgggcgaaaggccgattcaccatctccaaaacctcgaccacggtggatctg

aaaatcaccagtccgacaaccgaggacacggccacctatttctgtgccagatgggat

gctgaaaacaatgagattcttaacttgtggggccaagggaccctcgtcaccgtctcga

gcgcctccaccaagggcccatcggtcttcccccctggcaccctcctccaagagcacct

ctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtg

acggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtc

ctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagctt

gggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtgg

acaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccag

cacctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacac

cctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacga

agaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaa
gacaaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctca
ccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaaca
aagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccga
gaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggt
cagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggga
gagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccg
acggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagg
ggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaa
gagcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ ID NO: 531)。

[0881]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 522之可變重鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：
cagtcggtggaggagtccgggggtcgcctggtcacgcctgggacacccctgacact
cacctgcacagtctctggattctccctcagtaactacgcaatgacctgggtccgccagg
ctccagggaaggggctggaatggatcggagtcattagttttggtggtaacacatactac
gcgaactgggcgaaaggccgattcaccatctccaaaacctcgaccacggtggatctg
aaaatcaccagtccgacaaccgaggacacggccacctatttctgtgccagatgggat
gctgaaaacaatgagattcttaacttgtggggccaagggaccctcgtcaccgtctcga
gc (SEQ ID NO: 532)。

[0882]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 530之恆定重鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：
gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctg

ggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacg
gtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtccta
cagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgg
gcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggac
aagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagca
cctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccc
tcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaag
accctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaaga
caaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcacc
gtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaa
gccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgaga
accacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtca
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggaga
gcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgac
ggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggg
aacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaaga
gcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ ID NO: 540)。

[0883]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 541之輕鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：

gcctatgatatgacccagactccagcctctgtggaggtagctgtgggaggcacagtca
ccatcaagtgccaggccagtgagagcattgaaagctatttagcctggtatcagcagaa
atcagggcagcctcccaagctcctgatctacagggcttccactctggcatctggggtct
catcgcggttcaaaggcagtggatctgggacacagttcactctcaccatcagcggcgt

ggaatgtgccgatgctgccacttactactgtcaacagggtgatgcttggagtaatgttg ataatgttttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgtacggtagcggccccat ctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtg cctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgcc ctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcac ctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaag tctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaa caggggagagtgt (SEQ ID NO: 551)。

[0884]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 542之可變輕鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：gcctatgatatgacccagactccagcctctgtggaggtagctgtgggaggcacagtca ccatcaagtgccaggccagtgagagcattgaaagctatttagcctggtatcagcagaa atcagggcagcctcccaagctcctgatctacagggcttccactctggcatctggggtct catcgcggttcaaaggcagtggatctgggacacagttcactctcaccatcagcggcgt ggaatgtgccgatgctgccacttactactgtcaacagggtgatgcttggagtaatgttg ataatgttttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgt (SEQ ID NO: 552)。

[0885]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 550之恆定輕鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：acggtagcggccccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctgg aactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagt ggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcag

gacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcag actacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgc ccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt (SEQ ID NO: 560)。

[0886]在本發明之又一實施例中，編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 534、SEQ ID NO: 536及SEQ ID NO: 538之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於編碼SEQ ID NO: 521之重鏈序列或SEQ ID NO: 522之可變重鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)的聚核苷酸；及/或SEQ ID NO: 554、SEQ ID NO: 556及SEQ ID NO: 558之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於SEQ ID NO: 541之輕鏈序列或SEQ ID NO: 542之可變輕鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)；或此等聚核苷酸序列之組合。在本發明之另一實施例中，編碼本發明之抗體或其片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：編碼以上所闡述之CDR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的聚核苷酸的組合，包含所有該等聚核苷酸。

[0887]在本發明之又一實施例中，編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 533、SEQ ID NO: 535、SEQ ID NO: 537及SEQ ID NO: 539之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於編碼SEQ ID NO: 521之重鏈序列或SEQ ID NO: 522之可變重鏈序列之構架區(FR或恆定區)的聚核苷酸；及/或SEQ ID NO: 553、SEQ ID NO: 555、SEQ ID NO: 557及SEQ ID

NO: 559之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於SEQ ID NO: 541之輕鏈序列或SEQ ID NO: 542之可變輕鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或此等聚核苷酸序列之組合。在本發明之另一實施例中，編碼本發明之抗體或其片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：編碼以上所闡述之FR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的聚核苷酸的組合，包含所有該等聚核苷酸。

[0888]本發明亦涵蓋包含編碼本文所述之抗體片段之聚核苷酸序列中之一或多者的聚核苷酸序列。在本發明之一個實施例中，編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體片段之聚核苷酸包含以下編碼抗體片段之聚核苷酸中之一者、兩者、三者或三者以上(包括所有)或者由其組成：編碼SEQ ID NO: 521之重鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 531；編碼SEQ ID NO: 522之可變重鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 532；編碼SEQ ID NO: 541之輕鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 551；編碼SEQ ID NO: 542之可變輕鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 552；編碼SEQ ID NO: 521之重鏈序列或SEQ ID NO: 522之可變重鏈序列之互補決定區(SEQ ID NO: 534、SEQ ID NO: 536及SEQ ID NO: 538)的聚核苷酸；編碼SEQ ID NO: 541之輕鏈序列或SEQ ID NO: 542之可變輕鏈序列之互補決定區(SEQ ID NO: 554、SEQ ID NO: 556及SEQ ID NO: 558)的聚核苷酸；編碼SEQ ID NO: 521之重鏈序列或SEQ ID NO: 522之可變重鏈序列之構架區(SEQ ID NO: 533、SEQ ID NO: 535、SEQ ID NO: 537及SEQ ID NO: 539)的聚

核苷酸；及編碼SEQ ID NO: 541之輕鏈序列或SEQ ID NO: 542之可變輕鏈序列之構架區(SEQ ID NO: 553、SEQ ID NO: 555、SEQ ID NO: 557及SEQ ID NO: 559)的聚核苷酸。

[0889]在本發明之一較佳實施例中，本發明之聚核苷酸包含具有針對HGF之結合特異性的編碼Fab (抗原結合片段)片段之聚核苷酸或者由其組成。關於抗體Ab14，編碼全長Ab14抗體之聚核苷酸包含以下或者由其組成：編碼SEQ ID NO: 521之重鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 531及編碼SEQ ID NO: 541之輕鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 551。

[0890]本發明之另一實施例涵蓋將此等聚核苷酸併入表現載體中用於在諸如CHO、NSO、HEK-293之哺乳動物細胞中或在真菌、昆蟲或微生物系統(諸如酵母細胞，諸如酵母畢赤酵母)中表現。適合之畢赤酵母種包括(但不限於)巴斯德畢赤酵母。在本文(下文)所述之本發明之一個實施例中，Fab片段可藉由在全長聚核苷酸於適合宿主中表現之後酶消化(例如番木瓜蛋白酶)Ab14而產生。在本發明之另一實施例中，諸如Ab14或其Fab片段之抗HGF抗體可經由Ab14聚核苷酸在諸如CHO、NSO或HEK 293細胞之哺乳動物細胞、真菌、昆蟲或微生物系統(諸如酵母細胞(例如二倍體酵母，諸如二倍體畢赤酵母)及其他酵母菌株)中表現而產生。適合之畢赤酵母種包括(但不限於)巴斯德畢赤酵母。

**抗體Ab15**

[0891]在一個實施例中，本發明進一步關於編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體多肽的聚核苷酸。在本發明之

一個實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 561之重鏈序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：

cagtcggtggaggagtccgggggtcgcctggtcacgcctgggacacccctgacact

cacctgcacagtctctggattctccctcagtaactacgcaatgacctgggtccgccagg

ctccagggaaggggctggaatggatcggagtcattagttttggtggtaacacatactac

gcgaactgggcgaaaggccgattcaccatctccaaaacctcgaccacggtggatctg

aaaatcaccagtccgacaaccgaggacacggccacctatttctgtgccagatgggat

gctgaaaacaatgagattcttaacttgtggggcccagggaccctcgtcaccgtctcga

gcgcctccaccaagggcccatcggtcttcccctggcaccctcctccaagagcacct

ctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtg

acggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtc

ctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagctt

gggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtgg

acaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccag

cacctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacac

cctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacga

agaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaa

gacaaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctca

ccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaaca

aagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccga

gaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggt

cagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggga

gagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccg

acggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagg

ggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaa gagcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ ID NO: 571)。

[0892]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 562之可變重鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：cagtcggtggaggagtccgggggtcgcctggtcacgcctgggacacccctgacact cacctgcacagtctctggattctccctcagtaactacgcaatgacctgggtccgccagg ctccagggaaggggctggaatggatcggagtcattagttttggtggtaacacatactac gcgaactgggcgaaaggccgattcaccatctccaaaacctcgaccacggtggatctg aaaatcaccagtccgacaaccgaggacacggccacctatttctgtgccagatgggat gctgaaaacaatgagattcttaacttgtggggcccagggaccctcgtcaccgtctcga gc (SEQ ID NO: 572)。

[0893]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 570之恆定重鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctg gggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacg gtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtccta cagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgg gcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggac aagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagca cctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccc tcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaag accctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaaga

caaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcacc
gtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaa
gccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgaga
accacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtca
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggaga
gcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgac
ggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggg
aacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaaga
gcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ ID NO: 580)。

[0894]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 581之輕鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：

gcctatgatatgacccagactccagcctctgtggaggtagctgtgggaggcacagtca
ccatcaagtgccaggccagtgagagcattagtagctacttagcctggtatcagcagaa
atcagggcagcctcccaagctcctgatctacagggcttccactctggcatctggggtct
catcgcggttcaaaggcagtggatctgggacacagttcactctcaccatcagcggcgt
ggagtgtgccgatgctgccacttactactgtcaacagggtgatgcttggagtaatgttg
ataatgttttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgtacggtagcggccccat
ctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtg
cctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgcc
ctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcac
ctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaag
tctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaa
caggggagagtgt (SEQ ID NO: 591)。

[0895]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 582之可變輕鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：gcctatgatatgacccagactccagcctctgtggaggtagctgtgggaggcacagtcaccatcaagtgccaggccagtgagagcattagtagctacttagcctggtatcagcagaaatcagggcagcctcccaagctcctgatctacagggcttccactctggcatctggggtctcatcgcggttcaaaggcagtggatctgggacacagttcactctcaccatcagcggcgtggagtgtgccgatgctgccacttactactgtcaacagggtgatgcttggagtaatgttgataatgttttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgt (SEQ ID NO: 592)。

[0896]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 590之恆定輕鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：acggtagcggccccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt (SEQ ID NO: 600)。

[0897]在本發明之又一實施例中，編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 574、SEQ ID NO: 576及SEQ ID NO: 578之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於編碼SEQ ID NO: 561之重鏈序列或SEQ ID NO: 562之可變重鏈序列之互補

決定區(CDR或高變區)的聚核苷酸；及/或SEQ ID NO: 594、SEQ ID NO: 596及SEQ ID NO: 598之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於SEQ ID NO: 581之輕鏈序列或SEQ ID NO: 582之可變輕鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)；或此等聚核苷酸序列之組合。在本發明之另一實施例中，編碼本發明之抗體或其片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：編碼以上所闡述之CDR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的聚核苷酸的組合，包含所有該等聚核苷酸。

[0898]在本發明之又一實施例中，編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 573、SEQ ID NO: 575、SEQ ID NO: 577及SEQ ID NO: 579之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於編碼SEQ ID NO: 561之重鏈序列或SEQ ID NO: 562之可變重鏈序列之構架區(FR或恆定區)的聚核苷酸；及/或SEQ ID NO: 593、SEQ ID NO: 595、SEQ ID NO: 597及SEQ ID NO: 599之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於SEQ ID NO: 581之輕鏈序列或SEQ ID NO: 582之可變輕鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或此等聚核苷酸序列之組合。在本發明之另一實施例中，編碼本發明之抗體或其片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：編碼以上所闡述之FR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的聚核苷酸的組合，包含所有該等聚核苷酸。

[0899]本發明亦涵蓋包含編碼本文所述之抗體片段之

聚核苷酸序列中之一或多者的聚核苷酸序列。在本發明之一個實施例中，編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體片段之聚核苷酸包含以下編碼抗體片段之聚核苷酸中之一者、兩者、三者或三者以上(包括所有)或者由其組成：編碼SEQ ID NO: 561之重鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 571；編碼SEQ ID NO: 562之可變重鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 572；編碼SEQ ID NO: 581之輕鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 591；編碼SEQ ID NO: 582之可變輕鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 592；編碼SEQ ID NO: 561之重鏈序列或SEQ ID NO: 562之可變重鏈序列之互補決定區(SEQ ID NO: 574、SEQ ID NO: 576及SEQ ID NO: 578)的聚核苷酸；編碼SEQ ID NO: 581之輕鏈序列或SEQ ID NO: 582之可變輕鏈序列之互補決定區(SEQ ID NO: 594、SEQ ID NO: 596及SEQ ID NO: 598)的聚核苷酸；編碼SEQ ID NO: 561之重鏈序列或SEQ ID NO: 562之可變重鏈序列之構架區(SEQ ID NO: 573、SEQ ID NO: 575、SEQ ID NO: 577及SEQ ID NO: 579)的聚核苷酸；及編碼SEQ ID NO: 581之輕鏈序列或SEQ ID NO: 582之可變輕鏈序列之構架區(SEQ ID NO: 593、SEQ ID NO: 595、SEQ ID NO: 597及SEQ ID NO: 599)的聚核苷酸。

[0900]在本發明之一較佳實施例中，本發明之聚核苷酸包含具有針對HGF之結合特異性的編碼Fab (抗原結合片段)片段之聚核苷酸或者由其組成。關於抗體Ab15，編碼全長Ab15抗體之聚核苷酸包含以下或者由其組成：編碼SEQ ID NO: 561之重鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 571及編碼SEQ

ID NO: 581之輕鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 591。

[0901]本發明之另一實施例涵蓋將此等聚核苷酸併入表現載體中用於在諸如CHO、NSO、HEK-293之哺乳動物細胞中或在真菌、昆蟲或微生物系統(諸如酵母細胞，諸如酵母畢赤酵母)中表現。適合之畢赤酵母種包括(但不限於)巴斯德畢赤酵母。在本文(下文)所述之本發明之一個實施例中，Fab片段可藉由在全長聚核苷酸於適合宿主中表現之後酶消化(例如番木瓜蛋白酶)Ab15而產生。在本發明之另一實施例中，諸如Ab15或其Fab片段之抗HGF抗體可經由Ab15聚核苷酸在諸如CHO、NSO或HEK 293細胞之哺乳動物細胞、真菌、昆蟲或微生物系統(諸如酵母細胞(例如二倍體酵母，諸如二倍體畢赤酵母)及其他酵母菌株)中表現而產生。適合之畢赤酵母種包括(但不限於)巴斯德畢赤酵母。

**抗體Ab16**

[0902]在一個實施例中，本發明進一步關於編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體多肽的聚核苷酸。在本發明之一個實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 601之重鏈序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：

cagtcggtggaggagtccgggggtcgcctggtcacgcctgggacacccctgacact

cacctgcacagtctctggaatcgacctcagtaattatgcaatgggctgggtccgccag

gctccagggaaggggctggaatacatcggaatgattggtgttaatggtagggcatggt

acgcgacttgggcgaaaggccgattcaccatctccaagacctcgcccacggtggatc

tgaaaatcaccagtccgacaaccgaggacacggccacctatttctgtgccagattgatt

gacgagcgttcaacttatagttatgtttttgacttgtggggccaaggcaccctggtcacc

gtctcgagcgcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaaga
gcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaac
cggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccg
gctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctcca
gcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacacca
aggtggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgt
gcccagcacctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaa
ggacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgag
ccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataa
tgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagc
gtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtc
tccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggca
gccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaaga
accaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtgga
gtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctgg
actccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggca
gcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacg
cagaagagcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ ID NO: 611)。

[0903]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 602之可變重鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：

cagtcggtggaggagtccgggggtcgcctggtcacgcctgggacaccctgacact
cacctgcacagtctctggaatcgacctcagtaattatgcaatgggctgggtccgccag
gctccagggaaggggctggaatacatcggaatgattggtgttaatggtagggcatggt

acgcgacttgggcgaaaggccgattcaccatctccaagacctcgcccacggtggatc
tgaaaatcaccagtccgacaaccgaggacacggccacctatttctgtgccagattgatt
gacgagcgttcaacttatagttatgtttttgacttgtggggccaaggcaccctggtcacc
gtctcgagc (SEQ ID NO: 612)。

[0904]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 610之恆定重鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：
gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctg
gggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacg
gtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtccta
cagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgg
gcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggac
aagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagca
cctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccc
tcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaag
accctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaaga
caaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcacc
gtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaa
gccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgaga
accacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtca
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggaga
gcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgac
ggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggg
aacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaaga

gcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ ID NO: 620)。

[0905]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 621之輕鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：

caagtgctgacccagactccatcccctgtgtctgcagctgtgggaggcacagtcacca
tcaactgccagggcagtcagagtctttataataacaacgccttttcctggtatcagcaga
aaccagggcagcctcccaagctcctgatctatgatgcttccactctggcgtctggggtc
ccatcgcggttcaaaggcagtggatctgggacacagttcactctcaccatcagtggcg
tgcagtgtgcagatgctgccacttactactgtcaaggcgaatttagttgtggtgatgttg
attgtattgctttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgtacggtagcggcccc
atctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgt
gcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgc
cctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagca
cctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaa
gtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttc
aacaggggagagtgt (SEQ ID NO: 631)。

[0906]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 622之可變輕鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：

caagtgctgacccagactccatcccctgtgtctgcagctgtgggaggcacagtcacca
tcaactgccagggcagtcagagtctttataataacaacgccttttcctggtatcagcaga
aaccagggcagcctcccaagctcctgatctatgatgcttccactctggcgtctggggtc
ccatcgcggttcaaaggcagtggatctgggacacagttcactctcaccatcagtggcg
tgcagtgtgcagatgctgccacttactactgtcaaggcgaatttagttgtggtgatgttg

attgtattgctttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgt (SEQ ID NO: 632)。

[0907]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 630之恆定輕鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：acggtagcggccccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctgg aactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagt ggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcag gacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcag actacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgc ccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt (SEQ ID NO: 640)。

[0908]在本發明之又一實施例中，編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 614、SEQ ID NO: 616及SEQ ID NO: 618之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於編碼SEQ ID NO: 601之重鏈序列或SEQ ID NO: 602之可變重鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)的聚核苷酸；及/或SEQ ID NO: 634、SEQ ID NO: 636及SEQ ID NO: 638之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於SEQ ID NO: 621之輕鏈序列或SEQ ID NO: 622之可變輕鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)；或此等聚核苷酸序列之組合。在本發明之另一實施例中，編碼本發明之抗體或其片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：編碼以上所闡述之CDR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的聚核苷酸的組合，包含所有

該等聚核苷酸。

[0909]在本發明之又一實施例中，編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 613、SEQ ID NO: 615、SEQ ID NO: 617及SEQ ID NO: 619之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於編碼SEQ ID NO: 601之重鏈序列或SEQ ID NO: 602之可變重鏈序列之構架區(FR或恆定區)的聚核苷酸；及/或SEQ ID NO: 633、SEQ ID NO: 635、SEQ ID NO: 637及SEQ ID NO: 639之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於SEQ ID NO: 621之輕鏈序列或SEQ ID NO: 622之可變輕鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或此等聚核苷酸序列之組合。在本發明之另一實施例中，編碼本發明之抗體或其片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：編碼以上所闡述之FR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的聚核苷酸的組合，包含所有該等聚核苷酸。

[0910]本發明亦涵蓋包含編碼本文所述之抗體片段之聚核苷酸序列中之一或多者的聚核苷酸序列。在本發明之一個實施例中，編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體片段之聚核苷酸包含以下編碼抗體片段之聚核苷酸中之一者、兩者、三者或三者以上(包括所有)或者由其組成：編碼SEQ ID NO: 601之重鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 611；編碼SEQ ID NO: 602之可變重鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 612；編碼SEQ ID NO: 621之輕鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 631；編碼SEQ ID NO: 622之可變輕鏈序列之聚核苷酸

SEQ ID NO: 632；編碼SEQ ID NO: 601之重鏈序列或SEQ ID NO: 602之可變重鏈序列之互補決定區(SEQ ID NO: 614、SEQ ID NO: 616及SEQ ID NO: 618)的聚核苷酸；編碼SEQ ID NO: 621之輕鏈序列或SEQ ID NO: 622之可變輕鏈序列之互補決定區(SEQ ID NO: 634、SEQ ID NO: 636及SEQ ID NO: 638)的聚核苷酸；編碼SEQ ID NO: 601之重鏈序列或SEQ ID NO: 602之可變重鏈序列之構架區(SEQ ID NO: 613、SEQ ID NO: 615、SEQ ID NO: 617及SEQ ID NO: 619)的聚核苷酸；及編碼SEQ ID NO: 621之輕鏈序列或SEQ ID NO: 622之可變輕鏈序列之構架區(SEQ ID NO: 633、SEQ ID NO: 635、SEQ ID NO: 637及SEQ ID NO: 639)的聚核苷酸。

[0911]在本發明之一較佳實施例中，本發明之聚核苷酸包含具有針對HGF之結合特異性的編碼Fab (抗原結合片段)片段之聚核苷酸或者由其組成。關於抗體Ab16，編碼全長Ab16抗體之聚核苷酸包含以下或者由其組成：編碼SEQ ID NO: 601之重鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 611及編碼SEQ ID NO: 621之輕鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 631。

[0912]本發明之另一實施例涵蓋將此等聚核苷酸併入表現載體中用於在諸如CHO、NSO、HEK-293之哺乳動物細胞中或在真菌、昆蟲或微生物系統(諸如酵母細胞，諸如酵母畢赤酵母)中表現。適合之畢赤酵母種包括(但不限於)巴斯德畢赤酵母。在本文(下文)所述之本發明之一個實施例中，Fab片段可藉由在全長聚核苷酸於適合宿主中表現之後酶消化(例如番木瓜蛋白酶)Ab16而產生。在本發明之另一

實施例中，諸如Ab16或其Fab片段之抗HGF抗體可經由Ab16聚核苷酸在諸如CHO、NSO或HEK 293細胞之哺乳動物細胞、真菌、昆蟲或微生物系統(諸如酵母細胞(例如二倍體酵母，諸如二倍體畢赤酵母)及其他酵母菌株)中表現而產生。適合之畢赤酵母種包括(但不限於)巴斯德畢赤酵母。

**抗體Ab17**

[0913]在一個實施例中，本發明進一步關於編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體多肽的聚核苷酸。在本發明之一個實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 641之重鏈序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：

cagtcggtggaggagtccgggggtcgcctggtcccgcctgggacacccctgacact

cacctgcacagtctctggaatcgacctcagtagctatgcaatgggctgggtccgccag

gctccagggaaggggctggaatacatcggaatgattgatgttagtggtagcacgtact

acgcggactgggcgaaaggccgactcaccatctccaaaaccccgaccacggtggat

ctggaaatcaccagtccgacaaccgaggacacggccacctatttctgtgccagattga

ttgacgagcgttcaacttatagttatgcttttgacttgtggggccaaggcaccctcgtca

ccgtctcgagcgcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaa

gagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccga

accggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttccc

ggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctcc

agcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacacc

aaggtggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgt

gcccagcacctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaa

ggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgag

ccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataa
tgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagc
gtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtc
tccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggca
gccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaaga
accaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtgga
gtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctgg
actccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggca
gcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacg
cagaagagcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ ID NO: 651)。

[0914]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 642之可變重鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：
cagtcggtggaggagtccgggggtcgcctggtcccgcctgggacacccctgacact
cacctgcacagtctctggaatcgacctcagtagctatgcaatgggctgggtccgccag
gctccagggaaggggctggaatacatcggaatgattgatgttagtggtagcacgtact
acgcggactgggcgaaaggccgactcaccatctccaaaaccccgaccacggtggat
ctggaaatcaccagtccgacaaccgaggacacggccacctatttctgtgccagattga
ttgacgagcgttcaacttatagttatgcttttgacttgtggggccaaggcaccctcgtca
ccgtctcgagc (SEQ ID NO: 652)。

[0915]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 650之恆定重鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：
gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctg

ggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacg
gtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtccta
cagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgg
gcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggac
aagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagca
cctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccc
tcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaag
accctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaaga
caaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcacc
gtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaa
gccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgaga
accacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtca
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggaga
gcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgac
ggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggg
aacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaaga
gcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ ID NO: 660)。

[0916]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 661之輕鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：

caagtgctgacccagactccatccctgtgtctgcagctgtgggaggcacagtcacca
tcaactgccaggccagtcagagtttttataataacggcgccttttcctggtatcagcaga
aaccagggcagcctcccaagctcctgatctacgatgcatccactctggcatctggggt
cccatcgcggttcaaaggcagtggatctgggacacagttcactctcaccatcagcggc

gtacagtgtggagatgctgccacttactactgtcaaggcgaatttagttgtggtagtgct gattgtgttgctttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgtacggtagcggcc ccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttg tgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataa cgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggaca gcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacac aaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagc ttcaacaggggagagtgt (SEQ ID NO: 671)。

[0917]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 662之可變輕鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：caagtgctgacccagactccatcccctgtgtctgcagctgtgggaggcacagtcacca tcaactgccaggccagtcagagtttttataataacggcgccttttcctggtatcagcaga aaccagggcagcctcccaagctcctgatctacgatgcatccactctggcatctggggt cccatcgcggttcaaaggcagtggatctgggacacagttcactctcaccatcagcggc gtacagtgtggagatgctgccacttactactgtcaaggcgaatttagttgtggtagtgct gattgtgttgctttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgt (SEQ ID NO: 672)。

[0918]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 670之恆定輕鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：acggtagcggccccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctgg aactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagt ggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcag

gacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcag actacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgc ccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt (SEQ ID NO: 680)。

[0919]在本發明之又一實施例中，編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 654、SEQ ID NO: 656及SEQ ID NO: 658之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於編碼SEQ ID NO: 641之重鏈序列或SEQ ID NO: 642之可變重鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)的聚核苷酸；及/或SEQ ID NO: 674、SEQ ID NO: 676及SEQ ID NO: 678之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於SEQ ID NO: 661之輕鏈序列或SEQ ID NO: 662之可變輕鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)；或此等聚核苷酸序列之組合。在本發明之另一實施例中，編碼本發明之抗體或其片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：編碼以上所闡述之CDR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的聚核苷酸的組合，包含所有該等聚核苷酸。

[0920]在本發明之又一實施例中，編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 653、SEQ ID NO: 655、SEQ ID NO: 657及SEQ ID NO: 659之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於編碼SEQ ID NO: 641之重鏈序列或SEQ ID NO: 642之可變重鏈序列之構架區(FR或恆定區)的聚核苷酸；及/或SEQ ID NO: 673、SEQ ID NO: 675、SEQ ID NO: 677及SEQ ID

NO: 679之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於SEQ ID NO: 661之輕鏈序列或SEQ ID NO: 662之可變輕鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或此等聚核苷酸序列之組合。在本發明之另一實施例中，編碼本發明之抗體或其片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：編碼以上所闡述之FR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的聚核苷酸的組合，包含所有該等聚核苷酸。

[0921]本發明亦涵蓋包含編碼本文所述之抗體片段之聚核苷酸序列中之一或多者的聚核苷酸序列。在本發明之一個實施例中，編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體片段之聚核苷酸包含以下編碼抗體片段之聚核苷酸中之一者、兩者、三者或三者以上(包括所有)或者由其組成：編碼SEQ ID NO: 641之重鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 651；編碼SEQ ID NO: 642之可變重鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 652；編碼SEQ ID NO: 661之輕鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 671；編碼SEQ ID NO: 662之可變輕鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 672；編碼SEQ ID NO: 641之重鏈序列或SEQ ID NO: 642之可變重鏈序列之互補決定區(SEQ ID NO: 654、SEQ ID NO: 656及SEQ ID NO: 658)的聚核苷酸；編碼SEQ ID NO: 661之輕鏈序列或SEQ ID NO: 662之可變輕鏈序列之互補決定區(SEQ ID NO: 674、SEQ ID NO: 676及SEQ ID NO: 678)的聚核苷酸；編碼SEQ ID NO: 641之重鏈序列或SEQ ID NO: 642之可變重鏈序列之構架區(SEQ ID NO: 653、SEQ ID NO: 655、SEQ ID NO: 657及SEQ ID NO: 659)的聚

核苷酸；及編碼SEQ ID NO: 661之輕鏈序列或SEQ ID NO: 662之可變輕鏈序列之構架區(SEQ ID NO: 673、SEQ ID NO: 675、SEQ ID NO: 677及SEQ ID NO: 679)的聚核苷酸。

[0922]在本發明之一較佳實施例中，本發明之聚核苷酸包含具有針對HGF之結合特異性的編碼Fab (抗原結合片段)片段之聚核苷酸或者由其組成。關於抗體Ab17，編碼全長Ab17抗體之聚核苷酸包含以下或者由其組成：編碼SEQ ID NO: 641之重鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 651及編碼SEQ ID NO: 661之輕鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 671。

[0923]本發明之另一實施例涵蓋將此等聚核苷酸併入表現載體中用於在諸如CHO、NSO、HEK-293之哺乳動物細胞中或在真菌、昆蟲或微生物系統(諸如酵母細胞，諸如酵母畢赤酵母)中表現。適合之畢赤酵母種包括(但不限於)巴斯德畢赤酵母。在本文(下文)所述之本發明之一個實施例中，Fab片段可藉由在全長聚核苷酸於適合宿主中表現之後酶消化(例如番木瓜蛋白酶)Ab17而產生。在本發明之另一實施例中，諸如Ab17或其Fab片段之抗HGF抗體可經由Ab17聚核苷酸在諸如CHO、NSO或HEK 293細胞之哺乳動物細胞、真菌、昆蟲或微生物系統(諸如酵母細胞(例如二倍體酵母，諸如二倍體畢赤酵母)及其他酵母菌株)中表現而產生。適合之畢赤酵母種包括(但不限於)巴斯德畢赤酵母。

**抗體Ab18**

[0924]在一個實施例中，本發明進一步關於編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體多肽的聚核苷酸。在本發明之

一個實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 681之重鏈序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：

cagtcgctggaggagtccgggggtcgcctggtcacgcctgggacacccctgacact

cacctgcacagcctctggattctccctcagcagctacgacatgagctgggtccgccag

gctccagggaaggggctggaatggatcggaatcatttatgctggtagtgctagcacat

ggttcgcgagctgggtgaaaggccgattcaccatctccaaaacctcgaccacggtgg

atctgaaaatgaccagtctgacaaccgaggacacggccacctatttctgtgccagagt

gggttatagtggttatggttatgatgataatttggacatgtggggccaaggcaccctcgt

caccgtctcgagcgcctccaccaagggcccatcggtcttcccctggcaccctcctcc

aagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttcccc

gaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttc

ccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccct

ccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaaca

ccaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccac

cgtgcccagcacctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacc

caaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgt

gagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgc

ataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtc

agcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaag

gtctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaaggg

cagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaa

gaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtg

gagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgct

ggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtgg

cagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactaca cgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ ID NO: 691)。

[0925]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 682之可變重鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：cagtcgctggaggagtccgggggtcgcctggtcacgcctgggacacccctgacact cacctgcacagcctctggattctccctcagcagctacgacatgagctgggtccgccag gctccagggaaggggctggaatggatcggaatcatttatgctggtagtgctagcacat ggttcgcgagctgggtgaaaggccgattcaccatctccaaaacctcgaccacggtgg atctgaaaatgaccagtctgacaaccgaggacacggccacctatttctgtgccagagt gggttatagtggttatggttatgatgataatttggacatgtggggccaaggcaccctcgt caccgtctcgagc (SEQ ID NO: 692)。

[0926]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 690之恆定重鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctg gggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacg gtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtccta cagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgg gcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggac aagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagca cctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccc tcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaag accctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaaga

caaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcacc
gtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaa
gccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgaga
accacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtca
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggaga
gcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgac
ggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggg
aacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaaga
gcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ ID NO: 700)。

[0927]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 701之輕鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：

gcctatgatatgacccagactccagcctctgtggaggtagctgtgggaggcacagtca
ccatcaagtgccaggccagtcagagcattagcactgcattagcctggtatcagcagaa
accagggcagcgtcccaagctcctgatctacgatgcatcgaaactggcatctggggtc
tcatcgcggttcaaaggcagtggatctggggcacagttcactctcaccatcagcggcg
tggagtgtgccgatgctgccacttactactgtcaccagggttatagtagtagtaatgttg
ataatactttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgtacggtagcggccccat
ctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtg
cctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgcc
ctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcac
ctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaag
tctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaa
caggggagagtgt (SEQ ID NO: 711)。

[0928]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 702之可變輕鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：gcctatgatatgacccagactccagcctctgtggaggtagctgtgggaggcacagtcaccatcaagtgccaggccagtcagagcattagcactgcattagcctggtatcagcagaaaccagggcagcgtcccaagctcctgatctacgatgcatcgaaactggcatctggggtctcatcgcggttcaaaggcagtggatctggggcacagttcactctcaccatcagcggcgtggagtgtgccgatgctgccacttactactgtcaccagggttatagtagtagtaatgttgataatactttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgt (SEQ ID NO: 712)。

[0929]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 710之恆定輕鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：acggtagcggccccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt (SEQ ID NO: 720)。

[0930]在本發明之又一實施例中，編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 694、SEQ ID NO: 696及SEQ ID NO: 698之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於編碼SEQ ID NO: 681之重鏈序列或SEQ ID NO: 682之可變重鏈序列之互補

決定區(CDR或高變區)的聚核苷酸；及/或SEQ ID NO: 714、SEQ ID NO: 716及SEQ ID NO: 718之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於SEQ ID NO: 701之輕鏈序列或SEQ ID NO: 702之可變輕鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)；或此等聚核苷酸序列之組合。在本發明之另一實施例中，編碼本發明之抗體或其片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：編碼以上所闡述之CDR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的聚核苷酸的組合，包含所有該等聚核苷酸。

[0931]在本發明之又一實施例中，編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 693、SEQ ID NO: 695、SEQ ID NO: 697及SEQ ID NO: 699之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於編碼SEQ ID NO: 681之重鏈序列或SEQ ID NO: 682之可變重鏈序列之構架區(FR或恆定區)的聚核苷酸；及/或SEQ ID NO: 713、SEQ ID NO: 715、SEQ ID NO: 717及SEQ ID NO: 719之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於SEQ ID NO: 701之輕鏈序列或SEQ ID NO: 702之可變輕鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或此等聚核苷酸序列之組合。在本發明之另一實施例中，編碼本發明之抗體或其片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：編碼以上所闡述之FR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的聚核苷酸的組合，包含所有該等聚核苷酸。

[0932]本發明亦涵蓋包含編碼本文所述之抗體片段之

聚核苷酸序列中之一或多者的聚核苷酸序列。在本發明之一個實施例中，編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體片段之聚核苷酸包含以下編碼抗體片段之聚核苷酸中之一者、兩者、三者或三者以上(包括所有)或者由其組成：編碼SEQ ID NO: 681之重鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 691；編碼SEQ ID NO: 682之可變重鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 692；編碼SEQ ID NO: 701之輕鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 711；編碼SEQ ID NO: 702之可變輕鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 712；編碼SEQ ID NO: 681之重鏈序列或SEQ ID NO: 682之可變重鏈序列之互補決定區(SEQ ID NO: 694、SEQ ID NO: 696及SEQ ID NO: 698)的聚核苷酸；編碼SEQ ID NO: 701之輕鏈序列或SEQ ID NO: 702之可變輕鏈序列之互補決定區(SEQ ID NO: 714、SEQ ID NO: 716及SEQ ID NO: 718)的聚核苷酸；編碼SEQ ID NO: 681之重鏈序列或SEQ ID NO: 682之可變重鏈序列之構架區(SEQ ID NO: 693、SEQ ID NO: 695、SEQ ID NO: 697及SEQ ID NO: 699)的聚核苷酸；及編碼SEQ ID NO: 701之輕鏈序列或SEQ ID NO: 702之可變輕鏈序列之構架區(SEQ ID NO: 713、SEQ ID NO: 715、SEQ ID NO: 717及SEQ ID NO: 719)的聚核苷酸。

[0933]在本發明之一較佳實施例中，本發明之聚核苷酸包含具有針對HGF之結合特異性的編碼Fab (抗原結合片段)片段之聚核苷酸或者由其組成。關於抗體Ab18，編碼全長Ab18抗體之聚核苷酸包含以下或者由其組成：編碼SEQ ID NO: 681之重鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 691及編碼SEQ

ID NO: 701之輕鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 711。

[0934]本發明之另一實施例涵蓋將此等聚核苷酸併入表現載體中用於在諸如CHO、NSO、HEK-293之哺乳動物細胞中或在真菌、昆蟲或微生物系統(諸如酵母細胞，諸如酵母畢赤酵母)中表現。適合之畢赤酵母種包括(但不限於)巴斯德畢赤酵母。在本文(下文)所述之本發明之一個實施例中，Fab片段可藉由在全長聚核苷酸於適合宿主中表現之後酶消化(例如番木瓜蛋白酶)Ab18而產生。在本發明之另一實施例中，諸如Ab18或其Fab片段之抗HGF抗體可經由Ab18聚核苷酸在諸如CHO、NSO或HEK 293細胞之哺乳動物細胞、真菌、昆蟲或微生物系統(諸如酵母細胞(例如二倍體酵母，諸如二倍體畢赤酵母)及其他酵母菌株)中表現而產生。適合之畢赤酵母種包括(但不限於)巴斯德畢赤酵母。

**抗體Ab19**

[0935]在一個實施例中，本發明進一步關於編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體多肽的聚核苷酸。在本發明之一個實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 721之重鏈序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：

cagtcggtggaggagtccgggggtcgcctggtcacgcctgggacacccctgacact
cacctgcacagcctctggattctccctcagtaattattggatgggctgggtccgccagg
ctccaggggaggggctggaatggatcggaaccattagttatgatggtaacacatacta
cgcgagctgggcaaaaggccgcttcaccatctcccgaacctcgaccacggtggatct
gaaaatgaccagtctgacgaccgaggacacggccatctatttctgtgccacagtcaatt
atcctgattatagtactggtgcctttaacatctggggcccaggcaccctcgtcaccgtct

cgagcgcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagca
cctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccgg
tgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctg
tcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcag
cttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggt
ggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgccc
agcacctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggac
accctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccac
gaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgcc
aagacaaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcct
caccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaa
caaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagcccc
gagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccag
gtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactcc
gacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcag
gggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcaga
agagcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ ID NO: 731)。

[0936]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 722之可變重鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：

cagtcggtggaggagtccgggggtcgcctggtcacgcctgggacacccctgacact
cacctgcacagcctctggattctccctcagtaattattggatgggctgggtccgccagg
ctccaggggaggggctggaatggatcggaaccattagttatgatggtaacacatacta

cgcgagctgggcaaaaggccgcttcaccatctcccgaacctcgaccacggtggatct
gaaaatgaccagtctgacgaccgaggacacggccatctatttctgtgccacagtcaatt
atcctgattatagtactggtgcctttaacatctggggcccaggcaccctcgtcaccgtct
cgagc (SEQ ID NO: 732)。

[0937]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 730之恆定重鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：
gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctg
gggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacg
gtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtccta
cagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgg
gcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggac
aagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagca
cctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccc
tcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaag
accctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaaga
caaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcacc
gtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaa
gccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgaga
accacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtca
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggaga
gcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgac
ggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggg
aacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaaga

gcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ ID NO: 740)。

[0938]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 741之輕鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：

gatgttgtgatgacccagactccagcctccgtgtctgaacctgtgggaggcacagtca
ccatcaagtgccaggccagtcagagcattgataactacttagcctggtatcagcagaa
accagggcagcgtcccaggctcctgatctattatacatccactctggcatctggggtcc
catcgcggttcaaaggcagtggatctgggacagagtacactctcaccatcagcgacct
ggagtgtgccgatgctgccacttactactgtcaatttactgcttattatagtacttatattg
gagctttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgtacggtagcggccccatct
gtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcc
tgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccct
ccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacct
acagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtc
tacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaac
aggggagagtgt (SEQ ID NO: 751)。

[0939]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 742之可變輕鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：

gatgttgtgatgacccagactccagcctccgtgtctgaacctgtgggaggcacagtca
ccatcaagtgccaggccagtcagagcattgataactacttagcctggtatcagcagaa
accagggcagcgtcccaggctcctgatctattatacatccactctggcatctggggtcc
catcgcggttcaaaggcagtggatctgggacagagtacactctcaccatcagcgacct
ggagtgtgccgatgctgccacttactactgtcaatttactgcttattatagtacttatattg

gagctttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgt (SEQ ID NO: 752)。

[0940]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 750之恆定輕鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：acggtagcggccccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctgg aactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagt ggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcag gacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcag actacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgc ccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt (SEQ ID NO: 760)。

[0941]在本發明之又一實施例中，編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 734、SEQ ID NO: 736及SEQ ID NO: 738之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於編碼SEQ ID NO: 721之重鏈序列或SEQ ID NO: 722之可變重鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)的聚核苷酸；及/或SEQ ID NO: 754、SEQ ID NO: 756及SEQ ID NO: 758之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於SEQ ID NO: 741之輕鏈序列或SEQ ID NO: 742之可變輕鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)；或此等聚核苷酸序列之組合。在本發明之另一實施例中，編碼本發明之抗體或其片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：編碼以上所闡述之CDR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的聚核苷酸的組合，包含所有

該等聚核苷酸。

[0942]在本發明之又一實施例中，編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 733、SEQ ID NO: 735、SEQ ID NO: 737及SEQ ID NO: 739之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於編碼SEQ ID NO: 721之重鏈序列或SEQ ID NO: 722之可變重鏈序列之構架區(FR或恆定區)的聚核苷酸；及/或SEQ ID NO: 753、SEQ ID NO: 755、SEQ ID NO: 757及SEQ ID NO: 759之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於SEQ ID NO: 741之輕鏈序列或SEQ ID NO: 742之可變輕鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或此等聚核苷酸序列之組合。在本發明之另一實施例中，編碼本發明之抗體或其片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：編碼以上所闡述之FR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的聚核苷酸的組合，包含所有該等聚核苷酸。

[0943]本發明亦涵蓋包含編碼本文所述之抗體片段之聚核苷酸序列中之一或多者的聚核苷酸序列。在本發明之一個實施例中，編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體片段之聚核苷酸包含以下編碼抗體片段之聚核苷酸中之一者、兩者、三者或三者以上(包括所有)或者由其組成：編碼SEQ ID NO: 721之重鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 731；編碼SEQ ID NO: 722之可變重鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 732；編碼SEQ ID NO: 741之輕鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 751；編碼SEQ ID NO: 742之可變輕鏈序列之聚核苷酸

SEQ ID NO: 752；編碼SEQ ID NO: 721之重鏈序列或SEQ ID NO: 722之可變重鏈序列之互補決定區(SEQ ID NO: 734、SEQ ID NO: 736及SEQ ID NO: 738)的聚核苷酸；編碼SEQ ID NO: 741之輕鏈序列或SEQ ID NO: 742之可變輕鏈序列之互補決定區(SEQ ID NO: 754、SEQ ID NO: 756及SEQ ID NO: 758)的聚核苷酸；編碼SEQ ID NO: 721之重鏈序列或SEQ ID NO: 722之可變重鏈序列之構架區(SEQ ID NO: 733、SEQ ID NO: 735、SEQ ID NO: 737及SEQ ID NO: 739)的聚核苷酸；及編碼SEQ ID NO: 741之輕鏈序列或SEQ ID NO: 742之可變輕鏈序列之構架區(SEQ ID NO: 753、SEQ ID NO: 755、SEQ ID NO: 757及SEQ ID NO: 759)的聚核苷酸。

[0944]在本發明之一較佳實施例中，本發明之聚核苷酸包含具有針對HGF之結合特異性的編碼Fab (抗原結合片段)片段之聚核苷酸或者由其組成。關於抗體Ab19，編碼全長Ab19抗體之聚核苷酸包含以下或者由其組成：編碼SEQ ID NO: 721之重鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 731及編碼SEQ ID NO: 741之輕鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 751。

[0945]本發明之另一實施例涵蓋將此等聚核苷酸併入表現載體中用於在諸如CHO、NSO、HEK-293之哺乳動物細胞中或在真菌、昆蟲或微生物系統(諸如酵母細胞，諸如酵母畢赤酵母)中表現。適合之畢赤酵母種包括(但不限於)巴斯德畢赤酵母。在本文(下文)所述之本發明之一個實施例中，Fab片段可藉由在全長聚核苷酸於適合宿主中表現之後酶消化(例如番木瓜蛋白酶)Ab19而產生。在本發明之另一

實施例中，諸如Ab19或其Fab片段之抗HGF抗體可經由Ab19聚核苷酸在諸如CHO、NSO或HEK 293細胞之哺乳動物細胞、真菌、昆蟲或微生物系統(諸如酵母細胞(例如二倍體酵母，諸如二倍體畢赤酵母)及其他酵母菌株)中表現而產生。適合之畢赤酵母種包括(但不限於)巴斯德畢赤酵母。

**抗體Ab20**

[0946]在一個實施例中，本發明進一步關於編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體多肽的聚核苷酸。在本發明之一個實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 761之重鏈序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：

gaggtgcagctggtggagtctgggggaggcttggtccagcctgggggtccctgag

actctcctgtgcagcctctggattcaccgtcagtaactattggatgggctgggtccgtca

ggctccagggaaggggctggagtggatcggaaccattagttatgatggtaacacata

ctacgcgagcagcgcaaaaggccgattcaccatctccagagacaattccaagaacac

cctgtatcttcaaatgaacagcctgagagctgaggacactgctgtgtattactgtgctac

agtcaattatcctgattatagtactggtgcctttaacatctggggccaagggaccctcgt

caccgtctcgagcgcctccaccaagggcccatcggtcttcccctggcaccctcctcc

aagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttcccc

gaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttc

ccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccct

ccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaaca

ccaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccac

cgtgcccagcacctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacc

caaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgt

gagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgc
ataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtc
agcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaag
gtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaaggg
cagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaa
gaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtg
gagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgct
ggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtgg
cagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactaca
cgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ ID NO: 771)。

[0947]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 762之可變重鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：
gaggtgcagctggtggagtctgggggaggcttggtccagcctgggggtccctgag
actctcctgtgcagcctctggattcaccgtcagtaactattggatgggctgggtccgtca
ggctccagggaaggggctggagtggatcggaaccattagttatgatggtaacacata
ctacgcgagcagcgcaaaaggccgattcaccatctccagagacaattccaagaacac
cctgtatcttcaaatgaacagcctgagagctgaggacactgctgtgtattactgtgctac
agtcaattatcctgattatagtactggtgcctttaacatctggggccaagggaccctcgt
caccgtctcgagc (SEQ ID NO: 772)。

[0948]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 770之恆定重鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：
gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctg

ggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacg
gtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtccta
cagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgg
gcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggac
aagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagca
cctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccc
tcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaag
accctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaaga
caaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcacc
gtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaa
gccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgaga
accacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtca
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggaga
gcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgac
ggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggg
aacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaaga
gcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ ID NO: 780)。

[0949]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 781之輕鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：

gacatccagatgacccagtctccatcctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcac
catcacttgccaggccagtcagagcattgataactacttagcctggtatcagcagaaac
cagggaaagttcctaagctcctgatctattatacatccactctggcatctggggtcccat
ctcgtttcagtggcagtggatctgggacagatttcactctcaccatcagcagcctgcag

cctgaagatgttgcaacttattactgtcaattcactgcttattatagtacttacattggagct ttcggcggaggaaccaaggtggaaatcaaacgtacggtggctgcaccatctgtcttca tcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctga ataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatc gggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagc ctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgc ctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacagggg agagtgt (SEQ ID NO: 791)。

[0950]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 782之可變輕鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：gacatccagatgacccagtctccatcctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcac catcacttgccaggccagtcagagcattgataactacttagcctggtatcagcagaaac cagggaaagttcctaagctcctgatctattatacatccactctggcatctggggtcccat ctcgtttcagtggcagtggatctgggacagatttcactctcaccatcagcagcctgcag cctgaagatgttgcaacttattactgtcaattcactgcttattatagtacttacattggagct ttcggcggaggaaccaaggtggaaatcaaacgt (SEQ ID NO: 792)。

[0951]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 790之恆定輕鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：acggtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctgga actgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtg gaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcagg acagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagac

tacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgccc gtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt (SEQ ID NO: 800)。

[0952]在本發明之又一實施例中，編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 774、SEQ ID NO: 776及SEQ ID NO: 778之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於編碼SEQ ID NO: 761之重鏈序列或SEQ ID NO: 762之可變重鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)的聚核苷酸；及/或SEQ ID NO: 794、SEQ ID NO: 796及SEQ ID NO: 798之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於SEQ ID NO: 781之輕鏈序列或SEQ ID NO: 782之可變輕鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)；或此等聚核苷酸序列之組合。在本發明之另一實施例中，編碼本發明之抗體或其片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：編碼以上所闡述之CDR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的聚核苷酸的組合，包含所有該等聚核苷酸。

[0953]在本發明之又一實施例中，編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 773、SEQ ID NO: 775、SEQ ID NO: 777及SEQ ID NO: 779之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於編碼SEQ ID NO: 761之重鏈序列或SEQ ID NO: 762之可變重鏈序列之構架區(FR或恆定區)的聚核苷酸；及/或SEQ ID NO: 793、SEQ ID NO: 795、SEQ ID NO: 797及SEQ ID NO: 799之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於SEQ ID

NO: 781之輕鏈序列或SEQ ID NO: 782之可變輕鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或此等聚核苷酸序列之組合。在本發明之另一實施例中，編碼本發明之抗體或其片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：編碼以上所闡述之FR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的聚核苷酸的組合，包含所有該等聚核苷酸。

[0954]本發明亦涵蓋包含編碼本文所述之抗體片段之聚核苷酸序列中之一或多者的聚核苷酸序列。在本發明之一個實施例中，編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體片段之聚核苷酸包含以下編碼抗體片段之聚核苷酸中之一者、兩者、三者或三者以上(包括所有)或者由其組成：編碼SEQ ID NO: 761之重鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 771；編碼SEQ ID NO: 762之可變重鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 772；編碼SEQ ID NO: 781之輕鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 791；編碼SEQ ID NO: 782之可變輕鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 792；編碼SEQ ID NO: 761之重鏈序列或SEQ ID NO: 762之可變重鏈序列之互補決定區(SEQ ID NO: 774、SEQ ID NO: 776及SEQ ID NO: 778)的聚核苷酸；編碼SEQ ID NO: 781之輕鏈序列或SEQ ID NO: 782之可變輕鏈序列之互補決定區(SEQ ID NO: 794、SEQ ID NO: 796及SEQ ID NO: 798)的聚核苷酸；編碼SEQ ID NO: 761之重鏈序列或SEQ ID NO: 762之可變重鏈序列之構架區(SEQ ID NO: 773、SEQ ID NO: 775、SEQ ID NO: 777及SEQ ID NO: 779)的聚核苷酸；及編碼SEQ ID NO: 781之輕鏈序列或SEQ ID NO:

782之可變輕鏈序列之構架區(SEQ ID NO: 793、SEQ ID NO: 795、SEQ ID NO: 797及SEQ ID NO: 799)的聚核苷酸。

[0955]在本發明之一較佳實施例中，本發明之聚核苷酸包含具有針對HGF之結合特異性的編碼Fab (抗原結合片段)片段之聚核苷酸或者由其組成。關於抗體Ab20，編碼全長Ab20抗體之聚核苷酸包含以下或者由其組成：編碼SEQ ID NO: 761之重鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 771及編碼SEQ ID NO: 781之輕鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 791。

[0956]本發明之另一實施例涵蓋將此等聚核苷酸併入表現載體中用於在諸如CHO、NSO、HEK-293之哺乳動物細胞中或在真菌、昆蟲或微生物系統(諸如酵母細胞，諸如酵母畢赤酵母)中表現。適合之畢赤酵母種包括(但不限於)巴斯德畢赤酵母。在本文(下文)所述之本發明之一個實施例中，Fab片段可藉由在全長聚核苷酸於適合宿主中表現之後酶消化(例如番木瓜蛋白酶)Ab20而產生。在本發明之另一實施例中，諸如Ab20或其Fab片段之抗HGF抗體可經由Ab20聚核苷酸在諸如CHO、NSO或HEK 293細胞之哺乳動物細胞、真菌、昆蟲或微生物系統(諸如酵母細胞(例如二倍體酵母，諸如二倍體畢赤酵母)及其他酵母菌株)中表現而產生。適合之畢赤酵母種包括(但不限於)巴斯德畢赤酵母。

**抗體Ab21**

[0957]在一個實施例中，本發明進一步關於編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體多肽的聚核苷酸。在本發明之一個實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO:

801之重鏈序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：

cagtcggtggaggagtccgggggtcgcctggtcacgcctgggacacccctgacact

cacctgcaccgtctctggattctccctcagtacctactacatgagctgggtccgccagg

ctccagggaaggggctggaatggatcggaatcatttatgttagtggtatcacggactac

gcgaggtgggcgaaaggccgattcaccatctccaaaacctcgaccacggtggatctg

aaaatgaccagtctgacaaccgaggacacggccacctatttctgtgccagacatattg

atagtagtggctgggatggactgggcatctggggccaaggcaccctcgtcaccgtct

cgagcgcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagca

cctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccgg

tgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctg

tcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcag

cttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggt

ggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgccc

agcacctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggac

accctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccac

gaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgcc

aagacaaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcct

caccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaa

caaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagcccc

gagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccag

gtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg

agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactcc

gacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcag

gggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcaga

agagcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ ID NO: 811)。

[0958]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 802之可變重鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：

cagtcggtggaggagtccgggggtcgcctggtcacgcctgggacacccctgacact
cacctgcaccgtctctggattctccctcagtacctactacatgagctgggtccgccagg
ctccagggaaggggctggaatggatcggaatcatttatgttagtggtatcacggactac
gcgaggtgggcgaaaggccgattcaccatctccaaaacctcgaccacggtggatctg
aaaatgaccagtctgacaaccgaggacacggccacctatttctgtgccagacatattg
atagtagtggctgggatggactgggcatctggggccaaggcaccctcgtcaccgtct
cgagc (SEQ ID NO: 812)。

[0959]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 810之恆定重鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：

gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctg
ggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacg
gtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtccta
cagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgg
gcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggac
aagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagca
cctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccc
tcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaag
accctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaaga
caaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcacc

gtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaa
gccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgaga
accacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtca
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggaga
gcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgac
ggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggg
aacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaaga
gcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ ID NO: 820)。

[0960]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 821之輕鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：

gcctatgatatgacccagactccagcctctgtggaggtagctgtgggaggcacagtca
ccatcaagtgccaggccagtgagagcattagtagctacttaaactggtatcagcagaa
actagggcagcctcccaagctcctgatctacagggcatccactctgacatctggggtc
tcatcaaggttcaaaggcagtggatctgggacagagtacactctcaccatcagcgacc
tggagtgtgccgatgctgccacttactactgtcagcagacttatggttatagtgatactg
ataattctttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgtacggtagcggccccat
ctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtg
cctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgcc
ctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcac
ctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaag
tctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaa
caggggagagtgt (SEQ ID NO: 831)。

[0961]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包

含編碼SEQ ID NO: 822之可變輕鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：gcctatgatatgacccagactccagcctctgtggaggtagctgtgggaggcacagtcaccatcaagtgccaggccagtgagagcattagtagctacttaaactggtatcagcagaaactagggcagcctcccaagctcctgatctacagggcatccactctgacatctggggtctcatcaaggttcaaaggcagtggatctgggacagagtacactctcaccatcagcgacctggagtgtgccgatgctgccacttactactgtcagcagacttatggttatagtgatactgataattctttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgt (SEQ ID NO: 832)。

[0962]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 830之恆定輕鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：acggtagcggccccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt (SEQ ID NO: 840)。

[0963]在本發明之又一實施例中，編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 814、SEQ ID NO: 816及SEQ ID NO: 818之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於編碼SEQ ID NO: 801之重鏈序列或SEQ ID NO: 802之可變重鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)的聚核苷酸；及/或SEQ ID NO: 834、

SEQ ID NO: 836及SEQ ID NO: 838之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於SEQ ID NO: 821之輕鏈序列或SEQ ID NO: 822之可變輕鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)；或此等聚核苷酸序列之組合。在本發明之另一實施例中，編碼本發明之抗體或其片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：編碼以上所闡述之CDR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的聚核苷酸的組合，包含所有該等聚核苷酸。

[0964]在本發明之又一實施例中，編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 813、SEQ ID NO: 815、SEQ ID NO: 817及SEQ ID NO: 819之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於編碼SEQ ID NO: 801之重鏈序列或SEQ ID NO: 802之可變重鏈序列之構架區(FR或恆定區)的聚核苷酸；及/或SEQ ID NO: 833、SEQ ID NO: 835、SEQ ID NO: 837及SEQ ID NO: 839之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於SEQ ID NO: 821之輕鏈序列或SEQ ID NO: 822之可變輕鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或此等聚核苷酸序列之組合。在本發明之另一實施例中，編碼本發明之抗體或其片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：編碼以上所闡述之FR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的聚核苷酸的組合，包含所有該等聚核苷酸。

[0965]本發明亦涵蓋包含編碼本文所述之抗體片段之聚核苷酸序列中之一或多者的聚核苷酸序列。在本發明之

一個實施例中，編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體片段之聚核苷酸包含以下編碼抗體片段之聚核苷酸中之一者、兩者、三者或三者以上(包括所有)或者由其組成：編碼SEQ ID NO: 801之重鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 811；編碼SEQ ID NO: 802之可變重鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 812；編碼SEQ ID NO: 821之輕鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 831；編碼SEQ ID NO: 822之可變輕鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 832；編碼SEQ ID NO: 801之重鏈序列或SEQ ID NO: 802之可變重鏈序列之互補決定區(SEQ ID NO: 814、SEQ ID NO: 816及SEQ ID NO: 818)的聚核苷酸；編碼SEQ ID NO: 821之輕鏈序列或SEQ ID NO: 822之可變輕鏈序列之互補決定區(SEQ ID NO: 834、SEQ ID NO: 836及SEQ ID NO: 838)的聚核苷酸；編碼SEQ ID NO: 801之重鏈序列或SEQ ID NO: 802之可變重鏈序列之構架區(SEQ ID NO: 813、SEQ ID NO: 815、SEQ ID NO: 817及SEQ ID NO: 819)的聚核苷酸；及編碼SEQ ID NO: 821之輕鏈序列或SEQ ID NO: 822之可變輕鏈序列之構架區(SEQ ID NO: 833、SEQ ID NO: 835、SEQ ID NO: 837及SEQ ID NO: 839)的聚核苷酸。

[0966]在本發明之一較佳實施例中，本發明之聚核苷酸包含具有針對HGF之結合特異性的編碼Fab (抗原結合片段)片段之聚核苷酸或者由其組成。關於抗體Ab21，編碼全長Ab21抗體之聚核苷酸包含以下或者由其組成：編碼SEQ ID NO: 801之重鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 811及編碼SEQ ID NO: 821之輕鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 831。

[0967]本發明之另一實施例涵蓋將此等聚核苷酸併入表現載體中用於在諸如CHO、NSO、HEK-293之哺乳動物細胞中或在真菌、昆蟲或微生物系統(諸如酵母細胞，諸如酵母畢赤酵母)中表現。適合之畢赤酵母種包括(但不限於)巴斯德畢赤酵母。在本文(下文)所述之本發明之一個實施例中，Fab片段可藉由在全長聚核苷酸於適合宿主中表現之後酶消化(例如番木瓜蛋白酶)Ab21而產生。在本發明之另一實施例中，諸如Ab21或其Fab片段之抗HGF抗體可經由Ab21聚核苷酸在諸如CHO、NSO或HEK 293細胞之哺乳動物細胞、真菌、昆蟲或微生物系統(諸如酵母細胞(例如二倍體酵母，諸如二倍體畢赤酵母)及其他酵母菌株)中表現而產生。適合之畢赤酵母種包括(但不限於)巴斯德畢赤酵母。

**抗體Ab23**

[0968]在一個實施例中，本發明進一步關於編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體多肽的聚核苷酸。在本發明之一個實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 841之重鏈序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：

cagtcgctggaggagtccgggggtcgcctggtcacgcctgggacacccctgacact
cacctgcacagcctctggattcactatcggtcgctactacatgagctgggtccgccag
gctccagggaaggggctggaatggatcggaatcatttatactcatggtgttaacccag
actacgcgagctgggcgaaaggccgattcaccatctccagaccctcgaccacggtgg
atctgaaaatcaccagtccgacaaccgaggacacggccacctatttctgtgccagagt
gggtggttttaatgactactctgacatttggggcccaggcaccctggtcaccgtctcga
gcgcctccaccaagggcccatcggtcttcccccctggcaccctcctccaagagcacct

ctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtg
acggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtc
ctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagctt
gggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtgg
acaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccag
cacctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaaggacac
cctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacga
agaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaa
gacaaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctca
ccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaaca
aagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccga
gaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggt
cagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggga
gagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccg
acggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagg
ggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaa
gagcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ ID NO: 851)。

[0969]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 842之可變重鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：

cagtcgctggaggagtccgggggtcgcctggtcacgcctgggacaccctgacact
cacctgcacagcctctggattcactatcggtcgctactacatgagctgggtccgccag
gctccagggaaggggctggaatggatcggaatcatttatactcatggtgttaacccag
actacgcgagctgggcgaaaggccgattcaccatctccagaccctcgaccacggtgg

atctgaaaatcaccagtccgacaaccgaggacacggccacctatttctgtgccagagt gggtggttttaatgactactctgacatttggggcccaggcaccctggtcaccgtctcga gc (SEQ ID NO: 852)。

[0970]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 850之恆定重鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：

gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctg gggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacg gtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtccta cagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgg gcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggac aagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagca cctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccc tcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaag accctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaaga caaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcacc gtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaa gccctcccagccccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgaga accacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtca gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggaga gcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgac ggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggg aacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaaga gcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ ID NO: 860)。

[0971]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 861之輕鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：

gcctatgatatgacccagactccagcctctgtggaggtagctgtgggaggcacagtca
ccatcaagtgccaggccagtgagagcattagtacctacttagcctggtatcagcagaa
accagggcagcctcccaagctcctgatctacagggcatccactctggcatctggggtc
tcatcgcggttcaaaggcagtggatctgggacacagttcactctcaccatcagcggcg
tggagtgtgccgatgctgccacttactactgtcaacagggttatagttatagtaatgttga
taatgctttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgtacggtagcggccccatc
tgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgc
ctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccc
tccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacc
tacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagt
ctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaa
caggggagagtgt (SEQ ID NO: 871)。

[0972]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 862之可變輕鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：

gcctatgatatgacccagactccagcctctgtggaggtagctgtgggaggcacagtca
ccatcaagtgccaggccagtgagagcattagtacctacttagcctggtatcagcagaa
accagggcagcctcccaagctcctgatctacagggcatccactctggcatctggggtc
tcatcgcggttcaaaggcagtggatctgggacacagttcactctcaccatcagcggcg
tggagtgtgccgatgctgccacttactactgtcaacagggttatagttatagtaatgttga
taatgctttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgt (SEQ ID NO:

872)。

[0973]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 870之恆定輕鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：acggtagcggccccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctgg aactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagt ggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcag gacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcag actacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgc ccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt (SEQ ID NO: 880)。

[0974]在本發明之又一實施例中，編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 854、SEQ ID NO: 856及SEQ ID NO: 858之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於編碼SEQ ID NO: 841之重鏈序列或SEQ ID NO: 842之可變重鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)的聚核苷酸；及/或SEQ ID NO: 874、SEQ ID NO: 876及SEQ ID NO: 878之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於SEQ ID NO: 861之輕鏈序列或SEQ ID NO: 862之可變輕鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)；或此等聚核苷酸序列之組合。在本發明之另一實施例中，編碼本發明之抗體或其片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：編碼以上所闡述之CDR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的聚核苷酸的組合，包含所有該等聚核苷酸。

[0975]在本發明之又一實施例中，編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 853、SEQ ID NO: 855、SEQ ID NO: 857及SEQ ID NO: 859之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於編碼SEQ ID NO: 841之重鏈序列或SEQ ID NO: 842之可變重鏈序列之構架區(FR或恆定區)的聚核苷酸；及/或SEQ ID NO: 873、SEQ ID NO: 875、SEQ ID NO: 877及SEQ ID NO: 879之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於SEQ ID NO: 861之輕鏈序列或SEQ ID NO: 862之可變輕鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或此等聚核苷酸序列之組合。在本發明之另一實施例中，編碼本發明之抗體或其片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：編碼以上所闡述之FR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的聚核苷酸的組合，包含所有該等聚核苷酸。

[0976]本發明亦涵蓋包含編碼本文所述之抗體片段之聚核苷酸序列中之一或多者的聚核苷酸序列。在本發明之一個實施例中，編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體片段之聚核苷酸包含以下編碼抗體片段之聚核苷酸中之一者、兩者、三者或三者以上(包括所有)或者由其組成：編碼SEQ ID NO: 841之重鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 851；編碼SEQ ID NO: 842之可變重鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 852；編碼SEQ ID NO: 861之輕鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 871；編碼SEQ ID NO: 862之可變輕鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 872；編碼SEQ ID NO: 841之重鏈序列或SEQ

ID NO: 842之可變重鏈序列之互補決定區(SEQ ID NO: 854、SEQ ID NO: 856及SEQ ID NO: 858)的聚核苷酸；編碼SEQ ID NO: 861之輕鏈序列或SEQ ID NO: 862之可變輕鏈序列之互補決定區(SEQ ID NO: 874、SEQ ID NO: 876及SEQ ID NO: 878)的聚核苷酸；編碼SEQ ID NO: 841之重鏈序列或SEQ ID NO: 842之可變重鏈序列之構架區(SEQ ID NO: 853、SEQ ID NO: 855、SEQ ID NO: 857及SEQ ID NO: 859)的聚核苷酸；及編碼SEQ ID NO: 861之輕鏈序列或SEQ ID NO: 862之可變輕鏈序列之構架區(SEQ ID NO: 873、SEQ ID NO: 875、SEQ ID NO: 877及SEQ ID NO: 879)的聚核苷酸。

[0977]在本發明之一較佳實施例中，本發明之聚核苷酸包含具有針對HGF之結合特異性的編碼Fab (抗原結合片段)片段之聚核苷酸或者由其組成。關於抗體Ab23，編碼全長Ab23抗體之聚核苷酸包含以下或者由其組成：編碼SEQ ID NO: 841之重鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 851及編碼SEQ ID NO: 861之輕鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 871。

[0978]本發明之另一實施例涵蓋將此等聚核苷酸併入表現載體中用於在諸如CHO、NSO、HEK-293之哺乳動物細胞中或在真菌、昆蟲或微生物系統(諸如酵母細胞，諸如酵母畢赤酵母)中表現。適合之畢赤酵母種包括(但不限於)巴斯德畢赤酵母。在本文(下文)所述之本發明之一個實施例中，Fab片段可藉由在全長聚核苷酸於適合宿主中表現之後酶消化(例如番木瓜蛋白酶)Ab23而產生。在本發明之另一實施例中，諸如Ab23或其Fab片段之抗HGF抗體可經由

Ab23聚核苷酸在諸如CHO、NSO或HEK 293細胞之哺乳動物細胞、真菌、昆蟲或微生物系統(諸如酵母細胞(例如二倍體酵母，諸如二倍體畢赤酵母)及其他酵母菌株)中表現而產生。適合之畢赤酵母種包括(但不限於)巴斯德畢赤酵母。

**抗體Ab24**

[0979]在一個實施例中，本發明進一步關於編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體多肽的聚核苷酸。在本發明之一個實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 881之重鏈序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：

gaggtgcagctggtggagtctgggggaggcttggtccagcctgggggtccctgag
actctcctgtgcagcctctggattcaccgtcggtcgctactacatgagctgggtccgtc
aggctccagggaaggggctggagtggatcggaatcatctatactcatggtgttaaccc
agactacgcgagcagcgcgaaaggccgattcaccatctccagagacaattccaagaa
caccctgtatcttcaaatgaacagcctgagagctgaggacactgctgtgtattactgtg
ctagagtgggtggtttcaatgactactctgacatttggggccaagggaccctcgtcacc
gtctcgagcgcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaaga
gcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaac
cggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccg
gctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctcca
gcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacacca
aggtggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgt
gcccagcacctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaa
ggacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgag
ccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataa

tgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagc gtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtc tccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggca gccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaaga accaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtgga gtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctgg actccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggca gcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacg cagaagagcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ ID NO: 891)。

[0980]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 882之可變重鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：gaggtgcagctggtggagtctgggggaggcttggtccagcctgggggtccctgag actctcctgtgcagcctctggattcaccgtcggtcgctactacatgagctgggtccgtc aggctccagggaaggggctggagtggatcggaatcatctatactcatggtgttaaccc agactacgcgagcagcgcgaaaggccgattcaccatctccagagacaattccaagaa caccctgtatcttcaaatgaacagcctgagagctgaggacactgctgtgtattactgtg ctagagtgggtggtttcaatgactactctgacatttggggccaagggaccctcgtcacc gtctcgagc (SEQ ID NO: 892)。

[0981]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 890之恆定重鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctg gggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacg

gtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtccta
cagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgg
gcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggac
aagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagca
cctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccc
tcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaag
accctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaaga
caaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcacc
gtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaa
gccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgaga
accacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtca
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggaga
gcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgac
ggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggg
aacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaaga
gcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ ID NO: 900)。

[0982]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 901之輕鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：

gacatccagatgacccagtctccatcctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcac
catcacttgccaggccagtgagagcattagtacctacttagcctggtatcagcagaaac
cagggaaagttcctaagctcctgatctatagggcatccactctggcatctggggtccca
tctcgtttcagtggcagtggatctgggacagatttcactctcaccatcagcagcctgca
gcctgaagatgttgcaacttattactgtcaacagggttatagttatagtaatgttgataat

gctttcggcggaggaaccaaggtggaaatcaaacgtacggtggctgcaccatctgtct
tcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgct
gaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctcca
atcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctaca
gcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctac
gcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacagg
ggagagtgt (SEQ ID NO: 911)。

[0983]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 902之可變輕鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：
gacatccagatgacccagtctccatcctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcac
catcacttgccaggccagtgagagcattagtacctacttagcctggtatcagcagaaac
cagggaaagttcctaagctcctgatctatagggcatccactctggcatctggggtccca
tctcgtttcagtggcagtggatctgggacagatttcactctcaccatcagcagcctgca
gcctgaagatgttgcaacttattactgtcaacagggttatagttatagtaatgttgataat
gctttcggcggaggaaccaaggtggaaatcaaacgt (SEQ ID NO: 912)。

[0984]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 910之恆定輕鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：
acggtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctgga
actgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtg
gaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcagg
acagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagac
tacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgccc

gtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt (SEQ ID NO: 920)。

[0985]在本發明之又一實施例中，編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 894、SEQ ID NO: 896及SEQ ID NO: 898之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於編碼SEQ ID NO: 881之重鏈序列或SEQ ID NO: 882之可變重鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)的聚核苷酸；及/或SEQ ID NO: 914、SEQ ID NO: 916及SEQ ID NO: 918之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於SEQ ID NO: 901之輕鏈序列或SEQ ID NO: 902之可變輕鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)；或此等聚核苷酸序列之組合。在本發明之另一實施例中，編碼本發明之抗體或其片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：編碼以上所闡述之CDR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的聚核苷酸的組合，包含所有該等聚核苷酸。

[0986]在本發明之又一實施例中，編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 893、SEQ ID NO: 895、SEQ ID NO: 897及SEQ ID NO: 899之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於編碼SEQ ID NO: 881之重鏈序列或SEQ ID NO: 882之可變重鏈序列之構架區(FR或恆定區)的聚核苷酸；及/或SEQ ID NO: 913、SEQ ID NO: 915、SEQ ID NO: 917及SEQ ID NO: 919之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於SEQ ID NO: 901之輕鏈序列或SEQ ID NO: 902之可變輕鏈序列之

構架區(FR或恆定區)；或此等聚核苷酸序列之組合。在本發明之另一實施例中，編碼本發明之抗體或其片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：編碼以上所闡述之FR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的聚核苷酸的組合，包含所有該等聚核苷酸。

[0987]本發明亦涵蓋包含編碼本文所述之抗體片段之聚核苷酸序列中之一或多者的聚核苷酸序列。在本發明之一個實施例中，編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體片段之聚核苷酸包含以下編碼抗體片段之聚核苷酸中之一者、兩者、三者或三者以上(包括所有)或者由其組成：編碼SEQ ID NO: 881之重鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 891；編碼SEQ ID NO: 882之可變重鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 892；編碼SEQ ID NO: 901之輕鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 911；編碼SEQ ID NO: 902之可變輕鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 912；編碼SEQ ID NO: 881之重鏈序列或SEQ ID NO: 882之可變重鏈序列之互補決定區(SEQ ID NO: 894、SEQ ID NO: 896及SEQ ID NO: 898)的聚核苷酸；編碼SEQ ID NO: 901之輕鏈序列或SEQ ID NO: 902之可變輕鏈序列之互補決定區(SEQ ID NO: 914、SEQ ID NO: 916及SEQ ID NO: 918)的聚核苷酸；編碼SEQ ID NO: 881之重鏈序列或SEQ ID NO: 882之可變重鏈序列之構架區(SEQ ID NO: 893、SEQ ID NO: 895、SEQ ID NO: 897及SEQ ID NO: 899)的聚核苷酸；及編碼SEQ ID NO: 901之輕鏈序列或SEQ ID NO: 902之可變輕鏈序列之構架區(SEQ ID NO: 913、SEQ ID NO:

915、SEQ ID NO: 917及SEQ ID NO: 919)的聚核苷酸。

[0988]在本發明之一較佳實施例中，本發明之聚核苷酸包含具有針對HGF之結合特異性的編碼Fab (抗原結合片段)片段之聚核苷酸或者由其組成。關於抗體Ab24，編碼全長Ab24抗體之聚核苷酸包含以下或者由其組成：編碼SEQ ID NO: 881之重鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 891及編碼SEQ ID NO: 901之輕鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 911。

[0989]本發明之另一實施例涵蓋將此等聚核苷酸併入表現載體中用於在諸如CHO、NSO、HEK-293之哺乳動物細胞中或在真菌、昆蟲或微生物系統(諸如酵母細胞，諸如酵母畢赤酵母)中表現。適合之畢赤酵母種包括(但不限於)巴斯德畢赤酵母。在本文(下文)所述之本發明之一個實施例中，Fab片段可藉由在全長聚核苷酸於適合宿主中表現之後酶消化(例如番木瓜蛋白酶)Ab24而產生。在本發明之另一實施例中，諸如Ab24或其Fab片段之抗HGF抗體可經由Ab24聚核苷酸在諸如CHO、NSO或HEK 293細胞之哺乳動物細胞、真菌、昆蟲或微生物系統(諸如酵母細胞(例如二倍體酵母，諸如二倍體畢赤酵母)及其他酵母菌株)中表現而產生。適合之畢赤酵母種包括(但不限於)巴斯德畢赤酵母。

**抗體Ab25**

[0990]在一個實施例中，本發明進一步關於編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體多肽的聚核苷酸。在本發明之一個實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 921之重鏈序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：

cagtcgctggaggagtccgggggtcgcctggtcacgcctgggacacccctgacact

cacctgcacagcctctggattctccctcagtagctatgcaatgggctggttccgccagg

ctccagggaaggggctggagtggatcgcatacattttgctagtggtagcacatactac

gcgagctgggcgaaaggccgattcaccatctccaaaacctcgaccacggtggagct

gaaaatcaccagtctgacaaccgaggacacggccacctatttctgtgccagaggtagt

ggtgctcgtttttttccccaactactttgccatctggggcccaggcaccctcgtcaccgtc

tcgagcgcctccaccaagggcccatcggtcttcccccctggcaccctcctccaagagc

acctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccg

gtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggct

gtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagca

gcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaagg

tggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgccc

agcacctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggac

accctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccac

gaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgcc

aagacaaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcct

caccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaa

caaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagcccc

gagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccag

gtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg

agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactcc

gacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcag

gggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcaga

agagcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ ID NO: 931)。

[0991]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 922之可變重鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：

cagtcgctggaggagtccgggggtcgcctggtcacgcctgggacacccctgacact
cacctgcacagcctctggattctccctcagtagctatgcaatgggctggttccgccagg
ctccagggaaggggctggagtggatcgcatacatttttgctagtggtagcacatactac
gcgagctgggcgaaaggccgattcaccatctccaaaacctcgaccacggtggagct
gaaaatcaccagtctgacaaccgaggacacggccacctatttctgtgccagaggtagt
ggtgctcgtttttttccccaactactttgccatctggggcccaggcaccctcgtcaccgtc
tcgagc (SEQ ID NO: 932)。

[0992]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 930之恆定重鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：

gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctg
ggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacg
gtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtccta
cagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgg
gcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggac
aagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagca
cctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccc
tcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaag
accctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaaga
caaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcacc
gtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaa

gccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgaga
accacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtca
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggaga
gcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgac
ggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggg
aacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaaga
gcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ ID NO: 940)。

[0993]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 941之輕鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：

caagtgctgacccagactgcatcgtccgtgtctgcagctgtgggaggcacagtcacc
atcagttgccagtccagtcagagtgttactaataacaacgacttagcctggtatcagca
gaaaccagggcagcctcccaagctcctgatctaccaggcatccaaactggcatctgg
ggtcccatcgcggttcaaaggcagtggatctgggacacagttcactctcaccatcagc
gacctggagtgtgacgatgctgccacttactactgtcaaggcagttatagtggtggtatt
tgtgctttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgtacggtagcggccccatct
gtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcc
tgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccct
ccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacct
acagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtc
tacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaac
aggggagagtgt (SEQ ID NO: 951)。

[0994]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 942之可變輕鏈多肽序列的以下聚核苷

酸序列或者由其組成：caagtgctgacccagactgcatcgtccgtgtctgcagctgtgggaggcacagtcaccatcagttgccagtccagtcagagtgttactaataacaacgacttagcctggtatcagcagaaaccagggcagcctcccaagctcctgatctaccaggcatccaaactggcatctgggtcccatcgcggttcaaaggcagtggatctgggacacagttcactctcaccatcagcgacctggagtgtgacgatgctgccacttactactgtcaaggcagttatagtggtggtattgtgctttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgt (SEQ ID NO: 952)。

[0995]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 950之恆定輕鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：acggtagcggccccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt (SEQ ID NO: 960)。

[0996]在本發明之又一實施例中，編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 934、SEQ ID NO: 936及SEQ ID NO: 938之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於編碼SEQ ID NO: 921之重鏈序列或SEQ ID NO: 922之可變重鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)的聚核苷酸；及/或SEQ ID NO: 954、SEQ ID NO: 956及SEQ ID NO: 958之聚核苷酸序列中之一

或多者，其對應於SEQ ID NO: 941之輕鏈序列或SEQ ID NO: 942之可變輕鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)；或此等聚核苷酸序列之組合。在本發明之另一實施例中，編碼本發明之抗體或其片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：編碼以上所闡述之CDR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的聚核苷酸的組合，包含所有該等聚核苷酸。

[0997]在本發明之又一實施例中，編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 933、SEQ ID NO: 935、SEQ ID NO: 937及SEQ ID NO: 939之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於編碼SEQ ID NO: 921之重鏈序列或SEQ ID NO: 922之可變重鏈序列之構架區(FR或恆定區)的聚核苷酸；及/或SEQ ID NO: 953、SEQ ID NO: 955、SEQ ID NO: 957及SEQ ID NO: 959之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於SEQ ID NO: 941之輕鏈序列或SEQ ID NO: 942之可變輕鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或此等聚核苷酸序列之組合。在本發明之另一實施例中，編碼本發明之抗體或其片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：編碼以上所闡述之FR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的聚核苷酸的組合，包含所有該等聚核苷酸。

[0998]本發明亦涵蓋包含編碼本文所述之抗體片段之聚核苷酸序列中之一或多者的聚核苷酸序列。在本發明之一個實施例中，編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體片

段之聚核苷酸包含以下編碼抗體片段之聚核苷酸中之一者、兩者、三者或三者以上(包括所有)或者由其組成：編碼SEQ ID NO: 921之重鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 931；編碼SEQ ID NO: 922之可變重鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 932；編碼SEQ ID NO: 941之輕鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 951；編碼SEQ ID NO: 942之可變輕鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 952；編碼SEQ ID NO: 921之重鏈序列或SEQ ID NO: 922之可變重鏈序列之互補決定區(SEQ ID NO: 934、SEQ ID NO: 936及SEQ ID NO: 938)的聚核苷酸；編碼SEQ ID NO: 941之輕鏈序列或SEQ ID NO: 942之可變輕鏈序列之互補決定區(SEQ ID NO: 954、SEQ ID NO: 956及SEQ ID NO: 958)的聚核苷酸；編碼SEQ ID NO: 921之重鏈序列或SEQ ID NO: 922之可變重鏈序列之構架區(SEQ ID NO: 933、SEQ ID NO: 935、SEQ ID NO: 937及SEQ ID NO: 939)的聚核苷酸；及編碼SEQ ID NO: 941之輕鏈序列或SEQ ID NO: 942之可變輕鏈序列之構架區(SEQ ID NO: 953、SEQ ID NO: 955、SEQ ID NO: 957及SEQ ID NO: 959)的聚核苷酸。

[0999]在本發明之一較佳實施例中，本發明之聚核苷酸包含具有針對HGF之結合特異性的編碼Fab (抗原結合片段)片段之聚核苷酸或者由其組成。關於抗體Ab25，編碼全長Ab25抗體之聚核苷酸包含以下或者由其組成：編碼SEQ ID NO: 921之重鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 931及編碼SEQ ID NO: 941之輕鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 951。

[1000]本發明之另一實施例涵蓋將此等聚核苷酸併入

表現載體中用於在諸如CHO、NSO、HEK-293之哺乳動物細胞中或在真菌、昆蟲或微生物系統(諸如酵母細胞，諸如酵母畢赤酵母)中表現。適合之畢赤酵母種包括(但不限於)巴斯德畢赤酵母。在本文(下文)所述之本發明之一個實施例中，Fab片段可藉由在全長聚核苷酸於適合宿主中表現之後酶消化(例如番木瓜蛋白酶)Ab25而產生。在本發明之另一實施例中，諸如Ab25或其Fab片段之抗HGF抗體可經由Ab25聚核苷酸在諸如CHO、NSO或HEK 293細胞之哺乳動物細胞、真菌、昆蟲或微生物系統(諸如酵母細胞(例如二倍體酵母，諸如二倍體畢赤酵母)及其他酵母菌株)中表現而產生。適合之畢赤酵母種包括(但不限於)巴斯德畢赤酵母。

**抗體Ab26**

[1001]在一個實施例中，本發明進一步關於編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體多肽的聚核苷酸。在本發明之一個實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 961之重鏈序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：

cagtcggtggaggagtccgggggtcgcctggtcacgcctgggacacccctgacact
cacctgcacagtctctggattctccctcagtacctatacaatgaactgggtccgccagg
ctccagggaaggggctggaatacatcggattcattagtagtagtagtagcatagattat
gtgagttgggcgaaaggccgattcaccatctccaaaacctcgaccacggtggatctga
aaatcaccagtccgacaaccgaggacacggccacctatttctgtgccagagatttttat
gctgattatattggtggtggttatccttacatctggggcccgggcaccctcgtcaccgtc
tcgagcgcctccaccaagggcccatcggtcttcccccctggcaccctcctccaagagc
acctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccg

gtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggct
gtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagca
gcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaagg
tggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgccc
agcacctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggac
accctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccac
gaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgcc
aagacaaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcct
caccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaa
caaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagcccc
gagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccag
gtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactcc
gacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcag
gggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcaga
agagcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ ID NO: 971)。

[1002]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 962之可變重鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：

cagtcggtggaggagtccgggggtcgcctggtcacgcctgggacaccctgacact
cacctgcacagtctctggattctccctcagtacctatacaatgaactgggtccgccagg
ctccagggaaggggctggaatacatcggattcattagtagtagtagtagcatagattat
gtgagttgggcgaaaggccgattcaccatctccaaaacctcgaccacggtggatctga
aaatcaccagtccgacaaccgaggacacggccacctatttctgtgccagagatttttat

gctgattatattggtggtggttatccttacatctggggcccgggcaccctcgtcaccgtc tcgagc (SEQ ID NO: 972)。

[1003]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 970之恆定重鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：

gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctg ggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacg gtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtccta cagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgg gcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggac aagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagca cctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccc tcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaag accctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaaga caaagccgcgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcacc gtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaa gccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgaga accacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtca gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggaga gcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgac ggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggg aacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaaga gcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ ID NO: 980)。

[1004]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包

含編碼SEQ ID NO: 981之輕鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：

gccgatgttgtgatgacccagactccagcctccgtgtctgaacctgtgggaggcacag
tcaccatcaagtgccaggccagtcagagcattagtagctacttatcctggtatcagcag
aaaccagggcagcctcccaagctcctgatctatggtgcatccaaactgacatctgggg
tcccatcgcggttcaaaggcagtggatctgggacagagtacactctcaccatcagcga
cctggagtgtgccgatgctgccacttactactgtcaaagcaattatgatatttatagttat
gctttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgtacggtagcggccccatctgtc
ttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgc
tgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctcca
atcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctaca
gcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctac
gcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacagg
ggagagtgt (SEQ ID NO: 991)。

[1005]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 982之可變輕鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：

gccgatgttgtgatgacccagactccagcctccgtgtctgaacctgtgggaggcacag
tcaccatcaagtgccaggccagtcagagcattagtagctacttatcctggtatcagcag
aaaccagggcagcctcccaagctcctgatctatggtgcatccaaactgacatctgggg
tcccatcgcggttcaaaggcagtggatctgggacagagtacactctcaccatcagcga
cctggagtgtgccgatgctgccacttactactgtcaaagcaattatgatatttatagttat
gctttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgt (SEQ ID NO: 992)。

[1006]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包

含編碼SEQ ID NO: 990之恆定輕鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：acggtagcggccccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctgg aactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagt ggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcag gacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcag actacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgc ccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt (SEQ ID NO: 1000)。

