



(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 201736397 A

(43)公開日：中華民國 106 (2017) 年 10 月 16 日

(21)申請案號：106112034

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 04 月 11 日

(51)Int. Cl. : C07K16/18 (2006.01)

A61K39/395 (2006.01)

A61K35/00 (2006.01)

(30)優先權：2016/04/12 美國

62/321,476

(71)申請人：賽門弗鎮公司 (丹麥) SYMPHOGEN A/S (DK)

丹麥

(72)發明人：林德施泰特 特萊恩 LINDSTED, TRINE (DK)；葛傑廷 托本 GJETTING, TORBEN (DK)；科理兒 古特 羅蘭 GALLER, GUNTHER ROLAND (DE)；歌德 莫泥卡 GAD, MONIKA (DK)；葛蘭達爾 麥可 蒙拉德 GRANDAL, MICHAEL MONRAD (DK)；科佛德 克羅斯 KOEFOED, KLAUS (DK)；葛雷 麥可 KRAGH, MICHAEL (DK)；胡拉克 艾芬 大衛 HORAK, IVAN DAVID (US)；布昆恩 湯姆士 BOUQUIN, THOMAS (FR)；彼得森 米克 汪達爾 PEDERSEN, MIKKEL WANDAHN (DK)

(74)代理人：閻啟泰；林景郁

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：43 項 圖式數：9 共 257 頁

(54)名稱

抗 TIM-3 抗體及組成物

ANTI-TIM-3 ANTIBODIES AND COMPOSITIONS

(57)摘要

本發明係關於抗 TIM-3 抗體和抗體組成物和其等在患者中增強免疫力(例如以治療癌症)的用途。

This invention relates to anti-TIM-3 antibodies and antibody compositions and their use in enhancing immunity in a patient, e.g., to treat cancer.

指定代表圖：

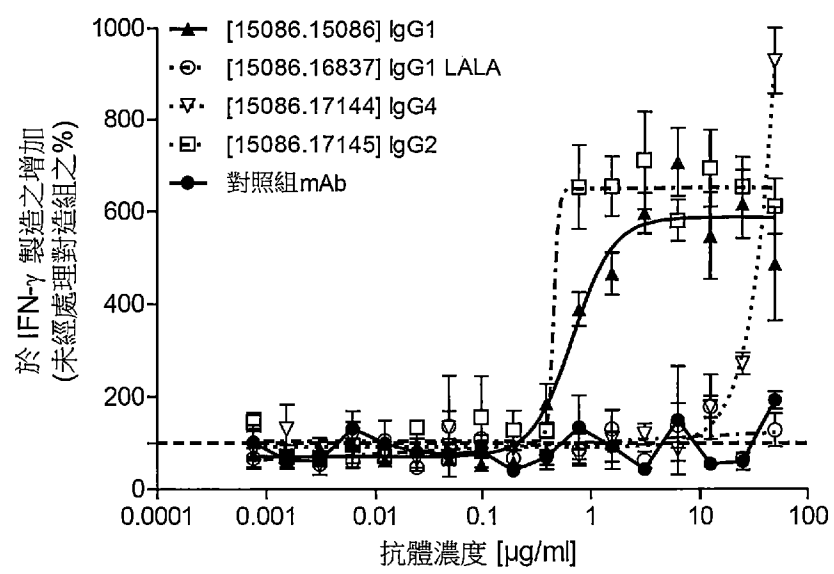


圖 1

發明摘要

※ 申請案號：106112034

※ 申請日：106/04/11

※IPC 分類：**C07K 16/18** (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 35/00 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

抗 TIM-3 抗體及組成物

ANTI-TIM-3 ANTIBODIES AND COMPOSITIONS

【中文】

本發明係關於抗 TIM-3 抗體和抗體組成物和其等在患者中增強免疫力
(例如以治療癌症)的用途。

【英文】

This invention relates to anti-TIM-3 antibodies and antibody compositions and
their use in enhancing immunity in a patient, e.g., to treat cancer.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ 1 ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

抗 TIM-3 抗體及組成物

ANTI-TIM-3 ANTIBODIES AND COMPOSITIONS

相關申請案之交互參照

【0001】 本申請案基於美國專利申請案 62/321,476 (其係於 2016 年 4 月 12 日提申，其揭示內容以其整體以引用方式併入本文中) 主張優先權。

序列表

【0002】 本申請案含有序列表，其已以 ASCII 格式電子呈送且特此以其整體以引用方式併入。該 ASCII 複本 (其於 2017 年 3 月 28 日創造) 被命名為 022675WO053.txt 且大小係 150,698 數元組。

【0003】

【發明背景】

【0004】 TIM-3 (含 T 細胞免疫球蛋白和黏液素功能域 3) (亦以 HAVCR2 (A 型肝炎病毒細胞受體 2) 或 CD366 為人所知) 係 T 細胞免疫球蛋白和黏液素功能域蛋白家族之成員。TIM-3 在人類中係由 *Havcr2* 基因編碼且係一個具有膜遠端 IgV 功能域和膜近端黏液素功能域的 33kDa 第 I 型糖

蛋白。其含有在細胞內功能域中的五個 Tyr 殘基之保留性區域，其等在配體結合後被磷酸化。TIM-3 係由一個範圍的源自免疫系統之適應性和先天性分枝兩者的不同細胞（包括 T 細胞、樹突細胞、巨噬細胞、和天然殺手（NK）細胞）表現。TIM-3 表現在初始 T 細胞上係低的但在 T 細胞活化後變得被高度上調。與 T 細胞相反，先天細胞（諸如樹突細胞、NK 細胞和單核球）具有高基礎 TIM-3 表現。已將 TIM-3 與數種（大部分為雜亂的）配體（包括半乳糖凝集素-9（galectin-9）、磷脂絲胺酸、CEACAM-1 和 HMGB-1）連結起來，但此等配體之確切角色目前是未知的。

【0005】 雖然已建議 TIM-3 為查核點抑制子，僅有相對稀少的證據支持以下見解：TIM-3 以類似於（例如）PD-1 的方式直接介導 T 細胞活化或細胞介素分泌之抑制。此外，且與 PD-1 相反，TIM-3 似乎於先天系統之細胞（且特別是樹突細胞）之調節扮演某種角色。與 TIM-3 和其於腫瘤免疫學中之角色相關的功能性數據中之大部分係來自使用種種抗體的活體內研究。於此等研究之大多數中，由於差的抗體確認，不清楚 TIM-3 抗體之功效是否係由配體結合之抑制或由對目標的促效功效介導。

【0006】 鑑於其免疫反應調節特性，已於作為用於免疫治療（包括用於治療癌症和自體免疫疾病）之有潛力的目標方面研究 TIM-3。單一抗 TIM-3 抗體目前正在臨床開發中，但目前並無已核准的抗 TIM-3 抗體。

【0007】 鑑於 TIM-3 作為免疫調節子的關鍵角色，存在有對於新穎且改善的靶向 TIM-3 以治療癌症和某些免疫系統之失調的免疫治療之需求。

【發明概述】

【0008】 本發明係針對靶向 TIM-3 的新穎重組抗體、以及包含此等抗體（例如透過對 TIM-3 的活性活化諸如專職抗原呈現細胞（例如樹突細胞和巨噬細胞）和 T 細胞（例如輔助性 T 細胞和細胞毒性 T 細胞）的種種免疫細胞之抗 TIM-3 抗體）之一或多者的醫藥組成物。本發明亦係針對該等抗體和醫藥組成物用於在患者中增強免疫力的用途、和用於治療源自諸如皮膚、肺臟、腸、卵巢、腦、前列腺、腎臟、軟組織、造血系統、頭和頸、肝臟、膀胱、乳房、胃、子宮和胰臟的組織之癌症的用途。相較於目前可用於如此癌症的治療（包括抗體治療），設想到本發明之抗體無論是單獨或是與另一種癌症治療（諸如靶向另一種免疫查核點蛋白的抗體）組合皆可提供優越的臨床反應。

【0009】 於一些實施方式中，本發明提供抗 TIM-3 抗體或其抗原結合部分，其中該抗 TIM-3 抗體係於本文中稱作抗體 15086.15086、15086.16837、15086.17145、15086.17144、20131、20293、15105、15107、15109、15174、15175、15260、15284、15299、15353、15354、17244、17245、19324、19416、19568、20185、20300、20362、或 20621 的抗體或此等之任一者之變體，其中該變體可（例如）相對於該抗體含有某些最小胺基酸改變（例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、或 10 個胺基酸改變，其可（例如）位於架構區域）而無喪失抗體之抗原結合專一性。

【0010】 於一些實施方式中，該抗 TIM-3 抗體與以下者之任一者競爭對人類 TIM-3 之結合、或與以下者之任一者結合至人類 TIM-3 之相同表位：抗體 15086.15086、15086.16837、15086.17145、15086.17144、20131、20293、15105、15107、15109、15174、15175、15260、15284、15299、15353、15354、

17244、17245、19324、19416、19568、20185、20300、20362、和 20621。

【0011】 於一些實施方式中，該抗 TIM-3 抗體包含包括 SEQ ID NO: 9、32、42、52、62、72、82、92、102、112、122、132、142、152、162、172、182、192、202、212、222、或 232 之 H-CDR3 胺基酸序列的 H-CDR3。

【0012】 於一些實施方式中，該抗 TIM-3 抗體包含分別包含 SEQ ID NO: 7-9、30-32、40-42、50-52、60-62、70-72、80-82、90-92、100-102、110-112、120-122、130-132、140-142、150-152、160-162、170-172、180-182、190-192、200-202、210-212、220-222、或 230-232 之 H-CDR1-3 序列的 H-CDR1-3。

【0013】 於一些實施方式中，該抗 TIM-3 抗體具有在胺基酸序列上與 SEQ ID NO: 3、15、28、38、48、58、68、78、88、98、108、118、128、138、148、158、168、178、188、198、208、218、或 228 至少 90%（例如至少 92%、至少 95%、至少 98%、或至少 99%）一致的重鏈可變功能域（VH）。

【0014】 於一些實施方式中，該抗 TIM-3 抗體具有包含 SEQ ID NO: 3、15、28、38、48、58、68、78、88、98、108、118、128、138、148、158、168、178、188、198、208、218、或 228 的 VH。

【0015】 於一些實施方式中，該抗 TIM-3 抗體具有包含 SEQ ID NO: 3、15、28、38、48、58、68、78、88、98、108、118、128、138、148、158、168、178、188、198、208、218、或 228 之 VH 胺基酸序列和 SEQ ID NO: 5 或 SEQ ID NO: 23、24 或 25 之重鏈恆定區域（CH）胺基酸序列的重鏈（HC）。

【0016】 於一些實施方式中，該抗 TIM-3 抗體包含包括 SEQ ID NO: 12、35、45、55、65、75、85、95、105、115、125、135、145、155、165、175、185、195、205、215、225、或 235 之 L-CDR3 胺基酸序列的 L-CDR3。

【0017】 於一些實施方式中，該抗 TIM-3 抗體包含分別包含 SEQ ID NO: 10-12、33-35、43-45、53-55、63-65、73-75、83-85、93-95、103-105、113-115、123-125、133-135、143-145、153-155、163-165、173-175、183-185、193-195、203-205、213-215、223-225、或 233-235 之 L-CDR1-3 序列的 L-CDR1-3。

【0018】 於一些實施方式中，該抗 TIM-3 抗體具有在序列上與 SEQ ID NO: 4、29、39、49、59、69、79、89、99、109、119、129、139、149、159、169、179、189、199、209、219、或 229 之 VL 胺基酸序列至少 90%（例如至少 92%、至少 95%、至少 98%、或至少 99%）一致的輕鏈可變功能域（VL）。

【0019】 於一些實施方式中，該抗 TIM-3 抗體具有包含 SEQ ID NO: 4、29、39、49、59、69、79、89、99、109、119、129、139、149、159、169、179、189、199、209、219、或 229 之 VL 胺基酸序列的 VL。

【0020】 於一些實施方式中，該抗 TIM-3 抗體具有包含 SEQ ID NO: 4、29、39、49、59、69、79、89、99、109、119、129、139、149、159、169、179、189、199、209、219、或 229 之 VL 胺基酸序列和 SEQ ID NO: 6 之輕鏈恆定區域胺基酸序列的輕鏈（LC）。

【0021】 於一些實施方式中，該抗 TIM-3 抗體包含以上重鏈序列之任一者和以上輕鏈序列之任一者。

【0022】 於一些實施方式中，該抗 TIM-3 抗體包含分別包含 SEQ ID NO: 9 和 12、32 和 35、42 和 45、52 和 55、62 和 65、72 和 75、82 和 85、92 和 95、102 和 105、112 和 115、122 和 125、132 和 135、142 和 145、152 和 155、162 和 165、172 和 175、182 和 185、192 和 195、202 和 205、212 和 215、222 和 225、及 232 和 235 之 H-CDR3 和 L-CDR3 胺基酸序列的 H-CDR3

和 L-CDR3。

【0023】 於一些實施方式中，該抗 TIM-3 抗體包含分別包含 SEQ ID NO: 7-12、30-35、40-45、50-55、60-65、70-75、80-85、90-95、100-105、110-115、120-125、130-135、140-145、150-155、160-165、170-175、180-185、190-195、200-205、210-215、220-225、或 230-235 之 H-CDR1-3 和 L-CDR1-3 序列的 H-CDR1-3 和 L-CDR1-3。

【0024】 於一些實施方式中，該抗 TIM-3 抗體具有在序列上與 SEQ ID NO: 3、15、28、38、48、58、68、78、88、98、108、118、128、138、148、158、168、178、188、198、208、218、或 228 之胺基酸序列至少 90%（例如至少 92%、至少 95%、至少 98%、或至少 99%）一致的 VH、和在序列上與 SEQ ID NO: 4、29、39、49、59、69、79、89、99、109、119、129、139、149、159、169、179、189、199、209、219、或 229 之胺基酸序列至少 90%（例如至少 92%、至少 95%、至少 98%、或至少 99%）一致的 VL。

【0025】 於一些實施方式中，該抗 TIM-3 抗體具有包含 SEQ ID NO: 3、15、28、38、48、58、68、78、88、98、108、118、128、138、148、158、168、178、188、198、208、218、或 228 之胺基酸序列的 VH、和包含 SEQ ID NO: 4、29、39、49、59、69、79、89、99、109、119、129、139、149、159、169、179、189、199、209、219、或 229 之胺基酸序列的 VL。

【0026】 於一些實施方式中，該抗 TIM-3 抗體具有包含 SEQ ID NO: 4、29、39、49、59、69、79、89、99、109、119、129、139、149、159、169、179、189、199、209、219、或 229 之胺基酸序列和 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 LC；和包含(i) SEQ ID NO: 3、28、38、48、58、68、78、88、98、108、

118、128、138、148、158、168、178、188、198、208、218、或 228 之胺基酸序列和 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列、或(ii) SEQ ID NO: 15、28、38、48、58、68、78、88、98、108、118、128、138、148、158、168、178、188、198、208、218、或 228 之胺基酸序列和 SEQ ID NO: 23、24 或 25 之胺基酸序列的 HC。

【0027】 於一些實施方式中，本發明之抗 TIM-3 抗體或抗原結合部分包含以下者之 H-CDR1-3 和 L-CDR1-3 胺基酸序列：

- a) SEQ ID NO: 7-12，分別地；
- b) SEQ ID NO: 30-35，分別地；
- c) SEQ ID NO: 40-45，分別地；
- d) SEQ ID NO: 50-55，分別地；
- e) SEQ ID NO: 60-65，分別地；
- f) SEQ ID NO: 70-75，分別地；
- g) SEQ ID NO: 80-85，分別地；
- h) SEQ ID NO: 90-95，分別地；
- i) SEQ ID NO: 100-105，分別地；
- j) SEQ ID NO: 110-115，分別地；
- k) SEQ ID NO: 120-125，分別地；
- l) SEQ ID NO: 130-135，分別地；
- m) SEQ ID NO: 140-145，分別地；
- n) SEQ ID NO: 150-155，分別地；
- o) SEQ ID NO: 160-165，分別地；

- p) SEQ ID NO: 170-175，分別地；
- q) SEQ ID NO: 180-185，分別地；
- r) SEQ ID NO: 190-195，分別地；
- s) SEQ ID NO: 200-205，分別地；
- t) SEQ ID NO: 210-215，分別地；
- u) SEQ ID NO: 220-225，分別地；或
- v) SEQ ID NO: 230-235，分別地。

【0028】 於一些實施方式中，本發明之抗 TIM-3 抗體或抗原結合部分與其重鏈和輕鏈可變功能域包含以下胺基酸序列的抗體競爭對人類 TIM-3 之結合或與其重鏈和輕鏈可變功能域包含以下胺基酸序列的抗體結合至人類 TIM-3 之相同表位：

- a) SEQ ID NO: 3 和 4，分別地；
- b) SEQ ID NO: 15 和 4，分別地；
- c) SEQ ID NO: 28 和 29，分別地；
- d) SEQ ID NO: 38 和 39，分別地；
- e) SEQ ID NO: 48 和 49，分別地；
- f) SEQ ID NO: 58 和 59，分別地；
- g) SEQ ID NO: 68 和 69，分別地；
- h) SEQ ID NO: 78 和 79，分別地；
- i) SEQ ID NO: 88 和 89，分別地；
- j) SEQ ID NO: 98 和 99，分別地；
- k) SEQ ID NO: 108 和 109，分別地；

- l) SEQ ID NO: 118 和 119，分別地；
- m) SEQ ID NO: 128 和 129，分別地；
- n) SEQ ID NO: 138 和 139，分別地；
- o) SEQ ID NO: 148 和 149，分別地；
- p) SEQ ID NO: 158 和 159，分別地；
- q) SEQ ID NO: 168 和 169，分別地；
- r) SEQ ID NO: 178 和 179，分別地；
- s) SEQ ID NO: 188 和 189，分別地；
- t) SEQ ID NO: 198 和 199，分別地；
- u) SEQ ID NO: 208 和 209，分別地；
- v) SEQ ID NO: 218 和 219，分別地；或
- w) SEQ ID NO: 228 和 229，分別地。

【0029】 於一些實施方式中，本發明之抗 TIM-3 抗體或抗原結合部分包含具有與以下胺基酸序列至少 90%一致的胺基酸序列的重鏈可變功能域和輕鏈可變功能域：

- a) SEQ ID NO: 3 和 4，分別地；
- b) SEQ ID NO: 15 和 4，分別地；
- c) SEQ ID NO: 28 和 29，分別地；
- d) SEQ ID NO: 38 和 39，分別地；
- e) SEQ ID NO: 48 和 49，分別地；
- f) SEQ ID NO: 58 和 59，分別地；
- g) SEQ ID NO: 68 和 69，分別地；

- h) SEQ ID NO: 78 和 79，分別地；
- i) SEQ ID NO: 88 和 89，分別地；
- j) SEQ ID NO: 98 和 99，分別地；
- k) SEQ ID NO: 108 和 109，分別地；
- l) SEQ ID NO: 118 和 119，分別地；
- m) SEQ ID NO: 128 和 129，分別地；
- n) SEQ ID NO: 138 和 139，分別地；
- o) SEQ ID NO: 148 和 149，分別地；
- p) SEQ ID NO: 158 和 159，分別地；
- q) SEQ ID NO: 168 和 169，分別地；
- r) SEQ ID NO: 178 和 179，分別地；
- s) SEQ ID NO: 188 和 189，分別地；
- t) SEQ ID NO: 198 和 199，分別地；
- u) SEQ ID NO: 208 和 209，分別地；
- v) SEQ ID NO: 218 和 219，分別地；或
- w) SEQ ID NO: 228 和 229，分別地。

【0030】 於一些實施方式中，本發明之抗 TIM-3 抗體或抗原結合部分包含其可變功能域具有以下胺基酸序列的重鏈和輕鏈：

- a) SEQ ID NO: 3 和 4，分別地；
- b) SEQ ID NO: 15 和 4，分別地；
- c) SEQ ID NO: 28 和 29，分別地；
- d) SEQ ID NO: 38 和 39，分別地；

- e) SEQ ID NO: 48 和 49，分別地；
- f) SEQ ID NO: 58 和 59，分別地；
- g) SEQ ID NO: 68 和 69，分別地；
- h) SEQ ID NO: 78 和 79，分別地；
- i) SEQ ID NO: 88 和 89，分別地；
- j) SEQ ID NO: 98 和 99，分別地；
- k) SEQ ID NO: 108 和 109，分別地；
- l) SEQ ID NO: 118 和 119，分別地；
- m) SEQ ID NO: 128 和 129，分別地；
- n) SEQ ID NO: 138 和 139，分別地；
- o) SEQ ID NO: 148 和 149，分別地；
- p) SEQ ID NO: 158 和 159，分別地；
- q) SEQ ID NO: 168 和 169，分別地；
- r) SEQ ID NO: 178 和 179，分別地；
- s) SEQ ID NO: 188 和 189，分別地；
- t) SEQ ID NO: 198 和 199，分別地；
- u) SEQ ID NO: 208 和 209，分別地；
- v) SEQ ID NO: 218 和 219，分別地；或
- w) SEQ ID NO: 228 和 229，分別地。

【0031】 於一些實施方式中，本發明之抗 TIM-3 抗體包含：

- a)包含 SEQ ID NO: 3 和 5 之胺基酸序列的重鏈（HC）和包含 SEQ ID NO: 4 和 6 之胺基酸序列的輕鏈（LC）；

- b)包含 SEQ ID NO: 28 和 5 之胺基酸序列的 HC 和包含 SEQ ID NO: 29 和 6 之胺基酸序列的 LC；
- c)包含 SEQ ID NO: 38 和 5 之胺基酸序列的 HC 和包含 SEQ ID NO: 39 和 6 之胺基酸序列的 LC；
- d)包含 SEQ ID NO: 48 和 5 之胺基酸序列的 HC 和包含 SEQ ID NO: 49 和 6 之胺基酸序列的 LC；
- e)包含 SEQ ID NO: 58 和 5 之胺基酸序列的 HC 和包含 SEQ ID NO: 59 和 6 之胺基酸序列的 LC；
- f)包含 SEQ ID NO: 68 和 5 之胺基酸序列的 HC 和包含 SEQ ID NO: 69 和 6 之胺基酸序列的 LC；
- g)包含 SEQ ID NO: 78 和 5 之胺基酸序列的 HC 和包含 SEQ ID NO: 79 和 6 之胺基酸序列的 LC；
- h)包含 SEQ ID NO: 88 和 5 之胺基酸序列的 HC 和包含 SEQ ID NO: 89 和 6 之胺基酸序列的 LC；
- i)包含 SEQ ID NO: 98 和 5 之胺基酸序列的 HC 和包含 SEQ ID NO: 99 和 6 之胺基酸序列的 LC；
- j)包含 SEQ ID NO: 108 和 5 之胺基酸序列的 HC 和包含 SEQ ID NO: 109 和 6 之胺基酸序列的 LC；
- k)包含 SEQ ID NO: 118 和 5 之胺基酸序列的 HC 和包含 SEQ ID NO: 119 和 6 之胺基酸序列的 LC；
- l)包含 SEQ ID NO: 128 和 5 之胺基酸序列的 HC 和包含 SEQ ID NO: 129 和 6 之胺基酸序列的 LC；

- m)包含 SEQ ID NO: 138 和 5 之胺基酸序列的 HC 和包含 SEQ ID NO: 139 和 6 之胺基酸序列的 LC；
- n)包含 SEQ ID NO: 148 和 5 之胺基酸序列的 HC 和包含 SEQ ID NO: 149 和 6 之胺基酸序列的 LC；
- o)包含 SEQ ID NO: 158 和 5 之胺基酸序列的 HC 和包含 SEQ ID NO: 159 和 6 之胺基酸序列的 LC；
- p)包含 SEQ ID NO: 168 和 5 之胺基酸序列的 HC 和包含 SEQ ID NO: 169 和 6 之胺基酸序列的 LC；
- q)包含 SEQ ID NO: 178 和 5 之胺基酸序列的 HC 和包含 SEQ ID NO: 179 和 6 之胺基酸序列的 LC；
- r)包含 SEQ ID NO: 188 和 5 之胺基酸序列的 HC 和包含 SEQ ID NO: 189 和 6 之胺基酸序列的 LC；
- s)包含 SEQ ID NO: 198 和 5 之胺基酸序列的 HC 和包含 SEQ ID NO: 199 和 6 之胺基酸序列的 LC；
- t)包含 SEQ ID NO: 208 和 5 之胺基酸序列的 HC 和包含 SEQ ID NO: 209 和 6 之胺基酸序列的 LC；
- u)包含 SEQ ID NO: 218 和 5 之胺基酸序列的 HC 和包含 SEQ ID NO: 219 和 6 之胺基酸序列的 LC；或
- v)包含 SEQ ID NO: 228 和 5 之胺基酸序列的 HC 和包含 SEQ ID NO: 229 和 6 之胺基酸序列的 LC。

【0032】 於一些實施方式中，本發明之抗 TIM-3 抗體包含：

- a)包含 SEQ ID NO: 15 和 23 之胺基酸序列的 HC 和包含 SEQ ID NO: 4 和 6 之

胺基酸序列的 LC ；

b)包含 SEQ ID NO: 28 和 23 之胺基酸序列的 HC 和包含 SEQ ID NO: 29 和 6 之胺基酸序列的 LC ；

c)包含 SEQ ID NO: 38 和 23 之胺基酸序列的 HC 和包含 SEQ ID NO: 39 和 6 之胺基酸序列的 LC ；

d)包含 SEQ ID NO: 48 和 23 之胺基酸序列的 HC 和包含 SEQ ID NO: 49 和 6 之胺基酸序列的 LC ；

e)包含 SEQ ID NO: 58 和 23 之胺基酸序列的 HC 和包含 SEQ ID NO: 59 和 6 之胺基酸序列的 LC ；

f)包含 SEQ ID NO: 68 和 23 之胺基酸序列的 HC 和包含 SEQ ID NO: 69 和 6 之胺基酸序列的 LC ；

g)包含 SEQ ID NO: 78 和 23 之胺基酸序列的 HC 和包含 SEQ ID NO: 79 和 6 之胺基酸序列的 LC ；

h)包含 SEQ ID NO: 88 和 23 之胺基酸序列的 HC 和包含 SEQ ID NO: 89 和 6 之胺基酸序列的 LC ；

i)包含 SEQ ID NO: 98 和 23 之胺基酸序列的 HC 和包含 SEQ ID NO: 99 和 6 之胺基酸序列的 LC ；

j)包含 SEQ ID NO: 108 和 23 之胺基酸序列的 HC 和包含 SEQ ID NO: 109 和 6 之胺基酸序列的 LC ；

k)包含 SEQ ID NO: 118 和 23 之胺基酸序列的 HC 和包含 SEQ ID NO: 119 和 6 之胺基酸序列的 LC ；

l)包含 SEQ ID NO: 128 和 23 之胺基酸序列的 HC 和包含 SEQ ID NO: 129 和 6

之胺基酸序列的 LC ；

m)包含 SEQ ID NO: 138 和 23 之胺基酸序列的 HC 和包含 SEQ ID NO: 139 和 6 之胺基酸序列的 LC ；

n)包含 SEQ ID NO: 148 和 23 之胺基酸序列的 HC 和包含 SEQ ID NO: 149 和 6 之胺基酸序列的 LC ；

o)包含 SEQ ID NO: 158 和 23 之胺基酸序列的 HC 和包含 SEQ ID NO: 159 和 6 之胺基酸序列的 LC ；

p)包含 SEQ ID NO: 168 和 23 之胺基酸序列的 HC 和包含 SEQ ID NO: 169 和 6 之胺基酸序列的 LC ；

q)包含 SEQ ID NO: 178 和 23 之胺基酸序列的 HC 和包含 SEQ ID NO: 179 和 6 之胺基酸序列的 LC ；

r)包含 SEQ ID NO: 188 和 23 之胺基酸序列的 HC 和包含 SEQ ID NO: 189 和 6 之胺基酸序列的 LC ；

s)包含 SEQ ID NO: 198 和 23 之胺基酸序列的 HC 和包含 SEQ ID NO: 199 和 6 之胺基酸序列的 LC ；

t)包含 SEQ ID NO: 208 和 23 之胺基酸序列的 HC 和包含 SEQ ID NO: 209 和 6 之胺基酸序列的 LC ；

u)包含 SEQ ID NO: 218 和 23 之胺基酸序列的 HC 和包含 SEQ ID NO: 219 和 6 之胺基酸序列的 LC ；或

v)包含 SEQ ID NO: 228 和 23 之胺基酸序列的 HC 和包含 SEQ ID NO: 229 和 6 之胺基酸序列的 LC 。

【0033】 於一些實施方式中，本發明之抗 TIM-3 抗體包含：

- a)包含 SEQ ID NO: 15 和 24 之胺基酸序列的 HC 和包含 SEQ ID NO: 4 和 6 之胺基酸序列的 LC；
- b)包含 SEQ ID NO: 28 和 24 之胺基酸序列的 HC 和包含 SEQ ID NO: 29 和 6 之胺基酸序列的 LC；
- c)包含 SEQ ID NO: 38 和 24 之胺基酸序列的 HC 和包含 SEQ ID NO: 39 和 6 之胺基酸序列的 LC；
- d)包含 SEQ ID NO: 48 和 24 之胺基酸序列的 HC 和包含 SEQ ID NO: 49 和 6 之胺基酸序列的 LC；
- e)包含 SEQ ID NO: 58 和 24 之胺基酸序列的 HC 和包含 SEQ ID NO: 59 和 6 之胺基酸序列的 LC；
- f)包含 SEQ ID NO: 68 和 24 之胺基酸序列的 HC 和包含 SEQ ID NO: 69 和 6 之胺基酸序列的 LC；
- g)包含 SEQ ID NO: 78 和 24 之胺基酸序列的 HC 和包含 SEQ ID NO: 79 和 6 之胺基酸序列的 LC；
- h)包含 SEQ ID NO: 88 和 24 之胺基酸序列的 HC 和包含 SEQ ID NO: 89 和 6 之胺基酸序列的 LC；
- i)包含 SEQ ID NO: 98 和 24 之胺基酸序列的 HC 和包含 SEQ ID NO: 99 和 6 之胺基酸序列的 LC；
- j)包含 SEQ ID NO: 108 和 24 之胺基酸序列的 HC 和包含 SEQ ID NO: 109 和 6 之胺基酸序列的 LC；
- k)包含 SEQ ID NO: 118 和 24 之胺基酸序列的 HC 和包含 SEQ ID NO: 119 和 6 之胺基酸序列的 LC；

- l)包含 SEQ ID NO: 128 和 24 之胺基酸序列的 HC 和包含 SEQ ID NO: 129 和 6 之胺基酸序列的 LC；
- m)包含 SEQ ID NO: 138 和 24 之胺基酸序列的 HC 和包含 SEQ ID NO: 139 和 6 之胺基酸序列的 LC；
- n)包含 SEQ ID NO: 148 和 24 之胺基酸序列的 HC 和包含 SEQ ID NO: 149 和 6 之胺基酸序列的 LC；
- o)包含 SEQ ID NO: 158 和 24 之胺基酸序列的 HC 和包含 SEQ ID NO: 159 和 6 之胺基酸序列的 LC；
- p)包含 SEQ ID NO: 168 和 24 之胺基酸序列的 HC 和包含 SEQ ID NO: 169 和 6 之胺基酸序列的 LC；
- q)包含 SEQ ID NO: 178 和 24 之胺基酸序列的 HC 和包含 SEQ ID NO: 179 和 6 之胺基酸序列的 LC；
- r)包含 SEQ ID NO: 188 和 24 之胺基酸序列的 HC 和包含 SEQ ID NO: 189 和 6 之胺基酸序列的 LC；
- s)包含 SEQ ID NO: 198 和 24 之胺基酸序列的 HC 和包含 SEQ ID NO: 199 和 6 之胺基酸序列的 LC；
- t)包含 SEQ ID NO: 208 和 24 之胺基酸序列的 HC 和包含 SEQ ID NO: 209 和 6 之胺基酸序列的 LC；
- u)包含 SEQ ID NO: 218 和 24 之胺基酸序列的 HC 和包含 SEQ ID NO: 219 和 6 之胺基酸序列的 LC；或
- v)包含 SEQ ID NO: 228 和 24 之胺基酸序列的 HC 和包含 SEQ ID NO: 229 和 6 之胺基酸序列的 LC。

【0034】 於一些實施方式中，本發明之抗 TIM-3 抗體包含：

- a)包含 SEQ ID NO: 15 和 25 之胺基酸序列的 HC 和包含 SEQ ID NO: 4 和 6 之胺基酸序列的 LC；
- b)包含 SEQ ID NO: 28 和 25 之胺基酸序列的 HC 和包含 SEQ ID NO: 29 和 6 之胺基酸序列的 LC；
- c)包含 SEQ ID NO: 38 和 25 之胺基酸序列的 HC 和包含 SEQ ID NO: 39 和 6 之胺基酸序列的 LC；
- d)包含 SEQ ID NO: 48 和 25 之胺基酸序列的 HC 和包含 SEQ ID NO: 49 和 6 之胺基酸序列的 LC；
- e)包含 SEQ ID NO: 58 和 25 之胺基酸序列的 HC 和包含 SEQ ID NO: 59 和 6 之胺基酸序列的 LC；
- f)包含 SEQ ID NO: 68 和 25 之胺基酸序列的 HC 和包含 SEQ ID NO: 69 和 6 之胺基酸序列的 LC；
- g)包含 SEQ ID NO: 78 和 25 之胺基酸序列的 HC 和包含 SEQ ID NO: 79 和 6 之胺基酸序列的 LC；
- h)包含 SEQ ID NO: 88 和 25 之胺基酸序列的 HC 和包含 SEQ ID NO: 89 和 6 之胺基酸序列的 LC；
- i)包含 SEQ ID NO: 98 和 25 之胺基酸序列的 HC 和包含 SEQ ID NO: 99 和 6 之胺基酸序列的 LC；
- j)包含 SEQ ID NO: 108 和 25 之胺基酸序列的 HC 和包含 SEQ ID NO: 109 和 6 之胺基酸序列的 LC；
- k)包含 SEQ ID NO: 118 和 25 之胺基酸序列的 HC 和包含 SEQ ID NO: 119 和

6 之胺基酸序列的 LC ；

l)包含 SEQ ID NO: 128 和 25 之胺基酸序列的 HC 和包含 SEQ ID NO: 129 和 6 之胺基酸序列的 LC ；

m)包含 SEQ ID NO: 138 和 25 之胺基酸序列的 HC 和包含 SEQ ID NO: 139 和 6 之胺基酸序列的 LC ；

n)包含 SEQ ID NO: 148 和 25 之胺基酸序列的 HC 和包含 SEQ ID NO: 149 和 6 之胺基酸序列的 LC ；

o)包含 SEQ ID NO: 158 和 25 之胺基酸序列的 HC 和包含 SEQ ID NO: 159 和 6 之胺基酸序列的 LC ；

p)包含 SEQ ID NO: 168 和 25 之胺基酸序列的 HC 和包含 SEQ ID NO: 169 和 6 之胺基酸序列的 LC ；

q)包含 SEQ ID NO: 178 和 25 之胺基酸序列的 HC 和包含 SEQ ID NO: 179 和 6 之胺基酸序列的 LC ；

r)包含 SEQ ID NO: 188 和 25 之胺基酸序列的 HC 和包含 SEQ ID NO: 189 和 6 之胺基酸序列的 LC ；

s)包含 SEQ ID NO: 198 和 25 之胺基酸序列的 HC 和包含 SEQ ID NO: 199 和 6 之胺基酸序列的 LC ；

t)包含 SEQ ID NO: 208 和 25 之胺基酸序列的 HC 和包含 SEQ ID NO: 209 和 6 之胺基酸序列的 LC ；

u)包含 SEQ ID NO: 218 和 25 之胺基酸序列的 HC 和包含 SEQ ID NO: 219 和 6 之胺基酸序列的 LC ；或

v)包含 SEQ ID NO: 228 和 25 之胺基酸序列的 HC 和包含 SEQ ID NO: 229 和

6 之胺基酸序列的 LC。

【0035】 於某些實施方式中，本發明提供抗 TIM-3 抗體或其抗原結合部分，其中該抗體包含分別包含 SEQ ID NO: 7-12 之胺基酸序列的 H-CDR1-3 和 L-CDR1-3。

【0036】 於某些實施方式中，本發明提供抗 TIM-3 抗體或其抗原結合部分，其中該抗體包含包括 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列的 VH 和包括 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的 VL。

【0037】 於特殊的實施方式中，本發明提供抗 TIM-3 抗體，其包含包括 SEQ ID NO: 15 和 25 之胺基酸序列的重鏈和包括 SEQ ID NO: 4 和 6 之胺基酸序列的輕鏈。

【0038】 本發明亦提供抗 TIM-3 抗體或其抗原結合部分，其與包含 SEQ ID NO: 236 之胺基酸殘基 F61 和 I117 的 TIM-3 之表位結合（例如抗體 15086.15086、15086.16837、15086.17145、15086.17144、20293、或 20131）。於一些實施方式中，該表位進一步包含胺基酸殘基 R69（例如抗體 15086.15086、15086.16837、15086.17145、15086.17144、或 20293）。於其他實施方式中，該表位進一步包含 P50、E62、M118、和 D120（例如抗體 15086.15086、15086.16837、15086.17145、15086.17144、或 20131）且可另外包含胺基酸殘基 R69、V60、和 G64（例如抗體 15086.15086、15086.16837、15086.17145、或 15086.17144）。

【0039】 於特殊的實施方式中，該抗體或部分與包含 SEQ ID NO: 236 之胺基酸殘基 P50、V60、F61、E62、G64、R69、I117、M118、和 D120 的 TIM-3 之表位結合（例如抗體 15086.15086、15086.16837、15086.17145、或

15086.17144)、與包含 SEQ ID NO: 236 之胺基酸殘基 F61、R69、和 I117 的 TIM-3 之表位結合(例如抗體 20293)、或與包含 SEQ ID NO: 236 之胺基酸殘基 P50、F61、E62、I117、M118、和 D120 的 TIM-3 之表位結合(例如抗體 20131)。

【0040】 本發明亦提供單株抗體或其抗原結合部分，其與包含 SEQ ID NO: 236 之胺基酸殘基 62-67 的 TIM-3 之表位結合(例如抗體 15086.15086、15086.16837、15086.17145、15086.17144、或 20293)。此外，本發明提供單株抗體或其抗原結合部分，其與包含 SEQ ID NO: 236 之胺基酸殘基 114-117 的 TIM-3 之表位結合(例如抗體 20131)。

【0041】 於一些實施方式中，該抗 TIM-3 抗體係 IgG 抗體，例如人類 IgG 抗體。於某些實施方式中，該抗體在 Fc 區域中包含至少一個突變。於特殊的實施方式中，該抗體包含在重鏈胺基酸位置 228、233、234 和 235(根據 IMGT 編號格式編號)之一或多者中的突變。例如，位於位置 234 和 235 的胺基酸殘基之一或二者可被突變成 Ala、及/或位於位置 228 的胺基酸殘基可被突變成 Pro。

【0042】 於一些實施方式中，本發明之抗 TIM-3 抗體或抗原結合部分具有以下特性之至少一者：

- a)以 23 nM 或更低的 K_D 與人類 TIM-3 結合，如由表面電漿子共振測量的；
- b)以 22 nM 或更低的 K_D 與食蟹獼猴 TIM-3 結合，如由表面電漿子共振測量的；
- c)以 1.2 nM 或更低的 EC_{50} 與人類 TIM-3 結合，如由 ELISA 測量的；
- d)以 46 nM 或更低的 EC_{50} 與食蟹獼猴 TIM-3 結合，如由 ELISA 測量的；

- e)於單向混合淋巴球反應分析中增加 IFN- γ 分泌；
- f)於雙向混合淋巴球反應分析中增加 IFN- γ 分泌；
- g)於單向混合淋巴球反應分析中增加 TNF- α 分泌；
- h)增加來自樹突細胞的 TNF- α 分泌；和
- i)抑制 TIM-3 與磷脂絲胺酸的交互作用。

如此抗體之實例包括（不限於）抗體 15086.15086（具有至少特性 a、c、d、e、g、和 h）；抗體 15086.17145（具有至少特性 a、c、d、e、g、h、和 i）、抗體 15086.16837 或 15086.17144（具有至少特性 a、c、和 d）、抗體 20293 或 20131（具有至少特性 a、b、c、d、e、f、和 h）、抗體 20362（具有至少特性 c、e、f、和 h）、和抗體 19324、19416、19568、20185、20300、或 20621（具有至少特性 c、d、e、f、和 h）。於一些實施方式中，本發明之抗 TIM-3 抗體或抗原結合部分具有該等特性之所有者。於一些實施方式中，該抗 TIM-3 抗體或抗原結合部分具有至少特性 a、c、d、e、g、和 h。於一些實施方式中，該抗 TIM-3 抗體或抗原結合部分具有至少特性 a、c、d、e、g、h、和 i。於一些實施方式中，該抗 TIM-3 抗體或抗原結合部分具有至少特性 a、c、和 d。於一些實施方式中，該抗 TIM-3 抗體或抗原結合部分具有至少特性 a、b、c、d、e、f、和 h。於一些實施方式中，該抗 TIM-3 抗體或抗原結合部分具有至少特性 c、e、f、和 h。於一些實施方式中，該抗 TIM-3 抗體或抗原結合部分具有至少特性 c、d、e、f、和 h。

【0043】 於一些實施方式中，本發明之抗 TIM-3 抗體或抗原結合部分增加 NK 細胞之活性。於一些實施方式中，此活性可介導 ADCC。

【0044】 於一些實施方式中，本發明之抗 TIM-3 抗體或抗原結合部分

不與 ABTIM3（來自 PCT 公開案 WO 2015/117002）及/或 mAb15（來自 PCT 公開案 WO 2016/111947）競爭對 TIM-3 之結合。於一些實施方式中，本發明之抗 TIM-3 抗體或抗原結合部分不與 ABTIM3 及/或 mAb15 結合至相同表位；例如，本發明之抗體或部分結合至一或多個在 TIM-3 上不被 ABTIM3 及/或 mAb15 結合的殘基。

【0045】 於其他方面，本發明提供包含以下者的醫藥組成物：至少一種如本文中描述的抗 TIM-3 抗體或其抗原結合部分和醫藥上可接受的賦形劑、視需要地加上另外的治療劑，諸如化學治療劑、抗贅生物劑、抗血管形成劑、酪胺酸激酶抑制劑、或 TIM-3 途徑抑制劑。

【0046】 本發明進一步提供經分離的核酸分子，其包含編碼如本文中描述的抗 TIM-3 抗體或抗原結合部分之重鏈或其抗原結合部分的核苷酸序列、編碼如本文中描述的抗 TIM-3 抗體或抗原結合部分之輕鏈或其抗原結合部分的核苷酸序列、或兩者。

【0047】 本發明亦提供載體，其包含如此經分離的核酸分子，其中該載體視需要地進一步包含表現控制序列。

【0048】 本發明亦提供宿主細胞，其包含編碼如本文中描述的抗 TIM-3 抗體之重鏈或其抗原結合部分的核苷酸序列、編碼如本文中描述的抗 TIM-3 抗體之輕鏈或其抗原結合部分的核苷酸序列、或兩者。

【0049】 本發明亦提供用於製造如本文中描述的抗 TIM-3 抗體或其抗原結合部分的方法，其包含提供包含編碼如本文中描述的抗 TIM-3 抗體或抗原結合部分之重鏈或其抗原結合部分的核苷酸序列和編碼如本文中描述的抗 TIM-3 抗體或抗原結合部分之輕鏈或其抗原結合部分的核苷酸序列

的宿主細胞、在適用於該抗體或部分之表現的條件下培養該宿主細胞、和分離所得的抗體或部分。

【0050】 本發明亦提供多重專一性（例如雙專一性）結合分子，其具有本文中描述的抗 TIM-3 抗體之抗原結合部分和另一個不同的抗體之（諸如另一個抗 TIM-3 抗體（例如另一個本文中描述的抗 TIM-3 抗體）或靶向不同蛋白質（諸如另一個免疫查核點蛋白、癌症抗原、或另一個其等之活性介導疾病狀況（諸如癌症）的細胞表面分子）的抗體之）抗原結合部分。

【0051】 本發明亦提供用於在患者（例如人類患者）中增強免疫力的方法，其包含將如本文中描述的抗 TIM-3 抗體或其抗原結合部分或多重專一性（例如雙專一性）結合分子投予至該患者。

【0052】 本發明進一步提供用於在患者（例如人類患者）中治療癌症的方法，其包含將如本文中描述的抗 TIM-3 抗體或其抗原結合部分或多重專一性（例如雙專一性）結合分子投予至該患者。於一些實施方式中，該癌症係源於選自由皮膚、肺臟、腸、卵巢、腦、前列腺、腎臟、軟組織、造血系統、頭和頸、肝臟、膀胱、乳房、胃、子宮和胰臟所組成之群組的組織中。於一些實施方式中，該患者具有白血病（例如急性骨髓性白血病）、霍奇金氏淋巴瘤、或非霍奇金氏淋巴瘤。於一些實施方式中，該患者具有固態腫瘤（例如晚期或轉移性固態腫瘤）。於一些實施方式中，該患者具有黑色素瘤、非小細胞肺癌、結腸直腸癌、或腎細胞癌。於某些實施方式中，該方法進一步包含投予化學治療劑、抗贅生物劑、抗血管形成劑、酪胺酸激酶抑制劑、及/或 TIM-3 途徑抑制劑。

【0053】 本發明進一步提供如本文中描述的抗 TIM-3 抗體或抗原結

合部分或多重專一性（例如雙專一性）結合分子，其係用於以上提及的治療；該等抗體、抗原結合部分、或多重專一性結合分子作為用於以上提及的治療之醫藥品的用途；和該等抗體、抗原結合部分、或多重專一性結合分子用於製備用於以上提及的治療（即治療需要其的人類患者增強該患者之免疫系統、和治療患有癌症（諸如以上提及的癌症之一）的人類患者）之醫藥品的用途。本發明亦提供包含本文中描述的抗 TIM-3 抗體或抗原結合部分或多重專一性（例如雙專一性）結合分子的製品、以及用於製造該等製品的方法。

【圖式簡單說明】

【0054】 圖 1 顯示抗體 15086.15086、15086.16837、15086.17145、和 15086.17144 於單向混合淋巴球反應（MLR）分析中對於 IFN- γ 製造的劑量反應曲線。

【0055】 圖 2 顯示抗體 15086.15086、15086.16837、15086.17145、和 15086.17144 於單向 MLR 分析中對於 TNF- α 製造的劑量反應曲線。

【0056】 圖 3 顯示抗體 15086.15086、15086.16837、15086.17145、和 15086.17144 對經純化樹突細胞次組之功效，其係使用 Meso Scale 電致化學發光細胞介素分析以 TNF- α 水平測量。

【0057】 圖 4 顯示在存在本發明之抗 TIM-3 抗體以及陽性對照組抗 TIM-3 抗體和兩種陰性對照組抗體下 TIM-3-Fc 與磷脂絲胺酸(PtdS)陽性(凋亡性)細胞的結合。A：本發明之抗 TIM-3 抗體[15086.17145]；B：陰性對照組非封阻性抗 TIM-3 抗體[15338.15338]；C：參考抗 TIM-3 抗體[18571.18571]；

D:陰性對照組抗 PD-1 抗體吉舒達®(Keytruda®)(派姆單抗(pembrolizumab))。

【0058】 圖 5 顯示九種抗 TIM-3 抗體於單向 MLR 分析中對於 IFN- γ 製造的劑量反應曲線。

【0059】 圖 6 顯示十種抗 TIM-3 抗體於雙向 MLR 分析中對於 IFN- γ 製造的劑量反應曲線。抗體 15086.17145 係以「15086」顯示。

【0060】 圖 7 顯示九種抗 TIM-3 抗體在來自兩個個別的供體之衍生自單核球的樹突細胞中對於 TNF- α 製造的劑量反應曲線。

【0061】 圖 8 顯示由一組十八種抗 TIM-3 抗體之結合競爭分析鑑認的表位群組(表位倉(epitope bin))之概觀。以黑線連接的以圓圈圈起之抗體指示雙向交叉封阻活性。以正方形框起之抗體指示單向封阻(僅當該抗體係在溶液中測試時)。虛線指示單向封阻(僅當抗體被固定時)。抗體係根據與其他抗 TIM-3 抗體的競爭模式分組。抗體 15086.17145 係以「15086」顯示。

【0062】 圖 9 顯示抗體表位在人類 TIM-3 IgV 功能域(PDB 5F71)之結構上的位置。人類 TIM-3 IgV 功能域之草圖係以三個不同的方向顯示且磷脂絲胺酸結合位置之位置被指出。對於各個抗體,被定位的表位之位置係在 TIM-3 空間填充模型上以暗色表示。Fab 片段 15086 係以「15086」顯示且 Fab 片段 20293 係以「20293」顯示。

【發明詳述】

【0063】 本發明提供新穎的抗人類 TIM-3 抗體,其可用於在人類患者(諸如癌症患者)中增強免疫系統。除非另加申明,用於本文中,「TIM-3」

係論及人類 TIM-3。人類 TIM-3 多肽序列可以 Uniprot 登錄號 Q8TDQ0 (HAVR2_人類)獲得，於本文中以 SEQ ID NO: 236 顯示。

