



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I780102 B

(45)公告日：中華民國 111 (2022) 年 10 月 11 日

(21)申請案號：107100996

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 01 月 10 日

(51)Int. Cl.：

C07K16/28 (2006.01)

C07K14/705 (2006.01)

C12N5/078 (2010.01)

C12N15/13 (2006.01)

C12N15/63 (2006.01)

G01N33/53 (2006.01)

(30)優先權：2017/01/10

日本

2017-001732

(71)申請人：國立大學法人山口大學 (日本) YAMAGUCHI UNIVERSITY (JP)

日本

國立研究開發法人國立癌症研究中心 (日本) NATIONAL CANCER CENTER (JP)

日本

日商諾伊爾免疫生物科技股份有限公司 (日本) NOILE-IMMUNE BIOTECH, INC.

(JP)

日本

(72)發明人：玉田耕治 TAMADA, KOJI (JP)；佐古田幸美 SAKODA, YUKIMI (JP)；中面哲也 NAKATSURA, TETSUYA (JP)；齊藤桂吾 SAITO, KEIGO (JP)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

期刊 Nakano et al., "Anti-glypican 3 antibodies cause ADCC against human hepatocellular carcinoma cells", Biochem Biophys Res Commun, Vol. 378, Issue 2, 2008 Nov 18, Pages 279-84.

期刊 Li et al., "Redirecting T Cells to Glypican-3 with 4-1BB Zeta Chimeric Antigen Receptors Results in Th1 Polarization and Potent Antitumor Activity", Hum Gene Ther, Vol. 28, Issue 5, Aug 16 2016, Pages 437-448.

審查人員：王顥棟

申請專利範圍項數：15 項 圖式數：7 共 229 頁

(54)名稱

抗 GPC3 抗體

(57)摘要

本發明之課題在於提供如下者：一種抗 GPC3 抗體，其識別與現有抗體(例如 GC33、GC199)不同之表位，且即便於單鏈抗體之狀態下亦能夠與局部存在於細胞膜之 GPC3 特異性地結合；包含該抗 GPC3 單鏈抗體之 CAR；表現該 CAR 之免疫活性細胞；上述抗 GPC3 抗體基因或 CAR 基因；包含該抗 GPC3 抗體基因或 CAR 基因之載體；導入有該載體之宿主細胞；特異性地檢測 GPC3 之方法；及用以特異性地檢測 GPC3 之套組。技術方案 1 所定義之包含特定重鏈 CDR1 ~ 3 及特定輕鏈 CDR1 ~ 3 且與人源 GPC3 多肽特異性地結合的抗體會與局部存在於細胞膜之 GPC3 特異性地結合。基於包含該單鏈抗體之 CAR 所製作之 CAR-免疫活性細胞對於癌症免疫療法有用。



I780102

【發明摘要】

【中文發明名稱】

抗GPC3抗體

【中文】

本發明之課題在於提供如下者：一種抗GPC3抗體，其識別與現有抗體(例如GC33、GC199)不同之表位，且即便於單鏈抗體之狀態下亦能夠與局部存在於細胞膜之GPC3特異性地結合；包含該抗GPC3單鏈抗體之CAR；表現該CAR之免疫活性細胞；上述抗GPC3抗體基因或CAR基因；包含該抗GPC3抗體基因或CAR基因之載體；導入有該載體之宿主細胞；特異性地檢測GPC3之方法；及用以特異性地檢測GPC3之套組。

技術方案1所定義之包含特定重鏈CDR1～3及特定輕鏈CDR1～3且與人源GPC3多肽特異性地結合的抗體會與局部存在於細胞膜之GPC3特異性地結合。基於包含該單鏈抗體之CAR所製作之CAR-免疫活性細胞對於癌症免疫療法有用。

【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

抗GPC3抗體

【技術領域】

本發明係關於一種與GPC3(磷脂醯肌醇蛋白聚糖(Glypican)-3)特異性地結合之抗體(抗GPC3抗體)；包含抗GPC3單鏈抗體、融合於該抗GPC3單鏈抗體之羧基(C)末端之細胞膜貫通區域、及融合於該細胞膜貫通區域之C末端之免疫活性細胞活化訊號傳遞區域的嵌合抗原受體(Chimeric Antigen Receptor，以下亦稱為「CAR」)；表現CAR之免疫活性細胞；抗GPC3抗體基因或CAR基因；包含抗GPC3抗體基因或CAR基因之載體；導入有該載體之宿主細胞；檢測GPC3之方法；及用以檢測GPC3之套組。

【先前技術】

磷脂醯肌醇蛋白聚糖-3(GPC3)係於胎生期之組織、尤其是肝臟/腎臟中表現，且係與器官形成相關之細胞外基質蛋白。GPC3雖然未見於胎盤以外之成人組織中有表現，但於肝細胞癌、黑色素瘤、卵巢透明細胞癌、肺扁平上皮癌等各種癌組織中可見表現。如此，GPC3係與 α -胎蛋白(α -fetoprotein，AFP)、癌胚抗原(Carcinoembryonic antigen，CEA)等蛋白質同樣地表現於胎生期之組織中之蛋白質，因此屬於胚性癌抗原。即，GPC3具有於正常組織細胞中無表現但於癌細胞中特異性地表現之特徵，因此可作為癌症治療之靶分子、或腫瘤標記物及診斷標記物有用。

GPC3係蛋白多糖家族成員之一，其作為器官形成中之細胞外基質而發揮細胞黏著之功能，或作為細胞增生因子之受體而發揮功能。在位於

GPC3 之 羧 基 (C) 末 端 側 之 第 560 位 之 絲 胺 酸 附 加 GPI(Glycosylphosphatidylinositol，糖基化磷脂醯肌醇)錨蛋白。GPI錨蛋白發揮與細胞膜脂質進行共價鍵結而使GPC3局部存在於細胞表面上之作用。又，GPC3之第495位之絲胺酸與第509位之絲胺酸經硫酸乙醯肝素鏈(HS鏈)修飾。已知HS鏈調節Wnt訊號、FGF訊號、BMP訊號等複數個增殖訊號傳遞途徑。已知根據癌症種類之不同，相關之增殖訊號傳遞途徑不同，例如於肝細胞癌(HCC)中係刺激Wnt訊號途徑而進行細胞增殖。作為磷脂醯肌醇蛋白聚糖家族之共同特徵，認為於細胞外區域富含16個半胱胺酸，形成複數個分子內雙硫鍵而有助於立體結構形成之穩定化。據報告，細胞膜表面之GPC3有在第358位之精胺酸(R)與第359位之絲胺酸(S)之間(R358/S359)被弗林蛋白酶轉化酶(furin convertase)切斷之可能性。但是，由於GPC3之胺基(N)末端次單元利用分子內雙硫鍵而交聯，故而即便於被弗林蛋白酶轉化酶切斷成N末端側次單元及C末端側次單元兩者之情形時，亦能想到兩者不解離而保持全長型結構之可能性，關於可溶性GPC3之結構之討論存在分歧。如此，關於局部存在於細胞膜之GPC3之立體結構，包括GPC3之同功異型物之結構在內，不明之處較多。

由於細胞膜中之GPC3之結構複雜，故而認為於製作針對GPC3之抗體時，較理想為以結構最簡單之區域作為表位。作為現有之抗GPC3抗體之代表，有BioMosaics公司銷售之單株抗體1G12。該抗體係對Balb/c小鼠免疫避開GPC3之複雜結構或局部存在而設計之抗原(GPC3之C末端側70殘基之多肽)而製作融合瘤，並藉由使用該抗原進行篩選而獲得之抗體。又，日本製藥廠商開發之抗體GC33及GC199亦為基於相同概念而建立之單株抗體，且係以GPC3之C末端側部分片段作為抗原而獲得之抗體

(專利文獻1)。

先前技術文獻

專利文獻

專利文獻1：日本專利第4011100號公報

【發明內容】

[發明所欲解決之問題]

本發明之課題在於提供一種能夠識別與現有抗體(例如GC33、GC199)不同之表位且即便於單鏈抗體之狀態下亦與局部存在於細胞膜之GPC3特異性地結合的抗GPC3抗體；包含該抗GPC3單鏈抗體之CAR；表現該CAR之免疫活性細胞；上述抗GPC3抗體基因或CAR基因；包含該抗GPC3抗體基因或CAR基因之載體；導入有該載體之宿主細胞；特異性地檢測GPC3之方法；及用以特異性地檢測GPC3之套組。

[解決問題之技術手段]

本發明者等人為了解決上述課題而不斷努力研究。於該過程中，藉由不同於建立融合瘤之先前單株抗體製作法的方法、即噬菌體呈現(Phage display)法而製作出新穎抗GPC3抗體。具體而言，使用源自免疫了人GPC3全長之小鼠之B細胞而合成抗體基因之免疫基因庫，於單鏈抗體(single chain Fv, scFv)基因庫中再構成基因並組入至噬菌體呈現，使之於噬菌體表面進行表現，使用重組全長人GPC3及該GPC3表現細胞株、視需要進而使用作為競爭者(competitor)之上述現有抗體之表位即GPC3之C末端側多肽進行生物淘篩(bio-panning)，而製作抗GPC3抗體。又，確認所製作之抗GPC3抗體可用於使用表現嵌合抗原受體(Chimeric Antigen Receptor, CAR)之T細胞(以下有時稱為「CAR-T細胞」)之癌症免疫療

法。本發明係基於該等見解而完成。

即，本發明如下所述。

[1]一種抗體(以下有時稱為「本申請抗體」)，其係與源自包含序列編號155所示之胺基酸序列之人GPC3(磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3)的多肽特異性地結合者，並且含有

(1-1)包含序列編號1所示之胺基酸序列之重鏈互補決定區(CDR)1、包含序列編號2所示之胺基酸序列之重鏈CDR2、及包含序列編號3所示之胺基酸序列之重鏈CDR3，與

包含序列編號4所示之胺基酸序列之輕鏈CDR1、包含序列編號5所示之胺基酸序列之輕鏈CDR2、及包含序列編號6所示之胺基酸序列之輕鏈CDR3；或含有

(2-1)包含序列編號11所示之胺基酸序列之重鏈CDR1、包含序列編號12所示之胺基酸序列之重鏈CDR2、及包含序列編號13所示之胺基酸序列之重鏈CDR3，與

包含序列編號14所示之胺基酸序列之輕鏈CDR1、包含序列編號15所示之胺基酸序列之輕鏈CDR2、及包含序列編號16所示之胺基酸序列之輕鏈CDR3；或含有

(3-1)包含序列編號21所示之胺基酸序列之重鏈CDR1、包含序列編號22所示之胺基酸序列之重鏈CDR2、及包含序列編號23所示之胺基酸序列之重鏈CDR3，與

包含序列編號24所示之胺基酸序列之輕鏈CDR1、包含序列編號25所示之胺基酸序列之輕鏈CDR2、及包含序列編號26所示之胺基酸序列之輕鏈CDR3；或含有

(4-1)包含序列編號31所示之胺基酸序列之重鏈CDR1、包含序列編號32所示之胺基酸序列之重鏈CDR2、及包含序列編號33所示之胺基酸序列之重鏈CDR3，與

包含序列編號34所示之胺基酸序列之輕鏈CDR1、包含序列編號35所示之胺基酸序列之輕鏈CDR2、及包含序列編號36所示之胺基酸序列之輕鏈CDR3；或含有

(5-1)包含序列編號41所示之胺基酸序列之重鏈CDR1、包含序列編號42所示之胺基酸序列之重鏈CDR2、及包含序列編號43所示之胺基酸序列之重鏈CDR3，與

包含序列編號44所示之胺基酸序列之輕鏈CDR1、包含序列編號45所示之胺基酸序列之輕鏈CDR2、及包含序列編號46所示之胺基酸序列之輕鏈CDR3；或含有

(6-1)包含序列編號51所示之胺基酸序列之重鏈CDR1、包含序列編號52所示之胺基酸序列之重鏈CDR2、及包含序列編號53所示之胺基酸序列之重鏈CDR3，與

包含序列編號54所示之胺基酸序列之輕鏈CDR1、包含序列編號55所示之胺基酸序列之輕鏈CDR2、及包含序列編號56所示之胺基酸序列之輕鏈CDR3；或含有

(7-1)包含序列編號61所示之胺基酸序列之重鏈CDR1、包含序列編號62所示之胺基酸序列之重鏈CDR2、及包含序列編號63所示之胺基酸序列之重鏈CDR3，與

包含序列編號64所示之胺基酸序列之輕鏈CDR1、包含序列編號65所示之胺基酸序列之輕鏈CDR2、及包含序列編號66所示之胺基酸序列之輕

鏈CDR3；或含有

(8-1)包含序列編號71所示之胺基酸序列之重鏈CDR1、包含序列編號72所示之胺基酸序列之重鏈CDR2、及包含序列編號73所示之胺基酸序列之重鏈CDR3，與

包含序列編號74所示之胺基酸序列之輕鏈CDR1、包含序列編號75所示之胺基酸序列之輕鏈CDR2、及包含序列編號76所示之胺基酸序列之輕鏈CDR3；或含有

(9-1)包含序列編號81所示之胺基酸序列之重鏈CDR1、包含序列編號82所示之胺基酸序列之重鏈CDR2、及包含序列編號83所示之胺基酸序列之重鏈CDR3，與

包含序列編號84所示之胺基酸序列之輕鏈CDR1、包含序列編號85所示之胺基酸序列之輕鏈CDR2、及包含序列編號86所示之胺基酸序列之輕鏈CDR3；或含有

(10-1)包含序列編號91所示之胺基酸序列之重鏈CDR1、包含序列編號92所示之胺基酸序列之重鏈CDR2、及包含序列編號93所示之胺基酸序列之重鏈CDR3，與

包含序列編號94所示之胺基酸序列之輕鏈CDR1、包含序列編號95所示之胺基酸序列之輕鏈CDR2、及包含序列編號96所示之胺基酸序列之輕鏈CDR3；或含有

(11-1)包含序列編號101所示之胺基酸序列之重鏈CDR1、包含序列編號102所示之胺基酸序列之重鏈CDR2、及包含序列編號103所示之胺基酸序列之重鏈CDR3，與

包含序列編號104所示之胺基酸序列之輕鏈CDR1、包含序列編號105

所示之胺基酸序列之輕鏈CDR2、及包含序列編號106所示之胺基酸序列之輕鏈CDR3。

[2]如上述[1]所記載之抗體，其含有

(1-2)包含與序列編號7所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的重鏈可變區、及包含與序列編號8所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的輕鏈可變區；或含有

(2-2)包含與序列編號17所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的重鏈可變區、及包含與序列編號18所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的輕鏈可變區；或含有

(3-2)包含與序列編號27所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的重鏈可變區、及包含與序列編號28所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的輕鏈可變區；或含有

(4-2)包含與序列編號37所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的重鏈可變區、及包含與序列編號38所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的輕鏈可變區；或含有

(5-2)包含與序列編號47所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的重鏈可變區、及包含與序列編號48所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的輕鏈可變區；或含有

(6-2)包含與序列編號57所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的重鏈可變區、及包含與序列編號58所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的輕鏈可變區；或含有

(7-2)包含與序列編號67所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的重鏈可變區、及包含與序列編號68所示之胺基酸序

列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的輕鏈可變區；或含有

(8-2)包含與序列編號77所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的重鏈可變區、及包含與序列編號78所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的輕鏈可變區；或含有

(9-2)包含與序列編號87所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的重鏈可變區、及包含與序列編號88所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的輕鏈可變區；或含有

(10-2)包含與序列編號97所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的重鏈可變區、及包含與序列編號98所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的輕鏈可變區；或含有

(11-2)包含與序列編號107所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的重鏈可變區、及包含與序列編號108所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的輕鏈可變區。