[1007]在本發明之又一實施例中，編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 974、SEQ ID NO: 976及SEQ ID NO: 978之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於編碼SEQ ID NO: 961之重鏈序列或SEQ ID NO: 962之可變重鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)的聚核苷酸；及/或SEQ ID NO: 994、SEQ ID NO: 996及SEQ ID NO: 998之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於SEQ ID NO: 981之輕鏈序列或SEQ ID NO: 982之可變輕鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)；或此等聚核苷酸序列之組合。在本發明之另一實施例中，編碼本發明之抗體或其片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：編碼以上所闡述之CDR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的聚核苷酸的組合，包含所有該等聚核苷酸。

[1008]在本發明之又一實施例中，編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體片段之聚核苷酸包含以下或者由其組

成：SEQ ID NO: 973、SEQ ID NO: 975、SEQ ID NO: 977及SEQ ID NO: 979之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於編碼SEQ ID NO: 961之重鏈序列或SEQ ID NO: 962之可變重鏈序列之構架區(FR或恆定區)的聚核苷酸；及/或SEQ ID NO: 993、SEQ ID NO: 995、SEQ ID NO: 997及SEQ ID NO: 999之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於SEQ ID NO: 981之輕鏈序列或SEQ ID NO: 982之可變輕鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或此等聚核苷酸序列之組合。在本發明之另一實施例中，編碼本發明之抗體或其片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：編碼以上所闡述之FR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的聚核苷酸的組合，包含所有該等聚核苷酸。

[1009]本發明亦涵蓋包含編碼本文所述之抗體片段之聚核苷酸序列中之一或多者的聚核苷酸序列。在本發明之一個實施例中，編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體片段之聚核苷酸包含以下編碼抗體片段之聚核苷酸中之一者、兩者、三者或三者以上(包括所有)或者由其組成：編碼SEQ ID NO: 961之重鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 971；編碼SEQ ID NO: 962之可變重鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 972；編碼SEQ ID NO: 981之輕鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 991；編碼SEQ ID NO: 982之可變輕鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 992；編碼SEQ ID NO: 961之重鏈序列或SEQ ID NO: 962之可變重鏈序列之互補決定區(SEQ ID NO: 974、SEQ ID NO: 976及SEQ ID NO: 978)的聚核苷酸；編碼SEQ

ID NO: 981之輕鏈序列或SEQ ID NO: 982之可變輕鏈序列之互補決定區(SEQ ID NO: 994、SEQ ID NO: 996及SEQ ID NO: 998)的聚核苷酸；編碼SEQ ID NO: 961之重鏈序列或SEQ ID NO: 962之可變重鏈序列之構架區(SEQ ID NO: 973、SEQ ID NO: 975、SEQ ID NO: 977及SEQ ID NO: 979)的聚核苷酸；及編碼SEQ ID NO: 981之輕鏈序列或SEQ ID NO: 982之可變輕鏈序列之構架區(SEQ ID NO: 993、SEQ ID NO: 995、SEQ ID NO: 997及SEQ ID NO: 999)的聚核苷酸。

[1010]在本發明之一較佳實施例中，本發明之聚核苷酸包含具有針對HGF之結合特異性的編碼Fab (抗原結合片段)片段之聚核苷酸或者由其組成。關於抗體Ab26，編碼全長Ab26抗體之聚核苷酸包含以下或者由其組成：編碼SEQ ID NO: 961之重鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 971及編碼SEQ ID NO: 981之輕鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 991。

[1011]本發明之另一實施例涵蓋將此等聚核苷酸併入表現載體中用於在諸如CHO、NSO、HEK-293之哺乳動物細胞中或在真菌、昆蟲或微生物系統(諸如酵母細胞，諸如酵母畢赤酵母)中表現。適合之畢赤酵母種包括(但不限於)巴斯德畢赤酵母。在本文(下文)所述之本發明之一個實施例中，Fab片段可藉由在全長聚核苷酸於適合宿主中表現之後酶消化(例如番木瓜蛋白酶)Ab26而產生。在本發明之另一實施例中，諸如Ab26或其Fab片段之抗HGF抗體可經由Ab26聚核苷酸在諸如CHO、NSO或HEK 293細胞之哺乳動物細胞、真菌、昆蟲或微生物系統(諸如酵母細胞(例如二倍

體酵母，諸如二倍體畢赤酵母)及其他酵母菌株)中表現而產生。適合之畢赤酵母種包括(但不限於)巴斯德畢赤酵母。

**抗體Ab27**

[1012]在一個實施例中，本發明進一步關於編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體多肽的聚核苷酸。在本發明之一個實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 1001之重鏈序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：

cagtcgttggaggagtccgggggagacctggtcaagcctggaggaaccctgacact

cacctgcacagcctctggattctccttcagtgacgaccactacatgtgctgggtccgcc

aggctccagggaaggggctgcagtggatcgcatgcatgtatgttggtagtagtggtgc

cacttattacgcgagctgggcgaaaggccgattcaccatctccaaaacctcgtcgacc

acggtgactctgcaaatgaccagtctgacagccgcggacacggccacctatttctgtg

cgagagatgattggactagttattatgcgtgggggtattgggccttgtggggcccggg

caccctcgtcaccgtctcgagcgcctccaccaagggcccatcggtcttcccccctggca

ccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaagga

ctacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgt

gcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtga

ccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagc

ccagcaacaccaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcaca

catgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttccc

cccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggt

ggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgt

ggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtac

cgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtac

aagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaa gccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggagg agatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcg acatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccac gcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggaca agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgc acaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ ID NO: 1011)。

[1013]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 1002之可變重鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：

cagtcgttggaggagtccgggggagacctggtcaagcctggaggaaccctgacact cacctgcacagcctctggattctccttcagtgacgaccactacatgtgctgggtccgcc aggctccagggaaggggctgcagtggatcgcatgcatgtatgttggtagtagtggtgc cacttattacgcgagctgggcgaaaggccgattcaccatctccaaaacctcgtcgacc acggtgactctgcaaatgaccagtctgacagccgcggacacggccacctatttctgtg cgagagatgattggactagttattatgcgtgggggtattgggccttgtggggcccggg caccctcgtcaccgtctcgagc (SEQ ID NO: 1012)。

[1014]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 1010之恆定重鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：

gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctg gggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacg gtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtccta

cagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgg
gcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggac
aagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagca
cctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccc
tcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaag
accctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaaga
caaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcacc
gtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaa
gccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgaga
accacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtca
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggaga
gcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgac
ggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggg
aacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaaga
gcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ ID NO: 1020)。

[1015]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 1021之輕鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：

gctgacattgtgatgacccagaatccagcctccgtgtctgaacctgtgggaggcacag
tcaccatcaagtgccaggccagtcagagcgttaatagttggttatcctggtatcagcag
aaaccagggcagcctcccaagttcctgatctacaaggcatccactctggcatctgggg
tctcatcgcggttcaaaggcagtgggattgggacagagttcactctcaccatcagcga
cctggagtgtgccgatgctgccacgtactattgccaatttagtaatagtggtactatttat
gggagtggtttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgtacggtagcggcccc

atctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgt gcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgc cctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagca cctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaa gtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttc aacaggggagagtgt (SEQ ID NO: 1031)。

[1016]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 1022之可變輕鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：gctgacattgtgatgacccagaatccagcctccgtgtctgaacctgtgggaggcacag tcaccatcaagtgccaggccagtcagagcgttaatagttggttatcctggtatcagcag aaaccagggcagcctcccaagttcctgatctacaaggcatccactctggcatctgggg tctcatcgcggttcaaaggcagtgggattgggacagagttcactctcaccatcagcga cctggagtgtgccgatgctgccacgtactattgccaatttagtaatagtggtactatttat gggagtggtttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgt (SEQ ID NO: 1032)。

[1017]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 1030之恆定輕鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：acggtagcggccccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctgg aactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagt ggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcag gacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcag actacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgc

ccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt (SEQ ID NO: 1040)。

[1018]在本發明之又一實施例中，編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 1014、SEQ ID NO: 1016及SEQ ID NO: 1018之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於編碼SEQ ID NO: 1001之重鏈序列或SEQ ID NO: 1002之可變重鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)的聚核苷酸；及/或SEQ ID NO: 1034、SEQ ID NO: 1036及SEQ ID NO: 1038之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於SEQ ID NO: 1021之輕鏈序列或SEQ ID NO: 1022之可變輕鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)；或此等聚核苷酸序列之組合。在本發明之另一實施例中，編碼本發明之抗體或其片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：編碼以上所闡述之CDR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的聚核苷酸的組合，包含所有該等聚核苷酸。

[1019]在本發明之又一實施例中，編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 1013、SEQ ID NO: 1015、SEQ ID NO: 1017及SEQ ID NO: 1019之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於編碼SEQ ID NO: 1001之重鏈序列或SEQ ID NO: 1002之可變重鏈序列之構架區(FR或恆定區)的聚核苷酸；及/或SEQ ID NO: 1033、SEQ ID NO: 1035、SEQ ID NO: 1037及SEQ ID NO: 1039之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於SEQ ID NO: 1021之輕鏈序列或SEQ ID NO: 1022之可變輕

鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或此等聚核苷酸序列之組合。在本發明之另一實施例中，編碼本發明之抗體或其片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：編碼以上所闡述之FR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的聚核苷酸的組合，包含所有該等聚核苷酸。

[1020]本發明亦涵蓋包含編碼本文所述之抗體片段之聚核苷酸序列中之一或多者的聚核苷酸序列。在本發明之一個實施例中，編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體片段之聚核苷酸包含以下編碼抗體片段之聚核苷酸中之一者、兩者、三者或三者以上(包括所有)或者由其組成：編碼SEQ ID NO: 1001之重鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 1011；編碼SEQ ID NO: 1002之可變重鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 1012；編碼SEQ ID NO: 1021之輕鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 1031；編碼SEQ ID NO: 1022之可變輕鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 1032；編碼SEQ ID NO: 1001之重鏈序列或SEQ ID NO: 1002之可變重鏈序列之互補決定區(SEQ ID NO: 1014、SEQ ID NO: 1016及SEQ ID NO: 1018)的聚核苷酸；編碼SEQ ID NO: 1021之輕鏈序列或SEQ ID NO: 1022之可變輕鏈序列之互補決定區(SEQ ID NO: 1034、SEQ ID NO: 1036及SEQ ID NO: 1038)的聚核苷酸；編碼SEQ ID NO: 1001之重鏈序列或SEQ ID NO: 1002之可變重鏈序列之構架區(SEQ ID NO: 1013、SEQ ID NO: 1015、SEQ ID NO: 1017及SEQ ID NO: 1019)的聚核苷酸；及編碼SEQ ID NO: 1021之輕鏈序列或SEQ ID NO: 1022之可變輕鏈序列之構

架區(SEQ ID NO: 1033、SEQ ID NO: 1035、SEQ ID NO: 1037及SEQ ID NO: 1039)的聚核苷酸。

[1021]在本發明之一較佳實施例中，本發明之聚核苷酸包含具有針對HGF之結合特異性的編碼Fab (抗原結合片段)片段之聚核苷酸或者由其組成。關於抗體Ab27，編碼全長Ab27抗體之聚核苷酸包含以下或者由其組成：編碼SEQ ID NO: 1001之重鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 1011及編碼SEQ ID NO: 1021之輕鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 1031。

[1022]本發明之另一實施例涵蓋將此等聚核苷酸併入表現載體中用於在諸如CHO、NSO、HEK-293之哺乳動物細胞中或在真菌、昆蟲或微生物系統(諸如酵母細胞，諸如酵母畢赤酵母)中表現。適合之畢赤酵母種包括(但不限於)巴斯德畢赤酵母。在本文(下文)所述之本發明之一個實施例中，Fab片段可藉由在全長聚核苷酸於適合宿主中表現之後酶消化(例如番木瓜蛋白酶)Ab27而產生。在本發明之另一實施例中，諸如Ab27或其Fab片段之抗HGF抗體可經由Ab27聚核苷酸在諸如CHO、NSO或HEK 293細胞之哺乳動物細胞、真菌、昆蟲或微生物系統(諸如酵母細胞(例如二倍體酵母，諸如二倍體畢赤酵母)及其他酵母菌株)中表現而產生。適合之畢赤酵母種包括(但不限於)巴斯德畢赤酵母。

**抗體Ab28**

[1023]在一個實施例中，本發明進一步關於編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體多肽的聚核苷酸。在本發明之

一個實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 1041之重鏈序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：

gaggtgcagctggtggagtctgggggaggcttggtccagcctgggggtccctgag

actctcctgtgcagcctctggattcaccgtcagtagcaatgcaataagctgggtccgtc

aggctccagggaaggggctggagtgggtcggagtcatttatgttattggtgtcactga

ctacgcgagctctgcgcaaggccgattcaccatctccagagacaattccaagaacac

cctgtatcttcaaatgaacagcctgagagctgaggacactgctgtgtattactgtgctag

agtttatgattctggctggaatcactttaacttgtggggccaagggaccctcgtcaccgt

ctcgagcgcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagag

cacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaacc

ggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccgg

ctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagc

agcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaag

gtggacgcgagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgc

ccagcacctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaagg

acaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagcc

acgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatg

ccaagacaaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtc

ctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctcc

aacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagcc

ccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaacc

aggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtg

ggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggact

ccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagc

aggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgca
gaagagcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ ID NO: 1051)。

[1024]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 1042之可變重鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：
gaggtgcagctggtggagtctgggggaggcttggtccagcctgggggtccctgag
actctcctgtgcagcctctggattcaccgtcagtagcaatgcaataagctgggtccgtc
aggctccagggaaggggctggagtgggtcggagtcatttatgttattggtgtcactga
ctacgcgagctctgcgcaaggccgattcaccatctccagagacaattccaagaacac
cctgtatcttcaaatgaacagcctgagagctgaggacactgctgtgtattactgtgctag
agtttatgattctggctggaatcactttaacttgtggggccaagggaccctcgtcaccgt
ctcgagc (SEQ ID NO: 1052)。

[1025]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 1050之恆定重鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：
gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctg
ggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacg
gtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtccta
cagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgg
gcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggac
gcgagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagca
cctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccc
tcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaag
accctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaaga

caaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcacc
gtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaa
gccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgaga
accacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtca
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggaga
gcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgac
ggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggg
aacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaaga
gcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ ID NO: 1060)。

[1026]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 1061之輕鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：

gacatccagatgacccagtctccttccaccctgtctgcatctgtaggagacagagtcac
catcacttgccaggccagtcagagcattagcagttggttagcctggtatcagcagaaa
ccaggaaaagcccctaagctcctgatctatgaagcatccaaactggcatctggagtcc
catcaaggttcagcggcagtggatctggaacagaattcactctcaccatcagcagcct
gcagcctgatgattttgcaacttattactgccaacaggcttatagtgttgccaatgttgat
aatgctttcggcggaggaaccaaggtggaaatcaaacgtacggtggctgcaccatct
gtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcc
tgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccct
ccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacct
acagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtc
tacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaac
aggggagagtgt (SEQ ID NO: 1071)。

[1027]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 1062之可變輕鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：gacatccagatgacccagtctccttccaccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcacttgccaggccagtcagagcattagcagttggttagcctggtatcagcagaaaccaggaaaagcccctaagctcctgatctatgaagcatccaaactggcatctggagtccatcaaggttcagcggcagtggatctggaacagaattcactctcaccatcagcagcctgcagcctgatgattttgcaacttattactgccaacaggcttatagtgttgccaatgttgataatgctttcggcggaggaaccaaggtggaaatcaaacgt (SEQ ID NO: 1072)。

[1028]在本發明之另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼SEQ ID NO: 1070之恆定輕鏈多肽序列的以下聚核苷酸序列或者由其組成：acggtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt (SEQ ID NO: 1080)。

[1029]在本發明之又一實施例中，編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 1054、SEQ ID NO: 1056及SEQ ID NO: 1058之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於編碼SEQ ID NO: 1041之重鏈序列或SEQ ID NO: 1042之可變重鏈序列之互

補決定區(CDR或高變區)的聚核苷酸；及/或SEQ ID NO: 1074、SEQ ID NO: 1076及SEQ ID NO: 1078之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於SEQ ID NO: 1061之輕鏈序列或SEQ ID NO: 1062之可變輕鏈序列之互補決定區(CDR或高變區)；或此等聚核苷酸序列之組合。在本發明之另一實施例中，編碼本發明之抗體或其片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：編碼以上所闡述之CDR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的聚核苷酸的組合，包含所有該等聚核苷酸。

[1030]在本發明之又一實施例中，編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：SEQ ID NO: 1053、SEQ ID NO: 1055、SEQ ID NO: 1057及SEQ ID NO: 1059之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於編碼SEQ ID NO: 1041之重鏈序列或SEQ ID NO: 1042之可變重鏈序列之構架區(FR或恆定區)的聚核苷酸；及/或SEQ ID NO: 1073、SEQ ID NO: 1075、SEQ ID NO: 1077及SEQ ID NO: 1079之聚核苷酸序列中之一或多者，其對應於SEQ ID NO: 1061之輕鏈序列或SEQ ID NO: 1062之可變輕鏈序列之構架區(FR或恆定區)；或此等聚核苷酸序列之組合。在本發明之另一實施例中，編碼本發明之抗體或其片段之聚核苷酸包含以下或者由其組成：編碼以上所闡述之FR、可變重鏈及可變輕鏈序列以及重鏈及輕鏈序列中之一或多者的聚核苷酸的組合，包含所有該等聚核苷酸。

[1031]本發明亦涵蓋包含編碼本文所述之抗體片段之

聚核苷酸序列中之一或多者的聚核苷酸序列。在本發明之一個實施例中，編碼具有針對HGF之結合特異性之抗體片段之聚核苷酸包含以下編碼抗體片段之聚核苷酸中之一者、兩者、三者或三者以上(包括所有)或者由其組成：編碼SEQ ID NO: 1041之重鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 1051；編碼SEQ ID NO: 1042之可變重鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 1052；編碼SEQ ID NO: 1061之輕鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 1071；編碼SEQ ID NO: 1062之可變輕鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 1072；編碼SEQ ID NO: 1041之重鏈序列或SEQ ID NO: 1042之可變重鏈序列之互補決定區(SEQ ID NO: 1054、SEQ ID NO: 1056及SEQ ID NO: 1058)的聚核苷酸；編碼SEQ ID NO: 1061之輕鏈序列或SEQ ID NO: 1062之可變輕鏈序列之互補決定區(SEQ ID NO: 1074、SEQ ID NO: 1076及SEQ ID NO: 1078)的聚核苷酸；編碼SEQ ID NO: 1041之重鏈序列或SEQ ID NO: 1042之可變重鏈序列之構架區(SEQ ID NO: 1053、SEQ ID NO: 1055、SEQ ID NO: 1057及SEQ ID NO: 1059)的聚核苷酸；及編碼SEQ ID NO: 1061之輕鏈序列或SEQ ID NO: 1062之可變輕鏈序列之構架區(SEQ ID NO: 1073、SEQ ID NO: 1075、SEQ ID NO: 1077及SEQ ID NO: 1079)的聚核苷酸。

[1032]在本發明之一較佳實施例中，本發明之聚核苷酸包含具有針對HGF之結合特異性的編碼Fab (抗原結合片段)片段之聚核苷酸或者由其組成。關於抗體Ab28，編碼全長Ab28抗體之聚核苷酸包含以下或者由其組成：編碼SEQ ID

NO: 1041之重鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 1051及編碼SEQ ID NO: 1061之輕鏈序列之聚核苷酸SEQ ID NO: 1071。

[1033]在一個實施例中，本發明係有關經分離之聚核苷酸，其包含編碼抗HGF $V_H$抗體胺基酸序列之聚核苷酸，該抗HGF VH抗體胺基酸序列選自SEQ ID NO: 12、SEQ ID NO: 52、SEQ ID NO: 92、SEQ ID NO: 132、SEQ ID NO: 172、SEQ ID NO: 212、SEQ ID NO: 252、SEQ ID NO: 292、SEQ ID NO: 332、SEQ ID NO: 372、SEQ ID NO: 412、SEQ ID NO: 452、SEQ ID NO: 492、SEQ ID NO: 532、SEQ ID NO: 572、SEQ ID NO: 612、SEQ ID NO: 652、SEQ ID NO: 692、SEQ ID NO: 732、SEQ ID NO: 772、SEQ ID NO: 812、SEQ ID NO: 852、SEQ ID NO: 892、SEQ ID NO: 932、SEQ ID NO: 972、SEQ ID NO: 1012、SEQ ID NO: 1052；或編碼其變異體之聚核苷酸，其中至少一個構架殘基(FR殘基)已經存在於兔抗HGF抗體VH多肽中相應位置處之胺基酸取代或保守胺基酸取代。

[1034]在另一實施例中，本發明係有關經分離之聚核苷酸，其包含編碼抗HGF $V_L$抗體胺基酸之聚核苷酸序列，該抗HGF $V_L$抗體胺基酸選自SEQ ID NO: 32、SEQ ID NO: 72、SEQ ID NO: 112、SEQ ID NO: 152、SEQ ID NO: 192、SEQ ID NO: 232、SEQ ID NO: 272、SEQ ID NO: 312、SEQ ID NO: 352、SEQ ID NO: 392、SEQ ID NO: 432、SEQ ID NO: 472、SEQ ID NO: 512、SEQ ID NO: 552、SEQ ID NO: 592、SEQ

ID NO: 632、SEQ ID NO: 672、SEQ ID NO: 712、SEQ ID NO: 752、SEQ ID NO: 792、SEQ ID NO: 832、SEQ ID NO: 872、SEQ ID NO: 912、SEQ ID NO: 952、SEQ ID NO: 992、SEQ ID NO: 1032或SEQ ID NO: 1072；或編碼其變異體之聚核苷酸序列，其中至少一個構架殘基(FR殘基)已經存在於兔抗HGF抗體VL多肽中相應位置處之胺基酸取代或保守胺基酸取代。

[1035]在又另一個實施例中，本發明係有關一或多個異源聚核苷酸，其包含編碼以下各項中所含多肽之序列：SEQ ID NO: 2及SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 42及SEQ ID NO: 62、SEQ ID NO: 82及SEQ ID NO: 102、SEQ ID NO: 122及SEQ ID NO: 142、SEQ ID NO: 162及SEQ ID NO: 182、SEQ ID NO: 202及SEQ ID NO: 222、SEQ ID NO: 242及SEQ ID NO: 262、SEQ ID NO: 282及SEQ ID NO: 302、SEQ ID NO: 322及SEQ ID NO: 342、SEQ ID NO: 362及SEQ ID NO: 382、SEQ ID NO: 402及SEQ ID NO: 422、SEQ ID NO: 442及SEQ ID NO: 462、SEQ ID NO: 482及SEQ ID NO: 502、SEQ ID NO: 522及SEQ ID NO: 542、SEQ ID NO: 562及SEQ ID NO: 582、SEQ ID NO: 602及SEQ ID NO: 622、SEQ ID NO: 642及SEQ ID NO: 662、SEQ ID NO: 682及SEQ ID NO: 702、SEQ ID NO: 722及SEQ ID NO: 742、SEQ ID NO: 762及SEQ ID NO: 782、SEQ ID NO: 802及SEQ ID NO: 822、SEQ ID NO: 842及SEQ ID NO: 862、SEQ ID NO: 882及SEQ ID NO: 902、SEQ ID NO: 922及SEQ ID NO: 942、SEQ ID NO: 962

及SEQ ID NO: 982、SEQ ID NO: 1002及SEQ ID NO: 1022、及SEQ ID NO: 1042及SEQ ID NO: 1062。

[1036]在另一實施例中，本發明係有關經分離之聚核苷酸，其表現含有源自根據本發明之抗HGF抗體之至少一個CDR多肽之多肽，根據本發明之抗HGF抗體諸如Ab1、Ab2、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab12、Ab14、Ab19、Ab21、Ab23、Ab24、Ab25及Ab28，其中該經表現之多肽單獨特異性結合HGF或當與表現含有源自以下抗HGF抗體之至少一個CDR多肽的多肽之另一聚核苷酸序列聯合表現時特異性結合HGF，其中該至少一個CDR係選自以下VL或VH多肽中所含彼等CDR：SEQ ID NO：2、22、42、62、82、102、122、142、162、182、202、222、242、262、282、302、322、342、362、382、402、422、442、462、482、502、522、542、562、582、602、622、642、662、682、702、722、742、762、782、802、822、842、862、882、902、922、942、962、982、1002、1022、1042及1062。更特定言之，該至少一個CDR包含SEQ ID NO: 4、6、8、24、26、28、44、46、48、64、66、68、84、86、88、104、106、108、124、126、128、144、146、148、164、166、168、184、186、188、204、206、208、224、226、228、244、246、248、264、266、268、284、286、288、304、306、308、324、326、328、344、346、348、364、366、368、384、386、388、404、406、408、424、426、428、444、446、448、464、466、468、484、486、488、504、506、508、

524、526、528、544、546、548、564、566、568、584、586、588、604、606、608、624、626、628、644、646、648、664、666、668、684、686、688、704、706、708、724、726、728、744、746、748、764、766、768、784、786、788、804、806、808、824、826、828、844、846、848、864、866、884、886、888、904、906、908、924、926、928、944、946或948、964、966、968、984、986或988、1004、1006、1008、1024、1026或1028、1044、1046、1048、1064、1066或1068。

[1037]亦涵蓋包含該等聚核苷酸之宿主細胞及載體。

[1038]本發明進一步涵蓋包含編碼如本文中所闡述之可變重鏈及輕鏈多肽序列以及個別互補決定區(CDR或高變區)之聚核苷酸序列的載體，以及包含該等載體序列之宿主細胞。在本發明之一個實施例中，宿主細胞爲酵母細胞。在本發明之另一實施例中，酵母宿主細胞屬於畢赤酵母屬。

***抗HGF活性***

[1039]本發明之具有針對HGF之結合特異性之抗HGF抗體及其片段亦可藉由其針對HGF之結合強度或其親和力進行描述。在本發明之一個實施例中，本發明之具有針對HGF之結合特異性之抗HGF抗體及其片段以小於或等於以下之解離常數(KD)結合至HGF：$5 \times 10^{-7}$、$10^{-7}$、$5 \times 10^{-8}$、$10^{-8}$、$5 \times 10^{-9}$、$10^{-9}$、$5 \times 10^{-10}$、$10^{-10}$、$5 \times 10^{-11}$、$10^{-11}$、$5 \times 10^{-12}$、$10^{-12}$、$5 \times 10^{-13}$、$10^{-13}$、$5 \times 10^{-14}$、$10^{-14}$、$5 \times 10^{-15}$或

$10^{-15}$。

[1040]較佳地，抗HGF抗體及其片段以小於或等於$5 \times 10^{-10}$之解離常數結合HGF。在本發明之另一實施例中，本發明之具有針對HGF之結合特異性之抗HGF抗體及其片段結合至線性或構形HGF抗原決定基。

[1041]在本發明之另一實施例中，本發明之具有針對HGF之結合特異性之抗HGF抗體及其片段以小於或等於$10^{-4}$ $S^{-1}$、$5 \times 10^{-5}$ $S^{-1}$、$10^{-5}$ $S^{-1}$、$5 \times 10^{-6}$ $S^{-1}$、$10^{-6}$ $S^{-1}$、$5 \times 10^{-7}$ $S^{-1}$或$10^{-7}$ $S^{-1}$之解離速率結合至HGF。

[1042]在本發明之另一實施例中，本發明之具有針對HGF之結合特異性之抗HGF抗體及其片段(包括具有上文所述之結合親和力或解離常數之彼等抗體及其片段)抑制或阻斷至少一種HGF相關生物活性。術語「HGF生物活性」當在本文中使用時係指HGF之任何促有絲分裂、促運動或促形態形成活性或由於HGF結合至HGF受體而出現之任何活性。特定言之，本發明抗體及抗體片段可用於抑制或阻斷HGF相關細胞增殖、侵襲、分散、轉移、血管生成、纖維化及C-met或HGF受體活化。

[1043]術語「HGF受體或c-met活化」係指HGF受體二聚化或HGF受體誘導之酪胺酸激酶活性。HGF受體活化可由於HGF結合至HGF受體而發生，但或者可獨立於任何HGF結合至HGF受體而發生。HGF生物活性例如可在促肝細胞生長之活體外或活體內檢定中測定，或更佳地諸如以下實例12中所揭示之方案，使用4mBr-5細胞。原始培養物

中之成年大鼠肝細胞可用於測試HGF對肝細胞增殖之影響。另擇地，根據本發明之HGF抗體拮抗劑之作用可在適用於測試其他類型之表現HGF受體之細胞中HGF誘導DNA合成之能力的檢定中測定，該等細胞諸如貂肺細胞或人類乳腺上皮細胞且如下文實例中所述。DNA合成可例如藉由量測將3H-胸苷併入至DNA中來分析。HGF受體拮抗劑之有效性可藉由其阻斷3H-胸苷增殖及併入至DNA中的能力來測定。HGF拮抗劑之作用亦可在動物模型中活體內測試，尤其爲下文所揭示之腫瘤異種移植模型。此外，根據本發明之抗HGF抗體或片段對c-met活化之影響可諸如下文實例中所述進行評估。

[1044]在本發明之又一實施例中，本發明之具有針對HGF之結合特異性之抗HGF抗體及其片段之抗HGF活性展現出預防、改善或減輕與HGF相關之疾病及病症之症狀或者治療該等疾病及病症的抗HGF活性。與HGF相關之疾病及病症之非限制性實例闡述在下文中。

***B細胞篩選及分離***

[1045]在一個實施例中，本發明涵蓋製備且分離抗原特異性B細胞純系群體，其可用於分離至少一種HGF抗原特異性細胞，其可用於產生具有針對所要HGF抗原之特異性的針對HGF之單株抗體，或對應於此類抗體之核酸序列。該抗原特異性B細胞純系群體之製備及分離方法教示在例如Carvalho-Jensen等人之美國專利公開案第US 2007/0269868號中，其揭示內容以全文引用的方式併入本文中。該抗原

特異性B細胞純系群體之製備及分離方法亦教示在本文中之實例中。藉由大小或密度「濃縮」細胞群體之方法在此項技術中爲已知的。參見例如美國專利5,627,052。除藉由抗原特異性濃縮細胞群體之外亦可使用此等步驟。

*使抗體人類化之方法*

[1046]在另一實施例中，本發明涵蓋用於使抗體重鏈及輕鏈人類化之方法。用於使可施加至抗HGF抗體之抗體重鏈及輕鏈人類化的方法教示在例如Olson等人之美國專利申請公開案第US 2009/0022659號及Garcia-Martinez等人之美國專利第7,935,340號中，該等專利之揭示內容各自以其全文引用之方式併入本文中。

*抗體及其片段之產生方法*

[1047]在另一實施例中，本發明涵蓋抗HGF抗體及其片段之產生方法。自能勝任配合之酵母之多倍體、較佳二倍體或四倍體菌株分泌之抗HGF抗體及其片段的產生方法教示在例如Olson等人之美國專利申請公開案第US 2009/0022659號中及Garcia-Martinez等人之美國專利第7,935,340號中，該等專利之揭示內容各自以其全文引用之方式併入本文中。用於製造抗體之較佳酵母爲畢赤酵母，且更佳爲巴斯德畢赤酵母。然而，根據本發明之抗體可能亦可在其他酵母中製造，諸如酵母科之其他能勝任配合之酵母，其包括阿斯黴屬；類盤酵母屬屬；固囊酵母屬；德巴利酵母屬；德克酵母屬；假囊酵母屬；伊薩酵母屬；Kazachstania屬；克魯維酵母屬；柯達酵母屬；婁德羅菌屬；

管囊酵母屬；畢赤酵母屬；酵母屬；子囊酵母屬；四盾酵母屬；有孢圓酵母屬；擬威爾酵母屬；及接合酵母屬。可能適用於製造根據本發明之抗體蛋白質之其他類型的酵母包括耶氏酵母屬；紅冬孢酵母屬；念珠菌屬；漢遜酵母屬；線黑粉酵母屬；鎖擲酵母屬；布勒擲孢酵母屬；白冬孢酵母屬及線黑粉菌屬。

[1048]抗體之其他產生方法已爲一般技術者所熟知。舉例而言，嵌合抗體之產生方法目前在此項技術中眾所周知(參見例如Cabilly等人之美國專利第4,816,567號；Morrison等人, P.N.A.S. USA, 81:8651-55 (1984)；Neuberger, M.S.等人, Nature, 314:268-270 (1985)；Boulianne, G.L.等人, Nature, 312:643-46 (1984)，該等專利之揭示內容各自以其全文引用之方式併入本文中)。

[1049]類似地，人類化抗體之其他產生方法目前在此項技術中眾所周知(參見例如Queen等人之美國專利第5,530,101號、美國專利第5,585,089號、美國專利第5,693,762號及美國專利第6,180,370號；Winter之美國專利第5,225,539號及美國專利第6,548,640號；Carter等人之美國專利第6,054,297號、美國專利第6,407,213號及美國專利第6,639,055號；Adair之美國專利第6,632,927號；Jones, P.T.等人, Nature, 321:522-525 (1986)；Reichmann, L.等人, Nature, 332:323-327 (1988)；Verhoeyen, M等人, Science, 239:1534-36 (1988)，該等參考文獻之揭示內容各自以其全文引用之方式併入本文中)。

[1050]本發明之具有HGF結合特異性之抗體多肽亦可藉由使用一般技術者眾所周知之習知技術構造含有編碼抗體重鏈之操縱子及DNA序列之表現載體來產生，其中編碼抗體特異性所需CDR之DNA序列源自非人類細胞源，較佳爲兔B細胞源，而編碼該抗體鏈之其餘部分之DNA序列源自人類細胞源。

[1051]第二表現載體係使用一般技術者眾所周知之相同習知手段產生，該表現載體含有編碼抗體輕鏈之操縱子及DNA序列，其中編碼抗體特異性所需CDR之DNA序列源自非人類細胞源，較佳爲兔B細胞源，而編碼抗體鏈之其餘部分之DNA序列源自人類細胞源。

[1052]藉由一般技術者眾所周知之習知技術將表現載體轉染至宿主細胞中，從而產生經轉染之宿主細胞，該經轉染之宿主細胞藉由一般技術者眾所周知之習知技術培養，產生該等抗體多肽。

[1053]宿主細胞可與上文所述之兩個表現載體共轉染，第一表現載體含有編碼操縱子及輕鏈衍生多肽之DNA且第二載體含有編碼操縱子及重鏈衍生多肽之DNA。兩個載體含有不同可選標記，但較佳地達成實質上相同之重鏈及輕鏈多肽之表現。或者，可使用單一載體，該載體包括編碼重鏈及輕鏈多肽兩者之DNA。重鏈及輕鏈之編碼序列可包含cDNA、基因組DNA或兩者。

[1054]可能可用於表現本發明抗體多肽之宿主細胞可包括細菌細胞，諸如大腸桿菌；或真核細胞，諸如巴斯德

畢赤酵母；其他酵母細胞；真菌、昆蟲細胞；哺乳動物細胞及植物細胞。在本發明之一個實施例中，出於此目的，定義明確類型之哺乳動物細胞可爲諸如骨髓瘤細胞、中國倉鼠卵巢(CHO)細胞株、NSO細胞株或HEK293細胞株。

[1055]可構造載體之通用方法、產生宿主細胞所需之轉染方法及自該等宿主細胞產生抗體多肽所需之培養方法皆包括習知技術。雖然用於產生抗體之細胞株較佳爲哺乳動物細胞株，但或者可使用任何其他適合細胞株，諸如細菌細胞株，諸如源自大腸桿菌之菌株；或酵母細胞株。

[1056]類似地，抗體多肽在產生之後即可根據此項技術中之標準程序純化，諸如交叉流過濾、硫酸銨沈澱、親和力管柱層析及其類似技術。

[1057]本文所述之抗體多肽亦可用於設計且合成將適用於與本發明之抗體多肽相同之治療應用的肽或非肽模擬物。參見例如Saragobi等人, Science, 253:792-795 (1991)，其內容以全文引用之方式併入本文中。

***篩選檢定***

[1058]本發明亦包括經設計以幫助鑑別患者中與HGF相關之疾病及病症的篩選檢定，展現HGF相關疾病或病症之症狀。

[1059]在一些實施例中，抗體用作診斷工具。抗體可用於檢定樣品及/或個體中所存在之HGF之量。如熟習此項技術者將瞭解，此類抗體不必爲中和抗體。在一些實施例中，診斷抗體不爲中和抗體。在一些實施例中，診斷抗體結合

至與中和抗體所結合之抗原決定基不同的抗原決定基。在一些實施例中，兩種抗體不彼此競爭。

[1060]在一些實施例中，本文中所揭示之抗體用於或提供於偵測哺乳動物組織或細胞中之HGF的檢定套組及/或方法中，以便篩選/診斷與HGF含量變化相關之疾病或病症。該套組包含結合HGF之抗體及用於表明抗體與HGF結合(若存在)及視情況存在之HGF蛋白質含量的構件。用於表明抗體之存在的各種構件均可使用。舉例而言，可將螢光團、其他分子探針或酶連接至抗體且可以各種方式觀測抗體之存在。此類病症之篩選方法可涉及使用套組，或簡言之使用所揭示之抗體中之一者且測定該抗體是否結合至樣品中之HGF。如熟習此項技術者將瞭解，高或較高含量之HGF將促使較大量之抗體結合至樣品中之HGF。因此，抗體結合程度可用於確定樣品中HGF的多少。HGF之量大於預定量(例如未患有HGF相關病症者將具有之量或變化)之個體或樣品之特徵可爲患有HGF介導病症。在一些實施例中，向服用士他汀(statin)之個體投與該抗體，以便確定士他汀是否影響個體中HGF之量。

[1061]本發明亦關於一種活體內成像方法，其偵測表現HGF之細胞的存在，該方法包含投與診斷有效量之診斷組成物。該活體內成像適用於例如偵測表現HGF之細胞或器官或使其成像，且可適用作設計有效癌症治療方案之規劃方案之一部分。治療方案可包括例如輻射、化學療法、細胞介素療法、基因療法及抗體療法以及抗HGF抗體或其片

段中之一或多者。

[1062]本發明進一步提供一種用於偵測本發明之抗HGF抗體結合至HGF之套組。特定言之，該套組可用於偵測可與本發明之抗HGF抗體特異性反應之HGF或其免疫活性片段的存在。該套組亦可包括結合至受質之抗體、可與抗原反應之二級抗體及用於偵測二級抗體與抗原之反應的試劑。此類套組可爲ELISA套組且可包括受質、一級及二級抗體(適當時)及任何其他所需試劑，諸如如本文所述之可偵測部分、酶受質及顏色試劑。診斷套組亦可呈免疫墨點套組形式。診斷套組亦可呈化學發光套組(Meso Scale Discovery, Gaithersburg, MD)形式。診斷套組亦可爲基於鑭系元素之偵測套組(PerkinElmer, San Jose, CA)。

[1063]熟練的臨床醫生將瞭解，生物樣品包括(但不限於)血清、血漿、尿液、唾液、黏液、胸膜液、滑液及脊髓液。

***改善或減輕與HGF及/或HGF/HGFR (C-met)相互相用及/或c-met活化相關之疾病及病症的症狀或治療或預防該等疾病及病症的方法***

[1064]本文所述之抗HGF抗體或其片段基於其結合及功能性質較適用於改善或減輕與HGF相關之疾病及病症的症狀，或治療或預防該等疾病及病症，該等疾病及病症包括與HGF/HGF-R相互相用及HGF相關之c-met活化相關之彼等疾病及病症。本文所述之抗HGF抗體或其片段以及組合亦可以治療有效量以下文較詳細描述之醫藥組成物形式

向需要治療與HGF相關之疾病及病症的患者投與。

[1065]在本發明之一個實施例中，本文所述之抗HGF抗體或其片段適用於改善或減輕以下疾病及病症之非限制性清單之症狀，或治療或預防該等疾病及病症：癌症，包括卵巢癌、乳癌、肺癌(小細胞或非小細胞)、結腸及結腸直腸癌、前列腺癌、胰臟癌、腎癌、胃癌、肝癌、膀胱癌、甲狀腺癌、子宮內膜癌、頭頸部腫瘤、黑素瘤、肉瘤、白血病；淋巴瘤；及兒童或成人之腦瘤(例如神經膠母細胞瘤)；黃斑變性；阿茲海默氏症；及瘧疾感染。在一較佳實施例中，該疾病係選自癌症或黃斑變性。

[1066]在本發明之另一實施例中，本發明提供本發明之抗HGF抗體在製備用於治療及/或預防治療疾病之藥物中的用途，該疾病諸如癌症、腫瘤、細胞增生性病症、免疫(諸如自體免疫性)病症及/或血管生成相關病症。在本發明之另一實施例中，本發明提供本發明之核酸在製備用於治療及/或預防治療疾病之藥物中的用途，該疾病諸如癌症、腫瘤、細胞增生性病症、免疫(諸如自體免疫性)病症及/或血管生成相關病症。

[1067]在本發明之另一實施例中，本發明提供本發明之表現載體在製備用於治療及/或預防治療疾病之藥物中的用途，該疾病諸如癌症、腫瘤、細胞增生性病症、免疫(諸如自體免疫性)病症及/或血管生成相關病症。在本發明之另一實施例中，本發明提供本發明之宿主細胞在製備用於治療及/或預防治療疾病之藥物中的用途，該疾病諸如癌症、

腫瘤、細胞增生性病症、免疫(諸如自體免疫性)病症及/或血管生成相關病症。在本發明之另一實施例中，本發明提供本發明之製品在製備用於治療及/或預防治療疾病之藥物中的用途，該疾病諸如癌症、腫瘤、細胞增生性病症、免疫(諸如自體免疫性)病症及/或血管生成相關病症。

[1068]在另一態樣中，本發明提供本發明之套組在製備用於治療及/或預防治療疾病之藥物中的用途，該疾病諸如癌症、腫瘤、細胞增生性病症、免疫(諸如自體免疫性)病症及/或血管生成相關病症。

[1069]在本發明之一較佳實施例中，本發明提供適用於調整與HGF/c-met信號傳導軸調節異常相關之疾病病況的方法及組成物。HGF/c-met信號傳導路徑涉及多種生物及生理功能，包括例如細胞增殖及血管生成。因此，在一個態樣中，本發明提供一種方法，該方法包含向個體投與本發明之抗體。在一個態樣中，本發明提供一種抑制c-met活化細胞增殖之方法；該方法包含使細胞或組織與有效量之本發明抗體接觸，藉此抑制與c-met活化相關之細胞增殖。在另一態樣中，本發明提供一種治療個體中與c-met活化調節異常相關之病理學病狀的方法，該方法包含向該個體投與有效量之本發明抗體，藉此治療該病狀。在另一態樣中，本發明提供一種抑制表現c-met或肝細胞生長因子或兩者之細胞之生長的方法，該方法包含使該細胞與本發明抗體接觸，藉此引起該細胞生長之抑制。在一個實施例中，該細胞經不同細胞表現之HGF接觸(例如經由旁分泌作用)。在

另一態樣中，本發明提供一種治療學上治療患有包含表現c-met或肝細胞生長因子或兩者之細胞的癌性腫瘤之哺乳動物的方法，該方法包含向該哺乳動物投與有效量之本發明抗體，藉此有效地治療該哺乳動物。在一個實施例中，該細胞經不同細胞表現之HGF接觸(例如經由旁分泌作用)。在另一態樣中，本發明提供一種用於治療或預防與c-met或肝細胞生長或兩者之表現或活性增加相關之細胞增生性病症的方法，該方法包含向需要此類治療之個體投與有效量之本發明抗體，藉此有效地治療或預防該細胞增生性病症。在一個實施例中，該增生性病症爲癌症。在另一態樣中，本發明提供一種用於抑制細胞生長之方法，其中該細胞之生長至少部分地視c-met或肝細胞生長因子或兩者之生長增強作用而定，該方法包含使該細胞與有效量之本發明抗體接觸，藉此抑制該細胞之生長。在一個實施例中，該細胞經不同細胞表現之HGF接觸(例如經由旁分泌作用)。

[1070]在另一態樣中，本發明提供一種治療學上治療哺乳動物中之腫瘤的方法，其中該腫瘤之生長至少部分地視c-met或肝細胞生長因子或兩者之生長增強作用而定，該方法包含使該細胞與有效量之本發明抗體接觸，藉此有效地治療該腫瘤。在一個實施例中，該細胞經不同細胞表現之HGF接觸(例如經由旁分泌作用)。

[1071]本發明方法可用於治療其中拮抗HGF或HGF/c-met相互相用爲治療學上有利的任何適合之病理病況，例如與HGF/c-met信號傳導路徑調節異常相關之細胞及

/或組織。在一個實施例中，本發明方法所靶向之細胞爲癌細胞。舉例而言，癌細胞可爲選自由以下組成之群的細胞：乳癌細胞、結腸直腸癌細胞、肺癌細胞、乳頭狀癌細胞(例如甲狀腺之乳頭狀癌細胞)、結腸癌細胞、胰臟癌細胞、卵巢癌細胞、子宮頸癌細胞、中樞神經系統癌細胞、骨原性內瘤細胞、腎癌細胞、肝細胞癌細胞、膀胱癌細胞、胃癌細胞、頭頸部鱗狀癌瘤細胞、黑素瘤細胞及白血病細胞。在一個實施例中，本發明方法所靶向之細胞爲過度增生性及/或增生性細胞。在一個實施例中，本發明方法所靶向之細胞爲發育異常細胞。在又另一個實施例中，本發明方法所靶向之細胞爲轉移性細胞。

[1072]本發明方法可進一步包含附加治療步驟。舉例而言，在一個實施例中，一種方法進一步包含使所靶向之細胞及/或組織(例如癌細胞)曝露於輻射治療或化學治療劑之步驟。

[1073]如所指出，c-met活化爲一項重要的生物過程，其調節異常導致諸多病理學病狀。因此，在本發明方法之一個實施例中，所靶向之細胞(例如癌細胞)爲相比於相同組織來源之正常細胞而言c-met活化增強之細胞。在一個實施例中，本發明方法引起所靶向之細胞死亡。舉例而言，與本發明拮抗劑接觸可促使細胞對c-met路徑中之信號無能，導致細胞死亡。

[1074]c-met活化調節異常(且因此信號傳導調節異常)可由多種細胞變化引起，包括例如HGF (c-met之同源配位

體)及/或c-met本身之過度表現。因此，在一些實施例中，本發明方法包含靶向某一細胞，其中相比於相同組織來源之正常細胞，c-met或肝細胞生長因子或兩者經該細胞(例如癌細胞)更充分表現。表現c-met之細胞可藉由各種來源之HGF調節，亦即以自分泌或旁分泌方式。舉例而言，在本發明方法之一個實施例中，所靶向之細胞經不同細胞中表現(例如經由旁分泌作用)之肝細胞生長因子接觸/結合。該不同細胞可具有相同或不同之組織來源。在一個實施例中，所靶向之細胞經該靶向細胞本身(例如經由自分泌作用/環)表現之HGF接觸/結合。C-met活化及/或信號傳導亦可獨立於配位體發生。因此，在本發明方法之一個實施例中，所靶向之細胞中之c-met活化獨立於配位體發生。

[1075]經本發明之抗HGF抗體或片段治療之病症包括將受益於用根據本發明之抗HGF抗體或片段或其使用方法治療的任何病狀。此病狀包括慢性及急性病症或疾病，包括使哺乳動物易患所討論之病症之彼等病理學病狀。本文中欲治療之病症之非限制性實例包括惡性及良性腫瘤；非白血病及淋巴性惡性疾病；神經元、神經膠質、星形膠質細胞、下丘腦及其他腺性、巨噬細胞、上皮細胞、基質及囊胚性病症；及發炎、免疫及其他血管生成相關病症。如先前所指出，根據本發明可治療之細胞增生性病症包括與異常細胞增殖之一些程度相關之病症。在一個實施例中，細胞增生性病症爲癌症。

[1076]該等癌症之特定實例包括鱗狀細胞癌、小細胞肺

癌、非小細胞肺癌、肺之腺癌、肺之鱗狀癌瘤、腹膜癌、肝細胞癌、胃腸癌、胰臟癌、神經膠母細胞瘤、子宮頸癌、卵巢癌、肝癌、膀胱癌、肝腫瘤、乳癌、結腸癌、結腸直腸癌、子宮內膜或子宮癌瘤、唾液腺癌瘤、腎癌、肝癌、前列腺癌、外陰癌、甲狀腺癌、肝癌瘤及各種類型之頭頸癌。

[1077]可用本發明之抗HGF抗體或片段治療之另一類病症包括涉及血管生成調節異常之彼等病症。此等病症包括非贅生性及贅生性病狀兩者。贅生性病狀包括(但不限於)以上所述之彼等癌症。非贅生性病症包括(但不限於)不合需要或異常之肥大、關節炎、類風濕性關節炎(RA)、牛皮癬、牛皮癬性斑、類肉瘤病、動脈粥樣硬化、動脈粥樣硬化斑、糖尿病性及其他增生性視網膜病變，包括早產兒視網膜病變、晶狀體後纖維組織增生、新生血管性青光眼、年齡相關之黃斑變性、糖尿病黃斑水腫、角膜新血管生成、角膜移植新血管生成、角膜移植排斥反應、視網膜/脈絡膜新血管生成、眼角新血管生成(虹膜紅變)、眼部新生血管性疾病、血管再狹窄、動靜脈畸形(AVM)、腦膜瘤、血管瘤、血管纖維瘤、甲狀腺增生(包括格瑞夫茲氏病)、角膜及其他組織移植、慢性發炎、肺部發炎、急性肺損傷/ARDS、敗血症、原發性肺高血壓、惡性肺積液、腦水腫(例如與急性中風/閉鎖性頭部損傷/創傷相關)、滑膜發炎、RA中之血管翳形成、骨化性肌炎、肥厚性骨形成、骨關節炎(OA)、難治性腹水、多囊性卵巢疾病、子宮內膜異位、第3間隔體液疾病

(胰臟炎、腔室症候群、燒傷、腸病)、子宮纖維瘤、早產、慢性發炎，諸如IBD (克隆氏病及潰瘍性結腸炎)、腎同種異體移植排斥反應、發炎性腸道疾病、腎病症候群、不合需要或異常之組織大量生長(非癌症)、嗜血性關節、肥厚性疤痕、抑制頭髮生長、奧斯勒-韋伯症候群、化膿性肉芽腫瘤晶狀體後纖維組織增生、硬皮病、沙眼、血管黏附、滑膜炎、皮炎、子癇前症、腹水、心包積液(諸如與心包炎相關之心包積液)及肋膜積液。

[1078]在較佳實施例中，HGF之抗體與用於治療各種癌症之一或多種其他治療劑或治療方案一起使用。在某些實施例中，HGF之抗體與一或多種特定治療劑一起使用以治療或預防瘧疾。在某些實施例中，HGF之特異性抗體與一或多種特定治療劑一起使用以治療或預防增生性糖尿病性視網膜病變。在某些實施例中，鑒於病狀及所需治療程度，可投與兩種、三種或三種以上藥劑。在某些實施例中，該等藥劑可藉由包含在同一調配物中一起提供。在某些實施例中，該等藥劑及HGF之特異性結合劑可藉由包含在同一調配物中一起提供。在某些實施例中，該等藥劑可單獨地調配且藉由包含在治療套組中一起提供。在某些實施例中，該等藥劑及HGF之特異性結合劑可單獨地調配且藉由包含在治療套組中一起提供。在某些實施例中，該等藥劑可單獨地提供。

[1079]本發明方法可適用於改善及/或治療涉及異常血管生成之疾病或病狀。如本文所用之「異常血管生成」係

指不發生於諸如發育、生殖、傷口癒合等正常生物過程中之血管生成。在一些實施例中，可使用本發明方法減少之血管生成可藉由選自由以下組成之群的因子刺激：血管內皮生長因子(VEGF)、鹼性纖維母細胞生長因子(bFGF)、脂多醣(LPS)、表皮生長因子(EGF)、介白素-6 (IL-6)、血小板衍生生長因子(PDGF)、腫瘤壞死因子(TNFalpha)、肝細胞生長因子(HGF)及其組合。

[1080]因爲血管生成涉及各種病理過程，所以本發明方法可適用於治療及/或改善以下疾病，諸如癌症(包括轉移性癌症)、眼部新血管生成(諸如黃斑變性)、發炎疾病(諸如關節炎)等。

[1081]腫瘤通常視新血管之形成而定以便持續生長及/或發展癌轉移。因此，本發明方法可適用於改善及/或治療腫瘤。可投與氯毒素劑之個體可患有開始轉移或已經轉移之腫瘤。個體可患有一或多種癌轉移。在一些實施例中，腫瘤及/或癌轉移之大小減小。

[1082]在一些實施例中，個體罹患其特徵爲脈絡膜新生血管之病狀或疾病或具有罹患該病狀或疾病之風險。此類病狀包括(但不限於)黃斑變性、近視、眼部創傷、彈性假黃瘤及其組合。

[1083]黃斑變性爲65歲及更年長之美國人視力喪失及失明的主要病因。黃斑變性通常以年齡相關之形式發生(通常稱作AMD或ARMD)，但亦會發生青少年的黃斑變性。在AMD/ARMD中，黃斑爲造成急劇的中央視力退化之視網膜

的一部分。黃斑變性通常診斷爲乾性(非新生血管性)或濕性(新生血管性)。在乾性黃斑變性中，稱爲脈絡膜小疣之淡黃色斑點開始自大部分圍繞黃斑之退化組織的沈積物或碎片累積。中央視力通常較少逐漸地發生且不如濕性黃斑變性中視力喪失那般嚴重。

[1084]如「新生血管性」名稱所表明，濕性黃斑變性之特徵爲新血管生長異常，例如在黃斑上生長。此類新血管可在視網膜下生長，血液及體液滲漏。此類滲漏導致感光視網膜細胞永久性損傷，該等細胞死亡且在中央視力中產生盲點。濕性黃斑變性可進一步分成兩類。在濕性黃斑變性之隱性形式中，在視網膜下生長之新血管不顯著且滲漏較不明顯，通常產生較不嚴重之視力下降。在濕性黃斑變性之典型形式中，血管生長及結疤具有極其清楚、可描繪之輪廓，其可在視網膜下觀測到。經典濕性黃斑變性亦稱爲經典脈絡膜新生血管且通常導致更嚴重的視力喪失。

[1085]假定血管生成在濕性黃斑變性中之作用，其包含諸多AMD/ARMD情況，本發明方法可適用於治療及/或改善此類病症。濕性黃斑變性之當前療法涉及血管生成抑制劑，諸如LucentisTM、MacugenTM及/或VisudyneTM，視情況與光動力療法(PDT)組合以靶向特定細胞之藥物。亦使用光凝來治療濕性黃斑變性，其中使用較高能量雷射光束以在具有異常血管之視網膜區域中產生小燒傷。

[1086]在一些實施例中，個體罹患濕性黃斑變性及/或年齡相關之黃斑變性。在罹患濕性黃斑變性之個體中，個

體可遭受隱性或經典形式。在一些實施例中，氯毒素劑引起現有新生血管消退。在一些實施例中，氯毒素劑預防新血管萌發。在某些實施例中，氯毒素劑與濕性黃斑變性之其他治療組合，諸如光凝、具有其他血管生成抑制劑之治療、光動力療法等。

[1087]上述意欲爲其中投與根據本發明之抗HGF抗體或片段可爲治療學上有利的例示性疾病及病狀。

***投藥***

[1088]在本發明之一個實施例中，本文所述之抗HGF抗體或其HGF結合片段以及該等抗體或抗體片段之組合以每公斤受體個體之體重約0.1與10.0 mg之間的濃度向個體投與。在本發明之一較佳實施例中，本文所述之抗HGF抗體或其HGF結合片段以及該等抗體或抗體片段之組合以每公斤受體個體之體重約0.4 mg之濃度向個體投與。在本發明之一較佳實施例中，本文所述之抗HGF抗體或其HGF結合片段以及該等抗體或抗體片段之組合以每二十六週一次或小於每二十六週一次，諸如每十六週一次或小於每十六週一次、每八週一次或小於每八週一次，或每四週一次或小於每四週一次之頻率向受體個體投與。

[1089]一般技術者將能夠經由例如藉由本文中之揭示內容及以下各者中之教示內容所指導之常規實驗來確定投藥之有效劑量及頻率：Goodman, L. S., Gilman, A., Brunton, L. L., Lazo, J. S.及Parker, K. L. (2006). Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. New

York: McGraw-Hill；Howland, R. D., Mycek, M. J., Harvey, R. A., Champe, P. C.及Mycek, M. J. (2006). Pharmacology. Lippincott's illustrated reviews. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins；及Golan, D. E. (2008). Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy. Philadelphia, Pa.[等]: Lippincott Williams & Wilkins。

[1090]在本發明之另一實施例中，本文所述之抗HGF抗體或其HGF結合片段以及該等抗體或抗體片段之組合以醫藥調配物形式向個體投與。

[1091]「醫藥組成物」係指適用於向哺乳動物投與之化學或生物組成物。此類組成物可經特異性調配用於經由多種途徑中之一或多者投與，該等途徑包括(但不限於)經頰、上表皮、硬膜外、吸入、動脈內、心內、腦室內、皮內、肌肉內、鼻內、眼內、腹膜內、脊柱內、鞘內、靜脈內、經口、非經腸、經由灌腸劑或栓劑經直腸、皮下、真皮下、舌下、經皮及經黏膜。另外，可藉助於注射、粉劑、液體、凝膠、滴劑或其他投藥手段進行投藥。

[1092]在本發明之一個實施例中，本文所述之抗HGF抗體或其HGF結合片段以及該等抗體或抗體片段之組合可視情況與一或多種活性劑組合投與。此類活性劑包括鎮痛劑、退熱劑、抗發炎劑、抗生素、抗病毒劑及抗細胞介素劑。活性劑包括TNF-α、IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、IL-12、IL-13、IL-18、IFN-α、IFN-γ、BAFF、CXCL13、IP-10、VEGF、EPO、EGF、HRG、肝細胞生長因子(HGF)、鐵調

素之促效劑、拮抗劑及調節劑，包括針對上述中之任一者具反應性之抗體，及針對其受體中之任一者具反應性之抗體。活性劑亦包括2-芳基丙酸、醋氯芬酸(Aceclofenac)、阿西美辛(Acemetacin)、乙醯水楊酸(阿司匹靈(Aspirin))、阿氯芬酸(Alclofenac)、阿明洛芬(Alminoprofen)、阿莫西林(Amoxiprin)、胺基安替比林(Ampyrone)、芳基烷酸、阿紮丙酮(Azapropazone)、貝諾酯(Benorylate/Benorilate)、苯惡洛芬(Benoxaprofen)、溴芬酸(Bromfenac)、卡洛芬(Carprofen)、塞內昔布(Celecoxib)、水楊酸膽鹼鎂(Choline magnesium salicylate)、氯非宗(Clofezone)、COX-2抑制劑、右布洛芬(Dexibuprofen)、右酮洛芬(Dexketoprofen)、雙氯芬酸(Diclofenac)、二氟尼柳(Diflunisal)、屈惡昔康(Droxicam)、乙柳醯胺(Ethenzamide)、依託度酸(Etodolac)、依託考昔(Etoricoxib)、菲斯胺(Faislamine)、芬那酸(fenamic acid)、芬布芬(Fenbufen)、非諾洛芬(Fenoprofen)、氟芬那酸(Flufenamic acid)、氟諾洛芬(Flunoxaprofen)、氟比洛芬(Flurbiprofen)、布洛芬(Ibuprofen)、異丁普生(Ibuproxam)、吲哚美辛(Indometacin)、吲哚洛芬(Indoprofen)、酮保泰松(Kebuzone)、酮基布洛芬(Ketoprofen)、酮洛酸(Ketorolac)、氯諾昔康(Lornoxicam)、洛索洛芬(Loxoprofen)、盧米羅可(Lumiracoxib)、水楊酸鎂(Magnesium salicylate)、甲氯芬那酸(Meclofenamic acid)、甲芬那酸(Mefenamic acid)、美洛昔康(Meloxicam)、安乃近(Metamizole)、水楊酸甲酯(Methyl salicylate)、莫非布宗(Mofebutazone)、萘丁美酮

(Nabumetone)、萘普生(Naproxen)、N-芳基鄰胺基苯甲酸(N-Aryl anthranilic acid)、奧沙美辛(Oxametacin)、噁丙嗪(Oxaprozin)、昔康(Oxicam)、羥布宗(Oxyphenbutazone)、帕瑞昔布(Parecoxib)、非那宗(Phenazone)、苯基丁氮酮(Phenylbutazone)、苯基丁氮酮(Phenylbutazone)、吡羅昔康(Piroxicam)、吡洛芬(Pirprofen)、普魯芬(profen)、丙谷美辛(Proglumetacin)、吡唑啶衍生物(Pyrazolidine derivative)、羅非考昔(Rofecoxib)、雙水楊酸酯(Salicyl salicylate)、水楊醯胺(Salicylamide)、水楊酸酯(Salicylate)、磺吡酮(Sulfinpyrazone)、舒林酸(Sulindac)、舒洛芬(Suprofen)、替諾昔康(Tenoxicam)、噻洛芬酸(Tiaprofenic acid)、托芬那酸(Tolfenamic acid)、托美丁(Tolmetin)及伐地考昔(Valdecoxib)。抗生素包括氨丁卡黴素(Amikacin)、胺基糖苷類(Aminoglycoside)、阿莫西林(Amoxicillin)、安比西林(Ampicillin)、安莎黴素(Ansamycin)、阿斯凡納明(Arsphenamine)、阿奇黴素(Azithromycin)、阿洛西林(Azlocillin)、胺曲南(Aztreonam)、桿菌肽素(Bacitracin)、碳頭孢烯(Carbacephem)、碳青黴烯(Carbapenem)、羧苄青黴素(Carbenicillin)、頭孢克洛(Cefaclor)、頭孢羥胺苄(Cefadroxil)、頭孢胺苄(Cefalexin)、頭孢菌素(Cefalothin)、頭孢噻吩(Cefalotin)、頭孢孟多(Cefamandole)、頭孢唑林(Cefazolin)、頭孢地尼(Cefdinir)、頭孢托侖(Cefditoren)、頭孢吡肟(Cefepime)、頭孢克肟(Cefixime)、頭孢哌酮(Cefoperazone)、頭孢噻肟(Cefotaxime)、頭孢西丁(Cefoxitin)、

頭孢泊肟(Cefpodoxime)、頭孢羅齊(Cefprozil)、頭孢他啶(Ceftazidime)、頭孢布坦(Ceftibuten)、頭孢唑肟(Ceftizoxime)、頭孢吡普(Ceftobiprole)、頭孢曲松(Ceftriaxone)、頭孢呋辛(Cefuroxime)、頭胞菌素(Cephalosporin)、氯黴素(Chloramphenicol)、西司他汀(Cilastatin)、環丙沙星(Ciprofloxacin)、克拉黴素(Clarithromycin)、克林達黴素(Clindamycin)、氯唑西林(Cloxacillin)、黏菌素(Colistin)、增效磺胺甲基異噁唑(Co-trimoxazole)、達福普汀(Dalfopristin)、地美環素(Demeclocycline)、雙氯西林(Dicloxacillin)、地紅黴素(Dirithromycin)、多尼培南(Doripenem)、多西環素(Doxycycline)、依諾沙星(Enoxacin)、厄他培南(Ertapenem)、紅黴素(Erythromycin)、乙胺丁醇(Ethambutol)、氟氯西林(Flucloxacillin)、磷黴素(Fosfomycin)、呋喃唑酮(Furazolidone)、梭鏈孢酸(Fusidic acid)、加替沙星(Gatifloxacin)、格爾德黴素(Geldanamycin)、慶大黴素(Gentamicin)、糖肽(Glycopeptide)、除蕎黴素(Herbimycin)、亞胺培南(Imipenem)、異煙肼(Isoniazid)、康黴素(Kanamycin)、左氧氟沙星(Levofloxacin)、林可黴素(Lincomycin)、利奈唑胺(Linezolid)、洛美沙星(Lomefloxacin)、氯碳頭孢(Loracarbef)、大環內酯(Macrolide)、磺胺米隆(Mafenide)、美羅培南(Meropenem)、甲氧西林(Meticillin)、甲硝噠唑(Metronidazole)、美洛西林(Mezlocillin)、二甲胺四環素(Minocycline)、單醯胺菌素

(Monobactam)、莫西沙星(Moxifloxacin)、莫匹羅星(Mupirocin)、萘夫西林(Nafcillin)、新黴素(Neomycin)、奈替米星(Netilmicin)、呋喃妥因(Nitrofurantoin)、諾氟沙星(Norfloxacin)、氧氟沙星(Ofloxacin)、扼煞西林(Oxacillin)、土黴素(Oxytetracycline)、巴龍黴素(Paromomycin)、青黴素(Penicillin)、青黴素(Penicillin)、哌拉西林(Piperacillin)、平板黴素(Platensimycin)、多黏菌素B (Polymyxin B)、多肽(Polypeptide)、普浪多息(Prontosil)、吡嗪醯胺(Pyrazinamide)、喹諾酮(Quinolone)、奎奴普汀(Quinupristin)、立復黴素(Rifampicin)、利福平(Rifampin)、羅紅黴素(Roxithromycin)、大觀黴素(Spectinomycin)、鏈黴素(Streptomycin)、磺胺醋醯胺(Sulfacetamide)、磺胺甲噻二唑(Sulfamethizole)、胺苯磺胺(Sulfanilimide)、柳氮磺胺吡啶(Sulfasalazine)、磺胺異噁唑(Sulfisoxazole)、磺醯胺(Sulfonamide)、替考拉寧(Teicoplanin)、泰利黴素(Telithromycin)、四環素(Tetracycline)、四環素、替卡西林(Ticarcillin)、磺甲硝咪唑(Tinidazole)、托普黴素(Tobramycin)、三甲氧苄二氨嘧啶(Trimethoprim)、三甲氧苄二氨嘧啶-磺胺甲基異噁唑(Trimethoprim-Sulfamethoxazole)、醋竹桃黴素(Troleandomycin)、曲伐沙星(Trovafloxacin)及萬古黴素(Vancomycin)。活性劑亦包括醛固酮(Aldosterone)、倍氯米松(Beclometasone)、倍他米松(Betamethasone)、皮質類固醇(Corticosteroid)、皮質醇(Cortisol)、乙酸可的松(Cortisone acetate)、乙酸去氧皮質酮(Deoxycorticosterone acetate)、地

塞米松(Dexamethasone)、乙酸氟氫可的松(Fludrocortisone acetate)、糖皮質激素(Glucocorticoid)、氫皮質酮(Hydrocortisone)、甲潑尼龍(Methylprednisolone)、潑尼松龍(Prednisolone)、潑尼松(Prednisone)、類固醇(Steroid)及曲安西龍(Triamcinolone)。亦涵蓋此等活性劑之任何適合組合。

[1093]「醫藥賦形劑」或「醫藥學上可接受之賦形劑」爲載劑，通常爲液體，在其中調配活性治療劑。在本發明之一個實施例中，活性治療劑爲本文所述之人類化抗體或其一或多個片段。賦形劑一般不向調配物提供任何藥理學活性，但其可提供化學及/或生物穩定性且釋放特性。例示性調配物可見於例如Remington's Pharmaceutical Sciences, 第19版, Grennaro, A.編, 1995中，其以引用之方式併入本文中。

[1094]如本文所用之「醫藥學上可接受之載劑」或「賦形劑」包括生理學上相容之任何及所有溶劑、分散介質、包衣、抗細菌劑及抗真菌劑、等張劑及吸收延遲劑。在一個實施例中，載劑適用於非經腸投與。或者，載劑可適用於靜脈內、腹膜內、肌肉內或舌下投與。醫藥學上可接受之載劑包括無菌水溶液或分散液及用於臨時製備無菌可注射溶液或分散液之無菌粉劑。此類介質及藥劑在醫藥學活性物質中之用途在此項技術中眾所周知。除非任何習知介質或藥劑與活性化合物不相容，否則考慮將其用於本發明之醫藥組成物中。亦可將補充活性化合物併入該等組成物

中。

[1095]醫藥組成物通常必須在製造及儲存條件下無菌且穩定。本發明涵蓋醫藥組成物以凍乾形式存在。組成物可調配爲溶液、微乳液、脂質體或適於高藥物濃度之其他有序結構。載劑可爲含有例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇及液態聚乙二醇)之溶劑或分散介質及其適合混合物。本發明進一步涵蓋在醫藥組成物中包含穩定劑。例如，可藉由使用包衣(諸如卵磷脂)、藉由維持所需粒度(在分散液之情況下)及藉由使用界面活性劑來維持適當之流動性。

[1096]在諸多情況下，組成物中將較佳包括等張劑，例如糖、多元醇(諸如甘露醇、山梨糖醇)或氯化鈉。藉由使組成物中包括延遲吸收之藥劑(例如單硬脂酸鹽及明膠)，可得到可注射組成物之延長吸收。此外，鹼性多肽可以延時釋放調配物形式，例如以包括緩釋聚合物之組成物形式調配。活性化合物可用將保護化合物免遭迅速釋放之載劑製備，諸如控制釋放調配物，包括植入物及微膠囊化傳遞系統。可使用生物可降解、生物相容性聚合物，諸如乙烯乙酸乙烯酯、聚酸酐、聚乙醇酸、膠原蛋白、聚原酸酯、聚乳酸及聚乳酸、聚乙醇酸共聚物(PLG)。製備此類調配物之諸多方法爲熟習此項技術者所已知。

[1097]關於所述實施例中之每一者，可藉由各種劑型投與該等化合物。涵蓋一般熟習此項技術者已知之任何生物可接受劑型及其組合。此類劑型之實例包括(但不限於)可復

原粉劑、酏劑、液體、溶液、懸浮液、乳液、粉劑、顆粒、粒子、微粒、可分散顆粒、扁囊劑、吸入劑、氣溶膠吸入劑、貼片、粒子吸入劑、植入物、貯存植入物、可注射劑(包括皮下、肌肉內、靜脈內及皮內)、輸液及其組合。

[1098]本發明之各種所說明之實施例之以上描述並不意欲爲窮盡性的或將本發明限於所揭示之確切形式。提出以下實例以便進一步提供一般技術者如何製造且使用本發明之完整的揭示內容及描述，且並不意欲限制本發明之範疇。已試圖確保關於所用數目(例如量、溫度、濃度等)之準確性但應允許一些實驗誤差及偏差。除非另有指示，否則份數爲重量份；分子量爲平均分子量；溫度以攝氏度計；且壓力爲在大氣壓下或接近大氣壓。

[1099]提出以下實例以便進一步提供一般技術者如何製造且使用本發明之完整的揭示內容及描述，且並不意欲限制本發明之範疇。已試圖確保關於所用數目(例如量、溫度、濃度等)之準確性但應允許一些實驗誤差及偏差。除非另有指示，否則份數爲重量份；分子量爲平均分子量；溫度以攝氏度計；且壓力爲在大氣壓下或接近大氣壓。

實例

***實例1*** 產生濃縮之抗原特異性B細胞抗體培養物

[1100]抗體組係藉由使傳統抗體宿主動物免疫以利用對所關注之靶抗原之天然免疫反應得到。通常，用於免疫之宿主爲兔或其他宿主，其使用類似成熟過程產生抗體且提供具有相當多樣性(例如抗原決定基多樣性)之產生抗原

特異性B細胞之抗體群體。初始抗原免疫可使用完全佛朗氏佐劑(complete Freund's adjuvant；CFA)來執行，且隨後用不完全佐劑實現增強免疫。在免疫之後約50-60天，較佳在第55天，測試抗體效價，且若確定效價適宜則起始抗體選擇(ABS)過程。ABS起始之兩個關鍵準則爲多株血清中之強力抗原識別及功能修飾活性。

**抗體選擇效價評估**

[1101]爲鑑別且表徵結合至huHGF之抗體，藉由ELISA測試含有抗體之溶液。簡言之，塗有中性鏈親和素之板(Thermo Scientific)在室溫下用ELISA緩衝液(0.1 mg/mL BSA，1 × PBS pH 7.4，0.002% Tween 20及0.005%疊氮化鈉)阻斷1小時。隨後在室溫下用1 μg/mL生物素標記之huHGF於ELISA緩衝液中之溶液塗佈該等板1小時。此後繼之以洗滌步驟(3×，使用PBS加0.05% Tween 20)及用ELISA緩衝液第二次阻斷。隨後將重組抗體添加至該等板上且在室溫下培育1小時，且隨後用PBS/Tween溶液洗滌3次。爲顯色，將抗兔Fc-HRP (ELISA緩衝液中之1:5000稀釋液)添加至該等孔上且在室溫下培育45分鐘。在用PBS/Tween溶液3次洗滌步驟之後，使用TMB受質使該板顯色3分鐘，使用0.5 M HCl停止且在450 nm下讀取。

[1102]在確定陽性抗體效價時，殺死動物且分離出B細胞源。此等來源包括：脾臟、淋巴結、骨髓及周邊血液單核細胞(PBMC)。產生單細胞懸浮液，且洗滌細胞懸浮液以使其適宜低溫長期儲存。隨後通常冷凍該等細胞。

[1103]爲起始抗體鑑別過程，將小部分冷凍細胞懸浮液解凍、洗滌且置放在組織培養基中。隨後將此等懸浮液與用於產生動物免疫反應之生物素標記形式抗原混合，且使用Miltenyi磁珠細胞選擇方法恢復抗原特異性細胞。使用抗生蛋白鏈菌素珠粒執行特異性增濃。恢復濃縮群體且在特異性B細胞分離之下一階段進展。

***實例2***：產生含有純系抗原特異性B細胞之培養物

[1104]根據實例1產生之濃縮B細胞隨後以每孔不同細胞密度塗在96孔微量滴定板中。一般而言，此密度爲每組10塊板中每孔50、100、250或500個細胞。使培養基補充4%活化兔T細胞改良性培養基以及50K冷凍照射EL4B飼養細胞。此等培養物不受干擾靜置5-7天，此時收集含有清液層之分泌抗體且在另一檢定環境中評估目標性質。使其餘清液層保持完整，且在-70℃下冷凍該板。在此等條件下，培養過程通常產生含有混合細胞群體之孔，該混合細胞群體包含抗原特異性B細胞之純系群體，亦即單一孔將僅含有所要抗原之特異性單一單株抗體。

***實例3***：篩選抗體清液層中具有所要特異性及/或功能性質之單株抗體

[1105]源自根據實例2產生之含有純系抗原特異性B細胞群體之孔的含抗體清液層最初使用ELISA方法篩檢抗原識別。此包括選擇性抗原固定(例如藉由塗有抗生蛋白鏈菌素之板捕捉生物素標記抗原)、非特異性抗原板塗佈，或者經由抗原累積策略(例如選擇性抗原捕捉繼之以結合搭配

物添加以產生雜聚蛋白質-抗原複合物)。隨後視情況在嚴格地視配位體而定之功能修飾檢定中測試抗原陽性孔清液層。一個此類實例爲活體外蛋白質-蛋白質相互相用檢定，其再造抗原配位體與重組受體蛋白質之天然相互相用。或者，採用基於細胞之反應，該反應具配位體依賴性且易於監測(例如增殖反應)。顯示顯著抗原識別及效能之清液層視爲陽性孔。源自初始陽性孔之細胞隨後轉移至抗體恢復階段。

***實例4***：恢復具有所要抗原特異性之產生單一抗體之B細胞

[1106]分離抗原特異性B細胞(根據實例2或3產生)且將其用於選殖如以下實例中所揭示之抗體序列。該等細胞可立即使用或急凍(snap-frozen)於eppendorf PCR管中儲存在-80℃下直至起始抗體序列恢復爲止。

***實例5***：自抗原特異性B細胞分離抗體序列

[1107]使用基於組合RT-PCR之方法自根據實例4產生之單一經分離之B細胞或自根據實例2獲得之純系B細胞群體分離之抗原特異性B細胞恢復抗體序列。設計引子以在目標免疫球蛋白基因(重鏈及輕鏈)之保守區及恆定區(諸如兔免疫球蛋白序列)中黏接，且使用兩步巢式PCR恢復步驟來獲得抗體序列。分析各孔擴增子之恢復及大小完整性。將初始重鏈及輕鏈擴增子片段隨後選殖至表現載體中且轉型至細菌中以便質體傳播及產生。針對序列特性選擇群落。

***實例6***：重組產生具有所要抗原特異性及/或功能性質之單株抗體

[1108]確定含有單一單株抗體之各孔的正確全長抗體序列且製備小規模純化DNA。此DNA隨後用於轉染哺乳動物細胞以產生重組全長抗體。測試粗抗體產物之抗原識別及功能性質以證實重組抗體蛋白質中所發現之初始特性。適當時，完成大規模短暫性哺乳動物轉染，且經由蛋白A親和性層析法純化抗體。使用標準方法(例如表面電漿子共振或生物膜層干涉法)評估KD以及在效能檢定中評估IC50。

***實例7***：製備結合HuHGF之抗體

[1109]藉由使用本文所述之抗體選擇方案，產生抗體收集體，其包括展現HGF之強力功能拮抗之彼等抗體。抗體闡明各種HGF抗原決定基且因此可提供靶向先前鑑別之HGF抗原決定基之抗體的適用替代物或輔助該等抗體。

***實例8***：本發明重組表現抗HGF抗體之ELISA反應性

[1110]爲表徵本發明重組表現抗體結合至人類HGF之能力，藉由ELISA測試含抗體溶液。所有培育均在室溫下完成，但塗佈除外。簡言之，Immulon 4Hbx板(Thermo Scientific)用含有HGF (R&D Systems, 目錄號#294-HGN/CF)之溶液(1 μg/mL PBS溶液)塗佈，在4℃下隔夜。HGF塗佈板隨後在洗滌緩衝液(PBS、0.05% Tween-20)中洗滌三次。隨後使用阻斷溶液(PBS、0.5%魚皮明膠)阻斷該等板約一小時。隨後移除阻斷溶液且該等板隨後用待測試之抗體稀釋系列培育約一小時。在此培育結束時，用洗滌緩衝液洗滌該等板三次且用含有二級抗體之溶液(過氧

化酶結合親和純化F(ab')2片段山羊抗人類IgG、Fc片段特異性(Jackson Immunoresearch))進一步培育約45分鐘且洗滌三次。此時，將受質溶液(TMB過氧化酶受質，BioFx)在暗處培育3至5分鐘。藉由添加含有HCl之溶液(0.5 M)停止反應且在450 nm下在讀板儀中讀取該板。

[1111]根據本發明之抗體(亦即如本文所述測定之Ab1、Ab2、Ab3、Ab4、Ab5、Ab6、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab11、Ab12、Ab13、Ab14、Ab15、Ab16、Ab17、Ab18、Ab19、Ab21、Ab23、Ab24、Ab25、Ab26、Ab27及Ab28)之ELISA反應性包含在圖1-27中。

***實例9：測定本發明重組表現抗HGF抗體之親和力常數***

測定親和力常數

[1112]使用Fab片段測定Ab8及Ab10之結合親和力。對於Ab12，使用全長抗體。使用固定番木瓜蛋白酶(Thermo/Pierce)按照製造商之說明書執行番木瓜蛋白酶消化。簡言之，在37℃下在溫和搖動下，在含有半胱胺酸/HCl之緩衝液中用固定番木瓜蛋白酶培育經純化之抗體。藉由獲取等分試樣且使用SDS-PAGE分析重鏈裂解來監測消化。爲停止反應，旋出固定番木瓜蛋白酶且使用50 mM Tris pH 7.5洗滌且過濾。藉由使用MabSelectSure (GE)管柱移除未消化之全長抗體及Fc片段。

[1113]使用生物膜層干涉法(BLI)在Octet QK (ForteBio)上評估單株抗體及抗體片段對HGF之結合親和力。生物素標記抗體或抗體片段固定(1 μg/mL，持續500秒)至抗生蛋白

鏈菌素(SA)生物感應器之表面上。使用在1×動力學緩衝液(NaCl 0.0138 M；KCl 0.00027 M；0.1 mg/mL BSA，0.002% Tween及0.005%疊氮化鈉；pH 7.4，購自ForteBio)中製備之人類HGF稀釋系列(R&D Systems，目錄號#294-HGN/CF)來查詢抗體。使用多種濃度之抗原(介於約80 ng/mL至640 ng/mL範圍內)。在Octet分析軟體(v3.1 ForteBio)下，使用15分鐘之結合時間及35分鐘之解離時間，使用1:1朗繆爾(Langmuir)結合模型來擬合個別感測器資料。

[1114]如上所述測定之Ab8、Ab10及Ab12對人類-HGF之動力學結合值包含在下表中。

| | $k_d$ (1/s) | $k_a$(1/Ms) | $K_D$ (pM) |
|---|---|---|---|
| Ab8 | 4.55E-05 | 3.73E+05 | 150 |
| Ab10 | 5.13E-05 | 2.05E+05 | 250 |
| Ab12 | 3.73E-05 | 2.76E+05 | 140 |

***實例10：本發明重組表現抗HGF抗體之抗腫瘤活性***

**活體內評估**

[1115]爲研究抗HGF抗體之抗腫瘤功效、抗HGF抗體之能力，使用皮下植入U-87MG人類神經膠質瘤異種移植模型。使五週齡無胸腺NCr/nu/nu小鼠適應16天且隨後藉由皮下注射來自活體外細胞培養之U-87MG人類神經膠質瘤細胞(ATCC，HTB-14，批次編號1653122)接種。各小鼠接受再懸浮於0.2 mL MEM伊格爾培養基(Eagles media)中之2千萬

($2 \times 10^7$)個U-87MG神經膠質瘤細胞。用Beckman Coulter VI CELL XR細胞計數器及活力分析儀測定細胞計數及活力。腫瘤植入當天表示爲第0天。使腫瘤重量達到162-294 mg (大小爲162-294 $mm^3$)，隨後開始治療。植入足夠數目之小鼠以便選擇重量變化儘可能窄之腫瘤用於在治療起始當天(腫瘤植入之後第18天，表示爲SD)之試驗。選擇腫瘤大小變化恰當之彼等動物，將其分至各個治療組，以便中值腫瘤重量在治療第一天儘可能地彼此接近。

**藥物治療**

[1116]關於對應於圖28及29之抗腫瘤及存活資料，各組由十隻動物組成。所有測試化合物均藉由腹膜內(ip)注射投與，以10毫克/公斤/注射之劑量每四天注射兩次，持續五週(Q4D × 2/5週)。

[1117]關於分別對應於圖30與31；及32與33之抗腫瘤及存活資料，各組再次由十隻動物組成。所有測試化合物均藉由腹膜內(ip)注射投與，以10毫克/公斤/注射之劑量每四天注射兩次，持續五週(Q4D × 2/5週)。

[1118]關於對應於圖34及35之抗腫瘤及存活資料，各組再次由十隻動物組成。所有測試化合物均藉由腹膜內(ip)注射投與，每四天注射兩次，持續五週(Q4D × 2/5週)。Ab8及Ab10之劑量爲30、10或2.5毫克/公斤/注射。陰性對照抗體之劑量爲30毫克/公斤/注射。

**腫瘤量測結果及體重**

[1119]量測皮下腫瘤且每週在開始第一次治療當天對

動物稱重兩次。藉由測徑規量測(mm)且使用橢球體公式：$L \times W2 / 2 = mm^3$測定腫瘤體積，其中L及W係指各量測下所收集之較大及較小垂直尺寸。此公式亦用於計算腫瘤重量，假定單位密度($1\ mm^3 = 1\ mg$)。

**研究持續時間**

[1120]關於對應於圖28及29之資料，在腫瘤植入46天後終止活體內研究。使發現垂死之任何動物或其腫瘤達到4,000 mg、形成潰瘍的或被拋棄之任何動物安樂死，隨後終止研究。圖28提供在該方案之後獲得之皮下U-87MG神經膠質瘤對用陰性對照抗體、Ab10或Ab12 (10毫克/公斤/注射)治療的反應。圖29提供在該方案之後獲得之用陰性對照抗體或Ab10或Ab12 (10毫克/公斤/注射)治療之皮下U-87MG神經膠質瘤的存活比例曲線。

[1121]關於對應於圖30與31及32與33之抗腫瘤及存活資料，在腫瘤植入之後79天終止活體內研究。使發現垂死之任何動物或其腫瘤達到4,000 mg、形成潰瘍的或被拋棄之任何動物安樂死，隨後終止研究。圖30提供皮下U-87MG神經膠質瘤對用遞增劑量之Ab8 (10、2.5及0.25毫克/公斤/注射)及陰性對照抗體(10毫克/公斤/注射)治療的反應。圖31提供用遞增劑量之Ab8 (10、2.5及0.25毫克/公斤/注射)或陰性對照抗體(10毫克/公斤/注射)治療之皮下U-87MG神經膠質瘤的存活比例曲線。

[1122]圖32提供皮下U-87MG神經膠質瘤對用遞增劑量之Ab10 (10、2.5及0.25毫克/公斤/注射)或陰性對照抗體

(10毫克/公斤/注射)治療的反應。圖33提供用遞增劑量之Ab10 (10、2.5及0.25毫克/公斤/注射)或陰性對照抗體(10毫克/公斤/注射)治療之皮下U-87MG神經膠質瘤的存活比例曲線。

[1123]關於對應於圖34及35之資料，在腫瘤植入80天後終止活體內研究。使發現垂死之任何動物或其腫瘤達到4,000 mg、形成潰瘍的或被拋棄之任何動物安樂死，隨後終止研究。圖34提供在前述方案之後獲得之皮下U-87MG神經膠質瘤對用遞增劑量之Ab28 (30、10及2.5毫克/公斤/注射)或陰性對照抗體(30毫克/公斤/注射)治療的反應。圖35提供在前述方案之後獲得之用遞增劑量之Ab28 (30、10及2.5毫克/公斤/注射)或陰性對照抗體(30毫克/公斤/注射)治療之皮下U-87MG神經膠質瘤的存活比例曲線。

[1124]***實例11：藉由本發明重組表現抗HGF抗體抑制c-met磷酸化***

[1125]c-met受體具有若干磷酸化位點，其具有獨特功能。Y1003在近膜結構域中且補充c-Cbl蛋白質，其涉及受體之泛素化。其據稱爲陰性調節位點。Y1234/35爲主要位點。需要激酶活性及生物功能，諸如運動性及形態發生。Y1349及Y1356充當蛋白質樣PI3K及PLC-γ之對接位點。

[1126]爲研究Ab8抑制人類HGF指導Met磷酸化之能力，如下進行抗磷酸化Met西方墨點。使用0.25%胰蛋白酶(Hyclone, Logan, Utah)分離先前維持在含有10% FBS (Hyclone, Victoria, Australia)之生長培養基(F-12K,

#30-2004, ATCC Manassas, VA.)中的前列腺癌PC-3細胞(CRL-1435, ATCC, Manassas, VA.)之匯合培養物，且將其以500,000個細胞/孔之密度接種於6孔板中。在37℃下培育隔夜之後，移除生長培養基且使細胞在無FBS之培養基中血清饑餓隔夜。藉由在37℃下在15 ml圓錐形管中之不含血清之培養基中培育100 nM抗體及1.25 nM HGF (Gibco Life Sciences，目錄號PH60254)1小時，隨後添加至細胞中，在37℃下再培育10分鐘，移除培養基，用冷PBS沖洗且用補充有蛋白酶抑制劑混合物(蛋白酶抑制劑，目錄號1836170, Roche, Indianapolis, IN.加10 mM NaF)、磷酸酶抑制劑混合物1 (目錄號P-2850, Sigma, St. Louis, MO.)及磷酸酶抑制劑混合物2 (目錄號P-5726, Sigma, St. Louis, MO)之Tris溶解緩衝液(目錄號R6OTX-2, Meso Scale Discovery, Gaithersburg, MD)進行細胞溶解，測定Ab8或陰性對照抗體對人類HGF依賴性Met磷酸化之抑制。自6-孔板刮下細胞溶菌液且使其在冰上培育的同時通過23 g針5次。將約20 μg總蛋白質加載至4-12% Bis-tris Nupage凝膠(Invitrogen, Carlsbad, CA)上，隨後經由iblot (Invitrogen, Carlsbad, CA)轉移。用含3% BSA之TBS溶液在室溫下在溫和震盪下阻斷硝化纖維膜1小時且在4℃下於含有3% BSA之TBS + 0.1% Tween-20溶液中用以下抗體(Cell Signaling Technologies, Beverly, Mass)中之一者培育隔夜：磷酸化Met (Y1234/35)兔mAb (目錄號3129, Cell Signaling Technologies, Beverly, Mass)、磷酸化Met (Y1349)兔mAb (目錄號3133, Cell

Signaling Technologies, Beverly, Mass)、GAPDH XP兔mAb (目錄號5174, Cell Signaling Technologies, Beverly, Mass)或親和力純化兔抗磷酸化HGF R/c-met (Y1003)抗體(目錄號AF4059, R&D Systems, Minneapolis, MN)。隨後在PBS + 0.05% Tween-20中沖洗硝化纖維膜3次且在室溫下在含有1:10,000稀釋之過氧化酶結合親和純化山羊抗兔特異性IgG、Fc片段(#111-035-046, Jackson Immunoresearch, West Grove, PA)之3% BSA、TBS + 0.1% Tween-20 + 0.01% SDS中培育2小時。隨後如上所述沖洗3次。最後，使用SuperSignal West Pico化學發光受質且曝露於X射線膜使該等細胞膜顯色5分鐘。圖36中之結果示出了使用PC-3細胞(前列腺癌)藉由Ab8抑制c-met之人類HGF驅動磷酸化Y1234/35、Y1003及Y1349。本文中之資料示出了Ab8展示出抑制所有位點處之人類HGF依賴性Met磷酸化，而陰性對照不更改c-met磷酸化。

***實例12：本發明重組表現抗HGF抗體對細胞增殖之影響***

增殖檢定

[1127]分析根據本發明之抗HGF抗體對活體外細胞增殖之影響。在此等實驗中，4mBr-5細胞(恆河猴支氣管上皮細胞株)自ATCC獲得且用於表徵藉由多種抗體製劑抑制HGF驅動細胞增殖。4mBr-5細胞爲在曝露於表皮生長因子(EGF)或HGF時增殖之因子依賴性細胞株。

[1128]4mBr-5細胞生長於補充有10% FBS及50 ng/ml重組人類EGF (Gibco Life Technologies)之漢姆氏(Ham's) F-12K培養基中。用0.25%胰蛋白酶處理該等細胞，用PBS

洗滌兩次且再懸浮於補充有2.5% FBS (檢定培養基)之漢姆氏F-12K培養基中。使用Invitrogen之Countess自動化細胞計數器測定細胞密度。使用每孔100 µl，將細胞以每毫升200,000個細胞接種至透明底黑色壁96孔板(Costar)中且培育隔夜。在10 µg/ml陰性對照抗體存在下培育補充有100 ng/ml HGF (Gibco Life Sciences，目錄號PH60254)之檢定培養基或將其在37℃下培育1小時。移除培養基且用單獨檢定培養基替換，該檢定培養基隨後用100 ng/ml HGF或在各種抗體存在下培育之100 ng/ml HGF補充。一式三份地進行所有條件。使細胞增殖48小時。移除培養基且用PBS洗滌細胞兩次。在37℃下用4 µg/ml鈣黃綠素AM (Invitrogen)培育細胞30分鐘且使用激勵/發射最大值490/520 nm在Molecular Devices SpectraMax M2上進行螢光讀數。

[1129]圖37-50分別含有此等實驗之結果。如本文中所示，根據本發明之不同抗HGF抗體(Ab1、Ab2、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab12、Ab14、Ab19、Ab21、Ab23、Ab24、Ab25及Ab28)抑制4mBr-5細胞之增殖。

***實例13：藉由本發明重組表現抗HGF抗體抑制細胞侵襲***

細胞侵襲檢定

[1130]測試根據本發明之抗HGF抗體對細胞侵襲之影響。在此等實驗中，DBTRG細胞(人類神經膠母細胞瘤細胞株)自ATCC獲得且在補充有10% FBS、L-麩醯胺酸(Hyclone)及非必需胺基酸(Hyclone)之RPMI-160中培養。在下部腔室中用0.75 ml不含血清之RPMI-1640且在插入物中用0.5 ml

不含血清之RPMI-1640來水合生長因子減少之Matrigel侵襲腔室(24孔板，BD Biosciences)。在37℃下培育腔室2小時。自腔室及0.75 ml不含血清之RPMI 1640兩者中移除培養基，該RPMI 1640補充有0.1% BSA及10 ng/ml HGF或用2 μg/ml陰性對照抗體或Ab8在37℃下預培育30分鐘之10 ng/ml HGF。一式兩份地進行所有條件。使用EDTA自補充有PBS之板移出DBTRG細胞，藉由離心使其成球粒且用PBS洗滌兩次。隨後使用0.5 ml不含血清之培養基以20,000個細胞/毫升之細胞密度將細胞添加至插入腔室中。在37℃下培育腔室24小時。培育之後，自插入物移除培養基且用棉拭移除非侵襲細胞。固定插入物且使用Diff-Quick染色套組(源)染色。自插入物移出細胞膜，風乾且藉由顯微鏡計數侵襲細胞。如圖39中所示，Ab8完全阻斷DBTRG Matrigel侵襲而陰性對照抗體對細胞侵襲無影響。

*結論*

[1131]本文描述新穎抗HGF抗體及抗體片段、核酸、其組成物及其使用方法，尤其當以單一療法或與其他療法或活性劑組合形式使用時治療適應症。雖然本文中所揭示之實施例較佳，但熟習此項技術者應瞭解，熟習此項技術者可在本文中進行各種替代、修改、變化或改善，其意欲藉由以下申請專利範圍涵蓋。

[1132]本發明之各種所說明之實施例之以上描述並不意欲爲窮盡性的或將本發明限於所揭示之確切形式。雖然本文中出於說明性目的描述本發明之特定實施例及實例，

但如熟習相關技術者將認識到，在本發明之範疇內各種等效修改爲可能的。本文所提供之本發明教示可適用於除上文所述實例以外之其他目的。

[1133]根據以上詳細描述，可對本發明作出此等及其他改變。一般而言，在以下申請專利範圍中，所用術語不應理解爲將本發明限於本說明書及申請專利範圍中所揭示之特定實施例。因此，本發明不受揭示內容之限制，但實際上本發明之範疇完全由以下申請專利範圍所決定。

[1134]本發明可以除以上描述及實例中特定描述之彼等方式以外的方式來實踐。根據以上教示，本發明之諸多修改及變化爲可能的，且因此，在所附申請專利範圍之範疇內。

[1135]與獲得抗原特異性B細胞純系群體之方法相關的某些教示內容揭示於2006年5月19日申請之美國臨時專利申請案第60/801,412號中，其揭示內容以其全文引用之方式併入本文中。

[1136]與源自兔之單株抗體之人類化及較佳序列修改以維持抗原結合親和力相關的某些教示內容揭示於2008年5月21日申請之名爲「Novel Rabbit Antibody Humanization Methods and Humanized Rabbit Antibodies」的國際申請案第PCT/US2008/064421號中，對應於國際公開第WO/2008/144757號，其揭示內容以其全文引用之方式併入本文中。

[1137]與使用能勝任配合之酵母及相應方法產生抗體

或其片段相關的某些教示內容揭示於2006年5月8日申請之美國專利申請案第11/429,053號(美國專利申請公開案第US2006/0270045號)中，其揭示內容以其全文引用之方式併入本文中。

[1138]某些HGF抗體聚核苷酸及多肽揭示於隨附本專利申請案歸檔之序列表中，且該序列表之揭示內容以其全文引用之方式併入本文中。

[1139]本發明之【先前技術】、【實施方式】及實例中所引用之各文獻(包括專利、專利申請案、雜誌文章、摘要、手冊、書籍或其他揭示內容)之整個揭示內容以其全文引用之方式併入本文中。

## 【符號說明】

(無)

# 【序列表】

<110>杜薩　班傑明　H.
安德生　凱蒂
柯法席維屈　布萊恩 R.
費德哈斯　安德魯　L.
雷特漢　約翰　A.
賈西亞-馬帝茲　李奧　F.