【0064】 用於本文中，術語「抗體」(Ab)或「免疫球蛋白」(Ig)係論及包含藉由二硫鍵彼此連接的兩個重(H)鏈(約 50-70 kDa)和兩個輕(L)鏈(約 25 kDa)的四聚體。各個重鏈係由重鏈可變功能域(VH)和重鏈恆定區域(CH)構成。各個輕鏈係由輕鏈可變功能域(VL)和輕鏈恆定區域(CL)構成。VH和VL功能域可被進一步細分成稱為「互補性決定區域」(CDR)之高度變異性區域，中間散佈著較保留的稱為「架構區域」(FR)之區域。各個VH和VL係由三個CDR(於本文中H-CDR稱呼來自重鏈的CDR；且於本文中L-CDR稱呼來自輕鏈的CDR)和四個FR構成，其等按以下順序從胺端向羧端排列：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。重鏈或輕鏈中胺基酸編號之指定可根據IMGT®定義(Lefranc等人，*Dev Comp Immunol* 27(1):55-77 (2003))；或Kabat, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*(美國國家衛生研究院，貝什斯達，MD (1987 和 1991))；Chothia 和 Lesk, *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987)；或Chothia 等人，*Nature* 342:878-883 (1989)之定義。

【0065】 術語「重組抗體」係論及一種抗體，其自包含編碼該抗體的核苷酸序列之細胞或細胞系表現，其中該(等)核苷酸序列不天然與該細胞聯結。

【0066】 術語「經分離的蛋白質」、「經分離的多肽」或「經分離的抗體」係論及蛋白質、多肽或抗體，其由於其衍生之根源或來源(1)不與於其天然狀態下伴隨其的天然聯結組份聯結，(2)不含來自相同物種的其他蛋白

質，(3)係由來自不同物種的細胞表現，及/或(4)不於自然中存在。因此，化學合成的或在與其所天然源自的細胞不同的細胞系統中合成的多肽會是自其天然聯結的組份「分離的」。蛋白質亦可藉由分離使用所屬技術領域中廣為人知的蛋白質純化技術而變得實質上不含天然聯結的組份。

【0067】 用於本文中，術語「生殖系列」係論及抗體基因和基因節段之核苷酸和胺基酸序列，當其等係透過生殖細胞從親代傳遞給後代時。生殖系列序列與成熟 B 細胞中編碼抗體的核苷酸序列（其已於 B 細胞成熟之過程期間被重組和超突變事件改變）有區別。「利用」特殊生殖系列序列的抗體具有與該生殖系列核苷酸序列排比或相較於與任何其他生殖系列核苷酸或胺基酸序列與其所指明的胺基酸序列更密切地排比的核苷酸或胺基酸序列。

【0068】 術語「親和力」係論及抗原與抗體間的吸引之度量。抗體對抗原之固有吸引力典型被表現成特定抗體-抗原交互作用之結合親和力平衡常數 (K_D)。當 K_D 係 $\leq 1 \text{ Mm}$ (較佳係 $\leq 100 \text{ Nm}$) 時，抗體被認為專一性地與抗原結合。 K_D 結合親和力常數可 (例如) 藉由表面電漿子共振 (BIAcore™) 或生物層干涉法 (Bio-Layer Interferometry) (例如使用來自 Bio-Rad 的 ProteOn™ XPR36 SPR 系統或 Octet™ 系統) 測量。

【0069】 術語「 k_{off} 」係論及特定抗體-抗原交互作用之解離速率常數。 k_{off} 解離速率常數可藉由生物層干涉法 (例如使用 Octet™ 系統) 測量。

【0070】 用於本文中，術語「表位」係論及與抗體或相關分子 (諸如雙專一性結合分子) 專一性結合的抗原之部分 (決定子)。表位決定子一般由諸如胺基酸或碳水化合物或糖側鏈之分子的化學活性表面基團組成且一

般具有特殊的三度空間結構特徵，以及特殊的電荷特徵。表位可為「線性」或「構型性」。在線性表位中，所有蛋白質（例如抗原）和交互作用分子（諸如抗體）間的交互作用之點係沿著該蛋白質之一級胺基酸序列線性發生。在構型性表位中，交互作用之點橫跨在蛋白質上於一級胺基酸序列方面彼此分開的胺基酸殘基發生。一旦抗原上所欲的表位被測定出，就有可能去使用所屬技術領域中廣為人知的技術來產生針對該表位的抗體。例如，針對線性表位的抗體可（例如）藉由使用具有該線性表位之胺基酸殘基的胜肽致免疫動物來產生。針對構型性表位的抗體可（例如）藉由使用含有該構型性表位之相關胺基酸殘基的迷你功能域致免疫動物來產生。針對特定表位的抗體亦可（例如）藉由使用所關注的目標分子或其相關部分（例如 TIM-3 之 ECD）致免疫動物、接著針對該表位的結合作篩選來產生。

【0071】 咸可藉由使用所屬技術領域中已知的方法（包括（不限於）競爭分析、表位分倉（epitope binning）、和丙胺酸掃描）測定抗體是否與本發明之抗 TIM-3 抗體結合相同表位或競爭結合。於一些實施方式中，測試抗體和本發明之抗 TIM-3 抗體與 TIM-3 上的至少一個共同殘基（例如至少二、三、四、五、六、七、八、或九個共同殘基）結合。於進一步的實施方式中，在 TIM-3 上的接觸殘基於測試抗體和本發明之抗 TIM-3 抗體間係全然一致。於一個實施方式中，咸允許本發明之抗 TIM-3 抗體在飽和條件下與 TIM-3 結合並接著測量測試抗體與 TIM-3 結合的能力。若該測試抗體和參考抗 TIM-3 抗體能夠同時與 TIM-3 結合，則該測試抗體和參考抗 TIM-3 抗體與不同表位結合。然而，若該測試抗體無法同時與 TIM-3 結合，則該測試抗體與相同的表位、重疊的表位、或極接近本發明之抗 TIM-3 抗體所

結合的表位之表位結合。此實驗可使用（例如）ELISA、RIA、BIAcore™、生物層干涉法或流動式細胞測量術執行。為測試抗 TIM-3 抗體是否與另一個抗 TIM-3 抗體交叉競爭，咸可以雙向使用以上描述的競爭方法（即測定已知抗體是否封阻測試抗體且反之亦然）。如此交叉競爭實驗可（例如）使用 IBIS MX96 SPR 儀器或 the Octet™ 系統執行。

【0072】 於某些例子中，改變一或多個 CDR 胺基酸殘基以改善對目標表位的結合親和力可能係所欲的。此以「親和力成熟」為人所知。種種親和力成熟方法係所屬技術領域中已知的（例如由 Burks 等人，*Proc Natl Acad Sci USA*, 94:412 - 417 (1997)描述的試管內掃描飽和突變誘發方法、和 Wu 等人，*Proc Natl Acad Sci USA* 95:6037 - 6042 (1998)之逐步試管內親和力成熟方法。

【0073】 用於本文中，術語抗體之「抗原結合部分」（或簡稱「抗體部分」）係論及抗體之一或多個部分或片段，其保留與抗原（例如人類 TIM-3、或其部分）專一性結合的能力。咸已顯示全長抗體之某些片段可執行該抗體之抗原結合功能。術語「抗原結合部分」內包含的結合片段之實例包括(i) Fab 片段：由 V_L 、 V_H 、 C_L 和 C_{H1} 功能域所組成的單價片段；(ii) $F(ab')_2$ 片段：包含二個 Fab 片段（其等藉由位於樞紐區域的二硫橋連接）的二價片段；(iii)由 V_H 和 C_{H1} 功能域所組成的 Fd 片段；(iv)由抗體之單一臂的 V_L 和 V_H 功能域所組成的 Fv 片段、(v) dAb 片段，其由 V_H 功能域組成；和(vi)能夠與抗原專一性結合之分離的互補性決定區域（CDR）。此外，雖然 Fv 片段之二個功能域（ V_L 和 V_H ）係由分開的基因編碼，其等可使用重組方法藉由合成性連接子連接在一起，該連接子使其等可以其中 V_L 和 V_H 功能域配

對以形成單價分子（以單鏈 Fv (scFv) 為人所知）的單一蛋白質鏈之形式製造。亦於本發明內者係包含 V_H 及/或 V_L 的抗原結合分子。於 V_H 之例子中，該分子亦可包含 CH1、樞紐、CH2、或 CH3 區域之一或多者。如此單鏈抗體亦意欲被術語抗體之「抗原結合部分」涵蓋。單鏈抗體之其他形式（諸如雙體 (diabody)）亦被涵蓋。雙體係二價雙專一性抗體，其中 V_H 和 V_L 功能域係在單一多肽鏈上表現，但使用過短而無法允許在相同鏈上的該二個功能域間之配對的连接子，藉此強迫該等功能域與另一個鏈之互補功能域配對並創造出二個抗原結合位置。

【0074】 抗體部分（諸如 Fab 和 $F(ab')_2$ 片段）可自完整抗體使用習用技術（諸如完整抗體之木瓜酵素或胃蛋白酶消化）製備。此外，抗體、抗體部分和免疫黏附分子可使用標準重組 DNA 技術（例如如本文中描述者）獲得。

【0075】 抗 TIM-3 抗體之類型（同型）和亞型可藉由任何所屬技術領域中已知的方法測定。一般而言，抗體之類型和亞型可使用對抗體之特定類型和亞型有專一性的抗體測定。如此抗體係商業上可購得的。類型和亞型可藉由 ELISA、西方墨漬以及其他技術測定。供選擇地，類型和亞型可藉由定序整個該等抗體之重鏈及/或輕鏈之恆定區域或其部分、比較其等之胺基酸序列與免疫球蛋白之種種類型和亞型之已知胺基酸序列、和確定該等抗體之類型和亞型來測定。

【0076】 當提及位於抗體序列之給定位置的特殊胺基酸殘基時，（例如）「35S」的指示係論及位置和殘基，即於此實例中指示絲胺酸殘基（S）係存在於該序列之位置 35。類似地，（例如）「13Q+35S」之指示係論及位於

各自位置的二個殘基。

【0077】 除非另加指出，本文之揭示內容中提及的所有抗體胺基酸殘基編號係該等按照 IMGT®編號格式者。

抗 TIM-3 抗體

【0078】 本發明提供針對 TIM-3 的抗體、和其抗原結合部分。於特殊的實施方式中，本文中揭示的抗體係自能夠產生具有人類個體遺傳型的抗體之基因轉殖大鼠產生的人類抗體。

【0079】 本發明之新穎抗 TIM-3 抗體的優點之一係其等可有力地活化樹突細胞（參見（例如）實施例 4）。雖然無意受限於任何特定理論，咸相信本發明之抗 TIM-3 抗體能夠透過樹突細胞之活化刺激 T 細胞（例如腫瘤 T 細胞專一性）。此外，本申請案首次展示同型 IgG1 或 IgG2 之抗 TIM-3 抗體具有高活性水平而同型 IgG4 或 IgG1-LALA 之抗體無功能或功能差（參見（例如）實施例 3 和 4）。無意受限於任何特定理論，發明人之數據建議可透過 Fc 受體交叉連結 TIM-3 的抗 TIM-3 抗體係免疫系統之特別有力的活化劑。例如，本發明之抗 TIM-3 IgG2 抗體可與在樹突細胞上找到的 Fc γ R2A 結合，且咸相信其會藉由交叉連結樹突細胞上的 TIM-3 分子來活化樹突細胞。

【0080】 本文中揭示的抗 TIM-3 抗體可以 5 位數編號（例如「20131」）或以 10 位數編號（例如「15086.16837」）來提及。具有相同首五位數的 10 位數編號係衍生自相同的親代抗體，如於抗體 15086.15086、15086.16837、15086.17145、15086.17144 之例子中。咸預期如此抗體（其等共有相同的六

個 CDR) 會具有相同的或實質上相同的目標結合特性。如基於本文中提供的蛋白質和 DNA 序列會很明顯的, 15086.16837、15086.17145、和 15086.17144 變體相較於親代 15086 抗體 (「15086.15086」) 僅僅具有一個在 VH 序列中的胺基酸差異, 即在位置 6 為 E 而非 Q, 而其等之 VL 胺基酸序列係一致的。以下者亦係明顯的: 此等變體差異主要在其等之抗體型式/亞型, 即:

15086.15086: IgG1

15086.16837: IgG1 LALA

15086.17145: IgG2

15086.17144: IgG4

【0081】 於一些實施方式中, 該抗 TIM-3 抗體係選自由以下者所組成之群組:

- a) 其 H-CDR1-3 分別包含 SEQ ID NO: 7-9 之胺基酸序列的抗體;
- b) 其重鏈可變功能域(VH)在序列上與 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列至少 90% 一致的抗體;
- c) 其 VH 包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列的抗體;
- d) 其重鏈(HC)包含 SEQ ID NO: 3 和 5 之胺基酸序列的抗體;
- e) 其 L-CDR1-3 分別包含 SEQ ID NO: 10-12 之胺基酸序列的抗體;
- f) 其輕鏈可變功能域(VL)在序列上與 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列至少 90% 一致的抗體;
- g) 其 VL 包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的抗體;
- h) 其輕鏈(LC)包含 SEQ ID NO: 4 和 6 之胺基酸序列的抗體;
- i) 其 H-CDR1-3 和 L-CDR1-3 分別包含 SEQ ID NO: 7-12 之胺基酸序列的抗體;

j)其 VH 在序列上與 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列至少 90%一致且其 VL 在序列上與 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列至少 90%一致的抗體；

k)其 VH 包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列且其 VL 包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的抗體；和

l)其 HC 包含 SEQ ID NO: 3 和 5 之胺基酸序列；且其 LC 包含 SEQ ID NO: 4 和 6 之胺基酸序列的抗體。

【0082】 於一些實施方式中，該抗 TIM-3 抗體係選自由以下者所組成之群組：

a)其 H-CDR1-3 分別包含 SEQ ID NO: 7-9 之胺基酸序列的抗體；

b)其重鏈可變功能域（VH）在序列上與 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列至少 90%一致的抗體；

c)其 VH 包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列的抗體；

d)其重鏈（HC）包含 SEQ ID NO: 15 和 25 之胺基酸序列的抗體；

e)其 L-CDR1-3 分別包含 SEQ ID NO: 10-12 之胺基酸序列的抗體；

f)其輕鏈可變功能域（VL）在序列上與 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列至少 90%一致的抗體；

g)其 VL 包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的抗體；

h)其輕鏈（LC）包含 SEQ ID NO: 4 和 6 之胺基酸序列的抗體；

i)其 H-CDR1-3 和 L-CDR1-3 分別包含 SEQ ID NO: 7-12 之胺基酸序列的抗體；

j)其 VH 在序列上與 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列至少 90%一致且其 VL 在序列上與 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列至少 90%一致的抗體；

k)其 VH 包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列且其 VL 包含 SEQ ID NO: 4 之胺

基酸序列的抗體；和

l)其 HC 包含 SEQ ID NO: 15 和 25 之胺基酸序列；且其 LC 包含 SEQ ID NO: 4 和 6 之胺基酸序列的抗體。

【0083】 於一些實施方式中，該抗 TIM-3 抗體係選自由以下者所組成之群組：

a)其 H-CDR1-3 分別包含 SEQ ID NO: 7-9 之胺基酸序列的抗體；

b)其重鏈可變功能域（VH）在序列上與 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列至少 90%一致的抗體；

c)其 VH 包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列的抗體；

d)其重鏈（HC）包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列和 SEQ ID NO: 23 或 24 之胺基酸序列的抗體；

e)其 L-CDR1-3 分別包含 SEQ ID NO: 10-12 之胺基酸序列的抗體；

f)其輕鏈可變功能域（VL）在序列上與 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列至少 90%一致的抗體；

g)其 VL 包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的抗體；

h)其輕鏈（LC）包含 SEQ ID NO: 4 和 6 之胺基酸序列的抗體；

i)其 H-CDR1-3 和 L-CDR1-3 分別包含 SEQ ID NO: 7-12 之胺基酸序列的抗體；

j)其 VH 在序列上與 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列至少 90%一致且其 VL 在序列上與 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列至少 90%一致的抗體；

k)其 VH 包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列且其 VL 包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的抗體；和

l)其 HC 包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列和 SEQ ID NO: 23 或 24 之胺基酸

序列；且其 LC 包含 SEQ ID NO: 4 和 6 之胺基酸序列的抗體。

【0084】 於一些實施方式中，該抗 TIM-3 抗體係選自由以下者所組成之群組：

- a)其 H-CDR1-3 分別包含 SEQ ID NO: 30-32 之胺基酸序列的抗體；
- b)其重鏈可變功能域（VH）在序列上與 SEQ ID NO: 28 之胺基酸序列至少 90%一致的抗體；
- c)其 VH 包含 SEQ ID NO: 28 之胺基酸序列的抗體；
- d)其重鏈（HC）包含 SEQ ID NO: 28 和 SEQ ID NO: 5、23、24、或 25 之胺基酸序列的抗體；
- e)其 L-CDR1-3 分別包含 SEQ ID NO: 33-35 之胺基酸序列的抗體；
- f)其輕鏈可變功能域（VL）在序列上與 SEQ ID NO: 29 之胺基酸序列至少 90%一致的抗體；
- g)其 VL 包含 SEQ ID NO: 29 之胺基酸序列的抗體；
- h)其輕鏈（LC）包含 SEQ ID NO: 29 和 6 之胺基酸序列抗體；
- i)其 H-CDR1-3 和 L-CDR1-3 分別包含 SEQ ID NO: 30-35 之胺基酸序列的抗體；
- j)其 VH 在序列上與 SEQ ID NO: 28 之胺基酸序列至少 90%一致且其 VL 在序列上與 SEQ ID NO: 29 之胺基酸序列至少 90%一致的抗體；
- k)其 VH 包含 SEQ ID NO: 28 之胺基酸序列且其 VL 包含 SEQ ID NO: 29 之胺基酸序列的抗體；和
- l)其 HC 包含 SEQ ID NO: 28 之胺基酸序列和 SEQ ID NO: 5、23、24、或 25 之胺基酸序列；且其 LC 包含 SEQ ID NO: 29 和 6 之胺基酸序列的抗體。

【0085】 於一些實施方式中，該抗 TIM-3 抗體係選自由以下者所組成之群組：

- a)其 H-CDR1-3 分別包含 SEQ ID NO: 40-42 之胺基酸序列的抗體；
- b)其重鏈可變功能域（VH）在序列上與 SEQ ID NO: 38 之胺基酸序列至少 90%一致的抗體；
- c)其 VH 包含 SEQ ID NO: 38 之胺基酸序列的抗體；
- d)其重鏈（HC）包含 SEQ ID NO: 38 和 SEQ ID NO: 5、23、24、或 25 之胺基酸序列的抗體；
- e)其 L-CDR1-3 分別包含 SEQ ID NO: 43-45 之胺基酸序列的抗體；
- f)其輕鏈可變功能域（VL）在序列上與 SEQ ID NO: 39 之胺基酸序列至少 90%一致的抗體；
- g)其 VL 包含 SEQ ID NO: 39 之胺基酸序列的抗體；
- h)其輕鏈（LC）包含 SEQ ID NO: 39 和 6 之胺基酸序列的抗體；
- i)其 H-CDR1-3 和 L-CDR1-3 分別包含 SEQ ID NO: 40-45 之胺基酸序列的抗體；
- j)其 VH 在序列上與 SEQ ID NO: 38 之胺基酸序列至少 90%一致且其 VL 在序列上與 SEQ ID NO: 39 之胺基酸序列至少 90%一致的抗體；
- k)其 VH 包含 SEQ ID NO: 38 之胺基酸序列且其 VL 包含 SEQ ID NO: 39 之胺基酸序列的抗體；和
- l)其 HC 包含 SEQ ID NO: 38 之胺基酸序列和 SEQ ID NO: 5、23、24、或 25 之胺基酸序列；且其 LC 包含 SEQ ID NO: 39 和 6 之胺基酸序列的抗體。

【0086】 於一些實施方式中，該抗 TIM-3 抗體係選自由以下者所組成

之群組：

- a)其 H-CDR1-3 分別包含 SEQ ID NO: 50-52 之胺基酸序列的抗體；
- b)其重鏈可變功能域（VH）在序列上與 SEQ ID NO: 48 之胺基酸序列至少 90%一致的抗體；
- c)其 VH 包含 SEQ ID NO: 48 之胺基酸序列的抗體；
- d)其重鏈（HC）包含 SEQ ID NO: 48 和 SEQ ID NO: 5、23、24、或 25 之胺基酸序列的抗體；
- e)其 L-CDR1-3 分別包含 SEQ ID NO: 53-55 之胺基酸序列的抗體；
- f)其輕鏈可變功能域（VL）在序列上與 SEQ ID NO: 49 之胺基酸序列至少 90%一致的抗體；
- g)其 VL 包含 SEQ ID NO: 49 之胺基酸序列的抗體；
- h)其輕鏈（LC）包含 SEQ ID NO: 49 和 6 之胺基酸序列的抗體；
- i)其 H-CDR1-3 和 L-CDR1-3 分別包含 SEQ ID NO: 50-55 之胺基酸序列的抗體；
- j)其 VH 在序列上與 SEQ ID NO: 48 之胺基酸序列至少 90%一致且其 VL 在序列上與 SEQ ID NO: 49 之胺基酸序列至少 90%一致的抗體；
- k)其 VH 包含 SEQ ID NO: 48 之胺基酸序列且其 VL 包含 SEQ ID NO: 49 之胺基酸序列的抗體；和
- l)其 HC 包含 SEQ ID NO: 48 之胺基酸序列和 SEQ ID NO: 5、23、24、或 25 之胺基酸序列；且其 LC 包含 SEQ ID NO: 49 和 6 之胺基酸序列的抗體。

【0087】 於一些實施方式中，該抗 TIM-3 抗體係選自由以下者所組成之群組：

- a)其 H-CDR1-3 分別包含 SEQ ID NO: 60-62 之胺基酸序列的抗體；
- b)其重鏈可變功能域（VH）在序列上與 SEQ ID NO: 58 之胺基酸序列至少 90%一致的抗體；
- c)其 VH 包含 SEQ ID NO: 58 之胺基酸序列的抗體；
- d)其重鏈（HC）包含 SEQ ID NO: 58 和 SEQ ID NO: 5、23、24、或 25 之胺基酸序列的抗體；
- e)其 L-CDR1-3 分別包含 SEQ ID NO: 63-65 之胺基酸序列的抗體；
- f)其輕鏈可變功能域（VL）在序列上與 SEQ ID NO: 59 之胺基酸序列至少 90%一致的抗體；
- g)其 VL 包含 SEQ ID NO: 59 之胺基酸序列的抗體；
- h)其輕鏈（LC）包含 SEQ ID NO: 59 和 6 之胺基酸序列的抗體；
- i)其 H-CDR1-3 和 L-CDR1-3 分別包含 SEQ ID NO: 60-65 之胺基酸序列的抗體；
- j)其 VH 在序列上與 SEQ ID NO: 58 之胺基酸序列至少 90%一致且其 VL 在序列上與 SEQ ID NO: 59 之胺基酸序列至少 90%一致的抗體；
- k)其 VH 包含 SEQ ID NO: 58 之胺基酸序列且其 VL 包含 SEQ ID NO: 59 之胺基酸序列的抗體；和
- l)其 HC 包含 SEQ ID NO: 58 之胺基酸序列和 SEQ ID NO: 5、23、24、或 25 之胺基酸序列；且其 LC 包含 SEQ ID NO: 59 和 6 之胺基酸序列的抗體。

【0088】 於一些實施方式中，該抗 TIM-3 抗體係選自由以下者所組成之群組：

- a)其 H-CDR1-3 分別包含 SEQ ID NO: 70-72 之胺基酸序列的抗體；

- b)其重鏈可變功能域（VH）在序列上與 SEQ ID NO: 68 之胺基酸序列至少 90%一致的抗體；
- c)其 VH 包含 SEQ ID NO: 68 之胺基酸序列的抗體；
- d)其重鏈（HC）包含 SEQ ID NO: 68 和 SEQ ID NO: 5、23、24、或 25 之胺基酸序列的抗體；
- e)其 L-CDR1-3 分別包含 SEQ ID NO: 73-75 之胺基酸序列的抗體；
- f)其輕鏈可變功能域（VL）在序列上與 SEQ ID NO: 69 之胺基酸序列至少 90%一致的抗體；
- g)其 VL 包含 SEQ ID NO: 69 之胺基酸序列的抗體；
- h)其輕鏈（LC）包含 SEQ ID NO: 69 和 6 之胺基酸序列的抗體；
- i)其 H-CDR1-3 和 L-CDR1-3 分別包含 SEQ ID NO: 70-75 之胺基酸序列的抗體；
- j)其 VH 在序列上與 SEQ ID NO: 68 之胺基酸序列至少 90%一致且其 VL 在序列上與 SEQ ID NO: 69 之胺基酸序列至少 90%一致的抗體；
- k)其 VH 包含 SEQ ID NO: 68 之胺基酸序列且其 VL 包含 SEQ ID NO: 69 之胺基酸序列的抗體；和
- l)其 HC 包含 SEQ ID NO: 68 之胺基酸序列和 SEQ ID NO: 5、23、24、或 25 之胺基酸序列；且其 LC 包含 SEQ ID NO: 69 和 6 之胺基酸序列的抗體。

【0089】 於一些實施方式中，該抗 TIM-3 抗體係選自由以下者所組成之群組：

- a)其 H-CDR1-3 分別包含 SEQ ID NO: 80-82 之胺基酸序列的抗體；
- b)其重鏈可變功能域（VH）在序列上與 SEQ ID NO: 78 之胺基酸序列至少

90%一致的抗體；

c)其 VH 包含 SEQ ID NO: 78 之胺基酸序列的抗體；

d)其重鏈（HC）包含 SEQ ID NO: 78 和 SEQ ID NO: 5、23、24、或 25 之胺基酸序列的抗體；

e)其 L-CDR1-3 分別包含 SEQ ID NO: 83-85 之胺基酸序列的抗體；

f)其輕鏈可變功能域（VL）在序列上與 SEQ ID NO: 79 之胺基酸序列至少 90% 一致的抗體；

g)其 VL 包含 SEQ ID NO: 79 之胺基酸序列的抗體；

h)其輕鏈（LC）包含 SEQ ID NO: 79 和 6 之胺基酸序列的抗體；

i)其 H-CDR1-3 和 L-CDR1-3 分別包含 SEQ ID NO: 80-85 之胺基酸序列的抗體；

j)其 VH 在序列上與 SEQ ID NO: 78 之胺基酸序列至少 90%一致且其 VL 在序列上與 SEQ ID NO: 79 之胺基酸序列至少 90%一致的抗體；

k)其 VH 包含 SEQ ID NO: 78 之胺基酸序列且其 VL 包含 SEQ ID NO: 79 之胺基酸序列的抗體；和

l)其 HC 包含 SEQ ID NO: 78 之胺基酸序列和 SEQ ID NO: 5、23、24、或 25 之胺基酸序列；且其 LC 包含 SEQ ID NO: 79 和 6 之胺基酸序列的抗體。

【0090】 於一些實施方式中，該抗 TIM-3 抗體係選自由以下者所組成之群組：

a)其 H-CDR1-3 分別包含 SEQ ID NO: 90-92 之胺基酸序列的抗體；

b)其重鏈可變功能域（VH）在序列上與 SEQ ID NO: 88 之胺基酸序列至少 90%一致的抗體；

- c)其 VH 包含 SEQ ID NO: 88 之胺基酸序列的抗體；
- d)其重鏈（HC）包含 SEQ ID NO: 88 和 SEQ ID NO: 5、23、24、或 25 之胺基酸序列的抗體；
- e)其 L-CDR1-3 分別包含 SEQ ID NO: 93-95 之胺基酸序列的抗體；
- f)其輕鏈可變功能域（VL）在序列上與 SEQ ID NO: 89 之胺基酸序列至少 90% 一致的抗體；
- g)其 VL 包含 SEQ ID NO: 89 之胺基酸序列的抗體；
- h)其輕鏈（LC）包含 SEQ ID NO: 89 和 6 之胺基酸序列的抗體；
- i)其 H-CDR1-3 和 L-CDR1-3 分別包含 SEQ ID NO: 90-95 之胺基酸序列的抗體；
- j)其 VH 在序列上與 SEQ ID NO: 88 之胺基酸序列至少 90%一致且其 VL 在序列上與 SEQ ID NO: 89 之胺基酸序列至少 90%一致的抗體；
- k)其 VH 包含 SEQ ID NO: 88 之胺基酸序列且其 VL 包含 SEQ ID NO: 89 之胺基酸序列的抗體；和
- l)其 HC 包含 SEQ ID NO: 88 之胺基酸序列和 SEQ ID NO: 5、23、24、或 25 之胺基酸序列；且其 LC 包含 SEQ ID NO: 89 和 6 之胺基酸序列的抗體。

【0091】 於一些實施方式中，該抗 TIM-3 抗體係選自由以下者所組成之群組：

- a)其 H-CDR1-3 分別包含 SEQ ID NO: 100-102 之胺基酸序列的抗體；
- b)其重鏈可變功能域（VH）在序列上與 SEQ ID NO: 98 之胺基酸序列至少 90%一致的抗體；
- c)其 VH 包含 SEQ ID NO: 98 之胺基酸序列的抗體；

- d)其重鏈（HC）包含 SEQ ID NO: 98 和 SEQ ID NO: 5、23、24、或 25 之胺基酸序列的抗體；
- e)其 L-CDR1-3 分別包含 SEQ ID NO: 103-105 之胺基酸序列的抗體；
- f)其輕鏈可變功能域（VL）在序列上與 SEQ ID NO: 99 之胺基酸序列至少 90% 一致的抗體；
- g)其 VL 包含 SEQ ID NO: 99 之胺基酸序列的抗體；
- h)其輕鏈（LC）包含 SEQ ID NO: 99 和 6 之胺基酸序列的抗體；
- i)其 H-CDR1-3 和 L-CDR1-3 分別包含 SEQ ID NO: 100-105 之胺基酸序列的抗體；
- j)其 VH 在序列上與 SEQ ID NO: 98 之胺基酸序列至少 90%一致且其 VL 在序列上與 SEQ ID NO: 99 之胺基酸序列至少 90%一致的抗體；
- k)其 VH 包含 SEQ ID NO: 98 之胺基酸序列且其 VL 包含 SEQ ID NO: 99 之胺基酸序列的抗體；和
- l)其 HC 包含 SEQ ID NO: 98 之胺基酸序列和 SEQ ID NO: 5、23、24、或 25 之胺基酸序列；且其 LC 包含 SEQ ID NO: 99 和 6 之胺基酸序列的抗體。

【0092】 於一些實施方式中，該抗 TIM-3 抗體係選自由以下者所組成之群組：

- a)其 H-CDR1-3 分別包含 SEQ ID NO: 110-112 之胺基酸序列的抗體；
- b)其重鏈可變功能域（VH）在序列上與 SEQ ID NO: 108 之胺基酸序列至少 90%一致的抗體；
- c)其 VH 包含 SEQ ID NO: 108 之胺基酸序列的抗體；
- d)其重鏈（HC）包含 SEQ ID NO: 108 和 SEQ ID NO: 5、23、24、或 25 之胺

基酸序列的抗體；

e)其 L-CDR1-3 分別包含 SEQ ID NO: 113-115 之胺基酸序列的抗體；

f)其輕鏈可變功能域（VL）在序列上與 SEQ ID NO: 109 之胺基酸序列至少 90%一致的抗體；

g)其 VL 包含 SEQ ID NO: 109 之胺基酸序列的抗體；

h)其輕鏈（LC）包含 SEQ ID NO: 109 和 6 之胺基酸序列的抗體；

i)其 H-CDR1-3 和 L-CDR1-3 分別包含 SEQ ID NO: 110-115 之胺基酸序列的抗體；

j)其 VH 在序列上與 SEQ ID NO: 108 之胺基酸序列至少 90%一致且其 VL 在序列上與 SEQ ID NO: 109 之胺基酸序列至少 90%一致的抗體；

k)其 VH 包含 SEQ ID NO: 108 之胺基酸序列且其 VL 包含 SEQ ID NO: 109 之胺基酸序列的抗體；和

l)其 HC 包含 SEQ ID NO: 108 之胺基酸序列和 SEQ ID NO: 5、23、24、或 25 之胺基酸序列；且其 LC 包含 SEQ ID NO: 109 和 6 之胺基酸序列的抗體。

【0093】 於一些實施方式中，該抗 TIM-3 抗體係選自由以下者所組成之群組：

a)其 H-CDR1-3 分別包含 SEQ ID NO: 120-122 之胺基酸序列的抗體；

b)其重鏈可變功能域（VH）在序列上與 SEQ ID NO: 118 之胺基酸序列至少 90%一致的抗體；

c)其 VH 包含 SEQ ID NO: 118 之胺基酸序列的抗體；

d)其重鏈（HC）包含 SEQ ID NO: 118 和 SEQ ID NO: 5、23、24、或 25 之胺基酸序列的抗體；

- e)其 L-CDR1-3 分別包含 SEQ ID NO: 123-125 之胺基酸序列的抗體；
- f)其輕鏈可變功能域（VL）在序列上與 SEQ ID NO: 119 之胺基酸序列至少 90%一致的抗體；
- g)其 VL 包含 SEQ ID NO: 119 之胺基酸序列的抗體；
- h)其輕鏈（LC）包含 SEQ ID NO: 119 和 6 之胺基酸序列的抗體；
- i)其 H-CDR1-3 和 L-CDR1-3 分別包含 SEQ ID NO: 120-125 之胺基酸序列的抗體；
- j)其 VH 在序列上與 SEQ ID NO: 118 之胺基酸序列至少 90%一致且其 VL 在序列上與 SEQ ID NO: 119 之胺基酸序列至少 90%一致的抗體；
- k)其 VH 包含 SEQ ID NO: 118 之胺基酸序列且其 VL 包含 SEQ ID NO: 119 之胺基酸序列的抗體；和
- l)其 HC 包含 SEQ ID NO: 118 之胺基酸序列和 SEQ ID NO: 5、23、24、或 25 之胺基酸序列；且其 LC 包含 SEQ ID NO: 119 和 6 之胺基酸序列的抗體。

【0094】 於一些實施方式中，該抗 TIM-3 抗體係選自由以下者所組成之群組：

- a)其 H-CDR1-3 分別包含 SEQ ID NO: 130-132 之胺基酸序列的抗體；
- b)其重鏈可變功能域（VH）在序列上與 SEQ ID NO: 128 之胺基酸序列至少 90%一致的抗體；
- c)其 VH 包含 SEQ ID NO: 128 之胺基酸序列的抗體；
- d)其重鏈（HC）包含 SEQ ID NO: 128 和 SEQ ID NO: 5、23、24、或 25 之胺基酸序列的抗體；
- e)其 L-CDR1-3 分別包含 SEQ ID NO: 133-135 之胺基酸序列的抗體；

- f)其輕鏈可變功能域（VL）在序列上與 SEQ ID NO: 129 之胺基酸序列至少 90%一致的抗體；
- g)其 VL 包含 SEQ ID NO: 129 之胺基酸序列的抗體；
- h)其輕鏈（LC）包含 SEQ ID NO: 129 和 6 之胺基酸序列的抗體；
- i)其 H-CDR1-3 和 L-CDR1-3 分別包含 SEQ ID NO: 130-135 之胺基酸序列的抗體；
- j)其 VH 在序列上與 SEQ ID NO: 128 之胺基酸序列至少 90%一致且其 VL 在序列上與 SEQ ID NO: 129 之胺基酸序列至少 90%一致的抗體；
- k)其 VH 包含 SEQ ID NO: 128 之胺基酸序列且其 VL 包含 SEQ ID NO: 129 之胺基酸序列的抗體；和
- l)其 HC 包含 SEQ ID NO: 128 之胺基酸序列和 SEQ ID NO: 5、23、24、或 25 之胺基酸序列；且其 LC 包含 SEQ ID NO: 129 和 6 之胺基酸序列的抗體。

【0095】 於一些實施方式中，該抗 TIM-3 抗體係選自由以下者所組成之群組：

- a)其 H-CDR1-3 分別包含 SEQ ID NO: 140-142 之胺基酸序列的抗體；
- b)其重鏈可變功能域（VH）在序列上與 SEQ ID NO: 138 之胺基酸序列至少 90%一致的抗體；
- c)其 VH 包含 SEQ ID NO: 138 之胺基酸序列的抗體；
- d)其重鏈（HC）包含 SEQ ID NO: 138 和 SEQ ID NO: 5、23、24、或 25 之胺基酸序列的抗體；
- e)其 L-CDR1-3 分別包含 SEQ ID NO: 143-145 之胺基酸序列的抗體；
- f)其輕鏈可變功能域（VL）在序列上與 SEQ ID NO: 139 之胺基酸序列至少

90%一致的抗體；

g)其 VL 包含 SEQ ID NO: 139 之胺基酸序列的抗體；

h)其輕鏈（LC）包含 SEQ ID NO: 139 和 6 之胺基酸序列的抗體；

i)其 H-CDR1-3 和 L-CDR1-3 分別包含 SEQ ID NO: 140-145 之胺基酸序列的抗體；

j)其 VH 在序列上與 SEQ ID NO: 138 之胺基酸序列至少 90%一致且其 VL 在序列上與 SEQ ID NO: 139 之胺基酸序列至少 90%一致的抗體；

k)其 VH 包含 SEQ ID NO: 138 之胺基酸序列且其 VL 包含 SEQ ID NO: 139 之胺基酸序列的抗體；和

l)其 HC 包含 SEQ ID NO: 138 之胺基酸序列和 SEQ ID NO: 5、23、24、或 25 之胺基酸序列；且其 LC 包含 SEQ ID NO: 139 和 6 之胺基酸序列的抗體。

【0096】 於一些實施方式中，該抗 TIM-3 抗體係選自由以下者所組成之群組：

a)其 H-CDR1-3 分別包含 SEQ ID NO: 150-152 之胺基酸序列的抗體；

b)其重鏈可變功能域（VH）在序列上與 SEQ ID NO: 148 之胺基酸序列至少 90%一致的抗體；

c)其 VH 包含 SEQ ID NO: 148 之胺基酸序列的抗體；

d)其重鏈（HC）包含 SEQ ID NO: 148 和 SEQ ID NO: 5、23、24、或 25 之胺基酸序列的抗體；

e)其 L-CDR1-3 分別包含 SEQ ID NO: 153-155 之胺基酸序列的抗體；

f)其輕鏈可變功能域（VL）在序列上與 SEQ ID NO: 149 之胺基酸序列至少 90%一致的抗體；

- g)其 VL 包含 SEQ ID NO: 149 之胺基酸序列的抗體；
- h)其輕鏈（LC）包含 SEQ ID NO: 149 和 6 之胺基酸序列的抗體；
- i)其 H-CDR1-3 和 L-CDR1-3 分別包含 SEQ ID NO: 150-155 之胺基酸序列的抗體；
- j)其 VH 在序列上與 SEQ ID NO: 148 之胺基酸序列至少 90%一致且其 VL 在序列上與 SEQ ID NO: 149 之胺基酸序列至少 90%一致的抗體；
- k)其 VH 包含 SEQ ID NO: 148 之胺基酸序列且其 VL 包含 SEQ ID NO: 149 之胺基酸序列的抗體；和
- l)其 HC 包含 SEQ ID NO: 148 之胺基酸序列和 SEQ ID NO: 5、23、24、或 25 之胺基酸序列；且其 LC 包含 SEQ ID NO: 149 和 6 之胺基酸序列的抗體。

【0097】 於一些實施方式中，該抗 TIM-3 抗體係選自由以下者所組成之群組：

- a)其 H-CDR1-3 分別包含 SEQ ID NO: 160-162 之胺基酸序列的抗體；
- b)其重鏈可變功能域（VH）在序列上與 SEQ ID NO: 158 之胺基酸序列至少 90%一致的抗體；
- c)其 VH 包含 SEQ ID NO: 158 之胺基酸序列的抗體；
- d)其重鏈（HC）包含 SEQ ID NO: 158 和 SEQ ID NO: 5、23、24、或 25 之胺基酸序列的抗體；
- e)其 L-CDR1-3 分別包含 SEQ ID NO: 163-165 之胺基酸序列的抗體；
- f)其輕鏈可變功能域（VL）在序列上與 SEQ ID NO: 159 之胺基酸序列至少 90%一致的抗體；
- g)其 VL 包含 SEQ ID NO: 159 之胺基酸序列的抗體；

- h)其輕鏈（LC）包含 SEQ ID NO: 159 和 6 之胺基酸序列的抗體；
- i)其 H-CDR1-3 和 L-CDR1-3 分別包含 SEQ ID NO: 160-165 之胺基酸序列的抗體；
- j)其 VH 在序列上與 SEQ ID NO: 158 之胺基酸序列至少 90%一致且其 VL 在序列上與 SEQ ID NO: 159 之胺基酸序列至少 90%一致的抗體；
- k)其 VH 包含 SEQ ID NO: 158 之胺基酸序列且其 VL 包含 SEQ ID NO: 159 之胺基酸序列的抗體；和
- l)其 HC 包含 SEQ ID NO: 158 之胺基酸序列和 SEQ ID NO: 5、23、24、或 25 之胺基酸序列；且其 LC 包含 SEQ ID NO: 159 和 6 之胺基酸序列的抗體。

【0098】 於一些實施方式中，該抗 TIM-3 抗體係選自由以下者所組成之群組：

- a)其 H-CDR1-3 分別包含 SEQ ID NO: 170-172 之胺基酸序列的抗體；
- b)其重鏈可變功能域（VH）在序列上與 SEQ ID NO: 168 之胺基酸序列至少 90%一致的抗體；
- c)其 VH 包含 SEQ ID NO: 168 之胺基酸序列的抗體；
- d)其重鏈（HC）包含 SEQ ID NO: 168 和 SEQ ID NO: 5、23、24、或 25 之胺基酸序列的抗體；
- e)其 L-CDR1-3 分別包含 SEQ ID NO: 173-175 之胺基酸序列的抗體；
- f)其輕鏈可變功能域（VL）在序列上與 SEQ ID NO: 169 之胺基酸序列至少 90%一致的抗體；
- g)其 VL 包含 SEQ ID NO: 169 之胺基酸序列的抗體；
- h)其輕鏈（LC）包含 SEQ ID NO: 169 和 6 之胺基酸序列的抗體；

i)其 H-CDR1-3 和 L-CDR1-3 分別包含 SEQ ID NO: 170-175 之胺基酸序列的抗體；

j)其 VH 在序列上與 SEQ ID NO: 168 之胺基酸序列至少 90%一致且其 VL 在序列上與 SEQ ID NO: 169 之胺基酸序列至少 90%一致的抗體；

k)其 VH 包含 SEQ ID NO: 168 之胺基酸序列且其 VL 包含 SEQ ID NO: 169 之胺基酸序列的抗體；和

l)其 HC 包含 SEQ ID NO: 168 之胺基酸序列和 SEQ ID NO: 5、23、24、或 25 之胺基酸序列；且其 LC 包含 SEQ ID NO: 169 和 6 之胺基酸序列的抗體。

【0099】 於一些實施方式中，該抗 TIM-3 抗體係選自由以下者所組成之群組：

a)其 H-CDR1-3 分別包含 SEQ ID NO: 180-182 之胺基酸序列的抗體；

b)其重鏈可變功能域（VH）在序列上與 SEQ ID NO: 178 之胺基酸序列至少 90%一致的抗體；

c)其 VH 包含 SEQ ID NO: 178 之胺基酸序列的抗體；

d)其重鏈（HC）包含 SEQ ID NO: 178 和 SEQ ID NO: 5、23、24、或 25 之胺基酸序列的抗體；

e)其 L-CDR1-3 分別包含 SEQ ID NO: 183-185 之胺基酸序列的抗體；

f)其輕鏈可變功能域（VL）在序列上與 SEQ ID NO: 179 之胺基酸序列至少 90%一致的抗體；

g)其 VL 包含 SEQ ID NO: 179 之胺基酸序列的抗體；

h)其輕鏈（LC）包含 SEQ ID NO: 179 和 6 之胺基酸序列的抗體；

i)其 H-CDR1-3 和 L-CDR1-3 分別包含 SEQ ID NO: 180-185 之胺基酸序列的抗

體；

j)其 VH 在序列上與 SEQ ID NO: 178 之胺基酸序列至少 90%一致且其 VL 在序列上與 SEQ ID NO: 179 之胺基酸序列至少 90%一致的抗體；

k)其 VH 包含 SEQ ID NO: 178 之胺基酸序列且其 VL 包含 SEQ ID NO: 179 之胺基酸序列的抗體；和

l)其 HC 包含 SEQ ID NO: 178 之胺基酸序列和 SEQ ID NO: 5、23、24、或 25 之胺基酸序列；且其 LC 包含 SEQ ID NO: 179 和 6 之胺基酸序列的抗體。

【0100】 於一些實施方式中，該抗 TIM-3 抗體係選自由以下者所組成之群組：

a)其 H-CDR1-3 分別包含 SEQ ID NO: 190-192 之胺基酸序列的抗體；

b)其重鏈可變功能域（VH）在序列上與 SEQ ID NO: 188 之胺基酸序列至少 90%一致的抗體；

c)其 VH 包含 SEQ ID NO: 188 之胺基酸序列的抗體；

d)其重鏈（HC）包含 SEQ ID NO: 188 和 SEQ ID NO: 5、23、24、或 25 之胺基酸序列的抗體；

e)其 L-CDR1-3 分別包含 SEQ ID NO: 193-195 之胺基酸序列的抗體；

f)其輕鏈可變功能域（VL）在序列上與 SEQ ID NO: 189 之胺基酸序列至少 90%一致的抗體；

g)其 VL 包含 SEQ ID NO: 189 之胺基酸序列的抗體；

h)其輕鏈（LC）包含 SEQ ID NO: 189 和 6 之胺基酸序列的抗體；

i)其 H-CDR1-3 和 L-CDR1-3 分別包含 SEQ ID NO: 190-195 之胺基酸序列的抗體；

j)其 VH 在序列上與 SEQ ID NO: 188 之胺基酸序列至少 90%一致且其 VL 在序列上與 SEQ ID NO: 189 之胺基酸序列至少 90%一致的抗體；

k)其 VH 包含 SEQ ID NO: 188 之胺基酸序列且其 VL 包含 SEQ ID NO: 189 之胺基酸序列的抗體；和

l)其 HC 包含 SEQ ID NO: 188 之胺基酸序列和 SEQ ID NO: 5、23、24、或 25 之胺基酸序列；且其 LC 包含 SEQ ID NO: 189 和 6 之胺基酸序列的抗體。

【0101】 於一些實施方式中，該抗 TIM-3 抗體係選自由以下者所組成之群組：

a)其 H-CDR1-3 分別包含 SEQ ID NO: 200-202 之胺基酸序列的抗體；

b)其重鏈可變功能域（VH）在序列上與 SEQ ID NO: 198 之胺基酸序列至少 90%一致的抗體；

c)其 VH 包含 SEQ ID NO: 198 之胺基酸序列的抗體；

d)其重鏈（HC）包含 SEQ ID NO: 198 和 SEQ ID NO: 5、23、24、或 25 之胺基酸序列的抗體；

e)其 L-CDR1-3 分別包含 SEQ ID NO: 203-205 之胺基酸序列的抗體；

f)其輕鏈可變功能域（VL）在序列上與 SEQ ID NO: 199 之胺基酸序列至少 90%一致的抗體；

g)其 VL 包含 SEQ ID NO: 199 之胺基酸序列的抗體；

h)其輕鏈（LC）包含 SEQ ID NO: 199 和 6 之胺基酸序列的抗體；

i)其 H-CDR1-3 和 L-CDR1-3 分別包含 SEQ ID NO: 200-205 之胺基酸序列的抗體；

j)其 VH 在序列上與 SEQ ID NO: 198 之胺基酸序列至少 90%一致且其 VL 在

序列上與 SEQ ID NO: 199 之胺基酸序列至少 90%一致的抗體；

k)其 VH 包含 SEQ ID NO: 198 之胺基酸序列且其 VL 包含 SEQ ID NO: 199 之胺基酸序列的抗體；和

l)其 HC 包含 SEQ ID NO: 198 之胺基酸序列和 SEQ ID NO: 5、23、24、或 25 之胺基酸序列；且其 LC 包含 SEQ ID NO: 199 和 6 之胺基酸序列的抗體。

【0102】 於一些實施方式中，該抗 TIM-3 抗體係選自由以下者所組成之群組：

a)其 H-CDR1-3 分別包含 SEQ ID NO: 210-212 之胺基酸序列的抗體；

b)其重鏈可變功能域（VH）在序列上與 SEQ ID NO: 208 之胺基酸序列至少 90%一致的抗體；

c)其 VH 包含 SEQ ID NO: 208 之胺基酸序列的抗體；

d)其重鏈（HC）包含 SEQ ID NO: 208 和 SEQ ID NO: 5、23、24、或 25 之胺基酸序列的抗體；

e)其 L-CDR1-3 分別包含 SEQ ID NO: 213-215 之胺基酸序列的抗體；

f)其輕鏈可變功能域（VL）在序列上與 SEQ ID NO: 209 之胺基酸序列至少 90%一致的抗體；

g)其 VL 包含 SEQ ID NO: 209 之胺基酸序列的抗體；

h)其輕鏈（LC）包含 SEQ ID NO: 209 和 6 之胺基酸序列的抗體；

i)其 H-CDR1-3 和 L-CDR1-3 分別包含 SEQ ID NO: 210-215 之胺基酸序列的抗體；

j)其 VH 在序列上與 SEQ ID NO: 208 之胺基酸序列至少 90%一致且其 VL 在序列上與 SEQ ID NO: 209 之胺基酸序列至少 90%一致的抗體；

k)其 VH 包含 SEQ ID NO: 208 之胺基酸序列且其 VL 包含 SEQ ID NO: 209 之胺基酸序列的抗體；和

l)其 HC 包含 SEQ ID NO: 208 之胺基酸序列和 SEQ ID NO: 5、23、24、或 25 之胺基酸序列；且其 LC 包含 SEQ ID NO: 209 和 6 之胺基酸序列的抗體。