[3]如上述[1]或[2]中任一項所記載之抗體，其為單鏈抗體。

[4]如上述[3]所記載之抗體，其中單鏈抗體含有

(1-3)與序列編號165所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列；或含有

(2-3)與序列編號166所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列；或含有

(3-3)與序列編號167所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列；或含有

(4-3)與序列編號168所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列；或含有

(5-3)與序列編號169所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列；或含有

(6-3)與序列編號170所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列；或含有

(7-3)與序列編號171所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列；或含有

(8-3)與序列編號172所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列；或含有

(9-3)與序列編號173所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列；或含有

(10-3)與序列編號174所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列；或含有

(11-3)與序列編號175所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列。

[5]如上述[3]所記載之抗體，其中單鏈抗體含有

(1-3'-1)與序列編號178所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列；或含有

(1-3'-2)與序列編號179所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列；或含有

(1-3'-3)與序列編號180所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列；或含有

(2-3'-1)與序列編號181所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列；或含有

(2-3'-2)與序列編號182所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列；或含有

(2-3'-3)與序列編號183所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列；或含有

(2-3'-4)與序列編號184所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列。

[6]如上述[1]或[2]所記載之抗體，其含有

(1-4)包含與序列編號9所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的重鏈、及包含與序列編號10所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的輕鏈；或含有

(2-4)包含與序列編號19所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的重鏈、及包含與序列編號20所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的輕鏈；或含有

(3-4)包含與序列編號29所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的重鏈、及包含與序列編號30所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的輕鏈；或含有

(4-4)包含與序列編號39所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的重鏈、及包含與序列編號40所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的輕鏈；或含有

(5-4)包含與序列編號49所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的重鏈、及包含與序列編號50所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的輕鏈；或含有

(6-4)包含與序列編號59所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列

同一性之胺基酸序列的重鏈、及包含與序列編號60所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的輕鏈；或含有

(7-4)包含與序列編號69所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的重鏈、及包含與序列編號70所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的輕鏈；或含有

(8-4)包含與序列編號79所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的重鏈、及包含與序列編號80所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的輕鏈；或含有

(9-4)包含與序列編號89所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的重鏈、及包含與序列編號90所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的輕鏈；或含有

(10-4)包含與序列編號99所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的重鏈、及包含與序列編號100所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的輕鏈；或含有

(11-4)包含與序列編號109所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的重鏈、及包含與序列編號110所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的輕鏈。

[7]一種CAR(以下有時稱為「本申請CAR」)，其包含如上述[3]至[5]中任一項所記載之抗體(以下有時稱為「本申請單鏈抗體」)、融合於本申請單鏈抗體之羧基末端之細胞膜貫通區域、及融合於上述細胞膜貫通區域之羧基末端之免疫活性細胞活化訊號傳遞區域。

[8]如上述[7]所記載之CAR，其包含序列編號185～187中之任一者所示之胺基酸序列。

[9]一種免疫活性細胞(以下有時稱為「本申請免疫活性細胞」)，其表現如上述[7]或[8]所記載之CAR。

[10]如上述[9]所記載之免疫活性細胞，其進而表現介白素7(IL-7)、及趨化因子配體19(CCL19)。

[11]一種抗體基因(以下有時稱為「本申請抗體基因」)或CAR基因(以下有時稱為「本申請CAR基因」)，該抗體基因編碼如上述[1]至[6]中任一項所記載之抗體，該CAR基因編碼如上述[7]或[8]所記載之CAR。

[12]一種抗體基因，其編碼如上述[1]至[4]及[6]中任一項所記載之抗體。

[13]一種載體(以下有時稱為「本申請載體」)，其包含啟動子、與可操作地連結於該啟動子之下游之如上述[11]所記載之抗體基因或如上述[11]所記載之編碼CAR之CAR基因。

[14]一種載體，其包含啟動子、與可操作地連結於該啟動子之下游之如上述[12]所記載之抗體基因。

[15]一種宿主細胞(以下有時稱為「本申請宿主細胞」)，其導入有如上述[13]或[14]所記載之載體。

[16]一種GPC3之檢測方法(以下有時稱為「本申請檢測方法」)，其具備使用如上述[1]至[6]中任一項所記載之抗體而檢測GPC3(磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3)之步驟。

[17]一種GPC3(磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3)之檢測用套組(以下有時稱為「本申請檢測用套組」)，其包含如上述[1]至[6]中任一項所記載之抗體、或其標記物。

關於本發明之另一實施形態，可列舉用於檢測GPC3之本申請抗體、

或本申請抗體之製造方法，該方法具備如下步驟：對非人動物(例如小鼠、大鼠)免疫包含序列編號157所示之胺基酸序列之全長人GPC3；由上述免疫非人動物源B細胞之全RNA進行反轉錄反應而合成cDNA，將抗體基因進行擴增而製作抗體基因基因庫；由上述抗體基因基因庫構建scFv噬菌體基因庫，感染大腸菌而表現scFv，對所獲得者使用上述全長人GPC3或該GPC3表現細胞株、進而視需要使用作為競爭者之GPC3之C末端側多肽(包含序列編號156所示之胺基酸序列之人源GPC3多肽)進行生物淘篩。

[發明之效果]

本申請抗體係不僅於IgG(Immunoglobulin G，免疫球蛋白G)型，而且於scFv型之狀態下亦能夠與局部存在於細胞膜之GPC3特異性地結合的抗體。又，使用本申請抗體作為CAR中之scFv之CAR-T細胞具有優異之細胞毒殺活性及IFN- γ 產生能力。因此，本申請抗體對於癌症免疫療法有用。

【圖式簡單說明】

圖1係表示包括5種系列(A～E系列)之生物淘篩之各次(步驟)的圖。A系列係以固定於磁珠上之重組GPC3作為誘餌(bait)而進行3次生物淘篩，第4～5次係以GPC3表現細胞株作為誘餌進行生物淘篩(第5次僅針對1413#3實施)。再者，於第1～4次中，添加現有之抗GPC3抗體(GC33及GC199)作為競爭抗體。B系列係於A系列之第2次之後，於存在競爭抗體之條件下以GPC3表現細胞作為誘餌進行生物淘篩。E系列係於A系列之第3次之後，於不存在競爭抗體之條件下以固定於磁珠上之重組GPC3作為誘餌進行生物淘篩。C系列係於不存在競爭抗體之條件下，以GPC3表現細胞株作為誘餌進行2次，並以固定於磁珠上之重組GPC3作為誘餌進行2

次，共計4次生物淘篩。D系列係於不存在競爭抗體之條件下，進行與A系列相同之生物淘篩。

圖2係表示使用18種抗GPC3 scFv純系(TF1413-02d023、02d028、02d030、02d039、02e003、02e004、02e014、02e030、02e040、03e001、03e004、03e005、03e015、03e016、03e019、03e027、03e034、及03e045)及現有之抗GPC3抗體(GC33及GC199)、與3種細胞株(GPC3N末端片段表現細胞株、GPC3C末端片段表現細胞株、及GPC3[全長]表現細胞株)，進行流式細胞分析(FCM)而獲得之結果之圖。圖中之數值表示藉由FCM，將不表現GPC3之細胞株(SK-Hep-1細胞株)之螢光強度設為1時之相對值。

圖3係表示使用由11種scFv純系(TF1413-02d028、02d039、02e004、02e014、02e030、02e040、03e001、03e004、03e005、03e015、及03e034)所製作之IgG抗體及現有之抗GPC3抗體(GC33及GC199)、與3種細胞株(GPC3N末端片段表現細胞株、GPC3C末端片段表現細胞株、及GPC3[全長]表現細胞株)，進行FCM而獲得之結果之圖。

圖4係表示使用藉由3種方法(EDTA、胰蛋白酶、及「EDTA+膠原蛋白酶」)處理過之GPC3表現細胞株、與3種抗體之組合(經APC標記之抗小鼠IgG抗體[以下有時稱為「APC抗小鼠IgG抗體」]、及APC抗小鼠IgG抗體與scFv純系[TF1413-02d028]抗體之組合)，進行FACS(fluorescence activated cell sorting，螢光激活細胞分類)而獲得之結果之圖。

圖5係表示針對源自5種scFv純系(TF1413-02d028、TF1413-02d039、TF1413-02e014、TF1413-02e030、及TF1413-03e005)之GPC3 CAR-T細胞(表現識別GPC3之scFv之CAR的T細胞)，解析對Sk-HEP-1

GPC3細胞株之細胞毒殺活性而獲得之結果之圖。各圖表中之右側之波峰表示CD(cluster of differentiation, 分化抗原簇)45陽性細胞(GPC3 CAR-T細胞), 左側之波峰表示CD45陰性細胞(殘存癌細胞[Sk-HEP-1 GPC3細胞])。各圖表之縱軸表示細胞數。各圖表中之數值表示CD45陽性細胞相對於總細胞數(CD45陽性細胞及CD45陰性細胞)之比率(%)。作為對照, 使用不表現GPC3 CAR之T細胞(圖中之「未感染(Non infection)」)。

圖6係表示圖5中之CD45陰性細胞之比率(圖6A)及CD45陰性細胞數(圖6B)之圖表。於一對棒狀圖中, 左側之棒狀圖表示「空白對照(mock)」(Sk-HEP-1 空白對照(mock)細胞株), 右側之棒狀圖表示「GPC3」(Sk-HEP-1 GPC3細胞株)。

圖7係表示針對源自5種scFv純系(TF1413-02d028、TF1413-02d039、TF1413-02e014、TF1413-02e030、及TF1413-03e005)之GPC3 CAR-T細胞, 解析對Sk-HEP-1 GPC3細胞株之IFN- γ 產生能力而獲得之結果之圖。作為對照, 使用不表現GPC3 CAR之T細胞(圖中之「未感染(Non infection)」)。

【實施方式】

本申請抗體係包含上述(1-1)~(11-1)中之任一種重(H)鏈及輕(L)鏈之CDR1~3, 且以包含序列編號155所示之胺基酸序列之人源GPC3多肽(含有包含序列編號157所示之胺基酸序列之人源全長GPC3之第32~471位之胺基酸殘基[外顯子1~7]的胺基[N]末端側多肽)之至少一部分(通常於3~30胺基酸殘基之範圍內, 較佳為4~20胺基酸殘基, 更佳為5~15胺基酸殘基)作為表位而特異性地與之結合的抗體, 該抗體不僅於IgG型而且於scFv型之狀態下亦能夠與局部存在於細胞膜之GPC3特異性地結合, 通常

含有包含上述(1-1)~(11-1)中之任一重鏈CDR1~3之重鏈可變區、與包含上述(1-1)~(11-1)之任一輕鏈CDR1~3之輕鏈可變區。此處所謂「特異性地結合」意指藉由抗原-抗體間之特異性較高之識別機構而識別包含序列編號155所示之胺基酸序列之多肽並與之結合的抗體。因此，本申請抗體不會與包含序列編號156所示之胺基酸序列之人源GPC3多肽(含有包含序列編號157所示之胺基酸序列之人源全長GPC3之第472~580位之胺基酸殘基[外顯子8~9]的羧基[C]末端側多肽)特異性地結合。

本申請抗體之來源、種類、類型、形態等並無別限制，例如本申請抗體包括：人源抗體；小鼠、大鼠等非人動物源抗體；多株抗體、寡株抗體(數種~數十種抗體之混合物)、單株抗體；將抗體之一部分區域(例如恆定區)置換為源自不同生物種之區域的嵌合抗體或人源化抗體、利用胃蛋白酶消化單株抗體而獲得之F(ab')₂抗體片段、將F(ab')₂抗體片段還原而獲得之Fab'抗體片段、利用木瓜酶消化單株抗體而獲得之Fab等抗體片段、藉由胺基酸交聯使抗體重(H)鏈可變區與抗體輕(H)鏈可變區連結而獲得之scFv等重組抗體等。於以CAR之形式使用本申請抗體之情形時，較佳為scFv。

本申請抗體較佳為經分離者。此處，所謂「經分離」意指藉由人工操作將抗體自原本之存在環境中取出，使抗體於與原本之存在環境不同之環境下進行表現等，而以不同於抗體原本存在狀態之狀態下存在。即，「經分離之抗體」不包括源自某個體且未經外部操作(人工操作)而包含於該個體之體內或者包含於來自體內之組織或體液(血液、血漿、血清等)中之狀態之抗體。又，本申請抗體較佳為藉由人工操作而製作之抗體(例如上述重組抗體)。該「源自藉由人工操作所製作之細胞之抗體或由該細胞

產生之抗體」不包括未經人工操作之抗體、例如由天然存在之B細胞產生之抗體。

本申請抗體通常於重鏈及輕鏈之CDR1~3之各區域之N末端及C末端連結有構架區(FR)。作為該FR中之重鏈FR，可列舉：連結於重鏈CDR1之N末端之重鏈FR1、或連結於重鏈CDR1之C末端(重鏈CDR2之N末端)之重鏈FR2、或連結於重鏈CDR2之C末端(重鏈CDR3之N末端)之重鏈FR3、或連結於重鏈CDR3之C末端之重鏈FR4。又，作為上述FR中之輕鏈FR，可列舉：連結於輕鏈CDR1之N末端之輕鏈FR1、或連結於輕鏈CDR1之C末端(輕鏈CDR2之N末端)之輕鏈FR2、或連結於輕鏈CDR2之C末端(輕鏈CDR3之N末端)之輕鏈FR3、或連結於輕鏈CDR3之C末端之輕鏈FR4。

作為上述重鏈FR1，具體而言，可列舉：(1-HFR1)包含序列編號7所示之胺基酸序列之第1~30位之胺基酸殘基的多肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的多肽；(2-HFR1)包含序列編號17所示之胺基酸序列之第1~30位之胺基酸殘基的多肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的多肽；(3-HFR1)包含序列編號27所示之胺基酸序列之第1~30位之胺基酸殘基的多肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的多肽；(4-HFR1)包含序列編號37所示之胺基酸序列之第1~30位之胺基酸殘基的多肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的多肽；(5-HFR1)包含序列編號47所示之胺基酸序列之第1~30位之胺基酸殘基的多肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的多肽；(6-HFR1)包含序列編號57所示之胺基酸序列之第1~30位之胺基酸殘基的多

肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的多肽；(7-HFR1)包含序列編號67所示之胺基酸序列之第1～30位之胺基酸殘基的多肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的多肽；(8-HFR1)包含序列編號77所示之胺基酸序列之第1～30位之胺基酸殘基的多肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的多肽；(9-HFR1)包含序列編號87所示之胺基酸序列之第1～30位之胺基酸殘基的多肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的多肽；(10-HFR1)包含序列編號97所示之胺基酸序列之第1～30位之胺基酸殘基的多肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的多肽；或者(11-HFR1)包含序列編號107所示之胺基酸序列之第1～30位之胺基酸殘基的多肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的多肽。

作為上述重鏈FR2，具體而言，可列舉：(1-HFR2)包含序列編號7所示之胺基酸序列之第36～49位之胺基酸殘基的多肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的多肽；(2-HFR2)包含序列編號17所示之胺基酸序列之第36～49位之胺基酸殘基的多肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的多肽；(3-HFR2)包含序列編號27所示之胺基酸序列之第36～49位之胺基酸殘基的多肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的多肽；(4-HFR2)包含序列編號37所示之胺基酸序列之第36～49位之胺基酸殘基的多肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的多肽；(5-HFR2)包含

序列編號47所示之胺基酸序列之第36～49位之胺基酸殘基的多肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的多肽；(6-HFR2)包含序列編號57所示之胺基酸序列之第36～49位之胺基酸殘基的多肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的多肽；(7-HFR2)包含序列編號67所示之胺基酸序列之第36～49位之胺基酸殘基的多肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的多肽；(8-HFR2)包含序列編號77所示之胺基酸序列之第36～49位之胺基酸殘基的多肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的多肽；(9-HFR2)包含序列編號87所示之胺基酸序列之第36～49位之胺基酸殘基的多肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的多肽；(10-HFR2)包含序列編號97所示之胺基酸序列之第36～49位之胺基酸殘基的多肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的多肽；或者(11-HFR2)包含序列編號107所示之胺基酸序列之第36～49位之胺基酸殘基的多肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的多肽。

作為上述重鏈FR3，具體而言，可列舉：(1-HFR3)包含序列編號7所示之胺基酸序列之第67～98位之胺基酸殘基的多肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的多肽；(2-HFR3)包含序列編號17所示之胺基酸序列之第67～98位之胺基酸殘基的多肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的多肽；(3-HFR3)包含序列編號27所示之胺基酸序列之第67～98位之胺基酸殘基的多肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上