<120> HGF 抗體及其組成物

<130> 43257.4013

<140> 2014-03-14

<150> 61/782868
<151> 2013-03-14

<150> 61/781643
<151> 2013-03-14

<160> 1081

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1
<211> 446
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 1

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ala Tyr Ala
20 25 30

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

Val Ile Tyr Val Ile Gly Ala Thr Asp Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Arg Ile Pro
65 70 75 80

Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Val Tyr

85 90 95

Asp Ser Val Trp Asn His Phe Asn Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Arg Val 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 Ala 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> 2
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 2

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ala Tyr Ala
20 25 30

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

Val Ile Tyr Val Ile Gly Ala Thr Asp Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Arg Ile Pro
65 70 75 80

Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Val Tyr
85 90 95

Asp Ser Val Trp Asn His Phe Asn Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 3
<211> 29
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 3

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser
20 25

<210> 4
<211> 5
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 4

Ala Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 5
<211> 14
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 5

Trp Val Arg Gln Ala Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Ile Ala
1 5 10

<210> 6
<211> 16
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 6

Val Ile Tyr Val Ile Gly Ala Thr Asp Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 7
<211> 30
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 7

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Arg Ile Pro
1 5 10 15

Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 8
<211> 11
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 8

Val Tyr Asp Ser Val Trp Asn His Phe Asn Leu
1 5 10

<210> 9
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 9

Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 10
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 10

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
```

260 265 270

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

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

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

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

<210> 11
<211> 1338
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 11
cagtcggtgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcacagtct ctggattctc cctcagtgcc tatgcaatga gctgggtccg ccaggctcca 120

gagaaggggc tggagtggat cgcagtcatt tatgttattg gtgccactga ctacgcgagc 180

tgggcgaaag gccgattcac catctccaga acctcgacca cggtggatct gagaatcccc 240

agtccgacaa ccgaggacac ggccacctat ttctgtgcca gagtttatga ttctgtctgg 300

aatcacttta acttgtgggg cccgggcacc ctggtcaccg tctcgagcgc ctccaccaag 360

ggcccatcgg tcttcccccct ggcaccctcc tccaagagca cctctggggg cacagcggcc 420

ctgggctgcc tggtcaagga ctacttcccc gaaccggtga cggtgtcgtg gaactcaggc 480

gccctgacca gcggcgtgca caccttcccg gctgtcctac agtcctcagg actctactcc 540

ctcagcagcg tggtgaccgt gccctccagc agcttgggca cccagaccta catctgcaac 600

gtgaatcaca agcccagcaa caccaaggtg gacaagagag ttgagcccaa atcttgtgac 660

aaaactcaca catgcccacc gtgcccagca cctgaactcc tgggggggacc gtcagtcttc 720

ctcttccccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc 780

gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc 840

gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagccg cgggaggagc agtacgccag cacgtaccgt 900

gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc 960

aaggtctcca acaaagccct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg 1020

cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg cccccatccc gggaggagat gaccaagaac 1080

caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1140

gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac 1200

ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 1260

gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1320

tccctgtctc cgggtaaa 1338

<210> 12
<211> 348
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 12
cagtcggtgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcacagtct ctggattctc cctcagtgcc tatgcaatga gctgggtccg ccaggctcca 120

gagaaggggc tggagtggat cgcagtcatt tatgttattg gtgccactga ctacgcgagc 180

tgggcgaaag gccgattcac catctccaga acctcgacca cggtggatct gagaatcccc 240

agtccgacaa ccgaggacac ggccacctat ttctgtgcca gagtttatga ttctgtctgg 300

aatcacttta acttgtgggg cccgggcacc ctggtcaccg tctcgagc 348

<210> 13
<211> 87
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 13
cagtcggtgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcacagtct ctggattctc cctcagt 87

<210> 14
<211> 15
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 14
gcctatgcaa tgagc 15

<210> 15

<211> 42
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 15
tgggtccgcc aggctccaga gaaggggctg gagtggatcg ca 42

<210> 16
<211> 48
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 16
gtcatttatg ttattggtgc cactgactac gcgagctggg cgaaaggc 48

<210> 17
<211> 90
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 17
cgattcacca tctccagaac ctcgaccacg gtggatctga gaatccccag tccgacaacc 60

gaggacacgg ccacctattt ctgtgccaga 90

<210> 18
<211> 33
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 18
gtttatgatt ctgtctggaa tcactttaac ttg 33

<210> 19
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 19
tggggcccgg gcaccctggt caccgtctcg agc 33

<210> 20
<211> 990
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 20
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 990

<210> 21
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 21

Ala Tyr Asp Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Val Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

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

Tyr Gln Ala Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Glu Cys
65 70 75 80

Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Tyr Ser Val Ser Asn
85 90 95

Val Asp Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val 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> 22
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 22

Ala Tyr Asp Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Val Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Gln Ala Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Glu Cys
65 70 75 80

Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Tyr Ser Val Ser Asn
85 90 95

Val Asp Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg
100 105 110

<210> 23
<211> 23
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 23

Ala Tyr Asp Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Val Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys
20

<210> 24
<211> 11
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 24

Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 25
<211> 15
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 25

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 26
<211> 7
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 26

Gln Ala Ser Lys Leu Ala Ser
1 5

<210> 27
<211> 32
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 27

Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
1 5 10 15

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

<210> 28
<211> 12
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 28

Gln Gln Ala Tyr Ser Val Ser Asn Val Asp Asn Ala
1 5 10

<210> 29
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 29

Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg
1 5 10

<210> 30
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 30

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 31
<211> 651
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 31
gcctatgata tgacccagac tccagcctct gtggaggtag ctgtgggggg cacagtcacc 60

atcaagtgcc aggccagtca gagcattagc agttggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggcagcctc ccaagctcct gatctaccag gcatctaaac tggcatctgg ggtcccatcg 180

cggttcaaag gcagtggatc tgggacagag ttcactctca ccatcagcgg cgtggagtgt 240

gccgatgctg ccacttacta ttgtcaacag gcttatagtg ttagtaatgt tgataatgct 300

ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgtacggtgg ctgcaccatc tgtcttcatc 360

ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat 420

aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt 480

aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 540

accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc 600

catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtg t 651

<210> 32

<211> 333
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 32
gcctatgata tgacccagac tccagcctct gtggaggtag ctgtgggggg cacagtcacc 60

atcaagtgcc aggccagtca gagcattagc agttggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggcagcctc ccaagctcct gatctaccag gcatctaaac tggcatctgg ggtcccatcg 180

cggttcaaag gcagtggatc tgggacagag ttcactctca ccatcagcgg cgtggagtgt 240

gccgatgctg ccacttacta ttgtcaacag gcttatagtg ttagtaatgt tgataatgct 300

ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgt 333

<210> 33
<211> 69
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 33
gcctatgata tgacccagac tccagcctct gtggaggtag ctgtgggggg cacagtcacc 60

atcaagtgc 69

<210> 34
<211> 33
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 34
caggccagtc agagcattag cagttggtta gcc 33

<210> 35
<211> 45
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 35
tggtatcagc agaaaccagg gcagcctccc aagctcctga tctac 45

<210> 36
<211> 21
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 36
caggcatcta aactggcatc t 21

<210> 37
<211> 96
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 37
ggggtcccat cgcggttcaa aggcagtgga tctgggacag agttcactct caccatcagc 60

ggcgtggagt gtgccgatgc tgccacttac tattgt 96

<210> 38
<211> 36
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 38
caacaggctt atagtgttag taatgttgat aatgct 36

<210> 39
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 39
ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgt 33

<210> 40
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 40
acggtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60

actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120

aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180

aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240

cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300

ttcaacaggg gagagtgt 318

<210> 41
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 41

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ala Tyr
            20                  25                  30

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

Ala Val Ile Tyr Val Ile Gly Ala Thr Asp Tyr Ala Ser Ser Ala Lys
    50                  55                  60

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

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

Arg Val Tyr Asp Ser Val Trp Asn His Phe Asn Leu Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220
```

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 42
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 42

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ala Tyr
20 25 30

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

Ala Val Ile Tyr Val Ile Gly Ala Thr Asp Tyr Ala Ser Ser Ala Lys
50 55 60

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

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

Arg Val Tyr Asp Ser Val Trp Asn His Phe Asn Leu Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 43
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 43

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

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

<210> 44
<211> 5
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 44

Ala Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 45
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 45

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
1 5 10

<210> 46
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 46

Val Ile Tyr Val Ile Gly Ala Thr Asp Tyr Ala Ser Ser Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 47
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 47

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 48
<211> 11
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 48

Val Tyr Asp Ser Val Trp Asn His Phe Asn Leu
1 5 10

<210> 49
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 49

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 50
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 50

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
```

325 330

<210> 51
<211> 1347
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 51
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccgtcagt gcctatgcaa tgagctgggt ccgtcaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcgcagtc atctatgtta ttggtgccac tgactacgcg 180

agcagtgcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac cctgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt actgtgctag agtttatgat 300

tctgtctgga atcacttcaa cttgtggggc caagggaccc tcgtcaccgt ctcgagcgcc 360

tccaccaagg gcccatcggt cttccccctg gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc 420

acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg 480

aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac accttcccgg ctgtcctaca gtcctcagga 540

ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg ccctccagca gcttgggcac ccagacctac 600

atctgcaacg tgaatcacaa gcccagcaac accaaggtgg acaagagagt tgagcccaaa 660

tcttgtgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 720

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 780

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 840

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacgccagc 900

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 960

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 1020

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 1080

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 1140

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 1200

gactccgacg gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 1260

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 1320

aagagcctct ccctgtctcc gggtaaa 1347

<210> 52
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 52
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccgtcagt gcctatgcaa tgagctgggt ccgtcaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcgcagtc atctatgtta ttggtgccac tgactacgcg 180

agcagtgcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac cctgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt actgtgctag agtttatgat 300

tctgtctgga atcacttcaa cttgtggggc caagggaccc tcgtcaccgt ctcgagc 357

<210> 53
<211> 90
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 53
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccgtcagt 90

<210> 54
<211> 15
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 54
gcctatgcaa tgagc 15

<210> 55
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 55
tgggtccgtc aggctccagg gaaggggctg gagtgggtcg ca 42

<210> 56
<211> 48

<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 56
gtcatctatg ttattggtgc cactgactac gcgagcagtg cgaaaggc 48

<210> 57
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 57
cgattcacca tctccagaga caattccaag aacaccctgt atcttcaaat gaacagcctg 60

agagctgagg acactgctgt gtattactgt gctaga 96

<210> 58
<211> 33
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 58
gtttatgatt ctgtctggaa tcacttcaac ttg 33

<210> 59
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 59
tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc 33

<210> 60
<211> 990
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 60
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 990

<210> 61
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 61

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

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

Tyr Gln Ala Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

```
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Tyr Ser Val Ser Asn
                85                  90                  95

Val Asp Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val 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> 62
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 62

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
            20                  25                  30

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

Tyr Gln Ala Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
```

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Tyr Ser Val Ser Asn
85 90 95

Val Asp Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

<210> 63
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 63

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 64
<211> 11
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 64

Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 65
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 65

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 66

<211> 7
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 66

Gln Ala Ser Lys Leu Ala Ser
1 5

<210> 67
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 67

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 68
<211> 12
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 68

Gln Gln Ala Tyr Ser Val Ser Asn Val Asp Asn Ala
1 5 10

<210> 69
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 69

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
1 5 10

<210> 70
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 70

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 71
<211> 651
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 71
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc aggccagtca gagcattagc agttggttag cctggtatca gcagaaacca 120

ggaaaagccc ctaagctcct gatctatcag gcatctaaac tggcatctgg agtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tggaacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgattttg caacttatta ctgccaacag gcttatagtg ttagtaatgt tgataatgct 300

ttcggcggag gaaccaaggt ggaaatcaaa cgtacggtag cggccccatc tgtcttcatc 360

ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat 420

aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt 480

aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 540

accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc 600

catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtg t 651

<210> 72
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 72
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc aggccagtca gagcattagc agttggttag cctggtatca gcagaaacca 120

ggaaaagccc ctaagctcct gatctatcag gcatctaaac tggcatctgg agtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tggaacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgattttg caacttatta ctgccaacag gcttatagtg ttagtaatgt tgataatgct 300

ttcggcggag gaaccaaggt ggaaatcaaa cgt 333

<210> 73
<211> 69
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 73
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgc 69

<210> 74
<211> 33
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 74
caggccagtc agagcattag cagttggtta gcc 33

<210> 75
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 75
tggtatcagc agaaaccagg aaaagcccct aagctcctga tctat 45

<210> 76
<211> 21
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 76
caggcatcta aactggcatc t 21

<210> 77
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 77
ggagtcccat caaggttcag cggcagtgga tctggaacag aattcactct caccatcagc 60

agcctgcagc ctgatgattt tgcaacttat tactgc 96

<210> 78
<211> 36
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 78
caacaggctt atagtgttag taatgttgat aatgct 36

<210> 79
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 79
ttcggcggag gaaccaaggt ggaaatcaaa cgt 33

<210> 80
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 80
acggtagcgg ccccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60

actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120

aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180

aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240

cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300

ttcaacaggg gagagtgt 318

<210> 81
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 81

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Leu Thr Ile Ser Ser Tyr Tyr
20 25 30

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

Thr Ile Asn Pro Gly Ala Asn Thr Tyr Phe Ala Ser Trp Ala Lys Gly
50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile Thr
65 70 75 80

Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Glu Gly
85 90 95

Asp Ser Asn Asp Trp Gly Val Phe Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser

165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val 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 Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 82
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 82

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Leu Thr Ile Ser Ser Tyr Tyr
20 25 30

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

Thr Ile Asn Pro Gly Ala Asn Thr Tyr Phe Ala Ser Trp Ala Lys Gly
50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile Thr
65 70 75 80

Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Glu Gly
85 90 95

Asp Ser Asn Asp Trp Gly Val Phe Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 83
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 83

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Leu Thr Ile Ser
20 25

<210> 84
<211> 5
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 84

Ser Tyr Tyr Met Ser
1 5

<210> 85
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 85

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 86
<211> 16
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 86

Thr Ile Asn Pro Gly Ala Asn Thr Tyr Phe Ala Ser Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 87
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 87

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile Thr
1 5 10 15

Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 88
<211> 12
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 88

Glu Gly Asp Ser Asn Asp Trp Gly Val Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 89
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 89

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 90
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 90

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
```

305 310 315 320

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

<210> 91
<211> 1341
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 91
cagtcggtgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacaccctt gacactcacc 60

tgcacagtct ctggactcac cattagtagc tactacatga gctgggtccg ccaggctcca 120

gggaaggggc tggaatggat cggaaccatt aatcctggtg ctaacacata cttcgcgagc 180

tgggcaaaag gccgattcac catctccaga acctcgacca cggtggatct gaaaatcacc 240

agtccgacaa ccgaggacac ggccacatat ttctgtgcca gagaggggga tagtaatgac 300

tggggtgtct ttgacttgtg gggccagggc accctggtca ccgtctcgag cgcctccacc 360

aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 600

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc caaatcttgt 660

gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc 720

ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacgc cagcacgtac 900

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960

tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1080

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200

gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320

ctctccctgt ctccgggtaa a 1341

<210> 92
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 92
cagtcggtgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacaccctt gacactcacc 60

tgcacagtct ctggactcac cattagtagc tactacatga gctgggtccg ccaggctcca 120

gggaaggggc tggaatggat cggaaccatt aatcctggtg ctaacacata cttcgcgagc 180

tgggcaaaag gccgattcac catctccaga acctcgacca cggtggatct gaaaatcacc 240

agtccgacaa ccgaggacac ggccacatat ttctgtgcca gagaggggga tagtaatgac 300

tggggtgtct ttgacttgtg gggccagggc accctggtca ccgtctcgag c 351

<210> 93
<211> 87
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 93
cagtcggtgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacaccctt gacactcacc 60

tgcacagtct ctggactcac cattagt 87

<210> 94
<211> 15
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 94
agctactaca tgagc 15

<210> 95
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 95
tgggtccgcc aggctccagg gaaggggctg gaatggatcg ga 42

<210> 96
<211> 48
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 96
accattaatc ctggtgctaa cacatacttc gcgagctggg caaaaggc 48

<210> 97
<211> 90
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 97
cgattcacca tctccagaac ctcgaccacg gtggatctga aaatcaccag tccgacaacc 60

gaggacacgg ccacatattt ctgtgccaga 90

<210> 98
<211> 36
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 98
gaggggata gtaatgactg gggtgtcttt gacttg 36

<210> 99
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 99
tggggccagg gcaccctggt caccgtctcg agc 33

<210> 100
<211> 990
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 100
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 990

<210> 101
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 101

Ala Tyr Asp Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Ile Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Arg Cys Gln Ala Ser Glu Asp Ile Glu Ser Tyr
20 25 30

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

Tyr Arg Ala Ser Asp Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Glu Cys
65 70 75 80

Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Thr Ile Asp Asn
85 90 95

Val Asp Asn Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val 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> 102
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 102

Ala Tyr Asp Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Ile Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Arg Cys Gln Ala Ser Glu Asp Ile Glu Ser Tyr
20 25 30

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

Tyr Arg Ala Ser Asp Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Glu Cys
65 70 75 80

Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Thr Ile Asp Asn
85 90 95

Val Asp Asn Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg
100 105 110

<210> 103
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 103

Ala Tyr Asp Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Ile Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Arg Cys
20

<210> 104
<211> 11
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 104

Gln Ala Ser Glu Asp Ile Glu Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 105
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 105

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 106
<211> 7
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 106

Arg Ala Ser Asp Leu Ala Ser
1 5

<210> 107
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 107

Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr
1 5 10 15

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

<210> 108
<211> 12
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 108

Gln Gln Gly Tyr Thr Ile Asp Asn Val Asp Asn Thr
1 5 10

<210> 109
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 109

Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg
1 5 10

<210> 110
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 111
<211> 651
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 111
gcctatgata tgacccagac tccagcctct gtagagatag ctgtgggagg cacagtcacc 60

atcaggtgcc aggccagtga ggacattgaa agctatttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggcagcctc ccaaactcct gatctacagg gcatccgatc tggcatctgg ggtctcatcg 180

cggttcaaag gcagtggatc tgggacagac tacactctca ccatcagcgg cgtggagtgt 240

gacgatgctg ccacttacta ctgtcaacag ggttatacta tcgataatgt tgataatact 300

ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgtacggtag cggccccatc tgtcttcatc 360

ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat 420

aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt 480

aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 540

accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc 600

catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtg t 651

<210> 112
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 112
gcctatgata tgacccagac tccagcctct gtagagatag ctgtgggagg cacagtcacc 60

atcaggtgcc aggccagtga ggacattgaa agctatttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggcagcctc ccaaactcct gatctacagg gcatccgatc tggcatctgg ggtctcatcg 180

cggttcaaag gcagtggatc tgggacagac tacactctca ccatcagcgg cgtggagtgt 240

gacgatgctg ccacttacta ctgtcaacag ggttatacta tcgataatgt tgataatact 300

ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgt 333

<210> 113
<211> 69
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 113
gcctatgata tgacccagac tccagcctct gtagagatag ctgtgggagg cacagtcacc 60

atcaggtgc 69

<210> 114
<211> 33
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 114
caggccagtg aggacattga aagctattta gcc 33

<210> 115
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 115
tggtatcagc agaaaccagg gcagcctccc aaactcctga tctac 45

<210> 116
<211> 21
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 116
agggcatccg atctggcatc t 21

<210> 117
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 117
ggggtctcat cgcggttcaa aggcagtgga tctgggacag actacactct caccatcagc 60

ggcgtggagt gtgacgatgc tgccacttac tactgt 96

<210> 118
<211> 36
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 118
caacagggtt atactatcga taatgttgat aatact 36

<210> 119
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 119
ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgt 33

<210> 120
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 120
acggtagcgg ccccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60

actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120

aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180

aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240

cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300

ttcaacaggg gagagtgt 318

<210> 121
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 121

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

Leu Thr Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Leu Thr Ile Ser Ser Tyr Tyr
20 25 30

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

Thr Ile Asn Pro Gly Ala Asn Thr Tyr Phe Ala Ser Ser Ala Lys Gly
50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ser Ser Thr Thr Leu Asp Leu Lys Met Thr
65 70 75 80

Ser Pro Thr Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Gly
85 90 95

Asp Ser Asn Asp Trp Gly Val Phe Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val 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 Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 122
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 122

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

Leu Thr Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Leu Thr Ile Ser Ser Tyr Tyr
20 25 30

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

Thr Ile Asn Pro Gly Ala Asn Thr Tyr Phe Ala Ser Ser Ala Lys Gly
50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ser Ser Thr Thr Leu Asp Leu Lys Met Thr
65 70 75 80

Ser Pro Thr Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Gly
85 90 95

Asp Ser Asn Asp Trp Gly Val Phe Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 123
<211> 29

<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 123

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

Leu Thr Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Leu Thr Ile Ser
20 25

<210> 124
<211> 5
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 124

Ser Tyr Tyr Met Ser
1 5

<210> 125
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 125

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly
1 5 10

<210> 126
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 126

Thr Ile Asn Pro Gly Ala Asn Thr Tyr Phe Ala Ser Ser Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 127
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 127

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ser Ser Thr Thr Leu Asp Leu Lys Met Thr
1 5 10 15

Ser Pro Thr Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 128
<211> 12
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 128

Glu Gly Asp Ser Asn Asp Trp Gly Val Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 129
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 129

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 130
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 130

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

275 280 285

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

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

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

<210> 131
<211> 1341
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 131
cagtcgctgg aggagtctgg gggacgcttg gtccagcctg ggacaccccct gacactctcc 60

tgtacagcct ctggactcac cattagtagc tactacatga gctgggtccg tcaggctcca 120

gggaaggggc tggagtgggt cggaaccatc aatcctggtg ctaacacata cttcgcgagc 180

tctgcaaaag gccgattcac catctccaga tcctcgacca ccctggatct taagatgacc 240

agcccgacag ctgaggacac tgctacatat tactgtgcta gagaggggga tagtaatgac 300

tggggtgtct ttgacttgtg gggccaaggg accctcgtca ccgtctcgag cgcctccacc 360

aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 600

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc caaatcttgt 660

gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc 720

ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacgc cagcacgtac 900

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960

tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1080

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200

gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320

ctctccctgt ctccgggtaa a 1341

<210> 132
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 132
cagtcgctgg aggagtctgg gggacgcttg gtccagcctg ggacaccct gacactctcc 60

tgtacagcct ctggactcac cattagtagc tactacatga gctgggtccg tcaggctcca 120

gggaaggggc tggagtgggt cggaaccatc aatcctggtg ctaacacata cttcgcgagc 180

tctgcaaaag gccgattcac catctccaga tcctcgacca ccctggatct taagatgacc 240

agcccgacag ctgaggacac tgctacatat tactgtgcta gagaggggga tagtaatgac 300

tggggtgtct ttgacttgtg gggccaaggg accctcgtca ccgtctcgag c 351

<210> 133
<211> 87
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 133
cagtcgctgg aggagtctgg gggacgcttg gtccagcctg ggacaccct gacactctcc 60

tgtacagcct ctggactcac cattagt 87

<210> 134
<211> 15
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 134
agctactaca tgagc 15

<210> 135
<211> 42

<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 135
tgggtccgtc aggctccagg gaaggggctg gagtgggtcg ga 42

<210> 136
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 136
accatcaatc ctggtgctaa cacatacttc gcgagctctg caaaaggc 48

<210> 137
<211> 90
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 137
cgattcacca tctccagatc ctcgaccacc ctggatctta agatgaccag cccgacagct 60

gaggacactg ctacatatta ctgtgctaga 90

<210> 138
<211> 36
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 138
gaggggggata gtaatgactg gggtgtcttt gacttg 36

<210> 139
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 139
tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc 33

<210> 140
<211> 990

<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 140
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 990

<210> 141
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 141

Ala Tyr Asp Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Val Glu Ala Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Arg Cys Gln Ala Ser Glu Asp Ile Glu Ser Tyr
20 25 30

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

Tyr Arg Ala Ser Asp Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Gly Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Thr Ile Asp Asn
85 90 95

Val Asp Asn Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val 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> 142
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 142

Ala Tyr Asp Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Val Glu Ala Ala Val Gly

1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Arg Cys Gln Ala Ser Glu Asp Ile Glu Ser Tyr
20 25 30

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

Tyr Arg Ala Ser Asp Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Gly Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Thr Ile Asp Asn
85 90 95

Val Asp Asn Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

<210> 143
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 143

Ala Tyr Asp Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Val Glu Ala Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Arg Cys
20

<210> 144
<211> 11
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 144

Gln Ala Ser Glu Asp Ile Glu Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 145
<211> 15
<212> PRT

<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 145

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 146
<211> 7
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 146

Arg Ala Ser Asp Leu Ala Ser
1 5

<210> 147
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 147

Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Gly Leu Glu Pro Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 148
<211> 12
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 148

Gln Gln Gly Tyr Thr Ile Asp Asn Val Asp Asn Thr
1 5 10

<210> 149
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 149

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
1 5 10

<210> 150
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 150

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 151
<211> 651
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 151
gcctatgata tgacccagtc tccagcctcc gtggaggcag ccgtaggagg cacagtcacc 60

atcaggtgtc aggccagtga ggacattgaa agctacttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggcagcctc ctaagctcct gatctatagg gcatccgatc tggcatctgg ggtctcatca 180

aggttcaaag gcagtggatc tgggacagat tacactctca ccatcagcgg cctggagcct 240

gaagatgctg caacttacta ttgtcaacag ggttatacta tcgataatgt tgacaatact 300

ttcggcggag gaaccaaggt ggaaatcaaa cgtacggtag cggccccatc tgtcttcatc 360

ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat 420

aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt 480

aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 540

accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc 600

catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtg t 651

<210> 152
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 152
gcctatgata tgacccagtc tccagcctcc gtggaggcag ccgtaggagg cacagtcacc 60

atcaggtgtc aggccagtga ggacattgaa agctacttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggcagcctc ctaagctcct gatctatagg gcatccgatc tggcatctgg ggtctcatca 180

aggttcaaag gcagtggatc tgggacagat tacactctca ccatcagcgg cctggagcct 240

gaagatgctg caacttacta ttgtcaacag ggttatacta tcgataatgt tgacaatact 300

ttcggcggag gaaccaaggt ggaaatcaaa cgt 333

<210> 153
<211> 69
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 153
gcctatgata tgacccagtc tccagcctcc gtggaggcag ccgtaggagg cacagtcacc 60

atcaggtgt 69

<210> 154
<211> 33
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 154

caggccagtg aggacattga aagctactta gcc 33

<210> 155
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 155
tggtatcagc agaaaccagg gcagcctcct aagctcctga tctat 45

<210> 156
<211> 21
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 156
agggcatccg atctggcatc t 21

<210> 157
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 157
ggggtctcat caaggttcaa aggcagtgga tctgggacag attacactct caccatcagc 60

ggcctggagc ctgaagatgc tgcaacttac tattgt 96

<210> 158
<211> 36
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 158
caacagggtt atactatcga taatgttgac aatact 36

<210> 159
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 159
ttcggcggag gaaccaaggt ggaaatcaaa cgt 33

<210> 160
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 160
acggtagcgg ccccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60

actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120

aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180

aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240

cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300

ttcaacaggg gagagtgt 318

<210> 161
<211> 443
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 161

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Asn Asn Tyr Ala
20 25 30

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

Ile Ile Tyr Leu Ser Gly Asn Thr Asp Tyr Ala Asn Trp Ala Lys Gly
50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile Thr
65 70 75 80

Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Lys Phe
85 90 95

Asp Thr Gly Tyr Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val 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 Arg 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 Ser 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 Ala 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 Ile 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> 162
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 162

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Asn Asn Tyr Ala
20 25 30

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

Ile Ile Tyr Leu Ser Gly Asn Thr Asp Tyr Ala Asn Trp Ala Lys Gly
50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile Thr
65 70 75 80

Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Lys Phe
85 90 95

Asp Thr Gly Tyr Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser

<210> 163
<211> 29
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 163

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Asn
20 25

<210> 164
<211> 5
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 164

Asn Tyr Ala Val Gly
1 5

<210> 165
<211> 14
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 165

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 166
<211> 16
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 166

Ile Ile Tyr Leu Ser Gly Asn Thr Asp Tyr Ala Asn Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 167
<211> 30

<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 167

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile Thr
1 5 10 15

Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 168
<211> 8
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 168

Lys Phe Asp Thr Gly Tyr Asp Ile
1 5

<210> 169
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 169

Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 170
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 170

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 171
<211> 1329
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 171
cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcacagtct ctggattctc cctcaataat tatgcagtgg gctgggtccg ccaggctcca 120

gggaaggggc tggaatggat cggaatcatt taccttagtg gtaacacaga ctacgcgaac 180

tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa acctcgacca cggtggatct gaaaatcacc 240

agtccgacaa ccgaggacac ggccacctat ttctgtgcca ggaaatttga tacgggatat 300

gacatctggg gcccaggcac cctcgtcacc gtctcgagcg cctccaccaa gggcccatcg 360

gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc 420

ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc 480

agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta cagtcctcag gactctactc cctcagcagc 540

gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac 600

aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga gttgagccca aatcttgtga caaaactcac 660

acatgcccac cgtgcccagc acctgaactc ctgggggggac cgtcagtctt cctcttcccc 720

ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc cggaccccctg aggtcacatg cgtggtggtg 780

gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 840

cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag cagtacgcca gcacgtaccg tgtggtcagc 900

gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc 960

aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg gcagccccga 1020

gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc 1080

ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1140

gggcagccgg agaacaacta caagaccacg cctcccgtgc tggactccga cggctccttc 1200

ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1260

tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctccctgtct 1320

ccgggtaaa 1329

<210> 172
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 172
cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcacagtct ctggattctc cctcaataat tatgcagtgg gctgggtccg ccaggctcca 120

gggaaggggc tggaatggat cggaatcatt taccttagtg gtaacacaga ctacgcgaac 180

tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa acctcgacca cggtggatct gaaaatcacc 240

agtccgacaa ccgaggacac ggccacctat ttctgtgcca ggaaatttga tacgggatat 300

gacatctggg gcccaggcac cctcgtcacc gtctcgagc 339

<210> 173
<211> 87
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 173
cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcacagtct ctggattctc cctcaat 87

<210> 174
<211> 15
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 174
aattatgcag tgggc 15

<210> 175
<211> 42
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 175

tgggtccgcc aggctccagg gaaggggctg gaatggatcg ga 42

<210> 176
<211> 48
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 176
atcatttacc ttagtggtaa cacagactac gcgaactggg cgaaaggc 48

<210> 177
<211> 90
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 177
cgattcacca tctccaaaac ctcgaccacg gtggatctga aaatcaccag tccgacaacc 60

gaggacacgg ccacctattt ctgtgccagg 90

<210> 178
<211> 24
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 178
aaatttgata cgggatatga catc 24

<210> 179
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 179
tggggcccag gcaccctcgt caccgtctcg agc 33

<210> 180
<211> 990
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 180
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 990

<210> 181
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 181

Ala Tyr Asp Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Met Glu Val Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr
20 25 30

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

Tyr Asp Ala Ser Asp Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Glu Cys
65 70 75 80

Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Trp Ser Asp Ser Asn

85 90 95

Val Asp Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val 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> 182
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 182

Ala Tyr Asp Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Met Glu Val Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr
20 25 30

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

Tyr Asp Ala Ser Asp Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Glu Cys
65 70 75 80

Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Trp Ser Asp Ser Asn
85 90 95

Val Asp Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg
100 105 110

<210> 183
<211> 23
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 183

Ala Tyr Asp Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Met Glu Val Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys
20

<210> 184
<211> 11
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 184

Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 185
<211> 15
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 185

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 186
<211> 7
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 186

Asp Ala Ser Asp Leu Ala Ser

1 5

<210> 187
<211> 32
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 187

Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr
1 5 10 15

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

<210> 188
<211> 12
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 188

Gln Gln Asp Trp Ser Asp Ser Asn Val Asp Asn Ala
1 5 10

<210> 189
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 189

Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg
1 5 10

<210> 190
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 190

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 191
<211> 651
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 191
gcctatgata tgacccagac tccagcctct atggaggtag ctgtgggagg cacagtcacc 60

atcaagtgcc aggccagtca gagcattagt acctacttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggcagcctc ccaagctcct gatctatgat gcatccgatc tggcatctgg ggtctcatcg 180

cggttcaaag gcagtggatc tgggacacag ttcactctca ccatcagcgg cgtggagtgt 240

gacgatgctg ccacttacta ctgtcaacag gattggagtg atagtaatgt tgataatgct 300

ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgtacggtag cggccccatc tgtcttcatc 360

ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat 420

aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt 480

aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 540

accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc 600

catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtg t 651

<210> 192
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 192
gcctatgata tgacccagac tccagcctct atggaggtag ctgtgggagg cacagtcacc 60

atcaagtgcc aggccagtca gagcattagt acctacttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggcagcctc ccaagctcct gatctatgat gcatccgatc tggcatctgg ggtctcatcg 180

cggttcaaag gcagtggatc tgggacacag ttcactctca ccatcagcgg cgtggagtgt 240

gacgatgctg ccacttacta ctgtcaacag gattggagtg atagtaatgt tgataatgct 300

ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgt 333

<210> 193
<211> 69
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 193
gcctatgata tgacccagac tccagcctct atggaggtag ctgtgggagg cacagtcacc 60

atcaagtgc 69

<210> 194
<211> 33
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 194
caggccagtc agagcattag tacctactta gcc 33

<210> 195
<211> 45
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 195
tggtatcagc agaaaccagg gcagcctccc aagctcctga tctat 45

<210> 196
<211> 21
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 196
gatgcatccg atctggcatc t 21

<210> 197
<211> 96
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 197
ggggtctcat cgcggttcaa aggcagtgga tctgggacac agttcactct caccatcagc 60

ggcgtggagt gtgacgatgc tgccacttac tactgt 96

<210> 198
<211> 36
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 198
caacaggatt ggagtgatag taatgttgat aatgct 36

<210> 199
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 199
ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgt 33

<210> 200
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 200
acggtagcgg ccccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60

actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120

aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180

aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240

cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300

ttcaacaggg gagagtgt 318

<210> 201
<211> 446
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 201

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Asn Ala
            20                  25                  30

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

Val Ile Tyr Val Ile Gly Val Thr Asp Tyr Ala Ser Trp Ala Gln Gly
    50                  55                  60

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile Pro
65                  70                  75                  80

Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Val Tyr
                85                  90                  95

Asp Ser Gly Trp Asn His Phe Asn Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
    130                 135                 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145                 150                 155                 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
                165                 170                 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
            180                 185                 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
        195                 200                 205

Lys Val Asp Lys Arg Val 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 Ala 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> 202
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 202

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Asn Ala
20 25 30

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

Val Ile Tyr Val Ile Gly Val Thr Asp Tyr Ala Ser Trp Ala Gln Gly
50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile Pro
65 70 75 80

Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Val Tyr
85 90 95

Asp Ser Gly Trp Asn His Phe Asn Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 203
<211> 29
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 203

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser
20 25

<210> 204
<211> 5
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 204

Ser Asn Ala Ile Ser
1 5

<210> 205
<211> 14
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 205

Trp Val Arg Gln Ala Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 206
<211> 16
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 206

Val Ile Tyr Val Ile Gly Val Thr Asp Tyr Ala Ser Trp Ala Gln Gly
1 5 10 15

<210> 207
<211> 30
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 207

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile Pro
1 5 10 15

Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 208
<211> 11
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 208

Val Tyr Asp Ser Gly Trp Asn His Phe Asn Leu
1 5 10

<210> 209
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 209

Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 210
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 210

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 211
<211> 1338
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 211
cagtcggtgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcatgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcaccgtct ctggattctc cctcagtagc aatgcaataa gctgggtccg ccaggctcca 120

gagaaggggc tggaatggat cggagtcatt tatgttattg gtgtcactga ctacgcgagc 180

tgggcgcaag gccgattcac catctccaaa acctcgacca cggtggatct gaaaatcccc 240

agtccgacaa ccgaggacac ggccacctat ttctgtgcca gagtttatga ttctggctgg 300

aatcacttta acttgtgggg cccgggcacc ctcgtcaccg tctcgagcgc ctccaccaag 360

ggcccatcgg tcttcccccc ggcaccctcc tccaagagca cctctggggg cacagcggcc 420

ctgggctgcc tggtcaagga ctacttcccc gaaccggtga cggtgtcgtg gaactcaggc 480

gccctgacca gcggcgtgca caccttcccg gctgtcctac agtcctcagg actctactcc 540

ctcagcagcg tggtgaccgt gccctccagc agcttgggca cccagaccta catctgcaac 600

gtgaatcaca agcccagcaa caccaaggtg gacaagagag ttgagcccaa atcttgtgac 660

aaaactcaca catgcccacc gtgcccagca cctgaactcc tgggggggacc gtcagtcttc 720

ctcttccccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggacccctga ggtcacatgc 780

gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc 840

gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagccg cgggaggagc agtacgccag cacgtaccgt 900

gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc 960

aaggtctcca acaaagccct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg 1020

cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg cccccatccc gggaggagat gaccaagaac 1080

caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1140

gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac 1200

ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 1260

gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1320

tccctgtctc cgggtaaa 1338

<210> 212
<211> 348
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 212
cagtcggtgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcatgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcaccgtct ctggattctc cctcagtagc aatgcaataa gctgggtccg ccaggctcca 120

gagaaggggc tggaatggat cggagtcatt tatgttattg gtgtcactga ctacgcgagc 180

tgggcgcaag gccgattcac catctccaaa acctcgacca cggtggatct gaaaatcccc 240

agtccgacaa ccgaggacac ggccacctat ttctgtgcca gagtttatga ttctggctgg 300

aatcacttta acttgtgggg cccgggcacc ctcgtcaccg tctcgagc 348

<210> 213
<211> 87
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 213
cagtcggtgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcatgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcaccgtct ctggattctc cctcagt 87

<210> 214
<211> 15
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 214
agcaatgcaa taagc 15

<210> 215
<211> 42
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 215
tgggtccgcc aggctccaga gaaggggctg gaatggatcg ga 42

<210> 216
<211> 48
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 216
gtcatttatg ttattggtgt cactgactac gcgagctggg cgcaaggc 48

<210> 217
<211> 90
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 217
cgattcacca tctccaaaac ctcgaccacg gtggatctga aaatccccag tccgacaacc 60

gaggacacgg ccacctattt ctgtgccaga 90

<210> 218
<211> 33
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 218
gtttatgatt ctggctggaa tcactttaac ttg 33

<210> 219
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 219
tggggcccgg gcaccctcgt caccgtctcg agc 33

<210> 220
<211> 990
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 220
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 990

<210> 221
<211> 222

<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 221

```
Ala Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Val Glu Ala Ala Val
1               5                  10                  15

Gly Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Arg
            20                  25                  30

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

Ile Tyr Ser Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys
    50                  55                  60

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

Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn Tyr Tyr Tyr Ser Ser
                85                  90                  95

Arg Ser Ser Tyr Asp Thr Tyr Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val
            100                 105                 110

Val Val Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu
    130                 135                 140

Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn
145                 150                 155                 160

Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser
                165                 170                 175

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala
            180                 185                 190

Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly
        195                 200                 205
```

Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 222
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 222

Ala Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Val Glu Ala Ala Val
1 5 10 15

Gly Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Arg
20 25 30

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

Ile Tyr Ser Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys
50 55 60

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

Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn Tyr Tyr Tyr Ser Ser
85 90 95

Arg Ser Ser Tyr Asp Thr Tyr Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val
100 105 110

Val Val Lys Arg
115

<210> 223
<211> 24
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 223

Ala Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Val Glu Ala Ala Val
1 5 10 15

Gly Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys

20

<210> 224
<211> 11
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 224

Gln Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Arg Leu Leu Ala
1 5 10

<210> 225
<211> 15
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 225

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Arg Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 226
<211> 7
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 226

Ser Ala Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 227
<211> 32
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 227

Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 228
<211> 16
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 228

Gln Asn Tyr Tyr Tyr Ser Ser Arg Ser Ser Tyr Asp Thr Tyr Asn Val

1 5 10 15

<210> 229
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 229

Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg
1 5 10

<210> 230
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 230

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 231
<211> 666
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 231
gctgacattg tgatgaccca gactccatcc tccgtggagg cagctgtggg aggcacagtc 60

accatcaagt gccaggccag tgagaacatt tataggttat tggcctggta tcagcagaaa 120

ccagggcagc gtcccaagct cctgatctat tctgcatcca ctctggcatc tggggtccca 180

tcgcggttca aaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacctggag 240

tgtgccgatg ctgccactta ctactgtcaa aactattatt atagtagtag gagtagttat 300

gatacatata atgttttcgg cggagggacc gaggtggtgg tcaaacgtac ggtagcggcc 360

ccatctgtct tcatcttccc gccatctgat gagcagttga aatctggaac tgcctctgtt 420

gtgtgcctgc tgaataactt ctatcccaga gaggccaaag tacagtggaa ggtggataac 480

gccctccaat cgggtaactc ccaggagagt gtcacagagc aggacagcaa ggacagcacc 540

tacagcctca gcagcaccct gacgctgagc aaagcagact acgagaaaca caaagtctac 600

gcctgcgaag tcacccatca gggcctgagc tcgcccgtca caaagagctt caacagggga 660

gagtgt 666

<210> 232
<211> 348
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 232
gctgacattg tgatgaccca gactccatcc tccgtggagg cagctgtggg aggcacagtc 60

accatcaagt gccaggccag tgagaacatt tataggttat tggcctggta tcagcagaaa 120

ccagggcagc gtcccaagct cctgatctat tctgcatcca ctctggcatc tggggtccca 180

tcgcggttca aaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacctggag 240

tgtgccgatg ctgccactta ctactgtcaa aactattatt atagtagtag gagtagttat 300

gatacatata atgttttcgg cggagggacc gaggtggtgg tcaaacgt 348

<210> 233
<211> 72
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 233
gctgacattg tgatgaccca gactccatcc tccgtggagg cagctgtggg aggcacagtc 60

accatcaagt gc 72

<210> 234
<211> 33
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 234
caggccagtg agaacattta taggttattg gcc 33

<210> 235
<211> 45
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 235
tggtatcagc agaaaccagg gcagcgtccc aagctcctga tctat 45

<210> 236
<211> 21
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 236
tctgcatcca ctctggcatc t 21

<210> 237
<211> 96
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 237
ggggtcccat cgcggttcaa aggcagtgga tctgggacac agttcactct caccatcagc 60

gacctggagt gtgccgatgc tgccacttac tactgt 96

<210> 238
<211> 48
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 238
caaaactatt attatagtag taggagtagt tatgatacat ataatgtt 48

<210> 239
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 239
ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgt 33

<210> 240
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 240
acggtagcgg ccccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60

actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120

aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180

aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240

cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300

ttcaacaggg gagagtgt 318

<210> 241
<211> 446
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 241

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Asn Ala
20 25 30

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

Val Ile Tyr Val Ile Gly Val Thr Asp Tyr Ala Ser Trp Ala Gln Gly
50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile Pro
65 70 75 80

Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Val Tyr
85 90 95

Asp Ser Gly Trp Asn His Phe Asn Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Arg Val 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 Ala 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> 242
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 242

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Asn Ala
20 25 30

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

Val Ile Tyr Val Ile Gly Val Thr Asp Tyr Ala Ser Trp Ala Gln Gly
50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile Pro
65 70 75 80

Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Val Tyr
85 90 95

Asp Ser Gly Trp Asn His Phe Asn Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 243
<211> 29
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 243

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser
20 25

<210> 244
<211> 5
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 244

Ser Asn Ala Ile Ser
1 5

<210> 245
<211> 14
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 245

Trp Val Arg Gln Ala Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 246
<211> 16
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 246

Val Ile Tyr Val Ile Gly Val Thr Asp Tyr Ala Ser Trp Ala Gln Gly
1 5 10 15

<210> 247
<211> 30
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 247

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile Pro
1 5 10 15

Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 248
<211> 11
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 248

Val Tyr Asp Ser Gly Trp Asn His Phe Asn Leu
1 5 10

<210> 249
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 249

Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 250
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 250

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 251
<211> 1338
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 251
cagtcggtgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcatgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcaccgtct ctggattctc cctcagtagc aatgcaataa gctgggtccg ccaggctcca 120

gagaaggggc tggaatggat cggagtcatt tatgttattg gtgtcactga ctacgcgagc 180

tgggcgcaag gccgattcac catctccaaa acctcgacca cggtggatct gaaaatcccc 240

agtccgacaa ccgaggacac ggccacctat ttctgtgcca gagtttatga ttctggctgg 300

aatcacttta acttgtgggg cccagggacc ctcgtcaccg tctcgagcgc ctccaccaag 360

ggcccatcgg tcttcccccct ggcaccctcc tccaagagca cctctggggg cacagcggcc 420

ctgggctgcc tggtcaagga ctacttcccc gaaccggtga cggtgtcgtg gaactcaggc 480

gccctgacca gcggcgtgca caccttcccg gctgtcctac agtcctcagg actctactcc 540

ctcagcagcg tggtgaccgt gccctccagc agcttgggca cccagaccta catctgcaac 600

gtgaatcaca agcccagcaa caccaaggtg gacaagagag ttgagcccaa atcttgtgac 660

aaaactcaca catgcccacc gtgcccagca cctgaactcc tgggggggacc gtcagtcttc 720

ctcttccccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc 780

gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc 840

gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagccg cgggaggagc agtacgccag cacgtaccgt 900

gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc 960

aaggtctcca acaaagccct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg 1020

cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg cccccatccc gggaggagat gaccaagaac 1080

caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1140

gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac 1200

ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 1260

gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1320

tccctgtctc cgggtaaa 1338

<210> 252
<211> 348
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 252
cagtcggtgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcatgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcaccgtct ctggattctc cctcagtagc aatgcaataa gctgggtccg ccaggctcca 120

gagaaggggc tggaatggat cggagtcatt tatgttattg gtgtcactga ctacgcgagc 180

tgggcgcaag gccgattcac catctccaaa acctcgacca cggtggatct gaaaatcccc 240

agtccgacaa ccgaggacac ggccacctat ttctgtgcca gagtttatga ttctggctgg 300

aatcacttta acttgtgggg cccagggacc ctcgtcaccg tctcgagc 348

<210> 253
<211> 87
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 253
cagtcggtgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcatgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcaccgtct ctggattctc cctcagt 87

<210> 254
<211> 15
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 254
agcaatgcaa taagc 15

<210> 255
<211> 42

<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 255
tgggtccgcc aggctccaga gaaggggctg gaatggatcg ga 42

<210> 256
<211> 48
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 256
gtcatttatg ttattggtgt cactgactac gcgagctggg cgcaaggc 48

<210> 257
<211> 90
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 257
cgattcacca tctccaaaac ctcgaccacg gtggatctga aaatccccag tccgacaacc 60

gaggacacgg ccacctattt ctgtgccaga 90

<210> 258
<211> 33
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 258
gtttatgatt ctggctggaa tcactttaac ttg 33

<210> 259
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 259
tggggcccag ggaccctcgt caccgtctcg agc 33

<210> 260
<211> 990
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 260
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 990

<210> 261
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 261

Ala Tyr Asp Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Val Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

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

Tyr Glu Ala Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Glu Cys

65 70 75 80

Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Tyr Ser Val Ala Asn
85 90 95

Val Asp Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val 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> 262
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 262

Ala Tyr Asp Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Val Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

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

Tyr Glu Ala Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Glu Cys
65 70 75 80

Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Tyr Ser Val Ala Asn
85 90 95

Val Asp Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg
100 105 110

<210> 263
<211> 23
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 263

Ala Tyr Asp Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Val Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys
20

<210> 264
<211> 11
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 264

Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 265
<211> 15
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 265

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 266
<211> 7
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 266

Glu Ala Ser Lys Leu Ala Ser
1 5

<210> 267
<211> 32
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 267

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr
1 5 10 15

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

<210> 268
<211> 12
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 268

Gln Gln Ala Tyr Ser Val Ala Asn Val Asp Asn Ala
1 5 10

<210> 269
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 269

Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg
1 5 10

<210> 270
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 270

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 271
<211> 651
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 271
gcctatgata tgacccagac tccagcctct gtggaggtag ctgtgggagg cacagtcacc 60

atcaagtgcc aggccagtca gagcattagc agttggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggcagcctc caaagctcct gatctacgaa gcatccaaac tggcatctgg ggtcccatcg 180

cggttcagtg gcagtggatc tgggacacag ttcactctca ccatcagcgg cgtggagtgt 240

gccgatgctg ccacttacta ctgtcaacag gcttatagtg ttgccaatgt tgataatgct 300

ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgtacggtag cggccccatc tgtcttcatc 360

ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat 420

aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt 480

aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 540

accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc 600

catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtg t 651

<210> 272

<211> 333
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 272
gcctatgata tgacccagac tccagcctct gtggaggtag ctgtgggagg cacagtcacc 60

atcaagtgcc aggccagtca gagcattagc agttggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggcagcctc caaagctcct gatctacgaa gcatccaaac tggcatctgg ggtcccatcg 180

cggttcagtg gcagtggatc tgggacacag ttcactctca ccatcagcgg cgtggagtgt 240

gccgatgctg ccacttacta ctgtcaacag gcttatagtg ttgccaatgt tgataatgct 300

ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgt 333

<210> 273
<211> 69
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 273
gcctatgata tgacccagac tccagcctct gtggaggtag ctgtgggagg cacagtcacc 60

atcaagtgc 69

<210> 274
<211> 33
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 274
caggccagtc agagcattag cagttggtta gcc 33

<210> 275
<211> 45
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 275
tggtatcagc agaaaccagg gcagcctcca aagctcctga tctac 45

<210> 276
<211> 21
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 276
gaagcatcca aactggcatc t 21

<210> 277
<211> 96
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 277
ggggtcccat cgcggttcag tggcagtgga tctgggacac agttcactct caccatcagc 60

ggcgtggagt gtgccgatgc tgccacttac tactgt 96

<210> 278
<211> 36
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 278
caacaggctt atagtgttgc caatgttgat aatgct 36

<210> 279
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 279
ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgt 33

<210> 280
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 280
acggtagcgg ccccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60

actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120

aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180

aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240

cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300

ttcaacaggg gagagtgt 318

<210> 281
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 281

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Asn
            20                  25                  30

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

Gly Val Ile Tyr Val Ile Gly Val Thr Asp Tyr Ala Ser Ser Ala Gln
    50                  55                  60

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

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

Arg Val Tyr Asp Ser Gly Trp Asn His Phe Asn Leu Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220
```

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 282
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 282

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Asn
20 25 30

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

Gly Val Ile Tyr Val Ile Gly Val Thr Asp Tyr Ala Ser Ser Ala Gln
50 55 60

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

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

Arg Val Tyr Asp Ser Gly Trp Asn His Phe Asn Leu Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 283
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 283

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

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

<210> 284
<211> 5
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 284

Ser Asn Ala Ile Ser
1 5

<210> 285
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 285

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly
1 5 10

<210> 286
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 286

Val Ile Tyr Val Ile Gly Val Thr Asp Tyr Ala Ser Ser Ala Gln Gly
1 5 10 15

<210> 287
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 287

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 288
<211> 11
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 288

Val Tyr Asp Ser Gly Trp Asn His Phe Asn Leu
1 5 10

<210> 289
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 289

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 290
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 290

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 291
<211> 1347
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 291
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggGtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccgtcagt agcaatgcaa taagctgggt ccgtcaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc atttatgtta ttggtgtcac tgactacgcg 180

agctctgcgc aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac cctgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt actgtgctag agtttatgat 300

tctggctgga atcactttaa cttgtggggc caagggaccc tcgtcaccgt ctcgagcgcc 360

tccaccaagg gcccatcggt cttccccctg gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc 420

acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg 480

aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac accttcccgg ctgtcctaca gtcctcagga 540

ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg ccctccagca gcttgggcac ccagacctac 600

atctgcaacg tgaatcacaa gcccagcaac accaaggtgg acaagagagt tgagcccaaa 660

tcttgtgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 720

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 780

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 840

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacgccagc 900

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 960

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 1020

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 1080

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 1140

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 1200

gactccgacg gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 1260

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 1320

aagagcctct ccctgtctcc gggtaaa 1347

<210> 292
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 292
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggGtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccgtcagt agcaatgcaa taagctgggt ccgtcaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc atttatgtta ttggtgtcac tgactacgcg 180

agctctgcgc aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac cctgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt actgtgctag agtttatgat 300

tctggctgga atcactttaa cttgtggggc caagggaccc tcgtcaccgt ctcgagc 357

<210> 293
<211> 90
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 293
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggGtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccgtcagt 90

<210> 294
<211> 15
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 294
agcaatgcaa taagc 15

<210> 295
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 295
tgggtccgtc aggctccagg gaaggggctg gagtgggtcg ga 42

<210> 296
<211> 48

<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 296
gtcatttatg ttattggtgt cactgactac gcgagctctg cgcaaggc 48

<210> 297
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 297
cgattcacca tctccagaga caattccaag aacaccctgt atcttcaaat gaacagcctg 60

agagctgagg acactgctgt gtattactgt gctaga 96

<210> 298
<211> 33
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 298
gtttatgatt ctggctggaa tcactttaac ttg 33

<210> 299
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 299
tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc 33

<210> 300
<211> 990
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 300
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 990

<210> 301
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 301

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
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 Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Tyr Ser Val Ala Asn
85 90 95

Val Asp Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val 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> 302
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 302

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
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 Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Tyr Ser Val Ala Asn
85 90 95

Val Asp Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

<210> 303
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 303

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 304
<211> 11
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 304

Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 305
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 305

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 306

<211> 7
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 306

Glu Ala Ser Lys Leu Ala Ser
1 5

<210> 307
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 307

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 308
<211> 12
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 308

Gln Gln Ala Tyr Ser Val Ala Asn Val Asp Asn Ala
1 5 10

<210> 309
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 309

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
1 5 10

<210> 310
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 310

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 311
<211> 651
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 311
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc aggccagtca gagcattagc agttggttag cctggtatca gcagaaacca 120

ggaaaagccc ctaagctcct gatctatgaa gcatccaaac tggcatctgg agtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tggaacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgattttg caacttatta ctgccaacag gcttatagtg ttgccaatgt tgataatgct 300

ttcggcggag gaaccaaggt ggaaatcaaa cgtacggtag cggccccatc tgtcttcatc 360

ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat 420

aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt 480

aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 540

accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc 600

catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtg t 651

<210> 312
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 312
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc aggccagtca gagcattagc agttggttag cctggtatca gcagaaacca 120

ggaaaagccc ctaagctcct gatctatgaa gcatccaaac tggcatctgg agtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tggaacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgattttg caacttatta ctgccaacag gcttatagtg ttgccaatgt tgataatgct 300

ttcggcggag gaaccaaggt ggaaatcaaa cgt 333

<210> 313
<211> 69
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 313
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgc 69

<210> 314
<211> 33
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 314
caggccagtc agagcattag cagttggtta gcc 33

<210> 315
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 315
tggtatcagc agaaaccagg aaaagcccct aagctcctga tctat 45

<210> 316
<211> 21
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 316
gaagcatcca aactggcatc t 21

<210> 317
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 317
ggagtcccat caaggttcag cggcagtgga tctggaacag aattcactct caccatcagc 60

agcctgcagc ctgatgattt tgcaacttat tactgc 96

<210> 318
<211> 36
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 318
caacaggctt atagtgttgc caatgttgat aatgct 36

<210> 319
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 319
ttcggcggag gaaccaaggt ggaaatcaaa cgt 33

<210> 320
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 320
acggtagcgg ccccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60

actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120

aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180

aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240

cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300

ttcaacaggg gagagtgt 318

<210> 321
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 321

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Asn Ser Asn Gly
20 25 30

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile Gly
35 40 45

Ala Ser Ser Ile Asp Gly Thr Thr Tyr Tyr Thr Asn Trp Ala Lys Gly
50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile
65 70 75 80

Thr Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Thr Arg Gly
85 90 95

Glu Tyr Ala Gly Val Val Gly Ser Asn Tyr Phe Asp Leu 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 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 Arg 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 Ser 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 Ala 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 Ile 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> 322
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 322

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Asn Ser Asn Gly
20 25 30

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile Gly
35 40 45

Ala Ser Ser Ile Asp Gly Thr Thr Tyr Tyr Thr Asn Trp Ala Lys Gly
50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile
65 70 75 80

Thr Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Thr Arg Gly
85 90 95

Glu Tyr Ala Gly Val Val Gly Ser Asn Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 323
<211> 29

<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 323

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Asn
20 25

<210> 324
<211> 5
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 324

Ser Asn Gly Met Ser
1 5

<210> 325
<211> 14
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 325

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 326
<211> 16
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 326

Ala Ser Ser Ile Asp Gly Thr Thr Tyr Tyr Thr Asn Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 327
<211> 31
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 327

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile
1 5 10 15

Thr Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Thr Arg
20 25 30

<210> 328
<211> 14
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 328

Gly Glu Tyr Ala Gly Val Val Gly Ser Asn Tyr Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 329
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 329

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 330
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 330

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 331
<211> 1350
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 331
cagtcggtgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcacagtgt ctggaatcga cctcaatagc aatggaatga gctgggtccg ccaggctcca 120

ggggaggggc tggaatggat cggagccagt agtattgatg ggaccacata ctacaccaat 180

tgggcgaagg gccgattcac catctccaaa acctcgtcga ccacggtgga tctgaaaatc 240

accagtccga caaccgagga cacggccacc tatttctgta ccagagggga gtatgctggt 300

gttgttggtt cgaactactt tgacttgtgg ggccagggca ccctcgtcac cgtctcgagc 360

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 420

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 480

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 540

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 600

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 660

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 720

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccct 780

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 840

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 900

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 960

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1020

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggaggag 1080

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 1140

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 1200

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1260

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 1320

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 1350

<210> 332
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 332
cagtcggtgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcacagtgt ctggaatcga cctcaatagc aatggaatga gctgggtccg ccaggctcca 120

ggggaggggc tggaatggat cggagccagt agtattgatg ggaccacata ctacaccaat 180

tgggcgaagg gccgattcac catctccaaa acctcgtcga ccacggtgga tctgaaaatc 240

accagtccga caaccgagga cacggccacc tatttctgta ccagagggga gtatgctggt 300

gttgttggtt cgaactactt tgacttgtgg ggccagggca ccctcgtcac cgtctcgagc 360

<210> 333
<211> 87
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 333
cagtcggtgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcacagtgt ctggaatcga cctcaat 87

<210> 334
<211> 15
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 334
agcaatggaa tgagc 15

<210> 335
<211> 42
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 335
tgggtccgcc aggctccagg ggaggggctg gaatggatcg ga 42

<210> 336
<211> 48
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 336
gccagtagta ttgatgggac cacatactac accaattggg cgaagggc 48

<210> 337
<211> 93
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 337
cgattcacca tctccaaaac ctcgtcgacc acggtggatc tgaaaatcac cagtccgaca 60

accgaggaca cggccaccta tttctgtacc aga 93

<210> 338
<211> 42
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 338
ggggagtatg ctggtgttgt tggttcgaac tactttgact tg 42

<210> 339
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 339
tggggccagg gcaccctcgt caccgtctcg agc 33

<210> 340
<211> 990
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 340
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 990

<210> 341
<211> 215
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 341

Gln Val Leu Thr Gln Thr Pro Pro Ser Val Ser Ala Val Val Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ser Ser Gln Arg Ile Tyr Ser Asn Trp
20 25 30

Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Thr Pro Lys Pro Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly
50 55 60

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

Asp Asp Ala Ala Ser Tyr Tyr Cys Ala Gly Tyr Tyr Ser Gly His Ile
85 90 95

Tyr Ser Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val 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> 342
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 342

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

Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ser Ser Gln Arg Ile Tyr Ser Asn Trp
            20                  25                  30

Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Thr Pro Lys Pro Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly
    50                  55                  60

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

Asp Asp Ala Ala Ser Tyr Tyr Cys Ala Gly Tyr Tyr Ser Gly His Ile
                85                  90                  95
```

Tyr Ser Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg
100 105

<210> 343
<211> 22
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 343

Gln Val Leu Thr Gln Thr Pro Pro Ser Val Ser Ala Val Val Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Asn Cys
20

<210> 344
<211> 12
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 344

Gln Ser Ser Gln Arg Ile Tyr Ser Asn Trp Leu Ser
1 5 10

<210> 345
<211> 15
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 345

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Thr Pro Lys Pro Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 346
<211> 7
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 346

Ala Ala Ser Ser Leu Ala Ser
1 5

<210> 347
<211> 32
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 347

Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr

1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys Asp Asp Ala Ala Ser Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 348
<211> 10
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 348

Ala Gly Tyr Tyr Ser Gly His Ile Tyr Ser
1 5 10

<210> 349
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 349

Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg
1 5 10

<210> 350
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 350

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys

65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 351
<211> 645
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 351
caagtgctga cccagactcc accctccgtg tctgcagttg tgggaggcac agtcaccatc 60

aattgccagt ccagtcagag gatttatagt aattggttat cttggtatca gcagaaacca 120

gggcagactc ccaagccccc gatctatgct gcatccagcc tggcatctgg ggtcccatcg 180

cggttcaaag gcagtggatc tgggacacag ttcactctca ccatcagcga cctggagtgt 240

gacgatgctg ccagttacta ctgtgcaggc tattatagtg gtcatattta ttctttcggc 300

ggagggaccg aggtggtggt caaacgtacg gtagcggccc catctgtctt catcttcccg 360

ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420

tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 480

caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 540

acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 600

ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 645

<210> 352
<211> 327
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 352
caagtgctga cccagactcc accctccgtg tctgcagttg tgggaggcac agtcaccatc 60

aattgccagt ccagtcagag gatttatagt aattggttat cttggtatca gcagaaacca 120

gggcagactc ccaagccccc gatctatgct gcatccagcc tggcatctgg ggtcccatcg 180

cggttcaaag gcagtggatc tgggacacag ttcactctca ccatcagcga cctggagtgt 240

gacgatgctg ccagttacta ctgtgcaggc tattatagtg gtcatattta ttctttcggc 300

ggagggaccg aggtggtggt caaacgt 327

<210> 353
<211> 66
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 353
caagtgctga cccagactcc accctccgtg tctgcagttg tgggaggcac agtcaccatc 60

aattgc 66

<210> 354
<211> 36
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 354
cagtccagtc agaggattta tagtaattgg ttatct 36

<210> 355
<211> 45
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 355
tggtatcagc agaaaccagg gcagactccc aagcccctga tctat 45

<210> 356
<211> 21
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 356
gctgcatcca gcctggcatc t 21

<210> 357
<211> 96
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 357
ggggtcccat cgcggttcaa aggcagtgga tctgggacac agttcactct caccatcagc 60

gacctggagt gtgacgatgc tgccagttac tactgt 96

<210> 358
<211> 30
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 358
gcaggctatt atagtggtca tatttattct 30

<210> 359
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 359
ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgt 33

<210> 360
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 360
acggtagcgg ccccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60

actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120

aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180

aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240

cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300

ttcaacaggg gagagtgt 318

<210> 361
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 361

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Asn
20 25 30

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

Gly Ala Ser Ser Ile Asp Gly Thr Thr Tyr Tyr Thr Asn Ser Ala Lys
50 55 60

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

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

Arg Gly Glu Tyr Ala Gly Val Val Gly Ser Asn Tyr Phe Asp Leu 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 Arg Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro Gly Lys
450

<210> 362
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 362

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Asn
20 25 30

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

Gly Ala Ser Ser Ile Asp Gly Thr Thr Tyr Tyr Thr Asn Ser Ala Lys
50 55 60

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

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

Arg Gly Glu Tyr Ala Gly Val Val Gly Ser Asn Tyr Phe Asp Leu Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 363
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 363

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

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

<210> 364
<211> 5
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 364

Ser Asn Gly Met Ser
1 5

<210> 365
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 365

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly
1 5 10

<210> 366
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 366

Ala Ser Ser Ile Asp Gly Thr Thr Tyr Tyr Thr Asn Ser Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 367
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 367

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 368
<211> 14
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 368

Gly Glu Tyr Ala Gly Val Val Gly Ser Asn Tyr Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 369
<211> 11

<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 369

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 370
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 370

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 371
<211> 1356
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 371
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccgtcagt agcaatggaa tgagctgggt ccgtcaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagcc agtagtattg atgggaccac atactacacc 180

aattctgcga agggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac cctgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt actgtgctag aggggagtat 300

gctggtgttg ttggttcgaa ctactttgac ttgtggggcc aagggaccct cgtcaccgtc 360

tcgagcgcct ccaccaaggg cccatcggtc ttcccctgg caccctcctc caagagcacc 420

tctgggggca cagcggccct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga accggtgacg 480

gtgtcgtgga actcaggcgc cctgaccagc ggcgtgcaca ccttcccggc tgtcctacag 540

tcctcaggac tctactccct cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcag cttgggcacc 600

cagacctaca tctgcaacgt gaatcacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagagagtt 660

gagcccaaat cttgtgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaactcctg 720

gggggaccgt cagtcttcct cttccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 780

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 840

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 900

tacgccagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 960

ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 1020

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 1080

gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 1140

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 1200

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 1260

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1320

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaa 1356

<210> 372
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 372
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccgtcagt agcaatggaa tgagctgggt ccgtcaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagcc agtagtattg atgggaccac atactacacc 180

aattctgcga agggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac cctgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt actgtgctag aggggagtat 300

gctggtgttg ttggttcgaa ctactttgac ttgtggggcc aagggaccct cgtcaccgtc 360

tcgagc 366

<210> 373
<211> 90
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 373
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccgtcagt 90

<210> 374
<211> 15
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 374
agcaatggaa tgagc 15

<210> 375
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 375
tgggtccgtc aggctccagg gaaggggctg gagtgggtcg ga 42

<210> 376
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 376
gccagtagta ttgatgggac cacatactac accaattctg cgaagggc 48

<210> 377
<211> 96
<212> DNA

<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 377
cgattcacca tctccagaga caattccaag aacaccctgt atcttcaaat gaacagcctg 60

agagctgagg acactgctgt gtattactgt gctaga 96

<210> 378
<211> 42
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 378
ggggagtatg ctggtgttgt tggttcgaac tactttgact tg 42

<210> 379
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 379
tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc 33

<210> 380
<211> 990
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 380
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 990

<210> 381
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 381

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ser Ser Gln Arg Ile Tyr Ser Asn
20 25 30

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

Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

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

Ile Tyr Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val
100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
115 120 125

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg

130 135 140

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
145 150 155 160

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
165 170 175

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
180 185 190

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
195 200 205

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 382
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 382

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ser Ser Gln Arg Ile Tyr Ser Asn
20 25 30

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

Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

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

Ile Tyr Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

<210> 383
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 383

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 384
<211> 12
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 384

Gln Ser Ser Gln Arg Ile Tyr Ser Asn Trp Leu Ser
1 5 10

<210> 385
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 385

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 386
<211> 7
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 386

Ala Ala Ser Ser Leu Ala Ser
1 5

<210> 387
<211> 32
<212> PRT

<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 387

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 388
<211> 10
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 388

Ala Gly Tyr Tyr Ser Gly His Ile Tyr Ser
1 5 10

<210> 389
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 389

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
1 5 10

<210> 390
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 390

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 391
<211> 648
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 391
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc agtccagtca gaggatctat agtaattggt tatcttggta tcagcagaaa 120

ccagggaaag cccctaagct cctgatctat gctgcatcca gcctggcatc tggggtccca 180

tcaaggttca gcggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240

cctgaagatt ttgcaactta ctattgtgca ggctactata gtggtcatat ctattctttc 300

ggcggaggaa ccaaggtgga aatcaaacgt acggtagcgg ccccatctgt cttcatcttc 360

ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac 420

ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg aaggtggata acgccctcca atcgggtaac 480

tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc aaggacagca cctacagcct cagcagcacc 540

ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat 600

cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc ttcaacaggg gagagtgt 648

<210> 392
<211> 330
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 392
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc agtccagtca gaggatctat agtaattggt tatcttggta tcagcagaaa 120

ccagggaaag cccctaagct cctgatctat gctgcatcca gcctggcatc tggggtccca 180

tcaaggttca gcggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240

cctgaagatt ttgcaactta ctattgtgca ggctactata gtggtcatat ctattctttc 300

ggcggaggaa ccaaggtgga aatcaaacgt 330

<210> 393
<211> 69
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 393
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgt 69

<210> 394
<211> 36
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 394
cagtccagtc agaggatcta tagtaattgg ttatct 36

<210> 395
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 395
tggtatcagc agaaaccagg gaaagcccct aagctcctga tctat 45

<210> 396
<211> 21
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 396
gctgcatcca gcctggcatc t 21

<210> 397

<211> 96
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 397
ggggtcccat caaggttcag cggcagtgga tctgggacag atttcactct caccatcagc 60

agcctgcagc ctgaagattt tgcaacttac tattgt 96

<210> 398
<211> 30
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 398
gcaggctact atagtggtca tatctattct 30

<210> 399
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 399
ttcggcggag gaaccaaggt ggaaatcaaa cgt 33

<210> 400
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 400
acggtagcgg ccccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60

actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120

aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180

aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240

cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300

ttcaacaggg gagagtgt 318

<210> 401
<211> 458
<212> PRT

<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 401

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

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

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

Met Ile Ser Ser Gly Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
    50                  55                  60

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Ala Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile Thr
65                  70                  75                  80

Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Asp Lys
                85                  90                  95

Asp Ala Ser Ser Gly Gly Tyr Leu Val Leu Asp Leu Leu Asp Val Pro
            100                 105                 110

Asp Gly Met Asp Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120                 125

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

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
145                 150                 155                 160

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
                165                 170                 175

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
            180                 185                 190

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
        195                 200                 205

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
```

210 215 220

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
225 230 235 240

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
245 250 255

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
260 265 270

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
275 280 285

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
290 295 300

Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
305 310 315 320

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
325 330 335

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
340 345 350

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
355 360 365

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
370 375 380

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
385 390 395 400

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
405 410 415

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
420 425 430

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
435 440 445

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 402
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 402

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

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

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

Met Ile Ser Ser Gly Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Ala Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile Thr
65 70 75 80

Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Asp Lys
85 90 95

Asp Ala Ser Ser Gly Gly Tyr Leu Val Leu Asp Leu Leu Asp Val Pro
100 105 110

Asp Gly Met Asp Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 403
<211> 29
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 403

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser
20 25

<210> 404
<211> 5
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 404

Asp Tyr Ala Leu Ser
1 5

<210> 405
<211> 14
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 405

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 406
<211> 16
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 406

Met Ile Ser Ser Gly Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 407
<211> 30
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 407

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Ala Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile Thr
1 5 10 15

Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 408
<211> 23
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 408

Asp Lys Asp Ala Ser Ser Gly Gly Tyr Leu Val Leu Asp Leu Leu Asp
1 5 10 15

Val Pro Asp Gly Met Asp Leu
20

<210> 409
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 409

Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 410
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 410

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

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

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

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

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

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

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

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 411
<211> 1374
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 411
cagtcaatgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcacagtct ctggattctc cctcagtgac tatgcgttga gctgggtccg ccaggctcca 120

gggaaggggc tggaatggat cggaatgatt agtagtggtg acaacacata ctacgcgagc 180

tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa gcctcgacca cggtggatct gaaaatcacc 240

agtccgacaa ccgaggacac ggccacctat ttctgtgcca gagataaaga tgctagtagt 300

ggtggttatt tggtccttga cctattggat gtccccgacg gcatggacct ctggggccca 360

ggcaccctcg tcaccgtctc gagcgcctcc accaagggcc catcggtctt ccccctggca 420

ccctcctcca agagcacctc tgggggcaca gcggccctgg gctgcctggt caaggactac 480

ttccccgaac cggtgacggt gtcgtggaac tcaggcgccc tgaccagcgg cgtgcacacc 540

ttcccggctg tcctacagtc ctcaggactc tactccctca gcagcgtggt gaccgtgccc 600

tccagcagct tgggcaccca gacctacatc tgcaacgtga atcacaagcc cagcaacacc 660

aaggtggaca agagagttga gcccaaatct tgtgacaaaa ctcacacatg cccaccgtgc 720

ccagcacctg aactcctggg gggaccgtca gtcttcctct tccccccaaa acccaaggac 780

accctcatga tctcccggac ccctgaggtc acatgcgtgg tggtggacgt gagccacgaa 840

gaccctgagg tcaagttcaa ctggtacgtg gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca 900

aagccgcggg aggagcagta cgccagcacg taccgtgtgg tcagcgtcct caccgtcctg 960

caccaggact ggctgaatgg caaggagtac aagtgcaagg tctccaacaa agccctccca 1020

gcccccatcg agaaaaccat ctccaaagcc aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac 1080

accctgcccc catcccggga ggagatgacc aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc 1140

aaaggcttct atcccagcga catcgccgtg gagtgggaga gcaatgggca gccggagaac 1200

aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac tccgacggct ccttcttcct ctacagcaag 1260

ctcaccgtgg acaagagcag gtggcagcag gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat 1320

gaggctctgc acaaccacta cacgcagaag agcctctccc tgtctccggg taaa 1374

<210> 412
<211> 384
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 412
cagtcaatgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcacagtct ctggattctc cctcagtgac tatgcgttga gctgggtccg ccaggctcca 120

gggaaggggc tggaatggat cggaatgatt agtagtggtg acaacacata ctacgcgagc 180

tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa gcctcgacca cggtggatct gaaaatcacc 240

agtccgacaa ccgaggacac ggccacctat ttctgtgcca gagataaaga tgctagtagt 300

ggtggttatt tggtccttga cctattggat gtccccgacg gcatggacct ctggggccca 360

ggcaccctcg tcaccgtctc gagc 384

<210> 413
<211> 87
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 413
cagtcaatgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcacagtct ctggattctc cctcagt 87

<210> 414
<211> 15
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 414
gactatgcgt tgagc 15

<210> 415
<211> 42
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 415
tgggtccgcc aggctccagg gaaggggctg gaatggatcg ga 42

<210> 416
<211> 48
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 416
atgattagta gtggtgacaa cacatactac gcgagctggg cgaaaggc 48

<210> 417
<211> 90
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 417
cgattcacca tctccaaagc ctcgaccacg gtggatctga aaatcaccag tccgacaacc 60

gaggacacgg ccacctattt ctgtgccaga 90

<210> 418
<211> 69
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 418
gataaagatg ctagtagtgg tggttatttg gtccttgacc tattggatgt ccccgacggc 60

atggacctc 69

<210> 419
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 419
tggggcccag gcaccctcgt caccgtctcg agc 33

<210> 420
<211> 990
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 420
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 990

<210> 421
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 421

Ala Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asn Asn Asn
20 25 30

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

Ile Trp Gly Ala Ser Tyr Leu Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln
65 70 75 80

Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Gly Tyr Asp Gly Asp
85 90 95

Ala Asp Thr Tyr Asn Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val 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> 422
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 422

Ala Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asn Asn Asn
20 25 30

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

Ile Trp Gly Ala Ser Tyr Leu Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln
65 70 75 80

Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Gly Tyr Asp Gly Asp
85 90 95

Ala Asp Thr Tyr Asn Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

Arg

<210> 423
<211> 22
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 423

Ala Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Lys Cys
20

<210> 424
<211> 13
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 424

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

<210> 425
<211> 15
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 425

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Trp
1 5 10 15

<210> 426
<211> 7
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 426

Gly Ala Ser Tyr Leu Pro Ser
1 5

<210> 427
<211> 32
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 427

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr
1 5 10 15

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

<210> 428
<211> 13
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 428

Leu Gly Gly Tyr Asp Gly Asp Ala Asp Thr Tyr Asn Thr
1 5 10

<210> 429
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 429

Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg
1 5 10

<210> 430
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 430

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 431
<211> 657
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 431
gccgtgctga cccagacacc atcgcccgtg tctgcagctg tgggaggcac agtcaccatc 60

aagtgccagt ccagtcagag tgtttataat aacaacctct tatcctggta tcagcagaaa 120

ccagggcagc ctcccaagct cctgatctgg ggtgcatcct atctgccatc tggggtccca 180

gataggttca gcggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cggcgtgcag 240

tgtgacgatg ctgccactta ctactgtcta ggcggttatg atggtgatgc tgatacatat 300

aatactttcg gcggagggac cgaggtggtg gtcaaacgta cggtagcggc cccatctgtc 360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 600

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgt 657

<210> 432
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 432
gccgtgctga cccagacacc atcgcccgtg tctgcagctg tgggaggcac agtcaccatc 60

aagtgccagt ccagtcagag tgtttataat aacaacctct tatcctggta tcagcagaaa 120

ccagggcagc ctcccaagct cctgatctgg ggtgcatcct atctgccatc tggggtccca 180

gataggttca gcggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cggcgtgcag 240

tgtgacgatg ctgccactta ctactgtcta ggcggttatg atggtgatgc tgatacatat 300

aatactttcg gcggagggac cgaggtggtg gtcaaacgt 339

<210> 433
<211> 66
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 433
gccgtgctga cccagacacc atcgcccgtg tctgcagctg tgggaggcac agtcaccatc 60

aagtgc 66

<210> 434
<211> 39
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 434
cagtccagtc agagtgttta taataacaac ctcttatcc 39

<210> 435
<211> 45
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 435
tggtatcagc agaaaccagg gcagcctccc aagctcctga tctgg 45

<210> 436
<211> 21
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 436
ggtgcatcct atctgccatc t 21

<210> 437
<211> 96
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 437
ggggtcccag ataggttcag cggcagtgga tctgggacac agttcactct caccatcagc 60

ggcgtgcagt gtgacgatgc tgccacttac tactgt 96

<210> 438
<211> 39

<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 438
ctaggcggtt atgatggtga tgctgataca tataatact 39

<210> 439
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 439
ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgt 33

<210> 440
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 440
acggtagcgg ccccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60

actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120

aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180

aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240

cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300

ttcaacaggg gagagtgt 318

<210> 441
<211> 446
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 441

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Ser Asn Ala
20 25 30

Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Ile Ala

35 40 45

Val Ile Tyr Val Val Gly Ala Thr Asp Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met Thr
65 70 75 80

Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Val Tyr
85 90 95

Asp Ser Gly Trp Asn His Phe Asn Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Arg Val 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 Ala 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> 442
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 442

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Ser Asn Ala
20 25 30

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

Val Ile Tyr Val Val Gly Ala Thr Asp Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met Thr
65 70 75 80

Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Val Tyr
85 90 95

Asp Ser Gly Trp Asn His Phe Asn Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 443
<211> 29
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 443

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser
20 25

<210> 444
<211> 5
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 444

Ser Asn Ala Ile Ser
1 5

<210> 445
<211> 14
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 445

Trp Val Arg Gln Ala Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Ile Ala
1 5 10

<210> 446
<211> 16
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 446

Val Ile Tyr Val Val Gly Ala Thr Asp Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 447
<211> 30
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 447

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met Thr
1 5 10 15

Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 448
<211> 11
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 448

Val Tyr Asp Ser Gly Trp Asn His Phe Asn Leu
1 5 10

<210> 449
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 449

Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 450
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 450

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
```