【0103】 於一些實施方式中，該抗 TIM-3 抗體係選自由以下者所組成之群組：

a)其 H-CDR1-3 分別包含 SEQ ID NO: 220-222 之胺基酸序列的抗體；

b)其重鏈可變功能域（VH）在序列上與 SEQ ID NO: 218 之胺基酸序列至少 90%一致的抗體；

c)其 VH 包含 SEQ ID NO: 218 之胺基酸序列的抗體；

d)其重鏈（HC）包含 SEQ ID NO: 218 和 SEQ ID NO: 5、23、24、或 25 之胺基酸序列的抗體；

e)其 L-CDR1-3 分別包含 SEQ ID NO: 223-225 之胺基酸序列的抗體；

f)其輕鏈可變功能域（VL）在序列上與 SEQ ID NO: 219 之胺基酸序列至少 90%一致的抗體；

g)其 VL 包含 SEQ ID NO: 219 之胺基酸序列的抗體；

h)其輕鏈（LC）包含 SEQ ID NO: 219 和 6 之胺基酸序列的抗體；

i)其 H-CDR1-3 和 L-CDR1-3 分別包含 SEQ ID NO: 220-225 之胺基酸序列的抗體；

j)其 VH 在序列上與 SEQ ID NO: 218 之胺基酸序列至少 90%一致且其 VL 在序列上與 SEQ ID NO: 219 之胺基酸序列至少 90%一致的抗體；

k)其 VH 包含 SEQ ID NO: 218 之胺基酸序列且其 VL 包含 SEQ ID NO: 219 之

胺基酸序列的抗體；和

l)其 HC 包含 SEQ ID NO: 218 之胺基酸序列和 SEQ ID NO: 5、23、24、或 25 之胺基酸序列；且其 LC 包含 SEQ ID NO: 219 和 6 之胺基酸序列的抗體。

【0104】 於一些實施方式中，該抗 TIM-3 抗體係選自由以下者所組成之群組：

- a)其 H-CDR1-3 分別包含 SEQ ID NO: 230-232 之胺基酸序列的抗體；
- b)其重鏈可變功能域（VH）在序列上與 SEQ ID NO: 228 之胺基酸序列至少 90%一致的抗體；
- c)其 VH 包含 SEQ ID NO: 228 之胺基酸序列的抗體；
- d)其重鏈（HC）包含 SEQ ID NO: 228 和 SEQ ID NO: 5、23、24、或 25 之胺基酸序列的抗體；
- e)其 L-CDR1-3 分別包含 SEQ ID NO: 233-235 之胺基酸序列的抗體；
- f)其輕鏈可變功能域（VL）在序列上與 SEQ ID NO: 229 之胺基酸序列至少 90%一致的抗體；
- g)其 VL 包含 SEQ ID NO: 229 之胺基酸序列的抗體；
- h)其輕鏈（LC）包含 SEQ ID NO: 229 和 6 之胺基酸序列的抗體；
- i)其 H-CDR1-3 和 L-CDR1-3 分別包含 SEQ ID NO: 230-235 之胺基酸序列的抗體；
- j)其 VH 在序列上與 SEQ ID NO: 228 之胺基酸序列至少 90%一致且其 VL 在序列上與 SEQ ID NO: 229 之胺基酸序列至少 90%一致的抗體；
- k)其 VH 包含 SEQ ID NO: 228 之胺基酸序列且其 VL 包含 SEQ ID NO: 229 之胺基酸序列的抗體；和

1)其 HC 包含 SEQ ID NO: 228 之胺基酸序列和 SEQ ID NO: 5、23、24、或 25 之胺基酸序列；且其 LC 包含 SEQ ID NO: 229 和 6 之胺基酸序列的抗體。

【0105】 於一些實施方式中，該抗 TIM-3 抗體（或其抗原結合部分）與以下者競爭對人類 TIM-3 之結合或與以下者結合至人類 TIM-3 之相同表位：具有 IgG1 型式的抗體 15086.15086、具有 IgG1 LALA 型式的抗體 15086.16837、具有 IgG2 型式的抗體 15086.17145、或具有 IgG4 型式的抗體 15086.17144。於一些實施方式中，本發明之抗體係 IgG。於一些實施方式中，本發明之抗體具有 IgG1、IgG2、IgG3、或 IgG4 型式。

【0106】 於一些實施方式中，該抗 TIM-3 抗體（或其抗原結合部分）與以下者競爭對人類 TIM-3 之結合或與以下者結合至人類 TIM-3 之相同表位：抗體 20131、20293、15105、15107、15109、15174、15175、15260、15284、15299、15353、15354、17244、17245、19324、19416、19568、20185、20300、20362、或 20621。於一些實施方式中，本發明之抗體具有 IgG1、IgG2、IgG3、或 IgG4 型式。

【0107】 於一些實施方式中，本發明之抗 TIM-3 抗體（或其抗原結合部分）不與以下者競爭對人類 TIM-3 之結合或與以下者結合至人類 TIM-3 之相同表位：來自表位倉 1 的抗體（參考抗體 mAb 15）、倉 2 的抗體（例如抗體 15105 和 15107）、和倉 8 的抗體（例如抗體 15174 和 15175）之任一者或所有者，如於以下實施例 12 中定義的。

【0108】 於一些實施方式中，本發明之抗 TIM-3 抗體（或其抗原結合部分）不與以下者競爭對人類 TIM-3 之結合或與以下者結合至人類 TIM-3 之相同表位：來自表位倉 2 的抗體（例如抗體 15105 和 15107）和倉 8 的抗

體（例如抗體 15174 和 15175）之任一者或所有者，如於以下實施例 12 中定義的。

【0109】 於一些實施方式中，本發明之抗 TIM-3 抗體（或其抗原結合部分）不與以下者競爭對人類 TIM-3 之結合或與以下者結合至人類 TIM-3 之相同表位：來自表位倉 2 的抗體（例如抗體 15105 和 15107）之任一者或所有者，如於以下實施例 12 中定義的。

【0110】 於一些實施方式中，該抗 TIM-3 抗體與其重鏈（H）CDR1-3 和輕鏈（L）CDR1-3 分別包含以下者的抗體競爭對人類 TIM-3 之結合或與其重鏈（H）CDR1-3 和輕鏈（L）CDR1-3 分別包含以下者的抗體結合至人類 TIM-3 之相同表位：SEQ ID NO: 7-12、30-35、40-45、50-55、60-65、70-75、80-85、90-95、100-105、110-115、120-125、130-135、140-145、150-155、160-165、170-175、180-185、190-195、200-205、210-215、220-225、或 230-235。

【0111】 於一些實施方式中，該抗 TIM-3 抗體或抗原結合部分具有在序列上與 SEQ ID NO: 3、15、28、38、48、58、68、78、88、98、108、118、128、138、148、158、168、178、188、198、208、218、或 228 至少 90%一致（例如與該序列至少 95%一致，諸如至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%一致）的重鏈可變功能域（VH）。

【0112】 於一些實施方式中，該抗 TIM-3 抗體具有在序列上與 SEQ ID NO: 3、28、38、48、58、68、78、88、98、108、118、128、138、148、158、168、178、188、198、208、218、或 228 至少 90%一致（例如與該序列至少 95%一致，諸如至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%一致）的重鏈可變功能域（VH）；和在序列上與 SEQ ID NO: 5 至少 90%一致（例如與 SEQ ID

NO: 5 至少 95%一致，諸如至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%一致) 的重鏈恆定區域 (CH)。

【0113】 於一些實施方式中，該抗 TIM-3 抗體具有包含 SEQ ID NO: 3、28、38、48、58、68、78、88、98、108、118、128、138、148、158、168、178、188、198、208、218、或 228 之 VH 胺基酸序列和 SEQ ID NO: 5 之 CH 胺基酸序列的重鏈 (HC)

【0114】 於一些實施方式中，該抗 TIM-3 抗體具有在序列上與 SEQ ID NO: 15、28、38、48、58、68、78、88、98、108、118、128、138、148、158、168、178、188、198、208、218、或 228 至少 90%一致 (例如與該序列至少 95%一致，諸如至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%一致) 的重鏈可變功能域 (VH)；和在序列上與 SEQ ID NO: 23、24 或 25 至少 90%一致 (例如與 SEQ ID NO: 23、24 或 25 至少 95%一致，諸如至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%一致) 的重鏈恆定區域 (CH)。於特殊的實施方式中，該 CH 在序列上與 SEQ ID NO: 25 至少 90%一致 (例如與 SEQ ID NO: 25 至少 95%一致，諸如至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%一致)。

【0115】 於一些實施方式中，該抗 TIM-3 抗體具有包含 SEQ ID NO: 15、28、38、48、58、68、78、88、98、108、118、128、138、148、158、168、178、188、198、208、218、或 228 之 VH 胺基酸序列和 SEQ ID NO: 23、24 或 25 之 CH 胺基酸序列的重鏈 (HC)。於特殊的實施方式中，該重鏈包含 SEQ ID NO: 25 之 CH 胺基酸序列。

【0116】 於一些實施方式中，該抗 TIM-3 抗體具有在序列上與 SEQ ID NO: 4、29、39、49、59、69、79、89、99、109、119、129、139、149、159、

169、179、189、199、209、219、或 229 之 VL 胺基酸序列至少 90%一致（例如與該序列至少 95%一致，諸如至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%一致）的輕鏈可變功能域（VL）。

【0117】 於一些實施方式中，該抗 TIM-3 抗體具有在序列上與 SEQ ID NO: 4、29、39、49、59、69、79、89、99、109、119、129、139、149、159、169、179、189、199、209、219、或 229 之 VL 胺基酸序列至少 90%一致（例如與該序列至少 95%一致，諸如至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%一致）的輕鏈可變功能域（VL）；和在序列上與 SEQ ID NO: 6 至少 90%一致（例如與 SEQ ID NO: 6 至少 95%一致，諸如至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%一致）輕鏈恆定區域（CL）。

【0118】 於一些實施方式中，該抗 TIM-3 抗體具有包含 SEQ ID NO: 4、29、39、49、59、69、79、89、99、109、119、129、139、149、159、169、179、189、199、209、219、或 229 之 VL 胺基酸序列和 SEQ ID NO: 6 之 CL 胺基酸序列的輕鏈（LC）。

【0119】 於某些實施方式中，該抗 TIM-3 抗體包含以上描述的重鏈之任一者和以上描述的輕鏈之任一者。

【0120】 於一些實施方式中，本文中描述的抗 TIM-3 抗體或抗原結合部分之任一者可抑制配體（諸如半乳糖凝集素-9、CEACAM1、HMGB-1、和磷脂絲胺酸）與 TIM-3 之結合。

【0121】 於一個實施方式中，本發明之抗 TIM-3 抗體或其抗原結合部分之投予可活化樹突細胞，造成其等之成熟並從而其等刺激 T 細胞之能力。雖然無意受限於特定理論，咸相信本發明之抗 TIM-3 抗體以 TIM-3 樹突細

胞活化劑之形式起作用，因此其等對樹突細胞之功效可用於刺激 T 細胞。在與腫瘤相關的環境中，該抗 TIM-3 抗體因此會造成與腫瘤聯結的樹突細胞之成熟和活化，導致腫瘤專一性 T 細胞之活化。

【0122】 於一些實施方式中，本文中描述的抗 TIM-3 抗體或抗原結合部分之任一者可以至少 100、至少 50、至少 40、至少 30、至少 25、至少 20、至少 15、至少 10、至少 9、至少 8、至少 7、或至少 6 nM 之 K_D 與人類 TIM-3 結合。於某些實施方式中，該 K_D 係使用表面電漿子共振測定。

【0123】 於一些實施方式中，本文中描述的抗 TIM-3 抗體或抗原結合部分之任一者可以至少 100、至少 50、至少 40、至少 30、至少 25、至少 24、至少 23、至少 22、至少 21、或至少 20 nM 之 K_D 與食蟹獼猴 TIM-3 結合。於某些實施方式中，該 K_D 係使用表面電漿子共振測定。

【0124】 於一些實施方式中，本文中描述的抗 TIM-3 抗體或抗原結合部分之任一者可具有 $EC_{50} \leq 2$ 、1.5、1、0.5、0.4、0.3、0.2、或 0.15 nM 之對人類 TIM-3 的結合性。於一些實施方式中，本文中描述的抗 TIM-3 抗體或抗原結合部分之任一者可具有 $EC_{50} \leq 80$ 、70、60、50、40、30、25、20、15、10、5、4、3、2、1.5、1、0.5、0.4、0.3、0.2、或 0.15 nM 之對食蟹獼猴 TIM-3 的結合性。

【0125】 於一個實施方式中，本發明之抗 TIM-3 抗體或其抗原結合部分之投予可直接活化 T 細胞。

【0126】 於一些實施方式中，本發明之抗 TIM-3 抗體（或其抗原結合部分）與包括 SEQ ID NO: 236 之以下殘基之至少一者（例如至少一者、至少二者、至少三者、至少四者、至少五者、至少六者、至少七者、至少八

者、或至少九者)的 TIM-3 之表位結合：P50、V60、F61、E62、G64、R69、I117、M118、和 D120。設想到具有以上殘基之任何組合的表位。

【0127】 於一些實施方式中，本發明之抗 TIM-3 抗體(或其抗原結合部分)與包含 SEQ ID NO: 236 之殘基 62-67 及/或 114-117 的 TIM-3 之表位結合。於一些實施方式中，該抗體或部分與 SEQ ID NO: 236 之殘基 62-67 (或其片段，諸如一、二、三、四、或五個殘基的片段)結合(例如抗體 15086.15086、15086.16837、15086.17145、15086.17144、和 20293)。於一些實施方式中，該抗體或部分與 SEQ ID NO: 236 之殘基 114-117 (或其片段，諸如一、二、或三個殘基的片段)結合(例如抗體 20131)。亦設想到具有以上殘基之任何組合的表位。

【0128】 藉由本文中描述的方法獲得之抗 TIM-3 抗體的類型可以另一個類型或亞型改變或轉換。於本發明之一個方面，編碼 VL 或 VH 的核酸分子係使用所屬技術領域中廣為人知的方法分離，使得其不包括編碼 CL 或 CH 的核酸序列。編碼 VL 或 VH 的核酸分子接著被操作性地連結至分別編碼 CL 或 CH 的核酸序列，形成不同類型的免疫球蛋白分子。此可使用包含如以上描述的 CL 或 CH 鏈之載體或核酸分子達成。例如，原來係 IgM 的抗 TIM-3 抗體可被類型轉換成 IgG。此外，可使用類型轉換以將一種 IgG 亞型變換成另一者，例如從 IgG1 變換成 IgG2。 κ 輕鏈恆定區域可被改變成 λ 輕鏈恆定區域。用於製造具有所欲之 Ig 同型的本發明之抗體的較佳方法包含以下步驟：分離編碼抗 TIM-3 抗體之重鏈的核酸分子和編碼抗 TIM-3 抗體之輕鏈的核酸分子，獲得該重鏈之可變功能域，將該重鏈之可變功能域與所欲同型之重鏈之恆定區域連接在一起，於細胞中表現該輕鏈和該經連

接的重鏈，並收集具有所欲的同型之抗 TIM-3 抗體。

【0129】 本發明之抗 TIM-3 抗體可係 IgG、IgM、IgE、IgA、或 IgD 分子，但典型係 IgG 同型（例如係 IgG 亞型 IgG1、IgG2a 或 IgG2b、IgG3 或 IgG4）。於一個實施方式中，該抗體係 IgG1。於另一個實施方式中，該抗體係 IgG2。

【0130】 於一個實施方式中，該抗 TIM-3 抗體可在 FC 區域中包含至少一個突變。一些不同的 Fc 突變係已知的，其中此等突變提供經改變的效應功能。例如，於許多例子中（例如在配體/受體交互作用係非所欲的情況下或於抗體-藥物綴合物之例子中），減少或排除效應功能會係所欲的。可能有利於突變以減低效應功能的 Fc 區域胺基酸位置包括位置 228、233、234 和 235 之一或多者，其中胺基酸位置係根據 IMGT®編號格式編號。

【0131】 於一個實施方式中，位於位置 234 和 235 的胺基酸殘基之一或二者可經突變，例如自 Leu 至 Ala（L234A/L235A）。此等突變減低 IgG1 抗體之 Fc 區域之效應功能。另外地或供選擇地，位於位置 228 的胺基酸殘基可經突變，例如突變成 Pro。於另一個實施方式中，位於位置 233 的胺基酸殘基可經突變，例如突變成 Pro，位於位置 234 的胺基酸殘基可經突變，例如突變成 Val，及/或位於位置 235 的胺基酸殘基可經突變，例如突變成 Ala。該等胺基酸位置係根據 IMGT®編號格式編號。

【0132】 於另一個實施方式中，於該抗體係 IgG4 亞型的情況下，其可包含突變 S228P（即於位置 228 具有脯胺酸，其中該胺基酸位置係根據 Eu IMGT®編號格式編碼）。已知此突變會減少非所欲的 Fab 臂交換（Angal 等人，*Mol Immunol.* 30:105-8 (1993)）。

【0133】 於某些實施方式中，本發明之抗體或其抗原結合部分可係更大的免疫黏附分子（其藉由該抗體或抗體部分與一或多個其他蛋白質或胜肽之共價或非共價聯結形成）之部分。如此免疫黏附分子之實例包括使用鏈霉抗生物素蛋白核心區域以製造四聚體 scFv 分子（Kipriyanov 等人，*Human Antibodies and Hybridomas* 6:93-101 (1995)）和使用半胱胺酸殘基、標誌胜肽和 C 端聚組胺酸標籤以製造二價與經生物素化 scFv 分子（Kipriyanov 等人，*Mol. Immunol.* 31:1047-1058 (1994)）。其他實例包括其中來自抗體的一或多個 CDR 被共價或非共價地併入至分子中以使其變成專一性地與所關注的抗原結合的免疫黏著素。於如此實施方式中，該（等）CDR 可被併入作為更大的多肽鏈之部分，可共價地連結至另一個多肽鏈，或可被非共價地併入。

【0134】 於另一個實施方式中，可製造融合抗體或免疫黏著素，其包含連結至另一個多肽的整個本發明之抗 TIM-3 抗體或其一部分。於某些實施方式中，僅僅該抗 TIM-3 抗體之可變功能域係連結至該多肽。於某些實施方式中，抗 TIM-3 抗體之 VH 功能域係連結至第一多肽，而抗 TIM-3 抗體之 VL 功能域係連結至第二多肽，該第二多肽與該第一多肽聯結，其連結方式使得該 VH 和 VL 功能域可彼此交互作用以形成抗原結合位置。於另一個較佳的實施方式中，該 VH 功能域係藉由連接子與該 VL 功能域分開，使得該 VH 和 VL 功能域可彼此交互作用（例如單鏈抗體）。該 VH-連接子-VL 抗體接著係連結至所關注的多肽。此外，融合抗體可被創造成其中二個（或更多個）單鏈抗體係彼此連結。若想要在單一多肽鏈上創造二價或多價抗體或若想要創造雙專一性抗體，此係有用的。

【0135】 為創造單鏈抗體（scFv），編碼 VH 和 VL 的 DNA 片段係操

作性地連結至編碼彈性連接子（例如編碼胺基酸序列(Gly4-Ser)3 (SEQ ID NO: 240)）的另一個片段，使得該 VH 和 VL 序列可以鄰接單鏈蛋白質之形式表現，其中該 VL 和 VH 功能域係藉由該彈性連接子連接。參見（例如）Bird 等人，*Science* 242:423-426 (1988)；Huston 等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879-5883 (1988)；和 McCafferty 等人，*Nature* 348:552-554 (1990)。該單鏈抗體可係單價，若僅使用單一 VH 和 VL；二價，若使用二個 VH 和 VL；或多價，若使用超過二個 VH 和 VL。例如，可產生雙專一性或多價抗體，其與人類 TIM-3 以及與另一個分子專一性地結合。

【0136】 於其他實施方式中，可使用編碼抗 TIM-3 抗體的核酸分子製備其他經修飾的抗體。例如，可使用標準分子生物技術根據本說明書之教示製備「 κ 體」(Ill 等人，*Protein Eng.* 10:949-57 (1997))、「微體 (minibody)」(Martin 等人，*EMBO J.* 13:5303-9 (1994))、「雙體」(Holliger 等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:6444-6448 (1993))、或「Janusin」(Traunecker 等人，*EMBO J.* 10:3655-3659 (1991)和 Traunecker 等人，*Int. J. Cancer*(補充) 7:51-52 (1992))。

【0137】 本發明之抗 TIM-3 抗體或抗原結合部分可被衍生化或連結至另一個分子（例如另一個胜肽或蛋白質）。一般而言，該等抗體或其部分被衍生化，其方式使得 TIM-3 結合不被該衍生化或標記不利地影響。據此，本發明之抗體和抗體部分意欲包括本文中描述的人類抗 TIM-3 抗體之完整和經修飾形式兩者。例如，本發明之抗體或抗體部分可被功能性地連結（藉由化學偶聯、基因融合、非共價聯結或其他）至一或多個其他分子實體，諸如另一個抗體（例如雙專一性抗體或雙體）、偵測劑、醫藥劑、及/或可介導該抗體或抗體部分與另一個分子之聯結的蛋白質或胜肽（諸如鏈霉抗生

物素蛋白核心區域或聚組胺酸標籤)。

【0138】 一類經衍生化抗體係藉由交聯二或更多種抗體(相同類型的或不同類型的,例如以創造雙專一性抗體)製造。適合的交聯劑包括該等係異雙官能性者,其等具有二個藉由適當的間隔子(例如間-順丁烯二亞醯胺基苯甲醯基-N-羥基琥珀醯亞胺酯)分開之不同的反應性基團或同雙官能性者(例如辛二酸二琥珀醯亞胺酯)。如此連接子可得自(例如)Pierce Chemical Company, 洛克福, IL。

【0139】 抗 TIM-3 抗體亦可以化學基團(諸如聚乙二醇(PEG)、甲基或乙基基團、或碳水化合物基團)衍生化。此等基團可能係有用於改善該抗體之生物特徵,例如以增加血清半生期。

【0140】 亦可標記根據本發明的抗體。用於本文中,術語「標記」或「經標記」係論及該抗體中另一個分子之併入。於一個實施方式中,該標記係可偵測的標誌,例如併入經放射性標記的胺基酸或接附至可藉由經標誌抗生物素蛋白偵測的生物素基部分之多肽(例如含有可藉由光學或比色方法偵測的螢光標誌或酵素活性之鏈霉抗生物素蛋白)。於另一個實施方式中,該標記或標誌可係治療性的,例如藥物綴合物或毒素。種種標記多肽和糖蛋白的方法係所屬技術領域中已知的且可使用其等。用於多肽的標記之實例包括(但不限於)以下者:放射性同位素或放射性核種(例如 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{35}S 、 ^{90}Y 、 ^{99}Tc 、 ^{111}In 、 ^{125}I 、 ^{131}I)、螢光標記(例如 FITC、玫瑰紅、釷族元素磷光體)、酵素性標記(例如辣根過氧化酶、 β -半乳糖苷酶、螢光素酶、鹼性磷酸酯酶)、化學發光標誌、生物素基基團、被第二報導子辨識之預決定的多肽表位(例如白胺酸拉鍊對序列、第二抗體之結合

位置、金屬結合功能域、表位標籤)、磁性劑,諸如釷螯合物、毒素,諸如百日咳毒素、紫杉醇、細胞鬆弛素 B、滅革蘭菌素 D、溴化乙錠、吐根鹼、絲裂黴素、伊妥普賽(etoposide)、坦尼坡賽(tenoposide)、長春新鹼、長春花鹼、秋水仙素、多柔比星(doxorubicin)、道諾黴素、二羥基炭疽菌素二酮、雙羥蒽(mitoxantrone)、光輝黴素(mithramycin)、放線菌素 D、1-脫氫鞣固酮、醣皮質素、普羅卡因(procaine)、四卡因(tetracaine)、利多卡因(lidocaine)、普魯泛奴洛(propranolol)、和嘌呤黴素和其等之類似物或同源物。於一些實施方式中,標記係藉由種種長度的間隔子臂接附以減少潛在的立體阻礙。

【0141】 於某些實施方式中,本發明之抗體可以中性形式(包括兩性離子形式)存在或呈帶正電或帶負電物種。於一些實施方式中,該等抗體可與相對離子複合以形成醫藥上可接受的鹽。

【0142】 術語「醫藥上可接受的鹽」係論及包含一或多個抗體和一或多個相對離子的複合物,其中該等相對離子係衍生自醫藥上可接受的無機和有機酸和鹼。

雙專一性結合分子

【0143】 於進一步的方面,本發明提供雙專一性結合分子,其具有本文中描述的抗 TIM-3 抗體之結合專一性和另一個抗 TIM-3 抗體(例如另一個本文中描述的抗 TIM-3 抗體)或靶向不同蛋白質的抗體(諸如另一個免疫查核點蛋白質、癌症抗原、或其活性介導諸如癌症的疾病狀況之另一個細胞表面分子)之結合專一性。如此雙專一性結合分子係所屬技術領域中

已知的，且不同類型的雙專一性結合分子之實例係於本文中他處給出。

核酸分子和載體

【0144】 本發明亦提供編碼本文中描述的抗 TIM-3 抗體或其抗原結合部分之核酸分子和序列。於一些實施方式中，不同核酸分子編碼該抗 TIM-3 抗體或其抗原結合部分之重鏈和輕鏈胺基酸序列。於其他實施方式中，相同的核酸分子編碼該抗 TIM-3 抗體或其抗原結合部分之重鏈和輕鏈胺基酸序列。

【0145】 除非另加具體指明，提及核苷酸序列時涵蓋其互補物。因此，提及具有特殊序列之核酸應被理解成涵蓋其具有其互補序列之互補股。於本文中提及時，術語「多核苷酸」意謂長度上至少 10 個鹼基的核苷酸之多聚形式，無論是核糖核苷酸或去氧核苷酸或任一類型的核苷酸之經修飾形式。該術語包括單股和雙股形式。

【0146】 本發明亦提供與一或多個於本文中敘述的核苷酸序列(例如與編碼選自由以下者所組成之群組的胺基酸序列之核苷酸序列: SEQ ID NO: 3、4、7-12、15、28-35、38-45、48-55、58-65、68-75、78-85、88-95、98-105、108-115、118-125、128-135、138-145、148-155、158-165、168-175、178-185、188-195、198-205、208-215、218-225、和 228-235) 至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、98%或 99%一致的核苷酸序列。於核酸序列之前後文中，術語「百分比序列一致性」係論及在二個序列中當針對最大對應排比時係相同的殘基。序列一致性比較之長度可跨越至少約九個核苷酸、通常至少約 18 個核苷酸、更常至少約 24 個核苷酸、典型至少約 28 個核苷酸、

更典型至少約 32 個核苷酸、且較佳至少約 36、48 或更多個核苷酸的範圍。所屬技術領域中存在有一些可用於測量核苷酸序列一致性的已知之不同演算法。例如，多核苷酸序列可使用 FASTA、Gap 或 Bestfit 比較，其等係於 Wisconsin Package 版本 10.0, Genetics Computer Group (GCG)，麥迪遜，威斯康辛中的程式。FASTA（其包括（例如）程式 FASTA2 和 FASTA3）提供詢問和搜尋序列間的最佳重疊區域之排比和百分比序列一致性（參見（例如）Pearson, *Methods Enzymol.* 183:63-98 (1990)；Pearson, *Methods Mol. Biol.* 132:185-219 (2000)；Pearson, *Methods Enzymol.* 266:227-258 (1996)；和 Pearson, *J. Mol. Biol.* 276:71-84 (1998)；其等係以引用方式併入本文中）。除非另加具體指明，使用特定程式或演算法之預設參數。例如，核酸序列間的百分比序列一致性可使用 FASTA 以其預設參數（6 之序列長度（word size）和用於計分矩陣的 NOPAM 因數）測定或使用 Gap 以其預設參數測定（如於 GCG 版本 6.1 中提供的，其係以引用方式併入本文中）。

【0147】 於一個方面，本發明提供包含選自由以下者所組成之群組的核苷酸序列的核酸分子：SEQ ID NO: 1、2、13、14、26、27、36、37、46、47、56、57、66、67、76、77、86、87、96、97、106、107、116、117、126、127、136、137、146、147、156、157、166、167、176、177、186、187、196、197、206、207、216、217、226、和 227。本發明亦提供包含與該等核苷酸序列之任一者至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、98%或 99% 一致的核苷酸序列之核酸分子。

【0148】 於以上實施方式之任一者中，該等核酸分子可係經分離的。編碼本發明之抗 TIM-3 抗體或其抗原結合部分之重鏈及/或輕鏈的核酸分子

可自任何製造如此抗體或部分的來源分離。於種種實施方式中，該等核酸分子係自表現從以人類 TIM-3 抗原致免疫的動物分離之抗 TIM-3 抗體的 B 細胞分離、或從自如此 B 細胞製造的永生化細胞分離。分離編碼抗體的核酸之方法係所屬技術領域中廣為人知的。可分離 mRNA 並將其用於製造 cDNA，以用於抗體基因之聚合酶連鎖反應（PCR）或 cDNA 選殖中。於某些實施方式中，本發明之核酸分子可被合成而非分離。

【0149】 於一些實施方式中，本發明之核酸分子可包含編碼來自本發明之抗 TIM-3 抗體或抗原結合部分的 VH 功能域之核苷酸序列，其符合讀框地連接至編碼來自任何來源的重鏈恆定區域之核苷酸序列。類似地，本發明之核酸分子可包含編碼來自本發明之抗 TIM-3 抗體或抗原結合部分的 VL 功能域之核苷酸序列，其符合讀框地連接至編碼來自任何來源的輕鏈恆定區域之核苷酸序列。

【0150】 於本發明之進一步方面中，編碼該重（VH）及/或輕（VL）鏈之可變功能域的核酸分子可被「變換」成全長抗體基因。於一個實施方式中，編碼該 VH 或 VL 功能域的核酸分子被變換成全長抗體基因，其係藉由插入至已分別編碼重鏈恆定（CH）或輕鏈恆定（CL）功能域的表現載體中，使得該 VH 節段在該載體內被操作性地連結至該（等）CH 節段、及/或該 VL 節段在該載體內被操作性地連結至該 CL 節段。於另一個實施方式中，編碼該 VH 及/或 VL 功能域的核酸分子被變換成全長抗體基因，其係藉由使用標準分子生物技術將編碼 VH 及/或 VL 功能域的核酸分子連結（例如連接）至編碼 CH 及/或 CL 功能域的核酸分子。編碼全長重鏈及/或輕鏈的核酸分子可接著從至其中該等核酸分子已被導入的細胞表現且該抗 TIM-3

抗體被分離。

【0151】 可使用該等核酸分子以重組地表現大量的抗 TIM-3 抗體。亦可使用該等核酸分子以製造（例如）嵌合抗體、雙專一性抗體、單鏈抗體、免疫黏著素、雙體、突變抗體和抗體衍生物，如本文中描述的。

【0152】 於另一個實施方式中，本發明之核酸分子被用作為用於特定抗體序列的探針或 PCR 引子。例如，該核酸可於診斷方法中被用作為探針或被用作為 PCR 引子以擴增可被使用的 DNA 區域（特別是）以分離編碼抗 TIM-3 抗體的可變功能域之另外的核酸分子。於一些實施方式中，該等核酸分子係寡核苷酸。於一些實施方式中，該等寡核苷酸係來自所關注的抗體之重鏈和輕鏈之高度可變功能域。於一些實施方式中，該等寡核苷酸編碼完整的如本文中描述的本發明之抗 TIM-3 抗體或其抗原結合部分之 CDR 之一或多者或其部分。

【0153】 於另一個實施方式中，可使用該等核酸分子和載體以製造突變抗 TIM-3 抗體。可於重鏈及/或輕鏈之可變功能域中突變該等抗體，例如以改變該抗體之結合特性。例如，可於 CDR 之一或多者中作突變以增加或減少該抗 TIM-3 抗體之 K_D 、以增加或減少 k_{off} 、或以改變該抗體之結合專一性。於另一個實施方式中，於本發明之單株抗體中，於已知相較於生殖系列被改變的胺基酸殘基上作一或多個突變。可於可變功能域之 CDR 或架構區域中、或於恆定區域中作該等突變。於較佳的實施方式中，於可變功能域中作該等突變。於一些實施方式中，於本發明之抗體或其抗原結合部分之可變功能域之 CDR 或架構區域中，於已知相較於生殖系列被改變的胺基酸殘基作一或多個突變。

【0154】 於另一個實施方式中，突變該（等）架構區域以使得所得的架構區域具有相對應生殖系列基因之胺基酸序列。可於架構區域或恆定區域作突變以增加該抗 TIM-3 抗體之半生期。參見（例如）PCT 公開案 WO 00/09560。亦可於架構區域或恆定區域中作突變以改變該抗體之致免疫性、及/或以提供用於與另一個分子共價或非共價結合之位置。根據本發明，單一抗體可於其可變功能域之 CDR 或架構區域之任一或多者或於其恆定區域具有突變。

【0155】 於進一步的方面，本發明提供適用於表現如本文中描述的抗 TIM-3 抗體或其抗原結合部分之鏈之一或二者的載體。用於本文中，術語「載體」意謂一種核酸分子，其能夠運送其已與之連結的另一種核酸。於一些實施方式中，該載體係質體，即另外的 DNA 節段可被連接至其中的 DNA 之環狀雙股片段。於一些實施方式中，該載體係病毒載體，其中另外的 DNA 節段可被連接至其病毒基因組中。於一些實施方式中，該載體能夠在其等被導入至其中的宿主細胞內自我複製（例如具有細菌複製起點的細菌載體和附加體哺乳動物載體）。於其他實施方式中，該等載體（例如非附加體哺乳動物載體）可在被導入至宿主細胞後併入至宿主細胞之基因組中，並藉此隨著宿主基因組一起複製。此外，某些載體能夠指揮其等所操作性連結的基因之表現。如此載體於本文中被稱作「重組表現載體」（或簡稱「表現載體」）。

【0156】 本發明提供包含編碼本發明之抗 TIM-3 抗體或其抗原結合部分之重鏈、本發明之抗 TIM-3 抗體或其抗原結合部分之輕鏈、或本發明之抗 TIM-3 抗體或其抗原結合部分之重鏈和輕鏈兩者的核酸分子之載體。

本發明進一步提供包含編碼融合蛋白質、經修飾抗體、其抗體片段、和探針之核酸分子的載體。

【0157】 於一些實施方式中，本發明之抗 TIM-3 抗體或其抗原結合部分係藉由以下者表現：將編碼部分或全長輕鏈和重鏈的 DNA（如以上描述地獲得的）插入至表現載體中以使得該等基因被操作性地連結至必要的表現控制序列，諸如轉錄和轉譯控制序列。表現載體包括質體、反轉錄病毒、腺病毒、腺相關病毒（AAV）、植物病毒，諸如花椰菜鑲嵌病毒、菸草鑲嵌病毒、黏質體、YAC、衍生自 EBV 的附加體、和類似者。可將該抗體編碼序列連接至載體中以使得該載體內的轉錄和轉譯控制序列發揮其等調節該抗體編碼序列之轉錄和轉譯的所欲功能。可挑選該表現載體和表現控制序列以與所使用的表現宿主細胞相容。可將該抗體輕鏈編碼序列和該抗體重鏈編碼序列插入至分開的載體中，且其等可操作性地連結至相同的或不同表現控制序列（例如啟動子）。於一個實施方式中，將該等編碼序列兩者插入至相同的表現載體中，且其等可操作性地連結至相同的表現控制序列（例如共同啟動子）、至分開的相同之表現控制序列（例如啟動子）、或至不同表現控制序列（例如啟動子）。可藉由標準方法（例如該抗體基因片段和載體上的互補限制位之連接、或鈍端連接，如不存在限制位）將該等抗體編碼序列插入至該表現載體中。

【0158】 方便的載體係以下者：編碼功能性上完全的人類 CH 或 CL 免疫球蛋白序列、加上經工程設計以使得任何 VH 或 VL 序列可被輕易地插入和表現（如以上描述的）之適當的限制位。如此載體中之編碼 HC 的基因和編碼 LC 的基因可含有內含子序列，其會藉由穩定化相關 mRNA 來導致

整體抗體蛋白質產量之增加。該等內含子序列兩端鄰接剪接供體和剪接受體位置，其等決定 RNA 剪接會於那裡發生。內含子序列之位置可位於該抗體鏈之可變或恆定區域中、或於可變和恆定區域兩者中（當使用多個內含子時）。多腺苷酸化和轉錄終止可於該等編碼區域之下游的天然染色體位置發生。該重組表現載體亦可編碼促進該抗體鏈自宿主細胞分泌的訊息胜肽。可將該抗體鏈基因選殖入該載體中以使得該訊息胜肽被符合讀框地連結至該免疫球蛋白鏈之胺端。該訊息胜肽可係免疫球蛋白訊息胜肽或異源訊息胜肽（即來自非免疫球蛋白蛋白質的訊息胜肽）。

【0159】 除了該抗體鏈基因外，本發明之重組表現載體可攜帶調節序列，其控制該抗體鏈基因於宿主細胞中的表現。所屬技術領域中具有通常知識者會領會到該表現載體之設計（包括調節序列之挑選）可取決於諸如下列者之因子：欲轉形的宿主細胞的選擇、所欲的蛋白質之表現水平、等等。用於哺乳動物宿主細胞表現之較佳的調節序列包括指揮在哺乳動物細胞中的蛋白質之高水平表現的病毒元件，諸如衍生自以下者的啟動子及/或增強子：反轉錄病毒 LTR、細胞巨大病毒（CMV）（諸如 CMV 啟動子/增強子）、猿猴病毒 40（SV40）（諸如 SV40 啟動子/增強子）、腺病毒（例如腺病毒主要晚期啟動子（AdMLP））、多瘤和強哺乳動物啟動子，諸如天然免疫球蛋白和肌動蛋白啟動子。關於病毒調節元件和其序列之進一步描述，參見（例如）US 專利案 5,168,062、4,510,245 和 4,968,615。用於在植物中表現抗體的方法（包括啟動子和載體之描述、以及植物之轉形）係所屬技術領域中已知的。參見（例如）US 專利 6,517,529。在細菌細胞或真菌細胞（例如酵母菌細胞）中表現多肽的方法亦係所屬技術領域中廣為人知的。

【0160】 除了該抗體鏈基因和調節性序列外，本發明之重組表現載體可攜帶另外的序列（諸如調節該載體在宿主細胞中的複製之序列，例如複製起點）和可篩選標記基因。可篩選標記基因促進至其中該載體已被導入的宿主細胞之篩選（參見（例如）US 專利 4,399,216、4,634,665 和 5,179,017）。例如，典型地，可篩選標記基因將對藥物（諸如 G418、濕黴素或胺甲喋呤）的抗性授於至其中該載體已被導入的宿主細胞。例如，可篩選標記基因包括二氫葉酸還原酶（DHFR）基因（用於利用胺甲喋呤篩選/擴增 dhfr-宿主細胞）、neo 基因（用於 G418 篩選）、和麩胺酸合成酶基因。

【0161】 用於本文中，術語「表現控制序列」意謂對於引起其等與之連接的編碼序列之表現和加工而言係必須的多核苷酸序列。表現控制序列包括適當的轉錄起始、終止、啟動子和增強子序列；有效的 RNA 加工訊息，諸如剪接和多腺苷酸化訊息；穩定細胞質 mRNA 的序列；增強轉譯效能的序列（即 Kozak 共通序列）；增強蛋白質穩定性的序列；和當所欲時，增強蛋白質分泌的序列。如此控制序列之性質基於宿主生物體變化；於原核生物中，如此控制序列一般包括啟動子、核糖體結合位置、和轉錄終止序列；於真核生物中，一般，如此控制序列包括啟動子和轉錄終止序列。術語「控制序列」係意欲（最少）包括其存在對於表現和加工而言係必須的所有組份，且亦可包括其存在係有利的其他組份，例如前導序列和融合伙伴序列。

宿主細胞和抗體和抗體組成物製造之方法

【0162】 本發明之另外的方面係關於用於製造本發明之抗體組成物和抗體和其抗原結合部分的方法。本發明之此方面之一個實施方式係關於

用於製造如於本文中界定的抗體之方法，其包含提供能夠表現該抗體的重組宿主細胞、在適用於該抗體之表現的條件下培養該宿主細胞、和分離所得的抗體。藉由於如此重組宿主細胞中的如此表現製造的抗體於本文中被稱作「重組抗體」。本發明亦提供如此宿主細胞之子代細胞、和由其製造的抗體。

【0163】 用於本文中，術語「重組宿主細胞」(或簡稱「宿主細胞」)意謂重組表現載體已被導入至其中的細胞。本發明提供可包含(例如)以上描述之根據本發明的載體之宿主細胞。本發明亦提供包含(例如)編碼本發明之抗 TIM-3 抗體或其抗原結合部分之重鏈或其抗原結合部分的核苷酸序列、編碼本發明之抗 TIM-3 抗體或其抗原結合部分之輕鏈或其抗原結合部分的核苷酸序列、或兩者之宿主細胞。應理解「重組宿主細胞」和「宿主細胞」不止意謂特別的主題細胞但亦意謂如此細胞之子代。因為某些修飾可由於突變或環境影響而在隨後的世代中發生，如此子代可能(實際上)與親代細胞不完全相同，但仍被包括在用於本文中的術語「宿主細胞」之範圍內。

【0164】 可將編碼抗 TIM-3 抗體的核酸分子和包含此等核酸分子的載體用於適合的哺乳動物、植物、細菌或酵母菌宿主細胞之轉染。轉形可藉由任何已知用於將多核苷酸導入至宿主細胞中的方法。將異源性多核苷酸導入至哺乳動物細胞中的方法係所屬技術領域中廣為人知的且包括右旋糖聚糖介導的轉染、磷酸鈣沈澱、Polybrene 介導的轉染、原生質體融合、電穿孔、將多核苷酸封膠囊於脂質體中、和將 DNA 直接微注射至細胞核中。此外，可藉由病毒載體將核酸分子導入至哺乳動物細胞中。轉形細胞的方

法係所屬技術領域中廣為人知的。參見(例如)US 專利 4,399,216、4,912,040、4,740,461、和 4,959,455。轉形植物細胞的方法係所屬技術領域中廣為人知的，包括(例如)農桿菌介導的轉形、生物彈道學轉形(biolistic transformation)、直接注射、電穿孔和病毒轉形。轉形細菌和酵母菌細胞的方法亦係所屬技術領域中廣為人知的。

【0165】 可作為表現宿主得到的哺乳動物細胞系係所屬技術領域中廣為人知的且包括許多可得自美國菌種保存中心(ATCC)的永生細胞系。此等包括(特別是)中國倉鼠卵巢(CHO)細胞、NS0 細胞、SP2 細胞、HEK-293T 細胞、293 Freestyle 細胞(Invitrogen)、NIH-3T3 細胞、HeLa 細胞、嬰兒倉鼠腎臟(BHK)細胞、非洲綠猴腎臟細胞(COS)、人類肝細胞癌細胞(例如 Hep G2)、A549 細胞、和一些其他細胞系。特別偏好的細胞系係藉由測定哪個細胞系具有高表現水平來挑選。可使用的其他細胞系係昆蟲細胞系(諸如 Sf9 或 Sf21 細胞)。當將編碼抗體基因的重組表現載體導入至哺乳動物宿主細胞中時，該等抗體係藉由以下者製造：培養該宿主細胞一段足以允許該抗體於該等宿主細胞中的表現或(更佳地)將該抗體分泌至該宿主細胞於其中生長的培養基之時間。可自該培養基使用標準蛋白質純化方法回收抗體。植物宿主細胞包括(例如)菸草屬、擬南芥屬(*Arabidopsis*)、浮萍、玉米、小麥、馬鈴薯、等等。細菌宿主細胞包括大腸桿菌和鏈黴菌屬物種。酵母菌宿主細胞包括粟酒裂殖酵母菌、啤酒釀母菌和巴斯德畢赤酵母菌(*Pichia pastoris*)。

【0166】 此外，可使用一些已知技術增強本發明之抗體或其抗原結合部分自製造細胞系之表現。例如，麩醯胺酸合成酶基因表現系統(GS 系統)

係用於在某些條件下增強表現的常見方法。GS 系統係連結 EP 專利 0 216 846、0 256 055、0 323 997 和 0 338 841 完整或部分討論。

【0167】 有可能由不同細胞系或於基因轉殖動物中表現的抗體會具有彼此不同的醣化模式。然而，由本文提供之核酸分子編碼或包含本文提供之胺基酸序列的所有抗體皆係本發明之部分，無論該等抗體之醣化狀態，且更一般而言，無論轉譯後修飾存在或不存在。

醫藥組成物

【0168】 本發明之另一個方面係醫藥組成物，其包含作為一個活性成分（或作為唯一的活性成分）的本發明之抗 TIM-3 抗體或其抗原結合部分、雙專一性結合分子、或抗 TIM-3 抗體組成物。該醫藥組成物可包含任何如本文中描述的抗 TIM-3 抗體組成物、雙專一性結合分子、或抗體或其抗原結合部分。於一些實施方式中，該組成物係意欲用於改善、預防、及/或治療與 TIM-3 相關的失調（例如特徵在於 TIM-3 或其配體之任一者的過度表現或過度活性之失調）及/或癌症。於一些實施方式中，該組成物係意欲用於活化免疫系統。於某些實施方式中，該組成物係意欲用於改善、預防、及/或治療源於諸如皮膚、肺臟、腸、卵巢、腦、前列腺、腎臟、軟組織、造血系統、頭和頸、肝臟、膀胱、乳房、胃、子宮和胰臟的組織之癌症。

【0169】 一般而言，本發明之抗體或其抗原結合部分或本發明之雙專一性結合分子係適用於以調配物的形式結合一或多個醫藥上可接受的賦形劑（例如如以下描述者）投予。

【0170】 本發明之醫藥組成物會包含一或多種本發明之抗 TIM-3 抗

體或結合部分、或雙專一性結合分子，例如一或二種抗 TIM-3 抗體或結合部分或雙專一性結合分子。於一個實施方式中，該組成物包含單一種本發明之抗 TIM-3 抗體或其結合部分。

【0171】 於另一個實施方式中，該醫藥組成物可包含至少一種抗 TIM-3 抗體或其抗原結合部分，例如一種抗 TIM-3 抗體或部分、或一種雙專一性結合分子、和一或多種靶向一或多種相關細胞表面受體（例如一或多種與癌症相關的受體）之另外的抗體。

【0172】 用於本文中，術語「賦形劑」係描述本發明之化合物以外的任何成分。賦形劑之選擇在很大程度上會取決於諸如以下者之因子：特殊的投予模式、賦形劑對溶解度和穩定性的效果、和劑量形式之特性。用於本文中，「醫藥上可接受的賦形劑」包括任何及所有溶劑、分散基質、塗層、抗細菌劑和抗真菌劑、等張劑和吸收延遲劑、和生理上相容的類似者。醫藥上可接受的賦形劑之一些實例係水、鹽水、磷酸鹽緩衝鹽水、右旋糖、甘油、乙醇和類似者、以及其等之組合。於許多例子中，於該組成物中包括等張劑，例如糖、多元醇，諸如甘露醇、山梨醇、或氯化鈉會係較佳的。醫藥上可接受的物質之另外的實例係潤濕劑或微量的輔助物質，諸如潤濕劑或乳化劑、防腐劑或緩衝劑，其等增加該抗體之保存期限或有效性。

【0173】 本發明之醫藥組成物和用於其等之製備的方法對所屬技術領域中具有通常知識者而言會輕易地係明顯的。如此組成物和用於其等之製備的方法可於（例如）Remington's Pharmaceutical Sciences，第 19 版(Mack Publishing Company, 1995）中找到。醫藥組成物較佳係在 GMP（良好作業規範）條件下製造。

【0174】 可以散裝、呈單一單位劑量、或呈複數個單一單位劑量製備、包裝、或販售本發明之醫藥組成物。用於本文中，「單位劑量」係個別量的該醫藥組成物，其包含預決定量的活性成分。活性成分之量一般等於會被投予至一對象的活性成分之劑量或如此劑量之方便的部分（諸如（例如）如此劑量之一半或三分之一）。

【0175】 所屬技術領域中所接受的任何用於投予胜肽、蛋白質或抗體之方法可被合適地利用於本發明之抗體和抗原結合部分。

【0176】 本發明之醫藥組成物典型係適用於非經腸投予。用於本文中，醫藥組成物之「非經腸投予」包括任何特徵在於以下者之投予途徑：物理突破一對象之組織並透過該組織中的突破口投予該醫藥組成物，因此一般造成直接投予至血流中、至肌肉中、或至內部器官中。非經腸投予因此包括（但不限於）藉由注射該組成物、藉由透過手術切口施用該組成物、藉由透過穿透組織的非手術傷口施用該組成物、和類似者來投予醫藥組成物。特別地，設想到非經腸投予包括（但不限於）皮下、腹膜內、肌肉內、胸骨內、靜脈內、動脈內、鞘內、室內、尿道內、顱內、和滑液膜內注射或輸注；和腎臟透析輸注技術。亦設想到區域性灌注。特別的實施方式包括靜脈內和皮下途徑。

【0177】 適用於非經腸投予的醫藥組成物之調配物典型包含活性成分組合醫藥上可接受的載劑（諸如無菌水或無菌等張鹽水）。可以適用於大劑量投予（bolus administration）或連續投予的形式製備、包裝、或販售如此調配物。可以單位劑量形式（諸如在含有防腐劑的安瓿或多劑容器中）製備、包裝、或販售可注射調配物。用於非經腸投予的調配物包括（但不限