之序列同一性之胺基酸序列的多肽；(4-HFR3)包含序列編號37所示之胺基酸序列之第67～99位之胺基酸殘基的多肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的多肽；(5-HFR3)包含序列編號47所示之胺基酸序列之第67～99位之胺基酸殘基的多肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的多肽；(6-HFR3)包含序列編號57所示之胺基酸序列之第67～98位之胺基酸殘基的多肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的多肽；(7-HFR3)包含序列編號67所示之胺基酸序列之第67～98位之胺基酸殘基的多肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的多肽；(8-HFR3)包含序列編號77所示之胺基酸序列之第67～98位之胺基酸殘基的多肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的多肽；(9-HFR3)包含序列編號87所示之胺基酸序列之第67～99位之胺基酸殘基的多肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的多肽；(10-HFR3)包含序列編號97所示之胺基酸序列之第67～98位之胺基酸殘基的多肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的多肽；或者(11-HFR3)包含序列編號107所示之胺基酸序列之第67～98位之胺基酸殘基的多肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的多肽。

作為上述重鏈FR4，具體而言，可列舉：(1-HFR4)包含序列編號7所示之胺基酸序列之第109～118位之胺基酸殘基的多肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的多肽；(2-HFR4)包含序列編號17所示之胺基酸序列之第108～117位之胺基酸殘基

的多肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的多肽；(3-HFR4)包含序列編號27所示之胺基酸序列之第106～115位之胺基酸殘基的多肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的多肽；(4-HFR4)包含序列編號37所示之胺基酸序列之第111～120位之胺基酸殘基的多肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的多肽；(5-HFR4)包含序列編號47所示之胺基酸序列之第108～117位之胺基酸殘基的多肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的多肽；(6-HFR4)包含序列編號57所示之胺基酸序列之第107～116位之胺基酸殘基的多肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的多肽；(7-HFR4)包含序列編號67所示之胺基酸序列之第106～115位之胺基酸殘基的多肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的多肽；(8-HFR4)包含序列編號77所示之胺基酸序列之第106～115位之胺基酸殘基的多肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的多肽；(9-HFR4)包含序列編號87所示之胺基酸序列之第111～120位之胺基酸殘基的多肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的多肽；(10-HFR4)包含序列編號97所示之胺基酸序列之第110～119位之胺基酸殘基的多肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的多肽；或者(11-HFR4)包含序列編號107所示之胺基酸序列之第109～118位之胺基酸殘基的多肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的多肽。

作為上述輕鏈FR1，具體而言，可列舉：(1-LFR1)包含序列編號8所示之胺基酸序列之第1～23位之胺基酸殘基的多肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的多肽；(2-LFR1)包含序列編號18所示之胺基酸序列之第1～23位之胺基酸殘基的多肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的多肽；(3-LFR1)包含序列編號28所示之胺基酸序列之第1～23位之胺基酸殘基的多肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的多肽；(4-LFR1)包含序列編號38所示之胺基酸序列之第1～23位之胺基酸殘基的多肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的多肽；(5-LFR1)包含序列編號48所示之胺基酸序列之第1～23位之胺基酸殘基的多肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的多肽；(6-LFR1)包含序列編號58所示之胺基酸序列之第1～23位之胺基酸殘基的多肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的多肽；(7-LFR1)包含序列編號68所示之胺基酸序列之第1～23位之胺基酸殘基的多肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的多肽；(8-LFR1)包含序列編號78所示之胺基酸序列之第1～23位之胺基酸殘基的多肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的多肽；(9-LFR1)包含序列編號88所示之胺基酸序列之第1～23位之胺基酸殘基的多肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的多肽；(10-LFR1)包含序列編號98所示之胺基酸序列之第1～23位之胺基酸殘基的多肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之

胺基酸序列的多肽；或者(11-LFR1)包含序列編號108所示之胺基酸序列之第1～23位之胺基酸殘基的多肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的多肽。

作為上述輕鏈FR2，具體而言，可列舉：(1-LFR2)包含序列編號8所示之胺基酸序列之第35～49位之胺基酸殘基的多肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的多肽；(2-LFR2)包含序列編號18所示之胺基酸序列之第40～54位之胺基酸殘基的多肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的多肽；(3-LFR2)包含序列編號28所示之胺基酸序列之第35～49位之胺基酸殘基的多肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的多肽；(4-LFR2)包含序列編號38所示之胺基酸序列之第35～49位之胺基酸殘基的多肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的多肽；(5-LFR2)包含序列編號48所示之胺基酸序列之第41～55位之胺基酸殘基的多肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的多肽；(6-LFR2)包含序列編號58所示之胺基酸序列之第35～49位之胺基酸殘基的多肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的多肽；(7-LFR2)包含序列編號68所示之胺基酸序列之第35～49位之胺基酸殘基的多肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的多肽；(8-LFR2)包含序列編號78所示之胺基酸序列之第35～49位之胺基酸殘基的多肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的多肽；(9-LFR2)包含序列編號88所示之胺基酸序列之第35～49位之胺基酸殘基

的多肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的多肽；(10-LFR2)包含序列編號98所示之胺基酸序列之第35～49位之胺基酸殘基的多肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的多肽；或者(11-LFR2)包含序列編號108所示之胺基酸序列之第35～49位之胺基酸殘基的多肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的多肽。

作為上述輕鏈FR3，具體而言，可列舉：(1-LFR3)包含序列編號8所示之胺基酸序列之第57～88位之胺基酸殘基的多肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的多肽；(2-LFR3)包含序列編號18所示之胺基酸序列之第62～93位之胺基酸殘基的多肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的多肽；(3-LFR3)包含序列編號28所示之胺基酸序列之第57～88位之胺基酸殘基的多肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的多肽；(4-LFR3)包含序列編號38所示之胺基酸序列之第57～88位之胺基酸殘基的多肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的多肽；(5-LFR3)包含序列編號48所示之胺基酸序列之第63～94位之胺基酸殘基的多肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的多肽；(6-LFR3)包含序列編號58所示之胺基酸序列之第57～88位之胺基酸殘基的多肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的多肽；(7-LFR3)包含序列編號68所示之胺基酸序列之第57～88位之胺基酸殘基的多肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的多肽；(8-LFR3)包含序列編號

78所示之胺基酸序列之第57～88位之胺基酸殘基的多肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的多肽；(9-LFR3)包含序列編號88所示之胺基酸序列之第57～88位之胺基酸殘基的多肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的多肽；(10-LFR3)包含序列編號98所示之胺基酸序列之第57～88位之胺基酸殘基的多肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的多肽；或者(11-LFR3)包含序列編號108所示之胺基酸序列之第57～88位之胺基酸殘基的多肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的多肽。

作為上述輕鏈FR4，具體而言，可列舉：(1-LFR4)包含序列編號8所示之胺基酸序列之第98～108位之胺基酸殘基的多肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的多肽；(2-LFR4)包含序列編號18所示之胺基酸序列之第103～113位之胺基酸殘基的多肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的多肽；(3-LFR4)包含序列編號28所示之胺基酸序列之第97～107位之胺基酸殘基的多肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的多肽；(4-LFR4)包含序列編號38所示之胺基酸序列之第98～108位之胺基酸殘基的多肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的多肽；(5-LFR4)包含序列編號48所示之胺基酸序列之第104～114位之胺基酸殘基的多肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的多肽；(6-LFR4)包含序列編號58所示之胺基酸序列之第98～108位之胺基酸殘基的多肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上

之序列同一性之胺基酸序列的多肽；(7-LFR4)包含序列編號68所示之胺基酸序列之第98～108位之胺基酸殘基的多肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的多肽；(8-LFR4)包含序列編號78所示之胺基酸序列之第98～108位之胺基酸殘基的多肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的多肽；(9-LFR4)包含序列編號88所示之胺基酸序列之第98～108位之胺基酸殘基的多肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的多肽；(10-LFR4)包含序列編號98所示之胺基酸序列之第98～108位之胺基酸殘基的多肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的多肽；或者(11-LFR4)包含序列編號108所示之胺基酸序列之第98～108位之胺基酸殘基的多肽、或包含與該多肽之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的多肽。

作為本申請抗體之FR，較佳為已知之人源抗體之FR。作為該「已知之人源抗體之FR」，例如可列舉：GenBank等公知之序列資料庫中所登記之人源抗體之FR、選自源於人源抗體之各亞型之共通序列(Human Most Homologous Consensus Sequence；Kabat, E. A. 等人之 Sequences of Proteins of Immunological Interest, US Dept. Health and Human Services, 1991)中之FR等。

本申請抗體中之重鏈CDR1通常根據kabat之編號(參照文獻「kabat, E.A. et al., (1991) NIH Publication No. 91-3242, sequences of proteins of immunological interest」)而存在於H31～35之位置。又，本申請抗體中之重鏈CDR2通常根據kabat之編號而存在於H50～52、H52A、及H53

～65之位置。又，本申請抗體中之重鏈CDR3通常根據kabat之編號而存在於H95～100、H100A、H100B、H101、及H102之位置。又，本申請抗體中之輕鏈CDR1通常根據kabat之編號而存在於L24～34之位置。又，本申請抗體中之輕鏈CDR2通常根據kabat之編號而存在於L50～56之位置。又，本申請抗體中之輕鏈CDR3通常根據kabat之編號而存在於L89～97之位置。

本申請抗體之中，作為包含上述(1-1)之重鏈及輕鏈之CDR1～3之抗體，可列舉包含上述(1-2)之重鏈及輕鏈之可變(V)區者，具體而言，可列舉：上述(1-3)之單鏈抗體；或上述(1-3'-1)之單鏈抗體、上述(1-3'-2)之單鏈抗體、及上述(1-3'-3)之單鏈抗體；或包含上述(1-4)之重鏈及輕鏈之抗體。又，作為包含上述(2-1)之重鏈及輕鏈之CDR1～3之抗體，可列舉包含上述(2-2)之重鏈及輕鏈之可變區者，具體而言，可列舉：上述(2-3)之單鏈抗體；或上述(2-3'-1)之單鏈抗體、上述(2-3'-2)之單鏈抗體、上述(2-3'-3)之單鏈抗體、及上述(2-3'-4)之單鏈抗體；或包含上述(2-4)之重鏈及輕鏈之抗體。又，作為包含上述(3-1)之重鏈及輕鏈之CDR1～3之抗體，可列舉包含上述(3-2)之重鏈及輕鏈之可變區者，具體而言，可列舉：上述(3-3)之單鏈抗體；或包含上述(3-4)之重鏈及輕鏈之抗體。又，作為包含上述(4-1)之重鏈及輕鏈之CDR1～3之抗體，可列舉包含上述(4-2)之重鏈及輕鏈之可變區者，具體而言，可列舉：上述(4-3)之單鏈抗體；或包含上述(4-4)之重鏈及輕鏈之抗體。又，作為包含上述(5-1)之重鏈及輕鏈之CDR1～3之抗體，可列舉包含上述(5-2)之重鏈及輕鏈之可變區者，具體而言，可列舉：上述(5-3)之單鏈抗體；或包含上述(5-4)之重鏈及輕鏈之抗體。又，作為包含上述(6-1)之重鏈及輕鏈之CDR1～3之抗體，可列

舉包含上述(6-2)之重鏈及輕鏈之可變區者，具體而言，可列舉：上述(6-3)之單鏈抗體；或包含上述(6-4)之重鏈及輕鏈之抗體。又，作為包含上述(7-1)之重鏈及輕鏈之CDR1～3之抗體，可列舉包含上述(7-2)之重鏈及輕鏈之可變區者，具體而言，可列舉：上述(7-3)之單鏈抗體；或包含上述(7-4)之重鏈及輕鏈之抗體。又，作為包含上述(8-1)之重鏈及輕鏈之CDR1～3之抗體，可列舉包含上述(8-2)之重鏈及輕鏈之可變區者，具體而言，可列舉：上述(8-3)之單鏈抗體；或包含上述(8-4)之重鏈及輕鏈之抗體。又，作為包含上述(9-1)之重鏈及輕鏈之CDR1～3之抗體，可列舉包含上述(9-2)之重鏈及輕鏈之可變區者，具體而言，可列舉：上述(9-3)之單鏈抗體；或包含上述(9-4)之重鏈及輕鏈之抗體。又，作為包含上述(10-1)之重鏈及輕鏈之CDR1～3之抗體，可列舉包含上述(10-2)之重鏈及輕鏈之可變區者，具體而言，可列舉：上述(10-3)之單鏈抗體；或包含上述(10-4)之重鏈及輕鏈之抗體。又，作為包含上述(11-1)之重鏈及輕鏈之CDR1～3之抗體，可列舉包含上述(11-2)之重鏈及輕鏈之可變區者，具體而言，可列舉：上述(11-3)之單鏈抗體；或包含上述(11-4)之重鏈及輕鏈之抗體。再者，單鏈抗體中之重鏈可變區及輕鏈可變區通常經由肽連接子而結合。

作為本申請CAR，只要為包含本申請單鏈抗體、融合於本申請單鏈抗體之C末端之細胞膜貫通區域、及融合於該細胞膜貫通區域之C末端之免疫活性細胞活化訊號傳遞區域者即可，此處，本申請單鏈抗體與細胞膜貫通區域之間、或細胞膜貫通區域與免疫活性細胞活化訊號傳遞區域之間亦可經由肽連接子或IgG4鉸鏈區而融合。

作為本申請抗體中之肽連接子之長度，例如可列舉1～100個胺基酸殘基，較佳為10～50個胺基酸殘基。又，作為本申請抗體中之肽連接

子，具體而言，可列舉由三個包含1～4個甘胺酸與1個絲胺酸之胺基酸序列連續地連結而成者。

作為上述細胞膜貫通區域，只要為能夠貫通細胞膜之肽即可，例如可列舉源自CD8、T細胞受體之 α 、 β 鏈、CD3 ζ 、CD28、CD3 ϵ 、CD45、CD4、CD5、CD8、CD9、CD16、CD22、CD33、CD37、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137、ICOS、CD154、EGFR(epidermal growth factor receptor，表皮生長因子受體)、或GITR之細胞膜貫通區域，具體而言，可列舉包含序列編號185所示之胺基酸序列之第1～83位之胺基酸殘基的人CD8細胞膜貫通區域。又，作為上述細胞膜貫通區域，亦可為能夠貫通細胞膜之肽之C末端側之1～10個胺基酸殘基、較佳為6～7個胺基酸殘基經削除者，例如可列舉：包含序列編號186所示之胺基酸序列之第1～77位之胺基酸殘基的上述人CD8細胞膜貫通區域之改型體1、或包含序列編號187所示之胺基酸序列之第1～76位之胺基酸殘基的上述人CD8細胞膜貫通區域之改型體2。

作為上述免疫活性細胞活化訊號傳遞區域，只要為在本申請單鏈抗體結合於人GPC3時能夠向免疫活性細胞內傳遞訊號之區域即可，較佳為包含選自CD28、4-1BB(CD137)、GITR、CD27、OX40、HVEM、CD3 ζ 、Fc受體相關 γ 鏈(Fc Receptor-associated γ chain)之細胞內區域之多肽中之至少1種或2種以上者，更佳為包含CD28、4-1BB、及CD3 ζ 之細胞內區域之多肽3種者。作為該CD28之細胞內區域之多肽，具體而言，可列舉包含序列編號185所示之胺基酸序列之第85～124位之胺基酸殘基的人CD28之細胞內區域之多肽。又，作為上述「4-1BB之細胞內區域之多肽」，具體而言，可列舉包含序列編號185所示之胺基酸序列之第125～

170位之胺基酸殘基的人4-1BB之細胞內區域之多肽。又，作為上述CD3 ζ 之細胞內區域之多肽，具體而言，可列舉包含序列編號185所示之胺基酸序列之第172～283位之胺基酸殘基的人CD3 ζ 之細胞內區域之多肽。

再者，序列編號185所示之胺基酸序列之第84位之精胺酸(Arg)、序列編號186所示之胺基酸序列之第78位之精胺酸、序列編號187所示之胺基酸序列之第77位之精胺酸為上述源自人CD8之細胞膜貫通區域之多肽與上述人CD28之細胞內區域之多肽的共通序列。又，序列編號185所示之胺基酸序列之第171位之白胺酸(Leu)、序列編號186所示之胺基酸序列之第165位之白胺酸、序列編號187所示之胺基酸序列之第164位之白胺酸為上述人4-1BB之細胞內區域之多肽與上述人CD3 ζ 之細胞內區域之多肽的共通序列。