210 215 220

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

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

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

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

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

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

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

<210> 451
<211> 1338
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 451
cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtaacgcctg gaggatccct gacactcacc 60

tgcacagtct ctggaatcga cctcagtagc aatgcaataa gctgggtccg ccaggctcca 120

gagaaggggc tggagtggat cgcagtcatt tatgttgttg gtgccactga ctacgcgagc 180

tgggcgaaag gccgattcac catctccaga acctcgacca cggtggatct gaaaatgacc 240

agtctgacaa ccgaggacac ggccacctat ttctgtgcca gagtttatga ttctggctgg 300

aatcacttta acttgtgggg cccaggcacc ctcgtcaccg tctcgagcgc ctccaccaag 360

ggcccatcgg tcttcccccct ggcaccctcc tccaagagca cctctggggg cacagcggcc 420

ctgggctgcc tggtcaagga ctacttcccc gaaccggtga cggtgtcgtg gaactcaggc 480

gccctgacca gcggcgtgca caccttcccg gctgtcctac agtcctcagg actctactcc 540

ctcagcagcg tggtgaccgt gccctccagc agcttgggca cccagaccta catctgcaac 600

gtgaatcaca agcccagcaa caccaaggtg gacaagagag ttgagcccaa atcttgtgac 660

aaaactcaca catgcccacc gtgcccagca cctgaactcc tgggggggacc gtcagtcttc 720

ctcttccccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggacccctga ggtcacatgc 780

gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc 840

gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagccg cgggaggagc agtacgccag cacgtaccgt 900

gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc 960

aaggtctcca acaaagccct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg 1020

cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg cccccatccc gggaggagat gaccaagaac 1080

caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1140

gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac 1200

ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 1260

gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1320

tccctgtctc cgggtaaa 1338

<210> 452
<211> 348
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 452
cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtaacgcctg gaggatccct gacactcacc 60

tgcacagtct ctggaatcga cctcagtagc aatgcaataa gctgggtccg ccaggctcca 120

gagaaggggc tggagtggat cgcagtcatt tatgttgttg gtgccactga ctacgcgagc 180

tgggcgaaag gccgattcac catctccaga acctcgacca cggtggatct gaaaatgacc 240

agtctgacaa ccgaggacac ggccacctat ttctgtgcca gagtttatga ttctggctgg 300

aatcacttta acttgtgggg cccaggcacc ctcgtcaccg tctcgagc 348

<210> 453
<211> 87
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 453
cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtaacgcctg gaggatccct gacactcacc 60

tgcacagtct ctggaatcga cctcagt 87

<210> 454
<211> 15
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 454
agcaatgcaa taagc 15

<210> 455
<211> 42
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 455
tgggtccgcc aggctccaga gaaggggctg gagtggatcg ca 42

<210> 456
<211> 48
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 456
gtcatttatg ttgttggtgc cactgactac gcgagctggg cgaaaggc 48

<210> 457
<211> 90
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 457
cgattcacca tctccagaac ctcgaccacg gtggatctga aaatgaccag tctgacaacc 60

gaggacacgg ccacctattt ctgtgccaga 90

<210> 458
<211> 33
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 458
gtttatgatt ctggctggaa tcactttaac ttg 33

<210> 459
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 459
tggggcccag gcaccctcgt caccgtctcg agc 33

<210> 460
<211> 990
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 460
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 990

<210> 461
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 461

Ala Tyr Asp Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Val Ala Val Gly
1 5 10 15

```
Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Val Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
            20                  25                  30

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

Tyr Arg Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Glu Cys
65                  70                  75                  80

Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Tyr Ser Val Ser Asn
                85                  90                  95

Val Asp Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val 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> 462
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 462

Ala Tyr Asp Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Val Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Val Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

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

Tyr Arg Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Glu Cys
65 70 75 80

Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Tyr Ser Val Ser Asn
85 90 95

Val Asp Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg
100 105 110

<210> 463
<211> 23
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 463

Ala Tyr Asp Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Val Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys
20

<210> 464
<211> 11
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 464

Gln Val Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ser
1 5 10

<210> 465
<211> 15

<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 465

Trp Tyr Gln Lys Lys Pro Gly Gln Arg Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 466
<211> 7
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 466

Arg Ala Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 467
<211> 32
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 467

Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
1 5 10 15

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

<210> 468
<211> 12
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 468

Gln Gln Ala Tyr Ser Val Ser Asn Val Asp Asn Ala
1 5 10

<210> 469
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 469

Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg
1 5 10

<210> 470
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 470

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 471
<211> 651
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 471
gcctatgata tgacccagac tccagcctct gtggaggtag ctgtgggagg cacagtcacc 60

atcaagtgcc aggtcagtca gagcattagt agttggttat cctggtatca gaagaaacca 120

gggcagcgtc ccaagctcct gatctacagg gcatccactc tggcatctgg ggtctcatcg 180

cggttcaaag gcagtggatc tgggacagag ttcactctca ccatcagcgg cgtggagtgt 240

gccgatgctg ccacttacta ctgtcaacag gcttatagtg ttagtaatgt tgataatgct 300

ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgtacggtag cggccccatc tgtcttcatc 360

ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat 420

aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt 480

aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 540

accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc 600

catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtg t 651

<210> 472
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 472
gcctatgata tgacccagac tccagcctct gtggaggtag ctgtgggagg cacagtcacc 60

atcaagtgcc aggtcagtca gagcattagt agttggttat cctggtatca gaagaaacca 120

gggcagcgtc ccaagctcct gatctacagg gcatccactc tggcatctgg ggtctcatcg 180

cggttcaaag gcagtggatc tgggacagag ttcactctca ccatcagcgg cgtggagtgt 240

gccgatgctg ccacttacta ctgtcaacag gcttatagtg ttagtaatgt tgataatgct 300

ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgt 333

<210> 473
<211> 69
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 473
gcctatgata tgacccagac tccagcctct gtggaggtag ctgtgggagg cacagtcacc 60

atcaagtgc 69

<210> 474
<211> 33
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 474
caggtcagtc agagcattag tagttggtta tcc 33

<210> 475
<211> 45
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 475
tggtatcaga agaaaccagg gcagcgtccc aagctcctga tctac 45

<210> 476
<211> 21
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 476
agggcatcca ctctggcatc t 21

<210> 477
<211> 96
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 477
ggggtctcat cgcggttcaa aggcagtgga tctgggacag agttcactct caccatcagc 60

ggcgtggagt gtgccgatgc tgccacttac tactgt 96

<210> 478
<211> 36
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 478
caacaggctt atagtgttag taatgttgat aatgct 36

<210> 479
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 479
ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgt 33

<210> 480
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 480
acggtagcgg ccccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60

actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120

aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180

aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240

cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300

ttcaacaggg gagagtgt 318

<210> 481
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 481

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Asn
20 25 30

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

Ala Val Ile Tyr Val Val Gly Ala Thr Asp Tyr Ala Ser Ser Ala Lys
50 55 60

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

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

Arg Val Tyr Asp Ser Gly Trp Asn His Phe Asn Leu Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 482
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 482

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Asn
20 25 30

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

Ala Val Ile Tyr Val Val Gly Ala Thr Asp Tyr Ala Ser Ser Ala Lys
50 55 60

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

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

Arg Val Tyr Asp Ser Gly Trp Asn His Phe Asn Leu Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 483
<211> 30

<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 483

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

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

<210> 484
<211> 5
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 484

Ser Asn Ala Ile Ser
1 5

<210> 485
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 485

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
1 5 10

<210> 486
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 486

Val Ile Tyr Val Val Gly Ala Thr Asp Tyr Ala Ser Ser Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 487
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 487

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 488
<211> 11
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 488

Val Tyr Asp Ser Gly Trp Asn His Phe Asn Leu
1 5 10

<210> 489
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 489

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 490
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 490

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
```

275 280 285

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

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

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

<210> 491
<211> 1347
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 491
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccgtcagt agcaatgcaa taagctgggt ccgtcaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcgcagtc atctatgttg ttggtgccac tgactacgcg 180

agcagtgcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac cctgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt actgtgctag agtttatgat 300

tctggctgga atcactttaa cttgtggggc caagggaccc tcgtcaccgt ctcgagcgcc 360

tccaccaagg gcccatcggt cttccccctg gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc 420

acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg 480

aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac accttcccgg ctgtcctaca gtcctcagga 540

ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg ccctccagca gcttgggcac ccagacctac 600

atctgcaacg tgaatcacaa gcccagcaac accaaggtgg acaagagagt tgagcccaaa 660

tcttgtgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 720

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 780

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 840

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacgccagc 900

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 960

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 1020

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 1080

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 1140

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 1200

gactccgacg gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 1260

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 1320

aagagcctct ccctgtctcc gggtaaa 1347

<210> 492
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 492
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccgtcagt agcaatgcaa taagctgggt ccgtcaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcgcagtc atctatgttg ttggtgccac tgactacgcg 180

agcagtgcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac cctgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt actgtgctag agtttatgat 300

tctggctgga atcactttaa cttgtggggc caagggaccc tcgtcaccgt ctcgagc 357

<210> 493
<211> 90
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 493
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccgtcagt 90

<210> 494
<211> 15
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 494
agcaatgcaa taagc 15

<210> 495
<211> 42

<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 495
tgggtccgtc aggctccagg gaaggggctg gagtgggtcg ca 42

<210> 496
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 496
gtcatctatg ttgttggtgc cactgactac gcgagcagtg cgaaaggc 48

<210> 497
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 497
cgattcacca tctccagaga caattccaag aacaccctgt atcttcaaat gaacagcctg 60

agagctgagg acactgctgt gtattactgt gctaga 96

<210> 498
<211> 33
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 498
gtttatgatt ctggctggaa tcactttaac ttg 33

<210> 499
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 499
tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc 33

<210> 500
<211> 990

<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 500
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 990

<210> 501
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 501

Asp Tyr Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Val Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Tyr Ser Val Ser Asn
85 90 95

Val Asp Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val 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> 502
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 502

Asp Tyr Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Val Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Tyr Ser Val Ser Asn
85 90 95

Val Asp Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

<210> 503
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 503

Asp Tyr Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 504
<211> 11
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 504

Gln Val Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ser
1 5 10

<210> 505
<211> 15
<212> PRT

<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 505

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 506
<211> 7
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 506

Arg Ala Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 507
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 507

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 508
<211> 12
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 508

Gln Gln Ala Tyr Ser Val Ser Asn Val Asp Asn Ala
1 5 10

<210> 509
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 509

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
1 5 10

<210> 510
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 510

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 511
<211> 651
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 511
gactatcaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc aggtcagtca gagcattagt agttggttat cctggtatca gcagaaacca 120

ggaaaagccc ctaagctcct gatctatagg gcatccactc tggcatctgg agtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tggaacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgattttg caacttatta ctgccaacag gcttatagtg ttagtaatgt tgataatgct 300

ttcggcggag gaaccaaggt ggaaatcaaa cgtacggtgg ctgcaccatc tgtcttcatc 360

ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat 420

aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt 480

aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 540

accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc 600

catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtg t 651

<210> 512
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 512
gactatcaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc aggtcagtca gagcattagt agttggttat cctggtatca gcagaaacca 120

ggaaaagccc ctaagctcct gatctatagg gcatccactc tggcatctgg agtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tggaacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgattttg caacttatta ctgccaacag gcttatagtg ttagtaatgt tgataatgct 300

ttcggcggag gaaccaaggt ggaaatcaaa cgt 333

<210> 513
<211> 69
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 513
gactatcaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgc 69

<210> 514
<211> 33
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 514

caggtcagtc agagcattag tagttggtta tcc 33

<210> 515
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 515
tggtatcagc agaaaccagg aaaagcccct aagctcctga tctat 45

<210> 516
<211> 21
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 516
agggcatcca ctctggcatc t 21

<210> 517
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 517
ggagtcccat caaggttcag cggcagtgga tctggaacag aattcactct caccatcagc 60

agcctgcagc ctgatgattt tgcaacttat tactgc 96

<210> 518
<211> 36
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 518
caacaggctt atagtgttag taatgttgat aatgct 36

<210> 519
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 519
ttcggcggag gaaccaaggt ggaaatcaaa cgt 33

<210> 520
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 520
acggtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60

actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120

aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180

aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240

cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300

ttcaacaggg gagagtgt 318

<210> 521
<211> 446
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 521

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asn Tyr Ala
20 25 30

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

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

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile Thr
65 70 75 80

Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Trp Asp
85 90 95

Ala Glu Asn Asn Glu Ile Leu Asn Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

```
Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
    130                 135                 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145                 150                 155                 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
                165                 170                 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
            180                 185                 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
        195                 200                 205

Lys Val Asp Lys Arg Val 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 Ala 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> 522
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 522

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asn Tyr Ala
20 25 30

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

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

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile Thr
65 70 75 80

Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Trp Asp
85 90 95

Ala Glu Asn Asn Glu Ile Leu Asn Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 523
<211> 29
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 523

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser
20 25

<210> 524
<211> 5
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 524

Asn Tyr Ala Met Thr
1 5

<210> 525
<211> 14
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 525

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 526
<211> 16
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 526

Val Ile Ser Phe Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Asn Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 527
<211> 30

<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 527

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile Thr
1 5 10 15

Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 528
<211> 11
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 528

Trp Asp Ala Glu Asn Asn Glu Ile Leu Asn Leu
1 5 10

<210> 529
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 529

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 530
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 530

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 531
<211> 1338
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 531
cagtcggtgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg gacacccct gacactcacc 60

tgcacagtct ctggattctc cctcagtaac tacgcaatga cctgggtccg ccaggctcca 120

gggaaggggc tggaatggat cggagtcatt agttttggtg gtaacacata ctacgcgaac 180

tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa acctcgacca cggtggatct gaaaatcacc 240

agtccgacaa ccgaggacac ggccacctat ttctgtgcca gatgggatgc tgaaaacaat 300

gagattctta acttgtgggg ccaagggacc ctcgtcaccg tctcgagcgc ctccaccaag 360

ggcccatcgg tcttcccccct ggcaccctcc tccaagagca cctctggggg cacagcggcc 420

ctgggctgcc tggtcaagga ctacttcccc gaaccggtga cggtgtcgtg gaactcaggc 480

gccctgacca gcggcgtgca caccttcccg gctgtcctac agtcctcagg actctactcc 540

ctcagcagcg tggtgaccgt gccctccagc agcttgggca cccagaccta catctgcaac 600

gtgaatcaca agcccagcaa caccaaggtg gacaagagag ttgagcccaa atcttgtgac 660

aaaactcaca catgcccacc gtgcccagca cctgaactcc tgggggggacc gtcagtcttc 720

ctcttccccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccccctga ggtcacatgc 780

gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc 840

gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagccg cgggaggagc agtacgccag cacgtaccgt 900

gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc 960

aaggtctcca acaaagccct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg 1020

cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg cccccatccc gggaggagat gaccaagaac 1080

caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1140

gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac 1200

ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 1260

gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1320

tccctgtctc cgggtaaa 1338

<210> 532
<211> 348
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 532
cagtcggtgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcacagtct ctggattctc cctcagtaac tacgcaatga cctgggtccg ccaggctcca 120

gggaaggggc tggaatggat cggagtcatt agttttggtg gtaacacata ctacgcgaac 180

tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa acctcgacca cggtggatct gaaaatcacc 240

agtccgacaa ccgaggacac ggccacctat ttctgtgcca gatgggatgc tgaaaacaat 300

gagattctta acttgtgggg ccaagggacc ctcgtcaccg tctcgagc 348

<210> 533
<211> 87
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 533
cagtcggtgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcacagtct ctggattctc cctcagt 87

<210> 534
<211> 15
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 534
aactacgcaa tgacc 15

<210> 535
<211> 42
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 535

tgggtccgcc aggctccagg gaaggggctg gaatggatcg ga 42

<210> 536
<211> 48
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 536
gtcattagtt ttggtggtaa cacatactac gcgaactggg cgaaaggc 48

<210> 537
<211> 90
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 537
cgattcacca tctccaaaac ctcgaccacg gtggatctga aaatcaccag tccgacaacc 60

gaggacacgg ccacctattt ctgtgccaga 90

<210> 538
<211> 33
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 538
tgggatgctg aaaacaatga gattcttaac ttg 33

<210> 539
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 539
tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc 33

<210> 540
<211> 990
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 540
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 990

<210> 541
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 541

Ala Tyr Asp Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Val Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Glu Ser Ile Glu Ser Tyr
20 25 30

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

Tyr Arg Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Glu Cys
65 70 75 80

Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asp Ala Trp Ser Asn

85 90 95

Val Asp Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val 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> 542
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 542

Ala Tyr Asp Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Val Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Glu Ser Ile Glu Ser Tyr
20 25 30

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

Tyr Arg Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Glu Cys
65 70 75 80

Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asp Ala Trp Ser Asn
85 90 95

Val Asp Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg
100 105 110

<210> 543
<211> 23
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 543

Ala Tyr Asp Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Val Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys
20

<210> 544
<211> 11
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 544

Gln Ala Ser Glu Ser Ile Glu Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 545
<211> 15
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 545

Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 546
<211> 7
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 546

Arg Ala Ser Thr Leu Ala Ser

1 5

<210> 547
<211> 32
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 547

Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr
1 5 10 15

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

<210> 548
<211> 12
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 548

Gln Gln Gly Asp Ala Trp Ser Asn Val Asp Asn Val
1 5 10

<210> 549
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 549

Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg
1 5 10

<210> 550
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 550

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 551
<211> 651
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 551
gcctatgata tgacccagac tccagcctct gtggaggtag ctgtgggagg cacagtcacc 60

atcaagtgcc aggccagtga gagcattgaa agctatttag cctggtatca gcagaaatca 120

gggcagcctc ccaagctcct gatctacagg gcttccactc tggcatctgg ggtctcatcg 180

cggttcaaag gcagtggatc tgggacacag ttcactctca ccatcagcgg cgtggaatgt 240

gccgatgctg ccacttacta ctgtcaacag ggtgatgctt ggagtaatgt tgataatgtt 300

ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgtacggtag cggccccatc tgtcttcatc 360

ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat 420

aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt 480

aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 540

accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc 600

catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtg t 651

<210> 552
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 552
gcctatgata tgacccagac tccagcctct gtggaggtag ctgtgggagg cacagtcacc 60

atcaagtgcc aggccagtga gagcattgaa agctatttag cctggtatca gcagaaatca 120

gggcagcctc ccaagctcct gatctacagg gcttccactc tggcatctgg ggtctcatcg 180

cggttcaaag gcagtggatc tgggacacag ttcactctca ccatcagcgg cgtggaatgt 240

gccgatgctg ccacttacta ctgtcaacag ggtgatgctt ggagtaatgt tgataatgtt 300

ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgt 333

<210> 553
<211> 69
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 553
gcctatgata tgacccagac tccagcctct gtggaggtag ctgtgggagg cacagtcacc 60

atcaagtgc 69

<210> 554
<211> 33
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 554
caggccagtg agagcattga aagctattta gcc 33

<210> 555
<211> 45
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 555
tggtatcagc agaaatcagg gcagcctccc aagctcctga tctac 45

<210> 556
<211> 21
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 556
agggcttcca ctctggcatc t 21

<210> 557
<211> 96
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 557
ggggtctcat cgcggttcaa aggcagtgga tctgggacac agttcactct caccatcagc 60

ggcgtggaat gtgccgatgc tgccacttac tactgt 96

<210> 558
<211> 36
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 558
caacagggtg atgcttggag taatgttgat aatgtt 36

<210> 559
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 559
ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgt 33

<210> 560
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 560
acggtagcgg ccccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60

actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120

aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180

aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240

cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300

ttcaacaggg gagagtgt 318

<210> 561
<211> 446
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 561

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asn Tyr Ala
            20                  25                  30

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

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

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile Thr
65                  70                  75                  80

Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Trp Asp
                85                  90                  95

Ala Glu Asn Asn Glu Ile Leu Asn Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
    130                 135                 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145                 150                 155                 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
                165                 170                 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
            180                 185                 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
        195                 200                 205

Lys Val Asp Lys Arg Val 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 Ala 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> 562
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 562

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asn Tyr Ala
20 25 30

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

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

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile Thr
65 70 75 80

Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Trp Asp
85 90 95

Ala Glu Asn Asn Glu Ile Leu Asn Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 563
<211> 29
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 563

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser
20 25

<210> 564
<211> 5
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 564

Asn Tyr Ala Met Thr
1 5

<210> 565
<211> 14
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 565

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 566
<211> 16
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 566

Val Ile Ser Phe Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Asn Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 567
<211> 30
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 567

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile Thr
1 5 10 15

Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 568
<211> 11
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 568

Trp Asp Ala Glu Asn Asn Glu Ile Leu Asn Leu
1 5 10

<210> 569
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 569

Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 570
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 570

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 571
<211> 1338
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 571

```
cagtcggtgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc     60

tgcacagtct ctggattctc cctcagtaac tacgcaatga cctgggtccg ccaggctcca    120

gggaaggggc tggaatggat cggagtcatt agttttggtg gtaacacata ctacgcgaac    180

tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa acctcgacca cggtggatct gaaaatcacc    240
```

agtccgacaa ccgaggacac ggccacctat ttctgtgcca gatgggatgc tgaaaacaat 300

gagattctta acttgtgggg cccagggacc ctcgtcaccg tctcgagcgc ctccaccaag 360

ggcccatcgg tcttcccccc ggcaccctcc tccaagagca cctctggggg cacagcggcc 420

ctgggctgcc tggtcaagga ctacttcccc gaaccggtga cggtgtcgtg gaactcaggc 480

gccctgacca gcggcgtgca caccttcccg gctgtcctac agtcctcagg actctactcc 540

ctcagcagcg tggtgaccgt gccctccagc agcttgggca cccagaccta catctgcaac 600

gtgaatcaca agcccagcaa caccaaggtg gacaagagag ttgagcccaa atcttgtgac 660

aaaactcaca catgcccacc gtgcccagca cctgaactcc tgggggggacc gtcagtcttc 720

ctcttccccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc 780

gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc 840

gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagccg cgggaggagc agtacgccag cacgtaccgt 900

gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc 960

aaggtctcca acaaagccct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg 1020

cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg cccccatccc gggaggagat gaccaagaac 1080

caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1140

gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac 1200

ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 1260

gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1320

tccctgtctc cgggtaaa 1338

<210> 572
<211> 348
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 572
cagtcggtgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcacagtct ctggattctc cctcagtaac tacgcaatga cctgggtccg ccaggctcca 120

gggaaggggc tggaatggat cggagtcatt agttttggtg gtaacacata ctacgcgaac 180

tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa acctcgacca cggtggatct gaaaatcacc 240

agtccgacaa ccgaggacac ggccacctat ttctgtgcca gatgggatgc tgaaaacaat 300

gagattctta acttgtgggg cccagggacc ctcgtcaccg tctcgagc 348

<210> 573
<211> 87
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 573
cagtcggtgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcacagtct ctggattctc cctcagt 87

<210> 574
<211> 15
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 574
aactacgcaa tgacc 15

<210> 575
<211> 42
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 575
tgggtccgcc aggctccagg gaaggggctg gaatggatcg ga 42

<210> 576
<211> 48
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 576
gtcattagtt ttggtggtaa cacatactac gcgaactggg cgaaaggc 48

<210> 577
<211> 90
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 577
cgattcacca tctccaaaac ctcgaccacg gtggatctga aaatcaccag tccgacaacc 60

gaggacacgg ccacctattt ctgtgccaga 90

<210> 578
<211> 33
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 578
tgggatgctg aaaacaatga gattcttaac ttg 33

<210> 579
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 579
tggggcccag ggaccctcgt caccgtctcg agc 33

<210> 580
<211> 990
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 580
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 990

<210> 581
<211> 217

<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 581

Ala Tyr Asp Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Val Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Glu Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Tyr Arg Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Glu Cys
65 70 75 80

Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asp Ala Trp Ser Asn
85 90 95

Val Asp Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val 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> 582
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 582

Ala Tyr Asp Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Val Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Glu Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Tyr Arg Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Glu Cys
65 70 75 80

Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asp Ala Trp Ser Asn
85 90 95

Val Asp Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg
100 105 110

<210> 583
<211> 23
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 583

Ala Tyr Asp Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Val Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys
20

<210> 584

<211> 11
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 584

Gln Ala Ser Glu Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 585
<211> 15
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 585

Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 586
<211> 7
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 586

Arg Ala Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 587
<211> 32
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 587

Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr
1 5 10 15

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

<210> 588
<211> 12
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 588

Gln Gln Gly Asp Ala Trp Ser Asn Val Asp Asn Val
1 5 10

<210> 589

<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 589

Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg
1 5 10

<210> 590
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 590

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 591
<211> 651
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 591
gcctatgata tgacccagac tccagcctct gtggaggtag ctgtgggagg cacagtcacc 60

atcaagtgcc aggccagtga gagcattagt agctacttag cctggtatca gcagaaatca 120

gggcagcctc ccaagctcct gatctacagg gcttccactc tggcatctgg ggtctcatcg 180

cggttcaaag gcagtggatc tgggacacag ttcactctca ccatcagcgg cgtggagtgt 240

gccgatgctg ccacttacta ctgtcaacag ggtgatgctt ggagtaatgt tgataatgtt 300

ttcggcggag gaccgaggt ggtggtcaaa cgtacggtag cggccccatc tgtcttcatc 360

ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat 420

aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt 480

aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 540

accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc 600

catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtg t 651

<210> 592
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 592
gcctatgata tgacccagac tccagcctct gtggaggtag ctgtgggagg cacagtcacc 60

atcaagtgcc aggccagtga gagcattagt agctacttag cctggtatca gcagaaatca 120

gggcagcctc ccaagctcct gatctacagg gcttccactc tggcatctgg ggtctcatcg 180

cggttcaaag gcagtggatc tgggacacag ttcactctca ccatcagcgg cgtggagtgt 240

gccgatgctg ccacttacta ctgtcaacag ggtgatgctt ggagtaatgt tgataatgtt 300

ttcggcggag gaccgaggt ggtggtcaaa cgt 333

<210> 593
<211> 69
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 593
gcctatgata tgacccagac tccagcctct gtggaggtag ctgtgggagg cacagtcacc 60

atcaagtgc 69

<210> 594
<211> 33

<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 594
caggccagtg agagcattag tagctactta gcc 33

<210> 595
<211> 45
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 595
tggtatcagc agaaatcagg gcagcctccc aagctcctga tctac 45

<210> 596
<211> 21
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 596
agggcttcca ctctggcatc t 21

<210> 597
<211> 96
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 597
ggggtctcat cgcggttcaa aggcagtgga tctgggacac agttcactct caccatcagc 60

ggcgtggagt gtgccgatgc tgccacttac tactgt 96

<210> 598
<211> 36
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 598
caacagggtg atgcttggag taatgttgat aatgtt 36

<210> 599
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 599
ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgt 33

<210> 600
<211> 318

<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 600
acggtagcgg ccccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60

actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120

aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180

aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240

cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300

ttcaacaggg gagagtgt 318

<210> 601
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 601

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

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

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

Met Ile Gly Val Asn Gly Arg Ala Trp Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly
50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Pro Thr Val Asp Leu Lys Ile Thr
65 70 75 80

Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Leu Ile
85 90 95

Asp Glu Arg Ser Thr Tyr Ser Tyr Val Phe Asp Leu Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 602
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 602

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

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

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

Met Ile Gly Val Asn Gly Arg Ala Trp Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly
50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Pro Thr Val Asp Leu Lys Ile Thr
65 70 75 80

Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Leu Ile
85 90 95

Asp Glu Arg Ser Thr Tyr Ser Tyr Val Phe Asp Leu Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 603
<211> 29
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 603

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser
20 25

<210> 604
<211> 5
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 604

Asn Tyr Ala Met Gly
1 5

<210> 605
<211> 14
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 605

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Ile Gly
1 5 10

<210> 606
<211> 16
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 606

Met Ile Gly Val Asn Gly Arg Ala Trp Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 607

<211> 30
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 607

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Pro Thr Val Asp Leu Lys Ile Thr
1 5 10 15

Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 608
<211> 14
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 608

Leu Ile Asp Glu Arg Ser Thr Tyr Ser Tyr Val Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 609
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 609

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 610
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 610

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
```

275 280 285

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

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

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

<210> 611
<211> 1347
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 611
cagtcggtgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcacagtct ctggaatcga cctcagtaat tatgcaatgg gctgggtccg ccaggctcca 120

gggaaggggc tggaatacat cggaatgatt ggtgttaatg gtagggcatg gtacgcgact 180

tgggcgaaag gccgattcac catctccaag acctcgccca cggtggatct gaaaatcacc 240

agtccgacaa ccgaggacac ggccacctat ttctgtgcca gattgattga cgagcgttca 300

acttatagtt atgttttga cttgtggggc caaggcaccc tggtcaccgt ctcgagcgcc 360

tccaccaagg gcccatcggt cttccccctg gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc 420

acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg 480

aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac accttcccgg ctgtcctaca gtcctcagga 540

ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg ccctccagca gcttgggcac ccagacctac 600

atctgcaacg tgaatcacaa gcccagcaac accaaggtgg acaagagagt tgagcccaaa 660

tcttgtgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 720

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 780

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 840

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacgccagc 900

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 960

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 1020

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 1080

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 1140

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 1200

gactccgacg gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 1260

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 1320

aagagcctct ccctgtctcc gggtaaa 1347

<210> 612
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 612
cagtcggtgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcacagtct ctggaatcga cctcagtaat tatgcaatgg gctgggtccg ccaggctcca 120

gggaaggggc tggaatacat cggaatgatt ggtgttaatg gtagggcatg gtacgcgact 180

tgggcgaaag gccgattcac catctccaag acctcgccca cggtggatct gaaaatcacc 240

agtccgacaa ccgaggacac ggccacctat ttctgtgcca gattgattga cgagcgttca 300

acttatagtt atgttttga cttgtggggc caaggcaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 613
<211> 87
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 613
cagtcggtgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcacagtct ctggaatcga cctcagt 87

<210> 614
<211> 15
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 614
aattatgcaa tgggc 15

<210> 615
<211> 42
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 615
tgggtccgcc aggctccagg gaaggggctg gaatacatcg ga 42

<210> 616
<211> 48
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 616
atgattggtg ttaatggtag ggcatggtac gcgacttggg cgaaaggc 48

<210> 617
<211> 90
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 617
cgattcacca tctccaagac ctcgcccacg gtggatctga aaatcaccag tccgacaacc 60

gaggacacgg ccacctattt ctgtgccaga 90

<210> 618
<211> 42
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 618
ttgattgacg agcgttcaac ttatagttat gtttttgact tg 42

<210> 619
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 619
tggggccaag gcaccctggt caccgtctcg agc 33

<210> 620
<211> 990
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 620
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 990

<210> 621
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 621

Gln Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Gly Ser Gln Ser Leu Tyr Asn Asn Asn
20 25 30

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

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln
65 70 75 80

Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gly Glu Phe Ser Cys Gly
85 90 95

Asp Val Asp Cys Ile Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val 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> 622
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 622

Gln Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Gly Ser Gln Ser Leu Tyr Asn Asn Asn
20 25 30

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

Ile Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln
65 70 75 80

Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gly Glu Phe Ser Cys Gly
85 90 95

Asp Val Asp Cys Ile Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

Arg

<210> 623
<211> 22
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 623

Gln Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Asn Cys
20

<210> 624
<211> 13
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 624

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

<210> 625
<211> 15
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 625

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 626
<211> 7
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 626

Asp Ala Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 627
<211> 32
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 627

Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr
1 5 10 15

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

<210> 628
<211> 13
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 628

Gln Gly Glu Phe Ser Cys Gly Asp Val Asp Cys Ile Ala
1 5 10

<210> 629
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 629

Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg
1 5 10

<210> 630
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 630

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 631
<211> 657
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 631
caagtgctga cccagactcc atcccctgtg tctgcagctg tgggaggcac agtcaccatc 60

aactgccagg gcagtcagag tctttataat aacaacgcct tttcctggta tcagcagaaa 120

ccagggcagc ctcccaagct cctgatctat gatgcttcca ctctggcgtc tggggtccca 180

tcgcggttca aaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag tggcgtgcag 240

tgtgcagatg ctgccactta ctactgtcaa ggcgaattta gttgtggtga tgttgattgt 300

attgctttcg gcggagggac cgaggtggtg gtcaaacgta cggtagcggc cccatctgtc 360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 600

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgt 657

<210> 632

<211> 339
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 632
caagtgctga cccagactcc atcccctgtg tctgcagctg tgggaggcac agtcaccatc 60

aactgccagg gcagtcagag tctttataat aacaacgcct tttcctggta tcagcagaaa 120

ccagggcagc ctcccaagct cctgatctat gatgcttcca ctctggcgtc tggggtccca 180

tcgcggttca aaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag tggcgtgcag 240

tgtgcagatg ctgccactta ctactgtcaa ggcgaattta gttgtggtga tgttgattgt 300

attgctttcg gcggagggac cgaggtggtg gtcaaacgt 339

<210> 633
<211> 66
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 633
caagtgctga cccagactcc atcccctgtg tctgcagctg tgggaggcac agtcaccatc 60

aactgc 66

<210> 634
<211> 39
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 634
cagggcagtc agagtcttta taataacaac gcctttcc 39

<210> 635
<211> 45
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 635
tggtatcagc agaaaccagg gcagcctccc aagctcctga tctat 45

<210> 636
<211> 21
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 636
gatgcttcca ctctggcgtc t 21

<210> 637
<211> 96
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 637
ggggtcccat cgcggttcaa aggcagtgga tctgggacac agttcactct caccatcagt 60

ggcgtgcagt gtgcagatgc tgccacttac tactgt 96

<210> 638
<211> 39
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 638
caaggcgaat ttagttgtgg tgatgttgat tgtattgct 39

<210> 639
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 639
ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgt 33

<210> 640
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 640
acggtagcgg ccccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60

actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120

aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180

aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240

cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300

ttcaacaggg gagagtgt 318

<210> 641
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 641

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

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

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

Met Ile Asp Val Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Trp Ala Lys Gly
    50                  55                  60

Arg Leu Thr Ile Ser Lys Thr Pro Thr Thr Val Asp Leu Glu Ile Thr
65                  70                  75                  80

Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Leu Ile
                85                  90                  95

Asp Glu Arg Ser Thr Tyr Ser Tyr Ala Phe Asp Leu Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220
```

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 642
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 642

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

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

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

Met Ile Asp Val Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Trp Ala Lys Gly
50 55 60

Arg Leu Thr Ile Ser Lys Thr Pro Thr Thr Val Asp Leu Glu Ile Thr
65 70 75 80

Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Leu Ile
85 90 95

Asp Glu Arg Ser Thr Tyr Ser Tyr Ala Phe Asp Leu Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 643
<211> 29
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 643

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser
20 25

<210> 644
<211> 5
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 644

Ser Tyr Ala Met Gly
1 5

<210> 645
<211> 14
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 645

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Ile Gly
1 5 10

<210> 646
<211> 16
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 646

Met Ile Asp Val Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 647
<211> 30
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 647

Arg Leu Thr Ile Ser Lys Thr Pro Thr Thr Val Asp Leu Glu Ile Thr
1 5 10 15

Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 648
<211> 14
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 648

Leu Ile Asp Glu Arg Ser Thr Tyr Ser Tyr Ala Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 649
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 649

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 650
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 650

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 651
<211> 1347
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 651

cagtcggtgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcccgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcacagtct ctggaatcga cctcagtagc tatgcaatgg gctgggtccg ccaggctcca 120

gggaaggggc tggaatacat cggaatgatt gatgttagtg gtagcacgta ctacgcggac 180

tgggcgaaag gccgactcac catctccaaa accccgacca cggtggatct ggaaatcacc 240

agtccgacaa ccgaggacac ggccacctat ttctgtgcca gattgattga cgagcgttca 300

acttatagtt atgcttttga cttgtggggc caaggcaccc tcgtcaccgt ctcgagcgcc 360

tccaccaagg gcccatcggt cttccccctg gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc 420

acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg 480

aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac accttcccgg ctgtcctaca gtcctcagga 540

ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg ccctccagca gcttgggcac ccagacctac 600

atctgcaacg tgaatcacaa gcccagcaac accaaggtgg acaagagagt tgagcccaaa 660

tcttgtgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 720

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 780

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 840

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacgccagc 900

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 960

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 1020

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 1080

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 1140

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 1200

gactccgacg gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 1260

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 1320

aagagcctct ccctgtctcc gggtaaa 1347

<210> 652
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 652
cagtcggtgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcccgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcacagtct ctggaatcga cctcagtagc tatgcaatgg gctgggtccg ccaggctcca 120

gggaaggggc tggaatacat cggaatgatt gatgttagtg gtagcacgta ctacgcggac 180

tgggcgaaag gccgactcac catctccaaa accccgacca cggtggatct ggaaatcacc 240

agtccgacaa ccgaggacac ggccacctat ttctgtgcca gattgattga cgagcgttca 300

acttatagtt atgcttttga cttgtggggc caaggcaccc tcgtcaccgt ctcgagc 357

<210> 653
<211> 87
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 653
cagtcggtgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcccgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcacagtct ctggaatcga cctcagt 87

<210> 654
<211> 15
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 654
agctatgcaa tgggc 15

<210> 655
<211> 42
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 655
tgggtccgcc aggctccagg gaaggggctg gaatacatcg ga 42

<210> 656
<211> 48
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 656
atgattgatg ttagtggtag cacgtactac gcggactggg cgaaaggc 48

<210> 657
<211> 90
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 657
cgactcacca tctccaaaac cccgaccacg gtggatctgg aaatcaccag tccgacaacc 60

gaggacacgg ccacctattt ctgtgccaga 90

<210> 658
<211> 42
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 658
ttgattgacg agcgttcaac ttatagttat gcttttgact tg 42

<210> 659
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 659
tggggccaag gcaccctcgt caccgtctcg agc 33

<210> 660
<211> 990
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 660
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 990

<210> 661
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 661

Gln Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Phe Tyr Asn Asn Gly
20 25 30

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

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln
65 70 75 80

Cys Gly Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gly Glu Phe Ser Cys Gly
85 90 95

Ser Ala Asp Cys Val Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val 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> 662
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 662

Gln Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Phe Tyr Asn Asn Gly
20 25 30

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

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln
65 70 75 80

Cys Gly Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gly Glu Phe Ser Cys Gly
85 90 95

Ser Ala Asp Cys Val Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

Arg

<210> 663
<211> 22
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 663

Gln Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Asn Cys
20

<210> 664
<211> 13
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 664

Gln Ala Ser Gln Ser Phe Tyr Asn Asn Gly Ala Phe Ser
1 5 10

<210> 665
<211> 15
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 665

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 666
<211> 7
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 666

Asp Ala Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 667
<211> 32
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 667

Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr
1 5 10 15

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

<210> 668
<211> 13
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 668

Gln Gly Glu Phe Ser Cys Gly Ser Ala Asp Cys Val Ala
1 5 10

<210> 669
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 669

Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg
1 5 10

<210> 670
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 670

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 671
<211> 657
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 671
caagtgctga cccagactcc atcccctgtg tctgcagctg tgggaggcac agtcaccatc 60

aactgccagg ccagtcagag tttttataat aacggcgcct tttcctggta tcagcagaaa 120

ccagggcagc ctcccaagct cctgatctac gatgcatcca ctctggcatc tggggtccca 180

tcgcggttca aaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cggcgtacag 240

tgtggagatg ctgccactta ctactgtcaa ggcgaattta gttgtggtag tgctgattgt 300

gttgctttcg gcggagggac cgaggtggtg gtcaaacgta cggtagcggc cccatctgtc 360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 600

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgt 657

<210> 672
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 672
caagtgctga cccagactcc atcccctgtg tctgcagctg tgggaggcac agtcaccatc 60

aactgccagg ccagtcagag tttttataat aacggcgcct tttcctggta tcagcagaaa 120

ccagggcagc ctcccaagct cctgatctac gatgcatcca ctctggcatc tggggtccca 180

tcgcggttca aaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cggcgtacag 240

tgtggagatg ctgccactta ctactgtcaa ggcgaattta gttgtggtag tgctgattgt 300

gttgctttcg gcggagggac cgaggtggtg gtcaaacgt 339

<210> 673

<211> 66
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 673
caagtgctga cccagactcc atcccctgtg tctgcagctg tgggaggcac agtcaccatc 60

aactgc 66

<210> 674
<211> 39
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 674
caggccagtc agagttttta taataacggc gcctttcc 39

<210> 675
<211> 45
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 675
tggtatcagc agaaaccagg gcagcctccc aagctcctga tctac 45

<210> 676
<211> 21
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 676
gatgcatcca ctctggcatc t 21

<210> 677
<211> 96
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 677
ggggtcccat cgcggttcaa aggcagtgga tctgggacac agttcactct caccatcagc 60

ggcgtacagt gtggagatgc tgccacttac tactgt 96

<210> 678
<211> 39
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 678
caaggcgaat ttagttgtgg tagtgctgat tgtgttgct 39

<210> 679
<211> 33

<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 679
ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgt 33

<210> 680
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 680
acggtagcgg ccccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60

actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120

aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180

aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240

cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300

ttcaacaggg gagagtgt 318

<210> 681
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 681

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Asp
20 25 30

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

Ile Ile Tyr Ala Gly Ser Ala Ser Thr Trp Phe Ala Ser Trp Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met

65 70 75 80

Thr Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Val
85 90 95

Gly Tyr Ser Gly Tyr Gly Tyr Asp Asp Asn Leu Asp Met 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 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 Arg 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 Ser 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 Ala 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 Ile 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> 682
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 682

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Asp
20 25 30

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

Ile Ile Tyr Ala Gly Ser Ala Ser Thr Trp Phe Ala Ser Trp Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met
65 70 75 80

Thr Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Val
85 90 95

Gly Tyr Ser Gly Tyr Gly Tyr Asp Asp Asn Leu Asp Met Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 683
<211> 29
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 683

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser
20 25

<210> 684
<211> 5
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 684

Ser Tyr Asp Met Ser
1 5

<210> 685
<211> 14
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 685

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 686
<211> 17
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 686

Ile Ile Tyr Ala Gly Ser Ala Ser Thr Trp Phe Ala Ser Trp Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 687
<211> 30
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 687

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met Thr
1 5 10 15

Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 688
<211> 14
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 688

Val Gly Tyr Ser Gly Tyr Gly Tyr Asp Asp Asn Leu Asp Met
1 5 10

<210> 689
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 689

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 690
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 690

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220

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

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

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

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

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

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

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

<210> 691
<211> 1350
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 691
cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcacagcct ctggattctc cctcagcagc tacgacatga gctgggtccg ccaggctcca 120

gggaaggggc tggaatggat cggaatcatt tatgctggta gtgctagcac atggttcgcg 180

agctgggtga aaggccgatt caccatctcc aaaacctcga ccacggtgga tctgaaaatg 240

accagtctga caaccgagga cacggccacc tatttctgtg ccagagtggg ttatagtggt 300

tatggttatg atgataattt ggacatgtgg ggccaaggca ccctcgtcac cgtctcgagc 360

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 420

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 480

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 540

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 600

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 660

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 720

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccct 780

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 840

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 900

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 960

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1020

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 1080

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 1140

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 1200

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1260

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 1320

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 1350

<210> 692
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 692
cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcacagcct ctggattctc cctcagcagc tacgacatga gctgggtccg ccaggctcca 120

gggaaggggc tggaatggat cggaatcatt tatgctggta gtgctagcac atggttcgcg 180

agctgggtga aaggccgatt caccatctcc aaaacctcga ccacggtgga tctgaaaatg 240

accagtctga caaccgagga cacggccacc tatttctgtg ccagagtggg ttatagtggt 300

tatggttatg atgataattt ggacatgtgg ggccaaggca ccctcgtcac cgtctcgagc 360

<210> 693
<211> 87
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 693
cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcacagcct ctggattctc cctcagc 87

<210> 694
<211> 15
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 694
agctacgaca tgagc 15

<210> 695
<211> 42
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 695
tgggtccgcc aggctccagg gaaggggctg gaatggatcg ga 42

<210> 696
<211> 51
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 696
atcatttatg ctggtagtgc tagcacatgg ttcgcgagct gggtgaaagg c 51

<210> 697
<211> 90
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 697
cgattcacca tctccaaaac ctcgaccacg gtggatctga aaatgaccag tctgacaacc 60

gaggacacgg ccacctattt ctgtgccaga 90

<210> 698
<211> 42
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 698
gtgggttata gtggttatgg ttatgatgat aatttggaca tg 42

<210> 699
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 699
tggggccaag gcaccctcgt caccgtctcg agc 33

<210> 700
<211> 990
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 700
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 990

<210> 701
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 701

Ala Tyr Asp Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Val Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Ala
20 25 30

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

Tyr Asp Ala Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Ala Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Glu Cys
65 70 75 80

Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Gly Tyr Ser Ser Ser Asn
85 90 95

Val Asp Asn Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val 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> 702
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 702

Ala Tyr Asp Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Val Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Ala
20 25 30

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

Tyr Asp Ala Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Ala Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Glu Cys
65 70 75 80

Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Gly Tyr Ser Ser Ser Asn
85 90 95

Val Asp Asn Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg
100 105 110

<210> 703
<211> 23
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 703

Ala Tyr Asp Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Val Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys
20

<210> 704
<211> 11
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 704

Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 705
<211> 15

<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 705

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Arg Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 706
<211> 7
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 706

Asp Ala Ser Lys Leu Ala Ser
1 5

<210> 707
<211> 32
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 707

Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Ala Gln Phe Thr
1 5 10 15

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

<210> 708
<211> 12
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 708

His Gln Gly Tyr Ser Ser Ser Asn Val Asp Asn Thr
1 5 10

<210> 709
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 709

Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg
1 5 10

<210> 710
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 710

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 711
<211> 651
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 711
gcctatgata tgacccagac tccagcctct gtggaggtag ctgtgggagg cacagtcacc 60

atcaagtgcc aggccagtca gagcattagc actgcattag cctggtatca gcagaaacca 120

gggcagcgtc ccaagctcct gatctacgat gcatcgaaac tggcatctgg ggtctcatcg 180

cggttcaaag gcagtggatc tggggcacag ttcactctca ccatcagcgg cgtggagtgt 240

gccgatgctg ccacttacta ctgtcaccag ggttatagta gtagtaatgt tgataatact 300

ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgtacggtag cggccccatc tgtcttcatc 360

ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat 420

aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt 480

aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 540

accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc 600

catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtg t 651

<210> 712
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 712
gcctatgata tgacccagac tccagcctct gtggaggtag ctgtgggagg cacagtcacc 60

atcaagtgcc aggccagtca gagcattagc actgcattag cctggtatca gcagaaacca 120

gggcagcgtc ccaagctcct gatctacgat gcatcgaaac tggcatctgg ggtctcatcg 180

cggttcaaag gcagtggatc tggggcacag ttcactctca ccatcagcgg cgtggagtgt 240

gccgatgctg ccacttacta ctgtcaccag ggttatagta gtagtaatgt tgataatact 300

ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgt 333

<210> 713
<211> 69
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 713
gcctatgata tgacccagac tccagcctct gtggaggtag ctgtgggagg cacagtcacc 60

atcaagtgc 69

<210> 714
<211> 33
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 714
caggccagtc agagcattag cactgcatta gcc 33

<210> 715
<211> 45
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 715
tggtatcagc agaaaccagg gcagcgtccc aagctcctga tctac 45

<210> 716
<211> 21
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 716
gatgcatcga aactggcatc t 21

<210> 717
<211> 96
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 717
ggggtctcat cgcggttcaa aggcagtgga tctggggcac agttcactct caccatcagc 60

ggcgtggagt gtgccgatgc tgccacttac tactgt 96

<210> 718
<211> 36
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 718
caccagggtt atagtagtag taatgttgat aatact 36

<210> 719
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 719
ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgt 33

<210> 720
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 720
acggtagcgg ccccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60

actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120

aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180

aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240

cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300

ttcaacaggg gagagtgt 318

<210> 721
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 721

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asn Tyr Trp
20 25 30

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

Thr Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met Thr
65 70 75 80

Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Phe Cys Ala Thr Val Asn
85 90 95

Tyr Pro Asp Tyr Ser Thr Gly Ala Phe Asn Ile Trp Gly Pro Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln

165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val 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 Ala 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> 722
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 722

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asn Tyr Trp
20 25 30

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

Thr Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met Thr
65 70 75 80

Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Phe Cys Ala Thr Val Asn
85 90 95

Tyr Pro Asp Tyr Ser Thr Gly Ala Phe Asn Ile Trp Gly Pro Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 723
<211> 29
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 723

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser
20 25

<210> 724
<211> 5
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 724

Asn Tyr Trp Met Gly
1 5

<210> 725
<211> 14
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 725

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 726
<211> 16
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 726

Thr Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 727
<211> 30
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 727

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met Thr
1 5 10 15

Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Phe Cys Ala Thr
20 25 30

<210> 728
<211> 13

<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 728

Val Asn Tyr Pro Asp Tyr Ser Thr Gly Ala Phe Asn Ile
1 5 10

<210> 729
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 729

Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 730
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 730

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 731

<211> 1344
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 731
cagtcggtgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg gacacccct gacactcacc 60

tgcacagcct ctggattctc cctcagtaat tattggatgg gctgggtccg ccaggctcca 120

ggggaggggc tggaatggat cggaaccatt agttatgatg gtaacacata ctacgcgagc 180

tgggcaaaag gccgcttcac catctcccga acctcgacca cggtggatct gaaaatgacc 240

agtctgacga ccgaggacac ggccatctat ttctgtgcca cagtcaatta tcctgattat 300

agtactggtg cctttaacat ctggggccca ggcaccctcg tcaccgtctc gagcgcctcc 360

accaagggcc catcggtctt ccccctggca ccctcctcca agagcacctc tgggggcaca 420

gcggccctgg gctgcctggt caaggactac ttccccgaac cggtgacggt gtcgtggaac 480

tcaggcgccc tgaccagcgg cgtgcacacc ttcccggctg tcctacagtc ctcaggactc 540

tactccctca gcagcgtggt gaccgtgccc tccagcagct tgggcaccca gacctacatc 600

tgcaacgtga atcacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agagagttga gcccaaatct 660

tgtgacaaaa ctcacacatg cccaccgtgc ccagcacctg aactcctggg gggaccgtca 720

gtcttcctct tccccccaaa acccaaggac accctcatga tctcccggac ccctgaggtc 780

acatgcgtgg tggtggacgt gagccacgaa gaccctgagg tcaagttcaa ctggtacgtg 840

gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca aagccgcggg aggagcagta cgccagcacg 900

taccgtgtgg tcagcgtcct caccgtcctg caccaggact ggctgaatgg caaggagtac 960

aagtgcaagg tctccaacaa agccctccca gcccccatcg agaaaaccat ctccaaagcc 1020

aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac accctgcccc catcccggga ggagatgacc 1080

aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc aaaggcttct atcccagcga catcgccgtg 1140

gagtgggaga gcaatgggca gccggagaac aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac 1200

tccgacggct ccttcttcct ctacagcaag ctcaccgtgg acaagagcag gtggcagcag 1260

gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat gaggctctgc acaaccacta cacgcagaag 1320

agcctctccc tgtctccggg taaa 1344

<210> 732
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 732
cagtcggtgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcacagcct ctggattctc cctcagtaat tattggatgg gctgggtccg ccaggctcca 120

ggggaggggc tggaatggat cggaaccatt agttatgatg gtaacacata ctacgcgagc 180

tgggcaaaag gccgcttcac catctcccga acctcgacca cggtggatct gaaaatgacc 240

agtctgacga ccgaggacac ggccatctat ttctgtgcca cagtcaatta tcctgattat 300

agtactggtg cctttaacat ctggggccca ggcaccctcg tcaccgtctc gagc 354

<210> 733
<211> 87
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 733
cagtcggtgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcacagcct ctggattctc cctcagt 87

<210> 734
<211> 15
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 734
aattattgga tgggc 15

<210> 735
<211> 42
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 735
tgggtccgcc aggctccagg ggaggggctg gaatggatcg ga 42

<210> 736
<211> 48
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 736
accattagtt atgatggtaa cacatactac gcgagctggg caaaaggc 48

<210> 737
<211> 90
<212> DNA

<213> 穴兔

<400> 737
cgcttcacca tctcccgaac ctcgaccacg gtggatctga aaatgaccag tctgacgacc 60

gaggacacgg ccatctattt ctgtgccaca 90

<210> 738
<211> 39
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 738
gtcaattatc ctgattatag tactggtgcc tttaacatc 39

<210> 739
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 739
tggggcccag gcaccctcgt caccgtctcg agc 33

<210> 740
<211> 990
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 740
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 990

<210> 741
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 741

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Ser Glu Pro Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asp Asn Tyr
20 25 30

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

Tyr Tyr Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys
65 70 75 80

Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Phe Thr Ala Tyr Tyr Ser Thr
85 90 95

Tyr Ile Gly Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val 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> 742
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 742

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Ser Glu Pro Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asp Asn Tyr
20 25 30

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

Tyr Tyr Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys
65 70 75 80

Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Phe Thr Ala Tyr Tyr Ser Thr
85 90 95

Tyr Ile Gly Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg
100 105 110

<210> 743
<211> 23
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 743

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Ser Glu Pro Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys
20

<210> 744
<211> 11
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 744

Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asp Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 745
<211> 15
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 745

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Arg Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 746
<211> 7
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 746

Tyr Thr Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 747
<211> 32
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 747

Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 748
<211> 12
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 748

Gln Phe Thr Ala Tyr Tyr Ser Thr Tyr Ile Gly Ala
1 5 10

<210> 749
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 749

Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg
1 5 10

<210> 750
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 750

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro

85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 751
<211> 651
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 751
gatgttgtga tgacccagac tccagcctcc gtgtctgaac ctgtgggagg cacagtcacc 60

atcaagtgcc aggccagtca gagcattgat aactacttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggcagcgtc ccaggctcct gatctattat acatccactc tggcatctgg ggtcccatcg 180

cggttcaaag gcagtggatc tgggacagag tacactctca ccatcagcga cctggagtgt 240

gccgatgctg ccacttacta ctgtcaattt actgcttatt atagtactta tattggagct 300

ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgtacggtag cggccccatc tgtcttcatc 360

ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat 420

aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt 480

aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 540

accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc 600

catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtg t 651

<210> 752
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 752
gatgttgtga tgacccagac tccagcctcc gtgtctgaac ctgtgggagg cacagtcacc 60

atcaagtgcc aggccagtca gagcattgat aactacttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggcagcgtc ccaggctcct gatctattat acatccactc tggcatctgg ggtcccatcg 180

cggttcaaag gcagtggatc tgggacagag tacactctca ccatcagcga cctggagtgt 240

gccgatgctg ccacttacta ctgtcaattt actgcttatt atagtactta tattggagct 300

ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgt 333

<210> 753
<211> 69
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 753
gatgttgtga tgacccagac tccagcctcc gtgtctgaac ctgtgggagg cacagtcacc 60

atcaagtgc 69

<210> 754
<211> 33
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 754
caggccagtc agagcattga taactactta gcc 33

<210> 755
<211> 45
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 755
tggtatcagc agaaaccagg gcagcgtccc aggctcctga tctat 45

<210> 756
<211> 21
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 756
tatacatcca ctctggcatc t 21

<210> 757
<211> 96
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 757
ggggtcccat cgcggttcaa aggcagtgga tctgggacag agtacactct caccatcagc 60

gacctggagt gtgccgatgc tgccacttac tactgt 96

<210> 758
<211> 36
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 758
caatttactg cttattatag tacttatatt ggagct 36

<210> 759
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 759
ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgt 33

<210> 760
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 760
acggtagcgg ccccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60

actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120

aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180

aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240

cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300

ttcaacaggg gagagtgt 318

<210> 761
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 761

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Thr Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Ser Ala Lys
50 55 60

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

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

Thr Val Asn Tyr Pro Asp Tyr Ser Thr Gly Ala Phe Asn Ile Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

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

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr

290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 762
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 762

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Thr Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Ser Ala Lys
50 55 60

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

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

Thr Val Asn Tyr Pro Asp Tyr Ser Thr Gly Ala Phe Asn Ile Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 763
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 763

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

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

<210> 764
<211> 5
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 764

Asn Tyr Trp Met Gly
1 5

<210> 765
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 765

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 766
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 766

Thr Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Ser Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 767
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 767

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr
20 25 30

<210> 768
<211> 13
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 768

Val Asn Tyr Pro Asp Tyr Ser Thr Gly Ala Phe Asn Ile
1 5 10

<210> 769
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 769

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 770
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 770

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 771
<211> 1353
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 771
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccgtcagt aactattgga tgggctgggt ccgtcaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg gatcggaacc attagttatg atggtaacac atactacgcg 180

agcagcgcaa aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac cctgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt actgtgctac agtcaattat 300

cctgattata gtactggtgc ctttaacatc tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg 360

agcgcctcca ccaagggccc atcggtcttc cccctggcac cctcctccaa gagcacctct 420

gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg 480

tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc 540

tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcagctt gggcacccag 600

acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gagagttgag 660

cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg 720

ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc 780

cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac 840

tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac 900

gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc 960

aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc 1020

tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag 1080

gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac 1140

atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacgcctccc 1200

gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg 1260

tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac 1320

acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt aaa 1353

<210> 772
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 772
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccgtcagt aactattgga tgggctgggt ccgtcaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg gatcggaacc attagttatg atggtaacac atactacgcg 180

agcagcgcaa aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac cctgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt actgtgctac agtcaattat 300

cctgattata gtactggtgc ctttaacatc tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg 360

agc 363

<210> 773
<211> 90
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 773
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccgtcagt 90

<210> 774
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 774
aactattgga tgggc 15

<210> 775
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 775
tgggtccgtc aggctccagg gaaggggctg gagtggatcg ga 42

<210> 776
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 776
accattagtt atgatggtaa cacatactac gcgagcagcg caaaaggc 48

<210> 777
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 777
cgattcacca tctccagaga caattccaag aacaccctgt atcttcaaat gaacagcctg 60

agagctgagg acactgctgt gtattactgt gctaca 96

<210> 778
<211> 39
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 778
gtcaattatc ctgattatag tactggtgcc tttaacatc 39

<210> 779
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 779
tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc 33

<210> 780
<211> 990
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 780
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 990

<210> 781
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 781

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asp Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Phe Thr Ala Tyr Tyr Ser Thr
85 90 95

Tyr Ile Gly Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val 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> 782
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 782

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asp Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Phe Thr Ala Tyr Tyr Ser Thr
85 90 95

Tyr Ile Gly Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

<210> 783
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 783

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
20

<210> 784
<211> 11
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 784

Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asp Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 785
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 785

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 786
<211> 7
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 786

Tyr Thr Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 787
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 787

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 788
<211> 12
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 788

Gln Phe Thr Ala Tyr Tyr Ser Thr Tyr Ile Gly Ala
1 5 10

<210> 789
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 789

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
1 5 10

<210> 790
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 790

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 791
<211> 651
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 791
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc aggccagtca gagcattgat aactacttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagttc ctaagctcct gatctattat acatccactc tggcatctgg ggtcccatct 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagatgttg caacttatta ctgtcaattc actgcttatt atagtactta cattggagct 300

ttcggcggag gaaccaaggt ggaaatcaaa cgtacggtgg ctgcaccatc tgtcttcatc 360

ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat 420

aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt 480

aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 540

accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc 600

catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtg t 651

<210> 792
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 792

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc aggccagtca gagcattgat aactacttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagttc ctaagctcct gatctattat acatccactc tggcatctgg ggtcccatct 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagatgttg caacttatta ctgtcaattc actgcttatt atagtactta cattggagct 300

ttcggcggag gaaccaaggt ggaaatcaaa cgt 333

<210> 793
<211> 69
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 793
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgc 69

<210> 794
<211> 33
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 794
caggccagtc agagcattga taactactta gcc 33

<210> 795
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 795
tggtatcagc agaaaccagg gaaagttcct aagctcctga tctat 45

<210> 796
<211> 21
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 796
tatacatcca ctctggcatc t 21

<210> 797
<211> 96

<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 797
ggggtcccat ctcgtttcag tggcagtgga tctgggacag atttcactct caccatcagc 60

agcctgcagc ctgaagatgt tgcaacttat tactgt 96

<210> 798
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 798
caattcactg cttattatag tacttacatt ggagct 36

<210> 799
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 799
ttcggcggag gaaccaaggt ggaaatcaaa cgt 33

<210> 800
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 800
acggtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60

actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120

aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180

aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240

cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300

ttcaacaggg gagagtgt 318

<210> 801

<211> 447
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 801

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Tyr Tyr
20 25 30

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

Ile Ile Tyr Val Ser Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Arg Trp Ala Lys Gly
50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met Thr
65 70 75 80

Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg His Ile
85 90 95

Asp Ser Ser Gly Trp Asp Gly Leu Gly Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val 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 Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435 440 445

<210> 802
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 802

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Tyr Tyr
20 25 30

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

Ile Ile Tyr Val Ser Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Arg Trp Ala Lys Gly
50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met Thr
65 70 75 80

Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg His Ile
85 90 95

Asp Ser Ser Gly Trp Asp Gly Leu Gly Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 803
<211> 29
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 803

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser
20 25

<210> 804
<211> 5
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 804

Thr Tyr Tyr Met Ser
1 5

<210> 805
<211> 14
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 805

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 806
<211> 16
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 806

Ile Ile Tyr Val Ser Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Arg Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 807
<211> 30
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 807

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met Thr
1 5 10 15

Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 808
<211> 12
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 808

His Ile Asp Ser Ser Gly Trp Asp Gly Leu Gly Ile
1 5 10

<210> 809
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 809

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 810
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 810

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 811
<211> 1341
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 811

cagtcggtgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcaccgtct ctggattctc cctcagtacc tactacatga gctgggtccg ccaggctcca 120

gggaaggggc tggaatggat cggaatcatt tatgttagtg gtatcacgga ctacgcgagg 180

tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa acctcgacca cggtggatct gaaaatgacc 240

agtctgacaa ccgaggacac ggccacctat ttctgtgcca gacatattga tagtagtggc 300

tgggatggac tgggcatctg gggccaaggc accctcgtca ccgtctcgag cgcctccacc 360

aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 600

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc caaatcttgt 660

gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc 720

ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacgc cagcacgtac 900

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960

tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1080

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200

gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320

ctctccctgt ctccgggtaa a 1341

<210> 812
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 812
cagtcggtgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcaccgtct ctggattctc cctcagtacc tactacatga gctgggtccg ccaggctcca 120

gggaaggggc tggaatggat cggaatcatt tatgttagtg gtatcacgga ctacgcgagg 180

tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa acctcgacca cggtggatct gaaaatgacc 240

agtctgacaa ccgaggacac ggccacctat ttctgtgcca gacatattga tagtagtggc 300

tgggatggac tgggcatctg gggccaaggc accctcgtca ccgtctcgag c 351

<210> 813
<211> 87
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 813
cagtcggtgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcaccgtct ctggattctc cctcagt 87

<210> 814
<211> 15
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 814
acctactaca tgagc 15

<210> 815
<211> 42
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 815
tgggtccgcc aggctccagg gaaggggctg gaatggatcg ga 42

<210> 816
<211> 48
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 816
atcatttatg ttagtggtat cacggactac gcgaggtggg cgaaaggc 48

<210> 817
<211> 90
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 817
cgattcacca tctccaaaac ctcgaccacg gtggatctga aaatgaccag tctgacaacc 60

gaggacacgg ccacctattt ctgtgccaga 90

<210> 818
<211> 36
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 818
catattgata gtagtggctg ggatggactg ggcatc 36

<210> 819
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 819
tggggccaag gcaccctcgt caccgtctcg agc 33

<210> 820
<211> 990
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 820
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 990

<210> 821
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 821

Ala Tyr Asp Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Val Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Glu Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Leu Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Ser Thr Leu Thr Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys
65 70 75 80

Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Tyr Gly Tyr Ser Asp
85 90 95

Thr Asp Asn Ser Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val 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> 822
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 822

Ala Tyr Asp Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Val Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Glu Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Leu Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Ser Thr Leu Thr Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys
65 70 75 80

Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Tyr Gly Tyr Ser Asp
85 90 95

Thr Asp Asn Ser Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg
100 105 110

<210> 823
<211> 23
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 823

Ala Tyr Asp Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Val Ala Val Gly

1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys
20

<210> 824
<211> 11
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 824

Gln Ala Ser Glu Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 825
<211> 15
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 825

Trp Tyr Gln Gln Lys Leu Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 826
<211> 7
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 826

Arg Ala Ser Thr Leu Thr Ser
1 5

<210> 827
<211> 32
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 827

Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 828
<211> 12
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 828

Gln Gln Thr Tyr Gly Tyr Ser Asp Thr Asp Asn Ser
1 5 10

<210> 829
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 829

Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg
1 5 10

<210> 830
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 830

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 831
<211> 651
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 831
gcctatgata tgacccagac tccagcctct gtggaggtag ctgtgggagg cacagtcacc 60

atcaagtgcc aggccagtga gagcattagt agctacttaa actggtatca gcagaaacta 120

gggcagcctc ccaagctcct gatctacagg gcatccactc tgacatctgg ggtctcatca 180

aggttcaaag gcagtggatc tgggacagag tacactctca ccatcagcga cctggagtgt 240

gccgatgctg ccacttacta ctgtcagcag acttatggtt atagtgatac tgataattct 300

ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgtacggtag cggccccatc tgtcttcatc 360

ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat 420

aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt 480

aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 540

accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc 600

catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtg t 651

<210> 832
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 832
gcctatgata tgacccagac tccagcctct gtggaggtag ctgtgggagg cacagtcacc 60

atcaagtgcc aggccagtga gagcattagt agctacttaa actggtatca gcagaaacta 120

gggcagcctc ccaagctcct gatctacagg gcatccactc tgacatctgg ggtctcatca 180

aggttcaaag gcagtggatc tgggacagag tacactctca ccatcagcga cctggagtgt 240

gccgatgctg ccacttacta ctgtcagcag acttatggtt atagtgatac tgataattct 300

ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgt 333

<210> 833
<211> 69
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 833
gcctatgata tgacccagac tccagcctct gtggaggtag ctgtgggagg cacagtcacc 60

atcaagtgc 69

<210> 834
<211> 33
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 834
caggccagtg agagcattag tagctactta aac 33

<210> 835
<211> 45
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 835
tggtatcagc agaaactagg gcagcctccc aagctcctga tctac 45

<210> 836
<211> 21
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 836
agggcatcca ctctgacatc t 21

<210> 837
<211> 96
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 837
ggggtctcat caaggttcaa aggcagtgga tctgggacag agtacactct caccatcagc 60

gacctggagt gtgccgatgc tgccacttac tactgt 96

<210> 838
<211> 36
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 838
cagcagactt atggttatag tgatactgat aattct 36

<210> 839
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工的

<220>

<223> 人類化抗體序列

<400> 839
ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgt 33

<210> 840
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 840
acggtagcgg ccccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60

actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120

aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180

aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240

cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300

ttcaacaggg gagagtgt 318

<210> 841
<211> 446
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 841

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Ile Gly Arg Tyr Tyr
20 25 30

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

Ile Ile Tyr Thr His Gly Val Asn Pro Asp Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Pro Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile
65 70 75 80

Thr Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Val

85 90 95

Gly Gly Phe Asn Asp Tyr Ser Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Arg Val 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 Ala 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> 842
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 842

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Ile Gly Arg Tyr Tyr
20 25 30

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

Ile Ile Tyr Thr His Gly Val Asn Pro Asp Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Pro Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile
65 70 75 80

Thr Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Val
85 90 95

Gly Gly Phe Asn Asp Tyr Ser Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 843
<211> 29
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 843

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Ile Gly
20 25

<210> 844
<211> 5
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 844

Arg Tyr Tyr Met Ser
1 5

<210> 845
<211> 14
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 845

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 846
<211> 17
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 846

Ile Ile Tyr Thr His Gly Val Asn Pro Asp Tyr Ala Ser Trp Ala Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 847
<211> 30
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 847

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Pro Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile Thr
1 5 10 15

Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 848
<211> 10
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 848

Val Gly Gly Phe Asn Asp Tyr Ser Asp Ile
1 5 10

<210> 849
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 849

Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 850
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 850

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

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

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

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

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

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

<210> 851
<211> 1338
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 851
cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcacagcct ctggattcac tatcggtcgc tactacatga gctgggtccg ccaggctcca 120

gggaaggggc tggaatggat cggaatcatt tatactcatg gtgttaaccc agactacgcg 180

agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agaccctcga ccacggtgga tctgaaaatc 240

accagtccga caaccgagga cacggccacc tatttctgtg ccagagtggg tggttttaat 300

gactactctg acatttgggg cccaggcacc ctggtcaccg tctcgagcgc ctccaccaag 360

ggcccatcgg tcttcccccct ggcaccctcc tccaagagca cctctggggg cacagcggcc 420

ctgggctgcc tggtcaagga ctacttcccc gaaccggtga cggtgtcgtg gaactcaggc 480

gccctgacca gcggcgtgca caccttcccg gctgtcctac agtcctcagg actctactcc 540

ctcagcagcg tggtgaccgt gccctccagc agcttgggca cccagaccta catctgcaac 600

gtgaatcaca agcccagcaa caccaaggtg gacaagagag ttgagcccaa atcttgtgac 660

aaaactcaca catgcccacc gtgcccagca cctgaactcc tgggggggacc gtcagtcttc 720

ctcttccccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggacccctga ggtcacatgc 780

gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc 840

gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagccg cgggaggagc agtacgccag cacgtaccgt 900

gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc 960

aaggtctcca acaaagccct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg 1020

cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg cccccatccc gggaggagat gaccaagaac 1080

caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1140

gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac 1200

ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 1260

gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1320

tccctgtctc cgggtaaa 1338

<210> 852
<211> 348
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 852
cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcacagcct ctggattcac tatcggtcgc tactacatga gctgggtccg ccaggctcca 120

gggaaggggc tggaatggat cggaatcatt tatactcatg gtgttaaccc agactacgcg 180

agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agaccctcga ccacggtgga tctgaaaatc 240

accagtccga caaccgagga cacggccacc tatttctgtg ccagagtggg tggttttaat 300

gactactctg acatttgggg cccaggcacc ctggtcaccg tctcgagc 348

<210> 853
<211> 87
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 853
cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcacagcct ctggattcac tatcggt 87

<210> 854
<211> 15
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 854

cgctactaca tgagc 15

<210> 855
<211> 42
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 855
tgggtccgcc aggctccagg gaaggggctg gaatggatcg ga 42

<210> 856
<211> 51
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 856
atcatttata ctcatggtgt taacccagac tacgcgagct gggcgaaagg c 51

<210> 857
<211> 90
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 857
cgattcacca tctccagacc ctcgaccacg gtggatctga aaatcaccag tccgacaacc 60

gaggacacgg ccacctattt ctgtgccaga 90

<210> 858
<211> 30
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 858
gtgggtggtt ttaatgacta ctctgacatt 30

<210> 859
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 859
tggggcccag gcaccctggt caccgtctcg agc 33

<210> 860
<211> 990
<212> DNA
<213> 人工的

<220>

<223> 人類化抗體序列

<400> 860

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 990

<210> 861
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 861

Ala Tyr Asp Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Val Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Glu Ser Ile Ser Thr Tyr
20 25 30

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

Tyr Arg Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Glu Cys
65 70 75 80

Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Ser Tyr Ser Asn
85 90 95

Val Asp Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val 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> 862
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 862

Ala Tyr Asp Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Val Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Glu Ser Ile Ser Thr Tyr

20 25 30

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

Tyr Arg Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Glu Cys
65 70 75 80

Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Ser Tyr Ser Asn
85 90 95

Val Asp Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg
100 105 110

<210> 863
<211> 23
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 863

Ala Tyr Asp Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Val Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys
20

<210> 864
<211> 11
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 864

Gln Ala Ser Glu Ser Ile Ser Thr Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 865
<211> 15
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 865

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 866
<211> 7
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 866

Arg Ala Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 867
<211> 32
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 867

Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr
1 5 10 15

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

<210> 868
<211> 12
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 868

Gln Gln Gly Tyr Ser Tyr Ser Asn Val Asp Asn Ala
1 5 10

<210> 869
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 869

Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg
1 5 10

<210> 870
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 870

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 871
<211> 651
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 871
gcctatgata tgacccagac tccagcctct gtggaggtag ctgtgggagg cacagtcacc 60

atcaagtgcc aggccagtga gagcattagt acctacttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggcagcctc ccaagctcct gatctacagg gcatccactc tggcatctgg ggtctcatcg 180

cggttcaaag gcagtggatc tgggacacag ttcactctca ccatcagcgg cgtggagtgt 240

gccgatgctg ccacttacta ctgtcaacag ggttatagtt atagtaatgt tgataatgct 300

ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgtacggtag cggccccatc tgtcttcatc 360

ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat 420

aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt 480

aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 540

accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc 600

catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtg t 651

<210> 872
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 872
gcctatgata tgacccagac tccagcctct gtggaggtag ctgtgggagg cacagtcacc 60

atcaagtgcc aggccagtga gagcattagt acctacttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggcagcctc ccaagctcct gatctacagg gcatccactc tggcatctgg ggtctcatcg 180

cggttcaaag gcagtggatc tgggacacag ttcactctca ccatcagcgg cgtggagtgt 240

gccgatgctg ccacttacta ctgtcaacag ggttatagtt atagtaatgt tgataatgct 300

ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgt 333

<210> 873
<211> 69
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 873
gcctatgata tgacccagac tccagcctct gtggaggtag ctgtgggagg cacagtcacc 60

atcaagtgc 69

<210> 874
<211> 33
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 874
caggccagtg agagcattag tacctactta gcc 33

<210> 875
<211> 45
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 875
tggtatcagc agaaaccagg gcagcctccc aagctcctga tctac 45

<210> 876
<211> 21
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 876
agggcatcca ctctggcatc t 21

<210> 877
<211> 96
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 877
ggggtctcat cgcggttcaa aggcagtgga tctgggacac agttcactct caccatcagc 60

ggcgtggagt gtgccgatgc tgccacttac tactgt 96

<210> 878
<211> 36
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 878
caacagggtt atagttatag taatgttgat aatgct 36

<210> 879
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 879
ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgt 33

<210> 880
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 880
acggtagcgg ccccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60

actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120

aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180

aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240

cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300

ttcaacaggg gagagtgt 318

<210> 881
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 881

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Gly Arg Tyr
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

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

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

Ala Arg Val Gly Gly Phe Asn Asp Tyr Ser Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 882
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 882

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Gly Arg Tyr
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

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

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

Ala Arg Val Gly Gly Phe Asn Asp Tyr Ser Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 883
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 883

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

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

<210> 884
<211> 5
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 884

Arg Tyr Tyr Met Ser
1 5

<210> 885
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 885

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 886
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 886

Ile Ile Tyr Thr His Gly Val Asn Pro Asp Tyr Ala Ser Ser Ala Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 887
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 887

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 888
<211> 10
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 888

Val Gly Gly Phe Asn Asp Tyr Ser Asp Ile
1 5 10

<210> 889
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 889

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 890
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 890

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

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

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

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

290 295 300

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

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

<210> 891
<211> 1347
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 891
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccgtcggt cgctactaca tgagctgggt ccgtcaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg gatcggaatc atctatactc atggtgttaa cccagactac 180

gcgagcagcg cgaaaggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa caccctgtat 240

cttcaaatga acagcctgag agctgaggac actgctgtgt attactgtgc tagagtgggt 300

ggtttcaatg actactctga catttggggc caagggaccc tcgtcaccgt ctcgagcgcc 360

tccaccaagg gcccatcggt cttccccctg gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc 420

acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg 480

aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac accttcccgg ctgtcctaca gtcctcagga 540

ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg ccctccagca gcttgggcac ccagacctac 600

atctgcaacg tgaatcacaa gcccagcaac accaaggtgg acaagagagt tgagcccaaa 660

tcttgtgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 720

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 780

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 840

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacgccagc 900

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 960

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 1020

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 1080

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 1140

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 1200

gactccgacg gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 1260

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 1320

aagagcctct ccctgtctcc gggtaaa 1347

<210> 892
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 892
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggGtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccgtcggt cgctactaca tgagctgggt ccgtcaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg gatcggaatc atctatactc atggtgttaa cccagactac 180

gcgagcagcg cgaaaggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa caccctgtat 240

cttcaaatga acagcctgag agctgaggac actgctgtgt attactgtgc tagagtgggt 300

ggtttcaatg actactctga catttggggc caagggaccc tcgtcaccgt ctcgagc 357

<210> 893
<211> 90
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 893
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggGtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccgtcggt 90

<210> 894
<211> 15
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 894
cgctactaca tgagc 15

<210> 895
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工的

<220>

<223> 人類化抗體序列

<400> 895
tgggtccgtc aggctccagg gaaggggctg gagtggatcg ga 42

<210> 896
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 896
atcatctata ctcatggtgt taacccagac tacgcgagca gcgcgaaagg c 51

<210> 897
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 897
cgattcacca tctccagaga caattccaag aacaccctgt atcttcaaat gaacagcctg 60

agagctgagg acactgctgt gtattactgt gctaga 96

<210> 898
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 898
gtgggtggtt tcaatgacta ctctgacatt 30

<210> 899
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 899
tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc 33

<210> 900
<211> 990
<212> DNA

<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 900
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 990

<210> 901
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 901

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Glu Ser Ile Ser Thr Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Ser Tyr Ser Asn
85 90 95

Val Asp Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val 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> 902
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 902

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Glu Ser Ile Ser Thr Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Ser Tyr Ser Asn
85 90 95

Val Asp Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

<210> 903
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 903

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
20

<210> 904
<211> 11
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 904

Gln Ala Ser Glu Ser Ile Ser Thr Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 905
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 905

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 906
<211> 7
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 906

Arg Ala Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 907
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 907

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 908
<211> 12
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 908

Gln Gln Gly Tyr Ser Tyr Ser Asn Val Asp Asn Ala
1 5 10

<210> 909
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 909

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
1 5 10

<210> 910
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 910

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 911
<211> 651
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 911
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc aggccagtga gagcattagt acctacttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagttc ctaagctcct gatctatagg gcatccactc tggcatctgg ggtcccatct 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagatgttg caacttatta ctgtcaacag ggttatagtt atagtaatgt tgataatgct 300

ttcggcggag gaaccaaggt ggaaatcaaa cgtacggtgg ctgcaccatc tgtcttcatc 360

ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat 420

aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt 480

aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 540

accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc 600

catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtg t 651

<210> 912
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 912
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc aggccagtga gagcattagt acctacttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagttc ctaagctcct gatctatagg gcatccactc tggcatctgg ggtcccatct 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagatgttg caacttatta ctgtcaacag ggttatagtt atagtaatgt tgataatgct 300

ttcggcggag gaaccaaggt ggaaatcaaa cgt 333

<210> 913
<211> 69
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 913
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgc 69

<210> 914
<211> 33
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 914
caggccagtg agagcattag tacctactta gcc 33

<210> 915
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 915
tggtatcagc agaaaccagg gaaagttcct aagctcctga tctat 45

<210> 916
<211> 21
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 916
agggcatcca ctctggcatc t 21

<210> 917
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 917
ggggtcccat ctcgtttcag tggcagtgga tctgggacag atttcactct caccatcagc 60

agcctgcagc ctgaagatgt tgcaacttat tactgt 96

<210> 918
<211> 36
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 918
caacagggtt atagttatag taatgttgat aatgct 36

<210> 919
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 919
ttcggcggag gaaccaaggt ggaaatcaaa cgt 33

<210> 920

<211> 318
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 920
acggtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60

actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120

aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180

aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240

cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300

ttcaacaggg gagagtgt 318

<210> 921
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 921

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Ala
20 25 30

Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Ala
35 40 45

Tyr Ile Phe Ala Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Glu Leu Lys Ile Thr
65 70 75 80

Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly Ser
85 90 95

Gly Ala Arg Phe Phe Pro Asn Tyr Phe Ala Ile Trp Gly Pro Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro

115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val 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 Ala 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> 922
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 922

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Ala
20 25 30

Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Ala
35 40 45

Tyr Ile Phe Ala Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Glu Leu Lys Ile Thr
65 70 75 80

Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly Ser
85 90 95

Gly Ala Arg Phe Phe Pro Asn Tyr Phe Ala Ile Trp Gly Pro Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 923
<211> 29
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 923

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser
20 25

<210> 924
<211> 5
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 924

Ser Tyr Ala Met Gly
1 5

<210> 925
<211> 14
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 925

Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Ala
1 5 10

<210> 926
<211> 16
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 926

Tyr Ile Phe Ala Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 927
<211> 30
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 927

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Glu Leu Lys Ile Thr
1 5 10 15

Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 928
<211> 13
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 928

Gly Ser Gly Ala Arg Phe Phe Pro Asn Tyr Phe Ala Ile
1 5 10

<210> 929
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 929

Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 930
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 930

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

290 295 300

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

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

<210> 931
<211> 1344
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 931
cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcacagcct ctggattctc cctcagtagc tatgcaatgg gctggttccg ccaggctcca 120

gggaaggggc tggagtggat cgcatacatt tttgctagtg gtagcacata ctacgcgagc 180

tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa acctcgacca cggtggagct gaaaatcacc 240

agtctgacaa ccgaggacac ggccacctat ttctgtgcca gaggtagtgg tgctcgtttt 300

ttccccaact actttgccat ctggggccca ggcaccctcg tcaccgtctc gagcgcctcc 360

accaagggcc catcggtctt ccccctggca ccctcctcca agagcacctc tgggggcaca 420

gcggccctgg gctgcctggt caaggactac ttccccgaac cggtgacggt gtcgtggaac 480

tcaggcgccc tgaccagcgg cgtgcacacc ttcccggctg tcctacagtc ctcaggactc 540

tactccctca gcagcgtggt gaccgtgccc tccagcagct tgggcaccca gacctacatc 600

tgcaacgtga atcacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agagagttga gcccaaatct 660

tgtgacaaaa ctcacacatg cccaccgtgc ccagcacctg aactcctggg gggaccgtca 720

gtcttcctct tccccccaaa acccaaggac accctcatga tctcccggac ccctgaggtc 780

acatgcgtgg tggtggacgt gagccacgaa gaccctgagg tcaagttcaa ctggtacgtg 840

gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca aagccgcggg aggagcagta cgccagcacg 900

taccgtgtgg tcagcgtcct caccgtcctg caccaggact ggctgaatgg caaggagtac 960

aagtgcaagg tctccaacaa agccctccca gcccccatcg agaaaaccat ctccaaagcc 1020

aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac accctgcccc catcccggga ggagatgacc 1080

aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc aaaggcttct atcccagcga catcgccgtg 1140

gagtgggaga gcaatgggca gccggagaac aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac 1200

tccgacggct ccttcttcct ctacagcaag ctcaccgtgg acaagagcag gtggcagcag 1260

gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat gaggctctgc acaaccacta cacgcagaag 1320

agcctctccc tgtctccggg taaa 1344

<210> 932
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 932
cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg gacacccct gacactcacc 60

tgcacagcct ctggattctc cctcagtagc tatgcaatgg gctggttccg ccaggctcca 120

gggaaggggc tggagtggat cgcatacatt tttgctagtg gtagcacata ctacgcgagc 180

tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa acctcgacca cggtggagct gaaaatcacc 240

agtctgacaa ccgaggacac ggccacctat ttctgtgcca gaggtagtgg tgctcgtttt 300

ttccccaact actttgccat ctggggccca ggcaccctcg tcaccgtctc gagc 354

<210> 933
<211> 87
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 933
cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg gacacccct gacactcacc 60

tgcacagcct ctggattctc cctcagt 87

<210> 934
<211> 15
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 934
agctatgcaa tgggc 15

<210> 935
<211> 42
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 935
tggttccgcc aggctccagg gaaggggctg gagtggatcg ca 42

<210> 936
<211> 48
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 936
tacatttttg ctagtggtag cacatactac gcgagctggg cgaaaggc 48

<210> 937
<211> 90
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 937
cgattcacca tctccaaaac ctcgaccacg gtggagctga aaatcaccag tctgacaacc 60

gaggacacgg ccacctattt ctgtgccaga 90

<210> 938
<211> 39
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 938
ggtagtggtg ctcgtttttt ccccaactac tttgccatc 39

<210> 939
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 939
tggggcccag gcaccctcgt caccgtctcg agc 33

<210> 940
<211> 990
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 940
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 990

<210> 941
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 941

Gln Val Leu Thr Gln Thr Ala Ser Ser Val Ser Ala Ala Val Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Ser Cys Gln Ser Ser Gln Ser Val Thr Asn Asn Asn
20 25 30

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

Ile Tyr Gln Ala Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys
50 55 60

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

Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gly Ser Tyr Ser Gly Gly
85 90 95

Ile Cys Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg Thr Val
100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
115 120 125

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
130 135 140

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
145 150 155 160

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
165 170 175

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
180 185 190

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
195 200 205

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 942
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 942

Gln Val Leu Thr Gln Thr Ala Ser Ser Val Ser Ala Ala Val Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Ser Cys Gln Ser Ser Gln Ser Val Thr Asn Asn Asn
20 25 30

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

Ile Tyr Gln Ala Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu

65 70 75 80

Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gly Ser Tyr Ser Gly Gly
85 90 95

Ile Cys Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg
100 105 110

<210> 943
<211> 22
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 943

Gln Val Leu Thr Gln Thr Ala Ser Ser Val Ser Ala Ala Val Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Ser Cys
20

<210> 944
<211> 13
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 944

Gln Ser Ser Gln Ser Val Thr Asn Asn Asn Asp Leu Ala
1 5 10

<210> 945
<211> 15
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 945

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 946
<211> 7
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 946

Gln Ala Ser Lys Leu Ala Ser
1 5

<210> 947
<211> 32
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 947

Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 948
<211> 10
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 948

Gln Gly Ser Tyr Ser Gly Gly Ile Cys Ala
1 5 10

<210> 949
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 949

Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg
1 5 10

<210> 950
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 950

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 951
<211> 648
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 951
caagtgctga cccagactgc atcgtccgtg tctgcagctg tgggaggcac agtcaccatc 60

agttgccagt ccagtcagag tgttactaat aacaacgact tagcctggta tcagcagaaa 120

ccagggcagc ctcccaagct cctgatctac caggcatcca aactggcatc tggggtccca 180

tcgcggttca aaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacctggag 240

tgtgacgatg ctgccactta ctactgtcaa ggcagttata gtggtggtat ttgtgctttc 300

ggcggaggga ccgaggtggt ggtcaaacgt acggtagcgg ccccatctgt cttcatcttc 360

ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac 420

ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg aaggtggata acgccctcca atcgggtaac 480

tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc aaggacagca cctacagcct cagcagcacc 540

ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat 600

cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc ttcaacaggg gagagtgt 648

<210> 952
<211> 330
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 952
caagtgctga cccagactgc atcgtccgtg tctgcagctg tgggaggcac agtcaccatc 60

agttgccagt ccagtcagag tgttactaat aacaacgact tagcctggta tcagcagaaa 120

ccagggcagc ctcccaagct cctgatctac caggcatcca aactggcatc tggggtccca 180

tcgcggttca aaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacctggag 240

tgtgacgatg ctgccactta ctactgtcaa ggcagttata gtggtggtat ttgtgctttc 300

ggcggaggga ccgaggtggt ggtcaaacgt 330

<210> 953
<211> 66
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 953
caagtgctga cccagactgc atcgtccgtg tctgcagctg tgggaggcac agtcaccatc 60

agttgc 66

<210> 954
<211> 39
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 954
cagtccagtc agagtgttac taataacaac gacttagcc 39

<210> 955
<211> 45
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 955
tggtatcagc agaaaccagg gcagcctccc aagctcctga tctac 45

<210> 956
<211> 21
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 956
caggcatcca aactggcatc t 21

<210> 957
<211> 96
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 957
ggggtcccat cgcggttcaa aggcagtgga tctgggacac agttcactct caccatcagc 60

gacctggagt gtgacgatgc tgccacttac tactgt 96

<210> 958
<211> 30
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 958
caaggcagtt atagtggtgg tatttgtgct 30

<210> 959
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 959
ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgt 33

<210> 960
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 960
acggtagcgg ccccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60

actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120

aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180

aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240

cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300

ttcaacaggg gagagtgt 318

<210> 961
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 961

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