於)懸浮液、溶液、在油性或水性媒劑中的乳劑、糊劑、和類似者。如此調配物可進一步包含一或多種另外的成分，包括(但不限於)懸浮劑、穩定劑、或分散劑。在用於非經腸投予的調配物之一個實施方式中，該活性成分係以乾燥(即粉末或粒狀)形式提供以用於在非經腸投予經復水組成物前以適合的媒劑(例如無菌無熱原水)復水。非經腸調配物亦包括水溶液，其可含有賦形劑，諸如鹽、碳水化合物和緩衝劑(較佳至3至9的pH)，但(於一些應用中)可能更適合將其等調配成無菌非水溶液或成乾燥形式以結合適合的媒劑(諸如無菌、無熱原水)使用。例示性非經腸投予形式包括在無菌水溶液(例如丙二醇或右旋糖水溶液)中的溶液或懸浮液。若所欲，可適當地緩衝如此劑量形式。其他有用之可親代投予的調配物包括該等包含呈微晶質形式、或呈脂質體製劑的活性成分者。可調配用於非經腸投予的調配物以使其等被立即及/或修飾釋放。修飾釋放調配物包括延遲、持續、脈衝、控制、靶向和程式化釋放。

【0178】 例如，於一個方面，可藉由以下者製備無菌可注射溶液：將所需量的該抗TIM-3抗體或其抗原結合部分、雙專一性結合分子、或抗TIM-3抗體組成物及一種以上列舉的成分或其等之組合(按需要)併入適當的溶劑中，接著過濾滅菌。一般而言，分散劑係藉由以下者製備：將活性化合物併入至含有基礎分散介質和所需的來自該等以上列舉者之其他成分的無菌媒劑中。於用於製備無菌可注射溶液的無菌粉末之例子中，較佳的製備方法係真空乾燥和冷凍乾燥，其產生來自其先前經無菌過濾的溶液之活性成分加上任何其他所欲成分之粉末。可藉由例如以下者維持溶液之適當的流動性：使用塗層，諸如卵磷脂、維持所需的粒子大小(於分散劑之例子

中)及使用介面活性劑。可藉由以下者得到可注射組成物之延長吸收：在該組成物中包括延遲吸收的劑，例如硬脂酸鹽和明膠、及/或使用修飾釋放塗層（例如緩釋塗層）。

【0179】 本發明之抗體亦可被鼻內地投予或藉由吸入投予，典型係以來自乾燥粉末吸入器的乾燥粉末（單獨、呈混合物、或呈混合的組份粒子，例如與適合之醫藥上可接受的賦形劑混合）的形式、呈有或無使用適合的推進劑之來自加壓容器、泵浦、噴霧、霧化器（較佳為使用電流體力學以製造細霧的霧化器）、或噴霧器的氣溶膠噴霧、或呈鼻滴劑。

【0180】 加壓容器、泵浦、噴霧、霧化器、或噴霧器一般含有本發明之抗體之溶液或懸浮液，其包含例如適用於分散、溶解、或延長釋放活性物的劑、推進劑，作為溶劑。

【0181】 於以乾燥粉末或懸浮液調配物使用之前，該藥物產品一般被微粉化至適用於藉由吸入遞送的大小（典型係小於 5 微米）。此可藉由任何適當的粉碎方法（諸如螺旋噴流碾磨、流體床噴射碾磨、超臨界流體加工以形成奈米粒子、高壓均質化、或噴霧乾燥）達成。

【0182】 可將用於吸入器或吹入器的膠囊、泡殼（blister）和藥筒調配成含有本發明之化合物之粉末混合物、適合的粉末基底和性能修飾劑。

【0183】 用於霧化器使用電流體力學以製造細霧之適合的溶液調配物可於每次致動含有適合劑量的本發明之抗體且致動體積可例如於 1 μL 至 100 μL 變化。

【0184】 可將適合的風味（諸如薄荷腦和左薄荷腦）或甜味劑（諸如糖精或糖精鈉）加至意欲用於吸入/鼻內投予的本發明之調配物。

【0185】 可將用於吸入/鼻內投予的調配物調配成立即及/或修飾釋放。修飾釋放調配物包括延遲、持續、脈衝、控制、靶向和程式化釋放。

【0186】 於乾燥粉末吸入器和氣溶膠之例子中，劑量單位係通過遞送計量量的閥決定。典型會安排根據本發明的單位以投予定量劑量或「噴煙（puff）」的本發明之抗體。每日總劑量典型會以單劑投予或（更常）於一整天以分開的劑投予。

【0187】 亦可調配本發明之抗體和抗體部分以用於口服途徑投予。口服投予可涉及吞嚥，使得該化合物進入胃腸道、及/或頰部、舌部、或舌下投予，藉其該化合物直接自口部進入血流。

【0188】 適用於口服投予的調配物包括固體、半固體和液體系統，諸如錠劑；含有多微粒（multiple-particulate）或奈米微粒、液體、或粉末的軟或硬膠囊；菱形錠（包括填充液體的）；咀嚼物；凝膠；快速分散劑量形式；薄膜；卵形劑（ovule）；噴霧；和頰部/黏膜黏著貼片。

【0189】 液體調配物包括懸浮液、溶液、糖漿和酏劑。可利用如此調配物作為軟或硬膠囊（例如從明膠或羥丙甲基纖維素製造）中的填料且其典型包含載劑，例如水、乙醇、聚乙二醇、丙二醇、甲基纖維素、或適合的油、和一或多種乳化劑及/或懸浮劑。亦可藉由復水固體（例如從藥包（sachet））製備液體調配物。

本發明之抗體和組成物的治療用途

【0190】 於一個方面，本發明之抗 TIM-3 抗體和其抗原結合部分、抗 TIM-3 組成物、和雙專一性結合分子可用於在需要其的人類中增強或活化免

疫系統。於一些實施方式中，該患者具有特徵在於 TIM-3 或其配體之任一者之過度表現或過度活性的病況。於一些實施方式中，該患者之免疫受抑制。於某些實施方式中，該抗體或其抗原結合部分、組成物、或雙專一性結合分子其係用於治療癌症，例如源於諸如皮膚、肺臟、腸、卵巢、腦、前列腺、腎臟、軟組織、造血系統、頭和頸、肝臟、膀胱、乳房、胃、子宮和胰臟之組織的癌症、和任何依賴 TIM-3 活性及/或其中患者表現或過度表現半乳糖凝集素-9、磷脂絲胺酸、CEACAM-1 及/或 HMGB-1 的癌症或其他病況。藉由本發明之抗 TIM-3 抗體、其抗原結合部分、抗 TIM-3 抗體組成物、及/或雙專一性結合分子治療的癌症可包括（例如）黑色素瘤、非小細胞肺癌、結腸直腸癌、腎細胞癌、白血病（例如急性骨髓性白血病）、和固態腫瘤（例如晚期或轉移性固態腫瘤）。

【0191】 於一些實施方式中，藉由本發明之抗 TIM-3 抗體、抗原結合部分、抗 TIM-3 組成物、及/或雙專一性結合分子治療的癌症可包括（例如）黑色素瘤（例如晚期或轉移性黑色素瘤）、非小細胞肺癌、頭和頸鱗狀細胞癌、腎細胞癌、霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、神經膠母細胞瘤、神經膠瘤、鱗狀細胞肺癌、小細胞肺癌、肝細胞癌、膀胱癌、上尿路癌、食道癌、胃食道連接部癌、胃癌、肝癌、結腸癌、結腸直腸癌、多發性骨髓瘤、肉瘤、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、骨髓化生不良症候群、鼻咽癌、慢性淋巴球性白血病、急性淋巴胚細胞性白血病、小淋巴球性淋巴瘤、卵巢癌、胃腸癌、原發性腹膜癌、輸卵管癌、泌尿上皮癌、與 HTLV 有關的 T 細胞白血病/淋巴瘤、前列腺癌、生殖泌尿癌、腦脊髓膜瘤、腎上腺皮質癌、神經膠肉瘤、纖維肉瘤、腎臟癌、乳房癌、胰臟癌、子宮

內膜癌、皮膚基底細胞癌、闌尾之癌症、膽道癌、唾腺癌、晚期 Merkel 氏細胞癌、瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤、濾泡淋巴瘤、間皮瘤、和固態腫瘤。

【0192】 於一些實施方式中，該抗體或其抗原結合部分、組成物、或雙專一性結合分子係用於治療病毒及/或寄生生物感染，例如在病原體抑制宿主免疫反應的情況下。

【0193】 「治療 (treat)」、「治療 (treating)」和「治療 (treatment)」係論及減輕或消除生物失調及/或其伴隨症狀之至少一者的方法。用於本文中，「減輕」疾病、失調或病況意謂減少該疾病、失調、或病況之症狀之嚴重性及/或發生頻率。此外，本文中提及「治療」時包括提及治癒性、緩和性和預防性治療。

【0194】 「治療有效量」係論及所投予的治療劑之量，其會將所治療的失調之症狀之一或多者減輕至某種程度。抗癌症治療之治療有效量（例如）可導致腫瘤縮小、增加的生存、癌細胞之排除、減少疾病進展、轉移之逆轉、或其他保健專家所欲的臨床終點。

【0195】 本發明之抗體組成物或抗體或其抗原結合部分可單獨投予或組合一或多種其他藥物或抗體（或呈其等之任何組合）投予。本發明之醫藥組成物、方法和用途因此亦涵蓋與其他活性劑之組合（共投予）的實施方式，如以下詳細敘述的。

【0196】 用於本文中，當提及本發明之抗體組成物、抗體和其抗原結合部分、和雙專一性結合分子以及一或多種其他治療劑時，術語「共投予」、「被共投予」和「組合」意欲意謂且係論及並包括以下者：

-將本發明之抗體組成物/抗體/抗原結合部分/雙專一性結合分子及治療劑的

如此組合同時投予至需要治療的患者，當如此組份被一起調配成實質上同時將該等組份釋放至該患者的單一劑量形式時，

-將本發明之抗體組成物/抗體/抗原結合部分/雙專一性結合分子及治療劑的如此組合實質上同時投予至需要治療的患者，當如此組份被彼此分開地調配成實質上同時被該患者攝取之分開的劑量形式故於是該等組份被實質上同時釋放至該患者時，

-將本發明之抗體組成物/抗體/抗原結合部分/雙專一性結合分子及治療劑的如此組合相繼投予至需要治療的患者，當如此組份被彼此分開地調配成被該患者在連續的時間攝取且在各投予間有實質上的時間間隔之分開的劑量形式故於是該等組份於實質上不同的時間被釋放至該患者時；和

-將本發明之抗體組成物/抗體/抗原結合部分/雙專一性結合分子及治療劑的如此組合相繼投予至需要治療的患者，當如此組份被一起調配成以控制方式釋放該等組份的單一劑量形式故於是其等於相同及/或不同的時間被同時、連續、及/或重疊地釋放至該患者時，其中各部分可藉由相同或不同的途徑投予。

【0197】 本發明之抗體組成物、抗體和其抗原結合部分、和雙專一性結合分子可在無另外的治療性治療下（即作為單獨的治療）投予。供選擇地，使用本發明之抗體組成物和抗體和其抗原結合部分的治療可包括至少一種另外的治療性治療（組合治療）。於一些實施方式中，該抗體組成物或抗體或其抗原結合部分可與另一種療法/藥物共投予或調配以用於治療癌症。該另外的治療性治療可包含（例如）化學治療劑、抗贅生物劑、或抗血管形成劑、不同抗癌症抗體、及/或放射性治療。

【0198】 藉由組合本發明之抗體組成物、抗體或抗原結合部分、或雙專一性結合分子與已知會誘發癌細胞之最後分化的劑，可進一步改善功效。如此化合物可（例如）選自由以下者所組成之群組：視黃酸、反式-視黃酸、順式-視黃酸、苯丁酸鹽、神經生長因子、二甲亞碲、活性形式維生素 D3、過氧化體增殖物活化性受體 γ 、12-O-十四醯基佛波醇 13-醋酸酯、六亞甲基-雙-乙醯胺、轉形生長因子 β 、丁酸、環 AMP、和維司力農（vesnarinone）。於一些實施方式中，該化合物係選自由視黃酸、苯丁酸鹽、全反式-視黃酸和活性形式維生素 D 所組成之群組。

【0199】 包含本發明之抗 TIM-3 抗體組成物、抗 TIM-3 抗體或其抗原結合部分、或雙專一性結合分子與至少一種其他劑（例如化學治療劑、抗贅生物劑、或抗血管形成劑）的醫藥製品可呈供於癌症治療中同時、分開或相繼投予的組合治療的形式使用。該其他劑可藉由任何適用於治療所提及的特殊癌症之劑，例如選自由以下者所組成之群組的劑：烷化劑，例如鉑衍生物，諸如順鉑、卡鉑及/或奧沙利鉑（oxaliplatin）；植物生物鹼，例如太平洋紫杉醇、多烯紫杉醇及/或愛萊諾迪肯（irinotecan）；抗腫瘤抗生素，例如多柔比星（阿德力黴素）、道諾黴素、表阿黴素（epirubicin）、艾達黴素（idarubicin）雙羥蔥、放線菌素 D、博萊黴素、放線菌素、藤黃黴素（luteomycin）、及/或絲裂黴素；拓撲異構酶抑制劑，諸如拓普替康（topotecan）；及/或抗代謝物，例如氟尿嘧啶及/或其他氟嘧啶。

【0200】 本發明之抗 TIM-3 抗體或其抗原結合部分、雙專一性結合分子、或抗 TIM-3 抗體組成物亦與諸如疫苗、細胞介素、酵素抑制劑和 T 細胞治療的其他抗癌症治療組合使用。於疫苗之例子中，其可（例如）係含

有一或多種與所治療的癌症相關之抗原的蛋白質、胜肽或 DNA 疫苗、或包含樹突細胞加上抗原的疫苗。適合的細胞介素包括（例如）IL-2、IFN- γ 和 GM-CSF。一類具有抗癌症活性的酵素抑制劑之實例係吡咯胺-2,3-二氧酶（IDO）抑制劑，例如 1-甲基-D-色胺酸（1-D-MT）。授受性 T 細胞治療係論及種種涉及擴展或工程設計患者自身之 T 細胞以辨識並攻擊其等之腫瘤的免疫治療技術。

【0201】 亦設想到本發明之抗 TIM-3 抗體或其抗原結合部分、雙專一性結合分子、或抗 TIM-3 抗體組成物可用於連結酪胺酸激酶抑制劑的輔助治療中。此等係合成性且主要衍生自喹啉的低分子量分子，其等與受體之細胞內酪胺酸激酶功能域交互作用並藉由競爭細胞內 Mg-ATP 結合位置而抑制配體誘發性受體磷酸化。

【0202】 於一些實施方式中，該抗體組成物、雙專一性結合分子、或抗體或其抗原結合部分可與包括（但不限於）介導以下者之表現或活性的劑之另一種介導免疫系統活化的療法/藥物組合使用：A2AR、BLTA、B7-H3、B7-H4、CTLA-4、CD27、CD28、CD39、CD40、CD55、CD73、CD122、CD137、CD160、CGEN-15049、CHK1、CHK2、CTLA-3、CEACAM（例如 CEACAM-1 及/或 CEACAM-5）、半乳糖凝集素-9、GITR、HVEM、ICOS、IDO、KIR、LAIR1、LAG-3、NKG2A、OX40、PD-1/PD-L1/PD-L2、TIGIT、TGFR- β 、TNFR2、VISTA 及/或 2B4。於某些實施方式中，該劑係與以上分子之一結合的抗體或其抗原結合片段。

【0203】 於某些方面，本發明之抗體和抗原結合部分、組成物、和雙專一性結合分子可組合另一種 TIM-3 途徑之抑制劑投予，該抑制劑可靶向

TIM-3 或其配體之一或多者。如此抑制劑之實例包括其他抗 TIM-3 抗體和靶向 TIM-3 配體及/或共受體（諸如半乳糖凝集素-9、HMGB-1、磷脂絲胺酸脂質、CEACAM1、LILRA1-6、或 LILRB1-5）之抗體。

【0204】 應瞭解本發明之抗體組成物、雙專一性結合分子、和抗體和其抗原結合部分可用於如本文中描述的治療方法、可用於如本文中描述的治療、及/或可用於製造用於如本文中描述的治療之醫藥品。

劑量和投予途徑

【0205】 本發明之抗體組成物會以對於治療所提及的病況有效的量（即以達成所欲的結果所需之劑量和時段）投予。治療有效量可根據諸如下者之因子變化：所治療的特殊病況、患者之年齡、性別和重量、和該等抗體是否係作為單獨的治療投予或與一或多種另外的抗癌症治療組合投予。

【0206】 可調整劑量攝生法以提供最適宜的所欲反應。例如，可投予單一食團，可隨時間投予數個分開的劑或可按治療狀況之急迫性所指示的成比例地減少或增加該劑。以下者係特別地有利的：為了投予之容易性和劑量之一致性以劑量單位形式調配非經腸組成物。用於本文中，劑量單位形式係論及物理上分開的單位，其適合作為用於欲治療的患者/對象之單個劑量；各單位含有經計算以產生所欲治療功效之預決定量的活性化合物加上所需的醫藥載劑。本發明之劑量單位形式之規格一般係由以下者支配且直接取決於以下者：(a)化學治療劑之獨特特徵和欲達成的特殊治療或預防功效、和(b)複合如此活性化合物以用於治療的技術領域中個體敏感性之固

有限制。

【0207】 因此，基於本文中提供之揭示內容，具有通常知識者會領會到劑量和給藥攝生法係根據治療技術領域中廣為人知的方法作調整。即可輕易地建立最大可容忍劑量，且亦可測定對患者提供可偵測的治療效益之有效量，且亦可測定對患者提供可偵測的治療效益所需的投予各劑之時序需求。因此，雖然本文中例示了某些劑量和投予攝生法、此等實例並不以任何方式限制於實現本發明中可提供給患者的劑量和投予攝生法。

【0208】 應注意劑量值可隨著欲減輕的病況之類型和嚴重性變化，且可包括單個或多個劑。應進一步瞭解到對於特殊對象，應根據個體之需求和投予或監督該組成物之投予者的專業判斷隨時間調整特殊劑量攝生法，且本文中提出的劑量範圍僅係例示性且非意欲限制具體實例組成物之範圍或實現。此外，使用本發明之組成物的劑量攝生法可基於各種各樣的因子（包括疾病之類型、患者之年齡、重量、性別、醫療狀況、病況之嚴重性、投予途徑、和所利用的特殊抗體）變化。因此，該劑量攝生法可廣大地變化，但可使用標準方法例行地測定。例如，可基於藥動學或藥效學參數調整劑量，該等參數可包括臨床功效，諸如毒性效果及/或實驗室值。因此，本發明涵蓋如由具有通常知識者測定的患者內劑量升高。測定適當的劑量和攝生法於相關技術領域中係廣為人知的且一旦提供本文中揭示的教示後具有通常知識者會瞭解其被涵蓋。

【0209】 設想到本發明之抗體組成物之適合劑量會於以下範圍內：0.1-100 mg/kg，諸如約 0.5-50 mg/kg，例如約 1-20 mg/kg。該抗體組成物可例如以以下劑量投予：至少 0.25 mg/kg，例如至少 0.5 mg/kg，諸如至少 1 mg/kg，

例如至少 1.5 mg/kg，諸如至少 2 mg/kg，例如至少 3 mg/kg，諸如至少 4 mg/kg，例如至少 5 mg/kg；和例如至多達 50 mg/kg，諸如至多達 30 mg/kg，例如至多達 20 mg/kg，諸如至多達 15 mg/kg。投予正常會以適合的間隔重複，例如每週一次、每二週一次、每三週一次、或每四週一次，且會持續負責的醫師認為適當的時間，該醫師必要時可視需要增加或減少劑量。

【0210】 用於腫瘤治療之有效量可藉由其在患者中穩定化疾病進展及/或改善症狀（且較佳係逆轉疾病進展，例如藉由減小腫瘤大小）的能力測量。本發明之抗體、抗原結合部分、雙專一性結合分子、或組成物抑制癌症的能力可藉由試管內分析（例如如於實例中描述者）以及對人類腫瘤中的效力有預測性之適合的動物模型評估。會挑選適合的劑量攝生法以於各個特殊狀況提供最適宜的治療的反應，例如以單一食團或以連續輸注投予，且可能調整劑量，如由各個例子之急迫性指示的。

診斷用途和組成物

【0211】 本發明之抗體和抗原結合部分亦有用於診斷程序（例如試管內、活體內）。例如，該等抗體和部分可用於偵測及/或測量來自患者的樣本（例如組織樣本、或體液樣本，諸如發炎滲出物、血液、血清、腸液、唾液、或尿液）中之 TIM-3 水平。適合的偵測和測量方法包括免疫學方法，諸如流動式細胞測量術、酵素連結免疫吸附分析（ELISA）、化學發光分析、放射性免疫分析、和免疫組織學。本發明進一步涵蓋套組（例如診斷套組），其包含本文中描述的抗體和抗原結合部分。

【0212】 除非於本文中另加界定，連結本發明使用的科學和技術術語應具有所屬技術領域中具有通常知識者所一般瞭解的意義。以下描述例示性方法和材料，雖然於實現或測試本發明時亦可使用與該等本文中描述者類似或等同的方法和材料。若有矛盾，應以本說明書（包括定義）為準。

【0213】 一般而言，連結本文中描述的細胞和組織培養、分子生物學、免疫學、微生物學、遺傳學、分析化學、合成有機化學、醫療和醫藥化學、及蛋白質和核酸化學和雜合使用的命名法和其等之技術係該等於所屬技術領域中廣為人知且一般使用者。酵素反應和純化技術係根據製造商之說明書執行，如所屬技術領域中或如本文中描述地一般完成的。

【0214】 此外，除非前後文另外要求，單數術語應包括複數且複數術語應包括單數。在本說明書和實施方式通篇中，字詞「具有（have）」和「包含（comprise）」、或變體（諸如「具有（has）」、「具有（having）」、「包含（comprises）」、或「包含（comprising）」）應被理解成意指含有所陳述的整數或整數之群組但不排除任何其他整數或整數之群組。

【0215】 本文中提及的所有出版品和其他文獻係以其等之整體以引用方式併入。雖然本文中引用一些文件，此引用並不構成和承認此等文件之任一者形成所屬技術領域中的一般通常知識。

【0216】 為了使本發明可被更好地瞭解，提出以下實施例。此等實施例僅係用於闡明之目的且不應被解釋成以任何方式限制本發明之範圍。

實施例

實施例 1：自大鼠 B 細胞選殖抗 TIM-3 抗體。

【0217】 此實施例描述用於產生本發明之抗人類 TIM-3 抗體的方法。亦提供該等抗體之 DNA 和胺基酸序列。

材料和方法

【0218】 本發明之抗 TIM-3 抗體係自衍生自 OmniRat®大鼠 (Osborn 等人, *J Immunol.* 190(4):1481-90 (2013))(一種來自 OMT(Open Monoclonal 技術, Inc.) 之大鼠品系, 其製造具有完全人類個體遺傳型之抗體) 的抗體庫 (antibody repertoire) 分離。來自經單細胞分選的分泌抗體之 B 細胞 (ASC) 的衍生自大鼠的抗體基因之選殖係通過 Symplex™抗體發現技術執行 (Meijer 等人, *J Mol Biol* 358(3):764-72 (2006))。

【0219】 Symplex™抗體文庫係從來自經致免疫 Omni 大鼠®大鼠 (含有各個經分選的 B 細胞之同族 VH 和 VL 編碼對的文庫) 的經單細胞分選的 B 細胞製備。將編碼呈 IgG1 或 IgG2 型式的完全人類免疫球蛋白之抗體庫構築體轉染至 Expi293 細胞中, 並以高通量形式針對結合特性篩選細胞上清液。藉由 DNA 定序分析篩選吻合並萃取編碼抗體的 DNA 序列。表現所挑選之抗體殖系並如以下描述地測試功能。表 1 顯示抗體殖系 15086.15086 之重鏈和輕鏈可變功能域核酸序列。表 2 顯示該抗體殖系之重鏈和輕鏈胺基酸序列, 且表 4 顯示重鏈和輕鏈 CDR 胺基酸序列。表 3 顯示其 IgG1 重鏈恆定區域和 κ 輕鏈恆定區域之胺基酸序列。

【0220】 由於在編碼抗體的 cDNA 片段之 Symplex™選殖中使用簡併引子, 對某些抗體 (例如抗體 15086.16837、15086.17145、和 15086.17144) 修正重鏈和輕鏈之胺端中的誤義突變之數目。表 5 顯示來自被命名為

15086.16837、15086.17145、或 15086.17144 的經最佳化抗體（此三個變體於同型子類型上不同但具有一致的重鏈和輕鏈可變功能域序列）的 DNA 水平上之重鏈和輕鏈可變功能域序列。最佳化程序包括匹配胺端修正與生殖系列以及密碼子使用最佳化。用於與人類生殖系列序列匹配之目標係用於重鏈可變功能域的 IGHV4-31 和用於輕鏈可變功能域的 IGKV3-11。

【0221】 鑑認出界定不同表位倉之另外的抗體。此等抗體之重鏈和輕鏈可變功能域序列係於表 9 和表 10 中顯示。鑑認出另外的功能性抗體且其等之重鏈和輕鏈可變功能域序列係於表 12 和表 13 中顯示。

結果

【0222】 表 1 顯示編碼 Symplex™-選殖的抗體 15086.15086 之 DNA 序列。

表 1：Symplex™-選殖的抗體 15086.15086 之可變功能域之 DNA 序列

	序列（5'至 3'）
VH DNA 序列 （SEQ ID NO:1）	CAGGTGCAGCTACAGCAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGT CCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGAGT TGGACCCGTCAGCACCCAGGGATGGGCCTGGAGTGGATTGGATACATCTCTTACA GTGGGAGTATCTATTAACTCCGTCCCTCAAGAGTCGACTTACCATATCAGTGGAC ACGTCTAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGG CCGTATATTACTGTGCGAGTTTGGATTCTGGGGATCTAACCCTGACTACTGGGGC CAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGT
VL DNA 序列 （SEQ ID NO:2）	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGC CACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAAC AGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCAC TGGCATCCCAGCCAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACC ATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGCGTAGCA ACTGGCCGCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATTAAG

【0223】 表 2 顯示原本之 Symplex™-選殖的抗體 15086.15086 之推演的蛋白質序列。CDR 係以粗體和斜體顯示。

表 2：Symplex™-選殖的抗體 15086.15086 之可變功能域之蛋白質序列

	序列（N 端至 C 端）
VH 蛋白質序列 （SEQ ID NO:3）	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCTVS <i>GGSSSSGGYY</i> WSWTRQHPPGMGLEWIGY <i>ISYS</i> <i>GSYY</i> TPSLKSRLTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY <i>CASLDSWGSNRD</i> YWGQ GTLVTVSS
VL 蛋白質序列 （SEQ ID NO:4）	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRAS <i>QSVSS</i> YLAWYQQKPGQAPRLLIY <i>DAS</i> NRATGI PARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYY <i>CQQR</i> <i>SNWPLT</i> FGGGTKVEIK

【0224】 表 3 顯示重鏈和輕鏈恆定區域。

表 3：恆定區域之蛋白質序列

	序列（N 端至 C 端）
IgG1 重鏈 恆定區域 （SEQ ID NO:5）	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
κ 輕鏈恆 定區域 （SEQ ID NO:6）	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【0225】 表 4 顯示抗體 15086.15086、15086.16837、15086.17145、和 15086.17144 所共有的重鏈和輕鏈互補性決定區域（CDR）。此處的 CDR 序列係根據針對 CDR1 和 CDR2 的 IMGT®定義測定。對於重鏈和輕鏈 CDR3，此處的定義包括一個 IMGT-CDR3 上游之額外的胺基酸殘基（Cys）和一個下游之額外的胺基酸殘基（對於 VH CDR3 係 Trp，對於 VL CDR3 係 Phe）。

表 4：抗體 15086.15086、15086.16837、15086.17145、和 15086.17144 之 CDR 之蛋白質序列

區域	序列（N 端至 C 端）
HCDR1 （SEQ ID NO:7）	GGSISSGGYY
HCDR2 （SEQ ID NO:8）	ISYSGSI
HCDR3 （SEQ ID NO:9）	CASLDSWGSNRDYW
LCDR1 （SEQ ID NO:10）	QSVSSY
LCDR2 （SEQ ID NO:11）	DAS
LCDR3 （SEQ ID NO:12）	CQQRSNWPLTF

【0226】 表 5 顯示編碼抗體 15086.16837、15086.17145、和 15086.17144 所共有的重鏈和輕鏈可變功能域之經最佳化 DNA 序列。

表 5：編碼抗體 15086.16837、15086.17145、和 15086.17144 之可變功能域的
經最佳化 DNA 序列

	序列 (5'至 3')
VH DNA 序列 (SEQ ID NO:13)	CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGTGGCCCCGGACTGGTCAAGCCTTCACAGACTCTGA GCCTGACCTGCACAGTGTCTGGCGGAAGTATCAGCTCCGGGGGTACTATTGGAG CTGGACCCGACAGACCCAGGAATGGGTCTGGAATGGATCGGGTACATTTTCATAT AGCGGCTCCATCTACTATACACCCTCACTGAAAAGCAGGCTGACCATTTCGTGG ACACATCTAAGAACCAGTTCAGCCTGAAACTGTCTAGTGTGACAGCCGCTGATAC TGCAGTCTACTATTGTGCCTCCCTGGACTCTTGGGGCAGTAATAGAGATTACTGGG GCCAGGGAAGTCTGGTCACCGTCTCGAGT
VL DNA 序列 (SEQ ID NO:14)	GAGATCGTGCTGACTCAGTCCCCAGCCACCCTGTCACTGAGCCCAGGAGAACGAG CAACCCTGTCTTGCAGGGCCTCCAGTCTGTGAGCTCCTACCTGGCTTGGTATCAG CAGAAGCCCCGGGCAGGCACCTCGACTGCTGATCTACGACGCCAGTAACAGAGCTA CCGGTATTCCCGCCCCGCTTCAGTGGTTCAGGCAGCGGAACAGACTTTACCCTGACA ATCTCTAGTCTGGAGCCTGAAGATTTCGCCGTGTACTATTGTCAGCAGAGGTCTAA TTGGCCACTGACATTTGGCGGAGGGACTAAGGTCTGAGATCAAG

【0227】 表 6 顯示所推演之抗體 15086.16837、15086.17145、和 15086.17144 所共有的重鏈和輕鏈可變功能域蛋白質序列。CDR 係以粗體和斜體顯示。注意 VL 蛋白質序列與未經最佳化 VL 蛋白質序列相同。

表 6：經最佳化抗體 15086.16837、15086.17145、和 15086.17144 之可變功能域之蛋白質序列

	序列 (N 端至 C 端)
VH 蛋白質序列 (SEQ ID NO:15)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVS <i>GGSSSGGY</i> YWSWTRQHFGMGLEWIGY <i>ISYSGS</i> YYTPSLKSRLTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY <i>CASLDSWGSNRDYWG</i> QGT LVTVSS
VL 蛋白質序列 (SEQ ID NO:4)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRAS <i>QSVSS</i> YLAWYQQKPGQAPRLLIY <i>DAS</i> NRATGIP ARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYY <i>CQQRSNWPLTF</i> GGGKVEIK

【0228】 表 7 顯示編碼不同同型型式的抗體恆定區域之 DNA 序列。

表 7：編碼不同同型型式的抗體恆定區域之 DNA 序列

	描述	序列 (5'至 3')
IgG1-LALA 重鏈恆定區域 (SEQ ID NO:16)	IgG1-LALA 重鏈恆定區域，排除內含子	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCC AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAA GGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACCTCAGGCG CCCTGACCAGCGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTT CAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGC AGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCC CAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTG TACAAAACCTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGCC GGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACAC CCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGG ACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTG GACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGG AGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTACCGTC CTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGT CTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCA

		AAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCC CCATCCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTG CCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGG AGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCTCC CGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCAC CGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCT CCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGC CTCTCCCTGTCCCCGGGTAAA
IgG1-LA LA 重鏈 恆定區 域 (SEQ ID NO:17)	IgG1-LALA 重鏈恆定區 域，包括內 含子	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCC AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAA GGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCG CCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCCT CAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGC AGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCC CAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGGTGAGAGGCCAGCA CAGGGAGGGAGGGTGTCTGCTGGAAGCCAGGCTCAGCGCTCCTG CCTGGACGCATCCCGGCTATGCAGTCCCAGTCCAGGGCAGCAAG GCAGGCCCCGTCTGCCTCTTACCCGGAGGCCTCTGCCCCCCCCA CTCATGCTCAGGGAGAGGGTCTTCTGGCTTTTTCCCCAGGCTCTG GGCAGGCACAGGCTAGGTGCCCCTAACCCAGGCCCTGCACACAA AGGGGCAGGTGCTGGGCTCAGACCTGCCAAGAGCCATATCCGGG AGGACCCTGCCCCCTGACCTAAGCCCACCCCAAAGGCCAAACTCT CCTACTCCCTCAGCTCGGACACCTTCTCTCCTCCCAGATTCCAGTA ACTCCCAATCTTCTCTCTGCAGAGCCCAAATCTTGTGACAAAAT CACACATGCCCACCGTGCCCAGGTAAGCCAGCCCAGGCCTCGCC CTCCAGCTCAAGGCGGGACAGGTGCCCTAGAGTAGCCTGCATCC AGGGACAGGCCCCAGCCGGGTGCTGACACGTCCACCTCCATCTC TTCCTCAGCACCTGAAgcccgcGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCC CCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAG GTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGT CAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGT GGTCAGCGTCCTACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCA AGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCC ATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGTGGGACCCGTGGGGT

		GCGAGGGCCACATGGACAGAGGCCGGCTCGGCCCCACCCTCTGCC CTGAGAGTGACCGCTGTACCAACCTCTGTCCCTACAGGGCAGCC CCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGAGGAGA TGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC TATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCC GGAGAACAATAACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACG GCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGT GGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCT CTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGG TAAA
IgG4 (S228P) 重鏈恆 定區域 (SEQ ID NO:18)	IgG4 (S228P)重 鏈恆定區 域，排除內 含子	GCTTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAA GGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCG CCCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCCCT CAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGC AGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCC CAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGTC CCCCATGCCCAcCATGCCCAGCACCTGAGTTCTTGGGGGGACCAT CAGTCTTCTGTTCCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATCT CCCGGACCCCTGAGGTACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAG GAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGA GGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAAC AGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCTGCACCAGGA CTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAAG GCCTCCCGTCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGG CAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGA GGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAG GCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGG CAGCCGGAGAACAATAACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTC CGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAGGCTCACCGTGGACAAGA GCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCAT GAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTC TCTGGGTAAA
IgG4 (S228P)	IgG4 (S228P)重	GCTTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAA

重鏈恆定區域 (SEQ ID NO:19)	鏈恆定區域，包括內含子	GGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAAGCTCAGGCG CCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCCT CAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGC AGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCC CAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGGTGAGAGGCCAGCA CAGGGAGGGAGGGTGTCTGCTGGAAGCCAGGCTCAGCCCTCCTG CCTGGACGCACCCCGGCTGTGCAGCCCCAGCCCAGGGCAGCAAG GCAGGCCCCATCTGTCTCCTCACCCGGAGGCCTCTGACCACCCCA CTCATGCTCAGGGAGAGGGTCTTCTGGATTTTTCCACCAGGCTCC GGGCAGCCACAGGCTGGATGCCCCTACCCCAGGCCCTGaGCATA CAGGGGCAGGTGCTGCGCTCAGACCTGCCAAGAGCCATATCCGG GAGGACCTGCCCCCTGACCTAAGCCCACCCAAAGGCCAAACTC TCCACTCCCTCAGCTCAGACACCTTCTCTCCTCCCAGATCTGAGT AACTCCCAATCTTCTCTCTGCAGAGTCCAAATATGGTCCCCCATG CCCAcCATGCCCAGGTAAGCCAACCCAGGCCTCGCCCTCCAGCTC AAGGCGGGACAGGTGCCCTAGAGTAGCCTGCATCCAGGGACAG GCCCCAGCCGGGTGCTGACGCATCCACCTCCATCTCTTCTCAGC ACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCTGTTCCCCCAAA ACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGT GCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAA GCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCG TCCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCTCCCGTCTCCATCGAGAA AACCATCTCCAAAGCCAAAGGTGGGACCCACGGGGTGCAGGG CCACATGGACAGAGGTGAGCTCGGCCCCACCCTCTGCCCTGGGAG TGACCGCTGTGCCAACCTCTGTCCCTACAGGGCAGCCCCGAGAG CCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGATGACCAA GAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCA GCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAA CAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTT CTTCCTCTACAGCAGGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGG AGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACA ACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
IgG2 重	IgG2 重鏈	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC

鏈恆定 區域 (SEQ ID NO:20)	恆定區域， 排除內含子	AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAA GGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAAGTCAGGCG CTCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCAGCTGTCTACAGTCCT CAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGC AACTTCGGCACCCAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCC CAGCAACACCAAGGTGGACAAGACAGTTGAGCGCAAATGTTGTG TCGAGTGCCCAACCGTGCCAGCACACCTGTGGCAGGACCGTCA GTCTTCCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCC CGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGACGTGAGCCACGA AGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGG TGCATAATGCCAAGACAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACAG CACGTTCCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTTGTGCACCAGGACTG GCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGGC CTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAACCAAAGGGCA GCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCCGGGAGG AGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGC TTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA GCCGGAGAACAATAACAAGACCACACCTCCCATGCTGGACTCCG ACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGA GGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCC GGGTAAA
IgG2 重 鏈恆定 區域 (SEQ ID NO:21)	IgG2 重鏈 恆定區域， 包括內含子	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAA GGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAAGTCAGGCG CTCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCAGCTGTCTACAGTCCT CAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGC AACTTCGGCACCCAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCC CAGCAACACCAAGGTGGACAAGACAGTTGGTGAGAGGCCAGCT CAGGGAGGGAGGGTGTCTGCTGGAAGCCAGGCTCAGCCCTCCTG CCTGGACGCACCCCGGTGTGCAGCCCCAGCCAGGGCAGCAAG GCAGGCCCCATCTGTCTCTCCTACCCGGAGGCCTCTGCCCCCCCCA CTCATGCTCAGGGAGAGGGTCTTCTGGCTTTTTCCACCAGGCTCC AGGCAGGCACAGGCTGGGTGCCCCTACCCAGGCCCTTCACACA CAGGGGCAGGTGCTTGGCTCAGACCTGCCAAAAGCCATATCCGG

		GAGGACCCTGCCCCTGACCTAAGCCGACCCCAAAGGCCAAACTG TCCACTCCCTCAGCTCGGACACCTTCTCTCCTCCCAGATCCGAGT AACTCCCAATCTTCTCTCTGCAGAGCGCAAATGTTGTGTGCGAGTG CCCACCGTGCCAGGTAAGCCAGCCCAGGCCTCGCCCTCCAGCT CAAGGCGGGACAGGTGCCCTAGAGTAGCCTGCATCCAGGGACAG GCCCCAGCTGGGTGCTGACACGTCCACCTCCATCTCTTCTCAGC ACCACCTGTGGCAGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCAAAACC CAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCG TGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCGAGGTCCAGTTCAAC TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCC ACGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTTCCTGTGGTCAGCGTCC TCACCGTTGTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAG TGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAAC CATCTCCAAAACCAAAGGTGGGACCCGCGGGGTATGAGGGCCAC ATGGACAGAGGCCGGCTCGGCCACCCCTCTGCCCTGGGAGTGAC CGCTGTGCCAACCTCTGTCCCTACAGGGCAGCCCCGAGAACCAC AGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAAC CAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGA CATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAACAAC TACAAGACCACACCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTC CTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGG GAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCA CTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
κ 輕鏈 恆定區 域 (SEQ ID NO:22)		CGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGAT GAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAA CGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGG ACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTG AGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAG TCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT

【0229】 表 8 顯示不同同型型式的抗體恆定區域之蛋白質序列。

表 8：不同同型型式的抗體恆定區域之蛋白質序列

	序列（N 端至 C 端）
IgG1-LALA 重鏈恆定區域 （SEQ ID NO:23）	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPP VLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
IgG4 (S228P)重鏈 恆定區域 （SEQ ID NO:24）	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKRVEPKYGPCCPPCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDS GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
IgG2 重鏈恆 定區域 （SEQ ID NO:25）	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVRKCCVECPPCPAPP VAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDS GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【0230】 表9顯示編碼用於表位分倉的抗TIM-3抗體之重鏈和輕鏈可變功能域的 DNA 序列。

表 9：抗 TIM-3 分倉抗體之可變功能域之 DNA 序列

Ab	SE Q ID NO :	序列 (5'至 3')
20131 VH	26	CAGGTGCAGCTACAGCAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCC CTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTAAGCAGCTATGCCATGA GCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTA GTGGTAGTGGTGGTAGCACATACAACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCA CCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTTTCTGCAAATGAACAGCC TGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAAAATTTTTGGGTCTT ACTACTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACAGTCTCGAGT
20131 VL	27	GAAATTGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAG AGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACAGCTCCAAC AATAAGAACTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAG CTGCTCATTTACTGGACATCTACCCGGAATCCGGGGTCCCTAACCGATTCA GTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGG CTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTGCAATATTATAGTGGTCCTCCGAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAA
20293 VH	36	ACGTGACAGGGCGCGCCCAGGTCCAGCTGCAGGAGAGCGGTCCCGGACTG GTGAAGCCATCCCAGACACTGAGCCTGACTTGTACTGTGAGCGGCGGTAGC ATCTCCAGCGGCGGCTACTATTGGTCCTGGATCAGGCAGACCCAGGCAAG GGCCTGGAGTGGATCGGCTACATCTACTATAGCGGCTCTATCTACTATAACC CTTCCCTGAAGAGCCGGGTGACCATCTCTGTGGACACATCCAAGAATCAGT TCTATCTGAAGCTGTCTTCCGTGACCGCCGCTGATACAGCCGTGTACTATTG CGCCTCACTGATGGTCTGGGGGGTCATGGGCGATTACTGGGGGCAGGGCAC ACTGGTCACAGTCTCGAGT
20293 VL	37	GAGATTGTGCTGACCCAGTCTCCCGCCACCCTGTCTCTGAGTCCTGGCGAGA GAGCCACCCTGAGCTGCAGAGCCTCTCAGTCCGTGTCCAGCTATCTGGCCT GGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCTCCCCGGCTGCTGATCTACGATGCCT CCAATAGAGCCACCGGCATCCCTGCCAGATTCTCCGGCTCTGGCTCTGGCA CCGACTTTACCCTGACCATCTCCAGCCTGGAACCCGAGGACTTCGCCGTGTA CTACTGCCAGCAGCGGTCCGACTGGCCTCCTACATTTGGCCAAGGCACCAA

Ab	SEQ ID NO	序列 (5'至3')
		GGTGGAAATCAAG
15105 VH	46	CAGGTCACCTTGAAGGAGTGGGGCGCAGGACTGTTGAGGCCCTCGGAGACC CTGTCCCTCACCTGCGCTGTCTATGGTGGGTCCTCAGTGGTTACTACTGGA GCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATAGGGGAAATC AATCATAGTGGAAGCACCAACTACAACCCGTCCTCAAGAGTCGAGTCACC ATATCAGTAGACGCGACCAAGAAACAATTCTCCCTGAAGCTGACCTCTGTG ACCGCCGCGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGATATTGGGAGCTCCCT GACTACTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTCACCGTCTCGAGT
15105 VL	47	GACATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACA GAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGAAATGATTTAGGCT GGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCAT CCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGCGGCAGTGGATCTGGGA CAGAATCACTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTT ATTACTGTCTACAGCATAATAGTTACCCTCCGACGTTCCGCCAAGGGACCA AGGTGGAAATCAAG
15107 VH	56	CAGATGCAGCTGGTGCAGTGGGGCGCAGGACTGTTGAAGCCTTCGGAGACC CTGTCCCTCACCTGCGCTGTCTATGGTGGGTCCTCAGTGGTTACTACTGGA GCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGGAAATC AATCATAGTGGAAGCACCAACTACAACCCGTCCTCAAGAGTCGAGTCACC ATGTCAGTTGACACGTCCAAGCACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTG ACCGCCGCGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGATGGTGGGAGCTTCCT GACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGT
15107 VL	57	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACA GAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGAAATGATTTAGGCT GGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCAT CCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGCGGCAGTGGATCTGGGA CAGAATCACTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTT ATTACTGTCTACAGCATAATAGTTACCCGTGGACGTTCCGCCAAGGGACCA AGGTGGAAATCAAG
15109	66	CAGATGCAGCTGGTGAATGGGGCGCAGGACTGTTGAAGCCTTCGGAGACC

Ab	SEQ ID NO :	序列 (5'至3')
VH		CTGTCCCTCACCTGCGCTGTCTATGGTGGGTCCTTCAGTGGTTACTACTGGA GCTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGGAAATC AATCATAGTGGAAGCACCAACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACC ATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTG ACCGCCGCGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGGTTTTACTATGCTCCGA ACTTTGACTACTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTCACCGTCTCGAGT
15109 VL	67	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACA GAGTCACCATCACTTGCCGGGCCAGTCAGAGTATTAGTAGCTGGTTGGCCT GGTATCAGCAGAAACCAGGGACAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAAGGCGT CTAGTTTAGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGA CAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTA TTACTGCCAACAGTATAATAGTTATTCCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGT GGAGATCAAA
15174 VH	76	CAGGTGCAGCTGCAGCAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACC CTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTAATTACT ACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGG AGTATCTATTATAGTGGGAACACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGA GTCACCATATCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGT TCTGTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGACAGACAGTG GCTGGCCCCCTCTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCG AGT
15174 VL	77	GAAATTGTGATGACGCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACA GAGTCACCATCACTTGCCGGGCCAGTCAGAGTATTAGTAGCTGGTTGGCCT GGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGGTCCTGATCTATAAGGCGT CTAGTTTAGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGA CAGAACTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTA TTACTGCCAACAGTATAATAGTTATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAA GTGGATATCAAG
15175 VH	86	CAGGTCCAGCTGGTGCAATCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCA GTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTGCTGGATACACCTTAACCGGCTACTATATG

Ab	SEQ ID NO :	序列 (5'至3')
		CACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGCCTTGAGTGGATGGGACGGATC AACCTAACAGTGGTGGCTCAAACAATGCACAGAAGTTTCAGGGCAGGGTC ACCATGACCAGGGACACGTCCATCAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAG GCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAGGGTCCCCT GTATAGCAGTGGCTGGTACGAGGGTGCTTTTGATATCTGGGGCCAAGGGAC AATGGTCACCGTCTCGAGT
15175 VL	87	GAAATTGTGATGACGCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACA GAGTCACCATCACTTGCCGGGCCAGTCAGAGTATTAGTAGTTGGTTGGCCT GGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAAGGCGT CTAGTTTAGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGA CAGAATCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTA TTAAGTCCAAACAGTATAATAGTTATTCTCCGGGGCTCACTTTCGGCGGAGGG ACCAAGGTGGAGATCAAG
15260 VH	96	CAGATGCAGCTACAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGCAGACC CTCTCACTCACCTGTGCCATCTCCGGGGACAGTGTCTCTAGCAACAGTGCTG CTTGGAACTGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGAA GGACATACTACAGGTCCAAGTGGTATTCTGCTTTTGAGTATCTGTGAAAA GTCGAATAACCATCAACCCAGACACATCCAAGAACCAGTTCTCCCTGCAGC TGAAGTCTGTGACTCCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCAAGAGAGG GTAGCAGTGGCTGGTACGGATACGTCCACCACTGGGGCCAGGGCACCTGG TCACCGTCTCGAGT
15260 VL	97	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGCTTCCCTGTCTGTATCTCTGGGAGAAA CTGTCACCATCGAATGTCGAGCAAGTGAGGACATTTACAATGGTTTAGCAT GGTATCAGCAGAAGCCAGGGAAATCTCCTCAGCTCCTGATCTATAATGCAA ATAGCTTGCACTACTGGGGTCCCATCACGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGTA CACAGTATTCTCTCAAGATAAACAGCCTGCAATCTGAAGATGTCGCAAGTT ATTTCTGTCAACAGTATTACGATTATCCTCCGACGTTCCGGCCAAGGGACCAA GGTGGAAATCAAA
15284 VH	106	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGGCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGGAGAC CCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCTTCAGCAGTAGTAGTTAC

Ab	SEQ ID NO	序列 (5'至3')
		TACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCTGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGG ATCTTCTATTATAGTGGGACCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAG TCACCATATCCGCACACACGTCCAAGAGCCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCT CTGTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGGGGGAGAAT ATTTTGACCGGTTACTCCCCTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCAC CGTCTCGAGT
15284 VL	107	GAAATTGTGATGACGCAGTCTCCATCCTTCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACA GAGTCACCATCACTTGCCGGGCCAGTCAGGGCATTAGCAGTTATTTAGCCT GGTATCAGCAAAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCAT CCACTTTGAAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGA CAGAATTCACTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTT ATTACTGTCAACAGCTTAATAGTTACCCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAA AGTGGATATCAAA
15299 VH	116	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCGGGGGGGTC CCTGAGACTCTCCTGTACAGCCTCTGGATTACCTTTAGCAGCTATGCCATG AGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATT GGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTC ACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAACAGC CTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGTGAAAGATGGGGCAGG AGGCTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGT
15299 VL	117	GATATTGTGATGACGCAGTCTTCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACA GAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTATAAATCATTTAGGCT GGTATCAGCATAAACCAGGGAAAGCCCCTAATCGCCTAATCTATGCTGCAT CCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGA CAGAATTCACTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTT ATTACTGTCTACGGCATAATAGTTACCCTCCGACGTTTCGGCCAAGGGACCA AGGTGGAAATCAAG
15353 VH	126	CAGGTGCAGCTACAGCAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACC CTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAACAGTGGTGGTCACT ACTGGAGCTGGATCCGCCAGCACCCAGGGAGGGGCCTGGAGTGGATTGGG