於本說明書中，所謂「免疫活性細胞」意指於生物體內承擔免疫功能之細胞。作為免疫活性細胞，例如可列舉：T細胞、自然殺手細胞(NK細胞)、B細胞等淋巴球系細胞，或單核細胞、巨噬細胞、樹狀細胞等抗原呈現細胞，或嗜中性球、嗜酸性球、嗜鹼性球、肥胖細胞等粒細胞。具體而言，較佳可列舉源自人、狗、貓、豬、小鼠等哺乳動物之T細胞，較佳為人源T細胞。又，T細胞可自血液、骨髓液等體液、或脾臟、胸腺、淋巴節等組織、或者原發腫瘤、轉移性腫瘤、癌性腹水等癌組織中所浸潤之免疫活性細胞進行單離、純化而獲得，進而亦可利用由ES細胞或iPS細胞所製作者。作為該T細胞，可列舉： α/β T細胞、 γ/δ T細胞、CD8⁺T細胞、CD4⁺T細胞、腫瘤浸潤T細胞、記憶T細胞、初始T細胞、NKT細胞。再者，免疫活性細胞之來源與投予對象可相同亦可不同。進而，於投予對象為人之情形時，作為免疫活性細胞，可使用自作為投予對象之患者本人採

集之患者自身細胞，亦可使用自其他人採集之他人細胞。即，供體與受體可一致亦可不一致，但較佳為一致。

作為上述投予對象，較佳可列舉哺乳動物或哺乳動物細胞，該哺乳動物之中，更佳可列舉：人、小鼠、狗、大鼠、豚鼠、兔、雞、羊、豬、牛、馬、貓、猴、黑猩猩，尤佳可列舉人。

本申請CAR較佳為用於在癌症治療之中，使其於自癌症患者採集之免疫活性細胞之細胞表面上進行離體(ex vivo)表現。於使用T細胞作為免疫活性細胞之情形時，作為本申請CAR中之包含細胞膜貫通區域與融合於該細胞膜貫通區域之C末端之免疫活性細胞活化訊號傳遞區域的肽，具體而言，可列舉包含序列編號185～187中之任一者所示之胺基酸序列之肽。又，作為本申請CAR，具體而言，可列舉含有選自由上述(1-3)之單鏈抗體、上述(2-3)之單鏈抗體、上述(1-3'-1)之單鏈抗體、上述(1-3'-2)之單鏈抗體、上述(1-3'-3)之單鏈抗體、上述(2-3'-1)之單鏈抗體、上述(2-3'-2)之單鏈抗體、上述(2-3'-3)之單鏈抗體、及上述(2-3'-4)之單鏈抗體所組成之群中之單鏈抗體、與融合於該單鏈抗體之C末端之包含序列編號185～187中之任一者所示之胺基酸序列之肽者。

即，作為上述本申請CAR，可列舉：

含有上述(1-3)之單鏈抗體、與包含序列編號185所示之胺基酸序列之肽者、或

含有上述(1-3)之單鏈抗體、與包含序列編號186所示之胺基酸序列之肽者、或

含有上述(1-3)之單鏈抗體、與包含序列編號187所示之胺基酸序列之肽者、或

含有上述(1-3'-1)之單鏈抗體、與包含序列編號185所示之胺基酸序列之肽者、或

含有上述(1-3'-1)之單鏈抗體、與包含序列編號186所示之胺基酸序列之肽者、或

含有上述(1-3'-1)之單鏈抗體、與包含序列編號187所示之胺基酸序列之肽者、或

含有上述(1-3'-2)之單鏈抗體、與包含序列編號185所示之胺基酸序列之肽者、或

含有上述(1-3'-2)之單鏈抗體、與包含序列編號186所示之胺基酸序列之肽者、或

含有上述(1-3'-2)之單鏈抗體、與包含序列編號187所示之胺基酸序列之肽者、或

含有上述(1-3'-3)之單鏈抗體、與包含序列編號185所示之胺基酸序列之肽者、或

含有上述(1-3'-3)之單鏈抗體、與包含序列編號186所示之胺基酸序列之肽者、或

含有上述(1-3'-3)之單鏈抗體、與包含序列編號187所示之胺基酸序列之肽者、或

含有上述(2-3)之單鏈抗體、與包含序列編號185所示之胺基酸序列之肽者、或

含有上述(2-3)之單鏈抗體、與包含序列編號186所示之胺基酸序列之肽者、或

含有上述(2-3)之單鏈抗體、與包含序列編號187所示之胺基酸序列之

肽者、或

含有上述(2-3'-1)之單鏈抗體、與包含序列編號185所示之胺基酸序列之肽者、或

含有上述(2-3'-1)之單鏈抗體、與包含序列編號186所示之胺基酸序列之肽者、或

含有上述(2-3'-1)之單鏈抗體、與包含序列編號187所示之胺基酸序列之肽者、或

含有上述(2-3'-2)之單鏈抗體、與包含序列編號185所示之胺基酸序列之肽者、或

含有上述(2-3'-2)之單鏈抗體、與包含序列編號186所示之胺基酸序列之肽者、或

含有上述(2-3'-2)之單鏈抗體、與包含序列編號187所示之胺基酸序列之肽者、或

含有上述(2-3'-3)之單鏈抗體、與包含序列編號185所示之胺基酸序列之肽者、或

含有上述(2-3'-3)之單鏈抗體、與包含序列編號186所示之胺基酸序列之肽者、或

含有上述(2-3'-3)之單鏈抗體、與包含序列編號187所示之胺基酸序列之肽者、或

含有上述(2-3'-4)之單鏈抗體、與包含序列編號185所示之胺基酸序列之肽者、或

含有上述(2-3'-4)之單鏈抗體、與包含序列編號186所示之胺基酸序列之肽者、或

含有上述(2-3'-4)之單鏈抗體、與包含序列編號187所示之胺基酸序列之肽者。

作為本申請免疫活性細胞，只要為表現CAR之免疫活性細胞即可，由於CAR在天然條件下通常不存在，故而係表現外源性CAR而非內源性CAR之免疫活性細胞。作為本申請免疫活性細胞，較佳為進而表現IL-7及/或CCL19者。於免疫活性細胞為未見表現IL-7及/或CCL19之細胞、例如T細胞之情形時，或於免疫活性細胞為T細胞以外之IL-7及/或CCL19之表現較低之細胞之情形時，作為本申請免疫活性細胞，較佳為表現外源性之IL-7及/或CCL19者。

本申請免疫活性細胞可藉由將包含本申請CAR基因之本申請載體、或包含IL-7及/或CCL19基因之載體導入至免疫活性細胞而製作。作為導入方法，只要為對哺乳動物細胞導入DNA之方法即可，例如可列舉：電穿孔法(Cytotechnology, 3, 133(1990))、磷酸鈣法(日本專利特開平2-227075號公報)、脂轉染法(Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 84, 7413(1987))、病毒感染法等方法。作為該病毒感染法，可列舉如下方法：將CAR表現載體(國際公開2016/056228號說明書)與包裝質粒轉染至GP2-293細胞(Takara Bio公司製造)、Plat-GP細胞(Cosmo Bio公司製造)、PG13細胞(ATCC CRL-10686)、PA317細胞(ATCC CRL-9078)等包裝細胞而製作重組病毒，再使該重組病毒感染T細胞。

又，本申請免疫活性細胞亦可藉由如下方式製造：採用公知之基因編輯技術，將編碼本申請CAR之核苷酸、或者編碼IL-7及/或CCL19之核苷酸以能夠於適當之啟動子之控制下進行表現之方式組入至細胞之基因組。作為公知之基因編輯術，可列舉使用鋅指核酸酶(Zinc Finger

Nucleases)、TALEN(transcription activator-like effector nuclease, 轉錄激活樣效應因子核酸酶)、CRISPR(Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeat, 常間回文重複序列叢集)-Cas系統等內切核酸酶之技術。

本申請免疫活性細胞可與其他抗癌藥劑併用。作為其他抗癌藥劑, 可列舉: 環磷醯胺(cyclophosphamide)、苯達莫司汀(bendamustine)、異環磷醯胺(ifosfamide)、達卡巴嗪(dacarbazine)等烷基化劑, 噴司他丁(pentostatin)、氟達拉濱(fludarabine)、克拉屈濱(cladribine)、甲胺喋呤(methotrexate)、5- 氟尿嘧啶(flourouracil)、6- 巯基嘌呤(mercaptopurine)、依諾他濱(enocitabine)等代謝拮抗劑, 利妥昔單抗(rituximab)、西妥昔單抗(cetuximab)、曲妥珠單抗(trastuzumab)等分子靶向劑, 伊馬替尼(imatinib)、吉非替尼(gefitinib)、埃羅替尼(erlotinib)、阿法替尼(afatinib)、達沙替尼(dasatinib)、舒尼替尼(sunitinib)、曲美替尼(trametinib)等激酶抑制劑, 硼替佐米(bortezomib)等蛋白酶體抑制劑, 環孢靈(cyclosporine)、他克莫司(tacrolimus)等鈣調神經磷酸酶抑制劑, 艾達黴素(idarubicin)、多柔比星絲裂黴素C(doxorubicin mitomycin C)等抗癌性抗生素, 伊立替康(irinotecan)、依託泊苷(etoposide)等生物鹼, 順鉑(cisplatin)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、卡鉑(carboplatin)等鉑製劑, 他莫昔芬(tamoxifen)、比卡魯胺(bicalutamide)等激素療法劑, 干擾素(interferon)、納武單抗(nivolumab)、派姆單抗(pembrolizumab)等免疫控制劑。

作為上述「本申請免疫活性細胞與其他抗癌藥劑之併用」方法, 可列舉: 先使用其他抗癌藥劑進行處理, 其後使用本申請免疫活性細胞之方

法；或同時使用本申請免疫活性細胞與其他抗癌藥劑之方法；或先使用本申請免疫活性細胞進行處理，其後使用其他抗癌藥劑之方法。又，於將本申請免疫活性細胞與其他抗癌藥劑併用之情形時，對癌症之治療效果進一步提高，並且藉由減少各自之投予次數或投予量，能夠減輕各自之副作用。

作為本申請抗體基因，只要為編碼本申請抗體之抗體基因(核苷酸)，則無特別限制，例如可列舉如下者：

(1-1D)，其含有：含有包含序列編號111所表示之核苷酸序列之重鏈可變區之第91～105位之核苷酸殘基的重鏈CDR1基因(編碼上述(1-1)之重鏈CDR1之基因)或該重鏈CDR1基因之簡併密碼子(degenerate codon)改型體、含有包含序列編號111所表示之核苷酸序列之重鏈可變區之第148～198位之核苷酸殘基的重鏈CDR2基因(編碼上述(1-1)之重鏈CDR2之基因)或該重鏈CDR2基因之簡併密碼子改型體、及含有包含序列編號111所表示之核苷酸序列之重鏈可變區之第295～324位之核苷酸殘基的重鏈CDR3基因(編碼上述(1-1)之重鏈CDR3之基因)或該重鏈CDR3基因之簡併密碼子改型體，與

含有包含序列編號112所表示之核苷酸序列之輕鏈可變區之第70～102位之核苷酸殘基的輕鏈CDR1基因(編碼上述(1-1)之輕鏈CDR1之基因)或該輕鏈CDR1基因之簡併密碼子改型體、含有包含序列編號112所表示之核苷酸序列之輕鏈可變區之第148～168位之核苷酸殘基的輕鏈CDR2基因(編碼上述(1-1)之輕鏈CDR2之基因)或該輕鏈CDR2基因之簡併密碼子改型體、及含有包含序列編號112所表示之核苷酸序列之輕鏈可變區之第265～291位之核苷酸殘基的輕鏈CDR3基因(編碼上述(1-1)之輕鏈CDR3之

基因)或該輕鏈CDR3基因之簡併密碼子改型體；或者

(2-1D)，其含有：含有包含序列編號115所表示之核苷酸序列之重鏈可變區之第91～105位之核苷酸殘基的重鏈CDR1基因(編碼上述(2-1)之重鏈CDR1之基因)或該重鏈CDR1基因之簡併密碼子改型體、含有包含序列編號115所表示之核苷酸序列之重鏈可變區之第148～198位之核苷酸殘基的重鏈CDR2基因(編碼上述(2-1)之重鏈CDR2之基因)或該重鏈CDR2基因之簡併密碼子改型體、及含有包含序列編號115所表示之核苷酸序列之重鏈可變區之第295～321位之核苷酸殘基的重鏈CDR3基因(編碼上述(2-1)之重鏈CDR3之基因)或該重鏈CDR3基因之簡併密碼子改型體，與

含有包含序列編號116所表示之核苷酸序列之輕鏈可變區之第70～117位之核苷酸殘基的輕鏈CDR1基因(編碼上述(2-1)之輕鏈CDR1之基因)或該輕鏈CDR1基因之簡併密碼子改型體、含有包含序列編號116所表示之核苷酸序列之輕鏈可變區之第163～183位之核苷酸殘基的輕鏈CDR2基因(編碼上述(2-1)之輕鏈CDR2之基因)或該輕鏈CDR2基因之簡併密碼子改型體、及含有包含序列編號116所表示之核苷酸序列之輕鏈可變區之第280～306位之核苷酸殘基的輕鏈CDR3基因(編碼上述(2-1)之輕鏈CDR3之基因)或該輕鏈CDR3基因之簡併密碼子改型體；或者

(3-1D)，其含有：含有包含序列編號119所表示之核苷酸序列之重鏈可變區之第91～105位之核苷酸殘基的重鏈CDR1基因(編碼上述(3-1)之重鏈CDR1之基因)或該重鏈CDR1基因之簡併密碼子改型體、含有包含序列編號119所表示之核苷酸序列之重鏈可變區之第148～198位之核苷酸殘基的重鏈CDR2基因(編碼上述(3-1)之重鏈CDR2之基因)或該重鏈CDR2基因之簡併密碼子改型體、及含有包含序列編號119所表示之核苷酸序列之重

鏈可變區之第295～315位之核苷酸殘基的重鏈CDR3基因(編碼上述(3-1)之重鏈CDR3之基因)或該重鏈CDR3基因之簡併密碼子改型體，與

含有包含序列編號120所表示之核苷酸序列之輕鏈可變區之第70～102位之核苷酸殘基的輕鏈CDR1基因(編碼上述(3-1)之輕鏈CDR1之基因)或該輕鏈CDR1基因之簡併密碼子改型體、含有包含序列編號120所表示之核苷酸序列之輕鏈可變區之第148～168位之核苷酸殘基的輕鏈CDR2基因(編碼上述(3-1)之輕鏈CDR2之基因)或該輕鏈CDR2基因之簡併密碼子改型體、及含有包含序列編號120所表示之核苷酸序列之輕鏈可變區之第265～288位之核苷酸殘基的輕鏈CDR3基因(編碼上述(3-1)之輕鏈CDR3之基因)或該輕鏈CDR3基因之簡併密碼子改型體；或者

(4-1D)，其含有：含有包含序列編號123所表示之核苷酸序列之重鏈可變區之第91～105位之核苷酸殘基的重鏈CDR1基因(編碼上述(4-1)之重鏈CDR1之基因)或該重鏈CDR1基因之簡併密碼子改型體、含有包含序列編號123所表示之核苷酸序列之重鏈可變區之第148～198位之核苷酸殘基的重鏈CDR2基因(編碼上述(4-1)之重鏈CDR2之基因)或該重鏈CDR2基因之簡併密碼子改型體、及含有包含序列編號123所表示之核苷酸序列之重鏈可變區之第298～330位之核苷酸殘基的重鏈CDR3基因(編碼上述(4-1)之重鏈CDR3之基因)或該重鏈CDR3基因之簡併密碼子改型體，與