```
Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Tyr Thr
            20                  25                  30

Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Ile Gly
        35                  40                  45

Phe Ile Ser Ser Ser Ser Ser Ile Asp Tyr Val Ser Trp Ala Lys Gly
    50                  55                  60

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile Thr
65                  70                  75                  80

Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Asp Phe
                85                  90                  95

Tyr Ala Asp Tyr Ile Gly Gly Gly Tyr Pro Tyr Ile Trp Gly Pro Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
```

245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 962
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 962

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Tyr Thr
20 25 30

Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Ile Gly
35 40 45

Phe Ile Ser Ser Ser Ser Ser Ile Asp Tyr Val Ser Trp Ala Lys Gly
50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile Thr
65 70 75 80

Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Asp Phe
85 90 95

Tyr Ala Asp Tyr Ile Gly Gly Gly Tyr Pro Tyr Ile Trp Gly Pro Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 963
<211> 29
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 963

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser
20 25

<210> 964
<211> 5
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 964

Thr Tyr Thr Met Asn
1 5

<210> 965
<211> 14
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 965

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Ile Gly
1 5 10

<210> 966
<211> 16
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 966

Phe Ile Ser Ser Ser Ser Ser Ile Asp Tyr Val Ser Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 967
<211> 30
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 967

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile Thr
1 5 10 15

Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 968
<211> 14
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 968

Asp Phe Tyr Ala Asp Tyr Ile Gly Gly Gly Tyr Pro Tyr Ile
1 5 10

<210> 969
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>

<223> 人類化抗體序列

<400> 969

Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 970
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 970

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

165 170 175

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 971
<211> 1347
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 971
cagtcggtgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcacagtct ctggattctc cctcagtacc tatacaatga actgggtccg ccaggctcca 120

gggaaggggc tggaatacat cggattcatt agtagtagta gtagcataga ttatgtgagt 180

tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa acctcgacca cggtggatct gaaaatcacc 240

agtccgacaa ccgaggacac ggccacctat ttctgtgcca gagattttta tgctgattat 300

attggtggtg gttatcctta catctggggc ccgggcaccc tcgtcaccgt ctcgagcgcc 360

tccaccaagg gcccatcggt cttccccctg gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc 420

acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg 480

aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac accttcccgg ctgtcctaca gtcctcagga 540

ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg ccctccagca gcttgggcac ccagacctac 600

atctgcaacg tgaatcacaa gcccagcaac accaaggtgg acaagagagt tgagcccaaa 660

tcttgtgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 720

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 780

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 840

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacgccagc 900

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 960

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 1020

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 1080

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 1140

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 1200

gactccgacg gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 1260

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 1320

aagagcctct ccctgtctcc gggtaaa 1347

<210> 972
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 972
cagtcggtgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcacagtct ctggattctc cctcagtacc tatacaatga actgggtccg ccaggctcca 120

gggaaggggc tggaatacat cggattcatt agtagtagta gtagcataga ttatgtgagt 180

tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa acctcgacca cggtggatct gaaaatcacc 240

agtccgacaa ccgaggacac ggccacctat ttctgtgcca gagattttta tgctgattat 300

attggtggtg gttatcctta catctggggc ccgggcaccc tcgtcaccgt ctcgagc 357

<210> 973
<211> 87
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 973
cagtcggtgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcacagtct ctggattctc cctcagt 87

<210> 974
<211> 15
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 974
acctatacaa tgaac 15

<210> 975
<211> 42
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 975
tgggtccgcc aggctccagg gaaggggctg gaatacatcg ga 42

<210> 976
<211> 48
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 976
ttcattagta gtagtagtag catagattat gtgagttggg cgaaaggc 48

<210> 977
<211> 90
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 977
cgattcacca tctccaaaac ctcgaccacg gtggatctga aaatcaccag tccgacaacc 60

gaggacacgg ccacctattt ctgtgccaga 90

<210> 978
<211> 42
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 978
gattttatg ctgattatat tggtggtggt tatccttaca tc 42

<210> 979
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 979
tggggcccgg gcaccctcgt caccgtctcg agc 33

<210> 980
<211> 990
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 980
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 990

<210> 981

<211> 216
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 981

Ala Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Ser Glu Pro Val
1 5 10 15

Gly Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
20 25 30

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

Ile Tyr Gly Ala Ser Lys Leu Thr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu
65 70 75 80

Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Asn Tyr Asp Ile Tyr
85 90 95

Ser Tyr Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg Thr Val
100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
115 120 125

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
130 135 140

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
145 150 155 160

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
165 170 175

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
180 185 190

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
195 200 205

```
Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215


<210>  982
<211>  110
<212>  PRT
<213>  人工的

<220>
<223>  人類化抗體序列

<400>  982

Ala Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Ser Glu Pro Val
1               5                   10                  15


Gly Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
            20                  25                  30


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


Ile Tyr Gly Ala Ser Lys Leu Thr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys
    50                  55                  60


Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu
65                  70                  75                  80


Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Asn Tyr Asp Ile Tyr
                85                  90                  95


Ser Tyr Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg
            100                 105                 110


<210>  983
<211>  24
<212>  PRT
<213>  穴兔

<400>  983

Ala Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Ser Glu Pro Val
1               5                   10                  15


Gly Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys
            20
```

<210> 984
<211> 11
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 984

Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Ser
1 5 10

<210> 985
<211> 15
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 985

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 986
<211> 7
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 986

Gly Ala Ser Lys Leu Thr Ser
1 5

<210> 987
<211> 32
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 987

Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 988
<211> 10
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 988

Gln Ser Asn Tyr Asp Ile Tyr Ser Tyr Ala
1 5 10

<210> 989
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 989

Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg
1 5 10

<210> 990
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 990

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 991
<211> 648
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 991
gccgatgttg tgatgaccca gactccagcc tccgtgtctg aacctgtggg aggcacagtc 60

accatcaagt gccaggccag tcagagcatt agtagctact tatcctggta tcagcagaaa 120

ccagggcagc ctcccaagct cctgatctat ggtgcatcca aactgacatc tggggtccca 180

tcgcggttca aaggcagtgg atctgggaca gagtacactc tcaccatcag cgacctggag 240

tgtgccgatg ctgccactta ctactgtcaa agcaattatg atatttatag ttatgctttc 300

ggcggaggga ccgaggtggt ggtcaaacgt acggtagcgg ccccatctgt cttcatcttc 360

ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac 420

ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg aaggtggata acgccctcca atcgggtaac 480

tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc aaggacagca cctacagcct cagcagcacc 540

ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat 600

cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc ttcaacaggg gagagtgt 648

<210> 992
<211> 330
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 992
gccgatgttg tgatgaccca gactccagcc tccgtgtctg aacctgtggg aggcacagtc 60

accatcaagt gccaggccag tcagagcatt agtagctact tatcctggta tcagcagaaa 120

ccagggcagc ctcccaagct cctgatctat ggtgcatcca aactgacatc tggggtccca 180

tcgcggttca aaggcagtgg atctgggaca gagtacactc tcaccatcag cgacctggag 240

tgtgccgatg ctgccactta ctactgtcaa agcaattatg atatttatag ttatgctttc 300

ggcggaggga ccgaggtggt ggtcaaacgt 330

<210> 993
<211> 72
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 993
gccgatgttg tgatgaccca gactccagcc tccgtgtctg aacctgtggg aggcacagtc 60

accatcaagt gc 72

<210> 994

<211> 33
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 994
caggccagtc agagcattag tagctactta tcc 33

<210> 995
<211> 45
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 995
tggtatcagc agaaaccagg gcagcctccc aagctcctga tctat 45

<210> 996
<211> 21
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 996
ggtgcatcca aactgacatc t 21

<210> 997
<211> 96
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 997
ggggtcccat cgcggttcaa aggcagtgga tctgggacag agtacactct caccatcagc 60

gacctggagt gtgccgatgc tgccacttac tactgt 96

<210> 998
<211> 30
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 998
caaagcaatt atgatattta tagttatgct 30

<210> 999
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 999
ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgt 33

<210> 1000

<211> 318
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 1000
acggtagcgg ccccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60

actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120

aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180

aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240

cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300

ttcaacaggg gagagtgt 318

<210> 1001
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 1001

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Asp Asp His
20 25 30

Tyr Met Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Gln Trp Ile
35 40 45

Ala Cys Met Tyr Val Gly Ser Ser Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp
50 55 60

Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr
65 70 75 80

Leu Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Asp Trp Thr Ser Tyr Tyr Ala Trp Gly Tyr Trp Ala Leu
100 105 110

Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

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

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 1002
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 1002

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Asp Asp His
20 25 30

Tyr Met Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Gln Trp Ile
35 40 45

Ala Cys Met Tyr Val Gly Ser Ser Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp
50 55 60

Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr
65 70 75 80

Leu Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Asp Trp Thr Ser Tyr Tyr Ala Trp Gly Tyr Trp Ala Leu
100 105 110

Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1003
<211> 29
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 1003

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser
20 25

<210> 1004
<211> 6
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 1004

Asp Asp His Tyr Met Cys
1 5

<210> 1005
<211> 14
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 1005

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Gln Trp Ile Ala
1 5 10

<210> 1006
<211> 18
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 1006

Cys Met Tyr Val Gly Ser Ser Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala
1 5 10 15

Lys Gly

<210> 1007
<211> 31
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 1007

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr Leu Gln Met
1 5 10 15

Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 1008
<211> 14
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 1008

Asp Asp Trp Thr Ser Tyr Tyr Ala Trp Gly Tyr Trp Ala Leu
1 5 10

<210> 1009
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 1009

Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 1010
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 1010

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

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

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

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

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

<210> 1011
<211> 1359
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 1011
cagtcgttgg aggagtccgg gggagacctg gtcaagcctg gaggaaccct gacactcacc 60

tgcacagcct ctggattctc cttcagtgac gaccactaca tgtgctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctgcagtg gatcgcatgc atgtatgttg gtagtagtgg tgccacttat 180

tacgcgagct gggcgaaagg ccgattcacc atctccaaaa cctcgtcgac cacggtgact 240

ctgcaaatga ccagtctgac agccgcggac acggccacct atttctgtgc gagagatgat 300

tggactagtt attatgcgtg ggggtattgg gccttgtggg gcccgggcac cctcgtcacc 360

gtctcgagcg cctccaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaactc 720

ctgggggggac cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggaccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacgcca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggtaaa 1359

<210> 1012
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 1012
cagtcgttgg aggagtccgg gggagacctg gtcaagcctg gaggaaccct gacactcacc 60

tgcacagcct ctggattctc cttcagtgac gaccactaca tgtgctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctgcagtg gatcgcatgc atgtatgttg gtagtagtgg tgccacttat 180

tacgcgagct gggcgaaagg ccgattcacc atctccaaaa cctcgtcgac cacggtgact 240

ctgcaaatga ccagtctgac agccgcggac acggccacct atttctgtgc gagagatgat 300

tggactagtt attatgcgtg ggggtattgg gccttgtggg gcccgggcac cctcgtcacc 360

gtctcgagc 369

<210> 1013
<211> 87
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 1013
cagtcgttgg aggagtccgg gggagacctg gtcaagcctg gaggaaccct gacactcacc 60

tgcacagcct ctggattctc cttcagt 87

<210> 1014
<211> 18
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 1014
gacgaccact acatgtgc 18

<210> 1015
<211> 42
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 1015
tgggtccgcc aggctccagg gaaggggctg cagtggatcg ca 42

<210> 1016
<211> 54
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 1016
tgcatgtatg ttggtagtag tggtgccact tattacgcga gctgggcgaa aggc 54

<210> 1017
<211> 93
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 1017
cgattcacca tctccaaaac ctcgtcgacc acggtgactc tgcaaatgac cagtctgaca 60

gccgcggaca cggccaccta tttctgtgcg aga 93

<210> 1018
<211> 42
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 1018
gatgattgga ctagttatta tgcgtggggg tattgggcct tg 42

<210> 1019
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 1019
tggggcccgg gcaccctcgt caccgtctcg agc 33

<210> 1020
<211> 990
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 1020
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 990

<210> 1021
<211> 218
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 1021

Ala Asp Ile Val Met Thr Gln Asn Pro Ala Ser Val Ser Glu Pro Val
1 5 10 15

Gly Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Asn Ser
20 25 30

Trp Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Phe Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys

50 55 60

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

Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Phe Ser Asn Ser Gly Thr
85 90 95

Ile Tyr Gly Ser Gly Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg
100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 1022
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 1022

Ala Asp Ile Val Met Thr Gln Asn Pro Ala Ser Val Ser Glu Pro Val
1 5 10 15

Gly Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Asn Ser
20 25 30

Trp Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Phe Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys
50 55 60

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

Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Phe Ser Asn Ser Gly Thr
85 90 95

Ile Tyr Gly Ser Gly Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg
100 105 110

<210> 1023
<211> 24
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 1023

Ala Asp Ile Val Met Thr Gln Asn Pro Ala Ser Val Ser Glu Pro Val
1 5 10 15

Gly Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys
20

<210> 1024
<211> 11
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 1024

Gln Ala Ser Gln Ser Val Asn Ser Trp Leu Ser
1 5 10

<210> 1025
<211> 15
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 1025

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Phe Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 1026
<211> 7
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 1026

Lys Ala Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 1027
<211> 32
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 1027

Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ile Gly Thr Glu Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 1028
<211> 12
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 1028

Gln Phe Ser Asn Ser Gly Thr Ile Tyr Gly Ser Gly
1 5 10

<210> 1029
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 1029

Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg
1 5 10

<210> 1030
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 1030

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 1031
<211> 654
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 1031
gctgacattg tgatgaccca gaatccagcc tccgtgtctg aacctgtggg aggcacagtc 60

accatcaagt gccaggccag tcagagcgtt aatagttggt tatcctggta tcagcagaaa 120

ccagggcagc ctcccaagtt cctgatctac aaggcatcca ctctggcatc tggggtctca 180

tcgcggttca aaggcagtgg gattgggaca gagttcactc tcaccatcag cgacctggag 240

tgtgccgatg ctgccacgta ctattgccaa tttagtaata gtggtactat ttatgggagt 300

ggtttcggcg gagggaccga ggtggtggtc aaacgtacgg tagcggcccc atctgtcttc 360

atcttcccgc catctgatga gcagttgaaa tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg 420

aataacttct atcccagaga ggccaaagta cagtggaagg tggataacgc cctccaatcg 480

ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc 540

agcaccctga cgctgagcaa agcagactac gagaaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc 600

acccatcagg gcctgagctc gcccgtcaca aagagcttca acaggggaga gtgt 654

<210> 1032
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 1032
gctgacattg tgatgaccca gaatccagcc tccgtgtctg aacctgtggg aggcacagtc 60

accatcaagt gccaggccag tcagagcgtt aatagttggt tatcctggta tcagcagaaa 120

ccagggcagc ctcccaagtt cctgatctac aaggcatcca ctctggcatc tggggtctca 180

tcgcggttca aaggcagtgg gattgggaca gagttcactc tcaccatcag cgacctggag 240

tgtgccgatg ctgccacgta ctattgccaa tttagtaata gtggtactat ttatgggagt 300

ggtttcggcg gagggaccga ggtggtggtc aaacgt 336

<210> 1033
<211> 72
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 1033
gctgacattg tgatgaccca gaatccagcc tccgtgtctg aacctgtggg aggcacagtc 60

accatcaagt gc 72

<210> 1034
<211> 33
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 1034
caggccagtc agagcgttaa tagttggtta tcc 33

<210> 1035
<211> 45
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 1035
tggtatcagc agaaaccagg gcagcctccc aagttcctga tctac 45

<210> 1036
<211> 21
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 1036
aaggcatcca ctctggcatc t 21

<210> 1037
<211> 96
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 1037
ggggtctcat cgcggttcaa aggcagtggg attgggacag agttcactct caccatcagc 60

gacctggagt gtgccgatgc tgccacgtac tattgc 96

<210> 1038
<211> 36
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 1038
caatttagta atagtggtac tatttatggg agtggt 36

<210> 1039
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 1039
ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgt 33

<210> 1040
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 1040
acggtagcgg ccccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60

actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120

aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180

aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240

cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300

ttcaacaggg gagagtgt 318

<210> 1041

<211> 449
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 1041

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Asn
20 25 30

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

Gly Val Ile Tyr Val Ile Gly Val Thr Asp Tyr Ala Ser Ser Ala Gln
50 55 60

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

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

Arg Val Tyr Asp Ser Gly Trp Asn His Phe Asn Leu Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Ala Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

Lys

<210> 1042
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 1042

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Asn
20 25 30

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

Gly Val Ile Tyr Val Ile Gly Val Thr Asp Tyr Ala Ser Ser Ala Gln
50 55 60

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

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Val Tyr Asp Ser Gly Trp Asn His Phe Asn Leu Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 1043
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 1043

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser
20 25 30

<210> 1044
<211> 5
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 1044

Ser Asn Ala Ile Ser
1 5

<210> 1045
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 1045

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly
1 5 10

<210> 1046
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 1046

Val Ile Tyr Val Ile Gly Val Thr Asp Tyr Ala Ser Ser Ala Gln Gly
1 5 10 15

<210> 1047
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 1047

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 1048
<211> 11
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 1048

Val Tyr Asp Ser Gly Trp Asn His Phe Asn Leu
1 5 10

<210> 1049
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 1049

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 1050
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 1050

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 Ala
                85                  90                  95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225                 230                 235                 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320
```

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 1051
<211> 1347
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 1051
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccgtcagt agcaatgcaa taagctgggt ccgtcaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc atttatgtta ttggtgtcac tgactacgcg 180

agctctgcgc aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac cctgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt actgtgctag agtttatgat 300

tctggctgga atcactttaa cttgtggggc caagggaccc tcgtcaccgt ctcgagcgcc 360

tccaccaagg gcccatcggt cttccccctg gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc 420

acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg 480

aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac accttcccgg ctgtcctaca gtcctcagga 540

ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg ccctccagca gcttgggcac ccagacctac 600

atctgcaacg tgaatcacaa gcccagcaac accaaggtgg acgcgagagt tgagcccaaa 660

tcttgtgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 720

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 780

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 840

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacgccagc 900

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 960

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 1020

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 1080

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 1140

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 1200

gactccgacg gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 1260

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 1320

aagagcctct ccctgtctcc gggtaaa 1347

<210> 1052
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 1052
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggGtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccgtcagt agcaatgcaa taagctgggt ccgtcaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc atttatgtta ttggtgtcac tgactacgcg 180

agctctgcgc aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac cctgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt actgtgctag agtttatgat 300

tctggctgga atcactttaa cttgtggggc caagggaccc tcgtcaccgt ctcgagc 357

<210> 1053
<211> 90
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 1053
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggGtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccgtcagt 90

<210> 1054
<211> 15
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 1054
agcaatgcaa taagc 15

<210> 1055
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 1055
tgggtccgtc aggctccagg gaaggggctg gagtgggtcg ga 42

<210> 1056
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 1056
gtcatttatg ttattggtgt cactgactac gcgagctctg cgcaaggc 48

<210> 1057
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 1057
cgattcacca tctccagaga caattccaag aacaccctgt atcttcaaat gaacagcctg 60

agagctgagg acactgctgt gtattactgt gctaga 96

<210> 1058
<211> 33
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 1058
gtttatgatt ctggctggaa tcactttaac ttg 33

<210> 1059
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 1059
tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc 33

<210> 1060
<211> 990
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 1060
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacgcgag agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 990

<210> 1061
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 1061

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
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 Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Tyr Ser Val Ala Asn
85 90 95

Val Asp Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val 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> 1062
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 1062

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
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 Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Tyr Ser Val Ala Asn
85 90 95

Val Asp Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

<210> 1063
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 1063

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 1064
<211> 11
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 1064

Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 1065
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 1065

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 1066
<211> 7
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 1066

Glu Ala Ser Lys Leu Ala Ser
1 5

<210> 1067
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 1067

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 1068
<211> 12
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 1068

Gln Gln Ala Tyr Ser Val Ala Asn Val Asp Asn Ala
1 5 10

<210> 1069
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 1069

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
1 5 10

<210> 1070
<211> 106
<212> PRT

<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 1070

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 1071
<211> 651
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 1071
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc aggccagtca gagcattagc agttggttag cctggtatca gcagaaacca 120

ggaaaagccc ctaagctcct gatctatgaa gcatccaaac tggcatctgg agtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tggaacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgattttg caacttatta ctgccaacag gcttatagtg ttgccaatgt tgataatgct 300

ttcggcggag gaaccaaggt ggaaatcaaa cgtacggtgg ctgcaccatc tgtcttcatc 360

ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat 420

aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt 480

aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 540

accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc 600

catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtg t 651

<210> 1072
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 1072
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc aggccagtca gagcattagc agttggttag cctggtatca gcagaaacca 120

ggaaaagccc ctaagctcct gatctatgaa gcatccaaac tggcatctgg agtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tggaacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgattttg caacttatta ctgccaacag gcttatagtg ttgccaatgt tgataatgct 300

ttcggcggag gaaccaaggt ggaaatcaaa cgt 333

<210> 1073
<211> 69
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 1073
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgc 69

<210> 1074
<211> 33
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 1074
caggccagtc agagcattag cagttggtta gcc 33

<210> 1075
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工的

<220>

<223> 人類化抗體序列

<400> 1075
tggtatcagc agaaaccagg aaaagcccct aagctcctga tctat 45

<210> 1076
<211> 21
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 1076
gaagcatcca aactggcatc t 21

<210> 1077
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 1077
ggagtcccat caaggttcag cggcagtgga tctggaacag aattcactct caccatcagc 60

agcctgcagc ctgatgattt tgcaacttat tactgc 96

<210> 1078
<211> 36
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 1078
caacaggctt atagtgttgc caatgttgat aatgct 36

<210> 1079
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 1079
ttcggcggag gaaccaaggt ggaaatcaaa cgt 33

<210> 1080
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 1080

acggtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60

actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120

aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180

aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240

cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300

ttcaacaggg gagagtgt 318

<210> 1081
<211> 728
<212> PRT
<213> 智人

<400> 1081

Met Trp Val Thr Lys Leu Leu Pro Ala Leu Leu Leu Gln His Val Leu
1 5 10 15

Leu His Leu Leu Leu Leu Pro Ile Ala Ile Pro Tyr Ala Glu Gly Gln
20 25 30

Arg Lys Arg Arg Asn Thr Ile His Glu Phe Lys Lys Ser Ala Lys Thr
35 40 45

Thr Leu Ile Lys Ile Asp Pro Ala Leu Lys Ile Lys Thr Lys Lys Val
50 55 60

Asn Thr Ala Asp Gln Cys Ala Asn Arg Cys Thr Arg Asn Lys Gly Leu
65 70 75 80

Pro Phe Thr Cys Lys Ala Phe Val Phe Asp Lys Ala Arg Lys Gln Cys
85 90 95

Leu Trp Phe Pro Phe Asn Ser Met Ser Ser Gly Val Lys Lys Glu Phe
100 105 110

Gly His Glu Phe Asp Leu Tyr Glu Asn Lys Asp Tyr Ile Arg Asn Cys
115 120 125

Ile Ile Gly Lys Gly Arg Ser Tyr Lys Gly Thr Val Ser Ile Thr Lys
130 135 140

Ser Gly Ile Lys Cys Gln Pro Trp Ser Ser Met Ile Pro His Glu His
145 150 155 160

```
Ser Phe Leu Pro Ser Ser Tyr Arg Gly Lys Asp Leu Gln Glu Asn Tyr
                165                 170                 175

Cys Arg Asn Pro Arg Gly Glu Glu Gly Gly Pro Trp Cys Phe Thr Ser
            180                 185                 190

Asn Pro Glu Val Arg Tyr Glu Val Cys Asp Ile Pro Gln Cys Ser Glu
        195                 200                 205

Val Glu Cys Met Thr Cys Asn Gly Glu Ser Tyr Arg Gly Leu Met Asp
    210                 215                 220

His Thr Glu Ser Gly Lys Ile Cys Gln Arg Trp Asp His Gln Thr Pro
225                 230                 235                 240

His Arg His Lys Phe Leu Pro Glu Arg Tyr Pro Asp Lys Gly Phe Asp
                245                 250                 255

Asp Asn Tyr Cys Arg Asn Pro Asp Gly Gln Pro Arg Pro Trp Cys Tyr
            260                 265                 270

Thr Leu Asp Pro His Thr Arg Trp Glu Tyr Cys Ala Ile Lys Thr Cys
        275                 280                 285

Ala Asp Asn Thr Met Asn Asp Thr Asp Val Pro Leu Glu Thr Thr Glu
    290                 295                 300

Cys Ile Gln Gly Gln Gly Glu Gly Tyr Arg Gly Thr Val Asn Thr Ile
305                 310                 315                 320

Trp Asn Gly Ile Pro Cys Gln Arg Trp Asp Ser Gln Tyr Pro His Glu
                325                 330                 335

His Asp Met Thr Pro Glu Asn Phe Lys Cys Lys Asp Leu Arg Glu Asn
            340                 345                 350

Tyr Cys Arg Asn Pro Asp Gly Ser Glu Ser Pro Trp Cys Phe Thr Thr
        355                 360                 365

Asp Pro Asn Ile Arg Val Gly Tyr Cys Ser Gln Ile Pro Asn Cys Asp
    370                 375                 380

Met Ser His Gly Gln Asp Cys Tyr Arg Gly Asn Gly Lys Asn Tyr Met
385                 390                 395                 400
```

Gly Asn Leu Ser Gln Thr Arg Ser Gly Leu Thr Cys Ser Met Trp Asp
405 410 415

Lys Asn Met Glu Asp Leu His Arg His Ile Phe Trp Glu Pro Asp Ala
420 425 430

Ser Lys Leu Asn Glu Asn Tyr Cys Arg Asn Pro Asp Asp Asp Ala His
435 440 445

Gly Pro Trp Cys Tyr Thr Gly Asn Pro Leu Ile Pro Trp Asp Tyr Cys
450 455 460

Pro Ile Ser Arg Cys Glu Gly Asp Thr Thr Pro Thr Ile Val Asn Leu
465 470 475 480

Asp His Pro Val Ile Ser Cys Ala Lys Thr Lys Gln Leu Arg Val Val
485 490 495

Asn Gly Ile Pro Thr Arg Thr Asn Ile Gly Trp Met Val Ser Leu Arg
500 505 510

Tyr Arg Asn Lys His Ile Cys Gly Gly Ser Leu Ile Lys Glu Ser Trp
515 520 525

Val Leu Thr Ala Arg Gln Cys Phe Pro Ser Arg Asp Leu Lys Asp Tyr
530 535 540

Glu Ala Trp Leu Gly Ile His Asp Val His Gly Arg Gly Asp Glu Lys
545 550 555 560

Cys Lys Gln Val Leu Asn Val Ser Gln Leu Val Tyr Gly Pro Glu Gly
565 570 575

Ser Asp Leu Val Leu Met Lys Leu Ala Arg Pro Ala Val Leu Asp Asp
580 585 590

Phe Val Ser Thr Ile Asp Leu Pro Asn Tyr Gly Cys Thr Ile Pro Glu
595 600 605

Lys Thr Ser Cys Ser Val Tyr Gly Trp Gly Tyr Thr Gly Leu Ile Asn
610 615 620

Tyr Asp Gly Leu Leu Arg Val Ala His Leu Tyr Ile Met Gly Asn Glu

625 630 635 640

Lys Cys Ser Gln His His Arg Gly Lys Val Thr Leu Asn Glu Ser Glu
645 650 655

Ile Cys Ala Gly Ala Glu Lys Ile Gly Ser Gly Pro Cys Glu Gly Asp
660 665 670

Tyr Gly Gly Pro Leu Val Cys Glu Gln His Lys Met Arg Met Val Leu
675 680 685

Gly Val Ile Val Pro Gly Arg Gly Cys Ala Ile Pro Asn Arg Pro Gly
690 695 700

Ile Phe Val Arg Val Ala Tyr Tyr Ala Lys Trp Ile His Lys Ile Ile
705 710 715 720

Leu Thr Tyr Lys Val Pro Gln Ser
725

201444868

# 發明摘要

※申請案號：102109575

※申請日：103.3.14

※IPC 分類：C07K16/22 (2006.01)
C12N15/13 (2006.01)
C12N15/81 (2006.01)
A61K39/395 (2006.01)
A61P35/00 (2006.01)
C12R1/84 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

HGF抗體及其組成物
ANTIBODIES TO HGF AND COMPOSITIONS CONTAINING

【中文】

本發明係有關具有針對HGF之結合特異性之抗體及其片段。本發明之另一實施例係關於本文所述之抗體及其結合片段，包含本文所述之$V_H$、$V_L$及CDR多肽之序列，及編碼其之聚核苷酸。本發明亦涵蓋結合至一或多個功能性或可偵測部分之抗HGF抗體及其結合片段之結合物。本發明亦涵蓋製造該等抗HGF抗體及其結合片段之方法。本發明之實施例亦關於抗HGF抗體及其結合片段之用途，其用於診斷、評估及治療與HGF相關之疾病及病症。

【英文】

The present invention is directed to antibodies and fragments thereof having binding specificity for HGF. Another embodiment of this invention relates to the antibodies described herein, and binding fragments thereof, comprising the sequences of the $V_H$, $V_L$ and CDR polypeptides described herein, and the polynucleotides encoding them. The invention also contemplates conjugates of anti-HGF antibodies and binding fragments thereof conjugated to one or more functional or detectable moieties. The invention also contemplates methods of making said anti-HGF antibodies and binding fragments thereof. Embodiments of the invention also pertain to the use of anti-HGF antibodies, and binding fragments thereof, for the diagnosis, assessment and treatment of diseases and disorders associated with HGF.

# 申請專利範圍

1. 一種抗人類肝細胞生長因子(HGF)抗體或抗體片段，其：

(1) 特異性結合至完整人類HGF多肽或其片段上與選自Ab1、Ab2、Ab3、Ab4、Ab5、Ab6、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab11、Ab12、Ab13、Ab14、Ab15、Ab16、Ab17、Ab18、Ab19、Ab20、Ab21、Ab23、Ab24、Ab25、Ab26、Ab27及Ab28之抗人類HGF抗體相同或重疊之抗原決定基及/或競爭結合至該或該等相同或重疊之抗原決定基；

(2) 特異性結合至完整人類HGF多肽或其片段上與選自Ab1、Ab2、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab12、Ab13、Ab14、Ab19、Ab21、Ab23、Ab24、Ab25及Ab28之抗人類HGF抗體相同的線性或構形抗原決定基及/或競爭結合至該或該等相同或重疊之抗原決定基；

(3) 特異性結合至完整人類HGF多肽或其片段上與選自Ab1、Ab2、Ab3、Ab4、Ab5、Ab6、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab11、Ab12、Ab13、Ab14、Ab15、Ab16、Ab17、Ab18、Ab19、Ab20、Ab21、Ab23、Ab24、Ab25、Ab26、Ab27及Ab28之抗人類HGF抗體相同的抗原決定基；及/或

(4) 特異性結合至完整人類HGF多肽或其片段上與選自Ab1、Ab2、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab12、Ab13、

Ab14、Ab19、Ab21、Ab23、Ab24、Ab25及Ab28之抗人類HGF抗體相同的抗原決定基，其中該或該等抗原決定基視情況使用結合檢定而被鑑別，該結合檢定偵測該抗人類HGF抗體結合至10-15-mer肽之庫中一或多個肽，該等10-15-mer肽爲對應於所有或實質上所有該人類HGF多肽長度之人類HGF之重疊肽片段，其中結合檢定進一步視情況爲西方免疫墨點檢定，其藉由使用一化學發光標記來偵測該抗體或抗體片段與該庫中之該等10-15 mer肽中之一或多者的特異性結合，該化學發光標記在該抗體或抗體片段特異性結合至該庫中之肽時發射一可偵測化學發光信號。

2. 如請求項1之抗人類HGF抗體或抗體片段，其中：

(1) 該抗人類HGF抗體或抗體片段含有一選自由下列所組成之群組中之抗HGF抗體的至少2個互補決定區(CDRs)：Ab1、Ab2、Ab3、Ab4、Ab5、Ab6、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab11、Ab12、Ab13、Ab14、Ab15、Ab16、Ab17、Ab18、Ab19、Ab20、Ab21、Ab23、Ab24、Ab25、Ab26、Ab27及Ab28；

(2) 該抗人類HGF抗體或抗體片段含有一選自由下列所組成之群組中之抗HGF抗體之至少3個互補決定區(CDRs)：Ab1、Ab2、Ab3、Ab4、Ab5、Ab6、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab11、Ab12、Ab13、Ab14、Ab15、Ab16、Ab17、Ab18、Ab19、Ab20、Ab21、Ab23、Ab24、Ab25、Ab26、Ab27及Ab28；

(3) 該抗人類HGF抗體或抗體片段含有一選自由由下列所組成之群組中之抗HGF抗體之至少4個互補決定區(CDRs)：Ab1、Ab2、Ab3、Ab4、Ab5、Ab6、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab11、Ab12、Ab13、Ab14、Ab15、Ab16、Ab17、Ab18、Ab19、Ab20、Ab21、Ab23、Ab24、Ab25、Ab26、Ab27及Ab28；

(4) 該抗人類HGF抗體或抗體片段含有一選自由下列所組成之群組中之抗HGF抗體之至少5個互補決定區(CDRs)：Ab1、Ab2、Ab3、Ab4、Ab5、Ab6、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab11、Ab12、Ab13、Ab14、Ab15、Ab16、Ab17、Ab18、Ab19、Ab20、Ab21、Ab23、Ab24、Ab25、Ab26、Ab27及Ab28；或

(5) 該抗人類HGF抗體或抗體片段含有一選自由下列所組成之群組中之抗HGF抗體之所有6個互補決定區(CDRs)：Ab1、Ab2、Ab3、Ab4、Ab5、Ab6、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab11、Ab12、Ab13、Ab14、Ab15、Ab16、Ab17、Ab18、Ab19、Ab20、Ab21、Ab23、Ab24、Ab25、Ab26、Ab27及Ab28。

3. 如請求項1或2之抗人類HGF抗體或抗體片段，其中：

(1) 該抗人類HGF抗體含有除CDR殘基以外的至少一個殘基，其已經被修飾，該修飾不影響HGF結合；

(2) 該抗人類HGF抗體爲嵌合抗體且含有人類恆定結構域；

(3) 該抗HGF抗體爲人類或人類化抗體或其片段；

(4) 該抗人類HGF抗體或抗體片段含有：

(a) 一可變重鏈，其包含一個選自由SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 44、SEQ ID NO: 84、SEQ ID NO: 124、SEQ ID NO: 164、SEQ ID NO: 204、SEQ ID NO: 244、SEQ ID NO: 284、SEQ ID NO: 324、SEQ ID NO: 364、SEQ ID NO: 404、SEQ ID NO: 444、SEQ ID NO: 484、SEQ ID NO: 524、SEQ ID NO: 564、SEQ ID NO: 604、SEQ ID NO: 644、SEQ ID NO: 684、SEQ ID NO: 724、SEQ ID NO: 764、SEQ ID NO: 804、SEQ ID NO: 844、SEQ ID NO: 884、SEQ ID NO: 924、SEQ ID NO: 964、SEQ ID NO:1004及SEQ ID NO:1044組成之群組之CDR1序列；一個選自由SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 46、SEQ ID NO: 86、SEQ ID NO: 126、SEQ ID NO: 166、SEQ ID NO: 206、SEQ ID NO: 246、SEQ ID NO: 286、SEQ ID NO: 326、SEQ ID NO: 366、SEQ ID NO: 406、SEQ ID NO: 446、SEQ ID NO: 486、SEQ ID NO: 526、SEQ ID NO: 566、SEQ ID NO: 606、SEQ ID NO: 646、SEQ ID NO: 686、SEQ ID NO: 726、SEQ ID NO: 766、SEQ ID NO: 806、SEQ ID NO: 846、SEQ ID NO: 886、SEQ ID NO: 926、SEQ ID NO:966、SEQ ID NO:1006及SEQ ID NO:1046組成之群組之CDR2序列；及一個選自由SEQ ID NO: 8、SEQ ID NO: 48、SEQ ID NO: 88、SEQ ID NO: 128、SEQ ID NO: 168、SEQ ID NO: 208、SEQ ID NO: 248、SEQ

ID NO: 288、SEQ ID NO: 328、SEQ ID NO: 368、SEQ ID NO: 408、SEQ ID NO: 448、SEQ ID NO: 488、SEQ ID NO: 528、SEQ ID NO: 568、SEQ ID NO: 608、SEQ ID NO: 648、SEQ ID NO: 688、SEQ ID NO: 728、SEQ ID NO: 768、SEQ ID NO: 808、SEQ ID NO: 848、SEQ ID NO: 888及SEQ ID NO: 928、SEQ ID NO:968、SEQ ID NO:1008及SEQ ID NO:1048組成之群組之CDR3序列；及/或

(b) 一可變輕鏈，其包含一個選自由SEQ ID NO: 24、SEQ ID NO: 64、SEQ ID NO: 104、SEQ ID NO: 144、SEQ ID NO: 184、SEQ ID NO: 224、SEQ ID NO: 264、SEQ ID NO: 304、SEQ ID NO: 344、SEQ ID NO: 384、SEQ ID NO: 424、SEQ ID NO: 464、SEQ ID NO: 504、SEQ ID NO: 544、SEQ ID NO: 584、SEQ ID NO: 624、SEQ ID NO: 664、SEQ ID NO: 704、SEQ ID NO: 744、SEQ ID NO: 784、SEQ ID NO: 824、SEQ ID NO: 864、SEQ ID NO: 904、SEQ ID NO: 944、SEQ ID NO:984、SEQ ID NO:1024及SEQ ID NO:1064組成之群組之CDR1序列；一個選自由SEQ ID NO: 26、SEQ ID NO: 66、SEQ ID NO: 106、SEQ ID NO: 146、SEQ ID NO: 186、SEQ ID NO: 226、SEQ ID NO: 266、SEQ ID NO: 306、SEQ ID NO: 346、SEQ ID NO: 386、SEQ ID NO: 426、SEQ ID NO: 466、SEQ ID NO: 506、SEQ ID NO: 546、SEQ ID NO: 586、

SEQ ID NO: 626、SEQ ID NO: 666、SEQ ID NO: 706、SEQ ID NO: 746、SEQ ID NO: 786、SEQ ID NO: 826、SEQ ID NO: 866、SEQ ID NO: 906、SEQ ID NO: 946、SEQ ID NO:986、SEQ ID NO:1026及SEQ ID NO:1066組成之群組之CDR2序列；及一個選自由SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 68、SEQ ID NO: 108、SEQ ID NO: 148、SEQ ID NO: 188、SEQ ID NO: 228、SEQ ID NO: 268、SEQ ID NO: 308、SEQ ID NO: 348、SEQ ID NO: 388、SEQ ID NO: 428、SEQ ID NO: 468、SEQ ID NO: 508、SEQ ID NO: 548、SEQ ID NO: 588、SEQ ID NO: 628、SEQ ID NO: 668、SEQ ID NO: 708、SEQ ID NO: 748、SEQ ID NO: 788、SEQ ID NO: 828、SEQ ID NO: 868、SEQ ID NO: 908、SEQ ID NO: 948、SEQ ID NO:988、SEQ ID NO:1028及SEQ ID NO:1068組成之群組之CDR3序列；其進一步限制條件爲：該等先前所鑑別之CDR多肽中之任一者之一個或兩個殘基可經另一胺基酸取代，較佳爲一保守性胺基酸取代；

(5) 該抗體或抗體片段之該可變重鏈包含SEQ ID NO: 4之CDR1序列、SEQ ID NO: 6之CDR2序列及SEQ ID NO: 8之CDR3序列；及/或該可變輕鏈包含SEQ ID NO: 24之CDR1序列、SEQ ID NO: 26之CDR2序列及SEQ ID NO: 28之CDR3序列；

(6) 該抗人類HGF抗體或抗體片段含有可變重鏈，

其包含SEQ ID NO: 44之CDR1序列、SEQ ID NO: 46之CDR2序列及SEQ ID NO: 48之CDR3序列；及/或該可變輕鏈包含SEQ ID NO: 64之CDR1序列、SEQ ID NO: 66之CDR2序列及SEQ ID NO: 68之CDR3序列；

(7) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含可變重鏈，其包含SEQ ID NO: 84之CDR1序列、SEQ ID NO: 86之CDR2序列及SEQ ID NO: 88之CDR3序列；及/或該可變輕鏈包含SEQ ID NO: 104之CDR1序列、SEQ ID NO: 106之CDR2序列及SEQ ID NO: 108之CDR3序列；

(8) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含可變重鏈，其包含SEQ ID NO: 124之CDR1序列、SEQ ID NO: 126之CDR2序列及SEQ ID NO: 128之CDR3序列；及/或該可變輕鏈包含SEQ ID NO: 144之CDR1序列、SEQ ID NO: 146之CDR2序列及SEQ ID NO: 148之CDR3序列；

(9) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含可變重鏈，其包含SEQ ID NO: 164之CDR1序列、SEQ ID NO: 166之CDR2序列及SEQ ID NO: 168之CDR3序列；且該可變輕鏈包含SEQ ID NO: 184之CDR1序列、SEQ ID NO: 186之CDR2序列及SEQ ID NO: 188之CDR3序列；

(10) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含可變重鏈，其包含SEQ ID NO: 204之CDR1序列、SEQ ID NO: 206之該CDR2序列及SEQ ID NO: 208之CDR3序列；且該可變輕鏈包含SEQ ID NO: 224之CDR1序列、SEQ ID NO: 226之CDR2序列及SEQ ID NO: 228之CDR3序列；

(11) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含可變重鏈，其包含SEQ ID NO: 244之CDR1序列、SEQ ID NO: 246之CDR2序列及SEQ ID NO: 248之CDR3序列；且該可變輕鏈包含SEQ ID NO: 264之CDR1序列、SEQ ID NO: 266之CDR2序列及SEQ ID NO: 268之CDR3序列；

(12) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含可變重鏈，其包含SEQ ID NO: 284之CDR1序列、SEQ ID NO: 286之CDR2序列及SEQ ID NO: 288之CDR3序列；且該可變輕鏈包含SEQ ID NO: 304之CDR1序列、SEQ ID NO: 306之CDR2序列及SEQ ID NO: 308之CDR3序列；

(13) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含可變重鏈，其包含SEQ ID NO: 324之該CDR1序列、SEQ ID NO: 326之該CDR2序列及SEQ ID NO: 328之該CDR3序列；及/或該可變輕鏈包含SEQ ID NO: 344之該CDR1序列、SEQ ID NO: 346之該CDR2序列及SEQ ID NO: 348之該CDR3序列；

(14) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含可變重鏈，其包含SEQ ID NO: 364之該CDR1序列、SEQ ID NO: 366之該CDR2序列及SEQ ID NO: 368之該CDR3序列；及/或該可變輕鏈包含SEQ ID NO: 384之該CDR1序列、SEQ ID NO: 386之該CDR2序列及SEQ ID NO: 388之該CDR3序列；

(15) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含可變重鏈，其包含SEQ ID NO: 404之該CDR1序列、SEQ ID NO: 406

之該CDR2序列及SEQ ID NO: 408之該CDR3序列；及/或該可變輕鏈包含SEQ ID NO: 424之該CDR1序列、SEQ ID NO: 426之該CDR2序列及SEQ ID NO: 428之該CDR3序列；

(16) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含可變重鏈，其包含SEQ ID NO: 444之該CDR1序列、SEQ ID NO: 446之該CDR2序列及SEQ ID NO: 448之該CDR3序列；且該可變輕鏈包含SEQ ID NO: 464之該CDR1序列、SEQ ID NO: 466之該CDR2序列及SEQ ID NO: 468之該CDR3序列；

(17) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含可變重鏈，其包含SEQ ID NO: 484之該CDR1序列、SEQ ID NO: 486之該CDR2序列及SEQ ID NO: 488之該CDR3序列；及/或該可變輕鏈包含SEQ ID NO: 504之該CDR1序列、SEQ ID NO: 506之該CDR2序列及SEQ ID NO: 508之該CDR3序列；

(18) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含可變重鏈，其包含SEQ ID NO: 524之該CDR1序列、SEQ ID NO: 526之該CDR2序列及SEQ ID NO: 528之該CDR3序列；及/或該可變輕鏈包含SEQ ID NO: 544之該CDR1序列、SEQ ID NO: 546之該CDR2序列及SEQ ID NO: 548之該CDR3序列；

(19) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含可變重鏈，其包含SEQ ID NO: 564之該CDR1序列、SEQ ID NO: 566

之該CDR2序列及SEQ ID NO: 568之該CDR3序列；及/或該可變輕鏈包含SEQ ID NO: 584之該CDR1序列、SEQ ID NO: 586之該CDR2序列及SEQ ID NO: 588之該CDR3序列；

(20) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含可變重鏈，其包含SEQ ID NO: 604之該CDR1序列、SEQ ID NO: 606之該CDR2序列及SEQ ID NO: 608之該CDR3序列；及/或該可變輕鏈包含SEQ ID NO: 624之該CDR1序列、SEQ ID NO: 626之該CDR2序列及SEQ ID NO: 628之該CDR3序列；

(21) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含可變重鏈，其包含SEQ ID NO: 644之該CDR1序列、SEQ ID NO: 646之該CDR2序列及SEQ ID NO: 648之該CDR3序列；及/或該可變輕鏈包含SEQ ID NO: 664之該CDR1序列、SEQ ID NO: 666之該CDR2序列及SEQ ID NO: 668之該CDR3序列；

(22) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含可變重鏈，其包含SEQ ID NO: 684之該CDR1序列、SEQ ID NO: 686之該CDR2序列及SEQ ID NO: 688之該CDR3序列；及/或該可變輕鏈包含SEQ ID NO: 704之該CDR1序列、SEQ ID NO: 706之該CDR2序列及SEQ ID NO: 708之該CDR3序列；

(23) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含可變重鏈，其包含SEQ ID NO: 724之該CDR1序列、SEQ ID NO: 726

之該CDR2序列及SEQ ID NO: 728之該CDR3序列；及/或該可變輕鏈包含SEQ ID NO: 744之該CDR1序列、SEQ ID NO: 746之該CDR2序列及SEQ ID NO: 748之該CDR3序列；

(24) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含可變重鏈，其包含如請求項1至10中任一項之抗人類HGF抗體或抗體片段，其中該可變重鏈包含SEQ ID NO: 764之該CDR1序列、SEQ ID NO: 766之該CDR2序列及SEQ ID NO: 768之該CDR3序列；及/或該可變輕鏈包含SEQ ID NO: 784之該CDR1序列、SEQ ID NO: 786之該CDR2序列及SEQ ID NO: 788之該CDR3序列；

(25) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含可變重鏈，其包含SEQ ID NO:804之該CDR1序列、SEQ ID NO: 806之該CDR2序列及SEQ ID NO: 808之該CDR3序列；及/或該可變輕鏈包含SEQ ID NO: 824之該CDR1序列、SEQ ID NO: 826之該CDR2序列及SEQ ID NO: 828之該CDR3序列；

(26) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含可變重鏈，其包含SEQ ID NO: 844之該CDR1序列、SEQ ID NO: 846之該CDR2序列及SEQ ID NO: 848之該CDR3序列；及/或該可變輕鏈包含SEQ ID NO: 864之該CDR1序列、SEQ ID NO: 866之該CDR2序列及SEQ ID NO: 868之該CDR3序列；

(27) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含可變重鏈，

其包含SEQ ID NO: 884之該CDR1序列、SEQ ID NO: 886之該CDR2序列及SEQ ID NO: 888之該CDR3序列；及/或該可變輕鏈包含SEQ ID NO: 904之該CDR1序列、SEQ ID NO: 906之該CDR2序列及SEQ ID NO: 908之該CDR3序列；

(28) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含可變重鏈，其包含SEQ ID NO: 924之該CDR1序列、SEQ ID NO: 926之該CDR2序列及SEQ ID NO: 928之該CDR3序列；及/或該可變輕鏈包含SEQ ID NO: 944之該CDR1序列、SEQ ID NO: 946之該CDR2序列及SEQ ID NO: 948之該CDR3序列；

(29) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含可變重鏈，其包含SEQ ID NO: 964之該CDR1序列、SEQ ID NO: 966之該CDR2序列及SEQ ID NO: 968之該CDR3序列；及/或該可變輕鏈包含SEQ ID NO: 984之該CDR1序列、SEQ ID NO: 986之該CDR2序列及SEQ ID NO: 988之該CDR3序列；

(30) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含可變重鏈，其包含SEQ ID NO: 1004之該CDR1序列、SEQ ID NO: 1006之該CDR2序列及SEQ ID NO: 1008之該CDR3序列；及/或該可變輕鏈包含SEQ ID NO: 1024之該CDR1序列、SEQ ID NO: 1026之該CDR2序列及SEQ ID NO: 1028之該CDR3序列；

(31) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含可變重鏈，

其包含SEQ ID NO: 1044之該CDR1序列、SEQ ID NO: 1046之該CDR2序列及SEQ ID NO: 1048之該CDR3序列；及/或該可變輕鏈包含SEQ ID NO: 1064之該CDR1序列、SEQ ID NO: 1066之該CDR2序列及SEQ ID NO: 1068之該CDR3序列；

(32) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含可變重鏈，其包含與SEQ ID NO: 2至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列及/或該可變輕鏈包含SEQ ID NO: 22；

(33) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含可變重鏈及輕鏈，其各自分別與SEQ ID NO: 2及SEQ ID NO: 22中之可變重鏈及輕鏈至少90%相同；

(34) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含可變重鏈，其包含與SEQ ID NO: 42至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列且該可變輕鏈包含與SEQ ID NO: 62至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(35) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含可變重鏈及輕鏈，其各自分別與SEQ ID NO: 42及SEQ ID NO: 62中之可變重鏈及輕鏈至少90%相同；

(36) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含可變重鏈，其包含與SEQ ID NO: 82至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列且該可變輕鏈包含與SEQ ID NO: 102至少80%、85%、90%、95%、

96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(37) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含可變重鏈及輕鏈，其各自分別與SEQ ID NO: 82及SEQ ID NO: 102中之可變重鏈及輕鏈至少90%相同；

(38) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含可變重鏈，其包含與SEQ ID NO: 122至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列且該可變輕鏈包含與SEQ ID NO: 142至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(39) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含可變重鏈及輕鏈，其各自分別與SEQ ID NO: 122及SEQ ID NO: 142中之可變重鏈及輕鏈至少90%相同；

(40) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含可變重鏈，其包含與SEQ ID NO: 162至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列且該可變輕鏈包含與SEQ ID NO: 182至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(41) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含可變重鏈及輕鏈，其各自分別與SEQ ID NO: 162及SEQ ID NO: 182中之可變重鏈及輕鏈至少90%相同；

(42) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含可變重鏈，其包含與SEQ ID NO: 202至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列且該可變輕鏈包含與SEQ ID NO: 222至少80%、85%、90%、95%、

96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(43) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含可變重鏈及輕鏈，其各自分別與SEQ ID NO: 202及SEQ ID NO: 222中之可變重鏈及輕鏈至少90%相同；

(44) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含可變重鏈，其包含與SEQ ID NO: 242至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列且該可變輕鏈包含與SEQ ID NO: 262至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(45) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含可變重鏈及輕鏈，其各自分別與SEQ ID NO: 242及SEQ ID NO: 262中之可變重鏈及輕鏈至少90%相同；

(46) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含可變重鏈，其包含與SEQ ID NO: 282至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列且該可變輕鏈包含與SEQ ID NO: 302至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(47) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含可變重鏈及輕鏈，其各自分別與SEQ ID NO: 282及SEQ ID NO: 302中之可變重鏈及輕鏈至少90%相同；

(48) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含可變重鏈，其包含與SEQ ID NO: 322至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列且該可變輕鏈包含與SEQ ID NO: 342至少80%、85%、90%、95%、

96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(49) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含可變重鏈及輕鏈，其各自分別與SEQ ID NO: 322及SEQ ID NO: 342中之可變重鏈及輕鏈至少90%相同；

(50) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含可變重鏈，其包含與SEQ ID NO: 362至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列且該可變輕鏈包含與SEQ ID NO: 382至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(51) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含可變重鏈及輕鏈，其各自分別與SEQ ID NO: 362及SEQ ID NO: 382中之可變重鏈及輕鏈至少90%相同；

(52) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含可變重鏈，其包含與SEQ ID NO: 402至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列且該可變輕鏈包含與SEQ ID NO: 422至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(53) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含可變重鏈及輕鏈，其各自分別與SEQ ID NO: 402及SEQ ID NO: 422中之可變重鏈及輕鏈至少90%相同；

(54) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含可變重鏈，其包含與SEQ ID NO: 442至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列且該可變輕鏈包含與SEQ ID NO: 462至少80%、85%、90%、95%、

96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(55) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含可變重鏈及輕鏈，其各自分別與SEQ ID NO: 442及SEQ ID NO: 462中之可變重鏈及輕鏈至少90%相同；

(56) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含可變重鏈，其包含與SEQ ID NO: 482至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列且該可變輕鏈包含與SEQ ID NO: 502至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(57) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含可變重鏈及輕鏈，其各自分別與SEQ ID NO: 482及SEQ ID NO: 502中之可變重鏈及輕鏈至少90%相同；

(58) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含可變重鏈，其包含與SEQ ID NO: 522至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列且該可變輕鏈包含與SEQ ID NO: 542至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(59) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含可變重鏈及輕鏈，其各自分別與SEQ ID NO: 522及SEQ ID NO: 542中之可變重鏈及輕鏈至少90%相同；

(60) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含可變重鏈，其包含與SEQ ID NO: 562至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列且該可變輕鏈包含與SEQ ID NO: 582至少80%、85%、90%、95%、

96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(61) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含可變重鏈及輕鏈，其各自分別與SEQ ID NO: 562及SEQ ID NO: 582中之可變重鏈及輕鏈至少90%相同；

(62) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含可變重鏈，其包含與SEQ ID NO: 602至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列且該可變輕鏈包含與SEQ ID NO: 622至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(63) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含可變重鏈及輕鏈，其各自分別與SEQ ID NO: 602及SEQ ID NO: 622中之可變重鏈及輕鏈至少90%相同；

(64) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含可變重鏈，其包含與SEQ ID NO: 642至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列且該可變輕鏈包含與SEQ ID NO: 662至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(65) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含可變重鏈及輕鏈，其各自分別與SEQ ID NO: 642及SEQ ID NO: 662中之可變重鏈及輕鏈至少90%相同；

(66) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含可變重鏈，其包含與SEQ ID NO: 682至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列且該可變輕鏈包含與SEQ ID NO: 702至少80%、85%、90%、95%、

96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(67) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含可變重鏈及輕鏈，其各自分別與SEQ ID NO: 682及SEQ ID NO: 702中之可變重鏈及輕鏈至少90%相同；

(68) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含可變重鏈，其包含與SEQ ID NO: 722至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列且該可變輕鏈包含與SEQ ID NO: 742至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(69) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含可變重鏈及輕鏈，其各自分別與SEQ ID NO: 722及SEQ ID NO: 742中之可變重鏈及輕鏈至少90%相同；

(70) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含可變重鏈，其包含與SEQ ID NO: 762至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列且該可變輕鏈包含與SEQ ID NO: 782至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(71) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含可變重鏈及輕鏈，其各自分別與SEQ ID NO: 762及SEQ ID NO: 782中之可變重鏈及輕鏈至少90%相同；

(72) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含可變重鏈，其包含與SEQ ID NO: 802至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列且該可變輕鏈包含與SEQ ID NO: 822至少80%、85%、90%、95%、

96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(73) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含可變重鏈及輕鏈，其各自分別與SEQ ID NO: 802及SEQ ID NO: 822中之可變重鏈及輕鏈至少90%相同；

(74) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含可變重鏈，其包含與SEQ ID NO: 842至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列且該可變輕鏈包含與SEQ ID NO: 862至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(75) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含可變重鏈及輕鏈，其各自分別與SEQ ID NO: 842及SEQ ID NO: 862中之可變重鏈及輕鏈至少90%相同；

(76) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含可變重鏈，其包含與SEQ ID NO: 882至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列且該可變輕鏈包含與SEQ ID NO: 902至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(77) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含可變重鏈及輕鏈，其各自分別與SEQ ID NO: 882及SEQ ID NO: 902中之可變重鏈及輕鏈至少90%相同；

(78) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含可變重鏈，其包含與SEQ ID NO: 922至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列且該可變輕鏈包含與SEQ ID NO: 942至少80%、85%、90%、95%、

96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(79) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含可變重鏈及輕鏈，其各自分別與SEQ ID NO: 922及SEQ ID NO: 942中之可變重鏈及輕鏈至少90%相同；

(80) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含可變重鏈，其包含與SEQ ID NO: 962至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列且該可變輕鏈包含與SEQ ID NO: 982至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(81) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含可變重鏈及輕鏈，其各自分別與SEQ ID NO: 962及SEQ ID NO: 982中之可變重鏈及輕鏈至少90%相同；

(82) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含可變重鏈，其包含與SEQ ID NO: 1002至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列且該可變輕鏈包含與SEQ ID NO: 1022至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(83) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含可變重鏈及輕鏈，其各自分別與SEQ ID NO: 1002及SEQ ID NO: 1022中之可變重鏈及輕鏈至少90%相同；

(84) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含可變重鏈，其包含與SEQ ID NO: 1042至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列且該可變輕鏈包含與SEQ ID NO: 1062至少80%、85%、90%、95%、

96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(85) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含可變重鏈及輕鏈，其各自分別與SEQ ID NO: 1042及SEQ ID NO: 1062中之可變重鏈及輕鏈至少90%相同；

(86) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含重鏈，其包含與SEQ ID NO: 1至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列且該輕鏈包含與SEQ ID NO: 21至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(87) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含重鏈，其包含與SEQ ID NO: 41至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；及輕鏈，其包含與SEQ ID NO: 61至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(88) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含重鏈，其包含與SEQ ID NO: 81至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；及輕鏈，其包含與SEQ ID NO: 101至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(89) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含重鏈，其包含與SEQ ID NO: 121至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；及輕鏈，其包含與SEQ ID NO: 141至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(90) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含重鏈，其包含與SEQ ID NO: 161至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列且該輕鏈包含與SEQ ID NO: 181至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(91) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含重鏈，其包含與SEQ ID NO: 201至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列且該輕鏈包含與SEQ ID NO: 221至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(92) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含重鏈，其包含與SEQ ID NO: 241至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列且該輕鏈包含與SEQ ID NO: 261至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(93) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含重鏈，其包含與SEQ ID NO: 281至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列且該輕鏈包含SEQ ID NO: 301；

(94) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含重鏈，其包含SEQ ID NO: 321；及輕鏈，其包含與SEQ ID NO: 341至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(95) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含重鏈，其包

含與SEQ ID NO: 361至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列且該輕鏈包含SEQ ID NO: 381；

(96) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含重鏈，其包含SEQ ID NO: 401且該輕鏈包含與SEQ ID NO: 421至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(97) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含重鏈，其包含與SEQ ID NO: 441至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列且該輕鏈包含與SEQ ID NO: 461至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(98) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含重鏈，其包含與SEQ ID NO: 481至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列且該輕鏈包含與SEQ ID NO: 501至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(99) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含重鏈，其包含與SEQ ID NO: 521至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列且該輕鏈包含SEQ ID NO: 541；

(100) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含重鏈，其包含SEQ ID NO: 561且該輕鏈包含與SEQ ID NO: 581至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或

100%相同之序列；

*(101)* 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含重鏈，其包含與SEQ ID NO: 601至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列且該輕鏈包含SEQ ID NO: 621；

(102) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含重鏈，其包含SEQ ID NO: 641且該輕鏈包含與SEQ ID NO: 661至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(103) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含重鏈，其包含與SEQ ID NO: 681至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列且該輕鏈包含與SEQ ID NO: 701至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(104) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含重鏈，其包含與SEQ ID NO: 721至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列且該輕鏈包含SEQ ID NO: 741；

(105) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含重鏈，其包含SEQ ID NO: 761且該輕鏈包含與SEQ ID NO: 781至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(106) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含重鏈，其包含與SEQ ID NO: 801至少80%、85%、90%、95%、96%、

97%、98%、99%或100%相同之序列且該輕鏈包含與SEQ ID NO: 821至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(107) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含重鏈，其包含與SEQ ID NO: 841至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列且該輕鏈包含與SEQ ID NO: 861至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(108) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含重鏈，其包含與SEQ ID NO: 881至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列且該輕鏈包含SEQ ID NO: 901；

(109) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含重鏈，其包含SEQ ID NO: 921且該輕鏈包含與SEQ ID NO: 941至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(110) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含重鏈，其包含SEQ ID NO: 961且該輕鏈包含與SEQ ID NO: 981至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(111) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含重鏈，其包含SEQ ID NO: 1001且該輕鏈包含與SEQ ID NO: 1021至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；及

(112) 該抗人類HGF抗體或抗體片段包含重鏈，其包含SEQ ID NO: 1041且該輕鏈包含與SEQ ID NO: 1061至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；或

上述各者之任何組合。

4. 如請求項1、2或3之抗人類HGF抗體或抗體片段，其中該抗體或抗體片段包含：

(1) 一嵌合、人類化及人類抗體或抗體片段；

(2) 一scFv、駱駝抗體、奈米抗體、IgNAR、Fab片段、Fab'片段、MetMab樣抗體、單價抗體片段及/或F(ab')2片段；

(3) 一實質上或完全缺乏N-糖基化及/或O-糖基化之抗體或抗體片段；

(4) 一包含人類恆定結構域之抗體或抗體片段；

(5) 一含有人類IgG1、IgG2、IgG3或IgG4抗體恆定區之人類；

(6) 一包含Fc區之抗體或抗體片段，該Fc區已經修飾以更改效應功能、半衰期、蛋白分解或糖基化中之至少一者；

(7) 一含有Fc區之抗體，該Fc區含有更改或消除N-糖基化及/或O-糖基化之一或多種突變；

(8) 一人類化抗體或抗體片段；

(9) 以小於或等於$10^{-2}$ M、$5 \times 10^{-3}$ M、$10^{-3}$ M、$5 \times 10^{-4}$ M、$10^{-4}$ M、$5 \times 10^{-5}$ M、$10^{-5}$ M、$5 \times 10^{-6}$ M、$10^{-6}$ M、

$5 \times 10^{-7}$ M、$10^{-7}$ M、$5 \times 10^{-8}$ M、$10^{-8}$ M、$5 \times 10^{-9}$ M、$10^{-9}$ M、$5 \times 10^{-10}$ M、$10^{-10}$ M、$5 \times 10^{-11}$ M、$10^{-11}$ M、$5 \times 10^{-12}$ M、$10^{-12}$ M、$5 \times 10^{-13}$ M或$10^{-13}$ M之解離常數($K_D$)結合至HGF之抗體或抗體片段；

(10) 以小於或等於$10^{-11}$ M、$5 \times 10^{-12}$ M或$10^{-12}$ M之解離常數($K_D$)結合至HGF之抗體或抗體片段；

(11) 以小於或等於$10^{-4}$ $S^{-1}$、$5 \times 10^{-5}$ $S^{-1}$、$10^{-5}$ $S^{-1}$、$5 \times 10^{-6}$ $S^{-1}$、$10^{-6}$ $S^{-1}$、$5 \times 10^{-7}$ $S^{-1}$或$10^{-7}$ $S^{-1}$之解離速率($K_{off}$)結合至HGF之抗體或抗體片段；

(12) 直接或間接連接至一可偵測標記或治療劑之抗體或抗體片段；

(13) 在投與至人類個體時抑制或中和由HGF引起之至少一種生物作用之抗體或抗體片段；

(14) 以小於約100 nM之$K_D$結合至HGF之抗體或抗體片段；

(15) 以小於約10 nM之$K_D$結合至HGF之抗體或抗體片段；

(16) 以小於約1 nM之$K_D$結合至HGF之抗體或抗體片段；

(17) 以介於約1與約10 nM之間的$K_D$結合至HGF之抗體或抗體片段；

(18) 以介於約0.1與約1 nM之間的$K_D$結合至HGF之抗體或抗體片段；

(19) 連接至至少一個效應部分，視情況包含化學連

接子之抗體或抗體片段；

(20) 連接至一或多個可偵測部分之抗體或抗體片段；

(21) 連接至可偵測部分之抗體或抗體片段，該可偵測部分包含螢光染料、酶、受質、生物發光物質、放射性物質、化學發光部分或其等之混合物；

(22) 連接至一或多個功能部分之抗體或抗體片段；及/或

(23) 針對根據上述各者中之任一者之抗人類HGF抗體或抗體片段產生之抗個體基因型抗體(anti-idiotypic antibody)。

5. 一種適用於治療、預防或診斷用途之組成物，其包含一治療、預防或診斷有效量之如請求項1至4中任一項之至少一種抗體或抗體片段。

6. 如請求項5之組成物，其中：

(1) 其適用於藉由選自以下之方式來投與：經頰、上表皮、硬膜外、吸入、動脈內、心內、腦室內、皮內、肌肉內、鼻內、眼內、腹膜內、脊柱內、鞘內、靜脈內、經口、非經腸、局部、經由灌腸劑或栓劑經直腸、皮下、真皮下、舌下、經皮及經黏膜；

(2) 其包含粉劑、液體、凝膠、滴劑、脂質體或其他劑型；

(3) 其係經凍乾的；

(4) 其包含醫藥學上可接受之稀釋劑、載劑、增溶

劑、乳化劑、防腐劑或其等之混合物；

(5) 其包含另一活性劑；

(6) 其包含另一活性劑，該另一活性劑包含適用於治療一選自癌症、黃斑變性、阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)及瘧疾感染之病況的藥物；

(7) 其包含用於治療一選自以下癌症之另一活性劑：卵巢癌、乳癌、肺癌(小細胞或非小細胞)、結腸及結腸直腸癌、前列腺癌、胰臟癌、腎癌、胃癌、肝癌、膀胱癌、甲狀腺癌、子宮內膜癌、頭頸部腫瘤、黑色素瘤、肉瘤、白血病、淋巴瘤及兒童或成人之腦瘤(例如神經膠母細胞瘤)；

(8) 其包含選自下列之另一活性劑：化學治療劑、士他汀(statin)、細胞介素、免疫抑制劑、基因治療劑、抗凝血劑、抗惡病質劑、抗無力劑、抗疲勞劑、抗發熱劑、抗噁心劑、抗嘔劑、IL-6拮抗劑、細胞毒性劑、鎮痛劑、退熱劑、抗發炎劑、抗生素、抗病毒劑、抗細胞介素劑、抗血管生成劑或其等之任何組合；

(9) 其包含另一活性劑，該另一活性劑爲選自以下之化學治療劑：VEGF拮抗劑、EGFR拮抗劑、鉑類、紫杉醇、伊立替康(irinotecan)、5-氟尿嘧啶、吉西他濱(gemcitabine)、甲醯四氫葉酸(leucovorin)、類固醇、環磷醯胺、美法侖(melphalan)、長春花屬生物鹼、長春鹼、長春新鹼、長春地辛(vindesine)、長春瑞濱(vinorelbine)、氮芥、酪胺酸激酶抑制劑、放射線療法、性激素拮抗劑、

選擇性雄激素受體調節劑、選擇性雌激素受體調節劑、PDGF拮抗劑、TNF拮抗劑、IL-I拮抗劑、介白素、IL-12、IL-2、IL-12R拮抗劑、毒素結合單株抗體、腫瘤抗原特異性單株抗體、Erbitux™、Avastin™、帕妥珠單抗(Pertuzumab)、抗CD20抗體、Rituxan®、奧克珠單抗(ocrelizumab)、奧法姆單抗(ofatumumab)、DXL625、Herceptin®或其等之任何組合；

(10) 其包含另一活性劑，該另一活性劑爲選自以下之抗凝血劑：阿昔單抗(abciximab) (ReoPro™)、醋硝香豆醇(acenocoumarol)、抗凝血酶IE (antithrombin IE)、阿加曲班(argatroban)、阿司匹靈(aspirin)、比伐盧定(bivalirudin) (Angiomax™)、克羅匹多(clopidogrel)、達比加群(dabigatran)、達比加群酯(dabigatran etexilate) (Pradaxa™/Pradax™)、地西盧定(desirudin) (Revasc™/Iprivask™)、雙嘧達莫(dipyridamole)、埃替非巴肽(eptifibatide) (Integrilin™)、磺達肝素(fondaparinux)、肝素(heparin)、水蛭素(hirudin)、艾卓肝素(idraparinux)、來匹盧定(lepirudin) (Refludan™)、低分子量肝素、美拉加群(Melagatran)、苯茚滿二酮(phenindione)、苯丙香豆醇(phenprocoumon)、噻氯匹定(ticlopidine)、替羅非班(tirofiban) (Aggrastat™)、華法林(warfarin)、希美加群(ximelagatran)、希美加群(Exanta™/Exarta™)或其等之任何組合；

(11) 其包含另一活性劑，該另一活性劑爲選自以下

之士他汀(statin)：阿托伐他汀(atorvastatin)、西立伐他汀(cerivastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、美伐他汀(mevastatin)、普伐他汀(pravastatin)、普伐他汀(pravastatin)、羅素他汀(rosuvastatin)、辛伐他汀(simvastatin)或其等之任何組合；

(12) 其包含另一活性劑，該另一活性劑爲選自以下之因子的拮抗劑：腫瘤壞死因子-α、干擾素γ、介白素1α、介白素1β、介白素6、蛋白分解誘導因子、白血病抑制性因子或其等之任何組合；

(13) 其包含另一活性劑，該另一活性劑爲選自以下之抗血管生成因子：可溶性VEGFR-1、NRP-1、血管生成素2、TSP-1及TSP-2、血管生長抑素及相關分子、內皮生長抑素、血管新生抑制素、鈣網蛋白、血小板因子-4、TIMP、CDAI、Meth-1、Meth-2、IFN-α、IFN-β及IFN-γ、CXCL10、IL-4、IL-12、IL-18、凝血酶原(kringle結構域-2)、抗凝血酶III片段、促乳素、VEGI、SPARC、骨橋蛋白、乳腺絲抑蛋白及血管能抑素；

(14) 其包含另一活性劑，該另一活性劑爲包含以下之抗惡病質劑：大麻(cannabis)、屈大麻酚(dronabinol)(Marinol™)、大麻隆(nabilone)(納比隆(Cesamet))、大麻二酚(cannabidiol)、大麻環萜酚(cannabichromene)、四氫大麻酚(tetrahydrocannabinol)、大麻二酚複方製劑(Sativex)、乙酸甲地孕酮(megestrol acetate)或其等之任

何組合；

(15) 其包含另一活性劑，該另一活性劑爲抗噁心劑或抗嘔劑且包含：5-HT3受體拮抗劑、阿魏(ajwain)、阿立必利(alizapride)、抗膽鹼激導性劑(anticholinergic)、抗組織胺、阿瑞匹坦(aprepitant)、苯并二氮呯(benzodiazepine)、大麻環萜酚、大麻二酚、大麻素、大麻、卡索匹坦(casopitant)、氯丙嗪(chlorpromazine)、賽克利嗪(cyclizine)、地塞米松(dexamethasone)、地塞米松、茶苯海明(dimenhydrinate)(Gravol™)、苯海拉明(diphenhydramine)、多拉司瓊(dolasetron)、多潘立酮(domperidone)、多巴胺拮抗劑、抗敏安(doxylamine)、屈大麻酚(Marinol™)、氟哌利多(droperidol)、愈吐寧錠(emetrol)、薑、格拉司瓊(granisetron)、氟哌啶醇(haloperidol)、羥嗪(hydroxyzine)、東甘菪鹼(hyoscine)、氯羥安定(lorazepam)、美克利嗪(meclizine)、胃複安(metoclopramide)、咪達唑侖(midazolam)、毒蠅蕈醇(muscimol)、大麻隆(納比隆)、nkl受體拮抗劑、昂丹司瓊(ondansetron)、帕洛諾司瓊(palonosetron)、胡椒薄荷(peppermint)、非那根(Phenergan)、氯吡嗪(prochlorperazine)、普魯瑪卡(Promacot)、異丙嗪(promethazine)、五嗪(Pentazine)、異丙酚(propofol)、大麻二酚複方製劑、四氫大麻酚、三甲氧苯醯胺(trimethobenzamide)、托烷司瓊(tropisetron)、諾龍(nandrolone)、二苯乙烯雌酚(stilbestrol)、沙立度胺

(thalidomide)、來那度胺(lenalidomide)、胃內激素促效劑、肌肉抑制素拮抗劑、抗肌肉抑制素抗體、選擇性雄激素受體調節劑、選擇性雌激素受體調節劑、血管收縮素All拮抗劑、β2腎上腺素受體促效劑、β-3腎上腺素受體促效劑或其等之任何組合；

(16) 其包含另一活性劑，該另一活性劑係選自：他莫西芬(tamoxifen)、BCL-2拮抗劑、雌激素、雙膦酸鹽、特立帕肽(teriparatide)、雷奈酸鍶(strontium ranelate)、阿侖膦酸鈉(sodium alendronate)(福善美(Fosamax))、利塞膦酸鹽(安妥良(Actonel))、雷洛昔芬(raloxifene)、伊班膦酸鹽(ibandronate)(邦羅力(Boniva))、奧巴拉西(Obatoclax)、ABT-263、棉子酚(gossypol)、吉非替尼(gefitinib)、表皮生長因子受體酪胺酸激酶抑制劑、埃羅替尼(erlotinib)、表皮生長因子受體抑制劑、補骨脂素(psoralen)、三甲呋豆素(trioxysalen)、甲氧呋豆素(methoxsalen)、佛手內酯(bergapten)、類視黃素、依曲替酯(etretinate)、阿曲汀(acitretin)、英利昔單抗(infliximab) (Remicade®)、阿達木單抗(adalimumab)、英利昔單抗、依那西普(etanercept)、Zenapax™、環孢黴素(Cyclosporine)、甲胺喋呤、粒細胞-群落刺激因子、非格司亭(filgrastim)、來格司亭(lenograstim)、優保津(Neupogen)、紐拉思塔(Neulasta)、2-芳基丙酸、醋氯芬酸、阿西美辛(Acemetacin)、乙醯水楊酸(阿司匹靈)、阿氯芬酸(Alclofenac)、阿明洛芬(Alminoprofen)、阿莫西

林(Amoxiprin)、胺基安替比林(Ampyrone)、芳基烷酸、阿紮丙酮(Azapropazone)、貝諾酯(Benorylate/Benorilate)、苯惡洛芬(Benoxaprofen)、溴芬酸(Bromfenac)、卡洛芬(Carprofen)、塞內昔布(Celecoxib)、水楊酸膽鹼鎂、氯非宗(Clofezone)、COX-2抑制劑、右布洛芬(Dexibuprofen)、右酮洛芬(Dexketoprofen)、雙氯芬酸(Diclofenac)、二氟尼柳(Diflunisal)、屈惡昔康(Droxicam)、乙柳醯胺、依託度酸(Etodolac)、依託考昔(Etoricoxib)、菲斯胺(Faislamine)、芬那酸(fenamic acid)、芬布芬(Fenbufen)、非諾洛芬(Fenoprofen)、氟芬那酸(Flufenamic acid)、氟諾洛芬(Flunoxaprofen)、氟比洛芬(Flurbiprofen)、布洛芬(Ibuprofen)、異丁普生(Ibuproxam)、吲哚美辛(Indometacin)、吲哚洛芬(Indoprofen)、酮保泰松(Kebuzone)、酮基布洛芬(Ketoprofen)、酮洛酸(Ketorolac)、氯諾昔康(Lornoxicam)、洛索洛芬(Loxoprofen)、盧米羅可(Lumiracoxib)、水楊酸鎂、甲氯芬那酸(Meclofenamic acid)、甲芬那酸(Mefenamic acid)、美洛昔康(Meloxicam)、安乃近(Metamizole)、水楊酸甲酯、莫非布宗(Mofebutazone)、萘丁美酮(Nabumetone)、萘普生(Naproxen)、N-芳基鄰胺基苯甲酸、奧沙美辛(Oxametacin)、噁丙嗪(Oxaprozin)、昔康(Oxicam)、羥布宗(Oxyphenbutazone)、帕瑞昔布(Parecoxib)、非那宗(Phenazone)、苯基丁氮酮(Phenylbutazone)、苯基丁氮酮、吡羅昔康(Piroxicam)、吡洛芬(Pirprofen)、普魯芬(profen)、

丙谷美辛(Proglumetacin)、吡唑啶衍生物、羅非考昔(Rofecoxib)、雙水楊酸酯、水楊醯胺、水楊酸酯、磺吡酮、舒林酸(Sulindac)、舒洛芬(Suprofen)、替諾昔康(Tenoxicam)、噻洛芬酸(Tiaprofenic acid)、托芬那酸(Tolfenamic acid)、托美丁(Tolmetin)及伐地考昔(Valdecoxib)；抗生素；氨丁卡黴素(Amikacin)、胺基糖苷類、阿莫西林(Amoxicillin)、安比西林(Ampicillin)、安莎黴素(Ansamycins)、阿斯凡納明(Arsphenamine)、阿奇黴素(Azithromycin)、阿洛西林(Azlocillin)、胺曲南(Aztreonam)、桿菌肽素(Bacitracin)、碳頭孢烯(Carbacephem)、碳青黴烯(Carbapenem)、羧苄青黴素(Carbenicillin)、頭孢克洛(Cefaclor)、頭孢羥胺苄(Cefadroxil)、頭孢胺苄(Cefalexin)、頭孢菌素(Cefalothin)、頭孢噻吩(Cefalotin)、頭孢孟多(Cefamandole)、頭孢唑林(Cefazolin)、頭孢地尼(Cefdinir)、頭孢托侖(Cefditoren)、頭孢吡肟(Cefepime)、頭孢克肟(Cefixime)、頭孢哌酮(Cefoperazone)、頭孢噻肟(Cefotaxime)、頭孢西丁(Cefoxitin)、頭孢泊肟(Cefpodoxime)、頭孢羅齊(Cefprozil)、頭孢他啶(Ceftazidime)、頭孢布坦(Ceftibuten)、頭孢唑肟(Ceftizoxime)、頭孢吡普(Ceftobiprole)、頭孢曲松(Ceftriaxone)、頭孢呋辛(Cefuroxime)、頭胞菌素(Cephalosporin)、氯黴素(Chloramphenicol)、西司他汀(Cilastatin)、環丙沙星(Ciprofloxacin)、克拉黴素(Clarithromycin)、克林達黴素

(Clindamycin)、氯唑西林(Cloxacillin)、黏菌素(Colistin)、增效磺胺甲基異噁唑(Co-trimoxazole)、達福普汀(Dalfopristin)、地美環素(Demeclocycline)、雙氯西林(Dicloxacillin)、地紅黴素(Dirithromycin)、多尼培南(Doripenem)、多西環素(Doxycycline)、依諾沙星(Enoxacin)、厄他培南(Ertapenem)、紅黴素(Erythromycin)、乙胺丁醇(Ethambutol)、氟氯西林(Flucloxacillin)、磷黴素(Fosfomycin)、呋喃唑酮(Furazolidone)、梭鏈孢酸(Fusidic acid)、加替沙星(Gatifloxacin)、格爾德黴素(Geldanamycin)、慶大黴素(Gentamicin)、糖肽(Glycopeptide)、除莠黴素(Herbimycin)、亞胺培南(Imipenem)、異煙肼(Isoniazid)、康黴素(Kanamycin)、左氧氟沙星(Levofloxacin)、林可黴素(Lincomycin)、利奈唑胺(Linezolid)、洛美沙星(Lomefloxacin)、氯碳頭孢(Loracarbef)、大環內酯(Macrolide)、磺胺米隆(Mafenide)、美羅培南(Meropenem)、甲氧西林(Meticillin)、甲硝噠唑(Metronidazole)、美洛西林(Mezlocillin)、二甲胺四環素(Minocycline)、單醯胺菌素(Monobactam)、莫西沙星(Moxifloxacin)、莫匹羅星(Mupirocin)、萘夫西林(Nafcillin)、新黴素(Neomycin)、奈替米星(Netilmicin)、呋喃妥因(Nitrofurantoin)、諾氟沙星(Norfloxacin)、氧氟沙星(Ofloxacin)、扼煞西林(Oxacillin)、土黴素(Oxytetracycline)、巴龍黴素(Paromomycin)、青黴素

(Penicillin)、青黴素、哌拉西林(Piperacillin)、平板黴素(Platensimycin)、多黏菌素B (Polymyxin B)、多肽、普浪多息(Prontosil)、吡嗪醯胺(Pyrazinamide)、喹諾酮(Quinolone)、奎奴普汀(Quinupristin)、立復黴素(Rifampicin)、利福平、羅紅黴素(Roxithromycin)、大觀黴素(Spectinomycin)、鏈黴素(Streptomycin)、磺胺醋醯胺(Sulfacetamide)、磺胺甲噻二唑(Sulfamethizole)、磺醯胺、柳氮磺胺吡啶(Sulfasalazine)、磺胺異噁唑(Sulfisoxazole)、磺醯胺、替考拉寧(Teicoplanin)、泰利黴素(Telithromycin)、四環素(Tetracycline)、四環素、替卡西林(Ticarcillin)、磺甲硝咪唑(Tinidazole)、托普黴素(Tobramycin)、三甲氧苄二氨嘧啶(Trimethoprim)、三甲氧苄二氨嘧啶-磺胺甲基異噁唑(Trimethoprim-Sulfamethoxazole)、醋竹桃黴素(Troleandomycin)、曲伐沙星(Trovafloxacin)、萬古黴素(Vancomycin)；醛固酮(Aldosterone)、倍氯米松(Beclometasone)、倍他米松(Betamethasone)、皮質類固醇、皮質醇、乙酸可的松(Cortisone acetate)、乙酸去氧皮質酮(Deoxycorticosterone acetate)、地塞米松(Dexamethasone)、乙酸氟氫可的松(Fludrocortisone acetate)、糖皮質激素、氫皮質酮、甲潑尼龍(Methylprednisolone)、潑尼松龍(Prednisolone)、潑尼松(Prednisone)、類固醇及曲安西龍(Triamcinolone)；抗病毒劑，包括例如阿巴卡韋(abacavir)、阿昔洛韋(aciclovir)、

阿昔洛韋(acyclovir)、阿丹弗(adefovir)、三環癸胺(amantadine)、安普那韋(amprenavir)、抗逆轉錄病毒固定劑量組合、抗逆轉錄病毒協同強化子、阿比朵爾(arbidol)、阿紮那韋(atazanavir)、阿托伐他汀鈣(atripla)、溴夫定(brivudine)、西多福韋(cidofovir)、可比韋(combivir)、地瑞那韋(darunavir)、地拉韋啶(delavirdine)、地達諾新(didanosine)、多可沙諾(docosanol)、依度尿苷(edoxudine)、依法韋侖(efavirenz)、安卓西他濱(emtricitabine)、恩夫韋地(enfuvirtide)、因提弗(entecavir)、進入抑制劑、泛昔洛韋(famciclovir)、福米韋生(fomivirsen)、夫沙那韋(fosamprenavir)、膦甲酸(foscarnet)、膦乙醇(fosfonet)、融合抑制劑、更昔洛韋(ganciclovir)、加德西(gardasil)、伊巴他濱(ibacitabine)、碘苷(idoxuridine)、咪喹莫特(imiquimod)、異丙肌苷(imunovir)、茚地那韋(indinavir)、肌苷、整合酶抑制劑、干擾素、I型干擾素、II型干擾素、III型干擾素、拉米夫定(lamivudine)、洛匹那韋(lopinavir)、洛韋胺(loviride)、馬拉維若(maraviroc)、MK-0518、嗎啉胍胍(moroxydine)、奈非那韋(nelfinavir)、奈韋拉平(nevirapine)、多吉美(nexavir)、核苷類似物、奧司他韋(oseltamivir)、噴昔洛韋(penciclovir)、帕拉米韋(peramivir)、普可那利(pleconaril)、鬼臼毒素(podophyllotoxin)、蛋白酶抑制劑、逆轉錄酶抑制劑、病毒唑(ribavirin)、金剛乙胺(rimantadine)、利托那韋(ritonavir)、沙奎那韋(saquinavir)、

司他夫定(stavudine)、田諾弗(tenofovir)、田諾弗酯(tenofovir disoproxil)、替拉那韋(tipranavir)、曲氟尿苷(trifluridine)、三協唯(trizivir)、曲金剛胺(tromantadine)、特魯瓦達(truvada)、伐昔洛韋(valaciclovir)、纈更昔洛韋(valganciclovir)、維克利諾(vicriviroc)、阿糖腺苷(vidarabine)、偉拉咪定(viramidine)、紮西他濱(zalcitabine)、紮那米韋(zanamivir)、齊多夫定(zidovudine)或其等之任何組合；