Ab	SEQ ID NO :	序列 (5'至3')
		TACATCTATTACAGTGGGAGCATCTACTACAACCCGTCCTCAAGAGTCGA CTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGC TCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGTTATTACTATG CCAGTAGTGGTGATGCTTTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCG TCTCGAGT
15353 VL	127	GAAACGACACTCACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAA AGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCC TGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCA TCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTT ATTACTGTCAGCAGCGTAGCAACTGGCCTCCGACGTTCCGGCCAAGGGACCA AGGTGGAAATCAAA
15354 VH	136	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCGGGGGGGTC CCTGAGACTCTCCTGTACAGCCTCTGGATTACCTTTAGTAATTATGCCATG AGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATT AGTGGTTCGTGGTGGTAGCACATTCTTCGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTC ACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAGCACGCTGTATCTGCAAACGAACAGC CTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAAAGGGGGCCCGTTG TATAACTGGAACGACGGTGATGGTTTTTGATATCTGGGGCCAAGGGACCACG GTCACAGTCTCGAGT
15354 VL	137	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAA AGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCA TCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCACTGGGTCTGGG ACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTT ATTACTGTCAGCAGTATGATAACTGGCCTCCGTGGACGTTCCGGCCAAGGGA CCAAGGTGGAAATCAAA
17244 VH	146	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCC CTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTGACTACTACATGA CCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTTCATACATTA

Ab	SEQ ID NO :	序列 (5'至 3')
		GTGGTGGTGGTGGTTCCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCA CCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCC TGAGAGCCGAGGACACGGCCGTTTATTTCTGTGCGAGAGGGAAGTGGGGAT CGGCGGCTCTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTACGGTCTCGAGT
17244 VL	147	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCATCCTCACTGTCTGCATCTGTAGGAGACA GAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGCATTAAACAATTATTTAGCCT GGTTTCAGCAGAAACCAGGGAGAGCCCCCTAAGTCCCTGATCTATGCTGCAT CCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCGAAGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGA CAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTA TTACTGCCAACAGTATAATAGTTACCCTCCAACCTCTCGGCCCTGGGACCAAC GTGGATATCAAA
17245 VH	156	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCGGGGGGGTC CCTGAGACTCTCCTGTACAGCCTCTGGATTACCTTTAGCAGCTATGCCATG AGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATT GGTGGTAGTGGTGGTAGCGCATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTC ACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGC CTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGTGAAAGATGGGGCAGG AGGCTTTGACTACTGGGGCCAGGGCACCTGGTCACCGTCTCGAGT
17245 VL	157	GACATCCAGTTGACCCAGTCCCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACA GAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGAAATCATTTAGGCT GGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCCTAAGCGCCTAATCTATGCTGCAT CCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGA CAGAATTCCTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTT ATTACTGTCTACAGCATAATAGTTACCCTCCGACGTTTCGGCCAAGGGACCA AGGTGGAAATCAAG

【0231】 表 10 顯示所推演的用於表位分倉的抗 TIM-3 抗體之重鏈和輕鏈可變功能域蛋白質序列。CDR 係以粗體和斜體顯示。

表 10：抗 TIM-3 分倉抗體之可變功能域之蛋白質序列

Ab	SEQ ID NO:	序列 (N 端至 C 端)
20131 VH	28	QVQLQQSGGGLVQPGGSLRLSCAAS <i>GFTLSS</i> YAMSWVRQAPGKGLEWVSGIS GSGGSTYNADSVKGRFTISRDNKNTLFLQMNSLRAEDTAVYY <i>CAKIFGSYYF</i> DYWGQGTLVTVSS
20131 VL	29	EIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSS <i>QSVLYSSNNKN</i> YLAWYQQKPGQPPKLL IY <i>WTST</i> RESGVPNRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYY <i>CQQYYSGPPTFGQ</i> GTKVEIK
20293 VH	38	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVS <i>GGSISSGGYY</i> WSWIRQHPGKGLEWIGYI YYS <i>SGSY</i> YNPSLKSRTISVDTSKNQFYLLSSVTAADTAVYY <i>CASLMVWGV</i> MGDYWGQGTLVTVSS
20293 VL	39	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRAS <i>QSVSSYL</i> AWYQQKPGQAPRLIIYDA <i>SNR</i> ATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLLEPEDFAVYY <i>CQQRSDWPPTFGQ</i> GTKVEIK
15105 VH	48	QVTLKEWGAGLLRPSETLSLTCAVY <i>GGSFSGYY</i> WSWIRQPPGKGLEWIGEIN HSGSTNYNPSLKSRTISVDATKKQFSLKLTSSVTAADTAVYY <i>CARYWELPDY</i> WGQGTLVTVSS
15105 VL	49	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS <i>QGIRNDL</i> GWYQQKPGKAPKRLIYAASL QSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYY <i>CLQHNSYPPTFGQ</i> GTKVEIK
15107 VH	58	QMQLVQWGAGLLKPSETLSLTCAVY <i>GGSFSGYY</i> WSWIRQPPGKGLEWIGEIN HSGSTNYNPSLKSRTMSVDTSKHQFSLKLTSSVTAADTAVYY <i>CARWWELPD</i> YWGQGTLVTVSS
15107 VL	59	EIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS <i>QGIRNDL</i> GWYQQKPGKAPKRLIYAASL QSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYY <i>CLQHNSYPWTFGQ</i> GTKVEIK
15109 VH	68	QMQLVQWGAGLLKPSETLSLTCAVY <i>GGSFSGYY</i> WSWIRQPPGKGLEWIGEIN HSGSTNYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLTSSVTAADTAVYY <i>CARFYYAPNFD</i> YWGQGTLVTVSS
15109 VL	69	EIVLTQSPSTLSASVGDRVTITCRAS <i>QSISSWL</i> AWYQQKPGTAPKLLIYKAASL ESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDDEFATYY <i>CQQYNSYSTFGG</i> GTKVEIK
15174 VH	78	QVQLQQSGPGLVKPSETLSLTCTVS <i>GGSISSSNYY</i> WGWIRQPPGKGLEWIGSIY YSGNTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLTSSVTAADTAVYY <i>CARQTVAGPLF</i>

Ab	SEQ ID NO:	序列 (N 端至 C 端)
		<i>DYWGQGT</i> LVTVSS
15174 VL	79	EIVMTQSPSTLSASVGDRVTITCRAS <i>QSISSW</i> LAWYQQKPGKAPKVLIIY <i>KASSL</i> ESGVPSRFSGSGSGTELTLTISLQPDDEFATYY <i>CQQYNSYSFTFG</i> PGTKVDIK
15175 VH	88	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAA <i>GYTLTGYY</i> MHWVRQAPGGLEWMG <i>RINPNSGG</i> SNNAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLSDDTAVYY <i>CAREGP</i> <i>LYSSGWYEGAFDIWG</i> QGTMTVTVSS
15175 VL	89	EIVMTQSPSTLSASVGDRVTITCRAS <i>QSISSW</i> LAWYQQKPGKAPKLLIY <i>KASSL</i> ESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDDEFATYY <i>CQQYNSYSPGLTF</i> GGGKVEIK
15260 VH	98	QMQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAIS <i>GDSVSSNSA</i> AWNWRQSPSRGLEWLGR <i>TYYSK</i> WYSAFAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYY <i>CAREGSS</i> <i>GWYGYVHHWG</i> QGT
15260 VL	99	EIVLTQSPASLSVSLGETVTIECRASE <i>DIYNGL</i> LAWYQQKPGKSPQLLIYNANSL HTGVPSRFSGSGSGTQYSLKINSLSQSEDVASYF <i>CQQYYDYPPTFG</i> QGT
15284 VH	108	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS <i>GGSFSSSSYY</i> WGWIRQPPGKGLEWIGLFIY <i>YSGTYY</i> NPSLKSRTISAHTSKSQFSLKLSSVTAADTAVYY <i>CARGGEYFDRL</i> <i>LPFDYWG</i> QGT
15284 VL	109	EIVMTQSPSFLSASVGDRVTITCRAS <i>QGISSY</i> LAWYQQKPGKAPKLLIYAASTL ESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYY <i>CQQLNSYPFTFG</i> PGTKVDIK
15299 VH	118	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTAS <i>GFTFS</i> SYAMSWVRQAPGKGLEWVSAIG <i>GSGGSTYY</i> ADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY <i>CVKDGAGG</i> <i>FDYWG</i> QGT
15299 VL	119	DIVMTQSSSSLASVGDRVTITCRAS <i>QGIINHL</i> GWYQHKPGKAPNRLIYAASSL QSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLRHNS <i>YPPTFG</i> QGT
15353 VH	128	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCTVS <i>GGSSINSGGHY</i> WSWIRQHPGRGLEWIGYI <i>YYSGSYY</i> NPSLKSRLTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY <i>CASYYYASSG</i> <i>DAFDIWG</i> QGT
15353 VL	129	ETTLTQSPATLSLSPGERATLSCRAS <i>QSVSSY</i> LAWYQQKPGQAPRLLIYDASN RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYY <i>CQQRSNWPPTFG</i> QGT
15354 VH	138	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCTAS <i>GFTFSNY</i> AMSWVRQAPGKGLEWVSAIS <i>GRGGSTFF</i> ADSVKGRFTISRDNKSTLYLQTNLRAEDTAVYY <i>CAKGGPLYN</i>

Ab	SEQ ID NO:	序列（N 端至 C 端）
		<i>WNDGDGFDIWGQGTTVTVSS</i>
15354 VL	139	EIVLTQSPATLSVSPGERATLSCRAS <i>QSVSS</i> MLAWYQQKPGQAPRLLIY <i>G</i> ASTR ATGIPARFSGTSGSGTEFTLTISSLQSEDFALYY <i>CQQYDNWPPWTF</i> GQGTKVEIK
17244 VH	148	QVQLQESGGGLVKPGGSLRLSCAAS <i>GFTFSDYY</i> MTWIRQAPGKGLEW <i>ISYISG</i> <i>GGGS</i> YYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYFC <i>ARGN</i> WGSA <i>ALDIW</i> GQGTMTVTVSS
17244 VL	149	EIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS <i>QGINN</i> YLAWFQQKPGRAPKSLIY <i>A</i> ASSL QSGVPSKFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY <i>CQQYNSYPPTL</i> GPGTNVDIK
17245 VH	158	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTAS <i>GFTFSSY</i> AMSWVRQAPGKGLEWVSA <i>IG</i> <i>GSGGS</i> AYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY <i>CVKD</i> GAGG <i>FDYWG</i> QGTTLTVTVSS
17245 VL	159	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS <i>QGINH</i> LGWYQQKPGKAPKRLIY <i>A</i> ASSL QSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYY <i>CLQHNSYPPTF</i> GQGTKVEIK

【0232】 表 11 顯示抗 TIM-3 分倉抗體之 CDR。CDR 之 SEQ ID NO 係於各個序列下顯示。此處的 CDR 序列係根據針對 CDR1 和 CDR2 的 IMGT® 定義測定。對於重鏈和輕鏈 CDR3，此處的定義包括一個 IMGT-CDR3 上游之額外的胺基酸殘基(Cys)和一個下游之額外的胺基酸殘基(對於 VH CDR3 係 Trp，對於 VL CDR3 係 Phe)。

表 11：抗 TIM-3 分倉抗體之 CDR 之蛋白質序列

抗體	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCDR1	LCDR2	LCDR3
2013 1	GFTLSSYA	ISGSGGST	CAKIFGSYYFDYW	QSVLYSSNNK NY	WTS	CQQYYSGPPTF
	30	31	32	33	34	35
2029 3	GGSISSGGY Y	IYYSGSI	CASLMVWGVMGDYW	QSVSSY	DAS	CQQRSDWPPTF
	40	41	42	43	44	45
1510 5	GGSFSGYY	INHSGST	CARYWELPDYW	QGIRND	AAS	CLQHNSYPPTF
	50	51	52	53	54	55
1510 7	GGSFSGYY	INHSGST	CARWWELPDYW	QGIRND	AAS	CLQHNSYPWT F
	60	61	62	63	64	65
1510 9	GGSFSGYY	INHSGST	CARFYYAPNFDYW	QSISSW	KAS	CQQYNSYSTF
	70	71	72	73	74	75
1517 4	GGSISSSNY Y	IYYSGNT	CARQTVAGPLFDYW	QSISSW	KAS	CQQYNSYSFTF
	80	81	82	83	84	85
1517 5	GYTLTGYY	INPNSGGS	CAREGPLYSSGWYEGAF DIW	QSISSW	KAS	CQQYNSYSPGL TF
	90	91	92	93	94	95
1526 0	GDSVSSNS AA	TYYRSKW YS	CAREGSSGWYGYVHHW	EDIYNG	NAN	CQQYYDYPPTF
	100	101	102	103	104	105
1528 4	GGSFSSSSY Y	FYYSGTT	CARGGEYFDRLLPFDYW	QGISSY	AAS	CQQLNSYPPTF
	110	111	112	113	114	115
1529 9	GFTFSSYA	IGGSGGST	CVKDGAGGFDDYW	QGIINH	AAS	CLRHNSYPPTF
	120	121	122	123	124	125
1535 3	GGSISSGG HY	IYYSGSI	CASYYYASSGDAFDIW	QSVSSY	DAS	CQQRSNWPPTF
	130	131	132	133	134	135
1535 4	GFTFSNYA	ISGRGGST	CAKGGPLYNWNDDGDF DIW	QSVSSN	GAS	CQQYDNWPPW TF
	140	141	142	143	144	145
1724 4	GFTFSDYY	ISGGGGSI	CARGNWGSAALDIW	QGINNY	AAS	CQQYNSYPPTL
	150	151	152	153	154	155
1724 5	GFTFSSYA	IGGSGGSA	CVKDGAGGFDDYW	QGIRNH	AAS	CLQHNSYPPTF
	160	161	162	163	164	165

【0233】 表 12 顯示編碼被鑑認為功能性抗體之另外的抗 TIM-3 抗體之重鏈和輕鏈可變功能域的 DNA 序列。功能性抗體 20131 和 20293 的序列係於以上表 9 中顯示。

表 12：另外的功能性抗 TIM-3 抗體之可變功能域之 DNA 序列

Ab	SEQ ID NO:	序列 (5'至 3')
19324 VH	166	CAGATGCAGCTACAGCAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCGGGGGGGTC CCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCGTTAGCAGCTATGCCAT GAGCTGGGTCCGCCAGGCTCTAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGGTA TTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGG TTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAATACGCTGTATCTGCAAATGAAC AGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAAGATAGTGGG AGCTACCCACTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACGGTCTCGA GT
19324 VL	167	GAAATTGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAG AGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACAGCTCCAA CAATAAGAACTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTA AGCTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGAT TCAGTGGCAGCGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGC AGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAATATTATAGTGGTCCGA TCACCTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAG
19416 VH	176	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGAC CCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAACAGTGGTGGTTA CTACTGGAGCTGGATCCGCCAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTG GGTACATCTATTACAGTGGGAGCATCTACTACAACCCGTCCCTCAGGAGTC GACTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGA GCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTTTATTACTGTGCGACTCCTTATT ACTATGGTTCGGGGAGTTATGGGGACTACTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTC

Ab	SEQ ID NO:	序列 (5'至 3')
		ACTGTCTCGAGT
19416 VL	177	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAA AGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAACTACTTAGCC TGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCA TCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAAGTGGCAGTGGGTCTGG GACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGT TTATTACTGTCAGCAGCGTAGCAACTGGCCCATCACCTTCGGCCAAGGGAC ACGACTGGAGATTAAA
19568 VH	186	CAGATGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCTCAGAC CCTGTCCCTCACCTGCACTGTGTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGTGTTA CTACTGGAAGTGGATCCGCCAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTTCATTG GGTACATCTATTACAGTGGGAGCATCTACTACAATCCGTCCCTCAAGAGTC GAGTTACCATATCCGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGA GCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCCTATATTACTGTGCGAGCGTCGGTA TAGTGGGAGCCTCCTACTTTGAGTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACA GTCTCGAGT
19568 VL	187	GAAATTGTGATGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAA AGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCC TGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCA TCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAAGTGGCAGTGGGTCTGG GACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGT TTATTACTGTCAGCAGCGTAGCAACTGGCCTATCACCTTCGGCCAAGGGAC ACGACTGGAGATCAAG
20185 VH	196	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTTCGGCCTGGGGGGTC CCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTACCTTTAGCAGCTATGCCAT GAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGGTA TTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATAACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGG TTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTTCAAATGAAC AGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAAAATTTTGG GTCCTACTACTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAG T
20185	197	GAAATTGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAG

Ab	SEQ ID NO:	序列 (5'至 3')
VL		AGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACAGCTCCAAT AATAAGAACTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAATCAGGACAGCCTCCTAA GCTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATT CAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGC AGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAATATTATAGTGGTCCAC CGACGTTCCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA
20300 VH	206	CAGGTCCAGCTACAGCAGTCTGGGGGAGGCTTGGTTCATCCTGGGGGGTC CCTAAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCGTTGACACCTATGCCAT GACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGGTA TTAGCGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGG TTCACCATCTCCAGAGACAACCTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAA CAGCCTGAGAGACGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAAGATAGTGG GAGTTACCCACTTTGACTACTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTCACGGTCTCGA GT
20300 VL	207	GAAATTGTGATGACGCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAG AGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACAGGTCCAA CAATAAGAACTATTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTA AGCTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGAT TCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGC AGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAATATTATAGTGGTCCGA TCACCTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAG
20362 VH	216	CAGGTCACCTTGAAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGAC CCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGGTCA TTACTGGAGCTGGATCCGCCAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTG GGTACATCTCTTACAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTC GACTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGA GCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGACCGCGTATT ACGATATTTTGACTGGTTACCCTTTTACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGG TCACGGTCTCGAGT
20362 VL	217	GAAATTGTGATGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAA AGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCC TGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCA

Ab	SEQ ID NO:	序列 (5'至 3')
		TCCGACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGG GACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGT TTATTACTGTCAGCAGCGTAGCAACTGGCCGATCACCTTCGGCCAAGGGAC ACGACTGGAGATCAAG
20621 VH	226	CAGGTGCAGCTACAGCAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGAC CCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGGTTA CTACTGGAGCTGGATCCGCCAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTG GGTACATCTCTTATAGTGGGAGTATCTACTACAACCCGTCCTCAAGAGTC GAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGA GCTCTGTGACTGCCACGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGACCGCGTATT ACGATCTTTTGACTGGTTACCCTTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGG TCACGGTCTCGAGT
20621 VL	227	GAAATTGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAA AGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCC TGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCA TCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGG GACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGT TTATTACTGTCAGCAGCGTAGCAACTGGCCGATCACCTTCGGCCAAGGGAC ACGACTGGAGATTAAG

【0234】 表 13 顯示所推演的被鑑認為功能性抗體之另外的抗 TIM-3 抗體之重鏈和輕鏈可變功能域之蛋白質序列。CDR 係以粗體和斜體顯示。功能性抗體 20131 和 20293 之序列係於以上表 10 中顯示。

表 13：另外的功能性抗 TIM-3 抗體之可變功能域之蛋白質序列

Ab	SEQ ID NO:	序列 (N 端至 C 端)
19324 VH	168	QMQLQQSGGGLVQPGGSLRLSCAAS <i>GFTVSSY</i> AMSWVRQALGKGLEWVSGI <i>SGSGGSTYY</i> ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY <i>CAKIVGAT</i> <i>HFDYWGQGTLVTVSS</i>
19324 VL	169	EIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSS <i>QSVLYSSNNKNY</i> LAWYQQKPGQPPKLL IY <i>WASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLT</i> ISSLAEDVAVYY <i>CQQYYSGPITFGQ</i> TRLEIK
19416 VH	178	QVQLVESGPGLVKPSQTLSTCTVS <i>GGSSNSGGYY</i> WSWIRQHPGKGLEWIGYI <i>YYSGSYYNPSLR</i> SRLTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY <i>CATPYYYGSGS</i> <i>YGDYWGQGTLVTVSS</i>
19416 VL	179	DIQMTQSPATLSLSPGERATLSCRAS <i>QSVN</i> NYLAWYQQKPGQAPRLLIY <i>DASN</i> RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYY <i>CQQRSNWPITFGQ</i> TRLEIK
19568 VH	188	QMQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVS <i>GGSSSSVGYY</i> WNWIRQHPGKGLEFIGYI <i>YYSGSYYNPSL</i> KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTALYY <i>CASVGIVGASY</i> <i>FEYWGQGTLVTVSS</i>
19568 VL	189	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRAS <i>QSVSSY</i> LAWYQQKPGQAPRLLIY <i>DASN</i> RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYY <i>CQQRSNWPITFGQ</i> TRLEIK
20185 VH	198	QVQLVESGGGLVRPGGSLRLSCAVS <i>GFTFSSY</i> AMSWVRQAPGKGLEWVSGIS <i>GSGGSTYNADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIFGSYY</i> <i>FDYWGQGTLVTVSS</i>
20185 VL	199	EIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSS <i>QSVLYSSNNKNY</i> LAWYQQKSGQPPKLL IY <i>WASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLT</i> ISSLAEDVAVYY <i>CQQYYSGPPTFGQ</i> GTKVEIK
20300 VH	208	QVQLQQSGGGLVHPGGSLRLSCAAS <i>GFTVD</i> TYAMTWVRQAPGKGLEWVSGI <i>SGSGGSTYY</i> ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRDEDTAVYY <i>CAKIVGVT</i> <i>HFDYWGQGTLVTVSS</i>
20300 VL	209	EIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSS <i>QSVLYRSSNNKNY</i> LAWYQQKPGQPPKL LIY <i>WASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLT</i> ISSLAEDVAVYY <i>CQQYYSGPITFGQ</i> GTRLEIK
20362	218	QVTLKESGPGLVKPSQTLSTCTVS <i>GGSSSSGCHY</i> WSWIRQHPGKGLEWIGYI

Ab	SEQ ID NO:	序列 (N 端至 C 端)
VH		<i>SYSGSTYYNPSLKSRLTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATAYYDILT</i> <i>GYPFDYWGQGTLVTVSS</i>
20362 VL	219	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRAS <i>QSVSS</i> YLAWYQQKPGQAPRLLIY <i>DA</i> SD RATGIPARFSGSGSGTDFTLTSSLEPEDFAVYY <i>CQQR</i> <i>SNWPITFG</i> QGTRLEIK
20621 VH	228	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCTVS <i>GGSISSGGY</i> WSWIRQHPGKGLEWIGYI <i>SYSGSTYYNPSLKS</i> RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTATDTAVYYCATAYYD <i>LLT</i> <i>GYPFDYWGQGTLVTVSS</i>
20621_V L	229	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRAS <i>QSVSS</i> YLAWYQQKPGQAPRLLIY <i>DA</i> SN RATGIPARFSGSGSGTDFTLTSSLEPEDFAVYY <i>CQQR</i> <i>SNWPITFG</i> QGTRLEIK

【0235】 表 14 顯示另外的功能性抗 TIM-3 抗體之 CDR。CDR 之 SEQ ID NO 係於各個序列下顯示。此處的 CDR 序列係根據針對 CDR1 和 CDR2 的 IMGT®定義測定。對於重鏈和輕鏈 CDR3，此處的定義包括一個 IMGT-CDR3 上游之額外的胺基酸殘基 (Cys) 和一個下游之額外的胺基酸殘基(對於 VH CDR3 係 Trp，對於 VL CDR3 係 Phe)。功能性抗體 20131 和 20293 之序列係於以上表 11 中顯示。

表 14：另外的功能性抗 TIM-3 抗體之 CDR 之蛋白質序列

Ab	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCDR1	LCDR2	LCDR3
19324	GFTVSSYA	ISGSGGST	CAKIVGATHFDYW	QSVLYSSNNKNY	WAS	CQQYYSGPITF
	170	171	172	173	174	175
19416	GGSINSGGY	IYSGSI	CATPYYYGSGSYGDYW	QSVNNY	DAS	CQQRSNWPITF
	180	181	182	183	184	185
19568	GGSISSVGYY	IYSGSI	CASVGIVGASYFEYW	QSVSSY	DAS	CQQRSNWPITF
	190	191	192	193	194	195
20185	GFTFSSYA	ISGSGGST	CAKIFGSYYFDYW	QSVLYSSNNKNY	WAS	CQQYYSGPPTF
	200	201	202	203	204	205
20300	GFTVDTYA	ISGSGGST	CAKIVGVTHFDYW	QSVLYRSNNKNY	WAS	CQQYYSGPITF
	210	211	212	213	214	215
20362	GGSISSGGHY	ISYSGST	CATAYYDLTGYPFDYW	QSVSSY	DAS	CQQRSNWPITF
	220	221	222	223	224	225
20621	GGSISSGGYY	ISYSGSI	CATAYYDLLTGYPFDYW	QSVSSY	DAS	CQQRSNWPITF
	230	231	232	233	234	235

實施例 2：抗體 15086.15086、15086.16837、15086.17145、和 15086.17144 之動力學結合分析

【0236】 此實施例展示抗體 15086.15086 (IgG1)、15086.16837 (IgG1 LALA)、15086.17145 (IgG2)、和 15086.17144 (IgG4 (S228P)) 之結合親和力顯示非常類似的結合親和力，其等之 K_D 值大約 19-23 nM。「IgG1 LALA」係

論及在重鏈中「LALA」突變(L234A/L235A, 根據 Eu 編號格式編號 (Edelman 等人, *Proc. Natl. Acad. USA* **63**:78-85 (1969)) 之存在, 且已知其會減低 IgG1 抗體之 Fc 區域之效應功能 (Armour 等人, *Eur J Immunol.* **29**(8):2613-24 (1999); Hezareh 等人, *J Virol.* **75**(24):12161-68 (2001); 和 Hessel 等人, *Nature* **449**(7158):101-104 (2007))。

材料和方法

【0237】 藉由表面電漿子共振 (SPR) 使用與 Ibis MX96 SPR 儀器 (IBIS Technologies, 荷蘭) 組合的連續流動式微點樣器 (CFM, Wasatch Microfluidics, 鹽湖城, US) 執行動力學結合分析。在 G-a-hu-IgG Fc SensEye® SPR 感應器 (Ssens BV, 荷蘭) 上執行表面電漿子共振成像分析。在 PBS-T (1x PBS 加上 0.05% Tween 20, pH 7.4) 中將抗 TIM-3 抗體 15086.15086、15086.16837、15086.17145、和 15086.17144 稀釋至 0.15 µg/ml。使用連續流動式微點樣器將抗體點樣至 G-a-hu-IgG Fc SensEye® 上共 15 分鐘。於點樣後, 將 SensEye® 放置在 IBIS MX96 生物感應器中, 並藉由施加所謂的動力學滴定系列執行動力學分析 (Karlsson 等人, *Anal Biochem.* **349**(1):136-47 (2006)), 其中以 2 nM 至 100 nM 的漸增濃度注射單體人類 TIM-3 ECD 抗原 (Acro Bio Systems) 而於各個抗原注射後無施加表面再生步驟。執行抗原連結共 5 分鐘並執行抗原解離共 45 分鐘。使用 Scrubber 2 軟體將所記錄的結合反應擬合至簡單 Langmuir 1:1 結合模式以計算結合速率 (kon 或 ka)、解離速率 (koff 或 kd) 和親和力 (KD) 常數。

結果

【0238】 在 IBIS 系統上執行的動力學測量顯示抗體 15086.15086、15086.16837、15086.17145、和 15086.17144（於四種不同的同型型式）皆具有非常類似的結合動力學，其等之 KD 值範圍在 19-23 nM（表 15）。

表 15：抗體 15086.15086、15086.16837、15086.17145、和 15086.1714 對人類 TIM-3 ECD 的結合動力學，如由表面電漿子共振（SPR）測量的

型式/ 亞型	kon (M-1 s-1)		kon 誤 差	koff (s-1)		koff 誤 差	KD (nM)		KD 誤 差
15086. 15086	5.06E+05	±	6.E+02	1.17E-02	±	8.E-06	23	±	3.0E-11
15086. 16837	5.83E+05	±	4.E+02	1.11E-02	±	4.E-06	19	±	1.0E-11
15086. 17145	5.56E+05	±	4.E+02	1.03E-02	±	4.E-06	19	±	1.0E-11
15086. 17144	4.96E+05	±	3.E+02	9.85E-03	±	4.E-06	20	±	2.0E-11

實施例 3：抗 TIM-3 抗體之試管內功能評估

【0239】 如以上（實施例 1）描述地選殖一組呈 IgG1 亞型的獨特 mAb 並於單向混合淋巴球反應（MLR）分析中以單一濃度（25 ug/ml）針對功能活性作篩選。將功能最強的抗 TIM-3 抗體（15086.15086）之型式轉換成 IgG1 LALA（15086.16837）、IgG2（15086.17145）和 IgG4（15086.17144）亞型。

【0240】 此實施例藉由於單向 MLR 分析中誘發劑量依賴性細胞介素分泌來展示該抗 TIM-3 抗體之種種 IgG 亞型之試管內功能活性。

材料和方法

【0241】 於單向 MLR 分析中，共培養自二個不同的健康供體分離的樹突細胞（DC）和 CD4-陽性（CD4+）T 細胞以誘發同種異體抗原專一性反應，造成細胞介素製造和 T 細胞活化/增殖。樹突細胞係藉由以 20 ng/ml 顆粒球-巨噬細胞集落刺激因子（GM-CSF）和 20 ng/ml 介白素 4（IL-4）培養 6 日來從 CD14+單核球分化並以 1:10 比率與從來自健康供體材料的周邊血液單核細胞（PBMC）分離的 CD4+ T 細胞混合。於培養 5 日後，收穫上清液，並使用 Meso Scale 電致化學發光細胞介素分析測定 IFN- γ 和 TNF- α 水平。此分析使用與偵測抗體綴合的電致化學發光標記（SULFO-TAG）。當將電流施加至盤電極時，SULFO-TAG 標記放光，並測量光強度以定量樣本中的細胞介素。

結果

【0242】 於抗體 15086.15086、15086.16837、15086.17145、和 15086.17144 之單向 MLR 分析中的劑量反應曲線係於圖 1 和 2 中顯示。該等劑量反應曲線係藉由起始濃度為 50 ug/ml 的該等抗體之二倍滴定產生。圖上的各個點代表三個重複之平均，而誤差槓代表 SEM。

【0243】 抗體 15086.15086 和 15086.17145（IgG1 和 IgG2 變體）於單向 MLR 分析中顯示類似的功能性且對 IFN- γ 和 TNF- α 之兩者皆誘發劑量依賴性增加。抗體 15086.17144（IgG4 變體）僅於二個最高的濃度誘發反應，且未觀察到抗體 15086.16837（IgG1 LALA 變體）之功能性。

實施例 4：抗 TIM-3 抗體對經純化細胞次組的功效

【0244】 TIM-3 最初被報導係由 IFN- γ 製造性 CD4+ T 輔助細胞和 CD8+ (CD8-陽性) T 細胞毒性細胞選擇性表現，且被展示為 T 細胞反應之負性調節子。之後，發現 TIM-3 在樹突細胞、單核球和天然殺手 (NK) 細胞上被內源地高度表現 (Freeman 等人, *Immunol Rev* 235:172-89 (2010); Kuchroo 等人, *Nat Rev Immunol* 8:577-580 (2008); Anderson 等人, *Science* 318:1141-1143 (2007); 和 Da Silva 等人, *Cancer Immunol Res* 2:410-422 (2014))。此實施例顯示 TIM-3 與抗 TIM-3 抗體之連接如何對樹突細胞有直接功效，導致 TNF- α 分泌增加。

材料和方法

【0245】 自健康的供體材料分離 PBMC、初始 (naive) CD4+ T 細胞和初始 CD8+細胞。如先前於實施例 3 中描述地產生來自三個個別健康供體的樹突細胞。將所分離的細胞次組以 10 ug/ml 的所指出之抗體培養共 5 日，並使用 Meso Scale 電致化學發光細胞介素分析測定 TNF- α 水平。

結果

【0246】 抗體 15086.15086、15086.16837、15086.17145、和 15086.17144 對經純化細胞次組的直接功效係於圖 3 中陳列，其中各長條代表五個重複之平均且誤差槓代表 SEM。結果展示抗 TIM-3 抗體之 IgG1 變體 (15086.15086) 或 IgG2 變體 (15086.17145) 之存在造成從來自三個供體的

樹突細胞之 TNF- α 分泌增加。於含有多個 TIM-3 表現細胞次組（例如單核球和 NK 細胞）的 PBMC 族群中觀察到類似的功效。IgG1 LALA 變體（15086.16837）和 IgG4 變體（15086.17144）對 TNF- α 分泌僅具有最小的功效。所測試的抗體無一對初始 CD4+ T 細胞或初始 CD8+ T 細胞具有功效。

實施例 5：針對磷脂絲胺酸封阻活性的抗 TIM-3 抗體之流動式細胞測量分析

【0247】 此實施例闡明如何藉由執行使用表面磷脂絲胺酸陽性凋亡細胞和經螢光染料標記的可溶性 TIM-3 的流動式細胞測量競爭分析針對磷脂絲胺酸（PtdS）封阻活性測試本發明之抗 TIM-3 抗體[15086.17145]。

材料和方法

【0248】 於基於細胞的分析中研究磷脂絲胺酸封阻活性，於該分析中藉由 Staurosporine（來自鏈黴菌屬物種，Sigma-Aldrich, USA）處理誘發 Jurkat T 細胞使其經歷凋亡。在凋亡期間，PtdS 係自細胞膜之細胞質面轉位至細胞表面並允許經 R-PE-標記的人類 TIM-3-Fc 嵌合蛋白質之結合藉由流動式細胞測量術分析。使用 Lightning-Link® R-藻紅素綴合套組（Innova Biosciences, UK）綴合商業上可購得的重組 TIM-3-Fc 嵌合蛋白質（R&D Systems, USA）與 R-PE。對於各個欲測試的抗體濃度，混合 25 μ l TIM-3-PE 稀釋（對應於約 0.33 μ g TIM-3-Fc）與 25 μ l 在 Annexin V 結合緩衝劑（BD Pharmingen™, USA）中的抗體（以最終 20 μ g/ml 起始）並於室溫（RT）下培養 20 分鐘，之後加至細胞。在存在 1 μ M Staurosporine 下培養 Jurkat T 細胞共 2h，在 RT 結合緩衝劑中洗滌一次，且對於各個測試，結合在 50 μ l 結合緩衝劑中的

2×10^5 個細胞與該抗體/TIM-3-PE 混合物。在於 RT 下培養 15 分鐘後，添加 100 μ l 結合緩衝劑，藉由離心將細胞旋下，並將沈澱小丸再懸浮在 100 μ l 結合緩衝劑中以供獲取。藉由偵測 PE 螢光 (MFI) 的流動式細胞測量術定量 TIM-3-PE 與凋亡細胞之結合。平行地，藉由 Annexin V-PE 染色 (PE Annexin V 凋亡偵測套組 I, BD Pharmingen™) 確認在經 Staurosporine 處理的細胞上之 PtdS 之表面暴露。使用抗 PD-1 抗體吉舒達® (派姆單抗; Merck & Co., Inc.) 作為 TIM-3 結合/PtdS 封阻之陰性對照組，並使用抗 TIM-3 參考抗體 ABTIM3 [18571.18571] (WO 2015/117002 A1; Novartis AG) 作為 TIM-3 結合/PtdS 封阻之陽性對照組。此外，亦使用一種不同的抗 TIM-3 抗體 [15338.15338] (其先前已被鑑認為非封阻性抗體) 作為 PtdS 封阻之陰性對照組。

結果

【0249】 競爭實驗之結果係於圖 4 中呈現。抗 TIM-3 抗體 [15086.17145] 能夠以劑量依賴性方式抑制可溶性 TIM-3-Fc 與被細胞呈現的 PtdS 之交互作用 (圖 4A)。於 3.125 μ g/ml 下，其封阻 TIM-3-Fc 與 PtdS-陽性細胞之結合向下至在存在非封阻性抗 TIM-3 抗體 [15338.15338] 下偵測到的結合之 2% (圖 4B)。參考抗 TIM-3 抗體 [18571.18571] 於相同的濃度下能夠封阻結合向下至 3.2% (圖 4C)。陰性對照組抗 PD-1 抗體吉舒達® 之結果係於圖 4D 中顯示。

實施例 6：抗 TIM-3 參考抗體類似物之選殖

【0250】 於本文之數個實施例中使用抗 TIM-3 抗體 ABTIM3 和 mAb15 之參考類似物。該等參考類似物係如以下描述地產生。

【0251】 ABTIM3 和 mAb15 之重鏈和輕鏈可變功能域胺基酸序列係自以下表 16 中顯示的專利申請案獲得。使用人類密碼子將可變重鏈（VH）和可變輕鏈（VL）片段之胺基酸序列反轉錄成 DNA 序列。接著合成相對應 DNA 片段並將其選殖入含有恆定人類重鏈恆定區域（四種不同同型型式之任一者：IgG1、IgG1-LALA、IgG2、或 IgG4）或人類 κ 輕鏈恆定區域的表現載體中，產生全長抗體重鏈和輕鏈序列。為預防於 IgG₄ 變體中的 Fab 臂交換，以脯胺酸取代位於位置 228（EU 編號）的絲胺酸殘基（Angal 等人，*Mol. Immunol.* 30:105-108 (1993)）。使用標準蛋白質表現系統以所得的表現質體轉染 CHO 細胞。於抗體表現後，使用標準蛋白 A 純化管柱層析術純化相對應抗體上清液。

表 16：經基因合成的抗體類似物和相對應抗體型式

抗體	類似物名稱	參考專利文件	參考專利文件中的序列編號	所製造的不同人類同型型式
ABTIM3	18564 ABTIM3	WO 2015 117002 (A1)	SEQ ID NO: 1 (VH)和 2(VL)	IgG1、 IgG1-LALA、 IgG2、和 IgG4
18571.18571	經人類化 ABTIM3	WO 2015 117002 (A1)	SEQ ID NO: 131 (VH) 和 132 (VL)	IgG1、 IgG1-LALA、 IgG2、和 IgG4
mAb15	21563 mAb15	WO 2016 111947 (A2)	SEQ ID NO: 12 (VH) 和 14 (VL)	IgG1、 IgG1-LALA、 IgG2、和 IgG4

實施例 7：於單向 MLR 分析中的另外的抗 TIM-3 抗體之試管內功能評估

【0252】 此實施例藉由於單向混合淋巴球反應（MLR）分析中誘發 IFN- γ 之劑量依賴性分泌來展示九種另外的抗 TIM-3 抗體之試管內功能活性。

材料和方法

【0253】 如以上於實施例 3 中描述地設置此單向 MLR 分析。簡言之，在存在所指出的抗體下共培養樹突細胞（DC）和 CD4⁺ T 細胞共 5 日。於培養 5 日後，收穫上清液並使用 Meso Scale 電致化學發光 IFN- γ 分析測定 IFN- γ 水平。

結果

【0254】 該九種另外的抗 TIM-3 抗體之劑量反應曲線係於圖 5 中顯示。該九種抗體之所有者於此分析中皆誘發 IFN- γ 水平之劑量依賴性增加。值得注意的是，未觀察到參考抗體 ABTIM3 和 mAb15 有功效。該等劑量反應曲線係藉由起始濃度為 100 $\mu\text{g/ml}$ 的該等抗體之二倍滴定產生。圖中各點代表三個重複之平均且誤差槓代表 SEM。

實施例 8：於雙向 MLR 分析中的另外的抗 TIM-3 抗體之試管內功能評估

【0255】 此實施例藉由於雙向混合淋巴球反應（MLR）分析中誘發 IFN- γ 之劑量依賴性分泌展示十種抗 TIM-3 抗體之試管內功能活性。

材料和方法

【0256】 於此雙向 MLR 分析中，共培養來自二個不同的健康供體的周邊血液單核細胞（PBMC）以誘發同種異體抗原專一性反應，其造成細胞介素製造和 T 細胞活化/增殖。以 1:1 比率混合來自該二個不同的供體之 PBMC。於培養 5 日後，收穫上清液並使用 Meso Scale 電致化學發光細胞介素分析測定 IFN- γ 水平。

結果

【0257】 該十種抗 TIM-3 抗體之劑量反應曲線係於圖 6 中針對一個供體對顯示。該等抗 TIM-3 抗體之所有者於此分析中皆誘發 IFN- γ 水平之劑量依賴性增加。值得注意的是，未觀察到參考抗體 ABTIM3 和 mAb15 有功效。劑量反應曲線係藉由起始濃度為 100 $\mu\text{g/ml}$ 的該等抗體之二倍滴定產生。圖中各點代表三個重複之平均且誤差槓代表 SEM。

實施例 9：於樹突細胞分析中的另外的抗 TIM-3 抗體之試管內功能評估

【0258】 此實施例藉由誘發來自衍生自單核球的樹突細胞的 TNF- α 之劑量依賴性分泌展示九種抗 TIM-3 抗體之試管內功能活性。

材料和方法

【0259】 從自來健康供體材料的周邊血液單核細胞（PBMC）分離 CD14+單核球。藉由以 20 ng/ml 顆粒球-巨噬細胞集落刺激因子（GM-CSF）

和 20 ng/ml 介白素-4(IL-4)培養 6 日來從 CD14+單核球分化樹突細胞(DC)。
收穫衍生自單核球的樹突細胞並在存在所指出的抗體下培養該等細胞共 5
日。於培養 5 日後，收穫上清液並使用 Meso Scale 電致化學發光 TNF- α 分
析測定 TNF- α 水平。

結果

【0260】 該九種另外的抗 TIM-3 抗體之劑量反應曲線係於圖 7 中顯示。該九種抗 TIM-3 抗體之每一者於二個獨立的供體中皆誘發來自衍生自單核球的樹突細胞的 TNF- α 水平之劑量依賴性增加。值得注意的是，未觀察到參考抗體 ABTIM3 和 mAb15 有功效。該等劑量反應曲線係藉由起始濃度為 100 μ g/ml 的該等抗體之二倍滴定產生。圖中各點代表三個重複之平均且誤差槓代表 SEM。

實施例 10：對於人類和食蟹獼猴 TIM-3 的抗體親和力之測量

【0261】 此實施例展示抗 TIM-3 Fab 片段對於人類和食蟹獼猴 TIM-3 細胞外功能域的結合親和力，如由表面電漿子共振 (SPR) 測量的。

材料和方法

【0262】 藉由表面電漿子共振 (SPR) 使用與 IBIS MX96 SPR 儀器 (IBIS Technologies, 荷蘭) 組合的連續流動式微點樣器 (CFM, Wasatch Microfluidics, 鹽湖城, US) 執行動力學結合分析。

【0263】 使用標準酵素剪切套組 (Genovis, Sweden) 自 IgG1 LALA 型

式的所選抗體之經修正序列變體產生抗 TIM-3 Fab 片段。將 Fab 片段標記成 Fab [抗體編號]。用於 Fab 15086 的重鏈可變功能域胺基酸序列係 SEQ ID NO: 7 中顯示的經修正序列。合成編碼人類和食蟹獼猴 TIM-3 之細胞外功能域的 TIM-3 cDNA 並將其選殖入含有 CMV 啟動子和人類 IgG1 Fc 序列(AA P101 - K330)的載體中，使 IgG1 Fc C 端融合至所選殖的 TIM-3 ECD。藉由標準 PCR 和工程設計技術產生 TIM-3 Fc 融合構築體並使用 ExpiCHO™表現系統在 2 ml 培養中暫時表現蛋白質。於 9 日後收穫人類 TIM-3 Fc 融合構築體並藉由 SPR 針對對抗 TIM-3 Fab 片段的結合親和力測試上清液。使用標準程序純化抗原並使用連續流動式微點樣器 (CFM, Wasatch Microfluidics, 鹽湖城, US) 使其被捕捉至 G-a-hu-IgG Fc SensEye® (Ssens BV, 荷蘭) 上共 15 分鐘。於點樣後，將 SensEye®放置在 IBIS MX96 生物感應器中，封阻剩下的位置，並使用 FixIT 套組 (Ssens BV, 荷蘭) 將被捕捉的蛋白質固定至表面。藉由施用所謂的動力學滴定系列執行動力學分析(Karlsson R. 2006)，其中以 1 nM 至 100 nM 的漸增濃度注射本發明之抗體之單體 Fab 片段而於各個 Fab 注射後無施加表面再生步驟。執行 Fab 連結共 15 分鐘並執行抗原解離共 15 分鐘。使用 Scrubber 2 軟體將所記錄的結合反應擬合至簡單 Langmuir 1:1 結合模式以計算結合速率 (kon 或 ka)、解離速率 (koff 或 kd) 和親和力 (KD) 常數。

結果

【0264】 親和力測量之結果展示 Fab 15086、Fab 20293、和 Fab 20131 和二種參考抗體以不同的親和力與人類和食蟹獼猴 TIM-3 結合。詳細結合

動力學係於以下表 17 中顯示。

表 17：藉由 SPR 測量的抗 TIM-3 Fab 片段對人類或食蟹獼猴 TIM-3 ECD 的結合動力學。

Fab 片段	TIM-3 ECD	$k_{on}(M^{-1}s^{-1})$	$k_{off}(s^{-1})$	$K_D(nM)$
15086	人類	2.3E+05	5.0E-03	22
15086	食蟹獼猴	1.3E+04	2.8E-02	2200
20293	人類	2.9E+05	3.6E-03	13
20293	食蟹獼猴	1.7E+06	3.5E-03	21
20131	人類	7.6E+04	4.1E-04	5.5
20131	食蟹獼猴	4.8E+06	3.9E-04	22
18564 ABTIM3	人類	2.7E+05	2.1E-04	0.77
18564 ABTIM3	食蟹獼猴	1.5E+05	3.9E-03	25
21563 mAb15	人類	7.9E+05	6.3E-04	0.80
21563 mAb15	食蟹獼猴	ND	ND	ND

*ND：未測定

實施例 11：抗體對人類和食蟹獼猴 TIM-3 ECD 的結合之 ELISA 測定

【0265】 此實施例展示抗 TIM-3 抗體對於人類和食蟹獼猴 TIM-3 ECD 的結合性，如由 ELISA 測量的。

材料和方法

【0266】 藉由使用 1 $\mu g/ml$ 的經塗覆 TIM-3 Fc 融合抗原的 ELISA 測量抗體-抗原結合。人類和食蟹獼猴抗原系自 Sino Biologys 獲得。以 2 倍序列滴定以從 150 $\mu g/ml$ (1000 nM) 開始的不同濃度使用該經塗覆抗原培養抗 TIM-3 抗體。於洗滌後，藉由綴合 HRP (辣根過氧化酶) 的第二抗體偵測結

合的抗體。

結果

【0267】 ELISA 展示所評估的抗體之每一者皆能夠與人類和食蟹獼猴 TIM-3 ECD 兩者結合。記錄產生半最大結合 (EC50) 的抗 TIM-3 抗體之濃度。所有所測試的抗體皆以大約 1 nM 或更低的 EC50 值結合人類 TIM-3，而在對食蟹獼猴 TIM-3 的結合方面觀察到遠較大的變化 (表 18)。一些抗體 (諸如 20131、20185、20293 和 ABTIM3) 對人類和食蟹獼猴 TIM-3 兩者顯示完全相同的結合。其他抗體 (諸如 19324、19416、19568、和 20300) 對食蟹獼猴 TIM-3 顯示中等的結合，而抗體 20362、20621 和 15086.17145 對食蟹獼猴 TIM-3 顯示弱交叉反應性 (EC50 減少超過 100 倍)。顯現最低的食蟹獼猴 TIM-3 交叉反應性的抗體之結合曲線於 ELISA 評估中當以最高濃度測試時明顯對該抗原顯示飽和的結合。

表 18: 抗 TIM-3 抗體對人類或食蟹獼猴 TIM-3 的結合性(EC50), 如由 ELISA 測量的

抗體	EC50 (nM)		比率 食蟹獼猴/人類 EC50
	人類 TIM-3	食蟹獼猴 TIM-3	
19324	0.73	18.38	25
19416	0.20	9.42	47
19568	0.38	30.20	79
20131	0.13	0.13	1
20185	0.17	0.15	1
20293	0.31	0.32	1
20300	1.13	45.30	40
20362	0.26	124.80	481
20621	0.22	29.70	135
15086.17145	0.125	17.50	134
18564 ABTIM3	0.07	0.07	1

實施例 12：抗 TIM-3 抗體之表位分倉

【0268】 此實施例闡明抗 TIM-3 本發明之抗體如何可基於成對競爭模式分成數個表位倉之群組。屬於不同表位倉的抗體辨識 TIM-3 細胞外功能域（ECD）上的不同表位。

材料和方法

【0269】 藉由使用與 IBIS MX96 SPR 儀器（IBIS Technologies，荷蘭）組合的連續流動式微點樣器（CFM）（Wasatch Microfluidics，US）的表面電漿子共振（SPR）分析執行成對抗體競爭之研究。在 G-a-hu-IgG Fc SensEye® SPR 感應器（Ssens BV，荷蘭）上執行表面電漿子共振成像分析。於含有