含有包含序列編號124所表示之核苷酸序列之輕鏈可變區之第70～102位之核苷酸殘基的輕鏈CDR1基因(編碼上述(4-1)之輕鏈CDR1之基因)或該輕鏈CDR1基因之簡併密碼子改型體、含有包含序列編號124所表示之核苷酸序列之輕鏈可變區之第148～168位之核苷酸殘基的輕鏈CDR2基因(編碼上述(4-1)之輕鏈CDR2之基因)或該輕鏈CDR2基因之簡併密碼子

改型體、及含有包含序列編號124所表示之核苷酸序列之輕鏈可變區之第265～291位之核苷酸殘基的輕鏈CDR3基因(編碼上述(4-1)之輕鏈CDR3之基因)或該輕鏈CDR3基因之簡併密碼子改型體；或者

(5-1D)，其含有：含有包含序列編號127所表示之核苷酸序列之重鏈可變區之第91～105位之核苷酸殘基的重鏈CDR1基因(編碼上述(5-1)之重鏈CDR1之基因)或該重鏈CDR1基因之簡併密碼子改型體、含有包含序列編號127所表示之核苷酸序列之重鏈可變區之第148～198位之核苷酸殘基的重鏈CDR2基因(編碼上述(5-1)之重鏈CDR2之基因)或該重鏈CDR2基因之簡併密碼子改型體、及含有包含序列編號127所表示之核苷酸序列之重鏈可變區之第298～321位之核苷酸殘基的重鏈CDR3基因(編碼上述(5-1)之重鏈CDR3之基因)或該重鏈CDR3基因之簡併密碼子改型體，與

含有包含序列編號128所表示之核苷酸序列之輕鏈可變區之第70～120位之核苷酸殘基的輕鏈CDR1基因(編碼上述(5-1)之輕鏈CDR1之基因)或該輕鏈CDR1基因之簡併密碼子改型體、含有包含序列編號128所表示之核苷酸序列之輕鏈可變區之第166～186位之核苷酸殘基的輕鏈CDR2基因(編碼上述(5-1)之輕鏈CDR2之基因)或該輕鏈CDR2基因之簡併密碼子改型體、及含有包含序列編號128所表示之核苷酸序列之輕鏈可變區之第283～309位之核苷酸殘基的輕鏈CDR3基因(編碼上述(5-1)之輕鏈CDR3之基因)或該輕鏈CDR3基因之簡併密碼子改型體；或者

(6-1D)，其含有：含有包含序列編號131所表示之核苷酸序列之重鏈可變區之第91～105位之核苷酸殘基的重鏈CDR1基因(編碼上述(6-1)之重鏈CDR1之基因)或該重鏈CDR1基因之簡併密碼子改型體、含有包含序列編號131所表示之核苷酸序列之重鏈可變區之第148～198位之核苷酸殘基

的重鏈CDR2基因(編碼上述(6-1)之重鏈CDR2之基因)或該重鏈CDR2基因之簡併密碼子改型體、及含有包含序列編號131所表示之核苷酸序列之重鏈可變區之第295～318位之核苷酸殘基的重鏈CDR3基因(編碼上述(6-1)之重鏈CDR3之基因)或該重鏈CDR3基因之簡併密碼子改型體，與

含有包含序列編號132所表示之核苷酸序列之輕鏈可變區之第70～102位之核苷酸殘基的輕鏈CDR1基因(編碼上述(6-1)之輕鏈CDR1之基因)或該輕鏈CDR1基因之簡併密碼子改型體、含有包含序列編號132所表示之核苷酸序列之輕鏈可變區之第148～168位之核苷酸殘基的輕鏈CDR2基因(編碼上述(6-1)之輕鏈CDR2之基因)或該輕鏈CDR2基因之簡併密碼子改型體、及含有包含序列編號132所表示之核苷酸序列之輕鏈可變區之第265～291位之核苷酸殘基的輕鏈CDR3基因(編碼上述(6-1)之輕鏈CDR3之基因)或該輕鏈CDR3基因之簡併密碼子改型體；或者

(7-1D)，其含有：含有包含序列編號135所表示之核苷酸序列之重鏈可變區之第91～105位之核苷酸殘基的重鏈CDR1基因(編碼上述(7-1)之重鏈CDR1之基因)或該重鏈CDR1基因之簡併密碼子改型體、含有包含序列編號135所表示之核苷酸序列之重鏈可變區之第148～198位之核苷酸殘基的重鏈CDR2基因(編碼上述(7-1)之重鏈CDR2之基因)或該重鏈CDR2基因之簡併密碼子改型體、及含有包含序列編號135所表示之核苷酸序列之重鏈可變區之第295～315位之核苷酸殘基的重鏈CDR3基因(編碼上述(7-1)之重鏈CDR3之基因)或該重鏈CDR3基因之簡併密碼子改型體，與

含有包含序列編號136所表示之核苷酸序列之輕鏈可變區之第70～102位之核苷酸殘基的輕鏈CDR1基因(編碼上述(7-1)之輕鏈CDR1之基因)或該輕鏈CDR1基因之簡併密碼子改型體、含有包含序列編號136所表示

之核苷酸序列之輕鏈可變區之第148～168位之核苷酸殘基的輕鏈CDR2基因(編碼上述(7-1)之輕鏈CDR2之基因)或該輕鏈CDR2基因之簡併密碼子改型體、及含有包含序列編號136所表示之核苷酸序列之輕鏈可變區之第265～291位之核苷酸殘基的輕鏈CDR3基因(編碼上述(7-1)之輕鏈CDR3之基因)或該輕鏈CDR3基因之簡併密碼子改型體；或者

(8-1D)，其含有：含有包含序列編號139所表示之核苷酸序列之重鏈可變區之第91～105位之核苷酸殘基的重鏈CDR1基因(編碼上述(8-1)之重鏈CDR1之基因)或該重鏈CDR1基因之簡併密碼子改型體、含有包含序列編號139所表示之核苷酸序列之重鏈可變區之第148～198位之核苷酸殘基的重鏈CDR2基因(編碼上述(8-1)之重鏈CDR2之基因)或該重鏈CDR2基因之簡併密碼子改型體、及含有包含序列編號139所表示之核苷酸序列之重鏈可變區之第295～315位之核苷酸殘基的重鏈CDR3基因(編碼上述(8-1)之重鏈CDR3之基因)或該重鏈CDR3基因之簡併密碼子改型體，與

含有包含序列編號140所表示之核苷酸序列之輕鏈可變區之第70～102位之核苷酸殘基的輕鏈CDR1基因(編碼上述(8-1)之輕鏈CDR1之基因)或該輕鏈CDR1基因之簡併密碼子改型體、含有包含序列編號140所表示之核苷酸序列之輕鏈可變區之第148～168位之核苷酸殘基的輕鏈CDR2基因(編碼上述(8-1)之輕鏈CDR2之基因)或該輕鏈CDR2基因之簡併密碼子改型體、及含有包含序列編號140所表示之核苷酸序列之輕鏈可變區之第265～291位之核苷酸殘基的輕鏈CDR3基因(編碼上述(8-1)之輕鏈CDR3之基因)或該輕鏈CDR3基因之簡併密碼子改型體；或者

(9-1D)，其含有：含有包含序列編號143所表示之核苷酸序列之重鏈可變區之第91～105位之核苷酸殘基的重鏈CDR1基因(編碼上述(9-1)之重

鏈CDR1之基因)或該重鏈CDR1基因之簡併密碼子改型體、含有包含序列編號143所表示之核苷酸序列之重鏈可變區之第148～198位之核苷酸殘基的重鏈CDR2基因(編碼上述(9-1)之重鏈CDR2之基因)或該重鏈CDR2基因之簡併密碼子改型體、及含有包含序列編號143所表示之核苷酸序列之重鏈可變區之第298～330位之核苷酸殘基的重鏈CDR3基因(編碼上述(9-1)之重鏈CDR3之基因)或該重鏈CDR3基因之簡併密碼子改型體，與

含有包含序列編號144所表示之核苷酸序列之輕鏈可變區之第70～102位之核苷酸殘基的輕鏈CDR1基因(編碼上述(9-1)之輕鏈CDR1之基因)或該輕鏈CDR1基因之簡併密碼子改型體、含有包含序列編號144所表示之核苷酸序列之輕鏈可變區之第148～168位之核苷酸殘基的輕鏈CDR2基因(編碼上述(9-1)之輕鏈CDR2之基因)或該輕鏈CDR2基因之簡併密碼子改型體、及含有包含序列編號144所表示之核苷酸序列之輕鏈可變區之第265～291位之核苷酸殘基的輕鏈CDR3基因(編碼上述(9-1)之輕鏈CDR3之基因)或該輕鏈CDR3基因之簡併密碼子改型體；或者

(10-1D)，其含有：含有包含序列編號147所表示之核苷酸序列之重鏈可變區之第91～105位之核苷酸殘基的重鏈CDR1基因(編碼上述(10-1)之重鏈CDR1之基因)或該重鏈CDR1基因之簡併密碼子改型體、含有包含序列編號147所表示之核苷酸序列之重鏈可變區之第148～198位之核苷酸殘基的重鏈CDR2基因(編碼上述(10-1)之重鏈CDR2之基因)或該重鏈CDR2基因之簡併密碼子改型體、及含有包含序列編號147所表示之核苷酸序列之重鏈可變區之第295～327位之核苷酸殘基的重鏈CDR3基因(編碼上述(10-1)之重鏈CDR3之基因)或該重鏈CDR3基因之簡併密碼子改型體，與

含有包含序列編號148所表示之核苷酸序列之輕鏈可變區之第70～102位之核苷酸殘基的輕鏈CDR1基因(編碼上述(10-1)之輕鏈CDR1之基因)或該輕鏈CDR1基因之簡併密碼子改型體、含有包含序列編號148所表示之核苷酸序列之輕鏈可變區之第148～168位之核苷酸殘基的輕鏈CDR2基因(編碼上述(10-1)之輕鏈CDR2之基因)或該輕鏈CDR2基因之簡併密碼子改型體、及含有包含序列編號148所表示之核苷酸序列之輕鏈可變區之第265～291位之核苷酸殘基的輕鏈CDR3基因(編碼上述(10-1)之輕鏈CDR3之基因)或該輕鏈CDR3基因之簡併密碼子改型體；或者

(11-1D)，其含有：含有包含序列編號151所表示之核苷酸序列之重鏈可變區之第91～105位之核苷酸殘基的重鏈CDR1基因(編碼上述(11-1)之重鏈CDR1之基因)或該重鏈CDR1基因之簡併密碼子改型體、含有包含序列編號151所表示之核苷酸序列之重鏈可變區之第148～198位之核苷酸殘基的重鏈CDR2基因(編碼上述(11-1)之重鏈CDR2之基因)或該重鏈CDR2基因之簡併密碼子改型體、及含有包含序列編號151所表示之核苷酸序列之重鏈可變區之第295～324位之核苷酸殘基的重鏈CDR3基因(編碼上述(11-1)之重鏈CDR3之基因)或該重鏈CDR3基因之簡併密碼子改型體。

進而，作為本申請抗體基因，可列舉如下者：

(1-2D)，其含有：包含與序列編號111所表示之核苷酸序列具有至少80%以上之序列同一性之核苷酸序列的重鏈可變區基因(編碼包含與序列編號7所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的重鏈可變區之基因)、與包含與序列編號112所表示之核苷酸序列具有至少80%以上之序列同一性之核苷酸序列的輕鏈可變區基因(編碼包含與序列

編號8所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的輕鏈可變區之基因)；或者

(2-2D)，其含有：包含與序列編號115所表示之核苷酸序列具有至少80%以上之序列同一性之核苷酸序列的重鏈可變區基因(編碼包含與序列編號17所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的重鏈可變區之基因)、與包含與序列編號116所表示之核苷酸序列具有至少80%以上之序列同一性之核苷酸序列的輕鏈可變區基因(編碼包含與序列編號18所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的輕鏈可變區之基因)；或者

(3-2D)，其含有：包含與序列編號119所表示之核苷酸序列具有至少80%以上之序列同一性之核苷酸序列的重鏈可變區基因(編碼包含與序列編號27所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的重鏈可變區之基因)、與包含與序列編號120所表示之核苷酸序列具有至少80%以上之序列同一性之核苷酸序列的輕鏈可變區基因(編碼包含與序列編號28所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的輕鏈可變區之基因)；或者

(4-2D)，其含有：包含與序列編號123所表示之核苷酸序列具有至少80%以上之序列同一性之核苷酸序列的重鏈可變區基因(編碼包含與序列編號37所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的重鏈可變區之基因)、與包含與序列編號124所表示之核苷酸序列具有至少80%以上之序列同一性之核苷酸序列的輕鏈可變區基因(編碼包含與序列編號38所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的輕鏈可變區之基因)；或者

(5-2D)，其含有：包含與序列編號127所表示之核苷酸序列具有至少80%以上之序列同一性之核苷酸序列的重鏈可變區基因(編碼包含與序列編號47所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的重鏈可變區之基因)、與包含與序列編號128所表示之核苷酸序列具有至少80%以上之序列同一性之核苷酸序列的輕鏈可變區基因(編碼包含與序列編號48所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的輕鏈可變區之基因)；或者

(6-2D)，其含有：包含與序列編號131所表示之核苷酸序列具有至少80%以上之序列同一性之核苷酸序列的重鏈可變區基因(編碼包含與序列編號57所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的重鏈可變區之基因)、與包含與序列編號132所表示之核苷酸序列具有至少80%以上之序列同一性之核苷酸序列的輕鏈可變區基因(編碼包含與序列編號58所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的輕鏈可變區之基因)；或者

(7-2D)，其含有：包含與序列編號135所表示之核苷酸序列具有至少80%以上之序列同一性之核苷酸序列的重鏈可變區基因(編碼包含與序列編號67所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的重鏈可變區之基因)、與包含與序列編號136所表示之核苷酸序列具有至少80%以上之序列同一性之核苷酸序列的輕鏈可變區基因(編碼包含與序列編號68所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的輕鏈可變區之基因)；或者

(8-2D)，其含有：包含與序列編號139所表示之核苷酸序列具有至少80%以上之序列同一性之核苷酸序列的重鏈可變區基因(編碼包含與序列

編號77所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的重鏈可變區之基因)、與包含與序列編號140所表示之核苷酸序列具有至少80%以上之序列同一性之核苷酸序列的輕鏈可變區基因(編碼包含與序列編號78所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的輕鏈可變區之基因);或者

(9-2D), 其含有: 包含與序列編號143所表示之核苷酸序列具有至少80%以上之序列同一性之核苷酸序列的重鏈可變區基因(編碼包含與序列編號87所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的重鏈可變區之基因)、與包含與序列編號144所表示之核苷酸序列具有至少80%以上之序列同一性之核苷酸序列的輕鏈可變區基因(編碼包含與序列編號88所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的輕鏈可變區之基因);或者

(10-2D), 其含有: 包含與序列編號147所表示之核苷酸序列具有至少80%以上之序列同一性之核苷酸序列的重鏈可變區基因(編碼包含與序列編號97所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的重鏈可變區之基因)、與包含與序列編號148所表示之核苷酸序列具有至少80%以上之序列同一性之核苷酸序列的輕鏈可變區基因(編碼包含與序列編號98所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的輕鏈可變區之基因);或者

(11-2D), 其含有: 包含與序列編號151所表示之核苷酸序列具有至少80%以上之序列同一性之核苷酸序列的重鏈可變區基因(編碼包含與序列編號107所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的重鏈可變區之基因)、與包含與序列編號152所表示之核苷酸序列具有

至少80%以上之序列同一性之核苷酸序列的輕鏈可變區基因(編碼包含與序列編號108所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的輕鏈可變區之基因)。

尤其作為本申請抗體基因，具體可列舉如下者：

(1-4D)含有包含與序列編號113所表示之核苷酸序列具有至少80%以上之序列同一性之核苷酸序列的重鏈基因(編碼包含與序列編號9所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的重鏈之基因)、與包含與序列編號114所表示之核苷酸序列具有至少80%以上之序列同一性之核苷酸序列的輕鏈基因(編碼包含與序列編號10所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的輕鏈之基因)；或者

(2-4D)含有包含與序列編號117所表示之核苷酸序列具有至少80%以上之序列同一性之核苷酸序列的重鏈基因(編碼包含與序列編號19所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的重鏈之基因)、與包含與序列編號118所表示之核苷酸序列具有至少80%以上之序列同一性之核苷酸序列的輕鏈基因(編碼包含與序列編號20所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的輕鏈之基因)；或者