(17) 其包含另一活性劑，該另一活性劑爲細胞毒性劑、化學治療劑或免疫抑制劑且包含：1-去氫睪固酮、1-甲基亞硝脲、5-氟尿嘧啶、6-巯基嘌呤、6-巯基嘌呤、6-硫鳥嘌呤、阿巴西普(Abatacept)、白蛋白結合型紫杉醇(abraxane)、阿曲汀(acitretin)、阿柔比星(aclarubicin)、錒-225 ($^{225}$Ac)、放線菌素、阿達木單抗(Adalimumab)、腺苷脫胺酶抑制劑、阿非莫單抗(Afelimomab)、阿柏西普(Aflibercept)、阿托珠單抗(Afutuzumab)、阿法賽特(Alefacept)、亞利崔托寧(alitretinoin)、磺酸烷基酯、烷基化劑、六甲蜜胺(altretamine)、阿昔迪布(alvocidib)、胺基乙醯丙酸/胺基乙醯丙酸甲酯、胺基喋呤(aminopterin)、胺基喋呤、胺柔比星(amrubicin)、安吖啶(amsacrine)、安吖啶、阿那格雷(anagrelide)、阿那白滯素(Anakinra)、蒽二酮(anthracenedione)、蒽環黴素(anthracycline)、蒽環黴素、蒽環黴素、安麴黴素(anthramycin) (AMC)；抗有絲分裂劑、抗生素、抗CD20

抗體、抗葉酸劑、抗淋巴細胞球蛋白、抗代謝物、抗胸腺細胞球蛋白、三氧化二砷、阿塞珠單抗(Aselizumab)、天冬醯胺酶、天冬醯胺降腦胺藥(asparagine depleter)、砹-211 ($^{211}$At)、阿利珠單抗(Atlizumab)、阿托木單抗(Atorolimumab)、阿曲生坦(atrasentan)、Avastin™、阿紮胞苷(azacitidine)、硫唑嘌呤、氮拉斯汀(azelastine)、氮丙啶(aziridine)、巴利昔單抗(Basiliximab)、BAYX抗體、貝拉西普(Belatacept)、貝利單抗(Belimumab)、貝洛替康(belotecan)、苯達莫司汀(bendamustine)、柏替木單抗(Bertilimumab)、貝瑟羅汀(bexarotene)、比生群(bisantrene)、鉍-213 ($^{213}$Bi)、鉍-212 ($^{212}$Bi)、博萊黴素(bleomycin)、博萊黴素、博萊黴素、BLyS抗體、硼替佐米(bortezomib)、白消安(busulfan)、白消安、鈣調神經磷酸酶抑制劑、卡奇黴素(calicheamicin)、喜樹鹼、喜樹鹼、卡培他濱(capecitabine)、卡鉑(鉑爾定(paraplatin))、卡波醌(carboquone)、洋紅黴素(carminomycin)、卡莫氟(carmofur)、卡莫司汀(carmustine)、卡莫司汀(BSNU)、CAT抗體、CDlla抗體、CD147/基礎免疫球蛋白抗體(Basigin antibody)、CD154抗體、CD18抗體、CD20抗體、CD23抗體、CD3抗體、CD4抗體、CD40抗體、CD62L/L-選擇素抗體、CD80抗體、CDK抑制劑、西利珠單抗(Cedelizumab)、塞內昔布(celecoxib)、賽妥珠單抗(Certolizumab pegol)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、苯丁酸氮芥、環孢素(Cyclosporin)、順-二氯二胺鉑(II) (DDP)

順鉑、克拉屈濱(cladribine)、克立昔單抗(Clenoliximab)、氯法拉濱(clofarabine)、秋水仙鹼(colchicin)、補體組分5抗體、銅-67 (67Cu)、皮質類固醇、CTLA-4抗體、CTLA-4融合蛋白質、親環蛋白抑制劑、環磷醯胺、環硫磷醯胺、阿糖胞苷、阿糖胞苷、細胞遲緩素B、細胞毒性核糖核酸酶、達卡巴嗪(dacarbazine)、達利珠單抗(Daclizumab)、更生黴素(dactinomycin)、更生黴素(放線菌素D)、道諾黴素(daunorubicin)、道諾黴素、道諾黴素(以前稱柔紅黴素(daunomycin))、地西他濱(decitabine)、德佛利姆(Deforolimus)、秋水仙胺(demecolcine)、地托比星(detorubicin)、二溴甘露醇(dibromomannitol)、乙胺嗪(diethylcarbamazine)、二氫葉酸還原酶抑制劑、二羥基炭疽菌素二酮(dihydroxy anthracin dione)、白喉毒素、DNA聚合酶抑制劑、多烯紫杉醇、阿托度單抗(Dorlimomab aritox)、得利西珠單抗(Dorlixizumab)、小紅莓(doxorubicin)(阿德力黴素(adriamycin))、DXL625、艾庫組單抗(Eculizumab)、艾法珠單抗(Efalizumab)、乙丙昔羅(efaproxiral)、EGFR拮抗劑、艾利莫耳(elesclomol)、依沙黴素(elsamitrucin)、艾思莫單抗(Elsilimomab)、吐根素(emetine)、內皮素受體拮抗劑、表鬼臼毒素(epipodophyllotoxin)、表柔比星(epirubicin)、埃博黴素(epothilone)、Erbitux™、厄利珠單抗(Erlizumab)、雌氮芥、依那西普(Etanercept)、溴化乙錠(ethidium bromide)、乙環氧啶(etoglucid)、依託泊苷(etoposide)、磷酸依託泊

苷、依維莫司(Everolimus)、法拉莫單抗(Faralimomab)、法呢基轉移酶抑制劑(farnesyltransferase inhibitor)、FKBP抑制劑、氟尿苷(floxuridine)、氟達拉濱(fludarabine)、氟尿嘧啶、芳妥珠單抗(Fontolizumab)、福莫司汀(fotemustine)、加利昔單抗(Galiximab)、鎵-67(67Ga)、羅氏單抗(Gantenerumab)、加維莫單抗(Gavilimomab)、吉西他濱(gemcitabine)、糖皮質激素、戈利木單抗(Golimumab)、魯昔單抗(Gomiliximab)、短桿菌素D (gramicidin D)、胍立莫司(Gusperimus)、Herceptin®、肼、羥基脲、低甲基化劑(hypomethylating agent)、艾達黴素(idarubicin)、伊達比星(Idarubicine)、異環磷醯胺、IL-1拮抗劑、IL-1受體拮抗劑、IL-12、IL-12抗體、IL-12R拮抗劑、IL-13抗體、IL-2、IL-2抑制劑、IL-2受體/CD25抗體、IL-6抗體、甲磺酸伊馬替尼(imatinib mesylate)、免疫球蛋白E抗體、IMP脫氫酶抑制劑、英利昔單抗(Infliximab)、伊諾莫單抗(Inolimomab)、整合素抗體、干擾素抗體、干擾素、介白素5抗體、介白素-6受體抗體、介白素、碘-125 ($^{125}$I)、碘-131 ($^{131}$I)、伊匹單抗(Ipilimumab)、伊立替康(irinotecan)、伊沙匹隆(ixabepilone)、凱利昔單抗(Keliximab)、拉若泰索(larotaxel)、鉛-212 ($^{212}$Pb)、萊布利珠單抗(Lebrilizumab)、來氟米特(Leflunomide)、來那度胺(Lenalidomide)、樂地單抗(Lerdelimumab)、甲醯四氫葉酸(leucovorine)、LFA-I抗體、利多卡因(lidocaine)、脂肪加氧酶抑制劑、洛莫

司汀(lomustine) (CCNU)、氯尼達明(lonidamine)、硫蒽酮(lucanthone)、魯昔單抗(Lumiliximab)、鑥-177 ($^{177}$Lu)、大環內酯、甘露舒凡(mannosulfan)、馬司莫單抗(Maslimomab)、馬索羅酚(masoprocol)、甲基二(氯乙基)胺、美法侖、美泊利單抗(Mepolizumab)、巰基嘌呤、美泊珠單抗(Metelimumab)、甲胺喋呤、微管組裝抑制劑、微管穩定性強化子、光神黴素(mithramycin)、二溴甘露醇(mitobronitol)、米托胍腙(mitoguazone)、絲裂黴素(mitomycin)、絲裂黴素C、米托坦(mitotane)、米托蒽醌(mitoxantrone)、莫羅木單抗(Morolimumab)、mTOR抑制劑、莫羅莫那-CD3、氮芥、黴酚酸(Mycophenolic acid)、米托坦(O,P'-(DDD))、那他珠單抗(Natalizumab)、奈達鉑(nedaplatin)、奈瑞莫單抗(Nerelimomab)、尼莫司汀(nimustine)、氮芥、亞硝基脲、正二氫愈創酸(nordihydroguaiaretic acid)、奧利默森(oblimersen)、奧克珠單抗(ocrelizumab)、奧克珠單抗、奧度莫單抗(Odulimomab)、奧法姆單抗(ofatumumab)、奧拉帕尼(olaparib)、奧馬珠單抗(Omalizumab)、奧他賽(ortataxel)、奧昔珠單抗(Otelixizumab)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、奧沙利鉑、太平洋紫杉醇(紫杉醇)、帕考珠單抗(Pascolizumab)、PDGF拮抗劑、培門冬酶、培美曲塞(pemetrexed)、噴司他汀(Pentostatin)、帕妥珠單抗(Pertuzumab)、培克珠單抗(Pexelizumab)、磷酸二酯酶抑制劑、磷-32 ($^{32}$P)、吡美莫司阿貝莫司(Pimecrolimus

Abetimus)、吡柔比星(pirarubicin)、匹蒽醌(pixantrone)、鉑類、普卡黴素(plicamycin)、聚ADP核糖聚合酶抑制劑、卟吩姆鈉(porfimer sodium)、卟啉衍生物、潑尼氮芥(prednimustine)、普魯卡因(procaine)、丙卡巴肼(procarbazine)、丙卡巴肼、普萘洛爾(propranolol)、蛋白酶體抑制劑、假單胞菌外毒素、假單胞菌毒素、嘌呤合成抑制劑、嘌呤黴素(puromycin)、嘧啶合成抑制劑、放射性核種、放射線療法、雷替曲塞(raltitrexed)、雷莫司汀(ranimustine)、瑞利珠單抗(Reslizumab)、類視色素X受體促效劑、類視黃素、銖-186 ($^{186}$Re)、銖-188 ($^{188}$Re)、核糖核苷酸還原酶抑制劑、蓖麻毒素(ricin)、利納西普(Rilonacept)、Rituxan®、羅維珠單抗(Rovelizumab)、魯比替康(rubitecan)、魯利單抗(Ruplizumab)、釤-153 ($^{153}$Sm)、沙鉑、鈧-47 ($^{47}$Sc)、選擇性雄激素受體調節劑、選擇性雌激素受體調節劑、塞利希布(seliciclib)、司莫司汀(semustine)、性激素拮抗劑、希普利珠單抗(Siplizumab)、西羅莫司(Sirolimus)、類固醇芳香酶抑制劑、類固醇、鏈佐星(streptozocin)、鏈佐黴素(streptozotocin)、他克莫司(Tacrolimus)、他拉泊芬(talaporfin)、他利珠單抗(Talizumab)、紫杉烷、紫杉醇、喃氟啶(tegafur)、阿替莫單抗(Telimomab aritox)、替莫泊芬(temoporfin)、替莫唑胺(temozolomide)、替西羅莫司(temsirolimus)、替西羅莫司、替奈昔單抗(Teneliximab)、替尼泊甙(teniposide)、替利珠單抗(Teplizumab)、特立

氟胺(Teriflunomide)、它瑟他賽(tesetaxel)、睾內酯、四卡因(tetracaine)、沙立度胺(Thalidomide)、噻替派苯丁酸氮芥(thioepa chlorambucil)、硫代嘌呤硫鳥嘌呤、噻替派(ThioTEPA)、胸腺嘧啶核苷酸合成酶抑制劑、噻唑呋林(tiazofurin)、替吡法尼(tipifarnib)、T-淋巴細胞抗體、TNF拮抗劑、TNF抗體、TNF融合蛋白質、TNF受體融合蛋白質、TNF-α抑制劑、妥珠單抗(Tocilizumab)、拓撲異構酶抑制劑、拓朴替康(topotecan)、托珠單抗(Toralizumab)、曲貝替定(trabectedin)、曲美單抗(Tremelimumab)、曲奧舒凡(treosulfan)、維甲酸(tretinoin)、三氮烯(triazene)、三亞胺醌(triaziquone)、三伸乙基蜜胺(triethylenemelamine)、四硝酸三鉑(triplatin tetranitrate)、曲洛磷胺(trofosfamide)、腫瘤抗原特異性單株抗體、酪胺酸激酶抑制劑、烏拉莫司汀(uramustine)、優西努單抗(Ustekinumab)、伐柔比星(valrubicin)、戊柔比星(Valrubicine)、伐利昔單抗(Vapaliximab)、VEGF拮抗劑、維帕莫單抗(Vepalimomab)、維替泊芬(verteporfin)、長春鹼、長春花屬生物鹼、長春新鹼、長春地辛(vindesine)、長春氟寧(vinflunine)、長春瑞濱(vinorelbine)、維西珠單抗(Visilizumab)、伏立諾他(vorinostat)、釔-88 ($^{88}Y$)、釔-90 ($^{90}Y$)、紮木單抗(Zanolimumab)、齊留通(zileuton)、齊拉木單抗(Ziralimumab)、阿佐莫單抗(Zolimomab aritox)、佐柔比星(zorubicin)、佐他莫司(Zotarolimus)或其等之任何組合；

及/或

(18) 其包含另一活性劑，該另一活性劑爲包含以下之因子之促效劑、拮抗劑或調節劑：TNF-α、IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、IL-12、IL-13、IL-18、IFN-α、IFN-γ、BAFF、CXCL13、IP-10、VEGF、EPO、EGF、HRG、肝細胞生長因子(HGF)、鐵調素或其等之任何組合。

7. 如請求項1至6中任一項之抗人類HGF抗體或片段或組成物，該抗體或片段：

(1) 活體內特異性結合至表現HGF之人類細胞及/或至循環可溶性HGF分子；

(2) 特異性結合至表現在患有與表現HGF之細胞相關之疾病的患者中之人類細胞上之HGF或藉由該等人類細胞表現之HGF，該疾病諸如癌症，包括卵巢癌、乳癌、肺癌(小細胞或非小細胞)、結腸及結腸直腸癌、前列腺癌、胰臟癌、腎癌、胃癌、肝癌、膀胱癌、甲狀腺癌、子宮內膜癌、頭頸部腫瘤、黑素瘤、肉瘤、白血病；淋巴瘤；及兒童或成人之腦瘤(例如神經膠母細胞瘤)；黃斑變性；阿茲海默氏症；及瘧疾感染；

(3) 該抗體中所含該等$V_H$或$V_L$多肽起源於一或多個兔B細胞群體；

(4) 該抗體或片段不具有針對HGFR之結合特異性；及/或

(5) 該抗體或片段抑制HGF/HGFR複合物之產生及/或HGF/HGFR多聚體之產生。

8. 一種或多種經分離之核酸，其編碼抗人類HGF抗體或抗體片段或其可變重鏈或輕鏈且在適合的宿主細胞中表現時致使其表現，該或該等抗體或抗體片段係選自：

(1) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該抗體或抗體片段和人類HGF上與選自由Ab1、Ab2、Ab3、Ab4、Ab5、Ab6、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab11、Ab12、Ab13、Ab14、Ab15、Ab16、Ab17、Ab18、Ab19、Ab20、Ab21、Ab23、Ab24、Ab25、Ab26、Ab27及Ab28所組成之群組中之抗人類HGF抗體相同或重疊之抗原決定基競爭結合及/或特異性結合至該或該等抗原決定基；

(2) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該經表現之抗體或抗體片段特異性結合至和人類HGF上與選自由Ab1、Ab2、Ab3、Ab4、Ab5、Ab6、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab11、Ab12、Ab13、Ab14、Ab15、Ab16、Ab17、Ab18、Ab19、Ab20、Ab21、Ab23、Ab24、Ab25、Ab26、Ab27及Ab28所組成之群組中之抗人類HGF抗體相同或重疊之抗原決定基，其中該(等)抗原決定基視情況可經結合檢定而被鑑別，該結合檢定偵測抗人類HGF抗體與10-15-mer肽之庫中之一或多個肽的結合，該等10-15-mer肽爲對應於所有或實質上所有該人類HGF多肽長度之重疊片段，其中該結合檢定視情況進一步爲西方免疫墨點檢定，其藉由使用化學發光標記來偵測該抗體或抗體片段與該庫中之該等10-15 mer肽中之一或多者之特異性結合，該化學發光標記在該抗體或抗體片段

特異性結合至該庫中之肽時發射可偵測化學發光信號；

(3) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該經表現之抗體或抗體片段含有選自由下列所組成之群組中之抗HGF抗體之至少2個互補決定區(CDRs)：Ab1、Ab2、Ab3、Ab4、Ab5、Ab6、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab11、Ab12、Ab13、Ab14、Ab15、Ab16、Ab17、Ab18、Ab19、Ab20、Ab21、Ab23、Ab24、Ab25、Ab26、Ab27及Ab28；

(4) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該經表現之抗人類抗HGF抗體或抗體片段含有選自由下列所組成之群組中之抗HGF抗體之至少3個互補決定區(CDRs)：Ab1、Ab2、Ab3、Ab4、Ab5、Ab6、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab11、Ab12、Ab13、Ab14、Ab15、Ab16、Ab17、Ab18、Ab19、Ab20、Ab21、Ab23、Ab24、Ab25、Ab26、Ab27及Ab28；

(5) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該經表現之抗人類HGF抗體或抗體片段含有選自由下列所組成之群組中之抗HGF抗體之至少4個互補決定區(CDRs)：Ab1、Ab2、Ab3、Ab4、Ab5、Ab6、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab11、Ab12、Ab13、Ab14、Ab15、Ab16、Ab17、Ab18、Ab19、Ab20、Ab21、Ab23、Ab24、Ab25、Ab26、Ab27及Ab28；

(6) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該經表現之抗人類HGF抗體或抗體片段含有選自由下列所組成之群

組中之抗HGF抗體之至少5個互補決定區(CDRs)：Ab1、Ab2、Ab3、Ab4、Ab5、Ab6、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab11、Ab12、Ab13、Ab14、Ab15、Ab16、Ab17、Ab18、Ab19、Ab20、Ab21、Ab23、Ab24、Ab25、Ab26、Ab27及Ab28；

(7) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該經表現之抗體或抗體片段含有選自由下列所組成之群組中之抗HGF抗體之所有6個互補決定區(CDRs)：Ab1、Ab2、Ab3、Ab4、Ab5、Ab6、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab11、Ab12、Ab13、Ab14、Ab15、Ab16、Ab17、Ab18、Ab19、Ab20、Ab21、Ab23、Ab24、Ab25、Ab26、Ab27及Ab28；

(8) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該經表現之抗人類HGF抗體或抗體片段含有：

(a) 一可變重鏈，其包含一選自由(a) SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 44、SEQ ID NO: 84、SEQ ID NO: 124、SEQ ID NO: 164、SEQ ID NO: 204、SEQ ID NO: 244、SEQ ID NO: 284、SEQ ID NO: 324、SEQ ID NO: 364、SEQ ID NO: 404、SEQ ID NO: 444、SEQ ID NO: 484、SEQ ID NO: 524、SEQ ID NO: 564、SEQ ID NO: 604、SEQ ID NO: 644、SEQ ID NO: 684、SEQ ID NO: 724、SEQ ID NO: 764、SEQ ID NO: 804、SEQ ID NO: 844、SEQ ID NO: 884及SEQ ID NO: 924、SEQ ID NO:964、SEQ ID NO:1004及SEQ ID NO:1044所組成之群組中之CDR1序列；一選自由SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 46、SEQ ID NO: 86、SEQ

ID NO: 126、SEQ ID NO: 166、SEQ ID NO: 206、SEQ ID NO: 246、SEQ ID NO: 286、SEQ ID NO: 326、SEQ ID NO: 366、SEQ ID NO: 406、SEQ ID NO: 446、SEQ ID NO: 486、SEQ ID NO: 526、SEQ ID NO: 566、SEQ ID NO: 606、SEQ ID NO: 646、SEQ ID NO: 686、SEQ ID NO: 726、SEQ ID NO: 766、SEQ ID NO: 806、SEQ ID NO: 846、SEQ ID NO: 886及SEQ ID NO: 926、SEQ ID NO:966、SEQ ID NO:1006及SEQ ID NO:1046所組成之群組中之CDR2序列；及一選自由SEQ ID NO: 8、SEQ ID NO: 48、SEQ ID NO: 88、SEQ ID NO: 128、SEQ ID NO: 168、SEQ ID NO: 208、SEQ ID NO: 248、SEQ ID NO: 288、SEQ ID NO: 328、SEQ ID NO: 368、SEQ ID NO: 408、SEQ ID NO: 448、SEQ ID NO: 488、SEQ ID NO: 528、SEQ ID NO: 568、SEQ ID NO: 608、SEQ ID NO: 648、SEQ ID NO: 688、SEQ ID NO: 728、SEQ ID NO: 768、SEQ ID NO: 808、SEQ ID NO: 848、SEQ ID NO: 888及SEQ ID NO: 928、SEQ ID NO:968、SEQ ID NO:1008及SEQ ID NO:1048所組成之群組中之CDR3序列；及/或

(b) 一可變輕鏈，其包含一選自由SEQ ID NO: 24、SEQ ID NO: 64、SEQ ID NO: 104、SEQ ID NO: 144、SEQ ID NO: 184、SEQ ID NO: 224、SEQ ID NO: 264、SEQ ID NO: 304、SEQ ID NO: 344、SEQ ID NO: 384、SEQ ID NO: 424、SEQ ID NO: 464、SEQ ID NO: 504、SEQ ID NO: 544、SEQ ID NO: 584、SEQ ID NO: 624、

SEQ ID NO: 664、SEQ ID NO: 704、SEQ ID NO: 744、SEQ ID NO: 784、SEQ ID NO: 824、SEQ ID NO: 864、SEQ ID NO: 904及SEQ ID NO: 944、SEQ ID NO:984、SEQ ID NO:1024及SEQ ID NO:1064所組成之群組中之CDR1序列；一選自由SEQ ID NO: 26、SEQ ID NO: 66、SEQ ID NO: 106、SEQ ID NO: 146、SEQ ID NO: 186、SEQ ID NO: 226、SEQ ID NO: 266、SEQ ID NO: 306、SEQ ID NO: 346、SEQ ID NO: 386、SEQ ID NO: 426、SEQ ID NO: 466、SEQ ID NO: 506、SEQ ID NO: 546、SEQ ID NO: 586、SEQ ID NO: 626、SEQ ID NO: 666、SEQ ID NO: 706、SEQ ID NO: 746、SEQ ID NO: 786、SEQ ID NO: 826、SEQ ID NO: 866、SEQ ID NO: 906及SEQ ID NO: 946、SEQ ID NO:986、SEQ ID NO:1026及SEQ ID NO:1066所組成之群組中之CDR2序列；及一選自由SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 68、SEQ ID NO: 108、SEQ ID NO: 148、SEQ ID NO: 188、SEQ ID NO: 228、SEQ ID NO: 268、SEQ ID NO: 308、SEQ ID NO: 348、SEQ ID NO: 388、SEQ ID NO: 428、SEQ ID NO: 468、SEQ ID NO: 508、SEQ ID NO: 548、SEQ ID NO: 588、SEQ ID NO: 628、SEQ ID NO: 668、SEQ ID NO: 708、SEQ ID NO: 748、SEQ ID NO: 788、SEQ ID NO: 828、SEQ ID NO: 868、SEQ ID NO: 908、SEQ ID NO: 948、SEQ ID NO:988、SEQ ID NO:1028及SEQ ID NO:1068所組成之群組中之CDR3序列；其進一步限制條件爲該等

先前所鑑別之CDR多肽中之任一者之一個或兩個殘基可經另一胺基酸取代；

(9) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該可變重鏈包含SEQ ID NO: 4之該CDR1序列、SEQ ID NO: 6之該CDR2序列及SEQ ID NO: 8之該CDR3序列；及/或該可變輕鏈包含SEQ ID NO: 24之該CDR1序列、SEQ ID NO: 26之該CDR2序列及SEQ ID NO: 28之該CDR3序列；

(10) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該可變重鏈包含SEQ ID NO: 44之該CDR1序列、SEQ ID NO: 46之該CDR2序列及SEQ ID NO: 48之該CDR3序列；及/或該可變輕鏈包含SEQ ID NO: 64之該CDR1序列、SEQ ID NO: 66之該CDR2序列及SEQ ID NO: 68之該CDR3序列；

(11) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該可變重鏈包含SEQ ID NO: 84之該CDR1序列、SEQ ID NO: 86之該CDR2序列及SEQ ID NO: 88之該CDR3序列；及/或該可變輕鏈包含SEQ ID NO: 104之該CDR1序列、SEQ ID NO: 106之該CDR2序列及SEQ ID NO: 108之該CDR3序列；

(12) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該可變重鏈包含SEQ ID NO: 124之該CDR1序列、SEQ ID NO: 126之該CDR2序列及SEQ ID NO: 128之該CDR3序列；及/或該可變輕鏈包含SEQ ID NO: 144之該CDR1序列、SEQ ID NO: 146之該CDR2序列及SEQ ID NO: 148之該CDR3

序列；

(13) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該可變重鏈包含SEQ ID NO: 164之該CDR1序列、SEQ ID NO: 166之該CDR2序列及SEQ ID NO: 168之該CDR3序列；且該可變輕鏈包含SEQ ID NO: 184之該CDR1序列、SEQ ID NO: 186之該CDR2序列及SEQ ID NO: 188之該CDR3序列；

(14) 該經表現之抗人類HGF抗體或抗體片段含有一可變重鏈，其包含SEQ ID NO: 204之該CDR1序列、SEQ ID NO: 206之該CDR2序列及SEQ ID NO: 208之該CDR3序列；且該可變輕鏈包含SEQ ID NO: 224之該CDR1序列、SEQ ID NO: 226之該CDR2序列及SEQ ID NO: 228之該CDR3序列；

(15) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該可變重鏈包含SEQ ID NO: 244之該CDR1序列、SEQ ID NO: 246之該CDR2序列及SEQ ID NO: 248之該CDR3序列；且該可變輕鏈包含SEQ ID NO: 264之該CDR1序列、SEQ ID NO: 266之該CDR2序列及SEQ ID NO: 268之該CDR3序列；

(16) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該可變重鏈包含SEQ ID NO: 284之該CDR1序列、SEQ ID NO: 286之該CDR2序列及SEQ ID NO: 288之該CDR3序列；且該可變輕鏈包含SEQ ID NO: 304之該CDR1序列、SEQ ID NO: 306之該CDR2序列及SEQ ID NO: 308之該CDR3序

列；

(17) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該可變重鏈包含SEQ ID NO: 324之該CDR1序列、SEQ ID NO: 326之該CDR2序列及SEQ ID NO: 328之該CDR3序列；及/或該可變輕鏈包含SEQ ID NO: 344之該CDR1序列、SEQ ID NO: 346之該CDR2序列及SEQ ID NO: 348之該CDR3序列；

(18) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該可變重鏈包含SEQ ID NO: 364之該CDR1序列、SEQ ID NO: 366之該CDR2序列及SEQ ID NO: 368之該CDR3序列；及/或該可變輕鏈包含SEQ ID NO: 384之該CDR1序列、SEQ ID NO: 386之該CDR2序列及SEQ ID NO: 388之該CDR3序列；

(19) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該可變重鏈包含SEQ ID NO: 404之該CDR1序列、SEQ ID NO: 406之該CDR2序列及SEQ ID NO: 408之該CDR3序列；及/或該可變輕鏈包含SEQ ID NO: 424之該CDR1序列、SEQ ID NO: 426之該CDR2序列及SEQ ID NO: 428之該CDR3序列；

(20) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該可變重鏈包含SEQ ID NO: 444之該CDR1序列、SEQ ID NO: 446之該CDR2序列及SEQ ID NO: 448之該CDR3序列；且該可變輕鏈包含SEQ ID NO: 464之該CDR1序列、SEQ ID NO: 466之該CDR2序列及SEQ ID NO: 468之該CDR3序

列；

(21) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該可變重鏈包含SEQ ID NO: 484之該CDR1序列、SEQ ID NO: 486之該CDR2序列及SEQ ID NO: 488之該CDR3序列；及/或該可變輕鏈包含SEQ ID NO: 504之該CDR1序列、SEQ ID NO: 506之該CDR2序列及SEQ ID NO: 508之該CDR3序列；

(22) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該可變重鏈包含SEQ ID NO: 524之該CDR1序列、SEQ ID NO: 526之該CDR2序列及SEQ ID NO: 528之該CDR3序列；及/或該可變輕鏈包含SEQ ID NO: 544之該CDR1序列、SEQ ID NO: 546之該CDR2序列及SEQ ID NO: 548之該CDR3序列；

(23) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該可變重鏈包含SEQ ID NO: 564之該CDR1序列、SEQ ID NO: 566之該CDR2序列及SEQ ID NO: 568之該CDR3序列；及/或該可變輕鏈包含SEQ ID NO: 584之該CDR1序列、SEQ ID NO: 586之該CDR2序列及SEQ ID NO: 588之該CDR3序列；

(24) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該可變重鏈包含SEQ ID NO: 604之該CDR1序列、SEQ ID NO: 606之該CDR2序列及SEQ ID NO: 608之該CDR3序列；及/或該可變輕鏈包含SEQ ID NO: 624之該CDR1序列、SEQ ID NO: 626之該CDR2序列及SEQ ID NO: 628之該CDR3

序列；

(25) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該可變重鏈包含SEQ ID NO: 644之該CDR1序列、SEQ ID NO: 646之該CDR2序列及SEQ ID NO: 648之該CDR3序列；及/或該可變輕鏈包含SEQ ID NO: 664之該CDR1序列、SEQ ID NO: 666之該CDR2序列及SEQ ID NO: 668之該CDR3序列；

(26) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該可變重鏈包含SEQ ID NO: 684之該CDR1序列、SEQ ID NO: 686之該CDR2序列及SEQ ID NO: 688之該CDR3序列；及/或該可變輕鏈包含SEQ ID NO: 704之該CDR1序列、SEQ ID NO: 706之該CDR2序列及SEQ ID NO: 708之該CDR3序列；

(27) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該可變重鏈包含SEQ ID NO: 724之該CDR1序列、SEQ ID NO: 726之該CDR2序列及SEQ ID NO: 728之該CDR3序列；及/或該可變輕鏈包含SEQ ID NO: 744之該CDR1序列、SEQ ID NO: 746之該CDR2序列及SEQ ID NO: 748之該CDR3序列；

(28) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該可變重鏈包含SEQ ID NO: 764之該CDR1序列、SEQ ID NO: 766之該CDR2序列及SEQ ID NO: 768之該CDR3序列；及/或該可變輕鏈包含SEQ ID NO: 784之該CDR1序列、SEQ ID NO: 786之該CDR2序列及SEQ ID NO: 788之該CDR3

序列；

(29) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該可變重鏈包含SEQ ID NO: 804之該CDR1序列、SEQ ID NO: 806之該CDR2序列及SEQ ID NO: 808之該CDR3序列；及/或該可變輕鏈包含SEQ ID NO: 824之該CDR1序列、SEQ ID NO: 826之該CDR2序列及SEQ ID NO: 828之該CDR3序列；

(30) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該可變重鏈包含SEQ ID NO: 844之該CDR1序列、SEQ ID NO: 846之該CDR2序列及SEQ ID NO: 848之該CDR3序列；及/或該可變輕鏈包含SEQ ID NO: 864之該CDR1序列、SEQ ID NO: 866之該CDR2序列及SEQ ID NO: 868之該CDR3序列；

(31) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該可變重鏈包含SEQ ID NO: 884之該CDR1序列、SEQ ID NO: 886之該CDR2序列及SEQ ID NO: 888之該CDR3序列；及/或藉由該核酸或該等核酸所編碼之該可變輕鏈包含SEQ ID NO: 904之該CDR1序列、SEQ ID NO: 906之該CDR2序列及SEQ ID NO: 908之該CDR3序列；

(32) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該可變重鏈包含SEQ ID NO: 924之該CDR1序列、SEQ ID NO: 926之該CDR2序列及SEQ ID NO: 928之該CDR3序列；及/或藉由該核酸或該等核酸所編碼之該可變輕鏈包含SEQ ID NO: 944之該CDR1序列、SEQ ID NO: 946之該

CDR2序列及SEQ ID NO: 948之該CDR3序列；

(33) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該可變重鏈包含SEQ ID NO: 964之該CDR1序列、SEQ ID NO: 966之該CDR2序列及SEQ ID NO: 968之該CDR3序列；及/或藉由該核酸或該等核酸所編碼之該可變輕鏈包含SEQ ID NO: 984之該CDR1序列、SEQ ID NO: 986之該CDR2序列及SEQ ID NO: 988之該CDR3序列；

(34) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該可變重鏈包含SEQ ID NO: 1004之該CDR1序列、SEQ ID NO: 1006之該CDR2序列及SEQ ID NO: 1008之該CDR3序列；及/或藉由該核酸或該等核酸所編碼之該可變輕鏈包含SEQ ID NO: 1024之該CDR1序列、SEQ ID NO: 1026之該CDR2序列及SEQ ID NO: 1028之該CDR3序列；

(35) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該可變重鏈包含SEQ ID NO: 1044之該CDR1序列、SEQ ID NO: 1046之該CDR2序列及SEQ ID NO: 1048之該CDR3序列；及/或藉由該核酸或該等核酸所編碼之該可變輕鏈包含SEQ ID NO: 1064之該CDR1序列、SEQ ID NO: 1066之該CDR2序列及SEQ ID NO: 1068之該CDR3序列；

(36) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該可變重鏈包含與SEQ ID NO: 2至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；及/或藉由該核酸或該等核酸所編碼之該可變輕鏈包含SEQ ID NO: 22；

(37) 藉由該核酸所編碼之該等可變重鏈及輕鏈各

自分別與SEQ ID NO: 2及SEQ ID NO: 22中之該等可變重鏈及輕鏈至少90%相同；

(38) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該可變重鏈包含與SEQ ID NO: 42至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；且藉由該核酸或該等核酸所編碼之該可變輕鏈包含與SEQ ID NO: 62至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(39) 藉由該核酸所編碼之該等可變重鏈及輕鏈各自分別與SEQ ID NO: 42及SEQ ID NO: 62中之該等可變重鏈及輕鏈至少90%相同；

(40) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該可變重鏈包含與SEQ ID NO: 82至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；且藉由該核酸或該等核酸所編碼之該可變輕鏈包含與SEQ ID NO: 102至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(41) 該等可變重鏈及輕鏈各自分別與SEQ ID NO: 82及SEQ ID NO: 102中之該等可變重鏈及輕鏈至少90%相同；

(42) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該可變重鏈包含與SEQ ID NO: 122至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；且藉由該核酸或該等核酸所編碼之該可變輕鏈包含與SEQ ID NO: 142

至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(43) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該等可變重鏈及輕鏈各自分別與SEQ ID NO: 122及SEQ ID NO: 142中之該等可變重鏈及輕鏈至少90%相同；

(44) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該可變重鏈包含與SEQ ID NO: 162至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；且藉由該核酸或該等核酸所編碼之該可變輕鏈包含與SEQ ID NO: 182至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(45) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該等可變重鏈及輕鏈各自分別與SEQ ID NO: 162及SEQ ID NO: 182中之該等可變重鏈及輕鏈至少90%相同；

(46) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該可變重鏈包含與SEQ ID NO: 202至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；且藉由該核酸或該等核酸編碼之該可變輕鏈包含與SEQ ID NO: 222至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(47) 該等可變重鏈及輕鏈各自分別與SEQ ID NO: 202及SEQ ID NO: 222中之該等可變重鏈及輕鏈至少90%相同；

(48) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該可變重鏈

包含與SEQ ID NO: 242至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；且藉由該核酸或該等核酸所編碼之該可變輕鏈包含與SEQ ID NO: 262至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(49) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該等可變重鏈及輕鏈各自分別與SEQ ID NO: 242及SEQ ID NO: 262中之該等可變重鏈及輕鏈至少90%相同；

(50) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該可變重鏈包含與SEQ ID NO: 282至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；且藉由該核酸或該等核酸所編碼之該可變輕鏈包含與SEQ ID NO: 302至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(51) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該等可變重鏈及輕鏈各自分別與SEQ ID NO: 282及SEQ ID NO: 302中之該等可變重鏈及輕鏈至少90%相同；

(52) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該可變重鏈包含與SEQ ID NO: 322至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；且藉由該核酸或該等核酸所編碼之該可變輕鏈包含與SEQ ID NO: 342至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(53) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該等可變重

鏈及輕鏈各自分別與SEQ ID NO: 322及SEQ ID NO: 342中之該等可變重鏈及輕鏈至少90%相同；

(54) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該可變重鏈包含與SEQ ID NO: 362至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；且藉由該核酸或該等核酸所編碼之該可變輕鏈包含與SEQ ID NO: 382至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(55) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該等可變重鏈及輕鏈各自分別與SEQ ID NO: 362及SEQ ID NO: 382中之該等可變重鏈及輕鏈至少90%相同；

(56) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該可變重鏈包含與SEQ ID NO: 402至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；且藉由該核酸或該等核酸所編碼之該可變輕鏈包含與SEQ ID NO: 422至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(57) 該等可變重鏈及輕鏈各自分別與SEQ ID NO: 402及SEQ ID NO: 422中之該等可變重鏈及輕鏈至少90%相同；

(58) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該可變重鏈包含與SEQ ID NO: 442至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；且藉由該核酸或該等核酸所編碼之該可變輕鏈包含與SEQ ID NO: 462

至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(59) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該等可變重鏈及輕鏈各自分別與SEQ ID NO: 442及SEQ ID NO: 462中之該等可變重鏈及輕鏈至少90%相同；

(60) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該可變重鏈包含與SEQ ID NO: 482至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；且藉由該核酸或該等核酸所編碼之該可變輕鏈包含與SEQ ID NO: 502至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(61) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該等可變重鏈及輕鏈各自分別與SEQ ID NO: 482及SEQ ID NO: 502中之該等可變重鏈及輕鏈至少90%相同；

(62) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該可變重鏈包含與SEQ ID NO: 522至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；且藉由該核酸或該等核酸所編碼之該可變輕鏈包含與SEQ ID NO: 542至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(63) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該等可變重鏈及輕鏈各自分別與SEQ ID NO: 522及SEQ ID NO: 542中之該等可變重鏈及輕鏈至少90%相同；

(64) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該可變重鏈

包含與SEQ ID NO: 562至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；且藉由該核酸或該等核酸所編碼之該可變輕鏈包含與SEQ ID NO: 582至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(65) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該等可變重鏈及輕鏈各自分別與SEQ ID NO: 562及SEQ ID NO: 582中之該等可變重鏈及輕鏈至少90%相同；

(66) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該可變重鏈包含與SEQ ID NO: 602至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；且藉由該核酸或該等核酸所編碼之該可變輕鏈包含與SEQ ID NO: 622至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(67) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該等可變重鏈及輕鏈各自分別與SEQ ID NO: 602及SEQ ID NO: 622中之該等可變重鏈及輕鏈至少90%相同；

(68) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該可變重鏈包含與SEQ ID NO: 642至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；且藉由該或該等核酸編碼之該可變輕鏈包含與SEQ ID NO: 662至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(69) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該等可變重

鏈及輕鏈各自分別與SEQ ID NO: 642及SEQ ID NO: 662中之該等可變重鏈及輕鏈至少90%相同；

(70) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該可變重鏈包含與SEQ ID NO: 682至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；且藉由該核酸或該等核酸所編碼之該可變輕鏈包含與SEQ ID NO: 702至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(71) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該等可變重鏈及輕鏈各自分別與SEQ ID NO: 682及SEQ ID NO: 702中之該等可變重鏈及輕鏈至少90%相同；

(72) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該可變重鏈包含與SEQ ID NO: 722至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；且藉由該核酸或該等核酸所編碼之該可變輕鏈包含與SEQ ID NO: 742至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(73) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該等可變重鏈及輕鏈各自分別與SEQ ID NO: 722及SEQ ID NO: 742中之該等可變重鏈及輕鏈至少90%相同；

(74) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該可變重鏈包含與SEQ ID NO: 762至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；且藉由該或該等核酸編碼之該可變輕鏈包含與SEQ ID NO: 782至少80%、

85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(75) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該等可變重鏈及輕鏈各自分別與SEQ ID NO: 762及SEQ ID NO: 782中之該等可變重鏈及輕鏈至少90%相同；

(76) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該可變重鏈包含與SEQ ID NO: 802至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；且藉由該核酸或該等核酸所編碼之該可變輕鏈包含與SEQ ID NO: 822至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(77) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該等可變重鏈及輕鏈各自分別與SEQ ID NO: 802及SEQ ID NO: 822中之該等可變重鏈及輕鏈至少90%相同；

(78) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該可變重鏈包含與SEQ ID NO: 842至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；且藉由該核酸或該等核酸所編碼之該可變輕鏈包含與SEQ ID NO: 862至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(79) 該等可變重鏈及輕鏈各自分別與SEQ ID NO: 842及SEQ ID NO: 862中之該等可變重鏈及輕鏈至少90%相同；

(80) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該可變重鏈

包含與SEQ ID NO: 882至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；且藉由該核酸或該等核酸所編碼之該可變輕鏈包含與SEQ ID NO: 902至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(81) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該等可變重鏈及輕鏈各自分別與SEQ ID NO: 882及SEQ ID NO: 902中之該等可變重鏈及輕鏈至少90%相同；

(82) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該可變重鏈包含與SEQ ID NO: 922至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；且藉由該核酸或該等核酸所編碼之該可變輕鏈包含與SEQ ID NO: 942至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(83) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該等可變重鏈及輕鏈各自分別與SEQ ID NO: 922及SEQ ID NO: 942中之該等可變重鏈及輕鏈至少90%相同；

(84) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該可變重鏈包含與SEQ ID NO: 962至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；且藉由該核酸或該等核酸所編碼之該可變輕鏈包含與SEQ ID NO: 982至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(85) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該等可變重

鏈及輕鏈各自分別與SEQ ID NO: 962及SEQ ID NO: 982中之該等可變重鏈及輕鏈至少90%相同；

(86) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該可變重鏈包含與SEQ ID NO: 1002至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；且藉由該核酸或該等核酸所編碼之該可變輕鏈包含與SEQ ID NO: 1022至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(87) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該等可變重鏈及輕鏈各自分別與SEQ ID NO: 1002及SEQ ID NO: 1022中之該等可變重鏈及輕鏈至少90%相同；

(88) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該可變重鏈包含與SEQ ID NO: 1042至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；且藉由該核酸或該等核酸所編碼之該可變輕鏈包含與SEQ ID NO: 1062至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(89) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該等可變重鏈及輕鏈各自分別與SEQ ID NO: 1042及SEQ ID NO: 1062中之該等可變重鏈及輕鏈至少90%相同；

(90) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該重鏈包含與SEQ ID NO: 1至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；且藉由該核酸或該等核酸所編碼之該輕鏈包含與SEQ ID NO: 21至少80%、85%、

90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(91) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該重鏈包含與SEQ ID NO: 41至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；且藉由該核酸或該等核酸所編碼之該輕鏈包含與SEQ ID NO: 61至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(92) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該重鏈包含與SEQ ID NO: 81至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；且藉由該核酸或該等核酸所編碼之該輕鏈包含與SEQ ID NO: 101至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(93) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該重鏈包含與SEQ ID NO: 121至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；且藉由該核酸或該等核酸所編碼之該輕鏈包含與SEQ ID NO: 141至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(94) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該重鏈包含與SEQ ID NO: 161至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；且藉由該核酸或該等核酸所編碼之該輕鏈包含與SEQ ID NO: 181至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%

相同之序列；

(95) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該重鏈包含與SEQ ID NO: 201至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；且藉由該核酸或該等核酸所編碼之該輕鏈包含與SEQ ID NO: 221至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(96) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該重鏈包含與SEQ ID NO: 241至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；且藉由該核酸或該等核酸所編碼之該輕鏈包含與SEQ ID NO: 261至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(97) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該重鏈包含與SEQ ID NO: 281至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；且藉由該核酸或該等核酸所編碼之該輕鏈包含與SEQ ID NO: 301至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(98) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該重鏈包含SEQ ID NO: 321；且藉由該核酸或該等核酸所編碼之該輕鏈包含與SEQ ID NO: 341至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(99) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之重鏈包含與

SEQ ID NO: 361至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；且藉由該核酸或該等核酸所編碼之該輕鏈包含SEQ ID NO: 381；

(100) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該重鏈包含SEQ ID NO: 401；且藉由該核酸或該等核酸所編碼之該輕鏈包含與SEQ ID NO: 421至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(101) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該重鏈包含與SEQ ID NO: 441至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；且藉由該核酸或該等核酸所編碼之該輕鏈包含與SEQ ID NO: 461至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(102) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該重鏈包含與SEQ ID NO: 481至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；且藉由該核酸或該等核酸所編碼之該輕鏈包含與SEQ ID NO: 501至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(103) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該重鏈包含與SEQ ID NO: 521至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；且藉由該核酸或該等核酸所編碼之該輕鏈包含SEQ ID NO: 541；

(104) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該重鏈包含

SEQ ID NO: 561；且藉由該核酸或該等核酸所編碼之該輕鏈包含與SEQ ID NO: 581至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(105) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該重鏈包含與SEQ ID NO: 601至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；且藉由該核酸或該等核酸所編碼之該輕鏈包含SEQ ID NO: 621；

(106) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該重鏈包含SEQ ID NO: 641；且藉由該核酸或該等核酸所編碼之該輕鏈包含與SEQ ID NO: 661至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(107) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該重鏈包含與SEQ ID NO: 681至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；且藉由該核酸或該等核酸所編碼之該輕鏈包含與SEQ ID NO: 701至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(108) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該重鏈包含與SEQ ID NO: 721至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；且藉由該核酸或該等核酸所編碼之該輕鏈包含SEQ ID NO: 741；

(109) 藉由該核酸或該等核酸所編碼之該重鏈包含SEQ ID NO: 761；且藉由該核酸或該等核酸所編碼之該輕鏈包含與SEQ ID NO: 781至少80%、85%、90%、95%、

96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(110) 藉由該或該等核酸編碼之該重鏈包含與SEQ ID NO: 801至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；且藉由該或該等核酸編碼之該輕鏈包含與SEQ ID NO: 821至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(111) 藉由該或該等核酸編碼之該重鏈包含與SEQ ID NO: 841至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；且藉由該或該等核酸編碼之該輕鏈包含與SEQ ID NO: 861至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(112) 藉由該或該等核酸編碼之該重鏈包含與SEQ ID NO: 881至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；且藉由該或該等核酸編碼之該輕鏈包含SEQ ID NO: 901；

(113) 藉由該或該等核酸編碼之該重鏈包含SEQ ID NO: 921；且藉由該或該等核酸編碼之該輕鏈包含與SEQ ID NO: 941至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(114) 藉由該或該等核酸編碼之該重鏈包含SEQ ID NO: 961；且藉由該或該等核酸編碼之該輕鏈包含與SEQ ID NO: 981至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；

(115) 藉由該或該等核酸編碼之該重鏈包含SEQ

ID NO: 1001；且藉由該或該等核酸編碼之該輕鏈包含與SEQ ID NO: 1021至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；及/或

(116) 藉由該或該等核酸編碼之該重鏈包含SEQ ID NO: 1041；且藉由該或該等核酸編碼之該輕鏈包含與SEQ ID NO: 1061至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之序列；或者

上述各者之任何組合。

9. 如請求項8之核酸或多種核酸，其中藉由該核酸或該等核酸所編碼之該抗體或抗體片段係選自：

(1) 嵌合、人類化及人類抗體或抗體片段；

(2) scFv、駱駝抗體、奈米抗體、IgNAR、Fab片段、Fab'片段、MetMab、單價抗體片段及F(ab')2片段；

(3) 藉由該或該等核酸所編碼之該經表現之抗體或抗體片段實質上或完全缺乏N-糖基化及/或O-糖基化；

(4) 藉由該或該等核酸所編碼之該經表現之抗體或抗體片段包含一人類恆定結構域；

(5) 藉由該或該等核酸所編碼之該經表現之抗體爲IgG1、IgG2、IgG3或IgG4抗體；

(6) 該或該等核酸包含編碼與SEQ ID NO: 12、SEQ ID NO: 32、SEQ ID NO: 52、SEQ ID NO: 72、SEQ ID NO: 92、SEQ ID NO: 112、SEQ ID NO: 132、SEQ ID NO: 152、SEQ ID NO: 172、SEQ ID NO: 192、SEQ ID NO: 212、SEQ ID NO: 232、SEQ ID NO: 252、SEQ ID NO: 272、

SEQ ID NO: 292、SEQ ID NO: 312、SEQ ID NO: 332、SEQ ID NO: 352、SEQ ID NO: 372、SEQ ID NO: 392、SEQ ID NO: 412、SEQ ID NO: 432、SEQ ID NO: 452、SEQ ID NO: 472、SEQ ID NO: 492、SEQ ID NO: 512、SEQ ID NO: 532、SEQ ID NO: 552、SEQ ID NO: 572、SEQ ID NO: 592、SEQ ID NO: 612、SEQ ID NO: 632、SEQ ID NO: 652、SEQ ID NO: 672、SEQ ID NO: 692、SEQ ID NO: 712、SEQ ID NO: 732、SEQ ID NO: 752、SEQ ID NO: 772、SEQ ID NO: 792、SEQ ID NO: 812、SEQ ID NO: 832、SEQ ID NO: 852、SEQ ID NO: 872、SEQ ID NO: 892、SEQ ID NO: 912、SEQ ID NO: 932、SEQ ID NO: 952、SEQ ID NO:972、SEQ ID NO:992、SEQ ID NO:1012、SEQ ID NO:1032、SEQ ID NO:1052及SEQ ID NO:1072至少80%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之VH及VL區之序列；或上述任一者之密碼子簡併；及/或

(7) 該核酸序列或該等序列包含畢赤酵母(Pichia)或人類偏好密碼子。

10. 一種或多種載體，其包含如請求項8或9中任一項之核酸序列或多個序列。

11. 一種宿主細胞，其包含如請求項8或9中任一項之核酸序列或多個序列，或者如請求項10之載體或多種載體。

12. 如請求項11之宿主細胞，其中該宿主細胞爲哺乳動物、細菌、真菌、酵母、禽類或昆蟲細胞。

13. 如請求項12之宿主細胞，其包含：

(1) 一絲狀真菌或酵母菌；

(2) 一絲狀真菌或酵母菌，其選自巴斯德畢赤酵母(Pichia pastoris)、芬蘭畢赤酵母(Pichia finlandica)、喜海藻糖畢赤酵母(Pichia trehalophila)、考拉姆畢赤酵母(Pichia koclamae)、膜醭畢赤酵母(Pichia membranaefacien)、微小畢赤酵母(Pichia minuta) (微小歐加鐵菌(Ogataea minuta)、林氏畢赤酵母(Pichia lindneri))、仙人掌畢赤酵母(Pichia opuntiae)、耐熱畢赤酵母(Pichia thermotoleran)、千屈菜畢赤酵母(Pichia salictaria)、松櫟畢赤酵母(Pichia guercuum)、皮傑普氏畢赤酵母(Pichia pijperi)、具柄畢赤酵母(Pichia stiptis)、甲醇畢赤酵母(Pichia methanolica)、畢赤酵母屬(*Pichia sp.*)、釀酒酵母(Saccharomyces cerevisiae)、酵母屬(*Saccharomyces sp.*)、多形漢遜酵母(Hansenula polymorpha)、克魯維酵母屬(Kluyveromyces sp.)、乳酸克魯維酵母(Kluyveromyces lactis)、白色念珠菌(Candida albican)、小巢狀麴菌(Aspergillus nidulan)、黑麴菌(Aspergillus niger)、米麴菌(Aspergillus oryzae)、里氏木菌(Trichoderma reesei)、拉氏金孢子菌(Chrysosporium lucknowense)、鐮菌屬(Fusarium sp.)、禾穀鐮孢菌(Fusarium gramineum)、鐮孢黴(Fusarium venenatum)、小立碗蘚(Physcomitrella patens)、粗厚神經胞子菌(Neurospora crassa)、畢赤酵母屬、任何酵母屬、多形漢

遜酵母、任何克魯維酵母屬、白色念珠菌、任何麴菌屬、里氏木菌、拉氏金孢子菌、任何鐮菌屬及粗厚神經胞子菌；

(3) 哺乳動物細胞；及/或

(4) CHO、COS、BHK、骨髓瘤、藉由SV40轉型之猴腎CV1株(COS-7、ATCC CRL 1651)；人胚腎株(經次選殖以在懸浮液培養物中生長之293或293細胞)、小鼠塞特利氏細胞(sertoli cell)；人類肺細胞；人類肝細胞或小鼠乳腺腫瘤細胞。

14. 一種藉由表現核酸製造如請求項1至4中任一項之抗體或抗體片段的方法，該等核酸編碼以在重組宿主細胞中表現該抗體或抗體片段。

15. 如請求項14之方法，其中該宿主細胞係選自：

(1) 細菌、酵母菌、真菌、昆蟲細胞、植物細胞、禽類細胞或哺乳動物細胞；

(2) 一酵母菌或絲狀真菌，其可視情況爲多倍體；

(3) 一酵母菌或真菌，其選自巴斯德畢赤酵母、芬蘭畢赤酵母、喜海藻糖畢赤酵母、考拉姆畢赤酵母、膜醭畢赤酵母、微小畢赤酵母(微小歐加鐵菌、林氏畢赤酵母)、仙人掌畢赤酵母、耐熱畢赤酵母、千屈菜畢赤酵母、松櫟畢赤酵母、皮傑普氏畢赤酵母、具柄畢赤酵母、甲醇畢赤酵母、畢赤酵母屬、釀酒酵母、酵母屬、多形漢遜酵母、克魯維酵母屬、乳酸克魯維酵母、白色念珠菌、小巢狀麴菌、黑麴菌、米麴菌、里氏木菌、拉

氏金孢子菌、鐮菌屬、禾穀鐮孢菌、鐮孢黴、小立碗蘚及粗厚神經胞子菌、畢赤酵母屬、任何酵母屬、多形漢遜酵母、任何克魯維酵母屬、白色念珠菌、任何麴菌屬、里氏木菌、拉氏金孢子菌、任何鐮菌屬及粗厚神經胞子菌；

(4) 哺乳動物細胞；

(5) CHO、COS、BHK、骨髓瘤、藉由SV40轉型之猴腎CV1株(COS-7，ATCC CRL 1651)；人胚腎株(次選殖以在懸浮液培養物中生長之293或293細胞)、小鼠塞特利氏細胞；人類肺細胞；人類肝細胞或小鼠乳腺腫瘤細胞；或

(6) CHO細胞。

16. 如請求項14之方法，其中該重組宿主細胞爲穩定地表現至少10-25毫克/公升該抗體或抗體片段且將其分泌至該培養基中之單倍體或多倍體酵母培養物。

17. 如請求項16之方法，其中該多倍體酵母係藉由一種方法製造，該方法包含：

(i) 將至少一個表現載體引入至一單倍體酵母細胞中，該表現載體含有編碼該抗體的一或多個異源聚核苷酸，其可操作地連接至一啓動子及一信號序列；

(ii) 藉由配合或球形質體融合自該第一及/或第二單倍體酵母細胞產生多倍體酵母；

(iii) 選擇穩定地表現該抗體之多倍體酵母細胞；及

(iv) 自穩定地表現該抗體至該培養基中之該等多

倍體酵母細胞產生穩定的多倍體酵母培養物。

18. 如請求項17之方法，其中該酵母屬爲畢赤酵母屬。

19. 一種治療或診斷方法，其中該方法包含投與抗HGF抗體或抗體片段，且該方法選自以下：

(1) 對患有與表現HGF之細胞或HGF之過度表現相關之疾病或病況的患者投與一治療或預防或診斷有效量之如請求項1至7中任一項之至少一種抗人類HGF抗體或片段或含有其之組成物；

(2) 調整(抑制、阻斷或促進)有需要之個體中之HGF相關之血管生成，其包含投與一治療或預防有效量之如請求項1至7中任一項之至少一種抗人類HGF抗體或片段或含有其之組成物；

(3) 調整(抑制、阻斷或促進)有需要之個體中之HGF相關之細胞增殖，其包含投與一治療或預防有效量之如請求項1至7中任一項之至少一種抗人類HGF抗體或片段或含有其之組成物；

(4) 調整(抑制、阻斷或促進)有需要之個體中之HGF相關之細胞侵襲，其包含投與一治療或預防有效量之如請求項1至7中任一項之至少一種抗人類HGF抗體或片段或含有其之組成物；

(5) 抑制或阻斷有需要之個體中之HGF相關之轉移，其包含投與一治療或預防有效量之如請求項1至7中任一項之至少一種抗人類HGF抗體或片段或含有其之組成物；

(6) 調整(抑制、阻斷或促進)有需要之個體中之HGF/HGF-R (c-met)相互相用及/或c-met活化，其包含投與一治療或預防有效量之如請求項1至7中任一項之至少一種抗人類HGF抗體或片段或含有其之組成物；

(7) 抑制或阻斷有需要之個體中之HGF之促有絲分裂、促運動及/或促形態形成性質，其包含投與一治療或預防有效量之如請求項1至7中任一項之至少一種抗人類HGF抗體或片段或含有其之組成物；

(8) 促進有需要之個體中之HGF相關之纖維化，其包含投與一治療或預防有效量之如請求項1至7中任一項之至少一種抗人類HGF抗體或片段或含有其之組成物；及/或

(9) 抑制有需要之個體中之HGF相關之細胞分散，其包含投與一治療或預防有效量之如請求項1至7中任一項之至少一種抗人類HGF抗體或片段或含有其之組成物；或其任何組合。

20. 如請求項19之方法，其中

(1) 該抗體或片段抑制或防止HGF/c-met結合；

(2) 該抗體或片段不抑制或防止HGF/c-met結合；

(3) 該抗體或片段抑制c-met活化；

(4) 該抗體或片段結合至HGF/HGF-R複合物或多聚體。

21. 如請求項19或20之方法，其中該方法包括投與另一治療劑。

22. 如請求項21之方法，其中該另一治療劑係選自：化學治療劑、士他汀、細胞介素、免疫抑制劑、基因治療劑、抗凝血劑、抗惡病質劑、抗無力劑、抗疲勞劑、抗發熱劑、抗噁心劑、抗嘔劑、IL-6拮抗劑、細胞毒性劑、鎮痛劑、退熱劑、抗發炎劑、抗生素、抗病毒劑、抗細胞介素劑、抗血管生成劑或其等之任何組合。

23. 如請求項22之方法，其中：

(1) 該化學治療劑係選自：VEGF拮抗劑、EGFR拮抗劑、鉑類、紫杉醇、伊立替康、5-氟尿嘧啶、吉西他濱、甲醯四氫葉酸、類固醇、環磷醯胺、美法侖、長春花屬生物鹼、長春鹼、長春新鹼、長春地辛、長春瑞濱、氮芥、酪胺酸激酶抑制劑、放射線療法、性激素拮抗劑、選擇性雄激素受體調節劑、選擇性雌激素受體調節劑、PDGF拮抗劑、TNF拮抗劑、IL-I拮抗劑、介白素、IL-12、IL-2、IL-12R拮抗劑、毒素結合單株抗體、腫瘤抗原特異性單株抗體、Erbitux™、Avastin™、帕妥珠單抗、抗CD20抗體、Rituxan®、奧克珠單抗、奧法姆單抗、DXL625、Herceptin®、或其等之任何組合；

(2) 該抗凝血劑係選自阿昔單抗(ReoPro™)、醋硝香豆醇、抗凝血酶IE、阿加曲班、阿司匹靈、比伐盧定(Angiomax™)、克羅匹多、達比加群、達比加群酯(Pradaxa™/Pradax™)、地西盧定(Revasc™/Iprivask™)、雙嘧達莫、埃替非巴肽(Integrilin™)、磺達肝素、肝素、水蛭素、艾卓肝素、來匹盧定(Refludan™)、低分子量

肝素、美拉加群、苯茚滿二酮、苯丙香豆醇、噻氯匹定、替羅非班(Aggrastat™)、華法林、希美加群、希美加群(Exanta™/Exarta™)或其等之任何組合；

(3) 該士他汀係選自：阿托伐他汀、西立伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、美伐他汀、普伐他汀、普伐他汀、羅素他汀、辛伐他汀或其等之任何組合；

(4) 該另一治療劑爲選自以下之因子的拮抗劑：腫瘤壞死因子-α、干擾素γ、介白素1α、介白素1β、介白素6、蛋白分解誘導因子、白血病抑制性因子或其等之任何組合；

(5) 該另一治療劑爲選自以下之抗血管生成因子：可溶性VEGFR-1、NRP-1、血管生成素2、TSP-1及TSP-2、血管生長抑素及相關分子、內皮生長抑素、血管新生抑制素、鈣網蛋白、血小板因子-4、TIMP、CDAI、Meth-1、Meth-2、IFN-α、IFN-β及IFN-γ、CXCL10、IL-4、IL-12及IL-18、凝血酶原(kringle結構域-2)、抗凝血酶III片段、促乳素、VEGI、SPARC、骨橋蛋白、乳腺絲抑蛋白及血管能抑素；

(6) 該另一治療劑爲包含以下之抗惡病質劑：大麻、屈大麻酚(Marinol™)、大麻隆(納比隆)、大麻二酚、大麻環萜酚、四氫大麻酚、大麻二酚複方製劑、乙酸甲地孕酮或其等之任何組合；

(7) 該另一治療劑爲抗噁心劑或抗嘔劑，其包含：5-HT3受體拮抗劑、阿魏、阿立必利、抗膽鹼激導性劑、

抗組織胺、阿瑞匹坦、苯并二氮呯、大麻環萜酚、大麻二酚、大麻素、大麻、卡索匹坦、氯丙嗪、賽克利嗪、地塞米松、地塞米松、茶苯海明(Gravol™)、苯海拉明、多拉司瓊、多潘立酮、多巴胺拮抗劑、抗敏安、屈大麻酚(Marinol™)、氟哌利多、愈吐甯錠、薑、格拉司瓊、氟哌啶醇、羟嗪、東甘菪鹼、氯羟安定、美克利嗪、胃複安、咪達唑侖、毒蠅蕈醇、大麻隆(納比隆)、nkl受體拮抗劑、昂丹司瓊、帕洛諾司瓊、胡椒薄荷、非那根、氯吡嗪、普魯瑪卡、異丙嗪、五嗪、異丙酚、大麻二酚複方製劑、四氫大麻酚、三甲氧苯醯胺、托烷司瓊、諾龍、二苯乙烯雌酚、沙立度胺、來那度胺、胃內激素促效劑、肌肉抑制素拮抗劑、抗肌肉抑制素抗體、選擇性雄激素受體調節劑、選擇性雌激素受體調節劑、血管收縮素All拮抗劑、β2腎上腺素受體促效劑、β3腎上腺素受體促效劑或其等之任何組合；

(8) 該另一治療劑包含他莫西芬、BCL-2拮抗劑、雌激素、雙膦酸鹽、特立帕肽、雷奈酸鍶、阿侖膦酸鈉(福善美)、利塞膦酸鹽(安妥良)、雷洛昔芬、伊班膦酸鹽(邦羅力)、奧巴拉西、ABT-263、棉子酚、吉非替尼、表皮生長因子受體酪胺酸激酶抑制劑、埃羅替尼、表皮生長因子受體抑制劑、補骨脂素、三甲呋豆素、甲氧呋豆素、佛手內酯、類視黃素、依曲替酯、阿曲汀、英利昔單抗(Remicade®)、阿達木單抗、英利昔單抗、依那西普、Zenapax™、環孢黴素、甲胺喋呤、粒細胞-群落

刺激因子、非格司亭、來格司亭、優保津、紐拉思塔、2-芳基丙酸、醋氯芬酸、阿西美辛、乙醯水楊酸(阿司匹靈)、阿氯芬酸、阿明洛芬、阿莫西林、胺基安替比林、芳基烷酸、阿紮丙酮、貝諾酯、苯惡洛芬、溴芬酸、卡洛芬、塞內昔布、水楊酸膽鹼鎂、氯非宗、COX-2抑制劑、右布洛芬、右酮洛芬、雙氯芬酸、二氟尼柳、屈惡昔康、乙柳醯胺、依託度酸、依託考昔、菲斯胺、芬那酸、芬布芬、非諾洛芬、氟芬那酸、氟諾洛芬、氟比洛芬、布洛芬、異丁普生、吲哚美辛、吲哚洛芬、酮保泰松、酮基布洛芬、酮洛酸、氯諾昔康、洛索洛芬、盧米羅可、水楊酸鎂、甲氯芬那酸、甲芬那酸、美洛昔康、安乃近、水楊酸甲酯、莫非布宗、萘丁美酮、萘普生、N-芳基鄰胺基苯甲酸、奧沙美辛、噁丙嗪、昔康、羥布宗、帕瑞昔布、非那宗、苯基丁氮酮、苯基丁氮酮、吡羅昔康、吡洛芬、普魯芬、丙谷美辛、吡唑啶衍生物、羅非考昔、雙水楊酸酯、水楊醯胺、水楊酸酯、磺吡酮、舒林酸、舒洛芬、替諾昔康、噻洛芬酸、托芬那酸、托美丁及伐地考昔、抗生素、氨丁卡黴素、胺基糖苷類、阿莫西林、安比西林、安莎黴素、阿斯凡納明、阿奇黴素、阿洛西林、胺曲南、桿菌肽素、碳頭孢烯、碳青黴烯、羧苄青黴素、頭孢克洛、頭孢羥胺苄、頭孢胺苄、頭孢菌素、頭孢噻吩、頭孢孟多、頭孢唑林、頭孢地尼、頭孢托侖、頭孢吡肟、頭孢克肟、頭孢哌酮、頭孢噻肟、頭孢西丁、頭孢泊肟、頭孢羅齊、頭孢他啶、頭孢布坦、

頭孢唑肟、頭孢吡普、頭孢曲松、頭孢呋辛、頭胞菌素、氯黴素、西司他汀、環丙沙星、克拉黴素、克林達黴素、氯唑西林、黏菌素、增效磺胺甲基異噁唑、達福普汀、地美環素、雙氯西林、地紅黴素、多尼培南、多西環素、依諾沙星、厄他培南、紅黴素、乙胺丁醇、氟氯西林、磷黴素、呋喃唑酮、梭鏈孢酸、加替沙星、格爾德黴素、慶大黴素、糖肽、除莠黴素、亞胺培南、異煙肼、康黴素、左氧氟沙星、林可黴素、利奈唑胺、洛美沙星、氯碳頭孢、大環內酯、磺胺米隆、美羅培南、甲氧西林、甲硝噠唑、美洛西林、二甲胺四環素、單醯胺菌素、莫西沙星、莫匹羅星、萘夫西林、新黴素、奈替米星、呋喃妥因、諾氟沙星、氧氟沙星、扼煞西林、土黴素、巴龍黴素、青黴素、青黴素、哌拉西林、平板黴素、多黏菌素B、多肽、普浪多息、吡嗪醯胺、喹諾酮、奎奴普汀、立復黴素、利福平、羅紅黴素、大觀黴素、鏈黴素、磺胺醋醯胺、磺胺甲噻二唑、胺苯磺胺、柳氮磺胺吡啶、磺胺異噁唑、磺醯胺、替考拉寧、泰利黴素、四環素、四環素、替卡西林、磺甲硝咪唑、托普黴素、三甲氧苄二氨嘧啶、三甲氧苄二氨嘧啶-磺胺甲基異噁唑、醋竹桃黴素、曲伐沙星、萬古黴素；醛固酮、倍氯米松、倍他米松、皮質類固醇、皮質醇、乙酸可的松、乙酸去氧皮質酮、地塞米松、乙酸氟氫可的松、糖皮質激素、氫皮質酮、甲潑尼龍、潑尼松龍、潑尼松、類固醇及曲安西龍；抗病毒劑，包括例如阿巴卡韋、阿昔洛韋、阿昔

洛韋、阿丹弗、三環癸胺、安普那韋、抗逆轉錄病毒固定劑量組合、抗逆轉錄病毒協同強化子、阿比朵爾、阿紮那韋、阿托伐他汀鈣、溴夫定、西多福韋、可比韋、地瑞那韋、地拉韋啶、地達諾新、多可沙諾、依度尿苷、依法韋侖、安卓西他賓、恩夫韋地、因提弗、進入抑制劑、泛昔洛韋、福米韋生、夫沙那韋、膦甲酸、膦乙醇、融合抑制劑、更昔洛韋、加德西、伊巴他濱、碘苷、咪喹莫特、異丙肌苷、茚地那韋、肌苷、整合酶抑制劑、干擾素、I型干擾素、II型干擾素、III型干擾素、拉米夫定、洛匹那韋、洛韋胺、馬拉維若、MK-0518、嗎啉胍、奈非那韋、奈韋拉平、多吉美、核苷類似物、奧司他韋、噴昔洛韋、帕拉米韋、普可那利、鬼臼毒素、蛋白酶抑制劑、逆轉錄酶抑制劑、病毒唑、金剛乙胺、利托那韋、沙奎那韋、司他夫定、田諾弗、田諾弗酯、替拉那韋、曲氟尿苷、三協唯、曲金剛胺、特魯瓦達、伐昔洛韋、纈更昔洛韋、維克利諾、阿糖腺苷、偉拉咪定、紮西他濱、紮那米韋、齊多夫定或其等之任何組合；

(9) 該另一治療劑係選自細胞毒性劑、化學治療劑或免疫抑制劑，其包含：1-去氫睪固酮、1-甲基亞硝脲、5-氟尿嘧啶、6-巰基嘌呤、6-巰基嘌呤、6-硫鳥嘌呤、阿巴西普、白蛋白結合型紫杉醇、阿曲汀、阿柔比星、錒-225 ($^{225}$Ac)、放線菌素、阿達木單抗、腺苷脫胺酶抑制劑、阿非莫單抗、阿柏西普、阿托珠單抗、阿法賽特、亞利崔托寧、磺酸烷基酯、烷基化劑、六甲蜜胺、阿昔

迪布、胺基乙醯丙酸/胺基乙醯丙酸甲酯、胺基喋呤、胺基喋呤、胺柔比星、安吖啶、安吖啶、阿那格雷、阿那白滯素、蒽二酮、蒽環黴素、蒽環黴素、蒽環黴素、安麴黴素(AMC);抗有絲分裂劑、抗生素、抗CD20抗體、抗葉酸劑、抗淋巴細胞球蛋白、抗代謝物、抗胸腺細胞球蛋白、三氧化二砷、阿塞珠單抗、天冬醯胺酶、天冬醯胺降腦胺藥、砹-211 ($^{211}$At)、阿利珠單抗、阿托木單抗、阿曲生坦、Avastin™、阿紮胞苷、硫唑嘌呤、氮拉斯汀、氮丙啶、巴利昔單抗、BAYX抗體、貝拉西普、貝利單抗、貝洛替康、苯達莫司汀、柏替木單抗、貝瑟羅汀、比生群、鉍-213 ($^{213}$Bi)、鉍-212 ($^{212}$Bi)、博萊黴素、博萊黴素、博萊黴素、BLyS抗體、硼替佐米、白消安、白消安、鈣調神經磷酸酶抑制劑、卡奇黴素、喜樹鹼、喜樹鹼、卡培他濱、卡鉑(鉑爾定)、卡波醌、洋紅黴素、卡莫氟、卡莫司汀、卡莫司汀(BSNU)、CAT抗體、CD11a抗體、CD147/基礎免疫球蛋白抗體、CD154抗體、CD18抗體、CD20抗體、CD23抗體、CD3抗體、CD4抗體、CD40抗體、CD62L/L-選擇素抗體、CD80抗體、CDK抑制劑、西利珠單抗、塞內昔布、賽妥珠單抗、苯丁酸氮芥、苯丁酸氮芥、環孢菌素、順-二氯二胺鉑(II) (DDP)順鉑、克拉屈濱、克立昔單抗、氯法拉濱、秋水仙鹼、補體組分5抗體、銅-67 (67Cu)、皮質類固醇、CTLA-4抗體、CTLA-4融合蛋白質、親環蛋白抑制劑、環磷醯胺、環硫磷醯胺、阿糖胞苷、阿糖胞苷、細胞遲緩素B、

細胞毒性核糖核酸酶、達卡巴嗪、達利珠單抗、更生黴素、更生黴素(放線菌素D)、道諾黴素、道諾黴素、道諾黴素(以前稱柔紅黴素)、地西他濱、德佛利姆、秋水仙胺、地托比星、二溴甘露醇、乙胺嗪、二氫葉酸還原酶抑制劑、二羥基炭疽菌素二酮、白喉毒素、DNA聚合酶抑制劑、多烯紫杉醇、阿托度單抗、得利西珠單抗、小紅莓(阿德力黴素)、DXL625、艾庫組單抗、艾法珠單抗、乙丙昔羅、EGFR拮抗劑、艾利莫耳、依沙黴素、艾思莫單抗、吐根素、內皮素受體拮抗劑、表鬼臼毒素、表柔比星、埃博黴素、Erbitux™、厄利珠單抗、雌氮芥、依那西普、溴化乙錠、乙環氧啶、依託泊苷、磷酸依託泊苷、依維莫司、法拉莫單抗、法呢基轉移酶抑制劑、FKBP抑制劑、氟尿苷、氟達拉濱、氟尿嘧啶、芳妥珠單抗、福莫司汀、加利昔單抗、鎵-67 (67Ga)、羅氏單抗、加維莫單抗、吉西他濱、糖皮質激素、戈利木單抗、魯昔單抗、短桿菌素D、胍立莫司、Herceptin®、肼、羥基脲、低甲基化劑、艾達黴素、伊達比星、異環磷醯胺、IL-I拮抗劑、IL-I受體拮抗劑、IL-12、IL-12抗體、IL-12R拮抗劑、IL-13抗體、IL-2、IL-2抑制劑、IL-2受體/CD25抗體、IL-6抗體、甲磺酸伊馬替尼、免疫球蛋白E抗體、IMP脫氫酶抑制劑、英利昔單抗、伊諾莫單抗、整合素抗體、干擾素抗體、干擾素、介白素5抗體、介白素-6受體抗體、介白素、碘-125 ($^{125}$I)、碘-131 (131I)、伊匹單抗、伊立替康、伊沙匹隆、凱利昔單抗、拉若泰

索、鉛-212 ($^{212}$Pb)、萊布利珠單抗、來氟米特、來那度胺、樂地單抗、甲醯四氫葉酸、LFA-I抗體、利多卡因、脂肪加氧酶抑制劑、洛莫司汀(CCNU)、氯尼達明、硫蒽酮、魯昔單抗、鐒-177 ($^{177}$Lu)、大環內酯、甘露舒凡、馬司莫單抗、馬索羅酚、甲基二(氯乙基)胺、美法侖、美泊利單抗、巰基嘌呤、美泊珠單抗、甲胺喋呤、微管組裝抑制劑、微管穩定性強化子、光神黴素、二溴甘露醇、米托胍腙、絲裂黴素、絲裂黴素C、米托坦、米托蒽醌、莫羅木單抗、mTOR抑制劑、莫羅莫那-CD3、氮芥、黴酚酸、米托坦(O,P'-(DDD))、那他珠單抗、奈達鉑、奈瑞莫單抗、尼莫司汀、氮芥、亞硝基脲、正二氫愈創酸、奧利默森、奧克珠單抗、奧克珠單抗、奧度莫單抗、奧法姆單抗、奧拉帕尼、奧馬珠單抗、奧他賽、奧昔珠單抗、奧沙利鉑、奧沙利鉑、太平洋紫杉醇(紫杉醇)、帕考珠單抗、PDGF拮抗劑、培門冬酶、培美曲塞、噴司他汀、帕妥珠單抗、培克珠單抗、磷酸二酯酶抑制劑、磷-32 ($^{32}$P)、吡美莫司阿貝莫司、吡柔比星、匹蒽醌、鉑類、普卡黴素、聚ADP核糖聚合酶抑制劑、卟吩姆鈉、卟啉衍生物、潑尼氮芥、普魯卡因、丙卡巴肼、丙卡巴肼、普萘洛爾、蛋白酶體抑制劑、假單胞菌外毒素、假單胞菌毒素、嘌呤合成抑制劑、嘌呤黴素、嘧啶合成抑制劑、放射性核種、放射線療法、雷替曲塞、雷莫司汀、瑞利珠單抗、類視色素X受體促效劑、類視黃素、銖-186 ($^{186}$Re)、銖-188 ($^{188}$Re)、核糖核苷酸還原

酶抑制劑、蓖麻毒素、利納西普、Rituxan®、羅維珠單抗、魯比替康、魯利單抗、釤-153 ($^{153}Sm$)、沙鉑、鈧-47 ($^{47}Sc$)、選擇性雄激素受體調節劑、選擇性雌激素受體調節劑、塞利希布、司莫司汀、性激素拮抗劑、希普利珠單抗、西羅莫司、類固醇芳香酶抑制劑、類固醇、鏈佐星、鏈佐黴素、他克莫司、他拉泊芬、他利珠單抗、紫杉烷、紫杉醇、喃氟啶、阿替莫單抗、替莫泊芬、替莫唑胺、替西羅莫司、替西羅莫司、替奈昔單抗、替尼泊甙、替利珠單抗、特立氟胺、它瑟他賽、睪內酯、四卡因、沙立度胺、噻替派苯丁酸氮芥、硫代嘌呤硫鳥嘌呤、噻替派、胸腺嘧啶核苷酸合成酶抑制劑、噻唑呋林、替吡法尼、T-淋巴細胞抗體、TNF拮抗劑、TNF抗體、TNF融合蛋白質、TNF受體融合蛋白質、TNF-α抑制劑、妥珠單抗、拓撲異構酶抑制劑、拓朴替康、托珠單抗、曲貝替定、曲美單抗、曲奧舒凡、維甲酸、三氮烯、三亞胺醌、三伸乙基蜜胺、四硝酸三鉑、曲洛磷胺、腫瘤抗原特異性單株抗體、酪胺酸激酶抑制劑、烏拉莫司汀、優西努單抗、伐柔比星、戊柔比星、伐利昔單抗、VEGF拮抗劑、維帕莫單抗、維替泊芬、長春鹼、長春花屬生物鹼、長春新鹼、長春地辛、長春氟甯、長春瑞濱、維西珠單抗、伏立諾他、釔-88 ($^{88}Y$)、釔-90 ($^{90}Y$)、紮木單抗、齊留通、齊拉木單抗、阿佐莫單抗、佐柔比星、佐他莫司或其等之任何組合；及/或

(10) 該另一活性劑爲包含以下因子之一或多種促

效劑、拮抗劑或調節劑：TNF-α、IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、IL-12、IL-13、IL-18、ÏFN-α、WN-γ、BAFF、CXCL13、IP-10、VEGF、EPO、EGF、HRG、肝細胞生長因子(HGF)、鐵調素，或者

(1)至(10)之任何組合。

# 圖式

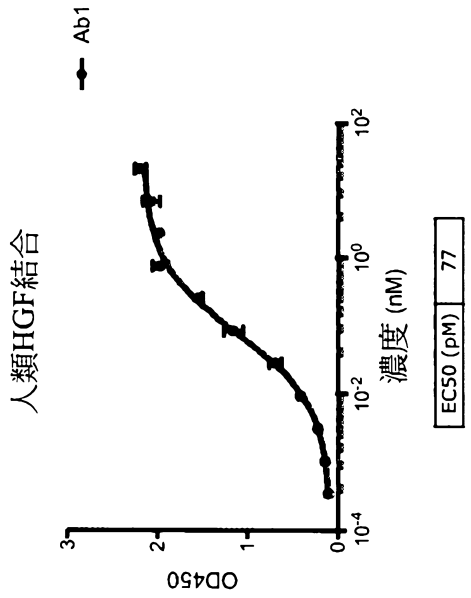



圖1

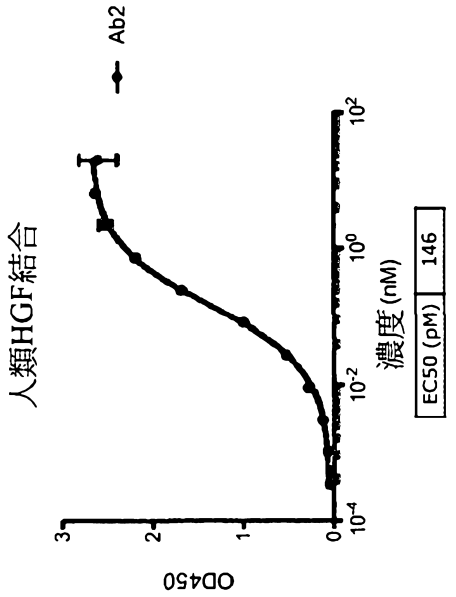



圖2

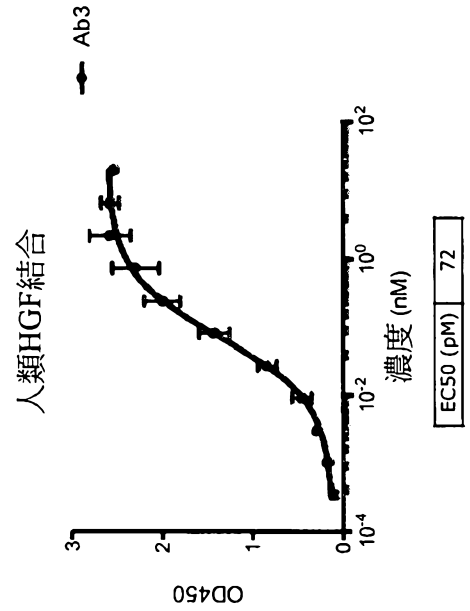



圖3

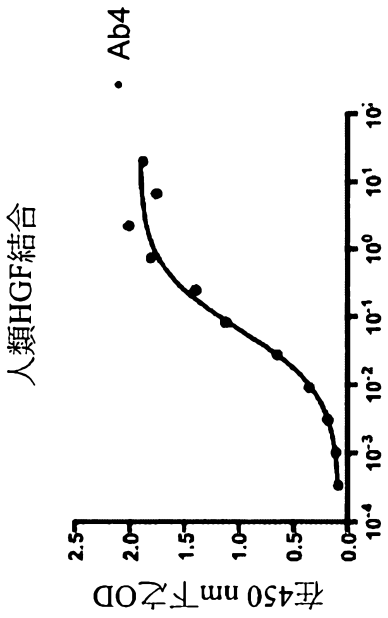

人類HGF結合
在450 nm下之OD
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
10-4
10-3
10-2
10-1
100
101
抗體濃度 nM
Ab4
EC50(pM)
65

圖4

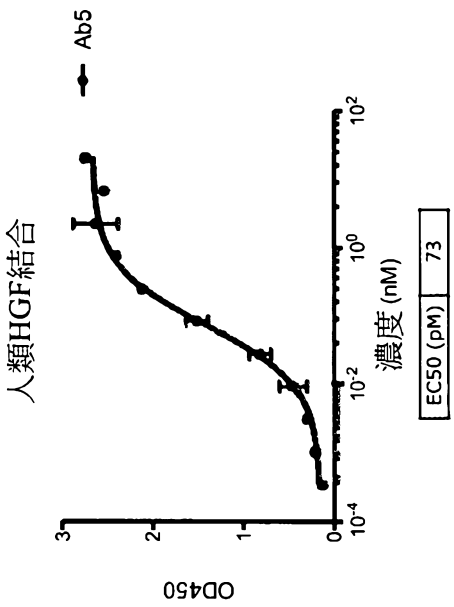
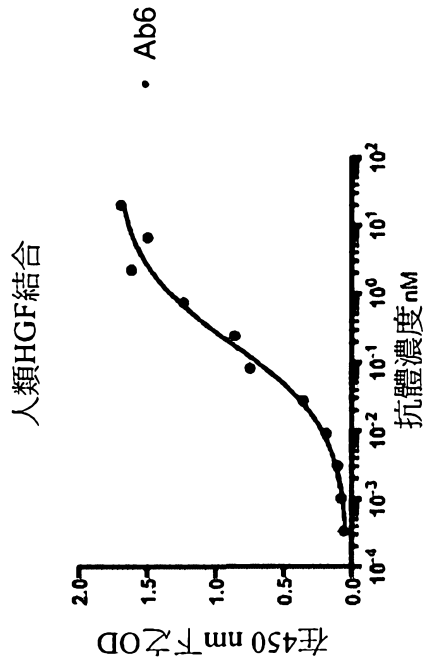