0.05%Tween 20 的 PBS 緩衝劑(PBS-T), pH 7.0 中將總共十六種人類抗 TIM-3 IgG2 抗體和二種 IgG4 參考抗體 (ABTIM3 和 mAb15) 稀釋至 15 μ g/ml。藉由使用連續流動式微點樣器點樣共 15 分鐘使抗體被捕捉至抗 Fc 感應器表面上。於點樣後, 將 SensEye®放置在 IBIS MX96 生物感應器中並藉由注射 30 μ g/ml 非專一性人類 IgG1 來封阻剩下的抗 Fc 位置。使用 FixIt 套組 (Ssens BV, 荷蘭) 使被捕捉的抗體與表面結合。於感應器製備後, 使用典型的三明治分析執行抗體競爭分析, 其中被固定的抗體結合 200 nM 可溶性單價 TIM-3 抗原 (Acro Biosystems, 中國), 接著探測與另一種抗 TIM-3 抗體的結合。接著, 執行於 PBS-T 緩衝劑將該十八種抗 TIM-3 抗體之每一者之個別注射稀釋至 15 μ g/ml 以建立抗體競爭模式。於每個競爭循環後, 以 100 mM H₃PO₄ 緩衝劑, pH 3.0 再生感應器表面。

結果

【0270】 該十八種抗 TIM-3 抗體之競爭模式係於圖 8 中呈現。抗體 mAb15 (倉 1)、15105 和 15107 (倉 2)、15260 和 ABTIM3 (倉 3)、17244 (倉 7)、和 15174 和 15175 (倉 8) 於本文中描述之基於細胞的 MLR 分析中並不顯現功能活性, 但由於其等辨識不同的表位而被包括。倉 8 抗體僅於溶液中測試, 因為 TIM-3 結合在此等抗體被捕捉到感應器表面上時顯著地減低 (單向封阻)。因此此等抗體係由正方形表示。發現到功能性抗 TIM-3 抗體結合三種交叉競爭表位倉 (倉 4、5 和 6)。屬於表位倉 4 的功能性抗體包括抗體 20621、20293、19568、20362、15086.17145、和 19416。此等抗體交叉封阻彼此和來自表位倉 3、5、6 和 7 的抗體。屬於表位倉 5 的功能性抗體包

括抗體 20131 和 20185。此等抗體交叉封阻彼此和來自表位倉 3、4、6 和 7 的抗體。另外，20131 和 20185 僅在其等被捕捉到感應器表面上時亦預防 mAb15 結合（單向封阻，虛線）。最後，屬於表位倉 6 的功能性抗體包括抗體 19324 和 20300。此等抗體交叉封阻彼此和除了來自倉 2 的抗體外之所有其他抗體。

【0271】 可自以上呈現的結果推演出來自表位倉 4、5 和 6 的功能性抗體係與參考抗體 ABTIM3（倉 3）和 mAb15（倉 1）不同的結合表位（圖 1），因為各個分倉組相較於整群中的其他抗 TIM-3 抗體具有獨特的競爭模式。

實施例 13：透過 TIM-3 突變誘發的抗 TIM-3 抗體之表位定位

【0272】 抗體表位一般可被示性為線性表位（亦稱為連續表位）或構型性表位（亦稱為不連續表位）。雖然線性表位係由單一的連續胺基酸序列界定，構型性表位可由許多較小的不連續線性序列或單一接觸殘基組成。聚集在抗體和抗原間的分子間蛋白質介面的接觸殘基之集合亦稱為熱點（Moreira 等人，*Proteins* 68(4):803-12 (2007)）。咸現已廣泛地認可大多數 B 細胞表位本質上係不連續的（Sivalingam 和 Shepherd, *Mol Immunol.* 51(3-4):304-9 (2012))、Kringelum 等人，*Mol Immunol.* 53(1-2):24-34 (2013))，其平均表位跨越 15 - 22 個胺基酸殘基，其中 2 - 5 個胺基酸對結合出力最大（Sivalingam 和 Shepherd，如上）。

【0273】 藉由排序對 129 種不同的 TIM-3 突變體之結合親和力，此實施例闡明 Fab 15086、Fab 20293、和 Fab 20131 之結合表位如何可被分成與被

參考抗體 ABTIM3 和 mAb15 辨識的表位不同的線性表位和熱點。

材料和方法

【0274】 人類 TIM-3 受體由 181 個胺基酸的細胞外功能域(ECD)(殘基 22-202)接著是跨膜功能域(殘基 203-223)和細胞質功能域(殘基 224-301)所組成。TIM-3 屬於免疫球蛋白超家族且其 ECD 係由以下二功能域構成：黏液素功能域和 IgV 功能域。IgV 功能域含有一個雙層 β -三明治，其由排列成二個 β -褶板的 7 個反向平行的 β -股（其中 GFCC' β -股在一側且 BED β -股在相反側）之交互作用形成。該二個 β -褶板係由在殘基 C54 - C123 間的二硫鍵穩定化。人類 TIM-3 IgV 之結晶結構係可得的（PDB 5F71）。TIM-3 IgV 功能域不像其他 IgV 功能域具有 A 股，但具有二個另外的二硫鍵（C58-C63 和 C52-C110），其等將 CC' 和 FG 環置於很近的位置，形成對於磷脂絲胺酸（PS）配體結合而言獨特的裂口。與 PS 配體複合的鼠類 TIM-3 之結晶結構係存在的（3KAA），其展示與 CC' 和 FG 環的配體結合接觸。

【0275】 已鑑認出數種 TIM-3 之配體及/或共受體，包括 HMGB-1、半乳糖凝集素-9、CEACAM-1、和磷脂絲胺酸（Chiba 等人，*Nat. Immunology* **13**(9):832-42 (2012)、Li 等人，*Hepatology* **56**(4):1342-51 (2012)、DeKruyff 等人，*J Immunology* **184**(4):1918-30 (2010)、Das 等人，*Immunol Rev.* **276**(1):97-111 (2017))。

【0276】 人類 TIM-3 和異種同源物之蛋白質序列係下載自 UniProt；人類（Q8TDQ0；SEQ ID NO: 236）、食蟹獼猴（*Macaca fascicularis*）（G7P6Q7；SEQ ID NO: 237）、小鼠（*Mus musculus*）（Q8VIM0；SEQ ID NO: 238）和大

鼠（挪威大鼠（Ratus norvegicus））（P0C0K5；SEQ ID NO: 239）。此等序列係於表 23 中顯示。不同的細胞外 TIM-3 胺基酸序列間之序列一致性係於以下表 19 中顯示。

表 19：與人類 TIM-3 細胞外功能域之胺基酸差異和序列一致性。

	胺基酸差異	%序列一致性
食蟹獼猴 TIM-3 ECD	22	85.3
大鼠 TIM-3 ECD	54	64.0
小鼠 TIM-3 ECD	59	60.7

【0277】 基於結晶結構和胺基酸序列，鑑認出暴露於表面的胺基酸殘基並在人類 TIM-3 ECD 上設計了 82 個獨立的丙胺酸取代（丙胺酸掃描）。

【0278】 為於天然人類 TIM-3 結構之背景下定位線性表位，產生 47 種嵌合蛋白質，其中在人類 TIM-3 ECD 序列中的 10 個胺基酸被以重疊 5 個胺基酸的節段相繼交換成小鼠序列，並在關鍵環中以大鼠和食蟹獼猴版本補充。在跨越胺基酸 22-199 的人類 TIM-3 之細胞外功能域中執行序列交換。

【0279】 合成編碼人類 TIM-3 之細胞外功能域的 cDNA 並將其選殖入含有 CMV 啟動子和人類 IgG1 Fc 序列（AA P101 – K330）的載體中，使 IgG1 Fc C 端融合至所選殖的 TIM-3 ECD。藉由標準 PCR 和工程設計技術產生突變人類 TIM-3 Fc 融合構築體並使用 ExpiCHO™表現系統在 2 ml 培養中暫時表現蛋白質。收穫人類 TIM-3 Fc 融合構築體，純化並藉由表面電漿子共振（SPR）測試對抗 TIM-3 Fab 片段的結合親和力。使用連續流動式微點樣器（CFM, Wasatch Microfluidics，鹽湖城，US）將 TIM-3 Fc 融合蛋白質固定至

G-a-hu-IgG Fc SensEye®(Ssens BV, 荷蘭)上共 15 分鐘。於點樣後,將 SensEye® 放置在 IBIS MX96 生物感應器中並使用 FixIT 套組 (Ssens BV, 荷蘭) 將被捕捉的蛋白質固定至表面。藉由施加所謂的動力學滴定系列執行動力學分析 (Karlsson R. 2006), 其中以 1 nM 至 100 nM 的漸增濃度注射本發明之抗體之單體 Fab 片段而於各個 Fab 注射後無施加表面再生步驟。執行 Fab 連結共 15 分鐘並執行抗原解離共 15 分鐘。使用 Scrubber 2 軟體將所記錄的結合反應擬合至簡單 Langmuir 1:1 結合模式以計算結合速率 (kon 或 ka)、解離速率 (koff 或 kd) 和親和力 (KD) 常數。

結果

【0280】 就與 TIM-3 突變體構築體的結合之改變的方面評估抗 TIM-3 Fab 15086、20293、20131 和參考類似物 ABTIM3 和 mAb15 之結合親和力。

【0281】 該等 Fab 片段對於突變 TIM-3 構築體的結合親和力係以 KD 突變體/KD 野生型間的比率 (經標準化結合親和力) 表現。表 20 和 21 顯示給出有區別的結果之嵌合蛋白質和丙胺酸突變體。將至少 5 倍的親和力減低用作為偵測到對突變 TIM-3 構築體之結合親和力減低的門檻基準。於一些實例中,無法偵測到與特定 Fab 的結合。此等構築體被列成 NB(未結合)。

【0282】 此分析顯示抗 TIM-3 Fab 15086、20293 和 20131 之結合表位相較於參考抗體 ABTIM3 和 mAb15 明顯係不同的。15086 和 20293 不結合具有插入於位置 62-67(靠近配體結合環 CC'和 FG)的小鼠序列之嵌合蛋白質,而參考 ABTIM3 確實結合之 (表 20)。15086 在 TIM-3 上的表位延伸超過此胺基酸串,包括 P50、V60、F61、E62、G64、R69 和 FG 環殘基 I117、M118、

D120，如由丙胺酸掃描證明的（表 21）。Fab 20293 與 15086 具有非常類似的表位，除了殘基 M118 和 D120 在被突變成丙胺酸時僅影響與 15086 的結合。發現到 Fab 20131 於殘基 114-117 結合 FG 環上出現的不同表位，且此被丙胺酸掃描延伸至包括殘基 118、120 以及 CC' 殘基 F61 和 E62。對 15086、20293、和 20131 而言共通者係對於位置 F61 的丙胺酸突變之敏感性，而二種參考抗體皆未顯示對該位置的丙胺酸突變之敏感性。雖然參考抗體 mAb15 不結合位於位置 62-67 的突變序列，與 15086 和 20293 類似，mAb15 之表位係明顯不同的，因為此抗體不與二種其中位置 74-85 的序列被交換成小鼠的另外的構築體結合。抗體 ABTIM3 明顯顯現由在位置 22-28、107-144 和 123-128 有突變的線性構築體界定的不同的表位，如由對此等蛋白質之結合親和力的改變證明的（表 20）。此表位定位發現之總結係於以下表 22 中顯示且該等表位在 TIM-3 IgV 功能域之表面上位於何處的分子模型係於圖 9 中呈現。

【0283】 總結，吾人已藉由分析與一組 129 種 TIM-3 突變體的結合在分子水平上顯示了三種 Fab 15086、20293、和 20131 辨識位於 TIM-3 IgV 功能域之頂部的獨特但部分重疊的表位。此發現與表位分倉分析（實施例 12）一致，顯示三種抗體皆結合一起構成 TIM-3 IgV 功能域上的功能性表面之重疊的交叉競爭表位。此等表位明顯與磷脂絲胺酸結合位置以及對於 HMGB-1 和 CEACAM1 結合而言係必要的胺基酸 E62 重疊（Chiba 等人，*Nat. Immunology* 13(9):832-42 (2012)、Das 等人，*Immunol Rev.* 276(1):97-111 (2017))，而二種參考抗體具有較位於 IgV 功能域之中心部分(mAb15)和 IgV 功能域之其他側（ABTIM3）的表位。該等結果與表位分倉數據一致，其顯示 mAb15 和 ABTIM3 可同時結合 TIM-3（實施例 12）。基於 15086、20293、

和 20131 之表位位置，預期到各個抗體能夠封阻 TIM3 配體（磷脂絲胺酸、CEACAM-1 和 HMGB-1）之結合。

表 20：結合具有經插入之小鼠、大鼠或食蟹獼猴序列節段的突變 TIM-3 ECD 構築體之 Fab 片段的結合親和力分析之總結。

以 KD 突變體/KD 野生型表現的經標準化結合。

嵌合構 築體#	所掃描的 區域 hu TIM-3	突變區域 hu TIM-3 變	來自其他物種的所導入突 變	15086	20293	20131	18564 (ABTIM3)	mAb15
1			S22L ; V24N ; E25S ; R27V ; A28F	1.0	1.4	1.0	5.4	ND
2	22-31	AA 22-28	E62Q ; G64T ; V66E ; V67L	NB	NB	1.7	0.7	NB
3	62-71	AA 62-67	D74N ; N76T ; W78Q ; T79K ; 79S80	0.6	1.3	1.0	1.9	NB
4	72-81	AA 74-80	W78Q ; T79K ; 79S80 ; W83Q ; N85K	1.0	1.4	1.0	2.0	NB
5	77-85	AA 78-85	W83Q ; N85K ; D87N ; R89Y	3.0	0.7	2.7	1.7	19.3

6	106-115	AA 107-114	I107T ; I114F	0.6	0.6	2.0	17.5	1.2	
7	111-120	AA 114-117	I114F ; I117L	0.7	3.1	8.4	1.1	2.2	
8	121-130	AA 123-128	F123H ; L125V ; I27V128	0.9	1.2	1.1	31.0	0.8	
	< 5 倍 KD 改變 嵌合突變體								
	> 5 倍 KD 改變 嵌合突變體								
NB	無嵌合突變體之 結合								

ND 未測定

表 21：結合經丙胺酸掃描的人類 TIM-3 ECD 突變體的 Fab 抗體之結合親和力分析的總結。以 KD 突變體/KD 野生型表現的經標準化結合。

突變	15086	20293	20131	18564 (ABTIM3)	mAb15
P50A	82.7	4.9	53.5	4.2	308.8
V60A	11.3	1.7	1.0	1.6	1.4
F61A	NB	NB	N.B.	1.0	0.9
E62A	38.0	3.7	6.5	4.4	4.0
G64A	18.5	2.0	0.9	2.1	1.7
R69A	NB	NB	0.7	NB	NB
I114A	1.3	0.8	4.8	1.5	1.3
I117A	75.2	9.3	NB	0.9	1.2
M118A	14.4	0.4	NB	0.9	1.0
D120A	7.1	2.1	23.3	6.5	4.4
E121A	1.1	0.8	2.5	10.6	1.3
	< 5 倍 KD 改變 丙胺酸突變體				
	> 5 倍 KD 改變 丙胺酸突變體				
NB	無丙胺酸突變體 之結合				

表 22：針對所測試的抗 TIM-3 抗體鑑認的結合表位之總結

抗體	配體 (PS)封 阻	表位 倉	線性表位	接觸殘基
15086	是	4	62 - 67	P50、V60、F61、E62、G64、 R69 I117、M118、D120
20293	是	4	62 - 67	F61、R69 I117
20131	是	5	114 - 117	P50、F61、E62、 I117、M118、D120
18654 (ABTIM3)	ND	3	22 - 28 107 - 114 123 - 128	R69、 D120、E121
21563 (mAb15)	ND	1	62 - 67 74 - 80、 78 - 85 83 - 89	P50、R69

表 23 : TIM-3 蛋白質序列

蛋白質	胺基酸序列
人類 TIM-3 UniProt Q8TDQ0 (SEQ ID NO: 236)	MFSHLPEDCVLLLLLLLLLTSSEVEYRAEVGQNAYLPCFYTPAAPGNLVPVCWKGKACPV FECGNVVLRTDERDVNYWTSRYWLNGDFRKGDVSLTIENVTLADSGYCCRIQIPGIMND EKFNLKLVIKPAKVTPAPTRQRDFTAAPRMLTTRGHGPAETQTGLSLPDINLTQISTLA NELRDSRLANDLRDSGATIRIGIYGAGICAGLALALIFGALIFKWYSHSKEKIQNLSLI SLANLPPSGLANAVAEGIRSEENIYTIENVYVEVEEPNEYCYVSSRQQPSQPLGCRFAM P
食蟹獼猴 TIM-3 UniProt G7P6Q7 (SEQ ID NO: 237)	MFSHLPEDCVLLLLLLLLLTSSEVEYIAEVGQNAYLPCTYTPAPPGNLVPVCWKGKACPV FDCSNVVLRTDNRDVNDRTSGRYWLKGDFHKGDVSLTIENVTLADSGVYCCRIQIPGIMN DEKHNVLVVIKPAKVTPAPTLQRDLTSAFPRMLTTGEHGAETQTGPSLPDVNLTVSNF FCELQIFTLTNELRDSGATIRTAIYIAAGISAGLALALIFGALIFKWYSHSKEKTQNLSL ISLANIPPSGLANAVAEGIRSEENIYTIIEEDVYEVEEPNEYCYVSSGQQPSQPLGCRVA MP
小鼠 TIM-3 UniProt Q8VIM0 SEQ ID NO: 238	MFSGLTLCNVLLLLQLLLARSLENA YVFEVGKNA YLPCSYTTLSTPGALVPMCWKGKFCPW SQCTNELLRTDERNVTYQSSRYQLKGDNLKGDVSLIKNVTLDDHGTCCRIQFPGLMN DKKLELKLDIKAAKVTPAQTAHGDSTTASPRTLTTERNGETQTTLVTLHNNNGTKISTWA DEIKDSGETIRTAIHIGVGVSAGLTLALIIGVLILKWYSCKKKKLSLITLANLPPGG LANAGAVRIRSEENIYTIENVYEVENSNEYCYVNSQQPS
大鼠 TIM-3 UniProt P0C0K5 SEQ ID NO: 239	MFSWLPFSCALLLLQPLPARSLENAYTAEVGKNA YLPCSYTTPAPGTLVPICWKGSCPL LQCASVVLRTDETNTYRKSRRYQLKGNFYKGDMSLTIKNVTLADSGYCCRIQFPGPMN DEKLELKL SITEPAKVIPAGTAHGDSTTASPRTLTTEGSGSETQTTLVTLHDNNGTKISTW ADEIKDSGETIRTA VHIGVGVSAGLALALILGVLLKWYSSKKKKLQDLSLITLANSPPG GLVNAGAGRIRSEENIYTIENIYEMENSNEYCYVSSQQPS

表 24：抗 TIM-3 抗體序列

Ab	DNA		蛋白質		H-CDR1	H-CDR2	H-CDR3	L-CDR1	L-CDR2	L-CDR3
	VH	VL	VH	VL						
15086.15086	1	2	3							
15086.16837/ 15086.17145/ 15086.17144	13	14	15	4	7	8	9	10	11	12
20131	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35
20293	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45
15105	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55
15107	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65
15109	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75
15174	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85
15175	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95
15260	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105
15284	106	107	108	109	110	111	112	113	114	115
15299	116	117	118	119	120	121	122	123	124	125
15353	126	127	128	129	130	131	132	133	134	135
15354	136	137	138	139	140	141	142	143	144	145
17244	146	147	148	149	150	151	152	153	154	155
17245	156	157	158	159	160	161	162	163	164	165
19324	166	167	168	169	170	171	172	173	174	175
19416	176	177	178	179	180	181	182	183	184	185
19568	186	187	188	189	190	191	192	193	194	195
20185	196	197	198	199	200	201	202	203	204	205
20300	206	207	208	209	210	211	212	213	214	215
20362	216	217	218	219	220	221	222	223	224	225
20621	226	227	228	229	230	231	232	233	234	235

表 25：恆定區域和 TIM-3 序列

SEQ ID NO	序列
5	IgG1 重鏈恆定區域蛋白質序列
6	IgG1 κ 輕鏈恆定區域蛋白質序列
16	IgG1-LALA 重鏈恆定區域 DNA 序列，排除內含子
17	IgG1-LALA 重鏈恆定區域 DNA 序列，包括內含子
18	IgG4 (S228P)重鏈恆定區域 DNA 序列，排除內含子
19	IgG4 (S228P)重鏈恆定區域 DNA 序列，包括內含子
20	IgG2 重鏈恆定區域 DNA 序列，排除內含子
21	IgG2 重鏈恆定區域 DNA 序列，包括內含子
22	K 輕鏈恆定區域 DNA 序列
23	IgG1-LALA 重鏈恆定區域蛋白質序列
24	IgG4 (S228P) 重鏈恆定區域蛋白質序列
25	IgG2 重鏈恆定區域蛋白質序列
236	人類 TIM-3
237	食蟹獼猴 TIM-3
238	小鼠 TIM-3
239	大鼠 TIM-3

【符號說明】

無

序列表

<110> 賽門弗鎮公司
<120> 抗TIM-3抗體及組成物
<130> 022675.W0053
<140>
<141>
<150> 62/321,476
<151> 2016-04-12
<160> 240
<170> PatentIn版本3.5
<210> 1
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 1
caggtgcagc tacagcagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtggtt actactggag ttggaccctg 120
cagcaccagc ggatgggcct ggagtggtt ggatacatct cttacagtgg gagtatctat 180
tacactccgt ccttcaagag tcgacttacc atatcagtgg acacgtctaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tatattactg tgcgagtttg 300
gattcctggg gatctaaccg tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcgagt 360

<210> 2
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 2
gaaattgtgt tgacgcagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagittatta ctgtcagcag cgtagcaact ggccgctcac ttccggcgga 300
gggaccaagg tggagattaa g 321

<210> 3
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 3
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30
Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Thr Arg Gln His Pro Gly Met Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Ile Tyr Tyr Thr Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Ser Leu Asp Ser Trp Gly Ser Asn Arg Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 4
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 4
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 5
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 5
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 6
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 6
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 7
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成胜肽」

<400> 7
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr
1 5 10

<210> 8
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 8
Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 9
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 9
Cys Ala Ser Leu Asp Ser Trp Gly Ser Asn Arg Asp Tyr Trp
1 5 10

<210> 10
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 10
Gln Ser Val Ser Ser Tyr
1 5

<210> 11
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 11
Asp Ala Ser
1

<210> 12
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 12
Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu Thr Phe
1 5 10

<210> 13
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成

多核苷酸」

<400> 13
cagggtgcagc tgcaggagag tggccccgga ctggtcaagc cttcacagac tctgagcctg 60
acctgcacag tgtctggcgg aagtatcagc tccgggggtt actattggag ctggacccga 120
cagcaccag gaatgggtct ggaatggatc gggtacattt catatagcgg ctccatctac 180
tatacacct cactgaaaag caggctgacc atttccgtgg acacatctaa gaaccagttc 240
agcctgaaac tgtctagtgt gacagccgct gatactgcag tctactattg tgcctccctg 300
gactcttggg gcagtaatag agattactgg ggccagggaa ctctggtcac cgtctcgagt 360

<210> 14
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
多核苷酸」

<400> 14
gagatcgtgc tgactcagtc cccagccacc ctgtcactga gcccaggaga acgagcaacc 60
ctgtcttgca gggcctccca gtctgtcagc tcctacctgg cttggtatca gcagaagccc 120
gggcaggcac ctcgactgct gatctacgac gccagtaaca gagctaccgg tattcccgcc 180
cgcttcagtg gttcaggcag cggaacagac ttaccctga caatctctag tctggagcct 240
gaagatttcg ccgtgtacta ttgtcagcag aggtctaatt ggccactgac atttggcgga 300
gggactaagg tcgagatcaa g 321

<210> 15
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
多肽」

<400> 15
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Thr Arg Gln His Pro Gly Met Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Ile Tyr Tyr Thr Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Ser Leu Asp Ser Trp Gly Ser Asn Arg Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 16
<211> 990
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
多核苷酸」

<400> 16
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcacccct cctccaagag cacctctggg 60
ggcacagcgg ccttgggctg ccttggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120
tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcttca 180
ggactctact ccttcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc 240
tacaictgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300
aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag caccitgaagc cgccggggga 360
ccgtcagtc tctcttcccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 420
gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gtccaactgg 480
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcggggagg gcagtacaac 540
agcacgtacc gtgtgggtcag cgtccctacc gtccctgacc aggactggct gaatggcaag 600
gagtacaagt gcaaggcttc caacaagacc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660
aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccac ccgggaggag 720
atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840
ctggactccg acggctcttt ctctctctat agcaagctca ccgtggacaa gagcaggttg 900
cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960
cagaagagcc tctccctgtc cccgggtaaa 990

<210> 17
<211> 1596
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
多核苷酸」

<400> 17
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcacccct cctccaagag cacctctggg 60
ggcacagcgg ccttgggctg ccttggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120
tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcttca 180
ggactctact ccttcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc 240
tacaictgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttggtgag 300
aggccagcac agggaggagg ggtgtctgtt ggaagccagg ctacgcgtc ctgcctggac 360

gcatcccggc tatgcagtcc cagtcaggc cagcaaggca ggccccgtct gcctcttcac	420
ccggaggcct ctgcccggcc cactcatgct caggagagg gtctcttggc tttttcccca	480
ggctctgggc aggcacaggc taggtgcccc taaccaggc cctgcacaca aaggggcagg	540
tgttgggtc agacctgcca agagccatat ccggaggac cctgcccctg acctaaagccc	600
accccaagg ccaaaacttc cactccctca gctcggacac ctctctcct cccagattcc	660
agtaactccc aatcttctct ctgcagagcc caaatcttgt gacaaaactc acacatgccc	720
accgtgccc ggtaagccag ccagggcctc gccctccagc tcaaggcggg acaggtgccc	780
tagagtagcc tgcattcagg gacaggcccc agccgggtgc tgacacgtcc acctccatct	840
cttctcagc acctgaagcc gccgggggac cgtcagtcct cctcttcccc ccaaaaccca	900
aggacaccct catgatctcc cggaccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc	960
acgaagaccc tgagggtcaag ttcaactggt acgtggacgg cgtggagggtg cataatgcca	1020
agacaaagcc gcgggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg	1080
tcctgcacca ggaactggctg aatggcaagg agtacaagt caaggtctcc aacaaagccc	1140
tccagcccc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg tgggacccgt ggggtgcgag	1200
ggccacatgg acagaggccg gctcggccca cctctgccc tgagagtac cgtgtacca	1260
acctctgtcc ctacagggca gccccgagaa ccacagggtg acaccctgcc cccatcccgg	1320
gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc	1380
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactaca gaccacgcct	1440
cccgtgctgg actccgacgg ctctcttctc ctctatagca agctcaccgt ggacaagagc	1500
agggtggcagc aggggaacgt ctctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac	1560
tacacgcaga agagcctctc cctgtcccc ggtaaa	1596

<210> 18
<211> 981
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 18	
gcttcacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag	60
agcacagccg ccttgggctg cctggtaag gactacttcc ccgaaccgtg gacggtgtcg	120
tggaaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtccctca	180
ggactctact cctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacgaagacc	240
tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagtcc	300
aaatatggtc ccccatgccc accatgccc gcacctgagt tcctgggggg accatcagtc	360
ttcctgttcc ccccaaaacc caaggacact ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg	420
tgcgtggtgg tggacgtgag ccaggaagac cccgaggctc agttcaactg gtacgtggat	480
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagttcaa cagcacgtac	540
cgtgtggtca gcgtcctcac cgtctgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag	600
tgaaggctct ccaacaaagg cctcccgctc tccatcgaga aaacctctc caaagccaaa	660

gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccaggagga gatgaccaag 720
aaccagggtca gcctgacctg cctgggtcaaa ggctttctacc ccagcgacat cgccgtggag 780
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 840
gacggctcct tcttcctcta cagcaggctc accgtggaca agagcaggtg gcaggagggg 900
aatgtcttct catgtctcgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac acagaagagc 960
ctctccctgt ctctgggtaa a 981

<210> 19
<211> 1588
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
多核苷酸」

<400> 19
gcttccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 60
agcacagccg ccttgggtcg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgtcg 120
tggaaactcag gcgcccctgac cagcggcggtg cacaccttcc cggctgtcct acagtccctca 180
ggactctact ccttcagcag cgttggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacgaagacc 240
tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttggtgag 300
aggccagcac agggagggag ggtgtctgtct ggaagccagg ctccagccctc ctgacctggac 360
gcaccccggc tgtgcagccc cagcccaggg cagcaaggca ggccccatct gtctcctcac 420
ccggaggcct ctgaccaccc cactcatgtct caggagagg gttcttctgga tttttccacc 480
aggctccggg cagccacagg ctggatgccc ctaccccagg ccctgagcat acaggggcag 540
gtgctgcgtct cagacctgcc aagagccata tccgggagga ccttgccctt gacctaaagg 600
caccctaaag gccaaactct ccactccctc agctcagaca ccttctctcc tcccagatct 660
gagtaactcc caatcttctc tctgcagagt ccaaataatg tccccatgc ccacatgcc 720
caggtaagcc aaccagggc tcgcccctcca gctcaaggcg ggacagggtgc cctagagtag 780
cctgcatcca gggacaggcc ccagccgggt gctgacgcat ccacctccat ctcttctca 840
gcacctgagt tcttgggggg accatcagtc ttcctgttcc cccctaaacc caaggacact 900
ctcatgactt cccggacccc tgagggtcac tgcgtggtgg tggacgtgag ccaggaagac 960
cccagggtcc agttcaactg gtacgtggat ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 1020
ccgaggaggagg agcagttcaa cagcacgtac cgtgtggtca ggtcctcac cgtcctgcac 1080
caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag tgcaaggctt ccaacaaagg cctcccgtcc 1140
tccatcgaga aaacctctc caaagccaaa ggtgggagcc acggggtgcg agggccacat 1200
ggacagagggt cagctcggcc caccctctgc cctgggagtg accgtgtgc caacctctgt 1260
ccctacaggg cagccccgag agccacaggt gtacacctg ccccatccc aggaggagat 1320
gaccaagaac caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctacccca gcgacatcgc 1380
cgtggagtgg gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccggtct 1440
ggactccgac ggtccttctt tctctacag caggctcacc gtggacaaga gcaggtggca 1500
ggagggggaat gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacaca 1560

gaagagcctc tccctgtctc tgggtaaa 1588

<210> 20
<211> 978
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 20
gcctccacca agggcccac cgtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 60
agcacagccg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgtcg 120
tggaactcag gcgctctgac cagcggcgtg cacaccttcc cagctgtcct acagtctca 180
ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg caccagacc 240
tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc 300
aaatgttgtg tctggtgtcc accgtgcccc gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc 360
ctcttcccc caaaaccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacgtgc 420
gtggtgtgtg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactgta cgtggacggc 480
gtggaggtgc ataatgcaa gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt 540
gtggtcagcg tcttcaccgt tgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc 600
aaggctctca acaaaggcct cccagcccc atcgagaaaa ccatctcaa aaccaaggg 660
cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggaggagat gaccaagaac 720
caggtcagcc tgacctgctt ggtcaaaggc ttctaccca gcgacatcg cgtggagtgg 780
gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctccatgct ggactccgac 840
ggctccttct tctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcagggaac 900
gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 960
tccctgtctc cgggtaaa 978

<210> 21
<211> 1585
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 21
gcctccacca agggcccac cgtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 60
agcacagccg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgtcg 120
tggaactcag gcgctctgac cagcggcgtg cacaccttcc cagctgtcct acagtctca 180
ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg caccagacc 240
tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttggtgag 300
aggccagctc agggaggag ggtgtctgct ggaagccagg ctacgccctc ctgcctggac 360
gcaccccggc tgtgcagccc cagcccaggg cagcaaggca ggccccatct gtctcctcac 420
ccggaggcct ctgccgccc cactcatgct cagggagagg gtcttctggc ttttccacc 480

aggctccagg caggcacagg ctgggtgcc ctaccccagg cccttcacac acaggggcag 540
gtgcttggct cagacctgcc aaaagccata tccgggagga ccctgcccci gacctaagcc 600
gaccccaaag gccaaactgt ccactccctc agctcggaca ccttctctcc tcccagatcc 660
gagtaactcc caatcttctc tctgcagagc gcaaagtgtg tgtcgagtgc ccaccgtgcc 720
caggtaagcc agcccaggcc tcgccctcca gctcaaggcg ggacagggtgc cctagagtag 780
cctgcatcca gggacaggcc ccagctgggt gctgacacgt ccacctccat ctcttccctca 840
gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc ctcttcccc caaaacccaa ggacaccctc 900
atgatctccc ggacccttga ggtcacgtgc gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacccc 960
gagggtccagt tcaactggta cgtggacggc gtggagggtgc ataagtccaa gacaaagcca 1020
cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt gtggtcagcg tcttcaccgt tgtgcaccag 1080
gactggctga acggcaagga gtacaagtgc aagggtctcca acaaaggcct cccagcccc 1140
atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaagggt gggaccccgcg gggtafaggg gccacatgga 1200
cagaggccgg ctcgggccac cctctgccct gggagtgacc gctgtgcca cctctgtccc 1260
tacagggcag ccccgagaac cacagggtga caccctgccc ccatcccggg aggagatgac 1320
caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc taccacagcg acatcgccgt 1380
ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacacctc ccatgctgga 1440
ctccgacggc tcttctctcc tctacagcaa gctcacctg gacaagagca ggtggcagca 1500
ggggaacgtc tctcatgtct ccgtgatgca tgaggctctg cacaaccact acacgcagaa 1560
gagcctctcc ctgtctccgg gtaaa 1585

<210> 22
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 22
cgtacggtgg ctgcaccatc tgtcttcac ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct 60
ggaactgcct ctgttggtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120
tggaagggtg ataacgccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180
agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240
aaacacaaag tctacgctg cgaagtcacc catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag 300
agcttcaaca ggggagagtg t 321

<210> 23
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 23
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 24
<211> 327
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 24
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 25
<211> 326
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 25
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 26
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
多核苷酸」

<400> 26	
caggtgcagc tacagcagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc	60
tcctgtgcag cctctggatt caccitaaagc agctatgccg tgagctgggt ccgccaggct	120
ccaggggaagg ggctggagtg ggtctcaggt attagtggta gtggtggtag cacatacaac	180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cagctgttt	240
ctgcaaataa acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaaattttt	300
gggtcctact actttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcacagtctc gagt	354

<210> 27
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成

多核苷酸」

<400> 27
gaaattgtga tgacacagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
atcaactgca agtccagcca gagtgttita tacagctcca acaataagaa ctacttagct 120
tggtaccagc agaaaaccagg acagccctcct aagctgctca tttactggac atctaccgg 180
gaatccgggg tccctaaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcaata ttatagtgg 300
cctccgacgt tcggccaagg gaccaagggt gaaatcaaa 339

<210> 28
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 28
Gln Val Gln Leu Gln Gln 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 Leu Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Asn Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Ile Phe Gly Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 29
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 29
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
20 25 30

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

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Thr Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asn Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Tyr Ser Gly Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 30
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 30
Gly Phe Thr Leu Ser Ser Tyr Ala
1 5

<210> 31
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 31
Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr
1 5

<210> 32
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 32
Cys Ala Lys Ile Phe Gly Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp
1 5 10

<210> 33
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 33
Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr
1 5 10

<210> 34
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 34
Trp Thr Ser
1

<210> 35
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 35
Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Gly Pro Pro Thr Phe
1 5 10

<210> 36
<211> 377
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
多核苷酸」

<400> 36
acgtgacagg gcgcgcccag gtccagctgc aggagagcgg tcccggactg gtgaagccat 60
cccagacact gagcctgact tgtactgtga gcggcggtag catctccagc gccggctact 120
attggtcctg gatcaggcag caccagga aggccctgga gtggatcggc tacatctact 180
atagcggctc tatctactat aacccttccc tgaagagccg ggtgaccatc tctgtggaca 240
catccaagaa tcagtcttat ctgaagctgt ctcccgtag cgcgcctgat acagccgtgt 300
actattgcgc ctcactgatg gtctgggggg tcatgggcga ttactggggg cagggcacac 360
tggtcacagt ctcgagt 377

<210> 37
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
多核苷酸」

<400> 37
gagattgtgc tgacccagtc tcccgccacc ctgtctctga gtcctggcga gagagccacc 60
ctgagctgca gaggctctca gtccgtgtcc agctatctgg cctggatatca gcagaagccc 120
ggccaggctc cccggctgct gatctacgat gcctccaata gagccaccgg catccctgcc 180
agattctccg gctctggctc tggcaccgac ttaccctga ccatctccag cctggaaccc 240
gaggacttcg ccgtgtacta ctgccagcag cggtcggact ggcctcctac atttgccaa 300
ggcaccaagg tggaaatcaa g 321

<210> 38
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 38
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Ile Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Tyr Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Ser Leu Met Val Trp Gly Val Met Gly Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 39
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 39
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asp Trp Pro Pro
85 90 95

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

<210> 40
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 40
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr
1 5 10

<210> 41
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 41
Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 42
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 42
Cys Ala Ser Leu Met Val Trp Gly Val Met Gly Asp Tyr Trp
1 5 10

<210> 43
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 43

Gln Ser Val Ser Ser Tyr
1 5

<210> 44
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 44
Asp Ala Ser
1

<210> 45
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 45
Cys Gln Gln Arg Ser Asp Trp Pro Pro Thr Phe
1 5 10

<210> 46
<211> 345
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
多核苷酸」

<400> 46
caggtcacct tgaaggagtg gggcgagga cgttgaggc cctcggagac cctgtccctc 60
acctgcgctg tctatggtgg gtccttcagt ggttactact ggagctggat ccgccagccc 120
ccagggaagg ggctggagtg gataggggaa atcaatcata gtggaagcac caactacaac 180
ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacgcga ccaagaaaca attctccctg 240
aagctgacct ctgtgaccgc cgcggacacg gctgtgtatt actgtgcgag atattgggag 300
ctccctgact actggggcca gggcacccctg gtcaccgtct cgagt 345

<210> 47
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
多核苷酸」

<400> 47
gacatccagt tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggfatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggaac tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta cigtctacag cataatagtt accctccgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa g 321

<210> 48
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
多肽」

<400> 48
Gln Val Thr Leu Lys Glu Trp Gly Ala Gly Leu Leu Arg Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

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

Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Ala Thr Lys Lys Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Tyr Trp Glu Leu Pro Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 49
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
多肽」

<400> 49
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln 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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Pro
85 90 95

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

<210> 50
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 50
Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr Tyr
1 5

<210> 51
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 51
Ile Asn His Ser Gly Ser Thr
1 5

<210> 52
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 52
Cys Ala Arg Tyr Trp Glu Leu Pro Asp Tyr Trp
1 5 10

<210> 53
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 53
Gln Gly Ile Arg Asn Asp
1 5

<210> 54
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 54
Ala Ala Ser
1

<210> 55
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 55
Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Pro Thr Phe
1 5 10

<210> 56
<211> 345
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
多核苷酸」

<400> 56
cagatgcagc tggcgcagtg gggcgagga ctgttgaagc cttcgagac cctgtccctc 60
acctgcgctg tctatggcgg gtccttcagt gggttactact ggagctggat ccgccagccc 120
ccagggaagg ggcctggagtg gattggggaa atcaatcata gtggaagcac caactacaac 180
ccgtccctca agagtcgagt caccatgtca gttgacacgt ccaagcacca gttctccctg 240
aagctgagct ctgtgaccgc cgcggacacg gctgtgtatt actgtgcgag atggcgggag 300
cttcctgact actggggcca gggaaccctg gtcaccgtct cgagt 345

<210> 57
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
多核苷酸」

<400> 57
gaaattgtgt tgacgcagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtc gggcattaga aatgatctag gctggatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggctcagcg gcagcggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa g 321

<210> 58
<211> 115

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 58
Gln Met Gln Leu Val Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Met Ser Val Asp Thr Ser Lys His Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Trp Trp Glu Leu Pro Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser
115

<210> 59
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 59
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln 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
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp
85 90 95

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

<210> 60
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 60
Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr Tyr
1 5

<210> 61
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 61
Ile Asn His Ser Gly Ser Thr
1 5

<210> 62
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 62
Cys Ala Arg Trp Trp Glu Leu Pro Asp Tyr Trp
1 5 10

<210> 63
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 63
Gln Gly Ile Arg Asn Asp
1 5

<210> 64
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 64
Ala Ala Ser

1

1

<210> 65
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 65
Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp Thr Phe
1 5 10

<210> 66
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
多核苷酸」

<400> 66
cagatgcagc tgggtgcaatg gggcgagga ctgttgaagc cticggagac cctgtccctc 60
acctgcgctg tctatgggtg gtccttcagt ggttactact ggagctggat ccgccagccc 120
ccagggaagg ggctggagtg gattggggaa atcaatcata gtggaagcac caactacaac 180
ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gtctccctg 240
aagctgagct ctgtgaccgc cgcgacacg gctgtgtatt actgtgcgag gttttactat 300
gctccgaact ttgactactg gggccagggc accctggtca ccgtctcgag t 351

<210> 67
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
多核苷酸」

<400> 67
gaaattgtgt tgacgcagtc tccttcacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctgggttg cctggtatca gcagaaacca 120
gggacagccc ctaagctcct gatctataag gctctagt tttagaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt attccacttt cggcggaggg 300
accaaggttg agatcaaa 318

<210> 68
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
多肽」

<400> 68
Gln Met Gln Leu Val Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Phe Tyr Tyr Ala Pro Asn Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 69
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 69
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu 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 Tyr Asn Ser Tyr Ser Thr
85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 70
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

⌞

⌞

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 70
Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr Tyr
1 5

<210> 71
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 71
Ile Asn His Ser Gly Ser Thr
1 5

<210> 72
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 72
Cys Ala Arg Phe Tyr Tyr Ala Pro Asn Phe Asp Tyr Trp
1 5 10

<210> 73
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 73
Gln Ser Ile Ser Ser Trp
1 5

<210> 74
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 74
Lys Ala Ser
1

<210> 75
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 75
Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Ser Thr Phe
1 5 10

<210> 76
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
多核苷酸」

<400> 76
cagggtgcagc tgcagcagtc gggcccagga ctggfgaagc ctfcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctgggtg ctccatcagc agtagtaatt actactgggg ctggatccgc 120
cagccccccag ggaaggggct ggagtggtt gggagtatct attatagtgg gaacacctac 180
tacaaccctg cctcaagag tcgagtcacc atatccgtag acacgtccaa gaaccagttc 240
tccttgaagc tgagttctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattactg tgcgagacag 300
acagtggctg gccccctctt tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcgagt 360

<210> 77
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
多核苷酸」

<400> 77
gaaattgtga tgacgcagtc tccttcacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtc gagtattagt agctgggtgg cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaaggtcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggtatc tgggacagaa ctcaacttca ccatcagcag cctgcagcct 240
gatgatattg caacttatta ctgccaacag tataatagtt attcattcac ttctggccct 300
gggaccaaag tggatatcaa g 321

<210> 78
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
多肽」

<400> 78
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Asn Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Gln Thr Val Ala Gly Pro Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 79
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 79
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
35 40 45
Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Leu Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Ser Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 80
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成胜肽」

<400> 80
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Tyr Tyr

1510

<210> 81
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 81
Ile Tyr Tyr Ser Gly Asn Thr
15

<210> 82
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 82
Cys Ala Arg Gln Thr Val Ala Gly Pro Leu Phe Asp Tyr Trp
1510

<210> 83
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 83
Gln Ser Ile Ser Ser Trp
15

<210> 84
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 84
Lys Ala Ser
1

<210> 85
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 85
Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Ser Phe Thr Phe
1510

<210> 86
<211> 375
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
多核苷酸」

<400> 86
cagggtccagc tgggtgcaatc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg ctgctggata caccttaacc ggctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gccttgagtg gatgggacgg atcaacccta acagtgggtg ctcaaacaat 180
gcacagaagt ticagggcag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac 240
atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagagggt 300
ccccgtata gcagtggctg gtacgagggt gcttttgata tctggggcca agggacaatg 360
gtcaccgtct cgagt 375

<210> 87
<211> 327
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
多核苷酸」

<400> 87
gaaattgtga tgacgcagtc tccttcacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtc gagtattagt agttgggtgg cctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt attctccggg gtcactttc 300
ggcggaggga ccaagggtga gatcaag 327

<210> 88
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
多肽」

<400> 88
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ala Gly Tyr Thr Leu Thr Gly Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Asn Asn Ala Gln Lys Phe

<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 91
Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser
1 5

<210> 92
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 92
Cys Ala Arg Glu Gly Pro Leu Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Glu Gly Ala
1 5 10 15

Phe Asp Ile Trp
20

<210> 93
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 93
Gln Ser Ile Ser Ser Trp
1 5

<210> 94
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 94
Lys Ala Ser
1

<210> 95
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 95
Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Ser Pro Gly Leu Thr Phe
1 5 10

<210> 96
<211> 372
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
多核苷酸」

<400> 96
cagatgcagc tacagcagtc aggtccagga ctggatgaagc cctcgcagac cctctcactc 60
acctgtgcc tctccgggga cagtgtctct agcaacagtg ctgcttggaa ctggatcagg 120
cagtcctccat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actacaggtc caagtgggtat 180
tctgtctttg cagtatctgt gaaaagtcga ataaccatca acccagacac atccaagaac 240
cagttctccc tgcagctgaa ctctgtgact cccgaggaca cggctgtgta ttactgtgca 300
agagagggta gcagtggctg gtacggatac gtccaccact ggggccaggg caccctggtc 360
accgtctcga gt 372

<210> 97
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
多核苷酸」

<400> 97
gaaattgtgt tgacgcagtc tccagcttcc ctgtctgtat ctctgggaga aactgtcacc 60
atcgaatgtc gagcaagtga ggacatttac aatggtttag catggtatca gcagaagcca 120
gggaaatctc ctcagctcct gatctataat gcaaataagct tgcatactgg ggtcccatca 180
cggttcagtg gcagtggatc tgggtacacag tattctctca agataaacag cctgcaatct 240
gaagatgtcg caagttatit ctgtcaacag tattacgatt atcctccgac gticggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 98
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
多肽」

<400> 98
Gln Met Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Ser Ala Phe Ala
50 55 60

Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
65 70 75 80

Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Gly Ser Ser Gly Trp Tyr Gly Tyr Val His
100 105 110

His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 99
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
多肽」

<400> 99
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Thr Val Thr Ile Glu Cys Arg Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Gly
20 25 30

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

Tyr Asn Ala Asn Ser Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

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

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

<210> 100
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 100
Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala
1 5 10

<210> 101
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 101
Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Ser
1 5

<210> 102
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 102
Cys Ala Arg Glu Gly Ser Ser Gly Trp Tyr Gly Tyr Val His His Trp
1 5 10 15

<210> 103
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 103
Glu Asp Ile Tyr Asn Gly
1 5

<210> 104
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 104
Asn Ala Asn
1

<210> 105
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 105
Cys Gln Gln Tyr Tyr Asp Tyr Pro Pro Thr Phe
1 5 10

<210> 106
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
多核苷酸」

<400> 106
cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcgagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctcccttcagc agtagtagtt actactgggg ctggatccgc 120
cagccccctg ggaaggggct ggagtggatt gggatcttct attatagtgg gaccacctac 180
tacaacccgt cctcaagag tcgagtcacc atatccgcac acacgtccaa gagccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattactg tgcgagaggg 300
ggagaatatt ttgaccggtt actccccttt gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360
gtctcgagt 369

<210> 107
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
多核苷酸」

<400> 107
gaaattgtga tgacgcagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtica gggcattagc agttatttag cctggatatca gcaaaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccactt tggaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag cttaatagit acccattcac tticggccct 300
gggaccaaag tggatatcaa a 321

<210> 108
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
多肽」

<400> 108
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Phe Ser Ser Ser
20 25 30

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

Trp Ile Gly Ile Phe Tyr Tyr Ser Gly Thr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Ala His Thr Ser Lys Ser Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
第 39 頁

85 90 95
Cys Ala Arg Gly Gly Glu Tyr Phe Asp Arg Leu Leu Pro Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 109
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 109
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Glu 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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 110
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成胜肽」

<400> 110
Gly Gly Ser Phe Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr
1 5 10

<210> 111
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成胜肽」

<400> 111

Phe Tyr Tyr Ser Gly Thr Thr
1 5

<210> 112
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 112
Cys Ala Arg Gly Gly Glu Tyr Phe Asp Arg Leu Leu Pro Phe Asp Tyr
1 5 10 15

Trp

<210> 113
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 113
Gln Gly Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 114
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 114
Ala Ala Ser
1

<210> 115
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 115
Cys Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Phe Thr Phe
1 5 10

<210> 116
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成

多核苷酸」

<400> 116
cagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc cggggggggtc cctgagactc 60
tcctgtacag cctctggatt caccttttagc agctatgcc a tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attggtggta gtggtggtag cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgt gaaagatggg 300
gcaggaggct ttgactactg gggccaggga accctggta ccgtctcgag t 351

<210> 117
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
多核苷酸」

<400> 117
gatattgtga tgacgcagtc ttcattctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattata aatcatttag gctggtatca gcataaacca 120
gggaaagccc ctaatcgctt aatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacgg cataatagtt accctccgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa g 321

<210> 118
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
多肽」

<400> 118
Gln 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 Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Val Lys Asp Gly Ala Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100105110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 119
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 119
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Ser Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ile Asn His
20 25 30