(3-4D)含有包含與序列編號121所表示之核苷酸序列具有至少80%以上之序列同一性之核苷酸序列的重鏈基因(編碼包含與序列編號29所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的重鏈之基因)、與包含與序列編號122所表示之核苷酸序列具有至少80%以上之序列同一性之核苷酸序列的輕鏈基因(編碼包含與序列編號30所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的輕鏈之基因)；或者

(4-4D)含有包含與序列編號125所表示之核苷酸序列具有至少80%以

上之序列同一性之核苷酸序列的重鏈基因(編碼包含與序列編號39所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的重鏈之基因)、與包含與序列編號126所表示之核苷酸序列具有至少80%以上之序列同一性之核苷酸序列的輕鏈基因(編碼包含與序列編號40所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的輕鏈之基因);或者

(5-4D)含有包含與序列編號129所表示之核苷酸序列具有至少80%以上之序列同一性之核苷酸序列的重鏈基因(編碼包含與序列編號49所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的重鏈之基因)、與包含與序列編號130所表示之核苷酸序列具有至少80%以上之序列同一性之核苷酸序列的輕鏈基因(編碼包含與序列編號50所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的輕鏈之基因);或者

(6-4D)含有包含與序列編號133所表示之核苷酸序列具有至少80%以上之序列同一性之核苷酸序列的重鏈基因(編碼包含與序列編號59所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的重鏈之基因)、與包含與序列編號134所表示之核苷酸序列具有至少80%以上之序列同一性之核苷酸序列的輕鏈基因(編碼包含與序列編號60所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的輕鏈之基因);或者

(7-4D)含有包含與序列編號137所表示之核苷酸序列具有至少80%以上之序列同一性之核苷酸序列的重鏈基因(編碼包含與序列編號69所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的重鏈之基因)、與包含與序列編號138所表示之核苷酸序列具有至少80%以上之序列同一性之核苷酸序列的輕鏈基因(編碼包含與序列編號70所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的輕鏈之基因);或者

(8-4D)含有包含與序列編號141所表示之核苷酸序列具有至少80%以上之序列同一性之核苷酸序列的重鏈基因(編碼包含與序列編號79所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的重鏈之基因)、與包含與序列編號142所表示之核苷酸序列具有至少80%以上之序列同一性之核苷酸序列的輕鏈基因(編碼包含與序列編號80所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的輕鏈之基因);或者

(9-4D)含有包含與序列編號145所表示之核苷酸序列具有至少80%以上之序列同一性之核苷酸序列的重鏈基因(編碼包含與序列編號89所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的重鏈之基因)、與包含與序列編號146所表示之核苷酸序列具有至少80%以上之序列同一性之核苷酸序列的輕鏈基因(編碼包含與序列編號90所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的輕鏈之基因);或者

(10-4D)含有包含與序列編號149所表示之核苷酸序列具有至少80%以上之序列同一性之核苷酸序列的重鏈基因(編碼包含與序列編號99所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的重鏈之基因)、與包含與序列編號150所表示之核苷酸序列具有至少80%以上之序列同一性之核苷酸序列的輕鏈基因(編碼包含與序列編號100所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的輕鏈之基因);或者

(11-4D)含有包含與序列編號153所表示之核苷酸序列具有至少80%以上之序列同一性之核苷酸序列的重鏈基因(編碼包含與序列編號109所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的重鏈之基因)、與包含與序列編號154所表示之核苷酸序列具有至少80%以上之序列同一性之核苷酸序列的輕鏈基因(編碼包含與序列編號110所示之胺基酸序

列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的輕鏈之基因)。

作為本申請CAR基因，只要為編碼本申請CAR之基因(核苷酸)，則無特別限制，例如可具體地列舉如下者：

(1-3D)，其含有編碼上述(1-3)之單鏈抗體之基因、或該基因之簡併密碼子改型體；或者

(2-3D)，其含有編碼上述(2-3)之單鏈抗體之基因、或該基因之簡併密碼子改型體；或者

(3-3D)，其含有編碼上述(3-3)之單鏈抗體之基因、或該基因之簡併密碼子改型體；或者

(4-3D)，其含有編碼上述(4-3)之單鏈抗體之基因、或該基因之簡併密碼子改型體；或者

(5-3D)，其含有編碼上述(5-3)之單鏈抗體之基因、或該基因之簡併密碼子改型體；或者

(6-3D)，其含有編碼上述(6-3)之單鏈抗體之基因、或該基因之簡併密碼子改型體；或者

(7-3D)，其含有編碼上述(7-3)之單鏈抗體之基因、或該基因之簡併密碼子改型體；或者

(8-3D)，其含有編碼上述(8-3)之單鏈抗體之基因、或該基因之簡併密碼子改型體；或者

(9-3D)，其含有編碼上述(9-3)之單鏈抗體之基因、或該基因之簡併密碼子改型體；或者

(10-3D)，其含有編碼上述(10-3)之單鏈抗體之基因、或該基因之簡併密碼子改型體；或者

(11-3D)，其含有編碼上述(11-3)之單鏈抗體之基因、或該基因之簡併密碼子改型體；或者

(1-3'-1D)，其含有編碼上述(1-3'-1)之單鏈抗體之基因、或該基因之簡併密碼子改型體；或者

(1-3'-2D)，其含有編碼上述(1-3'-2)之單鏈抗體之基因、或該基因之簡併密碼子改型體；或者

(1-3'-3D)，其含有編碼上述(1-3'-3)之單鏈抗體之基因、或該基因之簡併密碼子改型體；或者

(2-3'-1D)，其含有編碼上述(2-3'-1)之單鏈抗體之基因、或該基因之簡併密碼子改型體；或者

(2-3'-2D)，其含有編碼上述(2-3'-2)之單鏈抗體之基因、或該基因之簡併密碼子改型體；或者

(2-3'-3D)，其含有編碼上述(2-3'-3)之單鏈抗體之基因、或該基因之簡併密碼子改型體；或者

(2-3'-4D)，其含有編碼上述(2-3'-4)之單鏈抗體之基因、或該基因之簡併密碼子改型體。

於本說明書中，所謂「至少80%以上之同一性」意指同一性為80%以上，意指較佳為85%以上、更佳為88%以上、進而較佳為90%以上、進而更佳為93%以上、尤佳為95%以上、更尤佳為98%以上、最佳為100%之同一性。

於本說明書中，用語「同一性」意指多肽或聚核苷酸序列近似性之程度(其取決於查詢(query)序列與其他序列、較佳為同一型序列(核酸或蛋白質序列)之匹配)。作為計算及確定「同一性」之較佳之電腦程式法，可

列舉：GCG BLAST(Basic Local Alignment Search Tool，鹼基局部對準檢索工具)(Altschul et al., J. Mol. Biol. 1990, 215 : 403-410 ; Altschul et al., Nucleic Acids Res. 1997, 25 : 3389-3402 ; Devereux et al., Nucleic Acid Res. 1984, 12 : 387) 、 及 BLASTN 2.0(Gish W., <http://blast.wustl.edu>, 1996-2002) 、 及 FASTA(Pearson 及 Lipman, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1988, 85 : 2444-2448) 、 及確定並比對最長重複之一對連續體(Contig)之 GCG GelMerge(Wibur 及 Lipman, SIAM J. Appl. Math. 1984, 44 : 557-567 ; Needleman 及 Wunsch, J. Mol. Biol. 1970, 48 : 443-453) , 但並不限定於該等。

於本說明書中，所謂「與序列編號X所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列」，換言之，為「於序列編號X所示之胺基酸序列中有0、1或數個胺基酸殘基經缺失、置換、插入、及/或附加之胺基酸序列」，且具有與序列編號X所表示之胺基酸同等之功能。此處，所謂「1或數個胺基酸殘基經缺失、置換、插入、及/或附加的胺基酸序列」意指例如1~30個之範圍內、較佳為1~20個之範圍內、更佳為1~15個之範圍內、進而較佳為1~10個之範圍內、進而較佳為1~5個之範圍內、進而較佳為1~3個之範圍內、進而較佳為1~2個之範圍內之數量之胺基酸殘基經缺失、置換、插入、及/或附加的胺基酸序列。該等胺基酸殘基之變異處理可藉由化學合成、基因工程方法、突變誘發等從業者已知之任意方法進行。

作為本申請載體中之啟動子，只要為引發位於啟動子之下游之本申請抗體基因所編碼之mRNA(Messenger Ribonucleic Acid，信使核糖核酸)的轉錄的區域即可，啟動子通常包含轉錄起始位點(TSS)。

本申請載體中之啟動子或載體之種類可根據所要導入之宿主細胞(或宿主生物)之種類而適當選擇。

作為宿主細胞，只要為供本申請抗體基因轉錄而本申請抗體表現者、或供本申請CAR基因之mRNA轉錄而本申請CAR表現者即可，於導入「包含本申請抗體基因之載體」作為本申請載體之情形時，宿主細胞可使用以下之酵母、哺乳動物細胞、昆蟲細胞、或植物細胞，於導入「包含本申請CAR基因之載體」作為本申請載體情形時，宿主細胞可使用上述免疫活性細胞。

於使用酵母(例如釀酒酵母(*Saccharomyces Cerevisiae*)、粟酒裂殖酵母(*Schizosaccharomyces Pombe*)等)作為宿主細胞之情形時，作為本申請載體，例如可列舉：YEP13(ATCC37115)、YEp24(ATCC37051)、YCp50(ATCC37419)等載體或源自該載體者，作為啟動子，例如可列舉：己糖激酶(hexose kinase)等糖酵解系之基因之啟動子、PHO5啟動子、PGK啟動子、GAP啟動子、ADH啟動子、gal1啟動子、gal10啟動子、熱休克蛋白質啟動子、MF α 1啟動子、CUP1啟動子等。

又，於使用哺乳動物細胞(例如源自人之Namalwa細胞、源自猴之COS細胞、源自中國倉鼠卵巢之CHO細胞、源自人或小鼠等之T細胞等)作為宿主細胞之情形時，且於本申請載體為包含抗體基因之載體時，作為本申請載體，例如可列舉：pcDNAI、pcDM8(Funakoshi公司製造)、pAGE107(日本專利特開平3-22979號公報；Cytotechnology, 3, 133, (1990))、pAS3-3(日本專利特開平2-227075號公報)、pCDM8(Nature, 329, 840, (1987))、pcDNA I/Amp(Invitrogen公司製造)、pREP4(Invitrogen公司製造)、pAGE103(J. Biochemistry, 101,

1307(1987))、pAGE210等載體或源自該載體者。另一方面，於使用哺乳動物細胞(例如源自人之上述免疫活性細胞等)作為宿主細胞之情形時，且於本申請載體為包含CAR基因之載體時，作為本申請載體，例如可列舉：pMSGV載體(Tamada k et al., Clin Cancer Res 18 : 6436-6445(2002))或pMSCV載體(Takara Bio公司製造)等反轉錄病毒載體或源自該載體者。

作為本申請載體中之啟動子，例如可列舉：巨細胞病毒(CMV)之IE(immediate early，即刻早期)基因之啟動子、SV40之初始啟動子、反轉錄病毒之啟動子、金屬硫蛋白啟動子、熱休克啟動子、SR α 啟動子、NFAT啟動子、HIF啟動子等。

又，於使用昆蟲細胞(例如作為草地黏蟲(*Spodoptera frugiperda*)之卵巢細胞之Sf9細胞、Sf21細胞、作為粉紋夜蛾(*Trichoplusia ni*)之卵巢細胞之High5細胞等)作為宿主細胞之情形時，作為本申請載體，例如重組桿狀病毒製作法中所使用之轉移載體，具體而言，可列舉：pVL1392、pVL1393、pBlueBacIII(均由Invitrogen公司製造)等載體或源自該載體者，作為啟動子，例如可列舉：多角體蛋白啟動子、p10啟動子等。

又，於使用植物細胞(例如煙草、馬鈴薯、蕃茄、胡蘿蔔、大豆、油菜、紫苜蓿、稻、小麥、大麥等)作為宿主細胞之情形時，作為表現載體，例如可列舉：Ti質粒、煙草嵌紋病毒載體等載體或源自該載體者，作為啟動子，例如可列舉：椰菜嵌紋病毒(CaMV)之35S啟動子、稻肌動蛋白1啟動子等。

作為本申請載體，較佳為進而包含增強區或核糖體結合區(RBS，ribosome binding site)之鹼基序列者，以進一步提高基因表現效率，或較

佳為進而包含與宿主細胞之種類對應之耐藥性基因(例如耐壯觀黴素性基因、耐氯黴素性基因、耐四環素性基因、耐卡那黴素性基因、耐安比西林性基因、耐嘌呤黴素性基因、耐潮黴素性基因、耐殺稻瘟菌素性基因、耐遺傳黴素性基因等)者，以便進行本申請宿主細胞之篩選。增強區通常配置於啟動子之上游，**RBS**通常配置於啟動子與本申請基因之間。組入至本申請載體中之本申請抗體基因之核苷酸序列可根據供其進行表現之宿主細胞而優化密碼子序列。本申請載體可採用基因重組技術並藉由公知方法而製作。

本申請宿主細胞可藉由利用與宿主細胞之種類對應之方法，將本申請載體導入(轉染)至宿主細胞而獲得。

於使用上述酵母作為宿主細胞之情形時，作為本申請載體向酵母之導入方法，只要為對酵母導入DNA之方法即可，例如可列舉：電穿孔法(Methods. Enzymol., 194, 182(1990))、球形質體(spheroplast)法(Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A, 84, 1929(1978))、乙酸鋰法(J. Bacteriology, 153, 163(1983))等方法。

又，於使用上述哺乳動物細胞作為宿主細胞之情形時，作為本申請載體向哺乳動物細胞之導入方法，只要為對哺乳動物細胞導入DNA之方法即可，例如可列舉如上所述之電穿孔法(Cytotechnology, 3, 133(1990))、磷酸鈣法(日本專利特開平2-227075號公報)、脂轉染法(Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 84, 7413(1987))、病毒感染法等方法。作為該病毒感染法，如上所述，可列舉如下方法：將CAR表現載體(國際公開2016/056228號說明書)與包裝質粒轉染至GP2-293細胞(Takara Bio公司製造)、Plat-GP細胞(Cosmo Bio公司製造)、PG13細胞(ATCC CRL-

10686)、PA317細胞(ATCC CRL-9078)等包裝細胞而製作重組病毒，再使該重組病毒感染T細胞。

又，於使用上述昆蟲細胞作為宿主細胞之情形時，作為本申請載體向昆蟲細胞之導入方法，例如可列舉如下方法：依據「*Current Protocols in Molecular Biology*」、「*Baculovirus Expression Vectors, A Laboratory Manual*, W.H.Freeman and Company, New York(1992)」，「*Bio/Technology*, 6, 47(1988)」等所記載之方法，將本申請載體(轉移載體)與源自桿狀病毒之基因組DNA共轉染至上述昆蟲細胞而製作重組桿狀病毒。作為該共轉染之方法，例如可列舉：磷酸鈣法(日本專利特開平2-227075號公報)、脂轉染法(*Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 84, 7413(1987))等方法。

又，於使用上述植物細胞作為宿主細胞之情形時，作為本申請載體向植物細胞之導入方法，例如可列舉：使用土壤桿菌(*Agrobacterium*)之方法(日本專利特開昭59-140885號公報、日本專利特開昭60-70080號公報)、電穿孔法(日本專利特開昭60-251887號公報)、使用粒子槍(基因槍)之方法(日本專利第2606856號公報、日本專利第2517813號公報)等方法。

本申請抗體可藉由將利用上述方法所獲得之本申請宿主細胞於與宿主細胞對應之培養液中進行培養而獲得。

又，亦可採用基因轉殖動物製作技術而製作組入有本申請抗體基因(本申請載體)之小鼠、牛、山羊、綿羊、雞、豬等基因轉殖動物，並由該基因轉殖動物之血液、乳汁中等而大量生產源自本申請抗體基因之抗體。