圖5




| EC50(pM) | 188 |
|---|---|

圖6

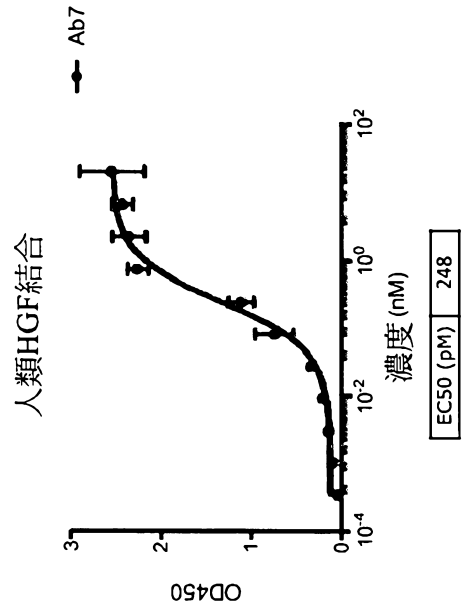



圖7

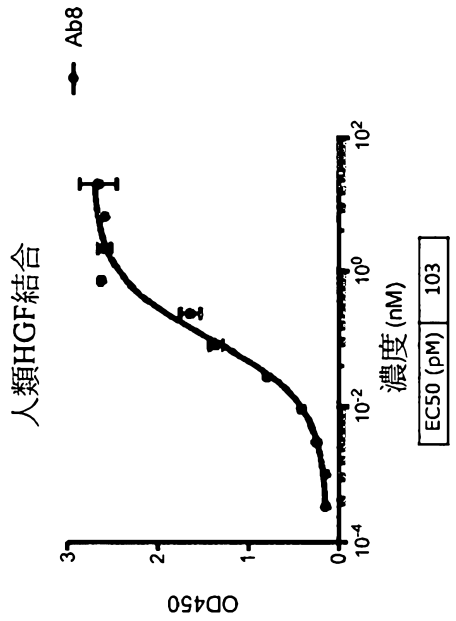



圖8

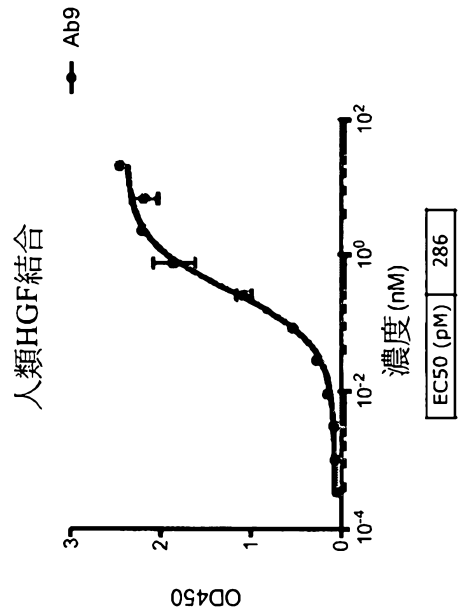



圖9

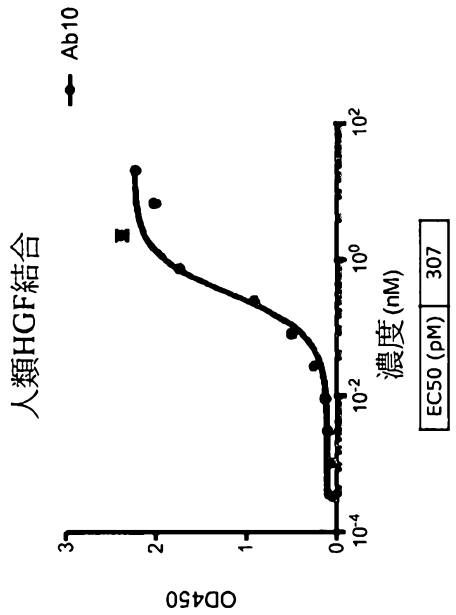



圖10

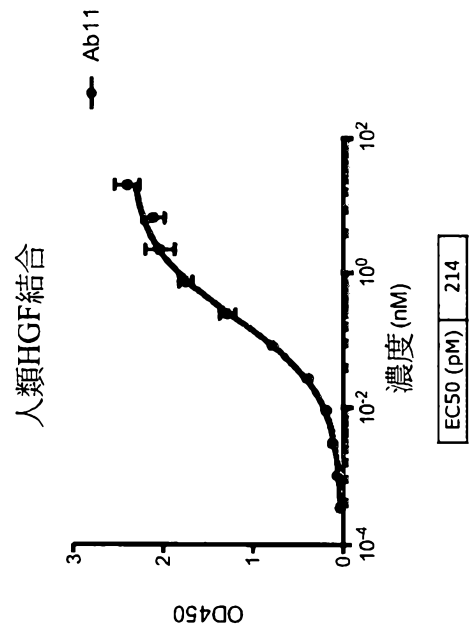



圖11

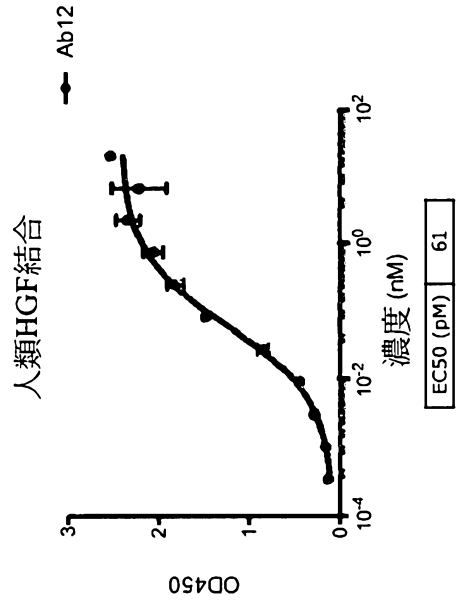



圖12

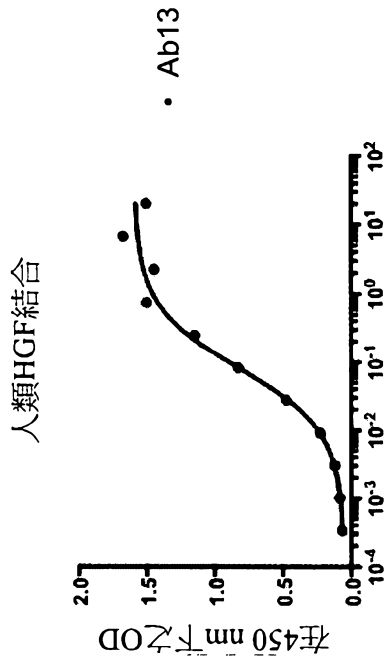

人類HGF結合
在450 nm下之OD
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
10-4
10-3
10-2
10-1
100
101
102
抗體濃度 nM
Ab13
EC50(pM)
81

圖13

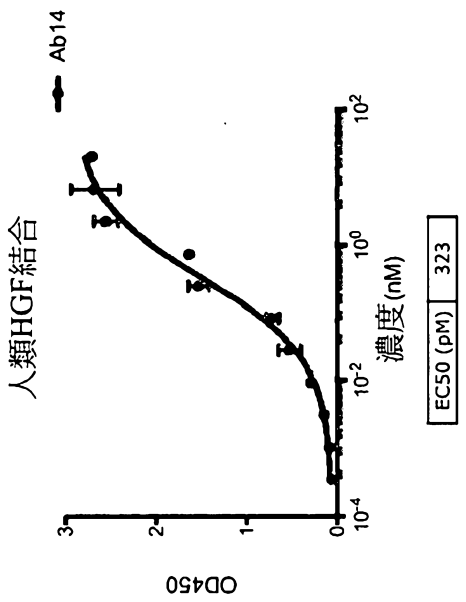



圖14

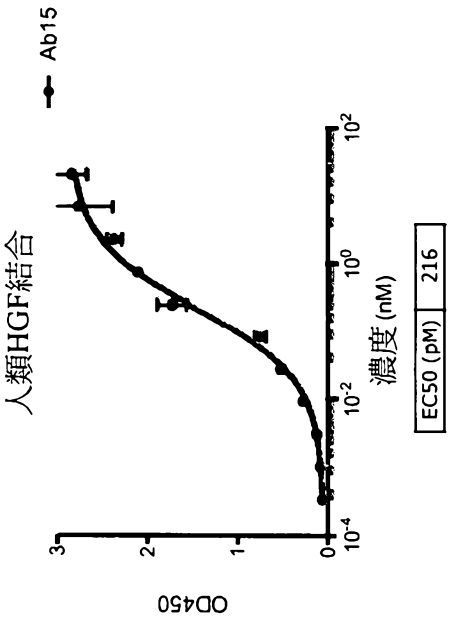



圖15

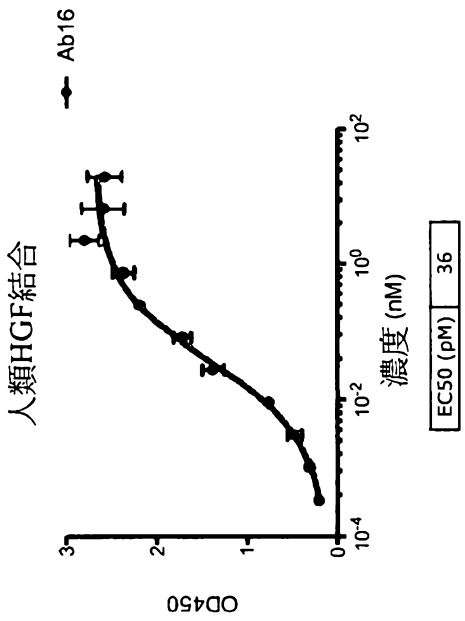



圖16

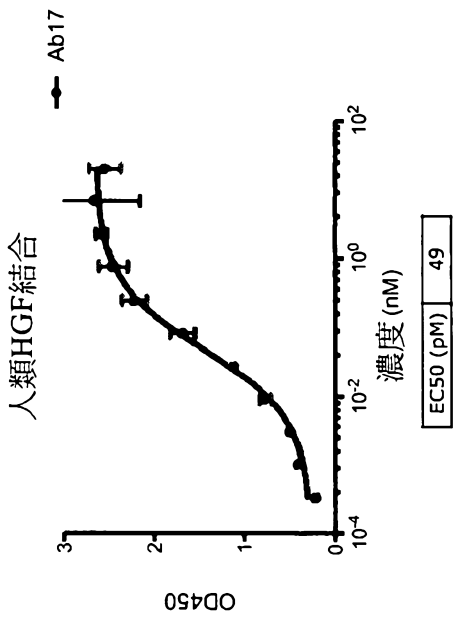



圖17

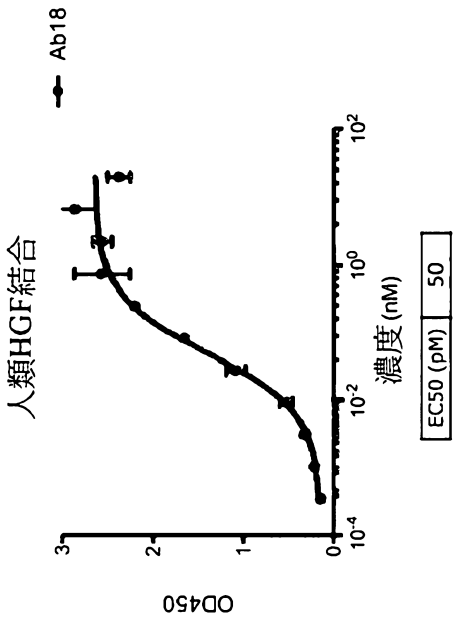



圖18

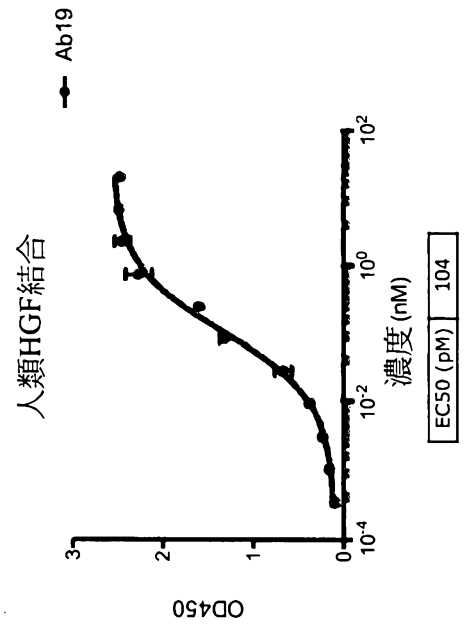



圖19

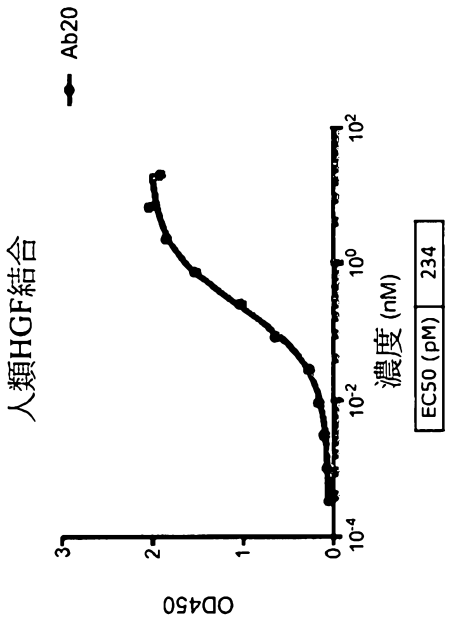



圖20

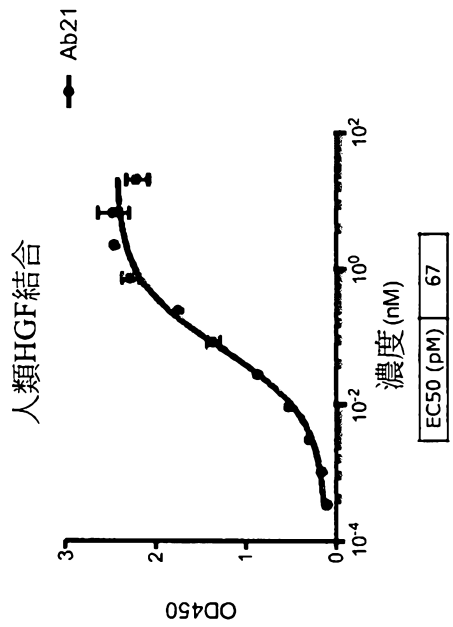



圖21

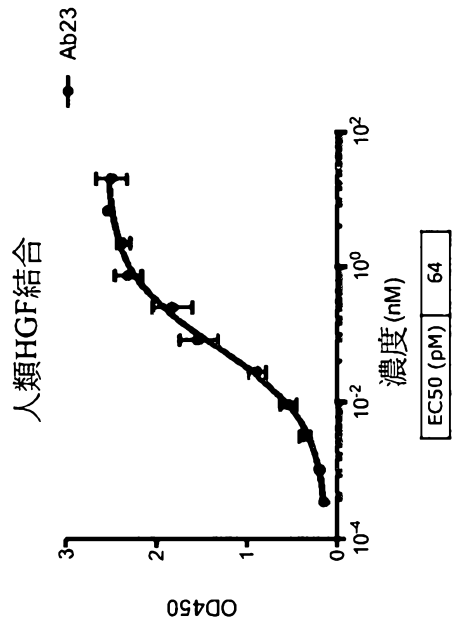



圖22

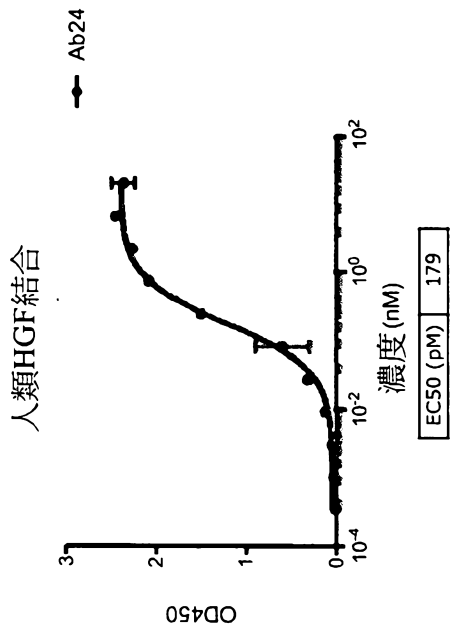



圖23

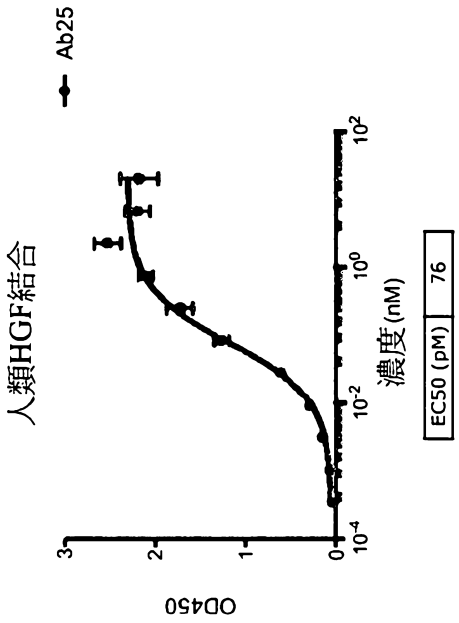



圖24

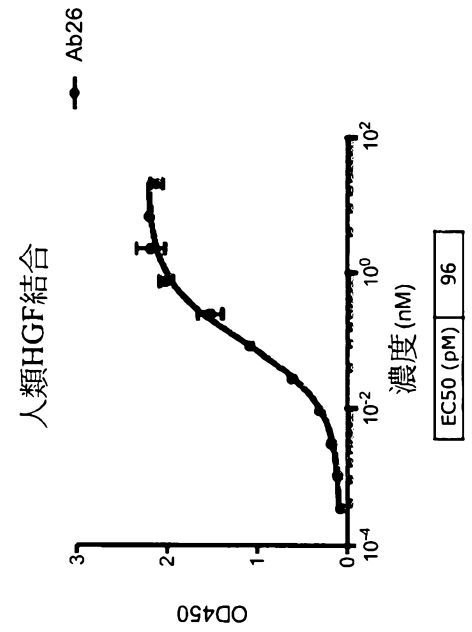



圖25

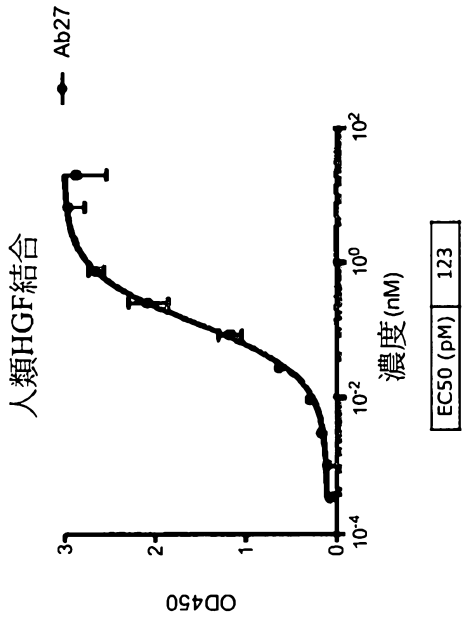



圖26

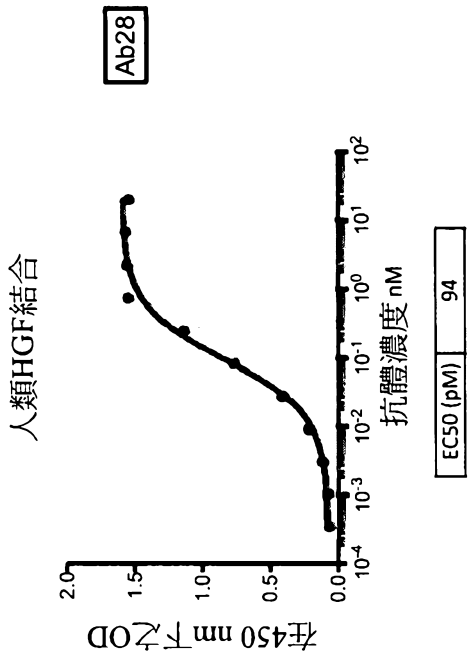

Ab28
人類HGF結合
在450 nm下之OD
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
$10^{-4}$
$10^{-3}$
$10^{-2}$
$10^{-1}$
$10^{0}$
$10^{1}$
$10^{2}$
抗體濃度 nM
EC50 (pM)
94

圖27

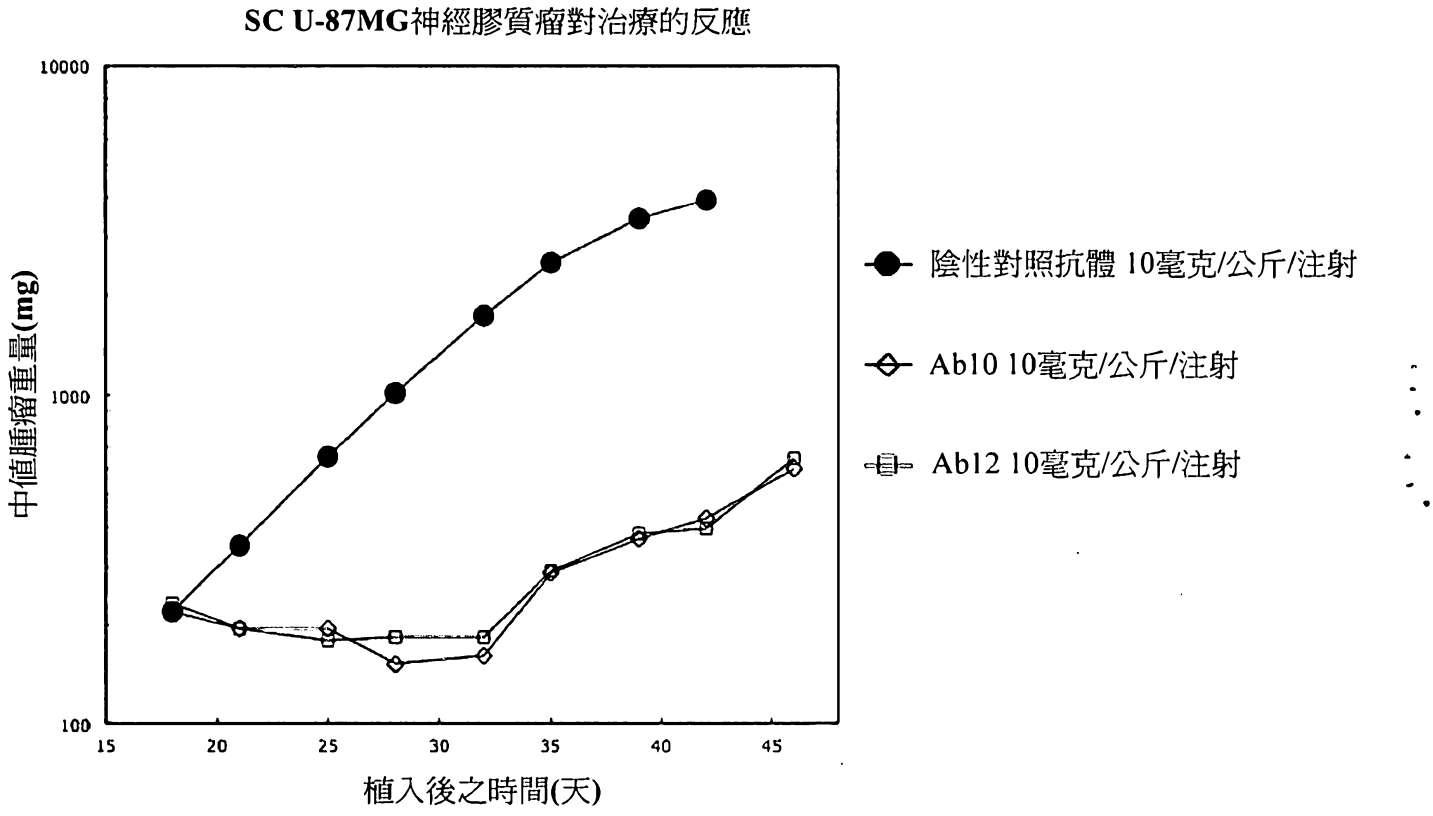

SC U-87MG神經膠質瘤對治療的反應
10000
1000
100
中值腫瘤重量(mg)
15
20
25
30
35
40
45
植入後之時間(天)
陰性對照抗體 10毫克/公斤/注射
Ab10 10毫克/公斤/注射
Ab12 10毫克/公斤/注射

圖28

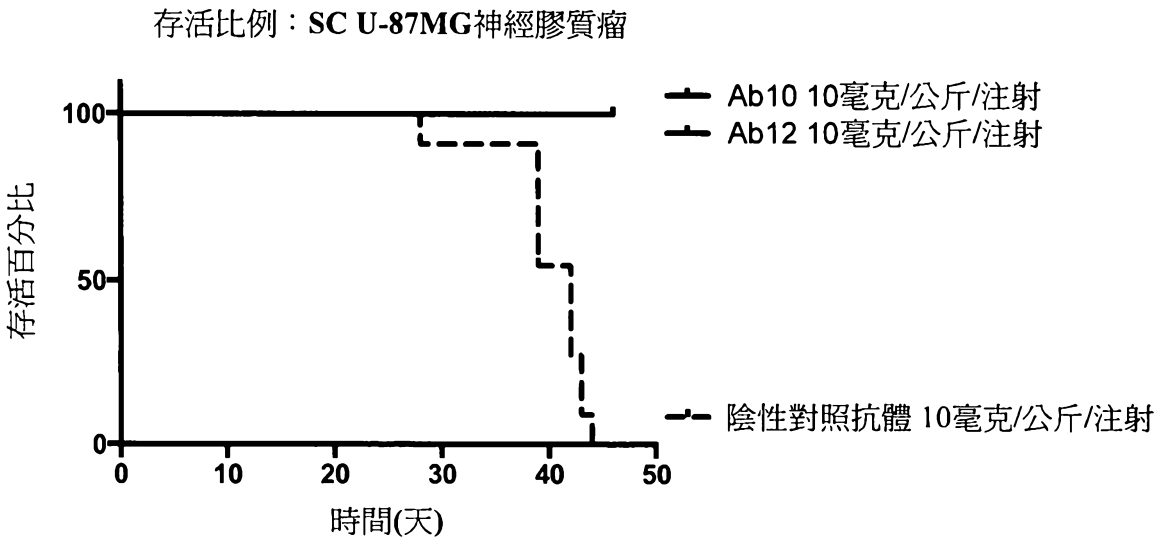

存活比例：SC U-87MG神經膠質瘤
存活百分比
100
50
0
0
10
20
30
40
50
時間(天)
Ab10 10毫克/公斤/注射
Ab12 10毫克/公斤/注射
陰性對照抗體 10毫克/公斤/注射

圖29

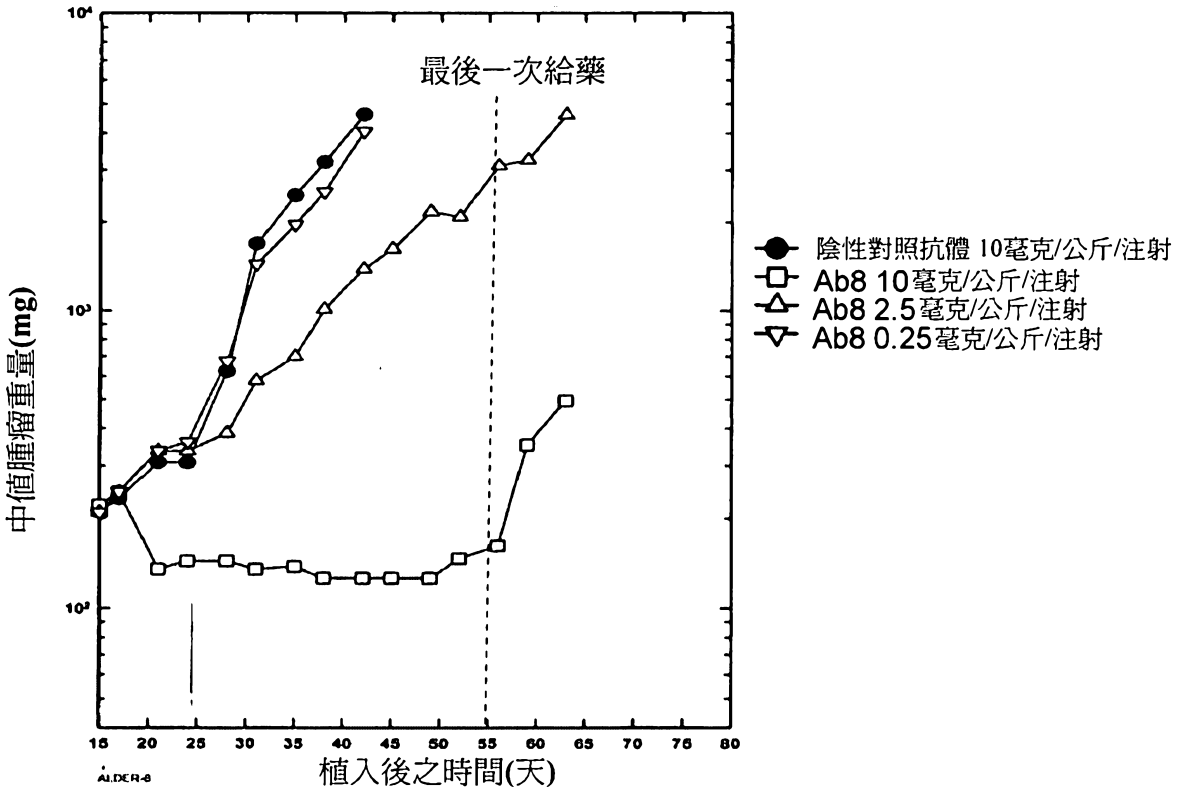

最後一次給藥
中值腫瘤重量(mg)
植入後之時間(天)
陰性對照抗體 10毫克/公斤/注射
Ab8 10毫克/公斤/注射
Ab8 2.5毫克/公斤/注射
Ab8 0.25毫克/公斤/注射

圖30

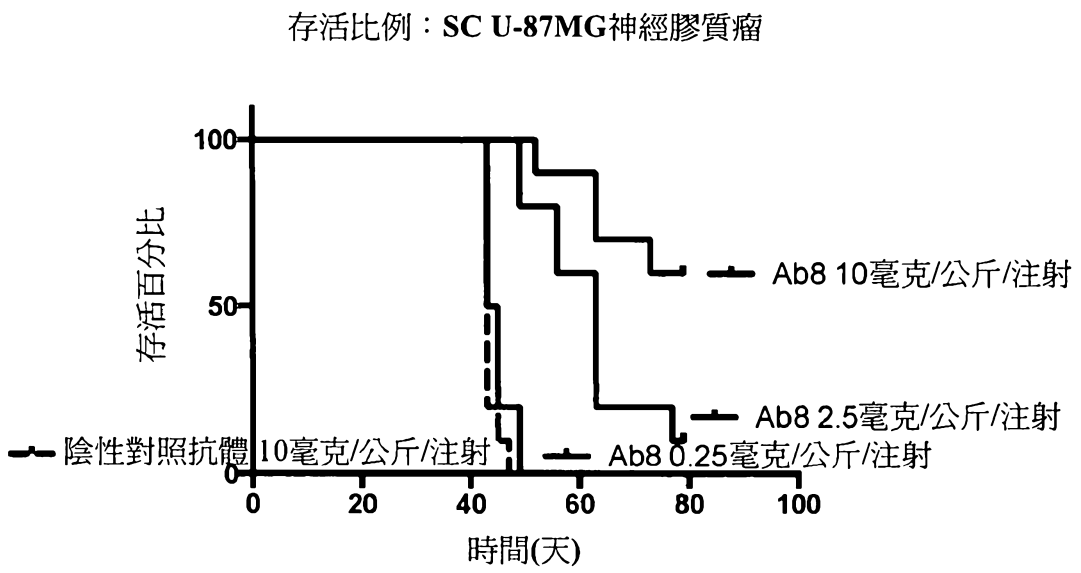

存活比例：SC U-87MG神經膠質瘤
100
50
0
存活百分比
0
20
40
60
80
100
時間(天)
Ab8 10毫克/公斤/注射
Ab8 2.5毫克/公斤/注射
陰性對照抗體 10毫克/公斤/注射
Ab8 0.25毫克/公斤/注射

圖31

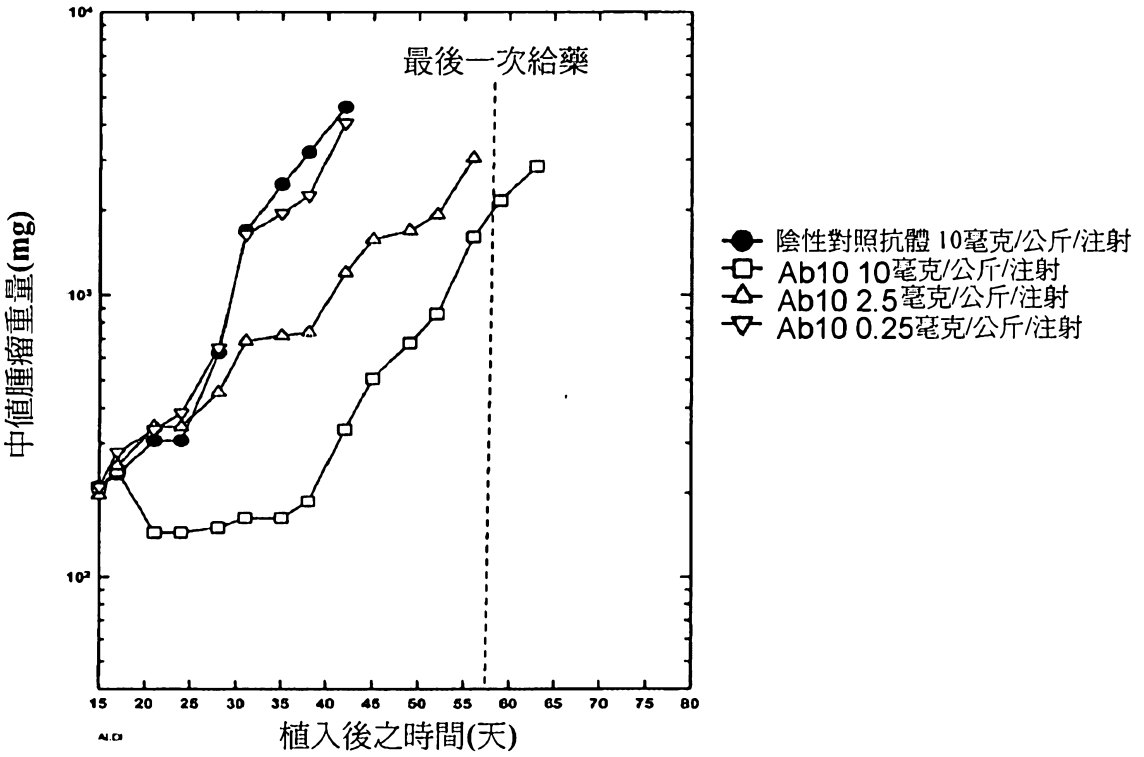

最後一次給藥
中值腫瘤重量(mg)
植入後之時間(天)
陰性對照抗體 10毫克/公斤/注射
Ab10 10毫克/公斤/注射
Ab10 2.5毫克/公斤/注射
Ab10 0.25毫克/公斤/注射

圖32

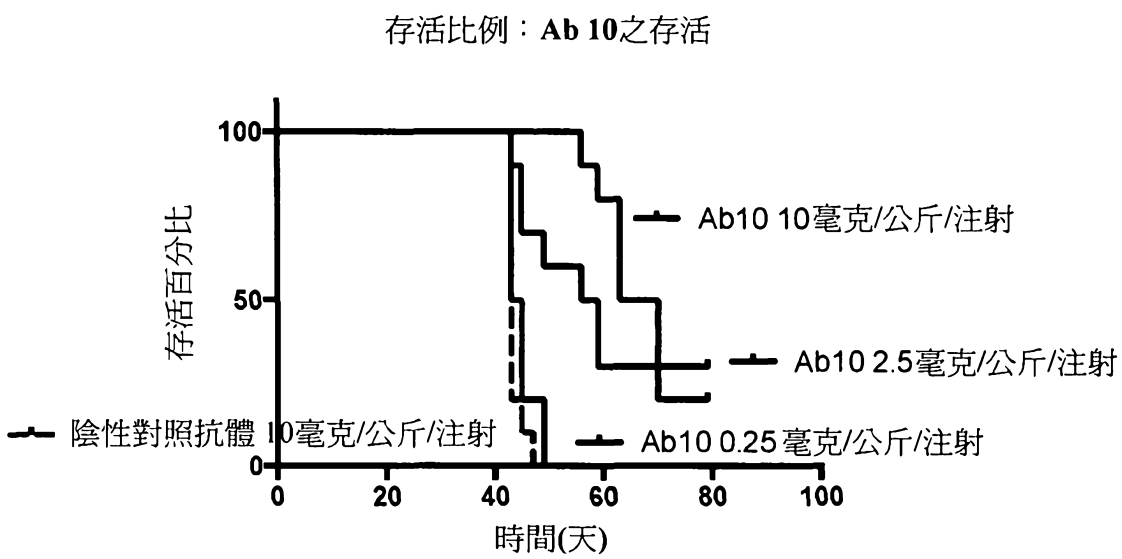

存活比例：Ab 10之存活
100
50
0
存活百分比
0
20
40
60
80
100
時間(天)
Ab10 10毫克/公斤/注射
Ab10 2.5毫克/公斤/注射
陰性對照抗體 10毫克/公斤/注射
Ab10 0.25毫克/公斤/注射

圖33

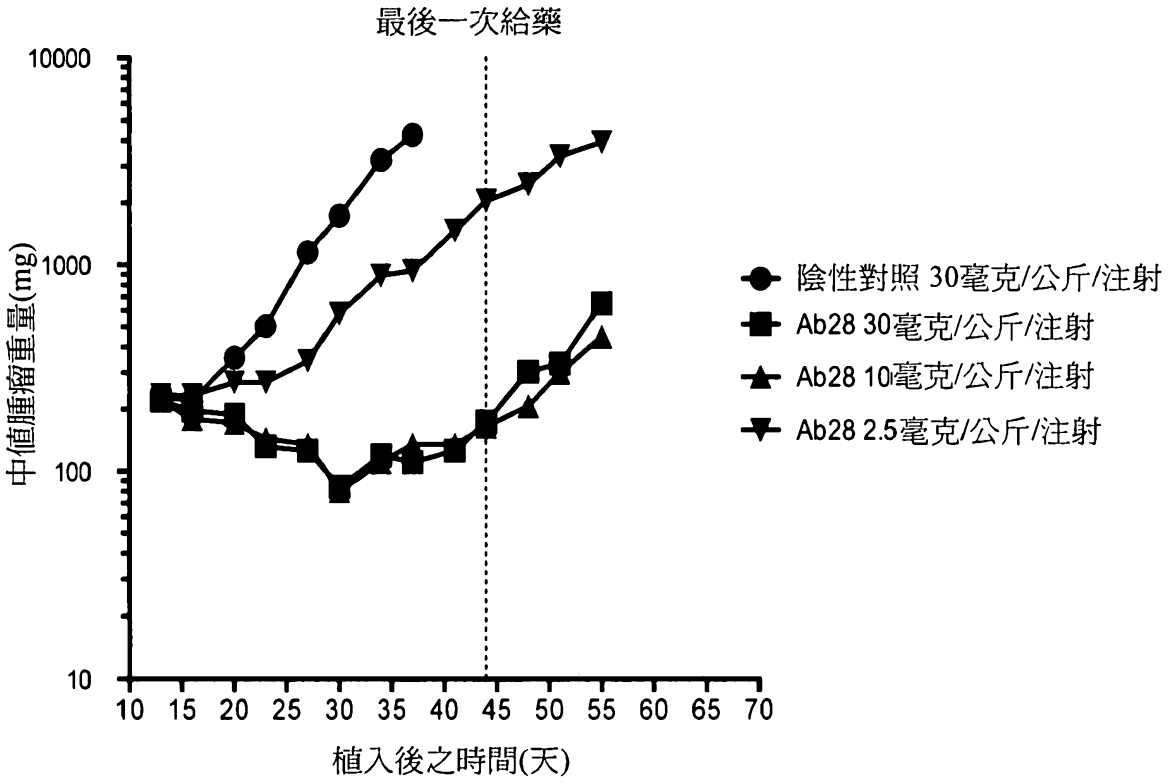

最後一次給藥
10000
1000
100
10
中值腫瘤重量(mg)
10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70
植入後之時間(天)
陰性對照 30毫克/公斤/注射
Ab28 30毫克/公斤/注射
Ab28 10毫克/公斤/注射
Ab28 2.5毫克/公斤/注射

圖34

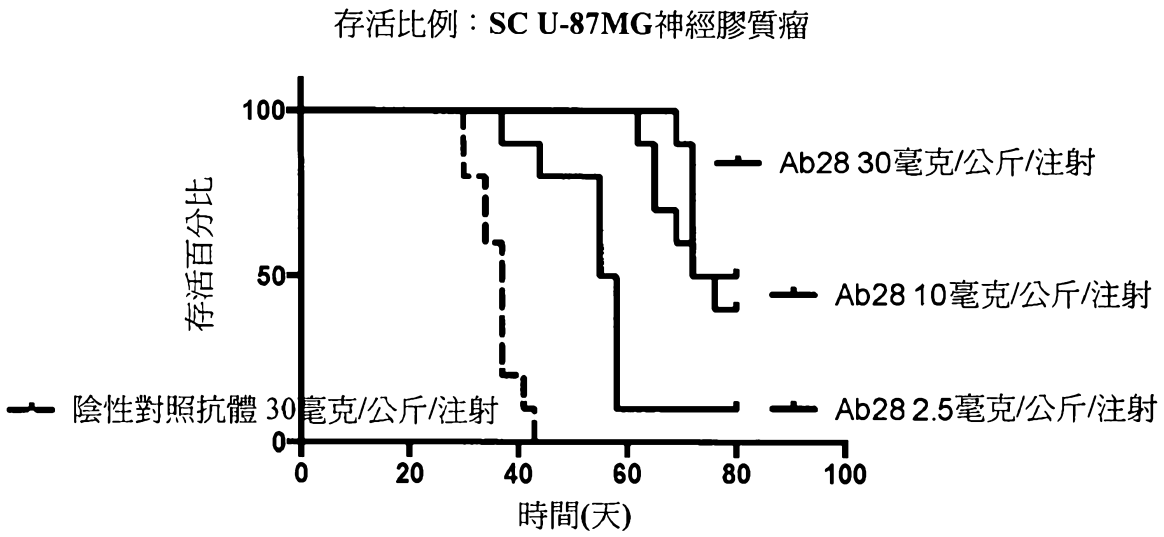

存活比例：SC U-87MG神經膠質瘤
100
50
0
存活百分比
0
20
40
60
80
100
時間(天)
Ab28 30毫克/公斤/注射
Ab28 10毫克/公斤/注射
Ab28 2.5毫克/公斤/注射
陰性對照抗體 30毫克/公斤/注射

圖35

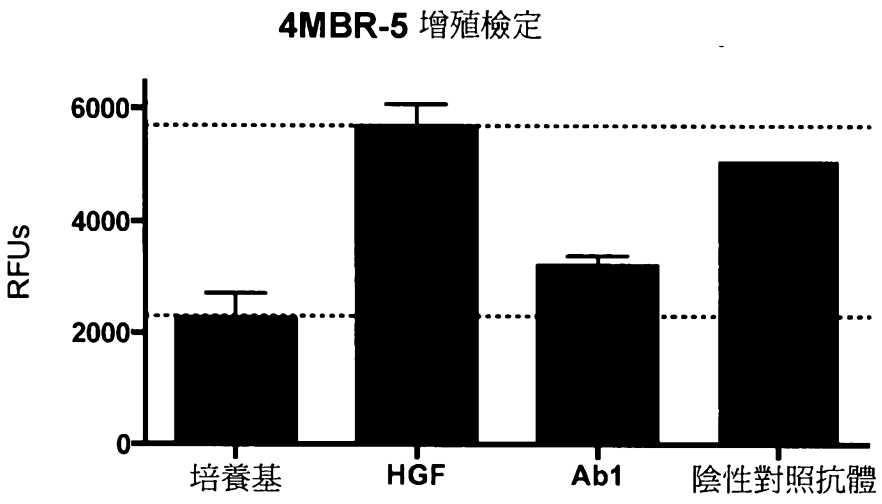



圖37

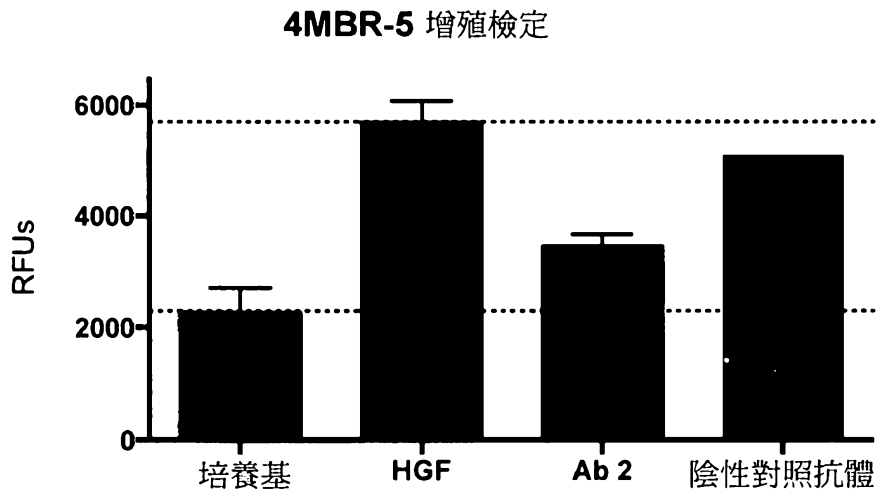



圖38

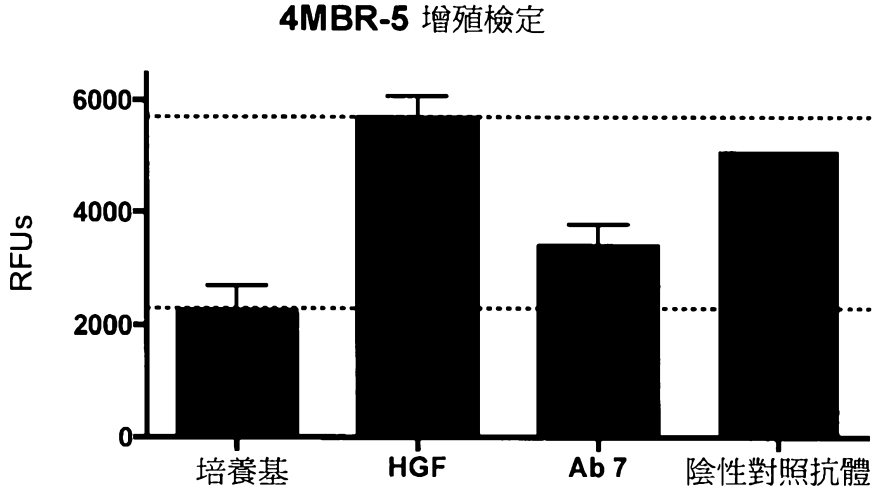



圖39

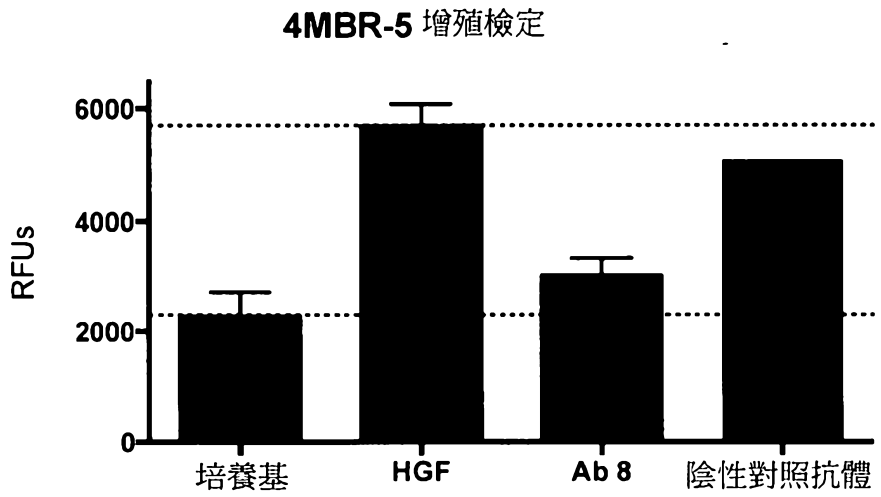



圖40

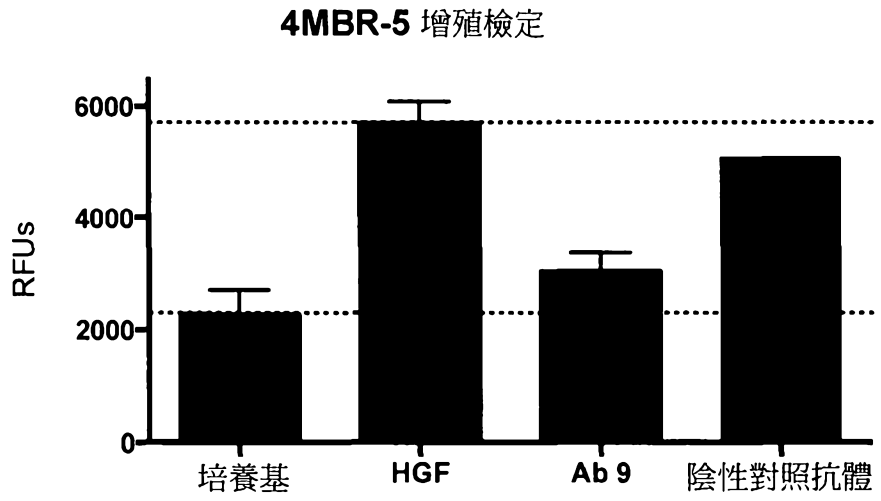



圖41

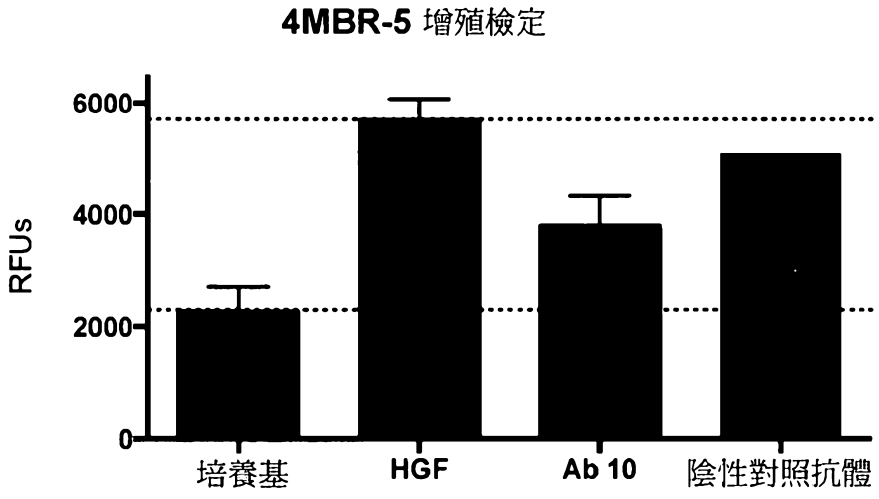



圖42

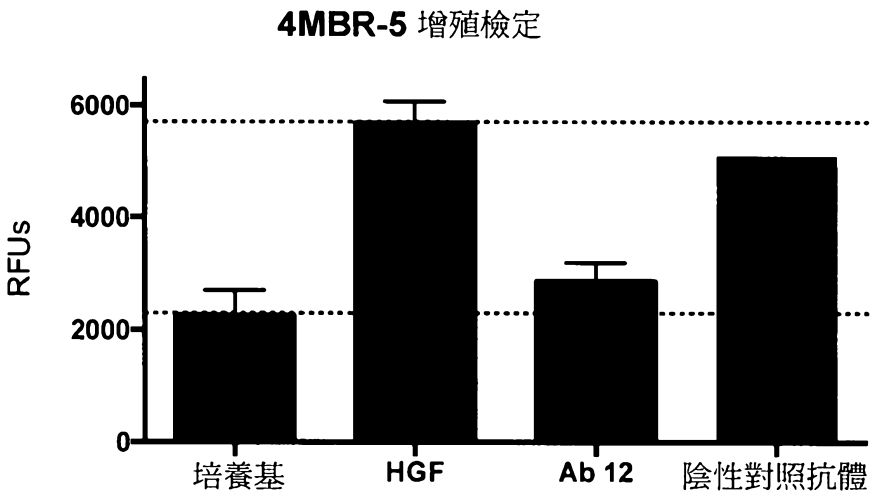



圖43

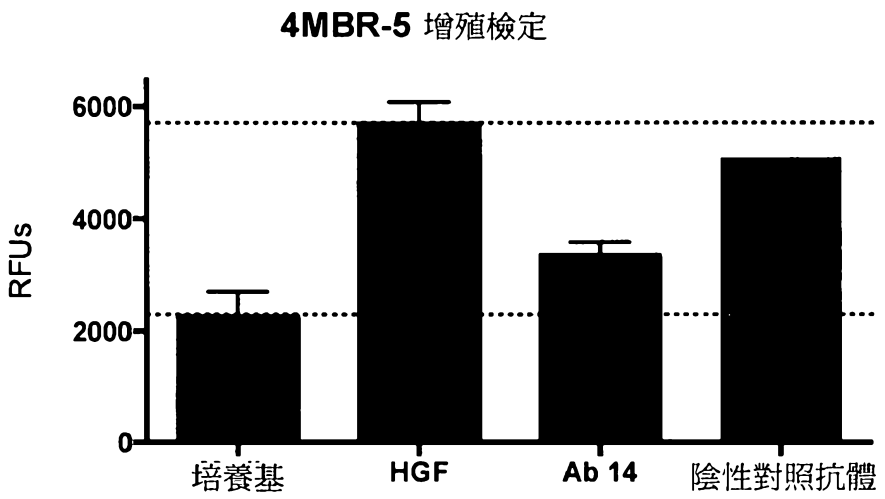



圖44

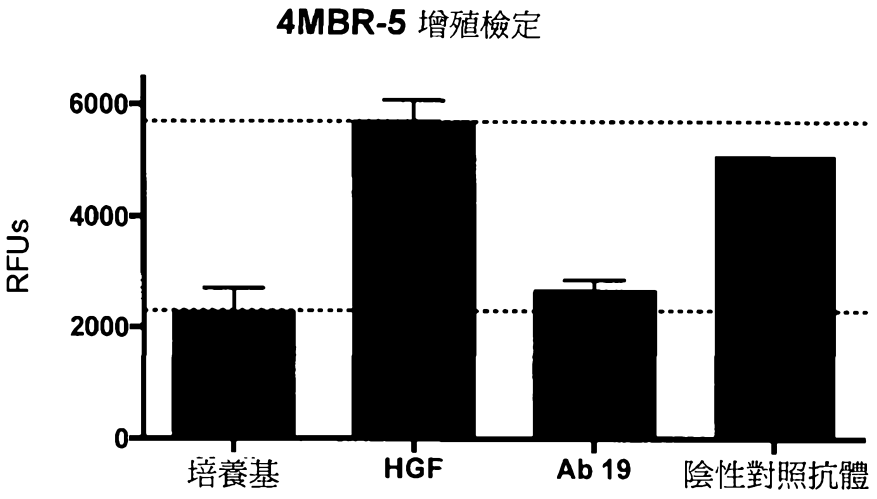



圖45

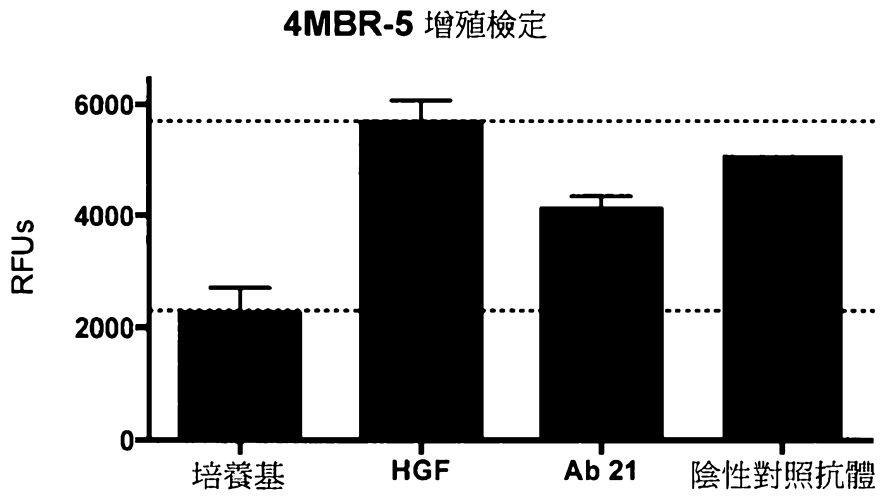



圖46

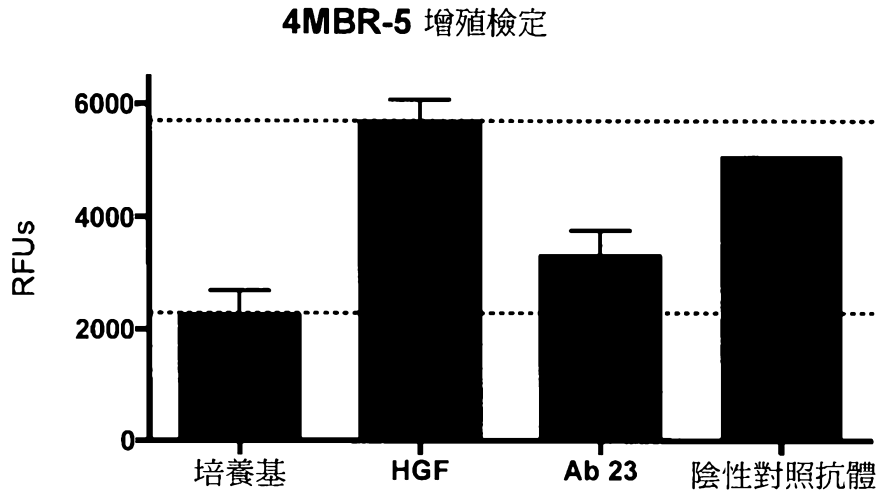



圖47

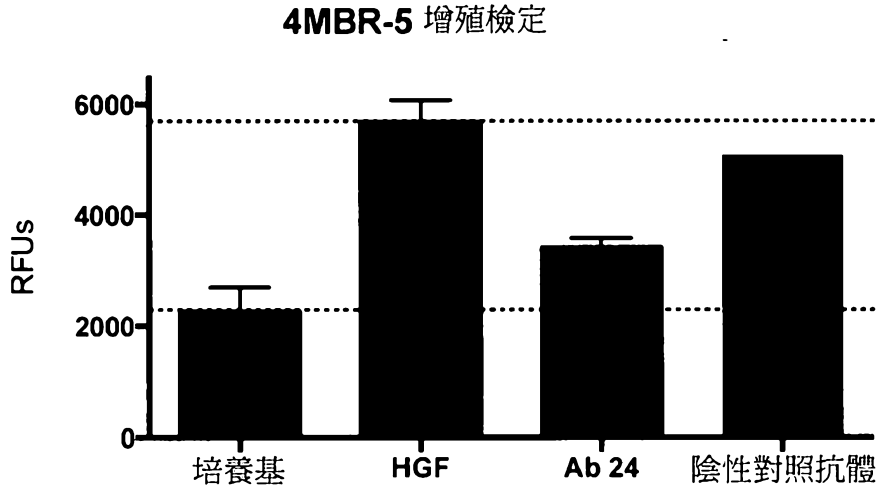



圖48

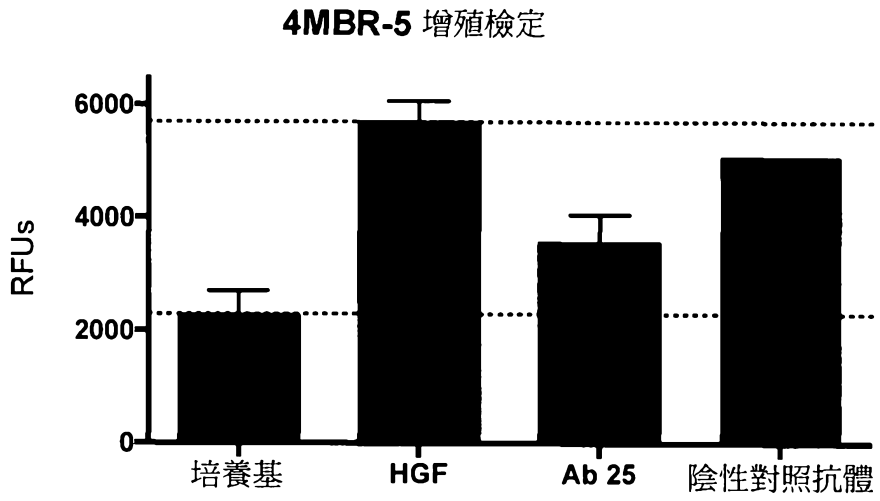



圖49

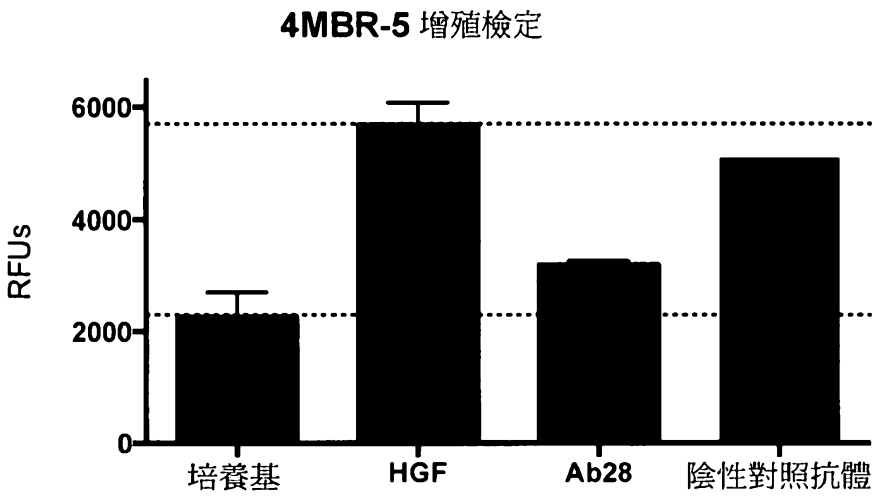
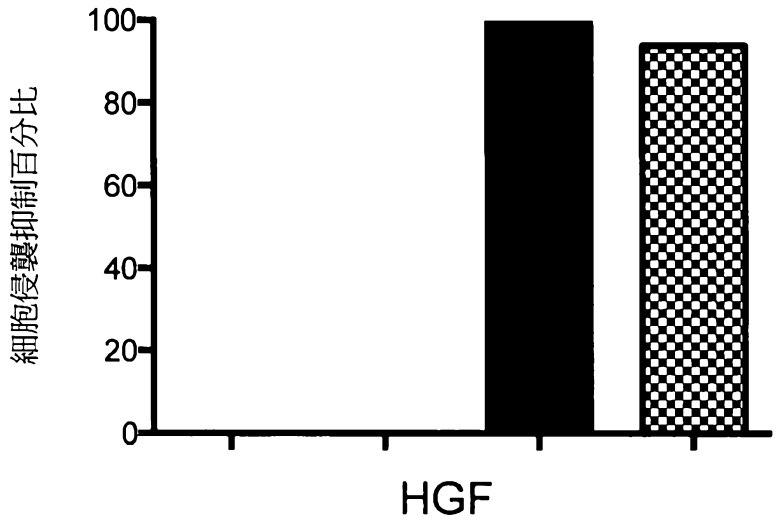



圖50




陰性對照抗體

Ab8 10 μg/mL

Ab8 2 μg/mL

圖51

抗體重鏈蛋白質特徵

| 序列名稱 | FR1 | CDR1 | FR2 | CDR2 |
|---|---|---|---|---|
| Ab1 | QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLS | AYAMS | WVRQAPEKGLEWIA | VIYVIGATDYASWAKG |
| Ab2 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVS | AYAMS | WVRQAPGKGLEWVA | VIYVIGATDYASSAKG |
| Ab3 | QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGLTIS | SYYMS | WVRQAPGKGLEWIG | TINPGANTYFASWAKG |
| Ab4 | QSLEESGGRLVQPGTPLTLSCTASGLTIS | SYYMS | WVRQAPGKGLEWVG | TINPGANTYFASSAKG |
| Ab5 | QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLN | NYAVG | WVRQAPGKGLEWIG | IIYLSGNTDYANWAKG |
| Ab6 | QSVEESGGRLVMPGTPLTLTCTVSGFSLS | SNAIS | WVRQAPEKGLEWIG | VIYVIGVTDYASWAQG |
| Ab7 | QSVEESGGRLVMPGTPLTLTCTVSGFSLS | SNAIS | WVRQAPEKGLEWIG | VIYVIGVTDYASWAQG |
| Ab8 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVS | SNAIS | WVRQAPGKGLEWVG | VIYVIGVTDYASSAQG |
| Ab9 | QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIDLN | SNGMS | WVRQAPGEGLEWIG | ASSIDGTTYYTNWAKG |
| Ab10 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVS | SNGMS | WVRQAPGKGLEWVG | ASSIDGTTYYTNSAKG |
| Ab11 | QSMEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLS | DYALS | WVRQAPGKGLEWIG | MISSGDNTYYASWAKG |
| Ab12 | QSLEESGGRLVTPGGSLTLTCTVSGIDLS | SNAIS | WVRQAPEKGLEWIA | VIYVVGATDYASWAKG |
| Ab13 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVS | SNAIS | WVRQAPGKGLEWVA | VIYVVGATDYASSAKG |
| Ab14 | QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLS | NYAMT | WVRQAPGKGLEWIG | VISFGGNTYYANWAKG |
| Ab15 | QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLS | NYAMT | WVRQAPGKGLEWIG | VISFGGNTYYANWAKG |
| Ab16 | QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIDLS | NYAMG | WVRQAPGKGLEYIG | MIGVNGRAWYATWAKG |
| Ab17 | QSVEESGGRLVPPGTPLTLTCTVSGIDLS | SYAMG | WVRQAPGKGLEYIG | MIDVSGSTYYADWAKG |
| Ab18 | QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLS | SYDMS | WVRQAPGKGLEWIG | IIYAGSASTWFASWVKG |
| Ab19 | QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLS | NYWMG | WVRQAPGEGLEWIG | TISYDGNTYYASWAKG |
| Ab20 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVS | NYWMG | WVRQAPGKGLEWIG | TISYDGNTYYASSAKG |
| Ab21 | QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLS | TYYMS | WVRQAPGKGLEWIG | IIYVSGITDYARWAKG |
| Ab23 | QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFTIG | RYYMS | WVRQAPGKGLEWIG | IIYTHGVNPDYASWAKG |
| Ab24 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVG | RYYMS | WVRQAPGKGLEWIG | IIYTHGVNPDYASSAKG |
| Ab25 | QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLS | SYAMG | WFRQAPGKGLEWIA | YIFASGSTYYASWAKG |
| Ab26 | QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLS | TYTMN | WVRQAPGKGLEYIG | FISSSSSIDYVSWAKG |
| Ab27 | QSLEESGGDLVKPGGTLTLTCTASGFSFS | DDHYMC | WVRQAPGKGLQWIA | CMYVGSSGATYYASWAKG |
| Ab28 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVS | SNAIS | WVRQAPGKGLEWVG | VIYVIGVTDYASSAQG |

圖52A

抗體重鏈蛋白質特徵

| 序列名稱 | FR3 | CDR3 | FR4 |
|---|---|---|---|
| Ab1 | RFTISRTSTTVDLRIPSPTTEDTATYFCAR | VYDSVWNHFNL | WGPGTLVTVSS |
| Ab2 | RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR | VYDSVWNHFNL | WGQGTLVTVSS |
| Ab3 | RFTISRTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCAR | EGDSNDWGVFDL | WGQGTLVTVSS |
| Ab4 | RFTISRSSTTLDLKMTSPTAEDTATYYCAR | EGDSNDWGVFDL | WGQGTLVTVSS |
| Ab5 | RFTISKTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCAR | KFDTGYDI | WGPGTLVTVSS |
| Ab6 | RFTISKTSTTVDLKIPSPTTEDTATYFCAR | VYDSGWNHFNL | WGPGTLVTVSS |
| Ab7 | RFTISKTSTTVDLKIPSPTTEDTATYFCAR | VYDSGWNHFNL | WGPGTLVTVSS |
| Ab8 | RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR | VYDSGWNHFNL | WGQGTLVTVSS |
| Ab9 | RFTISKTSSTTVDLKITSPTTEDTATYFCTR | GEYAGVVGSNYFDL | WGQGTLVTVSS |
| Ab10 | RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR | GEYAGVVGSNYFDL | WGQGTLVTVSS |
| Ab11 | RFTISKASTTVDLKITSPTTEDTATYFCAR | DKDASSGGYLVLDLLDVPDGMDL | WGPGTLVTVSS |
| Ab12 | RFTISRTSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCAR | VYDSGWNHFNL | WGPGTLVTVSS |
| Ab13 | RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR | VYDSGWNHFNL | WGQGTLVTVSS |
| Ab14 | RFTISKTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCAR | WDAENNEILNL | WGQGTLVTVSS |
| Ab15 | RFTISKTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCAR | WDAENNEILNL | WGPGTLVTVSS |
| Ab16 | RFTISKTSPTVDLKITSPTTEDTATYFCAR | LIDERSTYSYVFDL | WGQGTLVTVSS |
| Ab17 | RLTISKTPTTVDLEITSPTTEDTATYFCAR | LIDERSTYSYAFDL | WGQGTLVTVSS |
| Ab18 | RFTISKTSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCAR | VGYSGYGYDDNLDM | WGQGTLVTVSS |
| Ab19 | RFTISRTSTTVDLKMTSLTTEDTAIYFCAT | VNYPDYSTGAFNI | WGPGTLVTVSS |
| Ab20 | RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAT | VNYPDYSTGAFNI | WGQGTLVTVSS |
| Ab21 | RFTISKTSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCAR | HIDSSGWDGLGI | WGQGTLVTVSS |
| Ab23 | RFTISRPSTTVDLKITSPTTEDTATYFCAR | VGGFNDYSDI | WGPGTLVTVSS |
| Ab24 | RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR | VGGFNDYSDI | WGQGTLVTVSS |
| Ab25 | RFTISKTSTTVELKITSLTTEDTATYFCAR | GSGARFFPNYFAI | WGPGTLVTVSS |
| Ab26 | RFTISKTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCAR | DFYADYIGGGYPYI | WGPGTLVTVSS |
| Ab27 | RFTISKTSSTTVTLQMTSLTAADTATYFCAR | DDWTSYYAWGYWAL | WGPGTLVTVSS |
| Ab28 | RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR | VYDSGWNHFNL | WGQGTLVTVSS |

圖52B

抗體重鏈蛋白質特徵

| 序列名稱 | 恆定區 |
|---|---|
| Ab1 | ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL |
| Ab2 | ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL |
| Ab3 | ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL |
| Ab4 | ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL |
| Ab5 | ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL |
| Ab6 | ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL |
| Ab7 | ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL |
| Ab8 | ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL |
| Ab9 | ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL |
| Ab10 | ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL |
| Ab11 | ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL |
| Ab12 | ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL |
| Ab13 | ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL |
| Ab14 | ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL |
| Ab15 | ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL |
| Ab16 | ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL |
| Ab17 | ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL |
| Ab18 | ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL |
| Ab19 | ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL |
| Ab20 | ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL |
| Ab21 | ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL |
| Ab23 | ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL |
| Ab24 | ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL |
| Ab25 | ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL |
| Ab26 | ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL |
| Ab27 | ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL |
| Ab28 | ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL |

圖52C

抗體重鏈蛋白質特徵

| 序列名稱 | 恆定區 |
|---|---|
| Ab1 | GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH |
| Ab2 | GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH |
| Ab3 | GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH |
| Ab4 | GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH |
| Ab5 | GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH |
| Ab6 | GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH |
| Ab7 | GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH |
| Ab8 | GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH |
| Ab9 | GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH |
| Ab10 | GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH |
| Ab11 | GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH |
| Ab12 | GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH |
| Ab13 | GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH |
| Ab14 | GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH |
| Ab15 | GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH |
| Ab16 | GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH |
| Ab17 | GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH |
| Ab18 | GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH |
| Ab19 | GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH |
| Ab20 | GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH |
| Ab21 | GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH |
| Ab23 | GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH |
| Ab24 | GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH |
| Ab25 | GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH |
| Ab26 | GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH |
| Ab27 | GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH |
| Ab28 | GTQTYICNVNHKPSNTKVDARVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH |

圖52D

抗體重鏈蛋白質特徵

| 序列名稱 | 恆定區 |
|---|---|
| Ab1 | EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP |
| Ab2 | EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP |
| Ab3 | EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP |
| Ab4 | EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP |
| Ab5 | EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP |
| Ab6 | EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP |
| Ab7 | EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP |
| Ab8 | EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP |
| Ab9 | EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP |
| Ab10 | EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP |
| Ab11 | EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP |
| Ab12 | EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP |
| Ab13 | EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP |
| Ab14 | EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP |
| Ab15 | EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP |
| Ab16 | EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP |
| Ab17 | EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP |
| Ab18 | EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP |
| Ab19 | EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP |
| Ab20 | EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP |
| Ab21 | EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP |
| Ab23 | EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP |
| Ab24 | EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP |
| Ab25 | EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP |
| Ab26 | EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP |
| Ab27 | EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP |
| Ab28 | EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP |

圖52E

抗體重鏈蛋白質特徵

| 序列名稱 | 恆定區 |
|---|---|
| Ab1 | REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ |
| Ab2 | REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ |
| Ab3 | REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ |
| Ab4 | REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ |
| Ab5 | REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ |
| Ab6 | REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ |
| Ab7 | REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ |
| Ab8 | REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ |
| Ab9 | REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ |
| Ab10 | REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ |
| Ab11 | REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ |
| Ab12 | REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ |
| Ab13 | REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ |
| Ab14 | REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ |
| Ab15 | REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ |
| Ab16 | REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ |
| Ab17 | REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ |
| Ab18 | REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ |
| Ab19 | REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ |
| Ab20 | REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ |
| Ab21 | REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ |
| Ab23 | REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ |
| Ab24 | REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ |
| Ab25 | REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ |
| Ab26 | REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ |
| Ab27 | REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ |
| Ab28 | REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ |

圖52F

抗體重鏈蛋白質特徵

| 序列名稱 | 恆定區 | |
|---|---|---|
| Ab1 | QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | (SEQ_ID_NO:1) |
| Ab2 | QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | (SEQ_ID_NO:41) |
| Ab3 | QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | (SEQ_ID_NO:81) |
| Ab4 | QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | (SEQ_ID_NO:121) |
| Ab5 | QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | (SEQ_ID_NO:161) |
| Ab6 | QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | (SEQ_ID_NO:201) |
| Ab7 | QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | (SEQ_ID_NO:241) |
| Ab8 | QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | (SEQ_ID_NO:281) |
| Ab9 | QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | (SEQ_ID_NO:321) |
| Ab10 | QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | (SEQ_ID_NO:361) |
| Ab11 | QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | (SEQ_ID_NO:401) |
| Ab12 | QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | (SEQ_ID_NO:441) |
| Ab13 | QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | (SEQ_ID_NO:481) |
| Ab14 | QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | (SEQ_ID_NO:521) |
| Ab15 | QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | (SEQ_ID_NO:561) |
| Ab16 | QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | (SEQ_ID_NO:601) |
| Ab17 | QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | (SEQ_ID_NO:641) |
| Ab18 | QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | (SEQ_ID_NO:681) |
| Ab19 | QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | (SEQ_ID_NO:721) |
| Ab20 | QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | (SEQ_ID_NO:761) |
| Ab21 | QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | (SEQ_ID_NO:801) |
| Ab23 | QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | (SEQ_ID_NO:841) |
| Ab24 | QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | (SEQ_ID_NO:881) |
| Ab25 | QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | (SEQ_ID_NO:921) |
| Ab26 | QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | (SEQ_ID_NO:961) |
| Ab27 | QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | (SEQ_ID_NO:1001) |
| Ab28 | QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | (SEQ_ID_NO:1041) |

圖52G

抗體輕鏈蛋白質特徵

| 序列名稱 | FR1 | CDR1 | FR2 | CDR2 |
|---|---|---|---|---|
| Ab1 | AYDMTQTPASVEVAVGGTVTIKC | QASQSISSWLA | WYQQKPGQPPKLLIY | QASKLAS |
| Ab2 | DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITC | QASQSISSWLA | WYQQKPGKAPKLLIY | QASKLAS |
| Ab3 | AYDMTQTPASVEIAVGGTVTIRC | QASEDIESYLA | WYQQKPGQPPKLLIY | RASDLAS |
| Ab4 | AYDMTQSPASVEAAVGGTVTIRC | QASEDIESYLA | WYQQKPGQPPKLLIY | RASDLAS |
| Ab5 | AYDMTQTPASMEVAVGGTVTIKC | QASQSISTYLA | WYQQKPGQPPKLLIY | DASDLAS |
| Ab6 | ADIVMTQTPSSVEAAVGGTVTIKC | QASENIYRLLA | WYQQKPGQRPKLLIY | SASTLAS |
| Ab7 | AYDMTQTPASVEVAVGGTVTIKC | QASQSISSWLA | WYQQKPGQPPKLLIY | EASKLAS |
| Ab8 | DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITC | QASQSISSWLA | WYQQKPGKAPKLLIY | EASKLAS |
| Ab9 | QVLTQTPPSVSAVVGGTVTINC | QSSQRIYSNWLS | WYQQKPGQTPKPLIY | AASSLAS |
| Ab10 | DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITC | QSSQRIYSNWLS | WYQQKPGKAPKLLIY | AASSLAS |
| Ab11 | AVLTQTPSPVSAAVGGTVTIKC | QSSQSVYNNNLLS | WYQQKPGQPPKLLIW | GASYLPS |
| Ab12 | AYDMTQTPASVEVAVGGTVTIKC | QVSQSISSWLS | WYQKKPGQRPKLLIY | RASTLAS |
| Ab13 | DYQMTQSPSTLSASVGDRVTITC | QVSQSISSWLS | WYQQKPGKAPKLLIY | RASTLAS |
| Ab14 | AYDMTQTPASVEVAVGGTVTIKC | QASESIESYLA | WYQQKSGQPPKLLIY | RASTLAS |
| Ab15 | AYDMTQTPASVEVAVGGTVTIKC | QASESISSYLA | WYQQKSGQPPKLLIY | RASTLAS |
| Ab16 | QVLTQTPSPVSAAVGGTVTINC | QGSQSLYNNNAFS | WYQQKPGQPPKLLIY | DASTLAS |
| Ab17 | QVLTQTPSPVSAAVGGTVTINC | QASQSFYNNGAFS | WYQQKPGQPPKLLIY | DASTLAS |
| Ab18 | AYDMTQTPASVEVAVGGTVTIKC | QASQSISTALA | WYQQKPGQRPKLLIY | DASKLAS |
| Ab19 | DVVMTQTPASVSEPVGGTVTIKC | QASQSIDNYLA | WYQQKPGQRPRLLIY | YTSTLAS |
| Ab20 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC | QASQSIDNYLA | WYQQKPGKVPKLLIY | YTSTLAS |
| Ab21 | AYDMTQTPASVEVAVGGTVTIKC | QASESISSYLN | WYQQKLGQPPKLLIY | RASTLTS |
| Ab23 | AYDMTQTPASVEVAVGGTVTIKC | QASESISTYLA | WYQQKPGQPPKLLIY | RASTLAS |
| Ab24 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC | QASESISTYLA | WYQQKPGKVPKLLIY | RASTLAS |
| Ab25 | QVLTQTASSVSAAVGGTVTISC | QSSQSVTNNNDLA | WYQQKPGQPPKLLIY | QASKLAS |
| Ab26 | ADVVMTQTPASVSEPVGGTVTIKC | QASQSISSYLS | WYQQKPGQPPKLLIY | GASKLTS |
| Ab27 | ADIVMTQNPASVSEPVGGTVTIKC | QASQSVNSWLS | WYQQKPGQPPKFLIY | KASTLAS |
| Ab28 | DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITC | QASQSISSWLA | WYQQKPGKAPKLLIY | EASKLAS |

圖53A

抗體輕鏈蛋白質特徵

| 序列名稱 | FR3 | CDR3 | FR4 |
|---|---|---|---|
| Ab1 | GVPSRFKGSGSGTEFTLTISGVECADAATYYC | QQAYSVSNVDNA | FGGGTEVVVKR |
| Ab2 | GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYC | QQAYSVSNVDNA | FGGGTKVEIKR |
| Ab3 | GVSSRFKGSGSGTDYTLTISGVECDDAATYYC | QQGYTIDNVDNT | FGGGTEVVVKR |
| Ab4 | GVSSRFKGSGSGTDYTLTISGLEPEDAATYYC | QQGYTIDNVDNT | FGGGTKVEIKR |
| Ab5 | GVSSRFKGSGSGTQFTLTISGVECDDAATYYC | QQDWSDSNVDNA | FGGGTEVVVKR |
| Ab6 | GVPSRFKGSGSGTQFTLTISDLECADAATYYC | QNYYYSSRSSYDTYNV | FGGGTEVVVKR |
| Ab7 | GVPSRFSGSGSGTQFTLTISGVECADAATYYC | QQAYSVANVDNA | FGGGTEVVVKR |
| Ab8 | GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYC | QQAYSVANVDNA | FGGGTKVEIKR |
| Ab9 | GVPSRFKGSGSGTQFTLTISDLECDDAASYYC | AGYYSGHIYS | FGGGTEVVVKR |
| Ab10 | GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC | AGYYSGHIYS | FGGGTKVEIKR |
| Ab11 | GVPDRFSGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYC | LGGYDGDADTYNT | FGGGTEVVVKR |
| Ab12 | GVSSRFKGSGSGTEFTLTISGVECADAATYYC | QQAYSVSNVDNA | FGGGTEVVVKR |
| Ab13 | GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYC | QQAYSVSNVDNA | FGGGTKVEIKR |
| Ab14 | GVSSRFKGSGSGTQFTLTISGVECADAATYYC | QQGDAWSNVDNV | FGGGTEVVVKR |
| Ab15 | GVSSRFKGSGSGTQFTLTISGVECADAATYYC | QQGDAWSNVDNV | FGGGTEVVVKR |
| Ab16 | GVPSRFKGSGSGTQFTLTISGVQCADAATYYC | QGEFSCGDVDCIA | FGGGTEVVVKR |
| Ab17 | GVPSRFKGSGSGTQFTLTISGVQCGDAATYYC | QGEFSCGSADCVA | FGGGTEVVVKR |
| Ab18 | GVSSRFKGSGSGAQFTLTISGVECADAATYYC | HQGYSSSNVDNT | FGGGTEVVVKR |
| Ab19 | GVPSRFKGSGSGTEYTLTISDLECADAATYYC | QFTAYYSTYIGA | FGGGTEVVVKR |
| Ab20 | GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYC | QFTAYYSTYIGA | FGGGTKVEIKR |
| Ab21 | GVSSRFKGSGSGTEYTLTISDLECADAATYYC | QQTYGYSDTDNS | FGGGTEVVVKR |
| Ab23 | GVSSRFKGSGSGTQFTLTISGVECADAATYYC | QQGYSYSNVDNA | FGGGTEVVVKR |
| Ab24 | GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYC | QQGYSYSNVDNA | FGGGTKVEIKR |
| Ab25 | GVPSRFKGSGSGTQFTLTISDLECDDAATYYC | QGSYSGGICA | FGGGTEVVVKR |
| Ab26 | GVPSRFKGSGSGTEYTLTISDLECADAATYYC | QSNYDIYSYA | FGGGTEVVVKR |
| Ab27 | GVSSRFKGSGIGTEFTLTISDLECADAATYYC | QFSNSGTIYGSG | FGGGTEVVVKR |
| Ab28 | GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYC | QQAYSVANVDNA | FGGGTKVEIKR |

圖53B

抗體輕鏈蛋白質特徵

| 序列名稱 | 恆定區 |
|---|---|
| Ab1 | TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA |
| Ab2 | TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA |
| Ab3 | TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA |
| Ab4 | TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA |
| Ab5 | TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA |
| Ab6 | TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA |
| Ab7 | TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA |
| Ab8 | TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA |
| Ab9 | TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA |
| Ab10 | TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA |
| Ab11 | TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA |
| Ab12 | TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA |
| Ab13 | TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA |
| Ab14 | TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA |
| Ab15 | TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA |
| Ab16 | TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA |
| Ab17 | TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA |
| Ab18 | TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA |
| Ab19 | TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA |
| Ab20 | TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA |
| Ab21 | TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA |
| Ab23 | TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA |
| Ab24 | TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA |
| Ab25 | TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA |
| Ab26 | TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA |
| Ab27 | TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA |
| Ab28 | TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA |

圖53C

抗體輕鏈蛋白質特徵

| 序列名稱 | 恆定區 | |
|---|---|---|
| Ab1 | DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC | (SEQ_ID_NO:21) |
| Ab2 | DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC | (SEQ_ID_NO:61) |
| Ab3 | DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC | (SEQ_ID_NO:101) |
| Ab4 | DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC | (SEQ_ID_NO:141) |
| Ab5 | DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC | (SEQ_ID_NO:181) |
| Ab6 | DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC | (SEQ_ID_NO:221) |
| Ab7 | DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC | (SEQ_ID_NO:261) |
| Ab8 | DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC | (SEQ_ID_NO:301) |
| Ab9 | DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC | (SEQ_ID_NO:341) |
| Ab10 | DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC | (SEQ_ID_NO:381) |
| Ab11 | DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC | (SEQ_ID_NO:421) |
| Ab12 | DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC | (SEQ_ID_NO:461) |
| Ab13 | DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC | (SEQ_ID_NO:501) |
| Ab14 | DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC | (SEQ_ID_NO:541) |
| Ab15 | DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC | (SEQ_ID_NO:581) |
| Ab16 | DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC | (SEQ_ID_NO:621) |
| Ab17 | DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC | (SEQ_ID_NO:661) |
| Ab18 | DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC | (SEQ_ID_NO:701) |
| Ab19 | DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC | (SEQ_ID_NO:741) |
| Ab20 | DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC | (SEQ_ID_NO:781) |
| Ab21 | DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC | (SEQ_ID_NO:821) |
| Ab23 | DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC | (SEQ_ID_NO:861) |
| Ab24 | DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC | (SEQ_ID_NO:901) |
| Ab25 | DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC | (SEQ_ID_NO:941) |
| Ab26 | DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC | (SEQ_ID_NO:981) |
| Ab27 | DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC | (SEQ_ID_NO:1021) |
| Ab28 | DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC | (SEQ_ID_NO:1061) |