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln 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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Arg His Asn Ser Tyr Pro Pro
85 90 95

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

<210> 120
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成胜肽」

<400> 120
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5

<210> 121
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成胜肽」

<400> 121
Ile Gly Gly Ser Gly Gly Ser Thr
1 5

<210> 122
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 122
Cys Val Lys Asp Gly Ala Gly Gly Phe Asp Tyr Trp
1 5 10

<210> 123
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 123
Gln Gly Ile Ile Asn His
1 5

<210> 124
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 124
Ala Ala Ser
1

<210> 125
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 125
Cys Leu Arg His Asn Ser Tyr Pro Pro Thr Phe
1 5 10

<210> 126
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
多核苷酸」

<400> 126
cagggtgcagc tacagcagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggttg ctccatcaac agtgggtggtc actactggag ctggatccgc 120
cagcaccagc ggaggggcct ggagtggatt ggggtacatct attacagtgg gagcatctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgacttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagttat 300
tactatgccca gtagtgggtga tgcttttgat atctggggcc aagggaacaat ggtcaccgtc 360
tcgagt 366

<210> 127
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
多核苷酸」

<400> 127
gaaacgacac tcacgcagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgttagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtggtgc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggctccgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 128
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
多肽」

<400> 128
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Asn Ser Gly
20 25 30

Gly His Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Arg Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Ile Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Ser Tyr Tyr Tyr Ala Ser Ser Gly Asp Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 129
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 129
Glu Thr Thr Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro
85 90 95

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

<210> 130
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成胜肽」

<400> 130
Gly Gly Ser Ile Asn Ser Gly Gly His Tyr
1 5 10

<210> 131
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成胜肽」

<400> 131
Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 132
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 132
Cys Ala Ser Tyr Tyr Tyr Ala Ser Ser Gly Asp Ala Phe Asp Ile Trp
1 5 10 15

<210> 133
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 133
Gln Ser Val Ser Ser Tyr
1 5

<210> 134
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 134
Asp Ala Ser
1

<210> 135
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 135
Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro Thr Phe
1 5 10

<210> 136
<211> 372
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
多核苷酸」

<400> 136
caggtgcagc tgcaggagtc tgggggaggc ttggtacagc cgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtacag cctctggatt cacctttagt aattatgcc aagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggc gtggtggtag cacattcttc 180
gcagactccg tgaagggccg gtccaccatc tccagagaca attccaagag cagcgtgtat 240
ctgcaaacga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagggggc 300
ccgttgtata actggaacga cggatgatgt ttgatatct ggggccaaagg gaccacggtc 360

acagtctcga gt 372

<210> 137
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 137
gaaattgtgt tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtica gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatccagcc 180
aggttcagtg gcactgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cactttatta ctgtcagcag tatgataact ggccctccgtg gacgttcggc 300
caagggacca aggtggaaat caaa 324

<210> 138
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 138
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Ser Gly Arg Gly Gly Ser Thr Phe Phe Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Ser Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Thr Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Gly Gly Pro Leu Tyr Asn Trp Asn Asp Gly Asp Gly Phe Asp
100 105 110
Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 139
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 139
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

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

Thr Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Asn Trp Pro Pro
85 90 95

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

<210> 140
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成胜肽」

<400> 140
Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Ala
1 5

<210> 141
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成胜肽」

<400> 141
Ile Ser Gly Arg Gly Gly Ser Thr
1 5

<210> 142
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成胜肽」

<400> 142
Cys Ala Lys Gly Gly Pro Leu Tyr Asn Trp Asn Asp Gly Asp Gly Phe

第 49 頁

1 5 10 15

Asp Ile Trp

<210> 143
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 143
Gln Ser Val Ser Ser Asn
1 5

<210> 144
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 144
Gly Ala Ser
1

<210> 145
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 145
Cys Gln Gln Tyr Asp Asn Trp Pro Pro Trp Thr Phe
1 5 10

<210> 146
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
多核苷酸」

<400> 146
caggtgcagc tgcaggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgacctggat ccgccaggct 120
ccaggggaagg ggctggagtg gatttcatac attagtggtg gtggtggttc catatactac 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgttt atttctgtgc gagagggaac 300
tggggatcgg cggctcttga tatctggggc caagggacaa tggtcacggt ctcgagt 357

<210> 147
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成多核苷酸」

<400> 147
gaaattgtgt tgacgcagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgiaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtica gggcattaac aattatttag cctggtttca gcagaaacca 120
gggagagccc ctaagtcctt gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatcg 180
aagttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt accctccaac tctcgccct 300
gggaccaacg tggatatcaa a 321

<210> 148
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 148
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

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

Ser Tyr Ile Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Asn Trp Gly Ser Ala Ala Leu Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 149
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 149
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asn Asn Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Arg Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Lys Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Pro
85 90 95
Thr Leu Gly Pro Gly Thr Asn Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 150
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 150
Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr
1 5

<210> 151
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 151
Ile Ser Gly Gly Gly Ser Ile
1 5

<210> 152
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 152
Cys Ala Arg Gly Asn Trp Gly Ser Ala Ala Leu Asp Ile Trp
1 5 10

<210> 153

<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 153
Gln Gly Ile Asn Asn Tyr
1 5

<210> 154
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 154
Ala Ala Ser
1

<210> 155
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 155
Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Pro Thr Leu
1 5 10

<210> 156
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
多核苷酸」

<400> 156
cagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc cggggggggtc cctgagactc 60
tcctgtacag cctctggatt caccttttagc agctatgcc a tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggcctggagtg ggtctcagct attggtggt a gtggtggtag cgcatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaata ga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgt gaaagatggg 300
gcaggaggct ttgactactg gggccagggc accctgggtca ccgtctcgag t 351

<210> 157
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成

多核苷酸」

<400> 157
gacatccagt tgaccagtc cccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatcatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgctt aatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt accctccgac gticggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa g 321

<210> 158
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
多肽」

<400> 158
Gln 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 Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Gly Gly Ser Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Lys Asp Gly Ala Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 159
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
多肽」

<400> 159
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn His
20 25 30

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln 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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Pro
85 90 95

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

<210> 160
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 160
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5

<210> 161
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 161
Ile Gly Gly Ser Gly Gly Ser Ala
1 5

<210> 162
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 162
Cys Val Lys Asp Gly Ala Gly Gly Phe Asp Tyr Trp
1 5 10

<210> 163
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 163
Gln Gly Ile Arg Asn His
1 5

<210> 164
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 164
Ala Ala Ser
1

<210> 165
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 165
Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Pro Thr Phe
1 5 10

<210> 166
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
多核苷酸」

<400> 166
cagatgcagc tacagcagtc tgggggaggc ttggtacagc cggggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccgttagc agctatgcc ttagctgggt ccgccaggct 120
ctaggggaagg ggcctggagt ggtctcaggt attagtggta gtggtggttag cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa tacgctgtat 240
ctgcaaatac acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaagatagtg 300
ggagctaccc actttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcacggtctc gagt 354

<210> 167
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
多核苷酸」

<400> 167
gaaattgtga tgacacagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
atcaactgca agtccagcca gagtgittta tacagctcca acaataagaa ctacttagct 120
tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgtctc ttactgggc atctaccgg 180

gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcaata ttatagtggc 300
ccgatcacct tcggccaagg gacacgactg gagattaag 339

<210> 168
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 168
Gln Met Gln Leu Gln Gln 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 Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Lys Ile Val Gly Ala Thr His Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 169
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 169
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
20 25 30

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

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95
Tyr Tyr Ser Gly Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 170
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 170
Gly Phe Thr Val Ser Ser Tyr Ala
1 5

<210> 171
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 171
Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr
1 5

<210> 172
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 172
Cys Ala Lys Ile Val Gly Ala Thr His Phe Asp Tyr Trp
1 5 10

<210> 173
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 173
Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr
1 5 10

<210> 174
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 174
Trp Ala Ser
1

<210> 175
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 175
Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Gly Pro Ile Thr Phe
1 5 10

<210> 176
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
多核苷酸」

<400> 176
cagggtgcagc tgggtggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctgggtg ctccatcaac agtgggtggtt actactggag ctggatccgc 120
cagcaccacag ggaagggcct ggagtggtt gggtacatct attacagtgg gagcatctac 180
tacaaccctg ccctcaggag tcgacttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
tccttgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg ttattactig tgcgactcct 300
tattactatg gticggggag ttatggggac tactggggcc agggcacctt ggtcactgtc 360
tcgagt 366

<210> 177
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
多核苷酸」

<400> 177
gacatccaga tgacccagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtica gagtgttaac aactacttag ccigttagca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catccagcc 180
aggttcagtg gcagtggttc tgggacagac ticactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggcccatcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggagattaa a 321

<210> 178
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 178
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Asn Ser Gly
20 25 30

Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Ile Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Arg Ser Arg Leu Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Pro Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Gly Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 179
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 179
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 180
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 180
Gly Gly Ser Ile Asn Ser Gly Gly Tyr Tyr
1 5 10

<210> 181
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 181
Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 182
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 182
Cys Ala Thr Pro Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Gly Asp Tyr Trp
1 5 10 15

<210> 183
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 183
Gln Ser Val Asn Asn Tyr
1 5

<210> 184
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 184
Asp Ala Ser
1

<210> 185
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 185
Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Ile Thr Phe
1 5 10

<210> 186
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
多核苷酸」

<400> 186
cagatgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttctcagac cctgtccctc 60
acctgcactg tgtctggtgg ctccatcagc agtggttggt actactggaa ctggatccgc 120
cagcaccag ggaagggcct ggagttcatt gggatcacatc attacagtgg gagcatctac 180
tacaatccgt cctcaagag tcgagttacc atatccgtag acacgtctaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccc tatattactg tgcgagcgtc 300
ggtatagtgg gagcctccta ctttgagtac tggggccagg gaaccctggt cacagtctcg 360
agt 363

<210> 187
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
多核苷酸」

<400> 187
gaaattgtga tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggcctatcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggagatcaa g 321

<210> 188
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 188
Gln Met Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Val
20 25 30
Gly Tyr Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Phe Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Ile Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Ser Val Gly Ile Val Gly Ala Ser Tyr Phe Glu Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 189
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 189
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 190
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 190
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Val Gly Tyr Tyr
1 5 10

<210> 191
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 191
Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 192
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 192
Cys Ala Ser Val Gly Ile Val Gly Ala Ser Tyr Phe Glu Tyr Trp
1 5 10 15

<210> 193
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 193
Gln Ser Val Ser Ser Tyr
1 5

<210> 194
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 194
Asp Ala Ser
1

<210> 195
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 195
Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Ile Thr Phe
1 5 10

<210> 196
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
多核苷酸」

<400> 196
caggtgcagc tggtagagtc tgggggaggc ttggttcggc ctggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag tctctggatt cacctttagc agctatgcc ttagctgggt ccgccaggct 120
ccaggaagg ggttagagtc ggtctcaggt attagtggt gtagtggttag cacatacaac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cagctgtat 240
cttcaaatga acagccgtgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaaattttt 300
gggtcctact actttgacta ctggggccag ggaaccttgg tcaccgtctc gagt 354

<210> 197
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
多核苷酸」

<400> 197
gaaattgtga tgacacagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
atcaactgca agtccagcca gagtgtttta tacagctcca ataataagaa ctacttagct 120
tggtaccagc agaaatcagg acagcctcct aagctgctca ttacttgggc atctaccggg 180
gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcaata ttatagtgtt 300
ccaccgacgt tcggccaagg gaccaagggtg gaaatcaaa 339

<210> 198
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成

多肽」

<400> 198
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Arg Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Asn Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Ile Phe Gly Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 199
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
多肽」

<400> 199
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
20 25 30
Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln
35 40 45
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95
Tyr Tyr Ser Gly Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110
Lys

<210> 200
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 200
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5

<210> 201
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 201
Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr
1 5

<210> 202
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 202
Cys Ala Lys Ile Phe Gly Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp
1 5 10

<210> 203
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 203
Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr
1 5 10

<210> 204
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 204
Trp Ala Ser
1

<210> 205
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 205
Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Gly Pro Pro Thr Phe
1 5 10

<210> 206
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
多核苷酸」

<400> 206
cagggtccagc tacagcagtc tgggggaggc ttggttcac tcggggggtc cctaagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccgttgac acctatgcc tgaacctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcaggt attagcgga gtggtggttag cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca actccaagaa cagcgtgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agacgaggac acggccgtat attactgtgc gaagatagtg 300
ggagttaccc actttgacta ctggggccag ggcaccctgg tcacggtctc gagt 354

<210> 207
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
多核苷酸」

<400> 207
gaaattgtga tgacgcagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
atcaactgca agtccagcca gagtgtttta tacaggtcca acaataagaa ctatttagct 120
tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgtctc ttactgggc atctaccgg 180
gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcaata ttatagtgg 300
ccgatcacct tcggccaagg gacacgactg gagattaag 339

<210> 208
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
多肽」

<400> 208
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val His Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Lys Ile Val Gly Val Thr His Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 209
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 209
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Arg
20 25 30

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

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Tyr Ser Gly Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 210
<211> 8

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 210
Gly Phe Thr Val Asp Thr Tyr Ala
1 5

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

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 211
Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr
1 5

<210> 212
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 212
Cys Ala Lys Ile Val Gly Val Thr His Phe Asp Tyr Trp
1 5 10

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

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 213
Gln Ser Val Leu Tyr Arg Ser Asn Asn Lys Asn Tyr
1 5 10

<210> 214
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 214
Trp Ala Ser
1

<210> 215
<211> 11
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 來源

<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 215

Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Gly Pro Ile Thr Phe
1 5 10

<210> 216

<211> 369

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 來源

<223> /註=「人工序列之描述：合成
多核苷酸」

<400> 216

caggtcacct tgaaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtag ctccatcagc agtggtaggc attactggag ctggatccgc 120
cagcaccagg ggaagggcct ggagtggatt gggtagatct cttacagtgg gagcacctac 180
tacaaccctg ccttcaagag tgcacttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gactgccgag gacacggccg tgtattactg tgcgaccgag 300
tattacgata ttttgactgg ttaccctttt gactactggg gccaggggaa cctgggtcacg 360
gtctcgagt 369

<210> 217

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 來源

<223> /註=「人工序列之描述：合成
多核苷酸」

<400> 217

gaaattgtga tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccgaca gggccactgg catccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggic tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggccgatcac cticggccaa 300
gggacacgac tggagatcaa g 321

<210> 218

<211> 123

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 來源

<223> /註=「人工序列之描述：合成
多肽」

<400> 218

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Gly His Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Ala Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Tyr Pro Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 219
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 219
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 220
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成

胜肽」

<400> 220
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly His Tyr
1 5 10

<210> 221
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 221
Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr
1 5

<210> 222
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 222
Cys Ala Thr Ala Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Tyr Pro Phe Asp Tyr
1 5 10 15

Trp

<210> 223
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 223
Gln Ser Val Ser Ser Tyr
1 5

<210> 224
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 224
Asp Ala Ser
1

<210> 225
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 225
Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Ile Thr Phe
1 5 10

<210> 226
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
多核苷酸」

<400> 226
cagggtgcagc tacagcagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtgggtggtt actactggag ctggatccgc 120
cagcaccacag ggaagggcct ggagtggatt gggtagatct cttatagtgg gagtatctac 180
tacaacccgt cccccaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gactgccacg gacacggccg tgtattactg tgcgaccgcg 300
tattacgatic ttttgactgg ttaccctttt gactactggg gccaggggaac cctggtcacg 360
gtctcgagt 369

<210> 227
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
多核苷酸」

<400> 227
gaaattgtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggtcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggccgatcac ctccggccaa 300
gggacacgac tggagattaa g 321

<210> 228
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
多肽」

<400> 228
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly

20 25 30

Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Ile Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Thr Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Ala Tyr Tyr Asp Leu Leu Thr Gly Tyr Pro Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 229
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 229
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 230
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成胜肽」

<400> 230
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr
1 5 10

<210> 231
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 231
Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 232
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 232
Cys Ala Thr Ala Tyr Tyr Asp Leu Leu Thr Gly Tyr Pro Phe Asp Tyr
1 5 10 15

Trp

<210> 233
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 233
Gln Ser Val Ser Ser Tyr
1 5

<210> 234
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 234
Asp Ala Ser
1

<210> 235
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 235
Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Ile Thr Phe
1 5 10

<210> 236
<211> 301
<212> PRT
<213> 智人

<400> 236
Met Phe Ser His Leu Pro Phe Asp Cys Val Leu Leu Leu Leu Leu Leu
1 5 10 15

Leu Leu Thr Arg Ser Ser Glu Val Glu Tyr Arg Ala Glu Val Gly Gln
20 25 30

Asn Ala Tyr Leu Pro Cys Phe Tyr Thr Pro Ala Ala Pro Gly Asn Leu
35 40 45

Val Pro Val Cys Trp Gly Lys Gly Ala Cys Pro Val Phe Glu Cys Gly
50 55 60

Asn Val Val Leu Arg Thr Asp Glu Arg Asp Val Asn Tyr Trp Thr Ser
65 70 75 80

Arg Tyr Trp Leu Asn Gly Asp Phe Arg Lys Gly Asp Val Ser Leu Thr
85 90 95

Ile Glu Asn Val Thr Leu Ala Asp Ser Gly Ile Tyr Cys Cys Arg Ile
100 105 110

Gln Ile Pro Gly Ile Met Asn Asp Glu Lys Phe Asn Leu Lys Leu Val
115 120 125

Ile Lys Pro Ala Lys Val Thr Pro Ala Pro Thr Arg Gln Arg Asp Phe
130 135 140

Thr Ala Ala Phe Pro Arg Met Leu Thr Thr Arg Gly His Gly Pro Ala
145 150 155 160

Glu Thr Gln Thr Leu Gly Ser Leu Pro Asp Ile Asn Leu Thr Gln Ile
165 170 175

Ser Thr Leu Ala Asn Glu Leu Arg Asp Ser Arg Leu Ala Asn Asp Leu
180 185 190

Arg Asp Ser Gly Ala Thr Ile Arg Ile Gly Ile Tyr Ile Gly Ala Gly
195 200 205

Ile Cys Ala Gly Leu Ala Leu Ala Leu Ile Phe Gly Ala Leu Ile Phe
210 215 220

Lys Trp Tyr Ser His Ser Lys Glu Lys Ile Gln Asn Leu Ser Leu Ile
225 230 235 240

Ser Leu Ala Asn Leu Pro Pro Ser Gly Leu Ala Asn Ala Val Ala Glu
245 250 255

Gly Ile Arg Ser Glu Glu Asn Ile Tyr Thr Ile Glu Glu Asn Val Tyr
260 265 270

Glu Val Glu Glu Pro Asn Glu Tyr Tyr Cys Tyr Val Ser Ser Arg Gln
275 280 285

Gln Pro Ser Gln Pro Leu Gly Cys Arg Phe Ala Met Pro
290 295 300

<210> 237
<211> 302
<212> PRT
<213> 食蟹獼猴

<400> 237
Met Phe Ser His Leu Pro Phe Asp Cys Val Leu Leu Leu Leu Leu Leu
1 5 10 15

Leu Leu Thr Arg Ser Ser Glu Val Glu Tyr Ile Ala Glu Val Gly Gln
20 25 30

Asn Ala Tyr Leu Pro Cys Ser Tyr Thr Pro Ala Pro Pro Gly Asn Leu
35 40 45

Val Pro Val Cys Trp Gly Lys Gly Ala Cys Pro Val Phe Asp Cys Ser
50 55 60

Asn Val Val Leu Arg Thr Asp Asn Arg Asp Val Asn Asp Arg Thr Ser
65 70 75 80

Gly Arg Tyr Trp Leu Lys Gly Asp Phe His Lys Gly Asp Val Ser Leu
85 90 95

Thr Ile Glu Asn Val Thr Leu Ala Asp Ser Gly Val Tyr Cys Cys Arg
100 105 110

Ile Gln Ile Pro Gly Ile Met Asn Asp Glu Lys His Asn Val Lys Leu
115 120 125

Val Val Ile Lys Pro Ala Lys Val Thr Pro Ala Pro Thr Leu Gln Arg
130 135 140

Asp Leu Thr Ser Ala Phe Pro Arg Met Leu Thr Thr Gly Glu His Gly
145 150 155 160

Pro Ala Glu Thr Gln Thr Pro Gly Ser Leu Pro Asp Val Asn Leu Thr
165 170 175

Val Ser Asn Phe Phe Cys Glu Leu Gln Ile Phe Thr Leu Thr Asn Glu
180 185 190

Leu Arg Asp Ser Gly Ala Thr Ile Arg Thr Ala Ile Tyr Ile Ala Ala
195 200 205

Gly Ile Ser Ala Gly Leu Ala Leu Ala Leu Ile Phe Gly Ala Leu Ile
210 215 220

Phe Lys Trp Tyr Ser His Ser Lys Glu Lys Thr Gln Asn Leu Ser Leu
225 230 235 240

Ile Ser Leu Ala Asn Ile Pro Pro Ser Gly Leu Ala Asn Ala Val Ala
245 250 255

Glu Gly Ile Arg Ser Glu Glu Asn Ile Tyr Thr Ile Glu Glu Asp Val
260 265 270

Tyr Glu Val Glu Glu Pro Asn Glu Tyr Tyr Cys Tyr Val Ser Ser Gly
275 280 285

Gln Gln Pro Ser Gln Pro Leu Gly Cys Arg Val Ala Met Pro
290 295 300

<210> 238
<211> 281
<212> PRT
<213> 小鼠

<400> 238
Met Phe Ser Gly Leu Thr Leu Asn Cys Val Leu Leu Leu Leu Gln Leu
1 5 10 15

Leu Leu Ala Arg Ser Leu Glu Asn Ala Tyr Val Phe Glu Val Gly Lys
20 25 30

Asn Ala Tyr Leu Pro Cys Ser Tyr Thr Leu Ser Thr Pro Gly Ala Leu
35 40 45

Val Pro Met Cys Trp Gly Lys Gly Phe Cys Pro Trp Ser Gln Cys Thr
50 55 60

Asn Glu Leu Leu Arg Thr Asp Glu Arg Asn Val Thr Tyr Gln Lys Ser
65 70 75 80

Ser Arg Tyr Gln Leu Lys Gly Asp Leu Asn Lys Gly Asp Val Ser Leu
85 90 95

Ile Ile Lys Asn Val Thr Leu Asp Asp His Gly Thr Tyr Cys Cys Arg
100 105 110

Ile Gln Phe Pro Gly Leu Met Asn Asp Lys Lys Leu Glu Leu Lys Leu
115 120 125

Asp Ile Lys Ala Ala Lys Val Thr Pro Ala Gln Thr Ala His Gly Asp
130 135 140

Ser Thr Thr Ala Ser Pro Arg Thr Leu Thr Thr Glu Arg Asn Gly Ser
145 150 155 160

Glu Thr Gln Thr Leu Val Thr Leu His Asn Asn Asn Gly Thr Lys Ile
165 170 175

Ser Thr Trp Ala Asp Glu Ile Lys Asp Ser Gly Glu Thr Ile Arg Thr
180 185 190

Ala Ile His Ile Gly Val Gly Val Ser Ala Gly Leu Thr Leu Ala Leu
195 200 205

Ile Ile Gly Val Leu Ile Leu Lys Trp Tyr Ser Cys Lys Lys Lys Lys
210 215 220

Leu Ser Ser Leu Ser Leu Ile Thr Leu Ala Asn Leu Pro Pro Gly Gly
225 230 235 240

Leu Ala Asn Ala Gly Ala Val Arg Ile Arg Ser Glu Glu Asn Ile Tyr
245 250 255

Thr Ile Glu Glu Asn Val Tyr Glu Val Glu Asn Ser Asn Glu Tyr Tyr
260 265 270

Cys Tyr Val Asn Ser Gln Gln Pro Ser
275 280

<210> 239
<211> 282
<212> PRT
<213> 挪威大鼠

<400> 239
Met Phe Ser Trp Leu Pro Phe Ser Cys Ala Leu Leu Leu Leu Gln Pro
1 5 10 15

Leu Pro Ala Arg Ser Leu Glu Asn Ala Tyr Thr Ala Glu Val Gly Lys
20 25 30

Asn Ala Tyr Leu Pro Cys Ser Tyr Thr Val Pro Ala Pro Gly Thr Leu
35 40 45

Val Pro Ile Cys Trp Gly Lys Gly Ser Cys Pro Leu Leu Gln Cys Ala
50 55 60

Ser Val Val Leu Arg Thr Asp Glu Thr Asn Val Thr Tyr Arg Lys Ser
65 70 75 80

Arg Arg Tyr Gln Leu Lys Gly Asn Phe Tyr Lys Gly Asp Met Ser Leu
85 90 95

Thr Ile Lys Asn Val Thr Leu Ala Asp Ser Gly Thr Tyr Cys Cys Arg
100 105 110

Ile Gln Phe Pro Gly Pro Met Asn Asp Glu Lys Leu Glu Leu Lys Leu
115 120 125

Ser Ile Thr Glu Pro Ala Lys Val Ile Pro Ala Gly Thr Ala His Gly
130 135 140

Asp Ser Thr Thr Ala Ser Pro Arg Thr Leu Thr Thr Glu Gly Ser Gly
145 150 155 160

Ser Glu Thr Gln Thr Leu Val Thr Leu His Asp Asn Asn Gly Thr Lys
165 170 175

Ile Ser Thr Trp Ala Asp Glu Ile Lys Asp Ser Gly Glu Thr Ile Arg
180 185 190

Thr Ala Val His Ile Gly Val Gly Val Ser Ala Gly Leu Ala Leu Ala
195 200 205

Leu Ile Leu Gly Val Leu Ile Leu Lys Trp Tyr Ser Ser Lys Lys Lys
210 215 220

Lys Leu Gln Asp Leu Ser Leu Ile Thr Leu Ala Asn Ser Pro Pro Gly
225 230 235 240

Gly Leu Val Asn Ala Gly Ala Gly Arg Ile Arg Ser Glu Glu Asn Ile
245 250 255

Tyr Thr Ile Glu Glu Asn Ile Tyr Glu Met Glu Asn Ser Asn Glu Tyr
260 265 270

Tyr Cys Tyr Val Ser Ser Gln Gln Pro Ser
275 280

<210> 240
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註=「人工序列之描述：合成
胜肽」

<400> 240
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

申請專利範圍

1.一種抗 TIM-3 抗體或其抗原結合部分，其中該抗體與其重鏈和輕鏈可變功能域(domain)包含以下胺基酸序列的抗體競爭對人類 TIM-3 之結合或與其重鏈和輕鏈可變功能域包含以下胺基酸序列的抗體結合至人類 TIM-3 之相同表位：

- a) SEQ ID NO: 15 和 4，分別地；
- b) SEQ ID NO: 3 和 4，分別地；
- c) SEQ ID NO: 28 和 29，分別地；
- d) SEQ ID NO: 38 和 39，分別地；
- e) SEQ ID NO: 48 和 49，分別地；
- f) SEQ ID NO: 58 和 59，分別地；
- g) SEQ ID NO: 68 和 69，分別地；
- h) SEQ ID NO: 78 和 79，分別地；
- i) SEQ ID NO: 88 和 89，分別地；
- j) SEQ ID NO: 98 和 99，分別地；
- k) SEQ ID NO: 108 和 109，分別地；
- l) SEQ ID NO: 118 和 119，分別地；
- m) SEQ ID NO: 128 和 129，分別地；
- n) SEQ ID NO: 138 和 139，分別地；
- o) SEQ ID NO: 148 和 149，分別地；
- p) SEQ ID NO: 158 和 159，分別地；
- q) SEQ ID NO: 168 和 169，分別地；

- r) SEQ ID NO: 178 和 179，分別地；
- s) SEQ ID NO: 188 和 189，分別地；
- t) SEQ ID NO: 198 和 199，分別地；
- u) SEQ ID NO: 208 和 209，分別地；
- v) SEQ ID NO: 218 和 219，分別地；或
- w) SEQ ID NO: 228 和 229，分別地。

2.根據申請專利範圍第 1 項的抗 TIM-3 抗體或抗原結合部分，其中該抗 TIM-3 抗體係：

- a)其重鏈互補性決定區域（H-CDR）1-3 和輕鏈互補性決定區域（L-CDR）1-3 分別包含 SEQ ID NO: 7-12 之胺基酸序列的抗體；
- b)其重鏈可變功能域（VH）包含 SEQ ID NO: 15 或 3 之胺基酸序列的抗體；
- c)其重鏈（HC）包含以下者的抗體；(i) SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列和 SEQ ID NO: 25、23、或 24 之胺基酸序列、或(ii) SEQ ID NO: 3 和 5 之胺基酸序列；
- d)其輕鏈可變功能域（VL）包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的抗體；
- e)其輕鏈（LC）包含 SEQ ID NO: 4 和 6 之胺基酸序列的抗體；
- f)其 VH 在序列上與 SEQ ID NO: 15 或 3 之胺基酸序列至少 90%一致且其 VL 在序列上與 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列至少 90%一致的抗體；
- g)其 VH 包含 SEQ ID NO: 15 或 3 之胺基酸序列且其 VL 包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的抗體；或
- h)其 HC 包含(i) SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列和 SEQ ID NO: 25、23、或 24 之胺基酸序列、或(ii) SEQ ID NO: 3 和 5 之胺基酸序列；且其 LC 包含 SEQ ID NO: 4 和 6 之胺基酸序列的抗體。

3.一種抗 TIM-3 抗體或其抗原結合部分，其中該抗體包含以下者之 H-CDR1-3 和 L-CDR1-3 胺基酸序列：

- a) SEQ ID NO: 7-12，分別地；
- b) SEQ ID NO: 30-35，分別地；
- c) SEQ ID NO: 40-45，分別地；
- d) SEQ ID NO: 50-55，分別地；
- e) SEQ ID NO: 60-65，分別地；
- f) SEQ ID NO: 70-75，分別地；
- g) SEQ ID NO: 80-85，分別地；
- h) SEQ ID NO: 90-95，分別地；
- i) SEQ ID NO: 100-105，分別地；
- j) SEQ ID NO: 110-115，分別地；
- k) SEQ ID NO: 120-125，分別地；
- l) SEQ ID NO: 130-135，分別地；
- m) SEQ ID NO: 140-145，分別地；
- n) SEQ ID NO: 150-155，分別地；
- o) SEQ ID NO: 160-165，分別地；
- p) SEQ ID NO: 170-175，分別地；
- q) SEQ ID NO: 180-185，分別地；
- r) SEQ ID NO: 190-195，分別地；
- s) SEQ ID NO: 200-205，分別地；
- t) SEQ ID NO: 210-215，分別地；

- u) SEQ ID NO: 220-225，分別地；或
- v) SEQ ID NO: 230-235，分別地。

4.一種抗 TIM-3 抗體或其抗原結合部分，其中該抗體包含具有與以下胺基酸序列至少 90%一致的胺基酸序列之 VH 和 VL：

- a) SEQ ID NO: 15 和 4，分別地；
- b) SEQ ID NO: 3 和 4，分別地；
- c) SEQ ID NO: 28 和 29，分別地；
- d) SEQ ID NO: 38 和 39，分別地；
- e) SEQ ID NO: 48 和 49，分別地；
- f) SEQ ID NO: 58 和 59，分別地；
- g) SEQ ID NO: 68 和 69，分別地；
- h) SEQ ID NO: 78 和 79，分別地；
- i) SEQ ID NO: 88 和 89，分別地；
- j) SEQ ID NO: 98 和 99，分別地；
- k) SEQ ID NO: 108 和 109，分別地；
- l) SEQ ID NO: 118 和 119，分別地；
- m) SEQ ID NO: 128 和 129，分別地；
- n) SEQ ID NO: 138 和 139，分別地；
- o) SEQ ID NO: 148 和 149，分別地；
- p) SEQ ID NO: 158 和 159，分別地；
- q) SEQ ID NO: 168 和 169，分別地；
- r) SEQ ID NO: 178 和 179，分別地；

- s) SEQ ID NO: 188 和 189，分別地；
- t) SEQ ID NO: 198 和 199，分別地；
- u) SEQ ID NO: 208 和 209，分別地；
- v) SEQ ID NO: 218 和 219，分別地；或
- w) SEQ ID NO: 228 和 229，分別地。

5.一種抗 TIM-3 抗體或其抗原結合部分，其中該抗體包含其可變功能域具有以下胺基酸序列的 HC 和 LC：

- a) SEQ ID NO: 15 和 4，分別地；
- b) SEQ ID NO: 3 和 4，分別地；
- c) SEQ ID NO: 28 和 29，分別地；
- d) SEQ ID NO: 38 和 39，分別地；
- e) SEQ ID NO: 48 和 49，分別地；
- f) SEQ ID NO: 58 和 59，分別地；
- g) SEQ ID NO: 68 和 69，分別地；
- h) SEQ ID NO: 78 和 79，分別地；
- i) SEQ ID NO: 88 和 89，分別地；
- j) SEQ ID NO: 98 和 99，分別地；
- k) SEQ ID NO: 108 和 109，分別地；
- l) SEQ ID NO: 118 和 119，分別地；
- m) SEQ ID NO: 128 和 129，分別地；
- n) SEQ ID NO: 138 和 139，分別地；
- o) SEQ ID NO: 148 和 149，分別地；

- p) SEQ ID NO: 158 和 159，分別地；
- q) SEQ ID NO: 168 和 169，分別地；
- r) SEQ ID NO: 178 和 179，分別地；
- s) SEQ ID NO: 188 和 189，分別地；
- t) SEQ ID NO: 198 和 199，分別地；
- u) SEQ ID NO: 208 和 209，分別地；
- v) SEQ ID NO: 218 和 219，分別地；或
- w) SEQ ID NO: 228 和 229，分別地。

6.根據申請專利範圍第 5 項的抗 TIM-3 抗體，其中該 HC 和該 LC 進一步包含以下胺基酸序列：

- a) SEQ ID NO: 5 和 6，分別地；
- b) SEQ ID NO: 25 和 6，分別地；
- c) SEQ ID NO: 23 和 6，分別地；或
- d) SEQ ID NO: 24 和 6，分別地。

7.一種抗 TIM-3 抗體或其抗原結合部分，其中該抗體包含分別包含 SEQ ID NO: 7-12 之胺基酸序列的 H-CDR1-3 和 L-CDR1-3。

8.一種抗 TIM-3 抗體或其抗原結合部分，其中該抗體包含包括 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列的 VH 和包括 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的 VL。

9.一種抗 TIM-3 抗體，其包含包括 SEQ ID NO: 15 和 25 之胺基酸序列的 HC 和包括 SEQ ID NO: 4 和 6 之胺基酸序列的 LC。

10.一種抗 TIM-3 抗體或其抗原結合部分，其與在人類 TIM-3 上包含胺基酸殘基 F61 和 I117 的表位結合。

11.根據申請專利範圍第 10 項的抗 TIM-3 抗體或抗原結合部分，其中該表位進一步包含 TIM-3 胺基酸殘基 R69。

12.根據申請專利範圍第 10 項的抗 TIM-3 抗體或抗原結合部分，其中該表位進一步包含 TIM-3 胺基酸殘基 P50、E62、M118、和 D120。

13.根據申請專利範圍第 12 項的抗 TIM-3 抗體或抗原結合部分，其中該表位進一步包含 TIM-3 胺基酸殘基 V60 和 G64。

14.一種抗 TIM-3 抗體或其抗原結合部分，其與在人類 TIM-3 上包含胺基酸殘基 P50、V60、F61、E62、G64、R69、I117、M118、和 D120 的表位結合。

15.一種抗 TIM-3 抗體或其抗原結合部分，其與在人類 TIM-3 上包含胺基酸殘基 F61、R69、和 I117 的表位結合。

16.一種抗 TIM-3 抗體或其抗原結合部分，其與在人類 TIM-3 上包含胺基酸殘基 P50、F61、E62、I117、M118、和 D120 的表位結合。

17.一種抗 TIM-3 抗體或其抗原結合部分，其與在人類 TIM-3 上包含胺基酸殘基 62-67 的表位結合。

18.一種抗 TIM-3 抗體或其抗原結合部分，其與在人類 TIM-3 上包含胺基酸殘基 114-117 的表位結合。

19.根據申請專利範圍第 1-5、7、8、和 10-18 項中之任一項的抗 TIM-3 抗體，其中該抗體係人類 IgG 抗體。

20.根據申請專利範圍第 19 項的抗 TIM-3 抗體，其中該抗體在 Fc 區域中包含至少一個突變。

21.根據申請專利範圍第 20 項的抗 TIM-3 抗體，其中該抗體在根據 IMGT

編號格式編號的重鏈胺基酸位置 228、233、234 和 235 之一或多者中包含突變。

22.根據申請專利範圍第 21 項的抗 TIM-3 抗體，其中位於位置 234 和 235 的胺基酸殘基之一或二者被突變成 Ala，及/或其中位於位置 228 的胺基酸殘基被突變成 Pro。

23.根據申請專利範圍第 1-22 項中之任一項的抗 TIM-3 抗體或抗原結合部分，其中該抗體或部分具有以下特性之至少一者：

- a)由表面電漿子共振測量，以 23 nM 或更低的 K_D 與人類 TIM-3 結合；
- b)由表面電漿子共振測量，以 22 nM 或更低的 K_D 與食蟹獼猴 TIM-3 結合；
- c)由 ELISA 測量，以 1.2 nM 或更低的 EC_{50} 與人類 TIM-3 結合；
- d)由 ELISA 測量，以 46 nM 或更低的 EC_{50} 與食蟹獼猴 TIM-3 結合；
- e)於單向混合淋巴球反應分析中增加 IFN- γ 分泌；
- f)於雙向混合淋巴球反應分析中增加 IFN- γ 分泌；
- g)於單向混合淋巴球反應分析中增加 TNF- α 分泌；
- h)增加來自樹突細胞的 TNF- α 分泌；和
- i)抑制 TIM-3 與磷脂絲胺酸的交互作用。

24.一種醫藥組成物，其包含根據申請專利範圍第 1-23 項中之任一項的抗 TIM-3 抗體或抗原結合部分和醫藥上可接受的賦形劑。

25.根據申請專利範圍第 24 項的醫藥組成物，其進一步包含化學治療劑、抗贅生物劑(anti-neoplastic agent)、抗血管形成劑、酪胺酸激酶抑制劑、或 TIM-3 途徑抑制劑。

26.一種經分離的核酸分子，其包含編碼根據申請專利範圍第 1-23 項中

之任一項的抗 TIM-3 抗體之重鏈或其抗原結合部分的核苷酸序列、或編碼根據申請專利範圍第 1-23 項中之任一項的抗 TIM-3 抗體之輕鏈或其抗原結合部分的核苷酸序列、或兩者。

27.一種載體，其包含根據申請專利範圍第 26 項的經分離的核酸分子，其中該載體進一步包含表現控制序列。

28.一種宿主細胞，其包含編碼根據申請專利範圍第 1-23 項中之任一項的抗 TIM-3 抗體之重鏈或其抗原結合部分的核苷酸序列、和編碼根據申請專利範圍第 1-23 項中之任一項的抗 TIM-3 抗體之輕鏈或其抗原結合部分的核苷酸序列。

29.一種用於製造抗 TIM-3 抗體或其抗原結合部分的方法，其包含提供根據申請專利範圍第 28 項的宿主細胞，在適用於該抗體或部分之表現的條件下培養該宿主細胞，和分離所得的抗體或部分。

30.一種雙專一性結合分子，其具有根據申請專利範圍第 1-23 項中之任一項的抗 TIM-3 抗體之抗原結合部分和另一個不同的抗體之抗原結合部分。

31.一種用於在需要其的患者中增強免疫力的方法，其包含將根據申請專利範圍第 1-23 項中之任一項的抗 TIM-3 抗體或抗原結合部分、根據申請專利範圍第 24 或 25 項的醫藥組成物、或根據申請專利範圍第 30 項的雙專一性結合分子投予至該患者。

32.一種用於在患者中治療癌症的方法，其包含將根據申請專利範圍第 1-23 項中之任一項的抗 TIM-3 抗體或抗原結合部分、根據申請專利範圍第 24 或 25 項的醫藥組成物、或根據申請專利範圍第 30 項的雙專一性結合分子投予至該患者。

33.根據申請專利範圍第 31 或 32 項的方法，其進一步包含將化學治療劑、抗贅生物劑、抗血管形成劑、酪胺酸激酶抑制劑、或 TIM-3 途徑抑制劑投予至該患者。

34.一種根據申請專利範圍第 1-23 項中之任一項的抗 TIM-3 抗體或抗原結合部分、或根據申請專利範圍第 30 項的雙專一性結合分子的用途，其係用於製備供在需要其的患者中增強免疫力之用的醫藥品。

35.一種根據申請專利範圍第 1-23 項中之任一項的抗 TIM-3 抗體或抗原結合部分、或根據申請專利範圍第 30 項的雙專一性結合分子的用途，其係用於製備供在患者中治療癌症之用的醫藥品。

36.根據申請專利範圍第 34 或 35 項的用途，其中該醫藥品進一步包含化學治療劑、抗贅生物劑、抗血管形成劑、酪胺酸激酶抑制劑、或 TIM-3 途徑抑制劑。

37.一種用於在需要其的患者中增強免疫力的根據申請專利範圍第 1-23 項中之任一項的抗 TIM-3 抗體或抗原結合部分、或根據申請專利範圍第 30 項的雙專一性結合分子。

38.一種用於在患者中治療癌症的根據申請專利範圍第 1-23 項中之任一項的抗 TIM-3 抗體或抗原結合部分、或根據申請專利範圍第 30 項的雙專一性結合分子。

39.根據申請專利範圍第 37 或 38 項所使用的抗體、抗原結合部分、或雙專一性結合分子，其中該抗體、抗原結合部分、或雙專一性結合分子係與化學治療劑、抗贅生物劑、抗血管形成劑、酪胺酸激酶抑制劑、或 TIM-3 途徑抑制劑一起投予。

40.根據申請專利範圍第 32 或 33 項的方法；根據申請專利範圍第 35 或 36 項的用途；或根據申請專利範圍第 38 或 39 項的抗體、部分、或雙專一性結合分子，其中該癌症發源於皮膚、肺臟、腸、卵巢、腦、前列腺、腎臟、軟組織、造血系統、頭和頸、肝臟、膀胱、乳房、胃、子宮、或胰臟中。

41.根據申請專利範圍第 40 項的方法；用途；或抗體、部分、或雙專一性結合分子，其中該患者具有白血病、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin' s lymphoma)、或非霍奇金氏淋巴瘤。