進而，可對非人動物(例如小鼠、大鼠)免疫含有包含序列編號155所

示之胺基酸序列之人源GPC3多肽的物質(GPC3多肽抗原)，藉由噬菌體呈現法製作scFv基因之噬菌體基因庫，並藉由使用該GPC3多肽抗原及/或表現該GPC3多肽抗原之細胞株(較佳為不表現內源性GPC3之細胞株)、較佳為進而使用作為競爭者之包含序列編號159所示之胺基酸序列之GPC3之C末端側多肽的生物淘篩法，而獲得本申請scFv。又，亦可採用細胞融合技術，由經上述抗原免疫之非人動物而製備產生抗體之融合瘤，藉由使用固相化有上述抗原之培養盤的ELISA(Enzyme-Linked Immunosorbent Assay，酶聯免疫吸附反應)法進行篩選，由此獲得包含本申請抗體之培養上清液。本申請抗體可採用公知之抗體純化技術自該培養上清液進行分離、純化。

作為本申請檢測方法，只要為具備使用本申請抗體而檢測試樣(例如血液、組織、尿液等)中之局部存在於細胞膜(錨定於細胞膜)上之GPC3之步驟的方法即可，作為具體之檢測方法，可列舉：使用本申請抗體之免疫螢光染色法、西方墨點法、ELISA等。

本申請檢測用套組係限定於「用以檢測GPC3」用途之包含本申請抗體或其標記物之套組，該套組包含此類套組通常使用之成分，例如載體、pH值緩衝劑、穩定劑，另外通常包含操作說明書、GPC3檢測說明書等隨附文書。

於本申請檢測方法或本申請檢測用套組中，檢測對象之GPC3之生物種亦可為小鼠、大鼠等非人動物，但通常為人類。

作為上述本申請抗體之標記物中之標記物質，例如可列舉：過氧化酶(例如辣根過氧化酶[HRP，horseradish peroxidase])、鹼性磷酸酶、 β -D-半乳糖苷酶、葡萄糖氧化酶、葡萄糖-6-磷酸鹽脫氫酶、醇脫氫酶、蘋

果酸脫氫酶、青黴素酶、觸酶、脫輔葡萄糖氧化酶(apoglucose oxidase)、脲酶、螢光素酶或乙醯膽鹼酯酶等酶，異硫氰酸螢光素、藻膽蛋白、稀土金屬螯合物、丹磺醯氯或異硫氰酸四甲基羅丹明等螢光物質，綠色螢光蛋白質(GFP，Green Fluorescence Protein)、青色螢光蛋白質(CFP，Cyan Fluorescence Protein)、藍色螢光蛋白質(BFP，Blue Fluorescence Protein)、黃色螢光蛋白質(YFP，Yellow Fluorescence Protein)、紅色螢光蛋白質(RFP，Red Fluorescence Protein)、螢光素酶(luciferase)等螢光蛋白質， ^3H 、 ^{14}C 、 ^{125}I 或 ^{131}I 等放射性同位素，生物素、抗生物素蛋白、或化學發光物質。

關於本說明書中引用之學術文獻、專利、專利申請等參考文獻，將其全部內容作為參考與各自具體所記載者相同程度地援用至本說明書中。又，本申請案係主張基於日本專利申請2017-001732號(2017年1月10日提出申請)之優先權，將其全部內容作為參照而併入本說明書中。

以下，藉由實施例更具體地說明本發明，但本發明之技術範圍並不限定於該等例示。

實施例1

1.識別人GPC3之N末端側多肽之新穎抗GPC3抗體之製備

[概要]

作為用以製備抗人GPC3抗體之免疫動物，使用SKG/Jcl小鼠，作為進行免疫之抗原，使用全長人GPC3蛋白質。已知SKG/Jcl小鼠為患有自發性類風濕性關節炎之自體免疫疾患模型小鼠，因年齡增長或飼育環境而亦對自體成分作出抗體產生應答。另一方面，人GPC3與小鼠GPC3之間的同源性較高，通常對正常小鼠進行免疫亦不易引起抗體之產生，因此使用

SKG/Jcl小鼠作為免疫動物。利用源自對GPC3免疫之小鼠之B細胞的cDNA而製作scFv噬菌體基因庫，應用噬菌體呈現法而單離抗人GPC3抗體。

經免疫之小鼠之抗血清中包含多種抗體，需要排除產生對GPC3之特異性較低之抗體、或識別GPC3之C末端側多肽之抗體的小鼠，而選擇產生對GPC3之N末端側多肽具有特異性之抗體的小鼠。因此採用ELISA與FCM，而選擇顯示出產生與GPC3之N末端側多肽特異性地結合之抗體的小鼠個體。具體而言，藉由反轉錄反應，利用源自免疫小鼠之B細胞之全RNA而合成cDNA，將抗體基因進行擴增而製作抗體基因基因庫。由抗體基因基因庫構建scFv噬菌體基因庫，使之感染大腸菌而表現scFv，對該表現scFv者進行使用重組GPC3、GPC3表現細胞株、及GPC3之C末端側多肽的生物淘篩，藉此將表現目標scFv、即針對GPC3之N末端側多肽之抗體的噬菌體加以濃縮。進而，針對所獲得之scFv，為了解析對細胞中之GPC3、即經由GPI(Glycosylphosphatidylinositol，糖基化磷脂醯肌醇)錨蛋白而局部存在(結合)於細胞膜之GPC3(膜型GPC3)的結合特異性，採用基於細胞之ELISA(cell based-ELISA)、FCM進行驗證。又，對具有結合特異性之純系之重鏈可變區及輕鏈可變區之核苷酸序列進行測序，基於該序列，確定源自免疫小鼠之B細胞所產生之抗GPC3抗體之核苷酸序列。最後，採用於細胞表面表現GPC3之N末端側多肽片段及C末端側多肽片段的哺乳動物呈現(mammalian display)法，而確認scFv之表位為GPC3之N末端側多肽片段。以下揭示詳細之方法及結果。

1-1 材料與方法

[細胞培養]

作為人GPC3表現細胞，使用JHH7細胞株、HepG2細胞株、及強制表現有人GPC3全長之SK-Hep-1細胞株(以下有時稱為「GPC3表現細胞株」)，進行抗GPC3抗體之生物淘篩及篩選。JHH7細胞株為源自肝細胞癌之GPC3表現細胞株，於該細胞中恆常表現經由GPI(Glycosylphosphatidylinositol，糖基化磷脂醯肌醇)錨蛋白而結合於細胞膜上之GPC3(膜型GPC3)。另一方面，HepG2細胞株與JHH7細胞株同為源自肝細胞癌之GPC3表現細胞株，但於該細胞株中，相較於膜型GPC3，不結合於細胞膜上之分泌型GPC3之表現更佔優勢。又，Sk-Hep-1細胞株源自不表現GPC3之肝細胞癌之細胞株。因此，可藉由強制表現而製作僅表現膜型GPC3全長、或表現缺失一部分外顯子之部分長度之膜型GPC3的細胞株。

4種細胞株(JHH7細胞株、HepG2細胞株、GPC3表現細胞株、及源自人類胎兒腎臟上皮之293T細胞株)之培養係於包含10%FBS(fetal calf serum，胎牛血清)(Gibco公司製造)及1%青黴素-鏈黴素(Gibco公司製造)之DMEM(Dulbecco's modification of Eagle's medium Dulbecco，杜貝可改良伊格爾培養基)培養液(Sigma-Aldrich公司製造)(以下簡稱為「DMEM培養液」)中，於37℃、5%CO₂條件下進行。又，CHO-K1細胞株之培養係於包含10%FBS(Gibco公司製造)之Ham's F12培養液(Sigma-Aldrich公司製造)中，於37℃、5%CO₂條件下進行。

[免疫抗原]

利用PBS將於C末端附加6×His(組胺酸)標籤之重組GPC3(R & D systems公司製造)調整為0.1 mg/mL，與人工佐劑TiterMax Gold(TiterMax公司製造)或CFA(Freund's Adjuvant Complete，弗氏完全

佐劑)(F5881，Sigma-Aldrich公司製造)進行等量混合而製作乳液，將其用作初次之免疫抗原。第2次以後之免疫抗原係使用利用PBS於10～100 $\mu\text{g/mL}$ 之範圍內對重組GPC3進行濃度調整而獲得者。

[GPC3表現細胞株之製作]

將編碼包含序列編號157所示之胺基酸序列之全長人GPC3的基因(包含序列編號160所表示之核苷酸序列之全長人GPC3基因)插入至pcDNA3.1載體(ThermoFisher Scientific公司製造)中，而製作GPC3表現載體。藉由常規方法將GPC3表現載體轉染至SK-Hep-1細胞株後，於包含G418(Roche diagnostics公司製造)之DMEM培養液中進行培養，藉此建立穩定地表現GPC3全長之SK-Hep-1細胞株(GPC3表現細胞株)。

[小鼠之免疫]

以SKG/jcl小鼠(CLEA Japan，8週齡雌鼠，SPF)作為免疫動物，每週於足墊(footpad)免疫重組GPC3一次，合計進行4次免疫。於免疫開始後第5週進行採血，依據常規方法製備血清，作為抗體效價之確認用檢體。

[採用ELISA之抗血清之血清抗體效價]

為了確認經免疫之小鼠體內之抗GPC3抗體產生應答，採用抗原固定化ELISA而測定血清抗體效價。將0.5或2 $\mu\text{g/mL}$ 之重組GPC3以50 $\mu\text{L/well}$ 添加至96孔培養盤(Nunc公司製造)中，於室溫下培養1小時、或於4℃下培養12小時。其後，以200 $\mu\text{L/well}$ 添加2%Block Ace(DS Pharma公司製造)進行阻斷處理。利用0.1%Block Ace/PBS溶液對源自GPC3免疫小鼠之血清進行100倍～16500倍之間的階段稀釋，以50 $\mu\text{L/well}$ 添加各稀釋血清樣本，於室溫下培養2小時，進行抗原抗體反應處理。使用含

Tween20之PBS(PBST)溶液清洗各孔後，添加含2 $\mu\text{g/mL}$ 過氧化酶之山羊抗小鼠IgG(Jackson ImmunoResearch laboratories公司製造)，於室溫下培養2小時，進行2次抗體反應處理。使用PBST溶液清洗各孔5次後，去除水分後，以50 $\mu\text{L/well}$ 添加TMB受質(Thermo Fisher Scientific公司製造)，進行顯色反應。15分鐘後，以50 $\mu\text{L/well}$ 添加0.18M硫酸而使顯色反應停止後，利用讀板儀(Bio-Rad公司製造)測定450 nm與540 nm之吸光度。使用自450 nm之測定值中減去540 nm之測定值所得之修正值進行定量。

[採用FCM之抗血清中之抗體之特異性]

對於經免疫之小鼠，為了進而確認針對膜型GPC3之抗血清之特異結合性，將經100倍稀釋之小鼠血清與GPC3表現細胞株 5×10^5 個細胞進行混合，於冰上培養30分鐘。添加FACS緩衝液(1%BSA/PBS溶液)進行離心處理，去除上清液後，以1 $\mu\text{g/mL}$ 添加作為2次抗體山羊抗小鼠IgG(H+L)Alexa Fluor488(ThermoFisher Scientific公司製造)100 μL ，於冰上培養30分鐘，進行2次抗體反應處理。Alexa Fluor488之檢測及螢光水準之測定係使用流式細胞儀(FACSCanto)(BD Biosciences公司製造)進行。

[scFv噬菌體基因庫之製作]

藉由上述[流式細胞儀]項中所記載之方法，針對顯示出產生與膜型GPC3結合之抗體的小鼠，依據常規方法萃取源自B細胞之全RNA，依據常規方法進行以全RNA作為模板之RT-PCR，而製備cDNA。藉由PCR將抗體重鏈及輕鏈之可變區基因進行擴增，利用柔性連接子將該等連接而形成scFv，將編碼該scFv與纖維狀噬菌體M13之衣殼蛋白g3p(cp3)之融合蛋

白的核苷酸序列插入至pTZ19R噬菌體質體(phagemid)載體之多純系位點，而製作scFv表現載體。scFv基因庫尺寸係藉由大腸菌DH12S株(Invitrogen公司製造)之轉形效率而算出。使經轉形之DH12S株感染作為輔助噬菌體之M13KO7(Invitrogen公司製造)，而製作表現scFv之噬菌體基因庫。

[噬菌體scFv之生物淘篩與純系化]

將經由6xHis標籤而固定於Dynabeads His-Tag Isolation & Pulldown磁珠(VERITAS公司製造)上之重組GPC3、與GPC3表現細胞株加以組合，以該組合而成者作為誘餌之噬菌體scFv之生物淘篩係依據文獻「J Mol Biol. 1991 Dec 5; 222(3): 581-97.」、「J Med Virol. 2007 Jun; 79(6): 852-62.」、「Proc Natl Acad Sci U S A. 2008 May 20; 105(20): 7287-92.」、「JOURNAL OF VIROLOGY, Apr. 2004, p. 3325-3332 Vol. 78, No. 7」等中所記載之方法而進行。於包含5種系列(A~E系列)之生物淘篩(參照圖1)之各次(步驟)中，採集多株之噬菌體抗體之一部分作為樣本，為了確認scFv之結合特異性，依據上述[採用ELISA之抗血清之血清抗體效價]項中所記載之方法(使用包含噬菌體之大腸菌之培養上清液代替血清之方法)進行抗原固定化ELISA，並依據下述[藉由基於細胞之ELISA進行之scFv之篩選]項中記載之方法進行基於細胞之ELISA。再者，於該生物淘篩之各步驟中，藉由預先使作為現有抗GPC3抗體之GC33(中外製藥公司製造)與GC199(中外製藥公司製造)結合於誘餌，設法避免選擇結合於與現有抗體所識別之GPC3之C末端表位相同之部分的scFv噬菌體。即，藉由該競爭法，能夠選擇性地淘篩出識別與現有抗GPC3抗體不同之GPC3表位的新穎抗體。將藉由生物淘篩而進行濃縮之噬菌體轉形(transform)至大

腸菌DH12S，接種至LB瓊脂糖瓊脂培養基中，並分離單菌落。進而，於小規模LB液體培養基中培養大腸菌後，萃取及純化質粒。對經純化之質粒進行DNA測序，確定scFv之重鏈及輕鏈之可變區之核苷酸序列。

[藉由FCM進行之scFv之篩選]

對GPC3表現細胞株(每件樣本中有 5×10^5 個)添加100 μL 之分泌scFv噬菌體之培養上清液，加以混合後，於冰上培養30分鐘。添加FACS緩衝液(1%BSA/PBS溶液)進行離心清洗後，以1 $\mu\text{g/mL}$ 添加作為2次抗體抗小鼠抗體-alexa488(Thermo Fisher Scientific公司製造)，於冰上培養30分鐘。其後，利用流式細胞儀(FACSCanto，BD公司製造)測定細胞之螢光染色。

[藉由基於細胞之ELISA所進行之scFv之篩選]

將每孔黏著有 2×10^5 個GPC3表現細胞之96孔培養盤中之DMEM培養液去除後，為了防止scFv與細胞或培養盤之非特異性結合，而添加2%BSA-PBS溶液，於冰上培養30分鐘。其次，添加100 μL 之分泌有scFv噬菌體之大腸菌之培養上清液，於冰上培養45分鐘後，向每孔以5 $\mu\text{g/mL}$ 添加針對融合於scFv之C末端側之cp3的兔抗cp3抗體(MBL公司製造)100 μL ，進而於冰上培養45分鐘。向每孔添加經5000倍稀釋之HRP標記抗兔IgG抗體(MBL公司製造)100 μL 作為抗cp3抗體檢測用之3次抗體，於冰上培養45分鐘後，添加鄰苯二胺(OPD)及過氧化氫作為HRP之受質而進行顯色。基於自492 nm下之吸光度減去作為背景之620 nm下之吸光度所得之數值而進行定量。再者，使用已經轉變為IgG型抗體之抗體而非scFv來實施基於細胞之ELISA時，於上述條件中，代替抗cp3抗體及HRP標記抗兔IgG抗體，使用經2000倍稀釋之HRP標記抗小鼠IgG抗體(MBL公司製造)

作為該IgG型抗體之檢測用之2次抗體。

[scFv之可變區基因序列之確定]