圖53D

抗體重鏈DNA特徵

| 序列名稱 | FR1 |
|---|---|
| Ab1 | cagtcggtggaggagtccgggggtcgcctggtcacgcctgggacacccctgacactcacctgcacagtctctggat |
| Ab2 | gaggtgcagctggtggagtctgggggaggcttggtccagcctgggggtccctgagactctcctgtgcagcctctg |
| Ab3 | cagtcggtggaggagtccgggggtcgcctggtcacgcctgggacaccttgacactcacctgcacagtctctggac |
| Ab4 | cagtcgctggaggagtctgggggacgcttggtccagcctgggacacccctgacactctcctgtacagcctctggac |
| Ab5 | cagtcgctggaggagtccgggggtcgcctggtcacgcctgggacacccctgacactcacctgcacagtctctggat |
| Ab6 | cagtcggtggaggagtccgggggtcgcctggtcatgcctgggacacccctgacactcacctgcaccgtctctggat |
| Ab7 | cagtcggtggaggagtccgggggtcgcctggtcatgcctgggacacccctgacactcacctgcaccgtctctggat |
| Ab8 | gaggtgcagctggtggagtctgggggaggcttggtccagcctgggggtccctgagactctcctgtgcagcctctg |
| Ab9 | cagtcggtggaggagtccgggggtcgcctggtcacgcctgggacacccctgacactcacctgcacagtgtctggaa |
| Ab10 | gaggtgcagctggtggagtctgggggaggcttggtccagcctgggggtccctgagactctcctgtgcagcctctg |
| Ab11 | cagtcaatggaggagtccgggggtcgcctggtcacgcctgggacacccctgacactcacctgcacagtctctggat |
| Ab12 | cagtcgctggaggagtccgggggtcgcctggtaacgcctggaggatccctgacactcacctgcacagtctctggaa |
| Ab13 | gaggtgcagctggtggagtctgggggaggcttggtccagcctgggggtccctgagactctcctgtgcagcctctg |
| Ab14 | cagtcggtggaggagtccgggggtcgcctggtcacgcctgggacacccctgacactcacctgcacagtctctggat |
| Ab15 | cagtcggtggaggagtccgggggtcgcctggtcacgcctgggacacccctgacactcacctgcacagtctctggat |
| Ab16 | cagtcggtggaggagtccgggggtcgcctggtcacgcctgggacacccctgacactcacctgcacagtctctggaa |
| Ab17 | cagtcggtggaggagtccgggggtcgcctggtcccgcctgggacacccctgacactcacctgcacagtctctggaa |
| Ab18 | cagtcgctggaggagtccgggggtcgcctggtcacgcctgggacacccctgacactcacctgcacagcctctggat |
| Ab19 | cagtcggtggaggagtccgggggtcgcctggtcacgcctgggacacccctgacactcacctgcacagcctctggat |
| Ab20 | gaggtgcagctggtggagtctgggggaggcttggtccagcctgggggtccctgagactctcctgtgcagcctctg |
| Ab21 | cagtcggtggaggagtccgggggtcgcctggtcacgcctgggacacccctgacactcacctgcaccgtctctggat |
| Ab23 | cagtcgctggaggagtccgggggtcgcctggtcacgcctgggacacccctgacactcacctgcacagcctctggat |
| Ab24 | gaggtgcagctggtggagtctgggggaggcttggtccagcctgggggtccctgagactctcctgtgcagcctctg |
| Ab25 | cagtcgctggaggagtccgggggtcgcctggtcacgcctgggacacccctgacactcacctgcacagcctctggat |
| Ab26 | cagtcggtggaggagtccgggggtcgcctggtcacgcctgggacacccctgacactcacctgcacagtctctggat |
| Ab27 | cagtcgttggaggagtccgggggagacctggtcaagcctggaggaaccctgacactcacctgcacagcctctggat |
| Ab28 | gaggtgcagctggtggagtctgggggaggcttggtccagcctgggggtccctgagactctcctgtgcagcctctg |

圖54A

抗體重鏈DNA特徵

| 序列名稱 | FR1 | CDR1 | FR2 |
|---|---|---|---|
| Ab1 | tctccctcagt | gcctatgcaatgagc | tgggtccgccaggctccagagaaggggctggagtggatcgca |
| Ab2 | gattcaccgtcagt | gcctatgcaatgagc | tgggtccgtcaggctccagggaaggggctggagtgggtcgca |
| Ab3 | tcaccattagt | agctactacatgagc | tgggtccgccaggctccagggaaggggctggaatggatcgga |
| Ab4 | tcaccattagt | agctactacatgagc | tgggtccgtcaggctccagggaaggggctggagtgggtcgga |
| Ab5 | tctccctcaat | aattatgcagtgggc | tgggtccgccaggctccagggaaggggctggaatggatcgga |
| Ab6 | tctccctcagt | agcaatgcaataagc | tgggtccgccaggctccagagaaggggctggaatggatcgga |
| Ab7 | tctccctcagt | agcaatgcaataagc | tgggtccgccaggctccagagaaggggctggaatggatcgga |
| Ab8 | gattcaccgtcagt | agcaatgcaataagc | tgggtccgtcaggctccagggaaggggctggagtgggtcgga |
| Ab9 | tcgacctcaat | agcaatggaatgagc | tgggtccgccaggctccaggggaggggctggaatggatcgga |
| Ab10 | gattcaccgtcagt | agcaatggaatgagc | tgggtccgtcaggctccagggaaggggctggagtgggtcgga |
| Ab11 | tctccctcagt | gactatgcgttgagc | tgggtccgccaggctccagggaaggggctggaatggatcgga |
| Ab12 | tcgacctcagt | agcaatgcaataagc | tgggtccgccaggctccagagaaggggctggagtggatcgca |
| Ab13 | gattcaccgtcagt | agcaatgcaataagc | tgggtccgtcaggctccagggaaggggctggagtgggtcgca |
| Ab14 | tctccctcagt | aactacgcaatgacc | tgggtccgccaggctccagggaaggggctggaatggatcgga |
| Ab15 | tctccctcagt | aactacgcaatgacc | tgggtccgccaggctccagggaaggggctggaatggatcgga |
| Ab16 | tcgacctcagt | aattatgcaatgggc | tgggtccgccaggctccagggaaggggctggaatacatcgga |
| Ab17 | tcgacctcagt | agctatgcaatgggc | tgggtccgccaggctccagggaaggggctggaatacatcgga |
| Ab18 | tctccctcagc | agctacgacatgagc | tgggtccgccaggctccagggaaggggctggaatggatcgga |
| Ab19 | tctccctcagt | aattattggatgggc | tgggtccgccaggctccaggggaggggctggaatggatcgga |
| Ab20 | gattcaccgtcagt | aactattggatgggc | tgggtccgtcaggctccagggaaggggctggagtggatcgga |
| Ab21 | tctccctcagt | acctactacatgagc | tgggtccgccaggctccagggaaggggctggaatggatcgga |
| Ab23 | tcactatcggt | cgctactacatgagc | tgggtccgccaggctccagggaaggggctggaatggatcgga |
| Ab24 | gattcaccgtcggt | cgctactacatgagc | tgggtccgtcaggctccagggaaggggctggagtggatcgga |
| Ab25 | tctccctcagt | agctatgcaatgggc | tggttccgccaggctccagggaaggggctggagtggatcgca |
| Ab26 | tctccctcagt | acctatacaatgaac | tgggtccgccaggctccagggaaggggctggaatacatcgga |
| Ab27 | tctccttcagt | gacgaccactacatgtgc | tgggtccgccaggctccagggaaggggctgcagtggatcgca |
| Ab28 | gattcaccgtcagt | agcaatgcaataagc | tgggtccgtcaggctccagggaaggggctggagtgggtcgga |

圖54B

抗體重鏈DNA特徵

| 序列名稱 | CDR2 | FR3 |
|---|---|---|
| Ab1 | gtcatttatgttattggtgccactgactacgcgagctgggcgaaaggc | cgattcaccatctccagaacct |
| Ab2 | gtcatctatgttattggtgccactgactacgcgagcagtgcgaaaggc | cgattcaccatctccagagaca |
| Ab3 | accattaatcctggtgctaacacatacttcgcgagctgggcaaaaggc | cgattcaccatctccagaacct |
| Ab4 | accatcaatcctggtgctaacacatacttcgcgagctctgcaaaaggc | cgattcaccatctccagatcct |
| Ab5 | atcatttaccttagtggtaacacagactacgcgaactgggcgaaaggc | cgattcaccatctccaaaacct |
| Ab6 | gtcatttatgttattggtgtcactgactacgcgagctgggcgcaaggc | cgattcaccatctccaaaacct |
| Ab7 | gtcatttatgttattggtgtcactgactacgcgagctgggcgcaaggc | cgattcaccatctccaaaacct |
| Ab8 | gtcatttatgttattggtgtcactgactacgcgagctctgcgcaaggc | cgattcaccatctccagagaca |
| Ab9 | gccagtagtattgatgggaccacatactacaccaattgggcgaagggc | cgattcaccatctccaaaacct |
| Ab10 | gccagtagtattgatgggaccacatactacaccaattctgcgaagggc | cgattcaccatctccagagaca |
| Ab11 | atgattagtagtggtgacaacacatactacgcgagctgggcgaaaggc | cgattcaccatctccaaagcct |
| Ab12 | gtcatttatgttgttggtgccactgactacgcgagctgggcgaaaggc | cgattcaccatctccagaacct |
| Ab13 | gtcatctatgttgttggtgccactgactacgcgagcagtgcgaaaggc | cgattcaccatctccagagaca |
| Ab14 | gtcattagttttggtggtaacacatactacgcgaactgggcgaaaggc | cgattcaccatctccaaaacct |
| Ab15 | gtcattagttttggtggtaacacatactacgcgaactgggcgaaaggc | cgattcaccatctccaaaacct |
| Ab16 | atgattggtgttaatggtagggcatggtacgcgacttgggcgaaaggc | cgattcaccatctccaagacct |
| Ab17 | atgattgatgttagtggtagcacgtactacgcggactgggcgaaaggc | cgactcaccatctccaaaaccc |
| Ab18 | atcatttatgctggtagtgctagcacatggttcgcgagctgggtgaaaggc | cgattcaccatctccaaaacct |
| Ab19 | accattagttatgatggtaacacatactacgcgagctgggcaaaaggc | cgcttcaccatctcccgaacct |
| Ab20 | accattagttatgatggtaacacatactacgcgagcagcgcaaaaggc | cgattcaccatctccagagaca |
| Ab21 | atcatttatgttagtggtatcacggactacgcgaggtgggcgaaaggc | cgattcaccatctccaaaacct |
| Ab23 | atcatttatactcatggtgttaacccagactacgcgagctgggcgaaaggc | cgattcaccatctccagaccct |
| Ab24 | atcatctatactcatggtgttaacccagactacgcgagcagcgcgaaaggc | cgattcaccatctccagagaca |
| Ab25 | tacatttttgctagtggtagcacatactacgcgagctgggcgaaaggc | cgattcaccatctccaaaacct |
| Ab26 | ttcattagtagtagtagtagcatagattatgtgagttgggcgaaaggc | cgattcaccatctccaaaacct |
| Ab27 | tgcatgtatgttggtagtagtggtgccacttattacgcgagctgggcgaaaggc | cgattcaccatctccaaaacct |
| Ab28 | gtcatttatgttattggtgtcactgactacgcgagctctgcgcaaggc | cgattcaccatctccagagaca |

圖54C

抗體重鏈DNA特徵

| 序列名稱 | FR3 |
|---|---|
| Ab1 | cgaccacggtggatctgagaatccccagtccgacaaccgaggacacggccacctatttctgtgccaga |
| Ab2 | attccaagaacaccctgtatcttcaaatgaacagcctgagagctgaggacactgctgtgtattactgtgctaga |
| Ab3 | cgaccacggtggatctgaaaatcaccagtccgacaaccgaggacacggccacatatttctgtgccaga |
| Ab4 | cgaccaccctggatcttaagatgaccagcccgacagctgaggacactgctacatattactgtgctaga |
| Ab5 | cgaccacggtggatctgaaaatcaccagtccgacaaccgaggacacggccacctatttctgtgccagg |
| Ab6 | cgaccacggtggatctgaaaatccccagtccgacaaccgaggacacggccacctatttctgtgccaga |
| Ab7 | cgaccacggtggatctgaaaatccccagtccgacaaccgaggacacggccacctatttctgtgccaga |
| Ab8 | attccaagaacaccctgtatcttcaaatgaacagcctgagagctgaggacactgctgtgtattactgtgctaga |
| Ab9 | cgtcgaccacggtggatctgaaaatcaccagtccgacaaccgaggacacggccacctatttctgtaccaga |
| Ab10 | attccaagaacaccctgtatcttcaaatgaacagcctgagagctgaggacactgctgtgtattactgtgctaga |
| Ab11 | cgaccacggtggatctgaaaatcaccagtccgacaaccgaggacacggccacctatttctgtgccaga |
| Ab12 | cgaccacggtggatctgaaaatgaccagtctgacaaccgaggacacggccacctatttctgtgccaga |
| Ab13 | attccaagaacaccctgtatcttcaaatgaacagcctgagagctgaggacactgctgtgtattactgtgctaga |
| Ab14 | cgaccacggtggatctgaaaatcaccagtccgacaaccgaggacacggccacctatttctgtgccaga |
| Ab15 | cgaccacggtggatctgaaaatcaccagtccgacaaccgaggacacggccacctatttctgtgccaga |
| Ab16 | cgcccacggtggatctgaaaatcaccagtccgacaaccgaggacacggccacctatttctgtgccaga |
| Ab17 | cgaccacggtggatctggaaatcaccagtccgacaaccgaggacacggccacctatttctgtgccaga |
| Ab18 | cgaccacggtggatctgaaaatgaccagtctgacaaccgaggacacggccacctatttctgtgccaga |
| Ab19 | cgaccacggtggatctgaaaatgaccagtctgacgaccgaggacacggccatctatttctgtgccaca |
| Ab20 | attccaagaacaccctgtatcttcaaatgaacagcctgagagctgaggacactgctgtgtattactgtgctaca |
| Ab21 | cgaccacggtggatctgaaaatgaccagtctgacaaccgaggacacggccacctatttctgtgccaga |
| Ab23 | cgaccacggtggatctgaaaatcaccagtccgacaaccgaggacacggccacctatttctgtgccaga |
| Ab24 | attccaagaacaccctgtatcttcaaatgaacagcctgagagctgaggacactgctgtgtattactgtgctaga |
| Ab25 | cgaccacggtggagctgaaaatcaccagtctgacaaccgaggacacggccacctatttctgtgccaga |
| Ab26 | cgaccacggtggatctgaaaatcaccagtccgacaaccgaggacacggccacctatttctgtgccaga |
| Ab27 | cgtcgaccacggtgactctgcaaatgaccagtctgacagccgcggacacggccacctatttctgtgcgaga |
| Ab28 | attccaagaacaccctgtatcttcaaatgaacagcctgagagctgaggacactgctgtgtattactgtgctaga |

圖54D

抗體重鏈DNA特徵

| 序列名稱 | CDR3 |
|---|---|
| Ab1 | gtttatgattctgtctggaatcactttaacttg |
| Ab2 | gtttatgattctgtctggaatcacttcaacttg |
| Ab3 | gaggggatagtaatgactggggtgtctttgacttg |
| Ab4 | gaggggatagtaatgactggggtgtctttgacttg |
| Ab5 | aaatttgatacgggatatgacatc |
| Ab6 | gtttatgattctggctggaatcactttaacttg |
| Ab7 | gtttatgattctggctggaatcactttaacttg |
| Ab8 | gtttatgattctggctggaatcactttaacttg |
| Ab9 | ggggagtatgctggtgttgttggttcgaactactttgacttg |
| Ab10 | ggggagtatgctggtgttgttggttcgaactactttgacttg |
| Ab11 | gataaagatgctagtagtggtggttatttggtccttgacctattggatgtccccgacggcatggacctc |
| Ab12 | gtttatgattctggctggaatcactttaacttg |
| Ab13 | gtttatgattctggctggaatcactttaacttg |
| Ab14 | tgggatgctgaaaacaatgagattcttaacttg |
| Ab15 | tgggatgctgaaaacaatgagattcttaacttg |
| Ab16 | ttgattgacgagcgttcaacttatagttatgtttttgacttg |
| Ab17 | ttgattgacgagcgttcaacttatagttatgcttttgacttg |
| Ab18 | gtgggttatagtggttatggttatgatgataatttggacatg |
| Ab19 | gtcaattatcctgattatagtactggtgcctttaacatc |
| Ab20 | gtcaattatcctgattatagtactggtgcctttaacatc |
| Ab21 | catattgatagtagtggctgggatggactgggcatc |
| Ab23 | gtgggtggttttaatgactactctgacatt |
| Ab24 | gtgggtggtttcaatgactactctgacatt |
| Ab25 | ggtagtggtgctcgtttttttccccaactactttgccatc |
| Ab26 | gatttttatgctgattatattggtggtggttatccttacatc |
| Ab27 | gatgattggactagttattatgcgtgggggtattgggccttg |
| Ab28 | gtttatgattctggctggaatcactttaacttg |

圖54E

抗體重鏈DNA特徵

| 序列名稱 | FR4 | 恆定區 |
|---|---|---|
| Ab1 | tggggcccgggcaccctggtcaccgtctcgagc | gcctccaccaagggcccatcggtcttcccccctggcaccctcct |
| Ab2 | tggggccaagggaccctcgtcaccgtctcgagc | gcctccaccaagggcccatcggtcttcccccctggcaccctcct |
| Ab3 | tggggccagggcaccctggtcaccgtctcgagc | gcctccaccaagggcccatcggtcttcccccctggcaccctcct |
| Ab4 | tggggccaagggaccctcgtcaccgtctcgagc | gcctccaccaagggcccatcggtcttcccccctggcaccctcct |
| Ab5 | tggggcccaggcaccctcgtcaccgtctcgagc | gcctccaccaagggcccatcggtcttcccccctggcaccctcct |
| Ab6 | tggggcccgggcaccctcgtcaccgtctcgagc | gcctccaccaagggcccatcggtcttcccccctggcaccctcct |
| Ab7 | tggggcccagggaccctcgtcaccgtctcgagc | gcctccaccaagggcccatcggtcttcccccctggcaccctcct |
| Ab8 | tggggccaagggaccctcgtcaccgtctcgagc | gcctccaccaagggcccatcggtcttcccccctggcaccctcct |
| Ab9 | tggggccagggcaccctcgtcaccgtctcgagc | gcctccaccaagggcccatcggtcttcccccctggcaccctcct |
| Ab10 | tggggccaagggaccctcgtcaccgtctcgagc | gcctccaccaagggcccatcggtcttcccccctggcaccctcct |
| Ab11 | tggggcccaggcaccctcgtcaccgtctcgagc | gcctccaccaagggcccatcggtcttcccccctggcaccctcct |
| Ab12 | tggggcccaggcaccctcgtcaccgtctcgagc | gcctccaccaagggcccatcggtcttcccccctggcaccctcct |
| Ab13 | tggggccaagggaccctcgtcaccgtctcgagc | gcctccaccaagggcccatcggtcttcccccctggcaccctcct |
| Ab14 | tggggccaagggaccctcgtcaccgtctcgagc | gcctccaccaagggcccatcggtcttcccccctggcaccctcct |
| Ab15 | tggggcccagggaccctcgtcaccgtctcgagc | gcctccaccaagggcccatcggtcttcccccctggcaccctcct |
| Ab16 | tggggccaaggcaccctggtcaccgtctcgagc | gcctccaccaagggcccatcggtcttcccccctggcaccctcct |
| Ab17 | tggggccaaggcaccctcgtcaccgtctcgagc | gcctccaccaagggcccatcggtcttcccccctggcaccctcct |
| Ab18 | tggggccaaggcaccctcgtcaccgtctcgagc | gcctccaccaagggcccatcggtcttcccccctggcaccctcct |
| Ab19 | tggggcccaggcaccctcgtcaccgtctcgagc | gcctccaccaagggcccatcggtcttcccccctggcaccctcct |
| Ab20 | tggggccaagggaccctcgtcaccgtctcgagc | gcctccaccaagggcccatcggtcttcccccctggcaccctcct |
| Ab21 | tggggccaaggcaccctcgtcaccgtctcgagc | gcctccaccaagggcccatcggtcttcccccctggcaccctcct |
| Ab23 | tggggcccaggcaccctggtcaccgtctcgagc | gcctccaccaagggcccatcggtcttcccccctggcaccctcct |
| Ab24 | tggggccaagggaccctcgtcaccgtctcgagc | gcctccaccaagggcccatcggtcttcccccctggcaccctcct |
| Ab25 | tggggcccaggcaccctcgtcaccgtctcgagc | gcctccaccaagggcccatcggtcttcccccctggcaccctcct |
| Ab26 | tggggcccgggcaccctcgtcaccgtctcgagc | gcctccaccaagggcccatcggtcttcccccctggcaccctcct |
| Ab27 | tggggcccgggcaccctcgtcaccgtctcgagc | gcctccaccaagggcccatcggtcttcccccctggcaccctcct |
| Ab28 | tggggccaagggaccctcgtcaccgtctcgagc | gcctccaccaagggcccatcggtcttcccccctggcaccctcct |

圖54F

抗體重鏈DNA特徵

| 序列名稱 | 恆定區 |
|---|---|
| Ab1 | ccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgt |
| Ab2 | ccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgt |
| Ab3 | ccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgt |
| Ab4 | ccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgt |
| Ab5 | ccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgt |
| Ab6 | ccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgt |
| Ab7 | ccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgt |
| Ab8 | ccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgt |
| Ab9 | ccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgt |
| Ab10 | ccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgt |
| Ab11 | ccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgt |
| Ab12 | ccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgt |
| Ab13 | ccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgt |
| Ab14 | ccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgt |
| Ab15 | ccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgt |
| Ab16 | ccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgt |
| Ab17 | ccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgt |
| Ab18 | ccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgt |
| Ab19 | ccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgt |
| Ab20 | ccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgt |
| Ab21 | ccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgt |
| Ab23 | ccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgt |
| Ab24 | ccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgt |
| Ab25 | ccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgt |
| Ab26 | ccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgt |
| Ab27 | ccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgt |
| Ab28 | ccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgt |

圖54G

抗體重鏈DNA特徵

| 序列名稱 | 恆定區 |
|---|---|
| Ab1 | cgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccc |
| Ab2 | cgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccc |
| Ab3 | cgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccc |
| Ab4 | cgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccc |
| Ab5 | cgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccc |
| Ab6 | cgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccc |
| Ab7 | cgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccc |
| Ab8 | cgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccc |
| Ab9 | cgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccc |
| Ab10 | cgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccc |
| Ab11 | cgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccc |
| Ab12 | cgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccc |
| Ab13 | cgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccc |
| Ab14 | cgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccc |
| Ab15 | cgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccc |
| Ab16 | cgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccc |
| Ab17 | cgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccc |
| Ab18 | cgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccc |
| Ab19 | cgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccc |
| Ab20 | cgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccc |
| Ab21 | cgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccc |
| Ab23 | cgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccc |
| Ab24 | cgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccc |
| Ab25 | cgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccc |
| Ab26 | cgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccc |
| Ab27 | cgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccc |
| Ab28 | cgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccc |

圖54H

抗體重鏈DNA特徵

| 序列名稱 | 恆定區 |
|---|---|
| Ab1 | tcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagccca |
| Ab2 | tcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagccca |
| Ab3 | tcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagccca |
| Ab4 | tcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagccca |
| Ab5 | tcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagccca |
| Ab6 | tcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagccca |
| Ab7 | tcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagccca |
| Ab8 | tcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagccca |
| Ab9 | tcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagccca |
| Ab10 | tcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagccca |
| Ab11 | tcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagccca |
| Ab12 | tcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagccca |
| Ab13 | tcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagccca |
| Ab14 | tcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagccca |
| Ab15 | tcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagccca |
| Ab16 | tcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagccca |
| Ab17 | tcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagccca |
| Ab18 | tcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagccca |
| Ab19 | tcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagccca |
| Ab20 | tcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagccca |
| Ab21 | tcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagccca |
| Ab23 | tcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagccca |
| Ab24 | tcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagccca |
| Ab25 | tcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagccca |
| Ab26 | tcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagccca |
| Ab27 | tcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagccca |
| Ab28 | tcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagccca |

圖54I

抗體重鏈DNA特徵

| 序列名稱 | 恆定區 |
|---|---|
| Ab1 | gcaacaccaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac |
| Ab2 | gcaacaccaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac |
| Ab3 | gcaacaccaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac |
| Ab4 | gcaacaccaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac |
| Ab5 | gcaacaccaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac |
| Ab6 | gcaacaccaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac |
| Ab7 | gcaacaccaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac |
| Ab8 | gcaacaccaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac |
| Ab9 | gcaacaccaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac |
| Ab10 | gcaacaccaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac |
| Ab11 | gcaacaccaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac |
| Ab12 | gcaacaccaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac |
| Ab13 | gcaacaccaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac |
| Ab14 | gcaacaccaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac |
| Ab15 | gcaacaccaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac |
| Ab16 | gcaacaccaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac |
| Ab17 | gcaacaccaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac |
| Ab18 | gcaacaccaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac |
| Ab19 | gcaacaccaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac |
| Ab20 | gcaacaccaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac |
| Ab21 | gcaacaccaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac |
| Ab23 | gcaacaccaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac |
| Ab24 | gcaacaccaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac |
| Ab25 | gcaacaccaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac |
| Ab26 | gcaacaccaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac |
| Ab27 | gcaacaccaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac |
| Ab28 | gcaacaccaaggtggacgcgagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac |

圖54J

抗體重鏈DNA特徵

| 序列名稱 | 恆定區 |
|---|---|
| Ab1 | ctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccc |
| Ab2 | ctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccc |
| Ab3 | ctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccc |
| Ab4 | ctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccc |
| Ab5 | ctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccc |
| Ab6 | ctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccc |
| Ab7 | ctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccc |
| Ab8 | ctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccc |
| Ab9 | ctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccc |
| Ab10 | ctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccc |
| Ab11 | ctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccc |
| Ab12 | ctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccc |
| Ab13 | ctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccc |
| Ab14 | ctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccc |
| Ab15 | ctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccc |
| Ab16 | ctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccc |
| Ab17 | ctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccc |
| Ab18 | ctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccc |
| Ab19 | ctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccc |
| Ab20 | ctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccc |
| Ab21 | ctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccc |
| Ab23 | ctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccc |
| Ab24 | ctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccc |
| Ab25 | ctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccc |
| Ab26 | ctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccc |
| Ab27 | ctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccc |
| Ab28 | ctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccc |

圖54K

抗體重鏈DNA特徵

| 序列名稱 | 恆定區 |
|---|---|
| Ab1 | ctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg |
| Ab2 | ctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg |
| Ab3 | ctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg |
| Ab4 | ctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg |
| Ab5 | ctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg |
| Ab6 | ctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg |
| Ab7 | ctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg |
| Ab8 | ctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg |
| Ab9 | ctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg |
| Ab10 | ctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg |
| Ab11 | ctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg |
| Ab12 | ctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg |
| Ab13 | ctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg |
| Ab14 | ctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg |
| Ab15 | ctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg |
| Ab16 | ctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg |
| Ab17 | ctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg |
| Ab18 | ctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg |
| Ab19 | ctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg |
| Ab20 | ctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg |
| Ab21 | ctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg |
| Ab23 | ctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg |
| Ab24 | ctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg |
| Ab25 | ctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg |
| Ab26 | ctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg |
| Ab27 | ctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg |
| Ab28 | ctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg |

圖54L

抗體重鏈DNA特徵

| 序列名稱 | 恆定區 |
|---|---|
| Ab1 | tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctca |
| Ab2 | tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctca |
| Ab3 | tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctca |
| Ab4 | tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctca |
| Ab5 | tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctca |
| Ab6 | tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctca |
| Ab7 | tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctca |
| Ab8 | tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctca |
| Ab9 | tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctca |
| Ab10 | tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctca |
| Ab11 | tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctca |
| Ab12 | tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctca |
| Ab13 | tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctca |
| Ab14 | tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctca |
| Ab15 | tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctca |
| Ab16 | tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctca |
| Ab17 | tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctca |
| Ab18 | tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctca |
| Ab19 | tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctca |
| Ab20 | tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctca |
| Ab21 | tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctca |
| Ab23 | tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctca |
| Ab24 | tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctca |
| Ab25 | tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctca |
| Ab26 | tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctca |
| Ab27 | tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctca |
| Ab28 | tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacgccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctca |

圖54M

抗體重鏈DNA特徵

| 序列名稱 | 恆定區 |
|---|---|
| Ab1 | ccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca |
| Ab2 | ccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca |
| Ab3 | ccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca |
| Ab4 | ccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca |
| Ab5 | ccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca |
| Ab6 | ccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca |
| Ab7 | ccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca |
| Ab8 | ccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca |
| Ab9 | ccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca |
| Ab10 | ccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca |
| Ab11 | ccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca |
| Ab12 | ccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca |
| Ab13 | ccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca |
| Ab14 | ccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca |
| Ab15 | ccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca |
| Ab16 | ccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca |
| Ab17 | ccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca |
| Ab18 | ccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca |
| Ab19 | ccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca |
| Ab20 | ccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca |
| Ab21 | ccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca |
| Ab23 | ccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca |
| Ab24 | ccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca |
| Ab25 | ccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca |
| Ab26 | ccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca |
| Ab27 | ccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca |
| Ab28 | ccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca |

圖54N

抗體重鏈DNA特徵

| 序列名稱 | 恆定區 |
|---|---|
| Ab1 | tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggagg |
| Ab2 | tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggagg |
| Ab3 | tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggagg |
| Ab4 | tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggagg |
| Ab5 | tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggagg |
| Ab6 | tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggagg |
| Ab7 | tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggagg |
| Ab8 | tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggagg |
| Ab9 | tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggagg |
| Ab10 | tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggagg |
| Ab11 | tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggagg |
| Ab12 | tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggagg |
| Ab13 | tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggagg |
| Ab14 | tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggagg |
| Ab15 | tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggagg |
| Ab16 | tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggagg |
| Ab17 | tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggagg |
| Ab18 | tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggagg |
| Ab19 | tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggagg |
| Ab20 | tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggagg |
| Ab21 | tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggagg |
| Ab23 | tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggagg |
| Ab24 | tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggagg |
| Ab25 | tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggagg |
| Ab26 | tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggagg |
| Ab27 | tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggagg |
| Ab28 | tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggagg |

圖540

抗體重鏈DNA特徵

| 序列名稱 | 恆定區 |
|---|---|
| Ab1 | agatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg |
| Ab2 | agatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg |
| Ab3 | agatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg |
| Ab4 | agatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg |
| Ab5 | agatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg |
| Ab6 | agatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg |
| Ab7 | agatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg |
| Ab8 | agatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg |
| Ab9 | agatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg |
| Ab10 | agatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg |
| Ab11 | agatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg |
| Ab12 | agatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg |
| Ab13 | agatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg |
| Ab14 | agatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg |
| Ab15 | agatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg |
| Ab16 | agatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg |
| Ab17 | agatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg |
| Ab18 | agatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg |
| Ab19 | agatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg |
| Ab20 | agatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg |
| Ab21 | agatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg |
| Ab23 | agatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg |
| Ab24 | agatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg |
| Ab25 | agatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg |
| Ab26 | agatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg |
| Ab27 | agatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg |
| Ab28 | agatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg |

圖54P

抗體重鏈DNA特徵

| 序列名稱 | 恆定區 |
|---|---|
| Ab1 | agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctct |
| Ab2 | agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctct |
| Ab3 | agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctct |
| Ab4 | agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctct |
| Ab5 | agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctct |
| Ab6 | agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctct |
| Ab7 | agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctct |
| Ab8 | agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctct |
| Ab9 | agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctct |
| Ab10 | agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctct |
| Ab11 | agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctct |
| Ab12 | agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctct |
| Ab13 | agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctct |
| Ab14 | agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctct |
| Ab15 | agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctct |
| Ab16 | agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctct |
| Ab17 | agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctct |
| Ab18 | agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctct |
| Ab19 | agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctct |
| Ab20 | agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctct |
| Ab21 | agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctct |
| Ab23 | agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctct |
| Ab24 | agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctct |
| Ab25 | agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctct |
| Ab26 | agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctct |
| Ab27 | agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctct |
| Ab28 | agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctct |

圖54Q

抗體重鏈DNA特徵

| 序列名稱 | 恆定區 |
|---|---|
| Ab1 | acagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc |
| Ab2 | acagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc |
| Ab3 | acagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc |
| Ab4 | acagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc |
| Ab5 | acagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc |
| Ab6 | acagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc |
| Ab7 | acagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc |
| Ab8 | acagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc |
| Ab9 | acagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc |
| Ab10 | acagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc |
| Ab11 | acagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc |
| Ab12 | acagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc |
| Ab13 | acagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc |
| Ab14 | acagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc |
| Ab15 | acagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc |
| Ab16 | acagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc |
| Ab17 | acagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc |
| Ab18 | acagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc |
| Ab19 | acagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc |
| Ab20 | acagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc |
| Ab21 | acagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc |
| Ab23 | acagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc |
| Ab24 | acagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc |
| Ab25 | acagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc |
| Ab26 | acagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc |
| Ab27 | acagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc |
| Ab28 | acagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc |

圖54R

抗體重鏈DNA特徵

| 序列名稱 | 恆定區 | |
|---|---|---|
| Ab1 | tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa | (SEQ_ID_NO:11) |
| Ab2 | tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa | (SEQ_ID_NO:51) |
| Ab3 | tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa | (SEQ_ID_NO:91) |
| Ab4 | tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa | (SEQ_ID_NO:131) |
| Ab5 | tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa | (SEQ_ID_NO:171) |
| Ab6 | tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa | (SEQ_ID_NO:211) |
| Ab7 | tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa | (SEQ_ID_NO:251) |
| Ab8 | tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa | (SEQ_ID_NO:291) |
| Ab9 | tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa | (SEQ_ID_NO:331) |
| Ab10 | tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa | (SEQ_ID_NO:371) |
| Ab11 | tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa | (SEQ_ID_NO:411) |
| Ab12 | tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa | (SEQ_ID_NO:451) |
| Ab13 | tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa | (SEQ_ID_NO:491) |
| Ab14 | tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa | (SEQ_ID_NO:531) |
| Ab15 | tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa | (SEQ_ID_NO:571) |
| Ab16 | tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa | (SEQ_ID_NO:611) |
| Ab17 | tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa | (SEQ_ID_NO:651) |
| Ab18 | tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa | (SEQ_ID_NO:691) |
| Ab19 | tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa | (SEQ_ID_NO:731) |
| Ab20 | tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa | (SEQ_ID_NO:771) |
| Ab21 | tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa | (SEQ_ID_NO:811) |
| Ab23 | tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa | (SEQ_ID_NO:851) |
| Ab24 | tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa | (SEQ_ID_NO:891) |
| Ab25 | tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa | (SEQ_ID_NO:931) |
| Ab26 | tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa | (SEQ_ID_NO:971) |
| Ab27 | tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa | (SEQ_ID_NO:1011) |
| Ab28 | tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa | (SEQ_ID_NO:1051) |

圖54S

抗體輕鏈DNA特徵

| 序列名稱 | FR1 |
|---|---|
| Ab1 | gcctatgatatgacccagactccagcctctgtggaggtagctgtgggggcacagtcaccatcaagtgc |
| Ab2 | gacatccagatgacccagtctccttccaccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcacttgc |
| Ab3 | gcctatgatatgacccagactccagcctctgtagagatagctgtgggaggcacagtcaccatcaggtgc |
| Ab4 | gcctatgatatgacccagtctccagcctccgtggaggcagccgtaggaggcacagtcaccatcaggtgt |
| Ab5 | gcctatgatatgacccagactccagcctctatggaggtagctgtgggaggcacagtcaccatcaagtgc |
| Ab6 | gctgacattgtgatgacccagactccatcctccgtggaggcagctgtgggaggcacagtcaccatcaagtgc |
| Ab7 | gcctatgatatgacccagactccagcctctgtggaggtagctgtgggaggcacagtcaccatcaagtgc |
| Ab8 | gacatccagatgacccagtctccttccaccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcacttgc |
| Ab9 | caagtgctgacccagactccaccctccgtgtctgcagttgtgggaggcacagtcaccatcaattgc |
| Ab10 | gacatccagatgacccagtctccatcttccgtgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcacttgt |
| Ab11 | gccgtgctgacccagacaccatcgcccgtgtctgcagctgtgggaggcacagtcaccatcaagtgc |
| Ab12 | gcctatgatatgacccagactccagcctctgtggaggtagctgtgggaggcacagtcaccatcaagtgc |
| Ab13 | gactatcagatgacccagtctccttccaccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcacttgc |
| Ab14 | gcctatgatatgacccagactccagcctctgtggaggtagctgtgggaggcacagtcaccatcaagtgc |
| Ab15 | gcctatgatatgacccagactccagcctctgtggaggtagctgtgggaggcacagtcaccatcaagtgc |
| Ab16 | caagtgctgacccagactccatcccctgtgtctgcagctgtgggaggcacagtcaccatcaactgc |
| Ab17 | caagtgctgacccagactccatcccctgtgtctgcagctgtgggaggcacagtcaccatcaactgc |
| Ab18 | gcctatgatatgacccagactccagcctctgtggaggtagctgtgggaggcacagtcaccatcaagtgc |
| Ab19 | gatgttgtgatgacccagactccagcctccgtgtctgaacctgtgggaggcacagtcaccatcaagtgc |
| Ab20 | gacatccagatgacccagtctccatcctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcacttgc |
| Ab21 | gcctatgatatgacccagactccagcctctgtggaggtagctgtgggaggcacagtcaccatcaagtgc |
| Ab23 | gcctatgatatgacccagactccagcctctgtggaggtagctgtgggaggcacagtcaccatcaagtgc |
| Ab24 | gacatccagatgacccagtctccatcctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcacttgc |
| Ab25 | caagtgctgacccagactgcatcgtccgtgtctgcagctgtgggaggcacagtcaccatcagttgc |
| Ab26 | gccgatgttgtgatgacccagactccagcctccgtgtctgaacctgtgggaggcacagtcaccatcaagtgc |
| Ab27 | gctgacattgtgatgacccagaatccagcctccgtgtctgaacctgtgggaggcacagtcaccatcaagtgc |
| Ab28 | gacatccagatgacccagtctccttccaccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcacttgc |

圖55A

抗體輕鏈DNA特徵

| 序列名稱 | CDR1 | FR2 |
|---|---|---|
| Ab1 | caggccagtcagagcattagcagttggttagcc | tggtatcagcagaaaccagggcagcctcccaagctcc |
| Ab2 | caggccagtcagagcattagcagttggttagcc | tggtatcagcagaaaccaggaaaagcccctaagctcc |
| Ab3 | caggccagtgaggacattgaaagctatttagcc | tggtatcagcagaaaccagggcagcctcccaaactcc |
| Ab4 | caggccagtgaggacattgaaagctacttagcc | tggtatcagcagaaaccagggcagcctcctaagctcc |
| Ab5 | caggccagtcagagcattagtacctacttagcc | tggtatcagcagaaaccagggcagcctcccaagctcc |
| Ab6 | caggccagtgagaacatttataggttattggcc | tggtatcagcagaaaccagggcagcgtcccaagctcc |
| Ab7 | caggccagtcagagcattagcagttggttagcc | tggtatcagcagaaaccagggcagcctccaaagctcc |
| Ab8 | caggccagtcagagcattagcagttggttagcc | tggtatcagcagaaaccaggaaaagcccctaagctcc |
| Ab9 | cagtccagtcagaggatttatagtaattggttatct | tggtatcagcagaaaccagggcagactcccaagcccc |
| Ab10 | cagtccagtcagaggatctatagtaattggttatct | tggtatcagcagaaaccagggaaagcccctaagctcc |
| Ab11 | cagtccagtcagagtgtttataataacaacctcttatcc | tggtatcagcagaaaccagggcagcctcccaagctcc |
| Ab12 | caggtcagtcagagcattagtagttggttatcc | tggtatcagaagaaaccagggcagcgtcccaagctcc |
| Ab13 | caggtcagtcagagcattagtagttggttatcc | tggtatcagcagaaaccaggaaaagcccctaagctcc |
| Ab14 | caggccagtgagagcattgaaagctatttagcc | tggtatcagcagaaatcagggcagcctcccaagctcc |
| Ab15 | caggccagtgagagcattagtagctacttagcc | tggtatcagcagaaatcagggcagcctcccaagctcc |
| Ab16 | cagggcagtcagagtctttataataacaacgccttttcc | tggtatcagcagaaaccagggcagcctcccaagctcc |
| Ab17 | caggccagtcagagtttttataataacggcgccttttcc | tggtatcagcagaaaccagggcagcctcccaagctcc |
| Ab18 | caggccagtcagagcattagcactgcattagcc | tggtatcagcagaaaccagggcagcgtcccaagctcc |
| Ab19 | caggccagtcagagcattgataactacttagcc | tggtatcagcagaaaccagggcagcgtcccaggctcc |
| Ab20 | caggccagtcagagcattgataactacttagcc | tggtatcagcagaaaccagggaaagttcctaagctcc |
| Ab21 | caggccagtgagagcattagtagctacttaaac | tggtatcagcagaaactagggcagcctcccaagctcc |
| Ab23 | caggccagtgagagcattagtacctacttagcc | tggtatcagcagaaaccagggcagcctcccaagctcc |
| Ab24 | caggccagtgagagcattagtacctacttagcc | tggtatcagcagaaaccagggaaagttcctaagctcc |
| Ab25 | cagtccagtcagagtgttactaataacaacgacttagcc | tggtatcagcagaaaccagggcagcctcccaagctcc |
| Ab26 | caggccagtcagagcattagtagctacttatcc | tggtatcagcagaaaccagggcagcctcccaagctcc |
| Ab27 | caggccagtcagagcgttaatagttggttatcc | tggtatcagcagaaaccagggcagcctcccaagttcc |
| Ab28 | caggccagtcagagcattagcagttggttagcc | tggtatcagcagaaaccaggaaaagcccctaagctcc |

圖55B

抗體輕鏈DNA特徵

| 序列名稱 | FR2 | CDR2 | FR3 |
|---|---|---|---|
| Ab1 | tgatctac | caggcatctaaactggcatct | ggggtcccatcgcggttcaaaggcagtggatctgggacagagttca |
| Ab2 | tgatctat | caggcatctaaactggcatct | ggagtcccatcaaggttcagcggcagtggatctggaacagaattca |
| Ab3 | tgatctac | agggcatccgatctggcatct | ggggtctcatcgcggttcaaaggcagtggatctgggacagactaca |
| Ab4 | tgatctat | agggcatccgatctggcatct | ggggtctcatcaaggttcaaaggcagtggatctgggacagattaca |
| Ab5 | tgatctat | gatgcatccgatctggcatct | ggggtctcatcgcggttcaaaggcagtggatctgggacacagttca |
| Ab6 | tgatctat | tctgcatccactctggcatct | ggggtcccatcgcggttcaaaggcagtggatctgggacacagttca |
| Ab7 | tgatctac | gaagcatccaaactggcatct | ggggtcccatcgcggttcagtggcagtggatctgggacacagttca |
| Ab8 | tgatctat | gaagcatccaaactggcatct | ggagtcccatcaaggttcagcggcagtggatctggaacagaattca |
| Ab9 | tgatctat | gctgcatccagcctggcatct | ggggtcccatcgcggttcaaaggcagtggatctgggacacagttca |
| Ab10 | tgatctat | gctgcatccagcctggcatct | ggggtcccatcaaggttcagcggcagtggatctgggacagatttca |
| Ab11 | tgatctgg | ggtgcatcctatctgccatct | ggggtcccagataggttcagcggcagtggatctgggacacagttca |
| Ab12 | tgatctac | agggcatccactctggcatct | ggggtctcatcgcggttcaaaggcagtggatctgggacagagttca |
| Ab13 | tgatctat | agggcatccactctggcatct | ggagtcccatcaaggttcagcggcagtggatctggaacagaattca |
| Ab14 | tgatctac | agggcttccactctggcatct | ggggtctcatcgcggttcaaaggcagtggatctgggacacagttca |
| Ab15 | tgatctac | agggcttccactctggcatct | ggggtctcatcgcggttcaaaggcagtggatctgggacacagttca |
| Ab16 | tgatctat | gatgcttccactctggcgtct | ggggtcccatcgcggttcaaaggcagtggatctgggacacagttca |
| Ab17 | tgatctac | gatgcatccactctggcatct | ggggtcccatcgcggttcaaaggcagtggatctgggacacagttca |
| Ab18 | tgatctac | gatgcatcgaaactggcatct | ggggtctcatcgcggttcaaaggcagtggatctggggcacagttca |
| Ab19 | tgatctat | tatacatccactctggcatct | ggggtcccatcgcggttcaaaggcagtggatctgggacagagtaca |
| Ab20 | tgatctat | tatacatccactctggcatct | ggggtcccatctcgtttcagtggcagtggatctgggacagatttca |
| Ab21 | tgatctac | agggcatccactctgacatct | ggggtctcatcaaggttcaaaggcagtggatctgggacagagtaca |
| Ab23 | tgatctac | agggcatccactctggcatct | ggggtctcatcgcggttcaaaggcagtggatctgggacacagttca |
| Ab24 | tgatctat | agggcatccactctggcatct | ggggtcccatctcgtttcagtggcagtggatctgggacagatttca |
| Ab25 | tgatctac | caggcatccaaactggcatct | ggggtcccatcgcggttcaaaggcagtggatctgggacacagttca |
| Ab26 | tgatctat | ggtgcatccaaactgacatct | ggggtcccatcgcggttcaaaggcagtggatctgggacagagtaca |
| Ab27 | tgatctac | aaggcatccactctggcatct | ggggtctcatcgcggttcaaaggcagtgggattgggacagagttca |
| Ab28 | tgatctat | gaagcatccaaactggcatct | ggagtcccatcaaggttcagcggcagtggatctggaacagaattca |

圖55C

抗體輕鏈DNA特徵

| 序列名稱 | FR3 | CDR3 |
|---|---|---|
| Ab1 | ctctcaccatcagcggcgtggagtgtgccgatgctgccacttactattgt | caacaggcttatagtgttagtaatg |
| Ab2 | ctctcaccatcagcagcctgcagcctgatgattttgcaacttattactgc | caacaggcttatagtgttagtaatg |
| Ab3 | ctctcaccatcagcggcgtggagtgtgacgatgctgccacttactactgt | caacagggttatactatcgataatg |
| Ab4 | ctctcaccatcagcggcctggagcctgaagatgctgcaacttactattgt | caacagggttatactatcgataatg |
| Ab5 | ctctcaccatcagcggcgtggagtgtgacgatgctgccacttactactgt | caacaggattggagtgatagtaatg |
| Ab6 | ctctcaccatcagcgacctggagtgtgccgatgctgccacttactactgt | caaaactattattatagtagtagga |
| Ab7 | ctctcaccatcagcggcgtggagtgtgccgatgctgccacttactactgt | caacaggcttatagtgttgccaatg |
| Ab8 | ctctcaccatcagcagcctgcagcctgatgattttgcaacttattactgc | caacaggcttatagtgttgccaatg |
| Ab9 | ctctcaccatcagcgacctggagtgtgacgatgctgccagttactactgt | gcaggctattatagtggtcatattt |
| Ab10 | ctctcaccatcagcagcctgcagcctgaagattttgcaacttactattgt | gcaggctactatagtggtcatatct |
| Ab11 | ctctcaccatcagcggcgtgcagtgtgacgatgctgccacttactactgt | ctaggcggttatgatggtgatgctg |
| Ab12 | ctctcaccatcagcggcgtggagtgtgccgatgctgccacttactactgt | caacaggcttatagtgttagtaatg |
| Ab13 | ctctcaccatcagcagcctgcagcctgatgattttgcaacttattactgc | caacaggcttatagtgttagtaatg |
| Ab14 | ctctcaccatcagcggcgtggaatgtgccgatgctgccacttactactgt | caacagggtgatgcttggagtaatg |
| Ab15 | ctctcaccatcagcggcgtggagtgtgccgatgctgccacttactactgt | caacagggtgatgcttggagtaatg |
| Ab16 | ctctcaccatcagtggcgtgcagtgtgcagatgctgccacttactactgt | caaggcgaatttagttgtggtgatg |
| Ab17 | ctctcaccatcagcggcgtacagtgtggagatgctgccacttactactgt | caaggcgaatttagttgtggtagtg |
| Ab18 | ctctcaccatcagcggcgtggagtgtgccgatgctgccacttactactgt | caccagggttatagtagtagtaatg |
| Ab19 | ctctcaccatcagcgacctggagtgtgccgatgctgccacttactactgt | caatttactgcttattatagtactt |
| Ab20 | ctctcaccatcagcagcctgcagcctgaagatgttgcaacttattactgt | caattcactgcttattatagtactt |
| Ab21 | ctctcaccatcagcgacctggagtgtgccgatgctgccacttactactgt | cagcagacttatggttatagtgata |
| Ab23 | ctctcaccatcagcggcgtggagtgtgccgatgctgccacttactactgt | caacagggttatagttatagtaatg |
| Ab24 | ctctcaccatcagcagcctgcagcctgaagatgttgcaacttattactgt | caacagggttatagttatagtaatg |
| Ab25 | ctctcaccatcagcgacctggagtgtgacgatgctgccacttactactgt | caaggcagttatagtggtggtattt |
| Ab26 | ctctcaccatcagcgacctggagtgtgccgatgctgccacttactactgt | caaagcaattatgatatttatagtt |
| Ab27 | ctctcaccatcagcgacctggagtgtgccgatgctgccacgtactattgc | caatttagtaatagtggtactattt |
| Ab28 | ctctcaccatcagcagcctgcagcctgatgattttgcaacttattactgc | caacaggcttatagtgttgccaatg |

圖55D

抗體輕鏈DNA特徵

| 序列名稱 | CDR3 | FR4 | 恆定區 |
|---|---|---|---|
| Ab1 | ttgataatgct | ttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgt | acggtggctgcaccatctg |
| Ab2 | ttgataatgct | ttcggcggaggaaccaaggtggaaatcaaacgt | acggtagcggccccatctg |
| Ab3 | ttgataatact | ttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgt | acggtagcggccccatctg |
| Ab4 | ttgacaatact | ttcggcggaggaaccaaggtggaaatcaaacgt | acggtagcggccccatctg |
| Ab5 | ttgataatgct | ttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgt | acggtagcggccccatctg |
| Ab6 | gtagttatgatacatataatgtt | ttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgt | acggtagcggccccatctg |
| Ab7 | ttgataatgct | ttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgt | acggtagcggccccatctg |
| Ab8 | ttgataatgct | ttcggcggaggaaccaaggtggaaatcaaacgt | acggtagcggccccatctg |
| Ab9 | attct | ttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgt | acggtagcggccccatctg |
| Ab10 | attct | ttcggcggaggaaccaaggtggaaatcaaacgt | acggtagcggccccatctg |
| Ab11 | atacatataatact | ttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgt | acggtagcggccccatctg |
| Ab12 | ttgataatgct | ttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgt | acggtagcggccccatctg |
| Ab13 | ttgataatgct | ttcggcggaggaaccaaggtggaaatcaaacgt | acggtggctgcaccatctg |
| Ab14 | ttgataatgtt | ttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgt | acggtagcggccccatctg |
| Ab15 | ttgataatgtt | ttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgt | acggtagcggccccatctg |
| Ab16 | ttgattgtattgct | ttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgt | acggtagcggccccatctg |
| Ab17 | ctgattgtgttgct | ttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgt | acggtagcggccccatctg |
| Ab18 | ttgataatact | ttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgt | acggtagcggccccatctg |
| Ab19 | atattggagct | ttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgt | acggtagcggccccatctg |
| Ab20 | acattggagct | ttcggcggaggaaccaaggtggaaatcaaacgt | acggtggctgcaccatctg |
| Ab21 | ctgataattct | ttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgt | acggtagcggccccatctg |
| Ab23 | ttgataatgct | ttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgt | acggtagcggccccatctg |
| Ab24 | ttgataatgct | ttcggcggaggaaccaaggtggaaatcaaacgt | acggtggctgcaccatctg |
| Ab25 | gtgct | ttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgt | acggtagcggccccatctg |
| Ab26 | atgct | ttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgt | acggtagcggccccatctg |
| Ab27 | atgggagtggt | ttcggcggagggaccgaggtggtggtcaaacgt | acggtagcggccccatctg |
| Ab28 | ttgataatgct | ttcggcggaggaaccaaggtggaaatcaaacgt | acggtggctgcaccatctg |

圖55E

抗體輕鏈DNA特徵

| 序列名稱 | 恆定區 |
|---|---|
| Ab1 | tcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttct |
| Ab2 | tcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttct |
| Ab3 | tcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttct |
| Ab4 | tcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttct |
| Ab5 | tcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttct |
| Ab6 | tcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttct |
| Ab7 | tcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttct |
| Ab8 | tcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttct |
| Ab9 | tcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttct |
| Ab10 | tcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttct |
| Ab11 | tcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttct |
| Ab12 | tcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttct |
| Ab13 | tcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttct |
| Ab14 | tcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttct |
| Ab15 | tcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttct |
| Ab16 | tcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttct |
| Ab17 | tcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttct |
| Ab18 | tcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttct |
| Ab19 | tcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttct |
| Ab20 | tcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttct |
| Ab21 | tcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttct |
| Ab23 | tcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttct |
| Ab24 | tcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttct |
| Ab25 | tcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttct |
| Ab26 | tcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttct |
| Ab27 | tcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttct |
| Ab28 | tcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttct |

圖55F

抗體輕鏈DNA特徵

| 序列名稱 | 恆定區 |
|---|---|
| Ab1 | atcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacag |
| Ab2 | atcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacag |
| Ab3 | atcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacag |
| Ab4 | atcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacag |
| Ab5 | atcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacag |
| Ab6 | atcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacag |
| Ab7 | atcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacag |
| Ab8 | atcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacag |
| Ab9 | atcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacag |
| Ab10 | atcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacag |
| Ab11 | atcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacag |
| Ab12 | atcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacag |
| Ab13 | atcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacag |
| Ab14 | atcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacag |
| Ab15 | atcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacag |
| Ab16 | atcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacag |
| Ab17 | atcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacag |
| Ab18 | atcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacag |
| Ab19 | atcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacag |
| Ab20 | atcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacag |
| Ab21 | atcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacag |
| Ab23 | atcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacag |
| Ab24 | atcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacag |
| Ab25 | atcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacag |
| Ab26 | atcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacag |
| Ab27 | atcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacag |
| Ab28 | atcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacag |

圖55G

抗體輕鏈DNA特徵

| 序列名稱 | 恆定區 |
|---|---|
| Ab1 | agcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacaca |
| Ab2 | agcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacaca |
| Ab3 | agcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacaca |
| Ab4 | agcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacaca |
| Ab5 | agcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacaca |
| Ab6 | agcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacaca |
| Ab7 | agcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacaca |
| Ab8 | agcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacaca |
| Ab9 | agcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacaca |
| Ab10 | agcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacaca |
| Ab11 | agcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacaca |
| Ab12 | agcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacaca |
| Ab13 | agcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacaca |
| Ab14 | agcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacaca |
| Ab15 | agcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacaca |
| Ab16 | agcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacaca |
| Ab17 | agcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacaca |
| Ab18 | agcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacaca |
| Ab19 | agcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacaca |
| Ab20 | agcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacaca |
| Ab21 | agcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacaca |
| Ab23 | agcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacaca |
| Ab24 | agcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacaca |
| Ab25 | agcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacaca |
| Ab26 | agcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacaca |
| Ab27 | agcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacaca |
| Ab28 | agcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacaca |

圖55H

抗體輕鏈DNA特徵

| 序列名稱 | 恆定區 |
|---|---|
| Ab1 | aagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt |
| Ab2 | aagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt |
| Ab3 | aagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt |
| Ab4 | aagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt |
| Ab5 | aagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt |
| Ab6 | aagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt |
| Ab7 | aagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt |
| Ab8 | aagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt |
| Ab9 | aagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt |
| Ab10 | aagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt |
| Ab11 | aagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt |
| Ab12 | aagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt |
| Ab13 | aagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt |
| Ab14 | aagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt |
| Ab15 | aagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt |
| Ab16 | aagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt |
| Ab17 | aagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt |
| Ab18 | aagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt |
| Ab19 | aagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt |
| Ab20 | aagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt |
| Ab21 | aagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt |
| Ab23 | aagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt |
| Ab24 | aagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt |
| Ab25 | aagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt |
| Ab26 | aagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt |
| Ab27 | aagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt |
| Ab28 | aagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt |

圖55I

抗體輕鏈DNA特徵

| 序列名稱 | | 恆定區 |
|---|---|---|
| Ab1 | (SEQ_ID_NO:31) | |
| Ab2 | (SEQ_ID_NO:71) | |
| Ab3 | (SEQ_ID_NO:111) | |
| Ab4 | (SEQ_ID_NO:151) | |
| Ab5 | (SEQ_ID_NO:191) | |
| Ab6 | (SEQ_ID_NO:231) | |
| Ab7 | (SEQ_ID_NO:271) | |
| Ab8 | (SEQ_ID_NO:311) | |
| Ab9 | (SEQ_ID_NO:351) | |
| Ab10 | (SEQ_ID_NO:391) | |
| Ab11 | (SEQ_ID_NO:431) | |
| Ab12 | (SEQ_ID_NO:471) | |
| Ab13 | (SEQ_ID_NO:511) | |
| Ab14 | (SEQ_ID_NO:551) | |
| Ab15 | (SEQ_ID_NO:591) | |
| Ab16 | (SEQ_ID_NO:631) | |
| Ab17 | (SEQ_ID_NO:671) | |
| Ab18 | (SEQ_ID_NO:711) | |
| Ab19 | (SEQ_ID_NO:751) | |
| Ab20 | (SEQ_ID_NO:791) | |
| Ab21 | (SEQ_ID_NO:831) | |
| Ab23 | (SEQ_ID_NO:871) | |
| Ab24 | (SEQ_ID_NO:911) | |
| Ab25 | (SEQ_ID_NO:951) | |
| Ab26 | (SEQ_ID_NO:991) | |
| Ab27 | (SEQ_ID_NO:1031) | |
| Ab28 | (SEQ_ID_NO:1071) | |

圖55J

抗體重鏈蛋白質特徵

| 序列名稱 | 可變區座標 | SEQ ID NO: | CDR1座標 | SEQ ID NO: | CDR2座標 | SEQ ID NO: | CDR3座標 | SEQ ID NO: |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ab1 | 1-116 | 2 | 30-34 | 4 | 49-64 | 6 | 95-105 | 8 |
| Ab2 | 1-119 | 42 | 31-35 | 44 | 50-65 | 46 | 98-108 | 48 |
| Ab3 | 1-117 | 82 | 30-34 | 84 | 49-64 | 86 | 95-106 | 88 |
| Ab4 | 1-117 | 122 | 30-34 | 124 | 49-64 | 126 | 95-106 | 128 |
| Ab5 | 1-113 | 162 | 30-34 | 164 | 49-64 | 166 | 95-102 | 168 |
| Ab6 | 1-116 | 202 | 30-34 | 204 | 49-64 | 206 | 95-105 | 208 |
| Ab7 | 1-116 | 242 | 30-34 | 244 | 49-64 | 246 | 95-105 | 248 |
| Ab8 | 1-119 | 282 | 31-35 | 284 | 50-65 | 286 | 98-108 | 288 |
| Ab9 | 1-120 | 322 | 30-34 | 324 | 49-64 | 326 | 96-109 | 328 |
| Ab10 | 1-122 | 362 | 31-35 | 364 | 50-65 | 366 | 98-111 | 368 |
| Ab11 | 1-128 | 402 | 30-34 | 404 | 49-64 | 406 | 95-117 | 408 |
| Ab12 | 1-116 | 442 | 30-34 | 444 | 49-64 | 446 | 95-105 | 448 |
| Ab13 | 1-119 | 482 | 31-35 | 484 | 50-65 | 486 | 98-108 | 488 |
| Ab14 | 1-116 | 522 | 30-34 | 524 | 49-64 | 526 | 95-105 | 528 |
| Ab15 | 1-116 | 562 | 30-34 | 564 | 49-64 | 566 | 95-105 | 568 |
| Ab16 | 1-119 | 602 | 30-34 | 604 | 49-64 | 606 | 95-108 | 608 |
| Ab17 | 1-119 | 642 | 30-34 | 644 | 49-64 | 646 | 95-108 | 648 |
| Ab18 | 1-120 | 682 | 30-34 | 684 | 49-65 | 686 | 96-109 | 688 |
| Ab19 | 1-118 | 722 | 30-34 | 724 | 49-64 | 726 | 95-107 | 728 |
| Ab20 | 1-121 | 762 | 31-35 | 764 | 50-65 | 766 | 98-110 | 768 |
| Ab21 | 1-117 | 802 | 30-34 | 804 | 49-64 | 806 | 95-106 | 808 |
| Ab23 | 1-116 | 842 | 30-34 | 844 | 49-65 | 846 | 96-105 | 848 |
| Ab24 | 1-119 | 882 | 31-35 | 884 | 50-66 | 886 | 99-108 | 888 |
| Ab25 | 1-118 | 922 | 30-34 | 924 | 49-64 | 926 | 95-107 | 928 |
| Ab26 | 1-119 | 962 | 30-34 | 964 | 49-64 | 966 | 95-108 | 968 |
| Ab27 | 1-123 | 1002 | 30-35 | 1004 | 50-67 | 1006 | 99-112 | 1008 |
| Ab28 | 1-119 | 1042 | 31-35 | 1044 | 50-65 | 1046 | 98-108 | 1048 |

圖56

抗體重鏈蛋白質特徵

| 序列名稱 | FR1座標 | SEQ ID NO: | FR2座標 | SEQ ID NO: | FR3座標 | SEQ ID NO: | FR4座標 | SEQ ID NO: | 恆定區座標 | SEQ ID NO: |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ab1 | 1-29 | 3 | 35-48 | 5 | 65-94 | 7 | 106-116 | 9 | 117-446 | 10 |
| Ab2 | 1-30 | 43 | 36-49 | 45 | 66-97 | 47 | 109-119 | 49 | 120-449 | 50 |
| Ab3 | 1-29 | 83 | 35-48 | 85 | 65-94 | 87 | 107-117 | 89 | 118-447 | 90 |
| Ab4 | 1-29 | 123 | 35-48 | 125 | 65-94 | 127 | 107-117 | 129 | 118-447 | 130 |
| Ab5 | 1-29 | 163 | 35-48 | 165 | 65-94 | 167 | 103-113 | 169 | 114-443 | 170 |
| Ab6 | 1-29 | 203 | 35-48 | 205 | 65-94 | 207 | 106-116 | 209 | 117-446 | 210 |
| Ab7 | 1-29 | 243 | 35-48 | 245 | 65-94 | 247 | 106-116 | 249 | 117-446 | 250 |
| Ab8 | 1-30 | 283 | 36-49 | 285 | 66-97 | 287 | 109-119 | 289 | 120-449 | 290 |
| Ab9 | 1-29 | 323 | 35-48 | 325 | 65-95 | 327 | 110-120 | 329 | 121-450 | 330 |
| Ab10 | 1-30 | 363 | 36-49 | 365 | 66-97 | 367 | 112-122 | 369 | 123-452 | 370 |
| Ab11 | 1-29 | 403 | 35-48 | 405 | 65-94 | 407 | 118-128 | 409 | 129-458 | 410 |
| Ab12 | 1-29 | 443 | 35-48 | 445 | 65-94 | 447 | 106-116 | 449 | 117-446 | 450 |
| Ab13 | 1-30 | 483 | 36-49 | 485 | 66-97 | 487 | 109-119 | 489 | 120-449 | 490 |
| Ab14 | 1-29 | 523 | 35-48 | 525 | 65-94 | 527 | 106-116 | 529 | 117-446 | 530 |
| Ab15 | 1-29 | 563 | 35-48 | 565 | 65-94 | 567 | 106-116 | 569 | 117-446 | 570 |
| Ab16 | 1-29 | 603 | 35-48 | 605 | 65-94 | 607 | 109-119 | 609 | 120-449 | 610 |
| Ab17 | 1-29 | 643 | 35-48 | 645 | 65-94 | 647 | 109-119 | 649 | 120-449 | 650 |
| Ab18 | 1-29 | 683 | 35-48 | 685 | 66-95 | 687 | 110-120 | 689 | 121-450 | 690 |
| Ab19 | 1-29 | 723 | 35-48 | 725 | 65-94 | 727 | 108-118 | 729 | 119-448 | 730 |
| Ab20 | 1-30 | 763 | 36-49 | 765 | 66-97 | 767 | 111-121 | 769 | 122-451 | 770 |
| Ab21 | 1-29 | 803 | 35-48 | 805 | 65-94 | 807 | 107-117 | 809 | 118-447 | 810 |
| Ab23 | 1-29 | 843 | 35-48 | 845 | 66-95 | 847 | 106-116 | 849 | 117-446 | 850 |
| Ab24 | 1-30 | 883 | 36-49 | 885 | 67-98 | 887 | 109-119 | 889 | 120-449 | 890 |
| Ab25 | 1-29 | 923 | 35-48 | 925 | 65-94 | 927 | 108-118 | 929 | 119-448 | 930 |
| Ab26 | 1-29 | 963 | 35-48 | 965 | 65-94 | 967 | 109-119 | 969 | 120-449 | 970 |
| Ab27 | 1-29 | 1003 | 36-49 | 1005 | 68-98 | 1007 | 113-123 | 1009 | 124-453 | 1010 |
| Ab28 | 1-30 | 1043 | 36-49 | 1045 | 66-97 | 1047 | 109-119 | 1049 | 120-449 | 1050 |

圖57

抗體輕鏈蛋白質特徵

| 序列名稱 | 可變區座標 | SEQ ID NO: | CDR1座標 | SEQ ID NO: | CDR2座標 | SEQ ID NO: | CDR3座標 | SEQ ID NO: |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ab1 | 1-111 | 22 | 24-34 | 24 | 50-56 | 26 | 89-100 | 28 |
| Ab2 | 1-111 | 62 | 24-34 | 64 | 50-56 | 66 | 89-100 | 68 |
| Ab3 | 1-111 | 102 | 24-34 | 104 | 50-56 | 106 | 89-100 | 108 |
| Ab4 | 1-111 | 142 | 24-34 | 144 | 50-56 | 146 | 89-100 | 148 |
| Ab5 | 1-111 | 182 | 24-34 | 184 | 50-56 | 186 | 89-100 | 188 |
| Ab6 | 1-116 | 222 | 25-35 | 224 | 51-57 | 226 | 90-105 | 228 |
| Ab7 | 1-111 | 262 | 24-34 | 264 | 50-56 | 266 | 89-100 | 268 |
| Ab8 | 1-111 | 302 | 24-34 | 304 | 50-56 | 306 | 89-100 | 308 |
| Ab9 | 1-109 | 342 | 23-34 | 344 | 50-56 | 346 | 89-98 | 348 |
| Ab10 | 1-110 | 382 | 24-35 | 384 | 51-57 | 386 | 90-99 | 388 |
| Ab11 | 1-113 | 422 | 23-35 | 424 | 51-57 | 426 | 90-102 | 428 |
| Ab12 | 1-111 | 462 | 24-34 | 464 | 50-56 | 466 | 89-100 | 468 |
| Ab13 | 1-111 | 502 | 24-34 | 504 | 50-56 | 506 | 89-100 | 508 |
| Ab14 | 1-111 | 542 | 24-34 | 544 | 50-56 | 546 | 89-100 | 548 |
| Ab15 | 1-111 | 582 | 24-34 | 584 | 50-56 | 586 | 89-100 | 588 |
| Ab16 | 1-113 | 622 | 23-35 | 624 | 51-57 | 626 | 90-102 | 628 |
| Ab17 | 1-113 | 662 | 23-35 | 664 | 51-57 | 666 | 90-102 | 668 |
| Ab18 | 1-111 | 702 | 24-34 | 704 | 50-56 | 706 | 89-100 | 708 |
| Ab19 | 1-111 | 742 | 24-34 | 744 | 50-56 | 746 | 89-100 | 748 |
| Ab20 | 1-111 | 782 | 24-34 | 784 | 50-56 | 786 | 89-100 | 788 |
| Ab21 | 1-111 | 822 | 24-34 | 824 | 50-56 | 826 | 89-100 | 828 |
| Ab23 | 1-111 | 862 | 24-34 | 864 | 50-56 | 866 | 89-100 | 868 |
| Ab24 | 1-111 | 902 | 24-34 | 904 | 50-56 | 906 | 89-100 | 908 |
| Ab25 | 1-110 | 942 | 23-35 | 944 | 51-57 | 946 | 90-99 | 948 |
| Ab26 | 1-110 | 982 | 25-35 | 984 | 51-57 | 986 | 90-99 | 988 |
| Ab27 | 1-112 | 1022 | 25-35 | 1024 | 51-57 | 1026 | 90-101 | 1028 |
| Ab28 | 1-111 | 1062 | 24-34 | 1064 | 50-56 | 1066 | 89-100 | 1068 |

圖58

抗體輕鏈蛋白質特徵

| 序列名稱 | FR1座標 | SEQ ID NO: | FR2座標 | SEQ ID NO: | FR3座標 | SEQ ID NO: | FR4座標 | SEQ ID NO: | 恆定區座標 | SEQ ID NO: |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ab1 | 1-23 | 23 | 35-49 | 25 | 57-88 | 27 | 101-111 | 29 | 112-217 | 30 |
| Ab2 | 1-23 | 63 | 35-49 | 65 | 57-88 | 67 | 101-111 | 69 | 112-217 | 70 |
| Ab3 | 1-23 | 103 | 35-49 | 105 | 57-88 | 107 | 101-111 | 109 | 112-217 | 110 |
| Ab4 | 1-23 | 143 | 35-49 | 145 | 57-88 | 147 | 101-111 | 149 | 112-217 | 150 |
| Ab5 | 1-23 | 183 | 35-49 | 185 | 57-88 | 187 | 101-111 | 189 | 112-217 | 190 |
| Ab6 | 1-24 | 223 | 36-50 | 225 | 58-89 | 227 | 106-116 | 229 | 117-222 | 230 |
| Ab7 | 1-23 | 263 | 35-49 | 265 | 57-88 | 267 | 101-111 | 269 | 112-217 | 270 |
| Ab8 | 1-23 | 303 | 35-49 | 305 | 57-88 | 307 | 101-111 | 309 | 112-217 | 310 |
| Ab9 | 1-22 | 343 | 35-49 | 345 | 57-88 | 347 | 99-109 | 349 | 110-215 | 350 |
| Ab10 | 1-23 | 383 | 36-50 | 385 | 58-89 | 387 | 100-110 | 389 | 111-216 | 390 |
| Ab11 | 1-22 | 423 | 36-50 | 425 | 58-89 | 427 | 103-113 | 429 | 114-219 | 430 |
| Ab12 | 1-23 | 463 | 35-49 | 465 | 57-88 | 467 | 101-111 | 469 | 112-217 | 470 |
| Ab13 | 1-23 | 503 | 35-49 | 505 | 57-88 | 507 | 101-111 | 509 | 112-217 | 510 |
| Ab14 | 1-23 | 543 | 35-49 | 545 | 57-88 | 547 | 101-111 | 549 | 112-217 | 550 |
| Ab15 | 1-23 | 583 | 35-49 | 585 | 57-88 | 587 | 101-111 | 589 | 112-217 | 590 |
| Ab16 | 1-22 | 623 | 36-50 | 625 | 58-89 | 627 | 103-113 | 629 | 114-219 | 630 |
| Ab17 | 1-22 | 663 | 36-50 | 665 | 58-89 | 667 | 103-113 | 669 | 114-219 | 670 |
| Ab18 | 1-23 | 703 | 35-49 | 705 | 57-88 | 707 | 101-111 | 709 | 112-217 | 710 |
| Ab19 | 1-23 | 743 | 35-49 | 745 | 57-88 | 747 | 101-111 | 749 | 112-217 | 750 |
| Ab20 | 1-23 | 783 | 35-49 | 785 | 57-88 | 787 | 101-111 | 789 | 112-217 | 790 |
| Ab21 | 1-23 | 823 | 35-49 | 825 | 57-88 | 827 | 101-111 | 829 | 112-217 | 830 |
| Ab23 | 1-23 | 863 | 35-49 | 865 | 57-88 | 867 | 101-111 | 869 | 112-217 | 870 |
| Ab24 | 1-23 | 903 | 35-49 | 905 | 57-88 | 907 | 101-111 | 909 | 112-217 | 910 |
| Ab25 | 1-22 | 943 | 36-50 | 945 | 58-89 | 947 | 100-110 | 949 | 111-216 | 950 |
| Ab26 | 1-24 | 983 | 36-50 | 985 | 58-89 | 987 | 100-110 | 989 | 111-216 | 990 |
| Ab27 | 1-24 | 1023 | 36-50 | 1025 | 58-89 | 1027 | 102-112 | 1029 | 113-218 | 1030 |
| Ab28 | 1-23 | 1063 | 35-49 | 1065 | 57-88 | 1067 | 101-111 | 1069 | 112-217 | 1070 |

圖59

抗體重鏈DNA特徵

| 序列名稱 | 可變區座標 | SEQ ID NO: | CDR1座標 | SEQ ID NO: | CDR2座標 | SEQ ID NO: | CDR3座標 | SEQ ID NO: |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ab1 | 1-348 | 12 | 88-102 | 14 | 145-192 | 16 | 283-315 | 18 |
| Ab2 | 1-357 | 52 | 91-105 | 54 | 148-195 | 56 | 292-324 | 58 |
| Ab3 | 1-351 | 92 | 88-102 | 94 | 145-192 | 96 | 283-318 | 98 |
| Ab4 | 1-351 | 132 | 88-102 | 134 | 145-192 | 136 | 283-318 | 138 |
| Ab5 | 1-339 | 172 | 88-102 | 174 | 145-192 | 176 | 283-306 | 178 |
| Ab6 | 1-348 | 212 | 88-102 | 214 | 145-192 | 216 | 283-315 | 218 |
| Ab7 | 1-348 | 252 | 88-102 | 254 | 145-192 | 256 | 283-315 | 258 |
| Ab8 | 1-357 | 292 | 91-105 | 294 | 148-195 | 296 | 292-324 | 298 |
| Ab9 | 1-360 | 332 | 88-102 | 334 | 145-192 | 336 | 286-327 | 338 |
| Ab10 | 1-366 | 372 | 91-105 | 374 | 148-195 | 376 | 292-333 | 378 |
| Ab11 | 1-384 | 412 | 88-102 | 414 | 145-192 | 416 | 283-351 | 418 |
| Ab12 | 1-348 | 452 | 88-102 | 454 | 145-192 | 456 | 283-315 | 458 |
| Ab13 | 1-357 | 492 | 91-105 | 494 | 148-195 | 496 | 292-324 | 498 |
| Ab14 | 1-348 | 532 | 88-102 | 534 | 145-192 | 536 | 283-315 | 538 |
| Ab15 | 1-348 | 572 | 88-102 | 574 | 145-192 | 576 | 283-315 | 578 |
| Ab16 | 1-357 | 612 | 88-102 | 614 | 145-192 | 616 | 283-324 | 618 |
| Ab17 | 1-357 | 652 | 88-102 | 654 | 145-192 | 656 | 283-324 | 658 |
| Ab18 | 1-360 | 692 | 88-102 | 694 | 145-195 | 696 | 286-327 | 698 |
| Ab19 | 1-354 | 732 | 88-102 | 734 | 145-192 | 736 | 283-321 | 738 |
| Ab20 | 1-363 | 772 | 91-105 | 774 | 148-195 | 776 | 292-330 | 778 |
| Ab21 | 1-351 | 812 | 88-102 | 814 | 145-192 | 816 | 283-318 | 818 |
| Ab23 | 1-348 | 852 | 88-102 | 854 | 145-195 | 856 | 286-315 | 858 |
| Ab24 | 1-357 | 892 | 91-105 | 894 | 148-198 | 896 | 295-324 | 898 |
| Ab25 | 1-354 | 932 | 88-102 | 934 | 145-192 | 936 | 283-321 | 938 |
| Ab26 | 1-357 | 972 | 88-102 | 974 | 145-192 | 976 | 283-324 | 978 |
| Ab27 | 1-369 | 1012 | 88-105 | 1014 | 148-201 | 1016 | 295-336 | 1018 |
| Ab28 | 1-357 | 1052 | 91-105 | 1054 | 148-195 | 1056 | 292-324 | 1058 |

圖60

抗體重鏈DNA特徵

| 序列名稱 | FR1座標 | SEQ ID NO: | FR2座標 | SEQ ID NO: | FR3座標 | SEQ ID NO: | FR4座標 | SEQ ID NO: | 恆定區座標 | SEQ ID NO: |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ab1 | 1-87 | 13 | 103-144 | 15 | 193-282 | 17 | 316-348 | 19 | 349-1338 | 20 |
| Ab2 | 1-90 | 53 | 106-147 | 55 | 196-291 | 57 | 325-357 | 59 | 358-1347 | 60 |
| Ab3 | 1-87 | 93 | 103-144 | 95 | 193-282 | 97 | 319-351 | 99 | 352-1341 | 100 |
| Ab4 | 1-87 | 133 | 103-144 | 135 | 193-282 | 137 | 319-351 | 139 | 352-1341 | 140 |
| Ab5 | 1-87 | 173 | 103-144 | 175 | 193-282 | 177 | 307-339 | 179 | 340-1329 | 180 |
| Ab6 | 1-87 | 213 | 103-144 | 215 | 193-282 | 217 | 316-348 | 219 | 349-1338 | 220 |
| Ab7 | 1-87 | 253 | 103-144 | 255 | 193-282 | 257 | 316-348 | 259 | 349-1338 | 260 |
| Ab8 | 1-90 | 293 | 106-147 | 295 | 196-291 | 297 | 325-357 | 299 | 358-1347 | 300 |
| Ab9 | 1-87 | 333 | 103-144 | 335 | 193-285 | 337 | 328-360 | 339 | 361-1350 | 340 |
| Ab10 | 1-90 | 373 | 106-147 | 375 | 196-291 | 377 | 334-366 | 379 | 367-1356 | 380 |
| Ab11 | 1-87 | 413 | 103-144 | 415 | 193-282 | 417 | 352-384 | 419 | 385-1374 | 420 |
| Ab12 | 1-87 | 453 | 103-144 | 455 | 193-282 | 457 | 316-348 | 459 | 349-1338 | 460 |
| Ab13 | 1-90 | 493 | 106-147 | 495 | 196-291 | 497 | 325-357 | 499 | 358-1347 | 500 |
| Ab14 | 1-87 | 533 | 103-144 | 535 | 193-282 | 537 | 316-348 | 539 | 349-1338 | 540 |
| Ab15 | 1-87 | 573 | 103-144 | 575 | 193-282 | 577 | 316-348 | 579 | 349-1338 | 580 |
| Ab16 | 1-87 | 613 | 103-144 | 615 | 193-282 | 617 | 325-357 | 619 | 358-1347 | 620 |
| Ab17 | 1-87 | 653 | 103-144 | 655 | 193-282 | 657 | 325-357 | 659 | 358-1347 | 660 |
| Ab18 | 1-87 | 693 | 103-144 | 695 | 196-285 | 697 | 328-360 | 699 | 361-1350 | 700 |
| Ab19 | 1-87 | 733 | 103-144 | 735 | 193-282 | 737 | 322-354 | 739 | 355-1344 | 740 |
| Ab20 | 1-90 | 773 | 106-147 | 775 | 196-291 | 777 | 331-363 | 779 | 364-1353 | 780 |
| Ab21 | 1-87 | 813 | 103-144 | 815 | 193-282 | 817 | 319-351 | 819 | 352-1341 | 820 |
| Ab23 | 1-87 | 853 | 103-144 | 855 | 196-285 | 857 | 316-348 | 859 | 349-1338 | 860 |
| Ab24 | 1-90 | 893 | 106-147 | 895 | 199-294 | 897 | 325-357 | 899 | 358-1347 | 900 |
| Ab25 | 1-87 | 933 | 103-144 | 935 | 193-282 | 937 | 322-354 | 939 | 355-1344 | 940 |
| Ab26 | 1-87 | 973 | 103-144 | 975 | 193-282 | 977 | 325-357 | 979 | 358-1347 | 980 |
| Ab27 | 1-87 | 1013 | 106-147 | 1015 | 202-294 | 1017 | 337-369 | 1019 | 370-1359 | 1020 |
| Ab28 | 1-90 | 1053 | 106-147 | 1055 | 196-291 | 1057 | 325-357 | 1059 | 358-1347 | 1060 |

圖61

抗體輕鏈DNA特徵

| 序列名稱 | 可變區座標 | SEQ ID NO: | CDR1座標 | SEQ ID NO: | CDR2座標 | SEQ ID NO: | CDR3座標 | SEQ ID NO: |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ab1 | 1-333 | 32 | 70-102 | 34 | 148-168 | 36 | 265-300 | 38 |
| Ab2 | 1-333 | 72 | 70-102 | 74 | 148-168 | 76 | 265-300 | 78 |
| Ab3 | 1-333 | 112 | 70-102 | 114 | 148-168 | 116 | 265-300 | 118 |
| Ab4 | 1-333 | 152 | 70-102 | 154 | 148-168 | 156 | 265-300 | 158 |
| Ab5 | 1-333 | 192 | 70-102 | 194 | 148-168 | 196 | 265-300 | 198 |
| Ab6 | 1-348 | 232 | 73-105 | 234 | 151-171 | 236 | 268-315 | 238 |
| Ab7 | 1-333 | 272 | 70-102 | 274 | 148-168 | 276 | 265-300 | 278 |
| Ab8 | 1-333 | 312 | 70-102 | 314 | 148-168 | 316 | 265-300 | 318 |
| Ab9 | 1-327 | 352 | 67-102 | 354 | 148-168 | 356 | 265-294 | 358 |
| Ab10 | 1-330 | 392 | 70-105 | 394 | 151-171 | 396 | 268-297 | 398 |
| Ab11 | 1-339 | 432 | 67-105 | 434 | 151-171 | 436 | 268-306 | 438 |
| Ab12 | 1-333 | 472 | 70-102 | 474 | 148-168 | 476 | 265-300 | 478 |
| Ab13 | 1-333 | 512 | 70-102 | 514 | 148-168 | 516 | 265-300 | 518 |
| Ab14 | 1-333 | 552 | 70-102 | 554 | 148-168 | 556 | 265-300 | 558 |
| Ab15 | 1-333 | 592 | 70-102 | 594 | 148-168 | 596 | 265-300 | 598 |
| Ab16 | 1-339 | 632 | 67-105 | 634 | 151-171 | 636 | 268-306 | 638 |
| Ab17 | 1-339 | 672 | 67-105 | 674 | 151-171 | 676 | 268-306 | 678 |
| Ab18 | 1-333 | 712 | 70-102 | 714 | 148-168 | 716 | 265-300 | 718 |
| Ab19 | 1-333 | 752 | 70-102 | 754 | 148-168 | 756 | 265-300 | 758 |
| Ab20 | 1-333 | 792 | 70-102 | 794 | 148-168 | 796 | 265-300 | 798 |
| Ab21 | 1-333 | 832 | 70-102 | 834 | 148-168 | 836 | 265-300 | 838 |
| Ab23 | 1-333 | 872 | 70-102 | 874 | 148-168 | 876 | 265-300 | 878 |
| Ab24 | 1-333 | 912 | 70-102 | 914 | 148-168 | 916 | 265-300 | 918 |
| Ab25 | 1-330 | 952 | 67-105 | 954 | 151-171 | 956 | 268-297 | 958 |
| Ab26 | 1-330 | 992 | 73-105 | 994 | 151-171 | 996 | 268-297 | 998 |
| Ab27 | 1-336 | 1032 | 73-105 | 1034 | 151-171 | 1036 | 268-303 | 1038 |
| Ab28 | 1-333 | 1072 | 70-102 | 1074 | 148-168 | 1076 | 265-300 | 1078 |

圖62

抗體輕鏈DNA特徵

| 序列名稱 | FR1座標 | SEQ ID NO: | FR2座標 | SEQ ID NO: | FR3座標 | SEQ ID NO: | FR4座標 | SEQ ID NO: | 恆定區座標 | SEQ ID NO: |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ab1 | 1-69 | 33 | 103-147 | 35 | 169-264 | 37 | 301-333 | 39 | 334-651 | 40 |
| Ab2 | 1-69 | 73 | 103-147 | 75 | 169-264 | 77 | 301-333 | 79 | 334-651 | 80 |
| Ab3 | 1-69 | 113 | 103-147 | 115 | 169-264 | 117 | 301-333 | 119 | 334-651 | 120 |
| Ab4 | 1-69 | 153 | 103-147 | 155 | 169-264 | 157 | 301-333 | 159 | 334-651 | 160 |
| Ab5 | 1-69 | 193 | 103-147 | 195 | 169-264 | 197 | 301-333 | 199 | 334-651 | 200 |
| Ab6 | 1-72 | 233 | 106-150 | 235 | 172-267 | 237 | 316-348 | 239 | 349-666 | 240 |
| Ab7 | 1-69 | 273 | 103-147 | 275 | 169-264 | 277 | 301-333 | 279 | 334-651 | 280 |
| Ab8 | 1-69 | 313 | 103-147 | 315 | 169-264 | 317 | 301-333 | 319 | 334-651 | 320 |
| Ab9 | 1-66 | 353 | 103-147 | 355 | 169-264 | 357 | 295-327 | 359 | 328-645 | 360 |
| Ab10 | 1-69 | 393 | 106-150 | 395 | 172-267 | 397 | 298-330 | 399 | 331-648 | 400 |
| Ab11 | 1-66 | 433 | 106-150 | 435 | 172-267 | 437 | 307-339 | 439 | 340-657 | 440 |
| Ab12 | 1-69 | 473 | 103-147 | 475 | 169-264 | 477 | 301-333 | 479 | 334-651 | 480 |
| Ab13 | 1-69 | 513 | 103-147 | 515 | 169-264 | 517 | 301-333 | 519 | 334-651 | 520 |
| Ab14 | 1-69 | 553 | 103-147 | 555 | 169-264 | 557 | 301-333 | 559 | 334-651 | 560 |
| Ab15 | 1-69 | 593 | 103-147 | 595 | 169-264 | 597 | 301-333 | 599 | 334-651 | 600 |
| Ab16 | 1-66 | 633 | 106-150 | 635 | 172-267 | 637 | 307-339 | 639 | 340-657 | 640 |
| Ab17 | 1-66 | 673 | 106-150 | 675 | 172-267 | 677 | 307-339 | 679 | 340-657 | 680 |
| Ab18 | 1-69 | 713 | 103-147 | 715 | 169-264 | 717 | 301-333 | 719 | 334-651 | 720 |
| Ab19 | 1-69 | 753 | 103-147 | 755 | 169-264 | 757 | 301-333 | 759 | 334-651 | 760 |
| Ab20 | 1-69 | 793 | 103-147 | 795 | 169-264 | 797 | 301-333 | 799 | 334-651 | 800 |
| Ab21 | 1-69 | 833 | 103-147 | 835 | 169-264 | 837 | 301-333 | 839 | 334-651 | 840 |
| Ab23 | 1-69 | 873 | 103-147 | 875 | 169-264 | 877 | 301-333 | 879 | 334-651 | 880 |
| Ab24 | 1-69 | 913 | 103-147 | 915 | 169-264 | 917 | 301-333 | 919 | 334-651 | 920 |
| Ab25 | 1-66 | 953 | 106-150 | 955 | 172-267 | 957 | 298-330 | 959 | 331-648 | 960 |
| Ab26 | 1-72 | 993 | 106-150 | 995 | 172-267 | 997 | 298-330 | 999 | 331-648 | 1000 |
| Ab27 | 1-72 | 1033 | 106-150 | 1035 | 172-267 | 1037 | 304-336 | 1039 | 337-654 | 1040 |
| Ab28 | 1-69 | 1073 | 103-147 | 1075 | 169-264 | 1077 | 301-333 | 1079 | 334-651 | 1080 |

圖63

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（　　）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

(無)

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

(無)