42.根據申請專利範圍第 40 項的方法；用途；或抗體、部分、或雙專一性結合分子，其中該患者具有固態腫瘤。

43.根據申請專利範圍第 40 項的方法；用途；或抗體、部分、或雙專一性結合分子，其中該患者具有黑色素瘤、非小細胞肺癌、結腸直腸癌、或腎細胞癌。

圖式

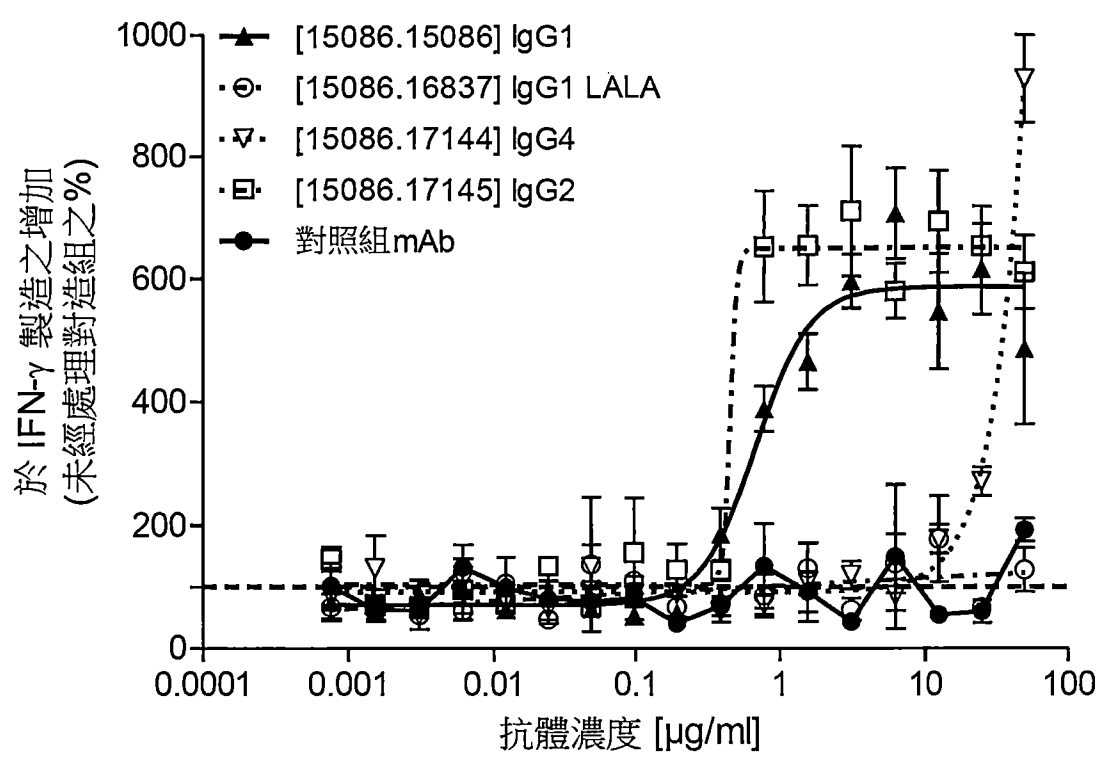


圖 1

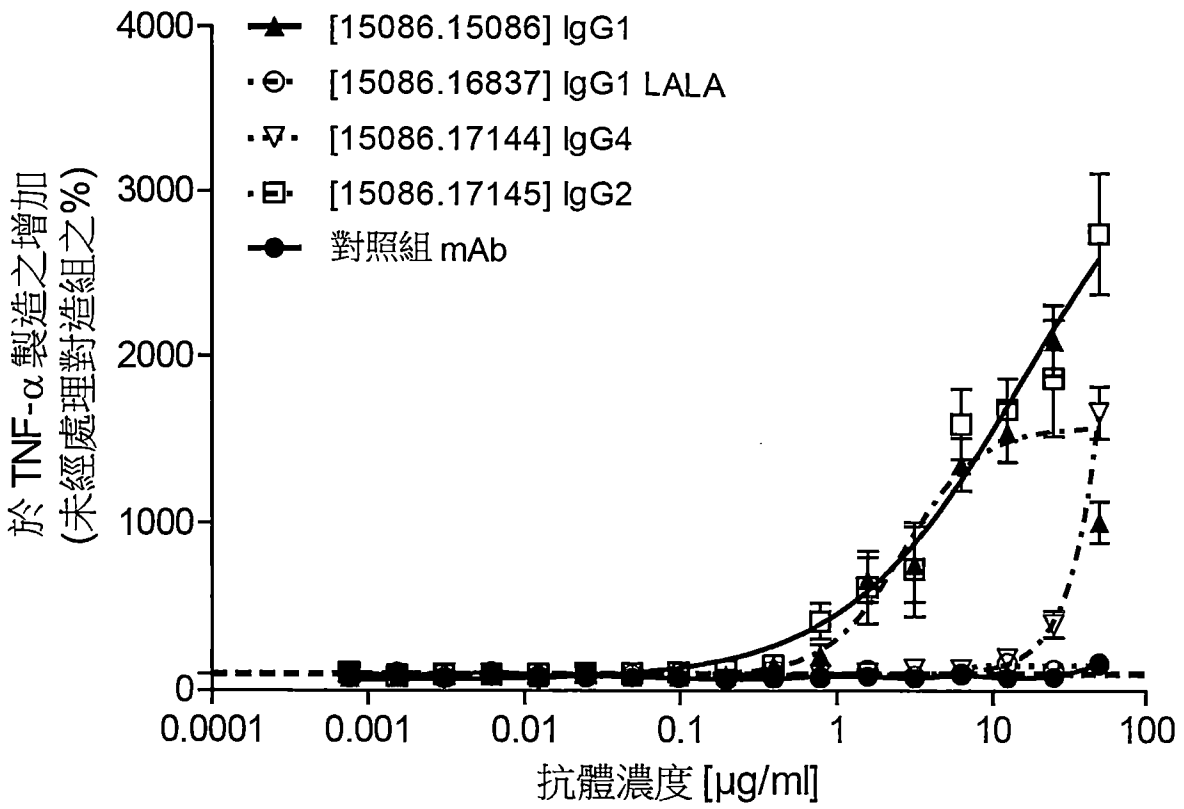


圖 2

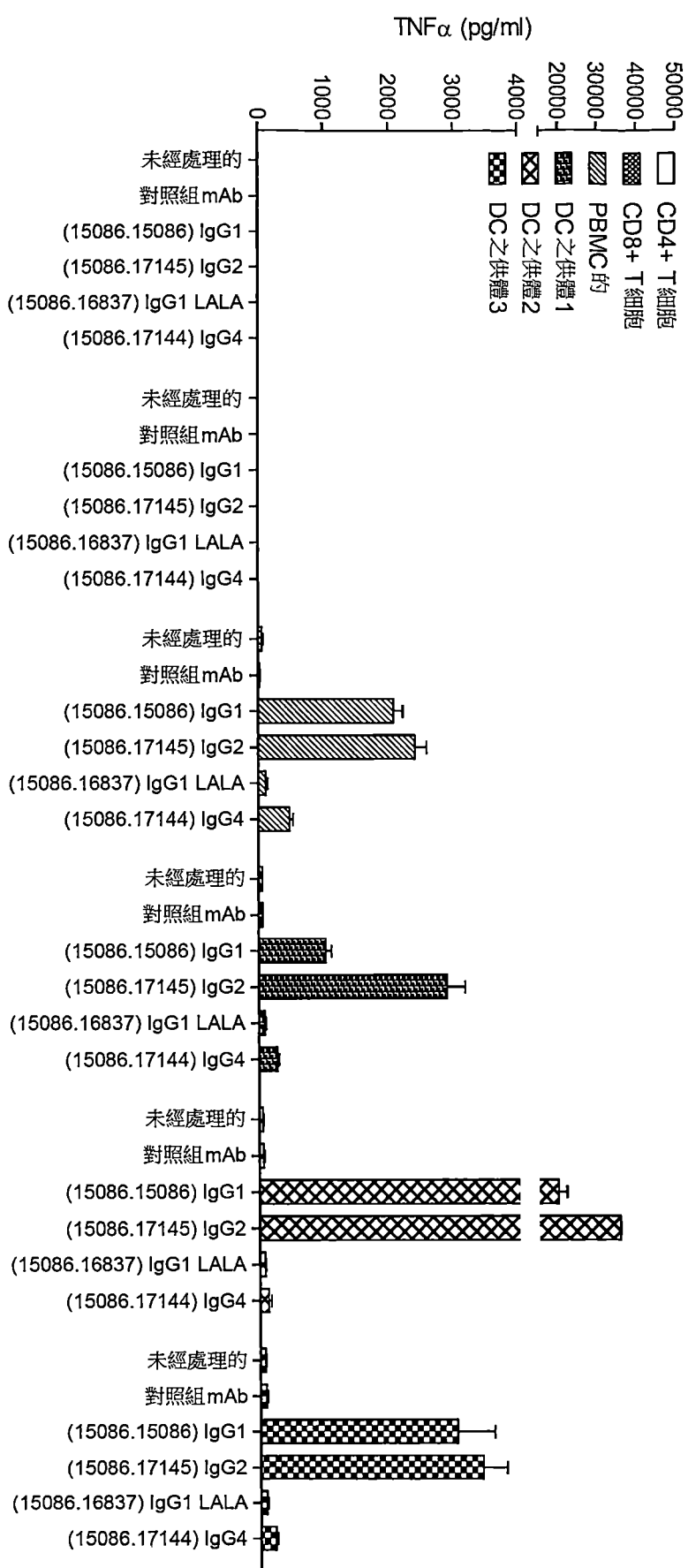


圖 3

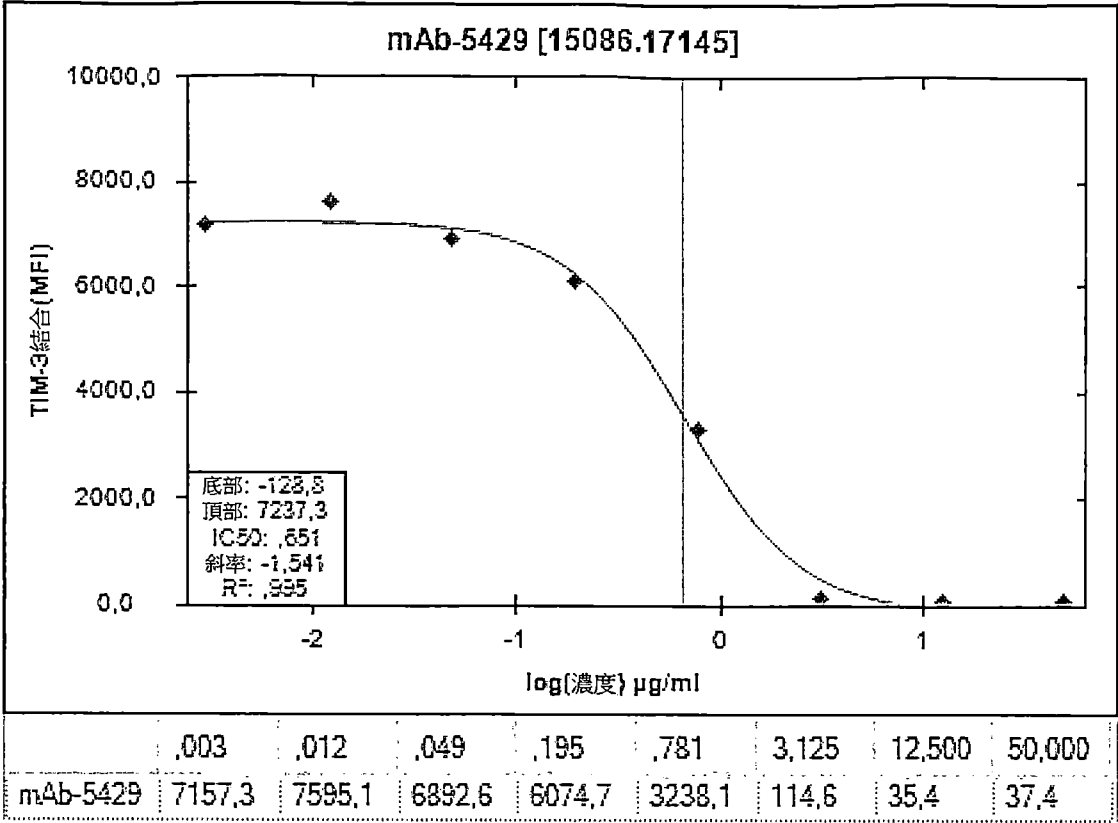


圖 4A

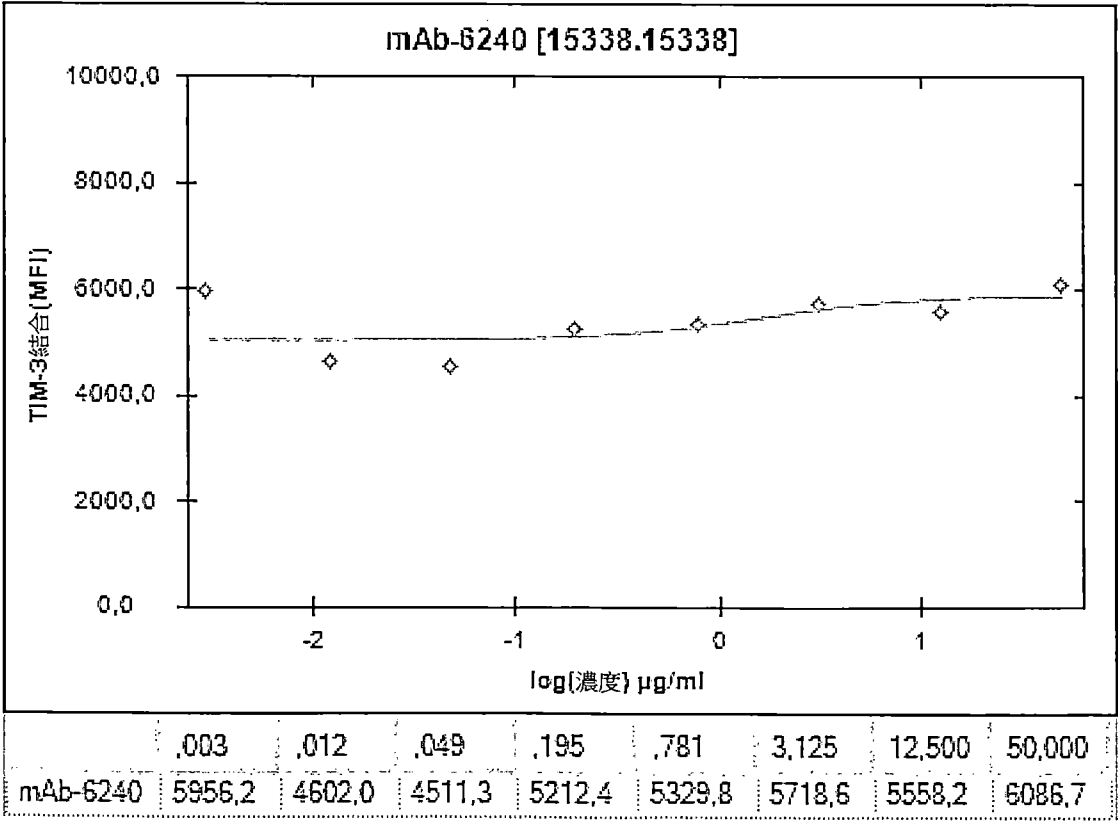


圖 4B

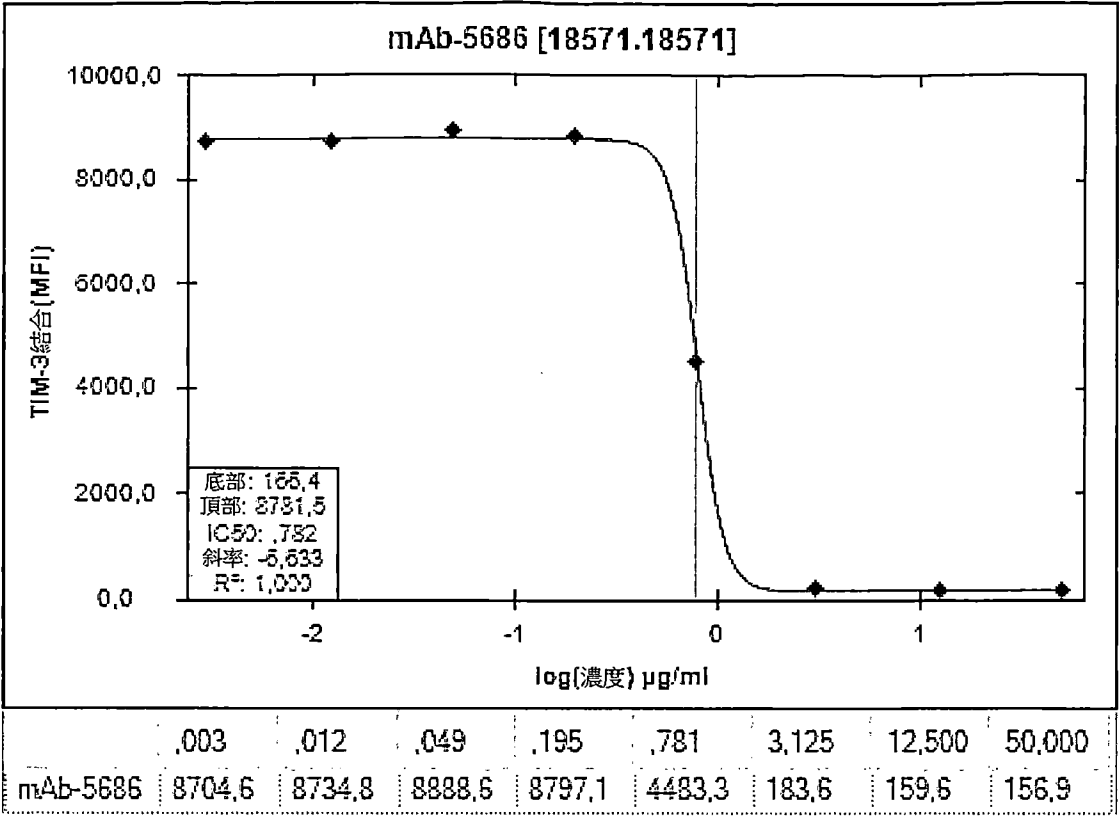


圖 4C

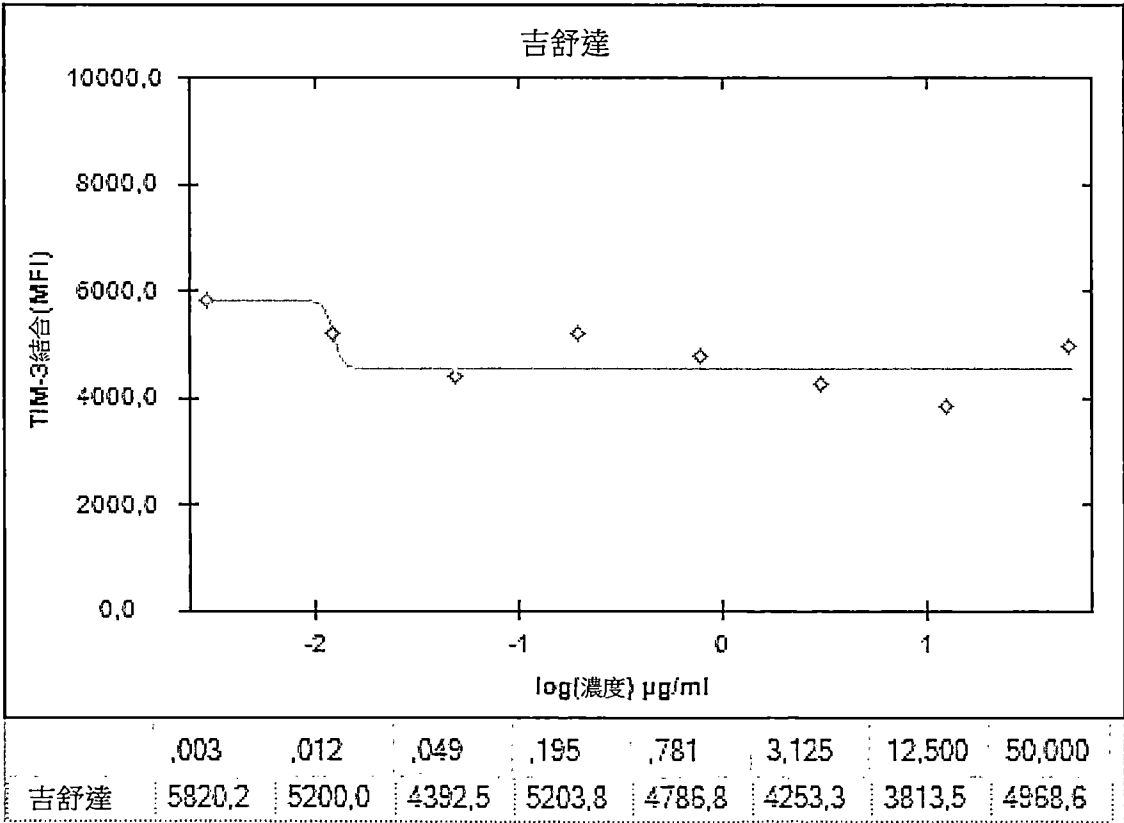


圖 4D

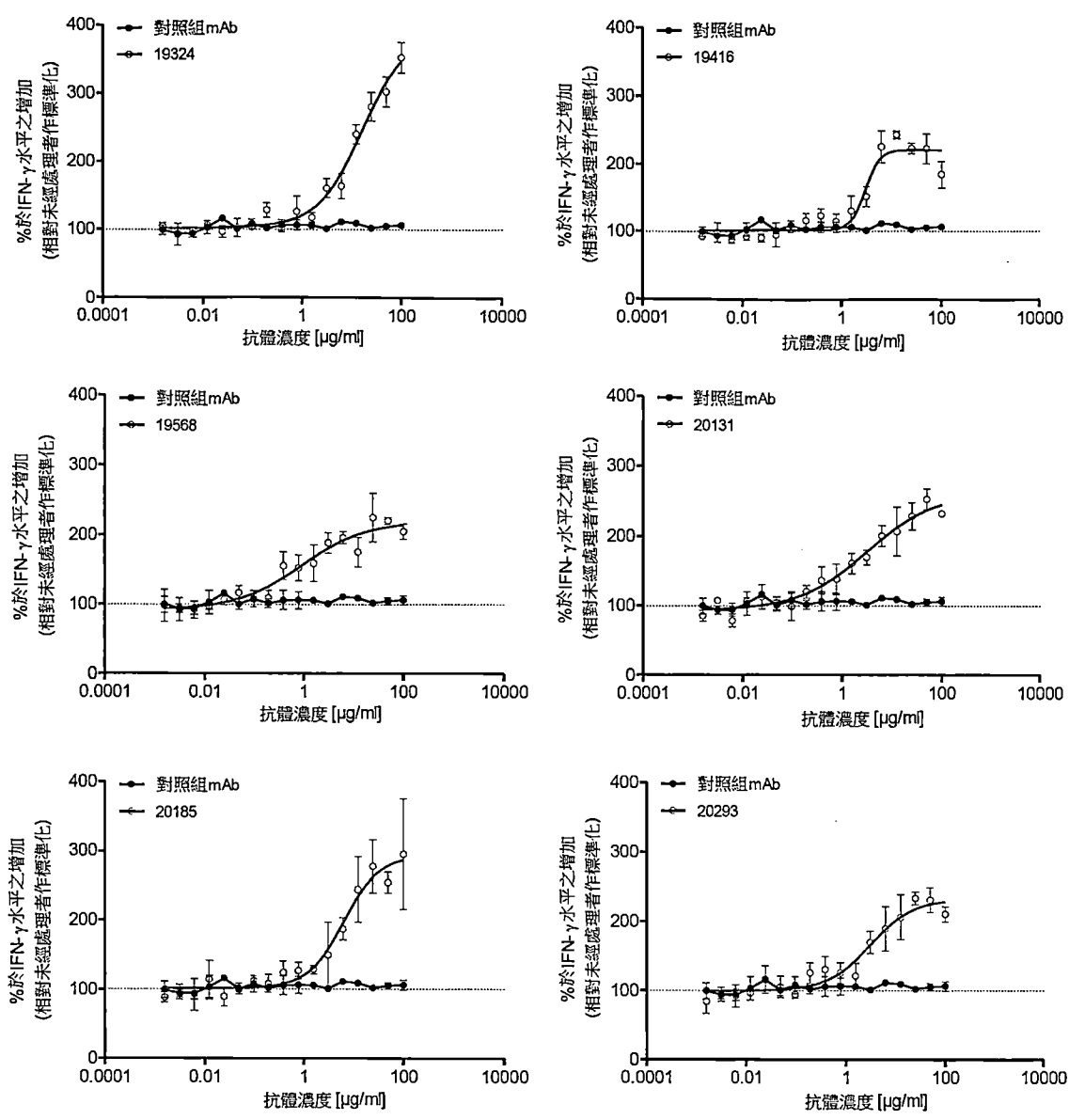


圖 5

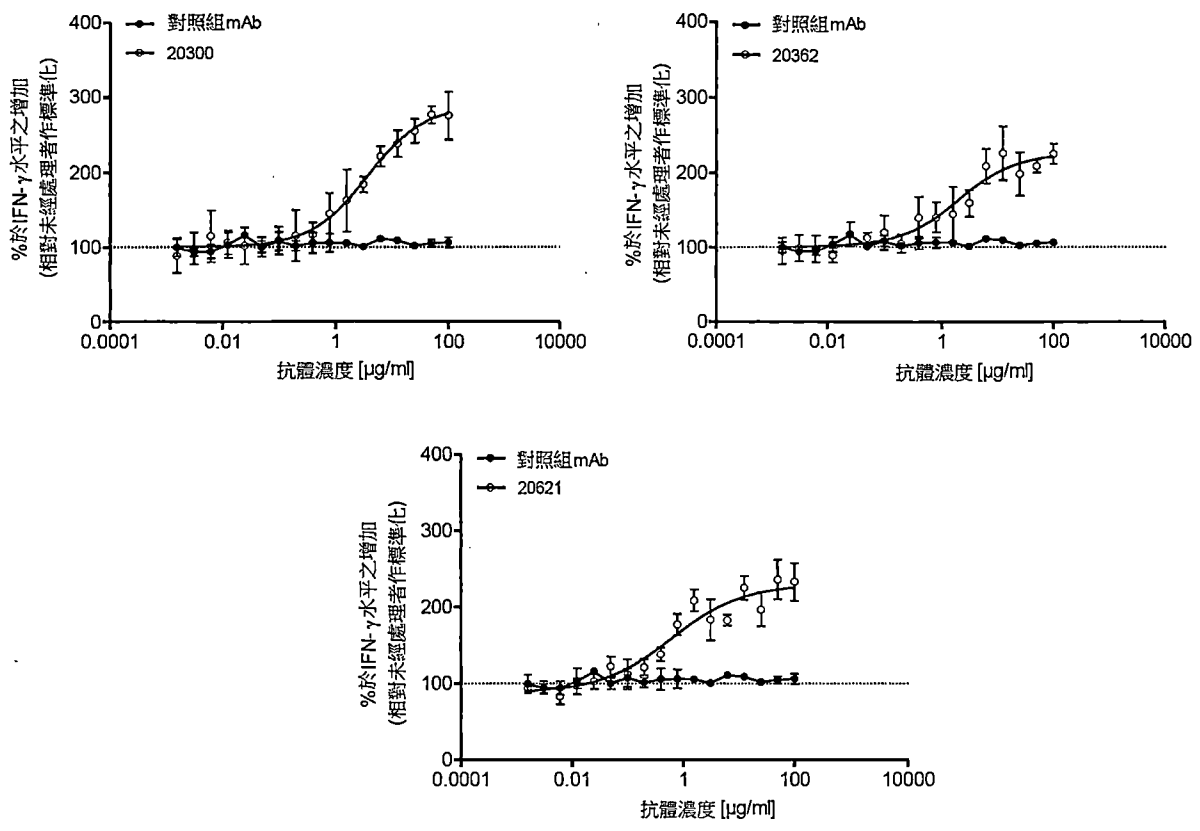


圖 5 (續)

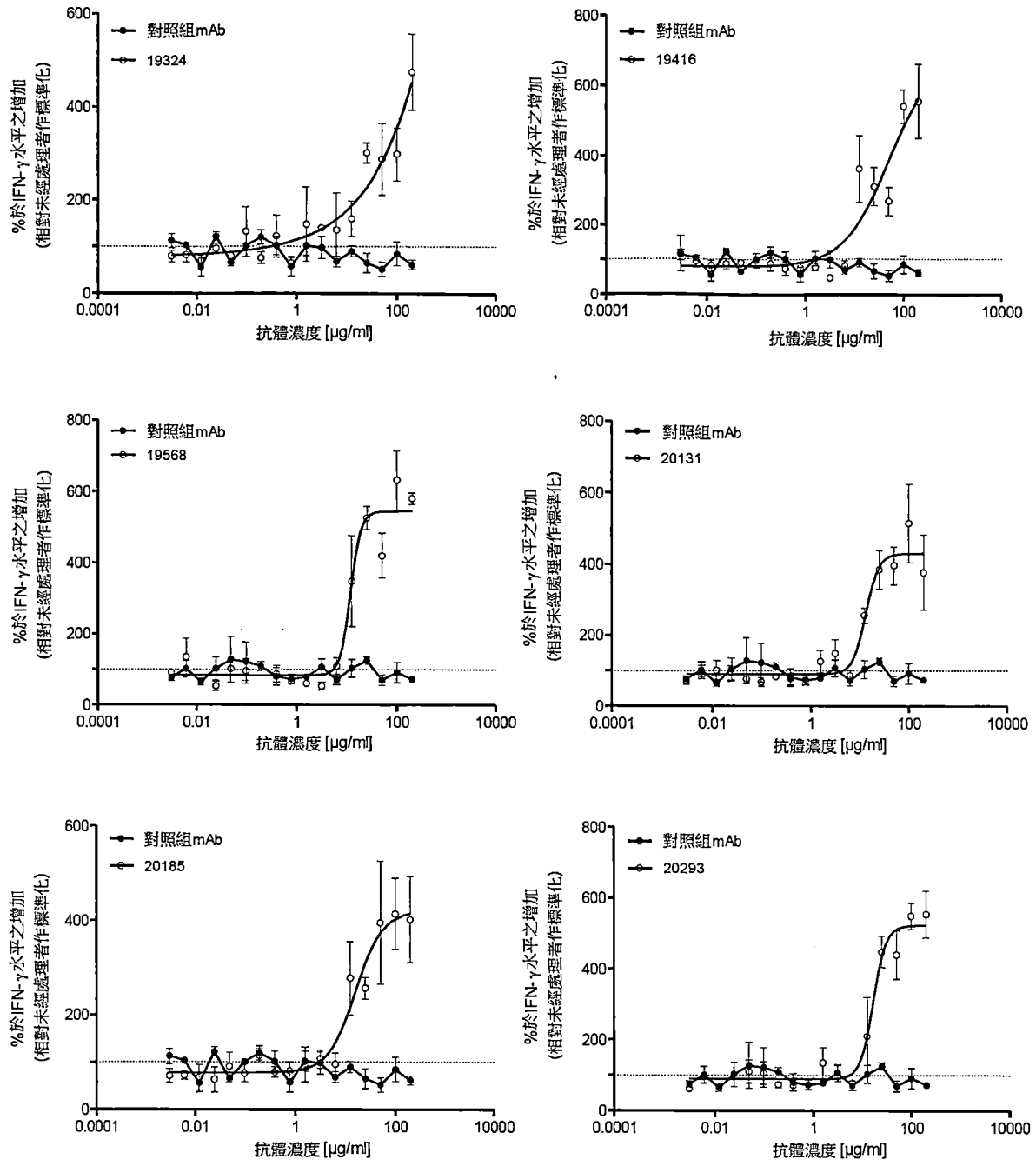


圖 6

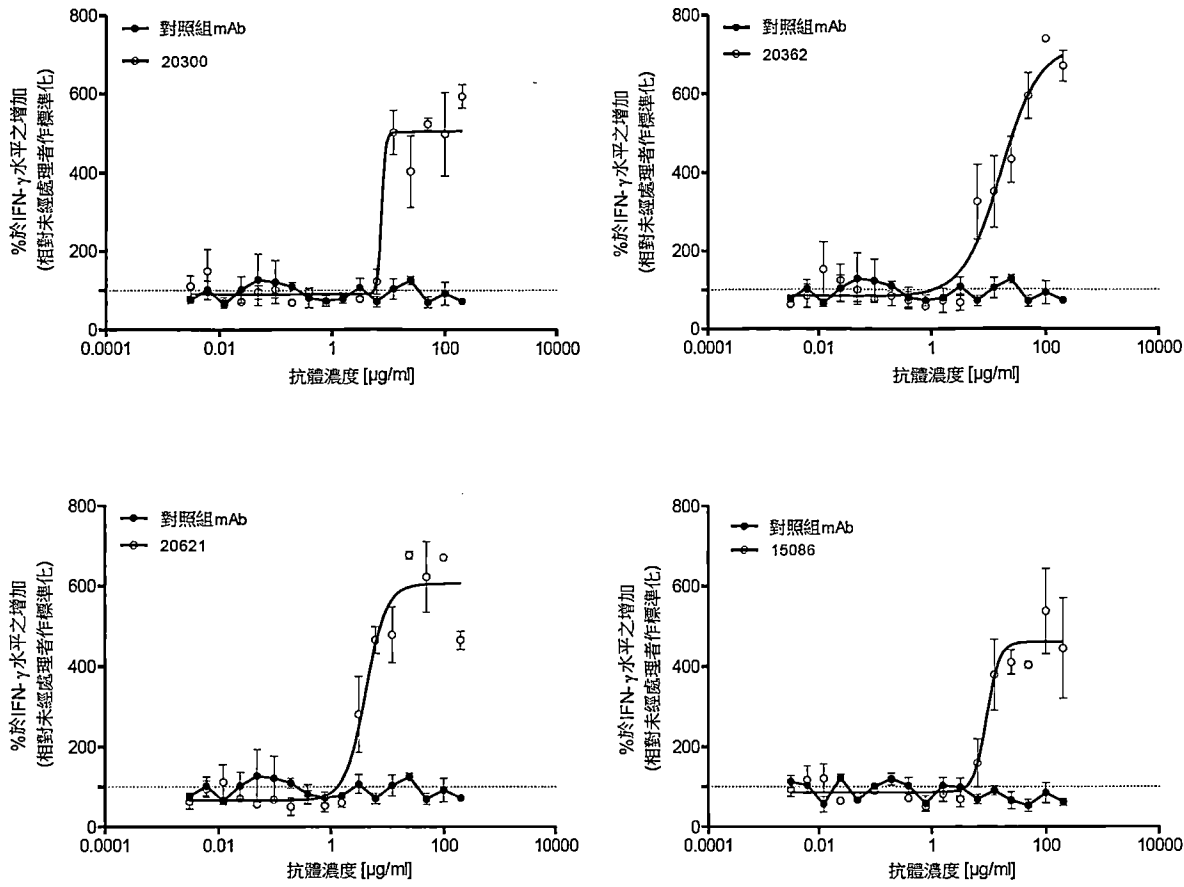


圖 6 (續)

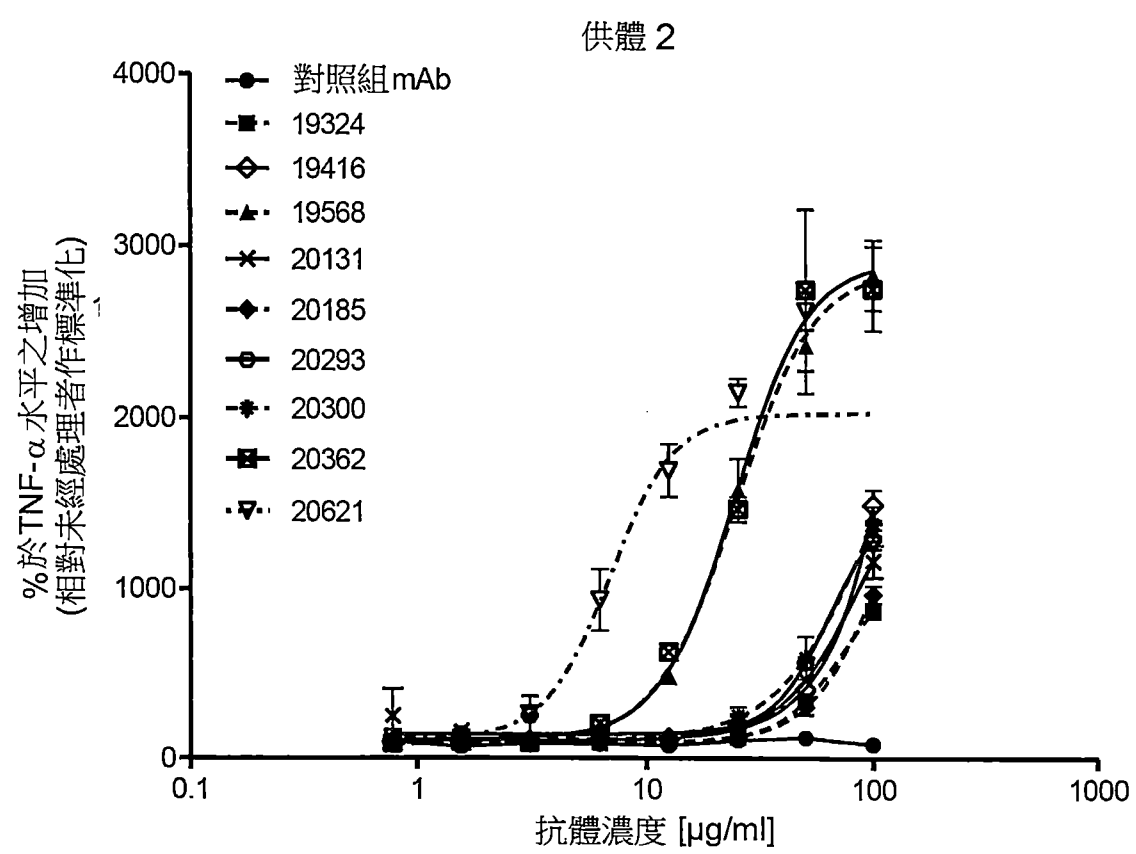
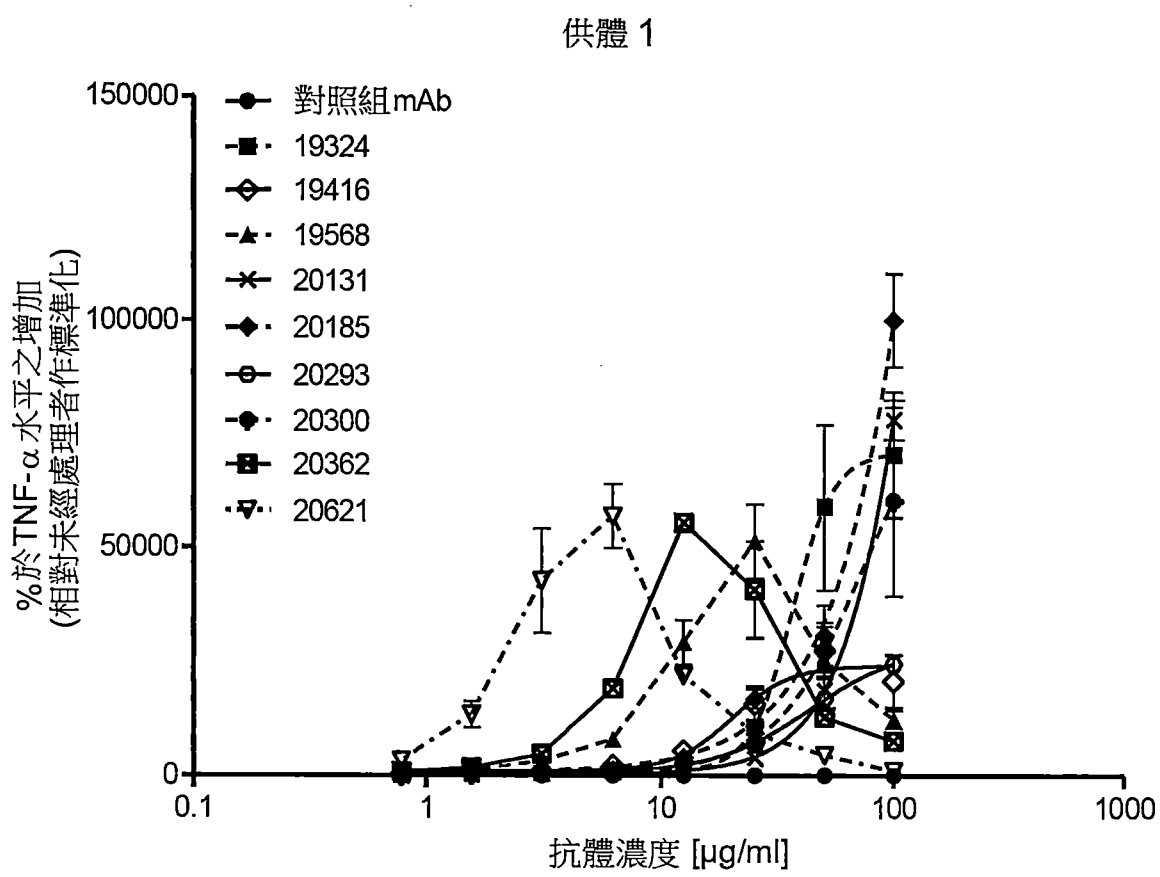


圖 7

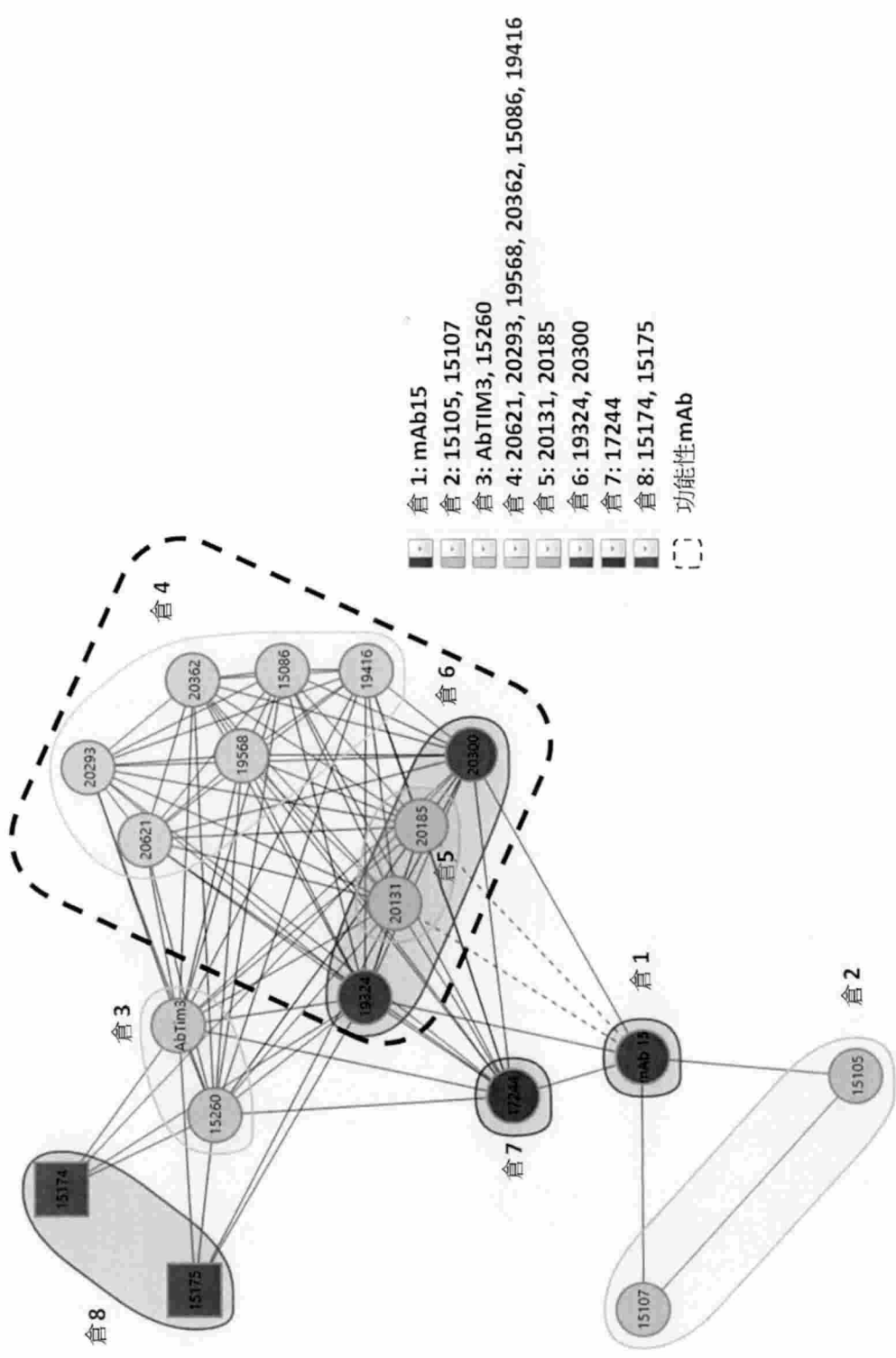


圖 8

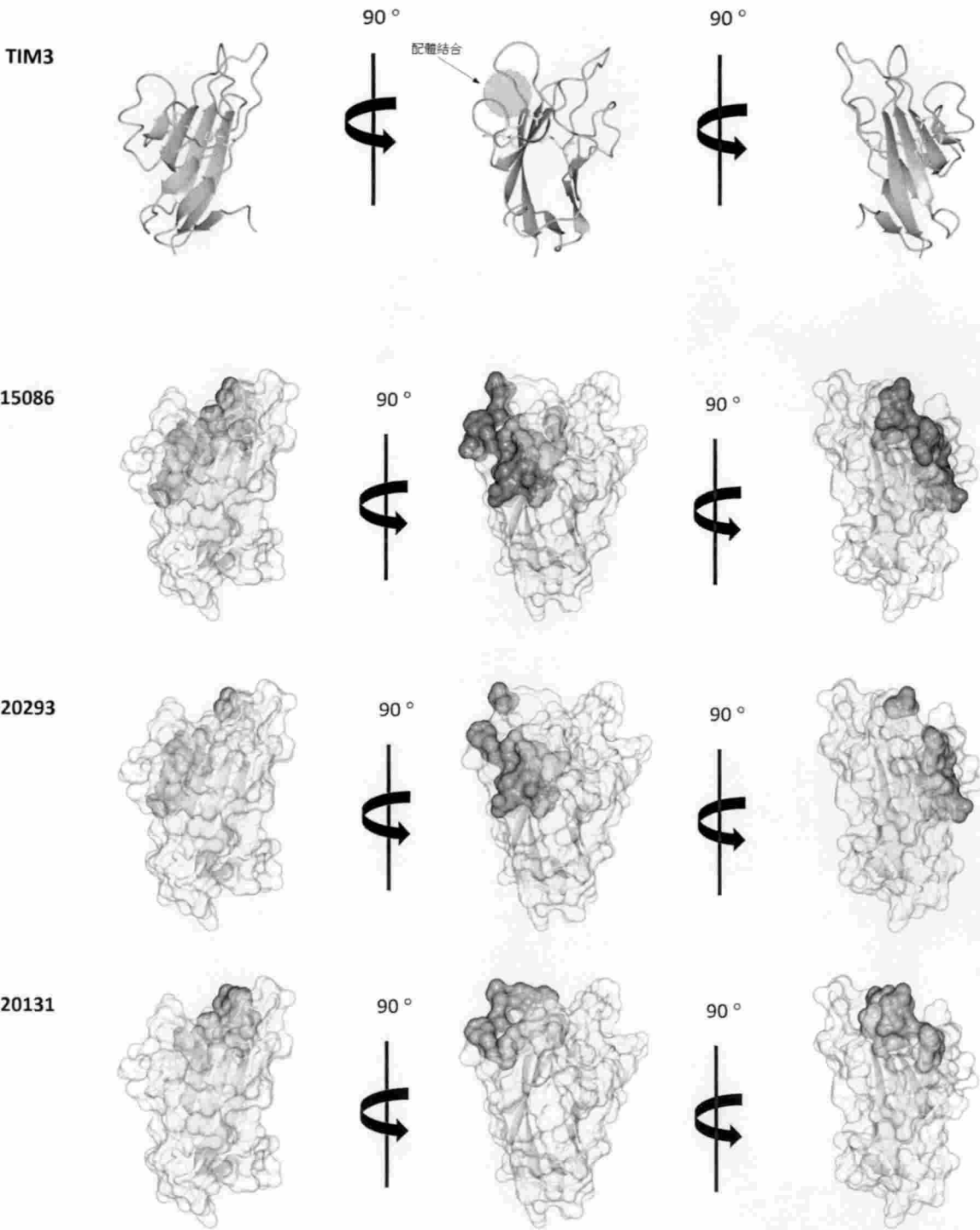
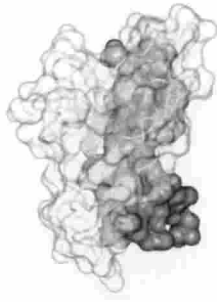
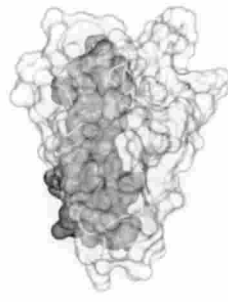


圖 9

ABTIM3



90 °



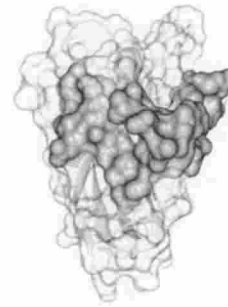
90 °



mAb15



90 °



90 °

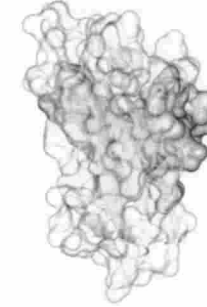


圖 9 (續)

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)

抗 TIM-3 抗體及組成物

ANTI-TIM-3 ANTIBODIES AND COMPOSITIONS

相關申請案之交互參照

【0001】 本申請案基於美國專利申請案 62/321,476 (其係於 2016 年 4 月 12 日提申，其揭示內容以其整體以引用方式併入本文中) 主張優先權。

序列表

【0002】 本申請案含有序列表，其已以 ASCII 格式電子呈送且特此以其整體以引用方式併入。該 ASCII 複本 (其於 2017 年 3 月 28 日創造) 被命名為 022675WO053.txt 且大小係 150,698 數元組。

【技術領域】

【0003】 本發明係關於抗 TIM-3 抗體和抗體組成物和其等之用途。

【先前技術】

【0004】 TIM-3 (含 T 細胞免疫球蛋白和黏液素功能域 3) (亦以 HAVCR2 (A 型肝炎病毒細胞受體 2) 或 CD366 為人所知) 係 T 細胞免疫球蛋白和黏液素功能域蛋白家族之成員。TIM-3 在人類中係由 *Havcr2* 基因編碼且係一個具有膜遠端 IgV 功能域和膜近端黏液素功能域的 33kDa 第 I 型糖

蛋白。其含有在細胞內功能域中的五個 Tyr 殘基之保留性區域，其等在配體結合後被磷酸化。TIM-3 係由一個範圍的源自免疫系統之適應性和先天性分枝兩者的不同細胞（包括 T 細胞、樹突細胞、巨噬細胞、和天然殺手（NK）細胞）表現。TIM-3 表現在初始 T 細胞上係低的但在 T 細胞活化後變得被高度上調。與 T 細胞相反，先天細胞（諸如樹突細胞、NK 細胞和單核球）具有高基礎 TIM-3 表現。已將 TIM-3 與數種（大部分為雜亂的）配體（包括半乳糖凝集素-9（galectin-9）、磷脂絲胺酸、CEACAM-1 和 HMGB-1）連結起來，但此等配體之確切角色目前是未知的。

【0005】 雖然已建議 TIM-3 為查核點抑制子，僅有相對稀少的證據支持以下見解：TIM-3 以類似於（例如）PD-1 的方式直接介導 T 細胞活化或細胞介素分泌之抑制。此外，且與 PD-1 相反，TIM-3 似乎於先天系統之細胞（且特別是樹突細胞）之調節扮演某種角色。與 TIM-3 和其於腫瘤免疫學中之角色相關的功能性數據中之大部分係來自使用種種抗體的活體內研究。於此等研究之大多數中，由於差的抗體確認，不清楚 TIM-3 抗體之功效是否係由配體結合之抑制或由對目標的促效功效介導。

【0006】 鑑於其免疫反應調節特性，已於作為用於免疫治療（包括用於治療癌症和自體免疫疾病）之有潛力的目標方面研究 TIM-3。單一抗 TIM-3 抗體目前正在臨床開發中，但目前並無已核准的抗 TIM-3 抗體。

【0007】 鑑於 TIM-3 作為免疫調節子的關鍵角色，存在有對於新穎且改善的靶向 TIM-3 以治療癌症和某些免疫系統之失調的免疫治療之需求。

【發明內容】

合部分或多重專一性（例如雙專一性）結合分子，其係用於以上提及的治療；該等抗體、抗原結合部分、或多重專一性結合分子作為用於以上提及的治療之醫藥品的用途；和該等抗體、抗原結合部分、或多重專一性結合分子用於製備用於以上提及的治療（即治療需要其的人類患者增強該患者之免疫系統、和治療患有癌症（諸如以上提及的癌症之一）的人類患者）之醫藥品的用途。本發明亦提供包含本文中描述的抗 TIM-3 抗體或抗原結合部分或多重專一性（例如雙專一性）結合分子的製品、以及用於製造該等製品的方法。

【圖式簡單說明】

【0054】 圖 1 顯示抗體 15086.15086、15086.16837、15086.17145、和 15086.17144 於單向混合淋巴球反應（MLR）分析中對於 IFN- γ 製造的劑量反應曲線。

【0055】 圖 2 顯示抗體 15086.15086、15086.16837、15086.17145、和 15086.17144 於單向 MLR 分析中對於 TNF- α 製造的劑量反應曲線。

【0056】 圖 3 顯示抗體 15086.15086、15086.16837、15086.17145、和 15086.17144 對經純化樹突細胞次組之功效，其係使用 Meso Scale 電致化學發光細胞介素分析以 TNF- α 水平測量。

【0057】 圖 4 顯示在存在本發明之抗 TIM-3 抗體以及陽性對照組抗 TIM-3 抗體和兩種陰性對照組抗體下 TIM-3-Fc 與磷脂絲胺酸(PtdS)陽性(凋亡性)細胞的結合。A：本發明之抗 TIM-3 抗體[15086.17145]；B：陰性對照組非封阻性抗 TIM-3 抗體[15338.15338]；C：參考抗 TIM-3 抗體[18571.18571]；

D: 陰性對照組抗 PD-1 抗體吉舒達® (Keytruda®) (派姆單抗 (pembrolizumab))。

【0058】 圖 5 顯示九種抗 TIM-3 抗體於單向 MLR 分析中對於 IFN- γ 製造的劑量反應曲線。

【0059】 圖 6 顯示十種抗 TIM-3 抗體於雙向 MLR 分析中對於 IFN- γ 製造的劑量反應曲線。抗體 15086.17145 係以「15086」顯示。

【0060】 圖 7 顯示九種抗 TIM-3 抗體在來自兩個個別的供體之衍生自單核球的樹突細胞中對於 TNF- α 製造的劑量反應曲線。

【0061】 圖 8 顯示由一組十八種抗 TIM-3 抗體之結合競爭分析鑑認的表位群組 (表位倉 (epitope bin)) 之概觀。以黑線連接的以圓圈圈起之抗體指示雙向交叉封阻活性。以正方形框起之抗體指示單向封阻 (僅當該抗體係在溶液中測試時)。虛線指示單向封阻 (僅當抗體被固定時)。抗體係根據與其他抗 TIM-3 抗體的競爭模式分組。抗體 15086.17145 係以「15086」顯示。

【0062】 圖 9 顯示抗體表位在人類 TIM-3 IgV 功能域 (PDB 5F71) 之結構上的位置。人類 TIM-3 IgV 功能域之草圖係以三個不同的方向顯示且磷脂絲胺酸結合位置之位置被指出。對於各個抗體, 被定位的表位之位置係在 TIM-3 空間填充模型上以暗色表示。Fab 片段 15086 係以「15086」顯示且 Fab 片段 20293 係以「20293」顯示。

【實施方式】

【0063】 本發明提供新穎的抗人類 TIM-3 抗體, 其可用於在人類患者 (諸如癌症患者) 中增強免疫系統。除非另加申明, 用於本文中, 「TIM-3」