與膜型GPC3結合之噬菌體scFv之可變區基因序列係分別使用作為通用引子之T7引子(包含序列編號176所表示之核苷酸序列之引子)及cp3R引子(包含序列編號177所表示之核苷酸序列之引子)作為重鏈可變區(V_H)解碼用正向引子及輕鏈可變區(V_L)解碼用反向引子，利用測序儀(CEQ2000XL，Beckman Coulter公司製造)進行解碼。

[抗體表位定位所使用之細胞株之製作]

為了鑑定所選殖之scFv之表位，而應用哺乳動物呈現法。將編碼包含人GPC3之外顯子1~7之GPC3N末端片段(包含序列編號155所示之胺基酸序列之多肽)的基因、與編碼包含人GPC3之外顯子8~9之GPC3C末端片段(包含序列編號156所示之胺基酸序列之多肽)的基因藉由PCR進行擴增，並插入至pDisplay表現載體(Thermo Fisher Scientific公司製造)之多純系位點(MSC)。再者，pDisplay表現載體係使目標蛋白質之C末端與血小板衍生生長因子受體(PDGFR，platelet-derived growth factor receptor)之膜貫通區進行融合而能夠呈現於任意哺乳動物細胞之細胞表面的表現載體。又，pDisplay表現載體係以對目標蛋白質之N末端附加HA標籤且對上述PDGFR之C末端附加myc標籤之方式構成。將表現上述GPC3N末端片段及GPC3C末端片段之pDisplay表現載體基因導入至SK-Hep-1細胞株或293T細胞株，將於細胞表面表現GPC3N末端片段或GPC3C末端片段之細胞株(GPC3N末端片段表現細胞株、及GPC3C末端片段表現細胞株)單離，用於scFv之表位定位。

[藉由FCM所進行之抗體表位定位]

將GPC3N末端片段表現細胞株、GPC3C末端片段表現細胞株、及GPC3表現細胞株(每件樣本中各有 5×10^5 個)、與分泌scFv噬菌體之培養上清液100 μ L加以混合，於冰上培養30分鐘。添加FACS緩衝液(1%BSA/PBS溶液)進行離心清洗後，以1 μ g/mL添加作為2次抗體抗小鼠抗體-alexa488(Thermo Fisher Scientific公司製造)，於冰上培養30分鐘。其後，利用流式細胞儀(FACSCanto，BD公司製造)測定細胞之螢光染色。

[重組IgG表現載體之構建]

為了將scFv轉變為IgG，而使用Mammalian PowerExpress system(Toyobo公司製造)之表現載體。將編碼scFv之重鏈可變區與源自小鼠IgG2a重鏈之恆定區之融合蛋白的核苷酸序列插入至pEH1.1載體之MSC(pEH1.1-H)。又，將編碼scFv之輕鏈可變區與源自小鼠IgG2a輕鏈之恆定區之融合蛋白的核苷酸序列插入至pELX2.2載體之MSC(pEH2.2-L)。其次，利用限制酶(BglIII及SalI)從pEH2.2-L中切出自EF1 α 啟動子起至輕鏈基因為止之聚核苷酸片段，接合於經限制酶(BglIII及SalI)處理過之pEH1.1-H，而構建共表現抗體重鏈及輕鏈之載體。

[重組IgG之表現]

將藉由上述[重組IgG表現載體之構建]中所記載之方法所製作之抗體重鏈及輕鏈之共表現載體32.6 μ g於1.6 mL之opti-MEM(Gibco公司製造)中進行稀釋，且將Transficient轉染試劑(Transfection Reagent)(MBL公司製造)65 μ L於1.6 mL之opti-MEM中進行稀釋，將所得兩者加以混合，於室溫下培養10分鐘。其後，與懸浮於10 mL之DMEM培養液中之CHO-K1細胞(1×10^7 個)加以混合，進行培養。4小時後添加無血清培養基(Free

Style CHO表現培養基(expression CHO media)[Gibco公司製造]並培養4~6天，回收包含重組抗體之培養上清液。

[抗體之親和層析純化]

向空管柱(empty column)(Bio-Rad 公司製造)內填充 Protein G Sepharose 4 Fast Flow(GE healthcare 公司製造)或Bipo Resin Protein L(Protein Express公司製造)管柱，達到1 mL柱床體積(bed volume)後，使用10倍柱床體積量之PBS清洗管柱樹脂。向管柱內添加經0.22微米過濾器過濾之培養上清液，將抗體捕捉至管柱內之Protein G或Protein L上之後，使用10倍柱床體積量之PBS清洗管柱，而清除非特異性吸附之夾雜物。使用100 mM甘胺酸-HCl(pH值2.7)溶液使抗體溶出，利用1M Tris-HCl(pH 值 8.5)中和溶出液。利用吸光度計 nanoDrop(Thermo fisher scientific公司製造)測定280 nm之吸光度，算出抗體濃度。針對用作競爭抗體之GC33抗體及GC199抗體，亦藉由相同方法設計表現載體而製作。

1-2 結果

[經免疫之小鼠之抗血清評價]

自經過4次重組GPC3免疫之SKG/jcl小鼠採血，確認血清中是否產生針對GPC3之抗體，結果藉由對重組GPC3所進行之ELIS實驗與對GPC3表現細胞所進行之FCM實驗，檢測到對GPC3具有結合性之抗體。使用其中抗體效價特別高之2隻小鼠(個體編號1413#2、1413#3)作為製作抗體基因庫之來源。

[噬菌體基因庫之構建]

根據轉形效率進行計算而預估之scFv基因庫數：小鼠1413#2為 5.8×10^7 、小鼠1413#3為 4.3×10^8 。本實施例中所製作之免疫球蛋白基因庫係

利用於免疫作為抗原之GPC3後確認到針對目標抗原之抗體應答的小鼠所製作之基因庫，因此具有即便於基因庫尺寸較小之情形時包含目標抗體基因之可能性亦較高的特徵。又，相較於無規之合成抗體基因庫，亦具有包含會於生物體內形成正確之立體結構之抗體的有利特徵。

[基於單株scFv之序列解析所進行之純系之分類]

對挑選出之單株scFv進行DNA序列解析，去除重複序列後進行純系分類。其結果為，自小鼠1413#2基因庫之D系列中鑑定出7種候補純系、自E系列中鑑定出5種候補純系，自小鼠1413#3基因庫之D系列中鑑定出3種候補純系、自E系列中鑑定出9種候補純系。對該等候補純系之重鏈及輕鏈可變區之核苷酸序列進行解析，去除重複之同一純系，結果鑑定出源自小鼠1413#2基因庫之9種scFv及源自小鼠1413#3基因庫之9種scFv，合計18種scFv。

[抗GPC3 scFv純系之表位定位解析]

使用依據上述[基於單株scFv之序列解析的純系之分類]項中所記載之方法而鑑定出之18種scFv，藉由FCM解析與3種細胞株(GPC3N末端片段表現細胞株、GPC3C末端片段表現細胞株、及GPC3表現細胞株)之各種GPC3的結合。其結果為，18種scFv純系中之14種(TF1413-02d028、02d030、02d039、02e004、02e014、02e030、02e040、03e001、03e004、03e005、03e015、03e019、03e027、及03e034)係結合於全長GPC3及GPC3N末端片段(包含序列編號155所示之胺基酸序列之多肽)，相對於此，未結合於GPC3C末端片段(包含序列編號156所示之胺基酸序列之多肽)(參照圖2)。另一方面，作為現有抗GPC3抗體之GC33(中外製藥公司製造)或GC199(中外製藥公司製造)係結合於全長GPC3及GPC3C末端

片段，相對於此，未結合於GPC3N末端片段。

根據以上結果，鑑定出識別與現有抗GPC3抗體(GC33及GC199)之GPC3C末端側之表位不同之GPC3N末端側之表位的上述14種新穎scFv。

選擇所鑑定出之14種scFv純系中之結合力特別高之前11種scFv純系(TF1413-02d028、02d039、02e004、02e014、02e030、02e040、03e001、03e004、03e005、03e015、及03e034)。表1中顯示該11種scFv純系之重鏈及輕鏈可變區與序列編號之對應，表2中顯示該11種scFv純系之重鏈CDR1～3與序列編號之對應，表3中顯示該11種scFv純系之輕鏈CDR1～3與序列編號之對應。

[表1]

scFv純系名稱及可變區		序列編號
TF1413-02d028	重鏈可變區	7
TF1413-02d039	重鏈可變區	17
TF1413-02e004	重鏈可變區	27
TF1413-02e014	重鏈可變區	37
TF1413-02e030	重鏈可變區	47
TF1413-02e040	重鏈可變區	57
TF1413-03e001	重鏈可變區	67
TF1413-03e004	重鏈可變區	77
TF1413-03e005	重鏈可變區	87
TF1413-03e015	重鏈可變區	97
TF1413-03e034	重鏈可變區	107
TF1413-02d028	輕鏈可變區	8
TF1413-02d039	輕鏈可變區	18
TF1413-02e004	輕鏈可變區	28
TF1413-02e014	輕鏈可變區	38
TF1413-02e030	輕鏈可變區	48
TF1413-02e040	輕鏈可變區	58
TF1413-03e001	輕鏈可變區	68
TF1413-03e004	輕鏈可變區	78
TF1413-03e005	輕鏈可變區	88
TF1413-03e015	輕鏈可變區	98
TF1413-03e034	輕鏈可變區	108

[表2]

純系名稱及CDR		序列編號
TF1413-02d028	重鏈CDR1	1
	重鏈CDR2	2
	重鏈CDR3	3
TF1413-02d039	重鏈CDR1	11
	重鏈CDR2	12
	重鏈CDR3	13
TF1413-02e004	重鏈CDR1	21
	重鏈CDR2	22
	重鏈CDR3	23
TF1413-02e014	重鏈CDR1	31
	重鏈CDR2	32
	重鏈CDR3	33
TF1413-02e030	重鏈CDR1	41
	重鏈CDR2	42
	重鏈CDR3	43
TF1413-02e040	重鏈CDR1	51
	重鏈CDR2	52
	重鏈CDR3	53
TF1413-03e001	重鏈CDR1	61
	重鏈CDR2	62
	重鏈CDR3	63
TF1413-03e004	重鏈CDR1	71
	重鏈CDR2	72
	重鏈CDR3	73
TF1413-03e005	重鏈CDR1	81
	重鏈CDR2	82
	重鏈CDR3	83
TF1413-03e015	重鏈CDR1	91
	重鏈CDR2	92
	重鏈CDR3	93
TF1413-03e034	重鏈CDR1	101
	重鏈CDR2	102
	重鏈CDR3	103

[表3]

純系名稱及CDR		序列編號
TF1413-02d028	輕鏈CDR1	4
	輕鏈CDR2	5
	輕鏈CDR3	6
TF1413-02d039	輕鏈CDR1	14
	輕鏈CDR2	15
	輕鏈CDR3	16
TF1413-02e004	輕鏈CDR1	24
	輕鏈CDR2	25
	輕鏈CDR3	26
TF1413-02e014	輕鏈CDR1	34
	輕鏈CDR2	35
	輕鏈CDR3	36
TF1413-02e030	輕鏈CDR1	44
	輕鏈CDR2	45
	輕鏈CDR3	46
TF1413-02e040	輕鏈CDR1	54
	輕鏈CDR2	55
	輕鏈CDR3	56
TF1413-03e001	輕鏈CDR1	64
	輕鏈CDR2	65
	輕鏈CDR3	66
TF1413-03e004	輕鏈CDR1	74
	輕鏈CDR2	75
	輕鏈CDR3	76
TF1413-03e005	輕鏈CDR1	84
	輕鏈CDR2	85
	輕鏈CDR3	86
TF1413-03e015	輕鏈CDR1	94
	輕鏈CDR2	95
	輕鏈CDR3	96
TF1413-03e034	輕鏈CDR1	104
	輕鏈CDR2	105
	輕鏈CDR3	106

[抗GPC3 scFv抗體之IgG化與其結合能力]

針對所選擇之上述11種scFv純系，將重鏈及輕鏈可變區結合於小鼠IgG之恆定區，使之於重組IgG表現用載體上以完全長之重組抗體之形式表現，並進行親和層析純化。使用GPC3N末端片段表現細胞株，對該等

IgG 抗體與 GPC3N 末端片段之結合能力進行解析，結果 9 種 IgG 純系 (TF1413-02d028 、 02d039 、 02e004 、 02e014 、 02e030 、 02e040 、 03e004 、 03e005 、 及 03e034) 仍維持與 GPC3N 末端片段之結合性，但剩餘 2 種 IgG 純系 (TF1413-03e001 、 及 03e015) 失去了與 GPC3N 末端片段之結合性 (參照圖 3) 。又，上述 9 種 IgG 純系並未結合於 GPC3C 末端片段 (參照圖 3)

以上結果表明，11 種 scFv 純系中之 9 種 (TF1413-02d028 、 02d039 、 02e004 、 02e014 、 02e030 、 02e040 、 03e004 、 03e005 、 及 03e034) 係能夠轉變為 IgG 型者。表 4 中顯示上述 11 種 IgG 純系之重鏈及輕鏈與序列編號之對應。

[表 4]

IgG 純系名稱及區域		序列編號
TF1413-02d028	重鏈	9
TF1413-02d039	重鏈	19
TF1413-02e004	重鏈	29
TF1413-02e014	重鏈	39
TF1413-02e030	重鏈	49
TF1413-02e040	重鏈	59
TF1413-03e001	重鏈	69
TF1413-03e004	重鏈	79
TF1413-03e005	重鏈	89
TF1413-03e015	重鏈	99
TF1413-03e034	重鏈	109
TF1413-02d028	輕鏈	10
TF1413-02d039	輕鏈	20
TF1413-02e004	輕鏈	30
TF1413-02e014	輕鏈	40
TF1413-02e030	輕鏈	50
TF1413-02e040	輕鏈	60
TF1413-03e001	輕鏈	70
TF1413-03e004	輕鏈	80
TF1413-03e005	輕鏈	90
TF1413-03e015	輕鏈	100
TF1413-03e034	輕鏈	110

實施例 2

2.新穎抗GPC3抗體對經EDTA(Ethylenediaminetetraacetic acid，乙二胺四乙酸)、胰蛋白酶或膠原蛋白酶處理過之GPC3的結合性
[經EDTA或胰蛋白酶處理過之細胞之製備]

將強制表現有GPC3之SK-Hep-1細胞株於2個T-75燒瓶中進行培養。吸除各燒瓶之培養上清液，使用3 mL之PBS清洗後，向各燒瓶中添加0.02%之EDTA/PBS溶液(以下簡稱為「EDTA」)3 mL、或0.05%之胰蛋白酶溶液(以下簡稱為「胰蛋白酶」)，於37℃下培養5分鐘(EDTA)或2分鐘30秒(胰蛋白酶)，自燒瓶剝離細胞。其後，向各燒瓶內添加7 mL之DMEM培養液並移液後，將細胞懸浮液回收至50 mL圓錐管(conical tube)中。進而，使用10 mL之DMEM培養液清洗各燒瓶後，亦將所回收之清洗液分別回收至裝有各細胞懸浮液之50 mL圓錐管內，進行離心(1,500 rpm、4℃、4分鐘)。自圓錐管中吸除上清液後，對顆粒物添加10 mL之DMEM培養液，分別計測EDTA或胰蛋白酶中所剝離之細胞數。

對經EDTA或胰蛋白酶處理過之細胞進行調整以使細胞數分別為 2×10^5 個/管，進行FACS(EC800)解析。FACS解析時使用3種抗體(利用APC進行螢光標記之抗小鼠IgG抗體[5 µg/管：Biolegend公司製造]、GC33抗體[1.0 µg/管：MBL Life Science公司製造]、及上述scFv純系[TF1413-02d028]抗體[1.0 µg/管])。

[經膠原蛋白酶處理過之細胞之製備]

將如上所述於EDTA中剝離之 1×10^6 個細胞裝入50 mL圓錐管內，進行離心(1,500 rpm、4℃、4分鐘)並吸除上清液，而製備細胞塊(顆粒物)。對顆粒物添加5 mL之膠原蛋白酶P溶液，於37℃下培養30分鐘而製備細胞懸浮液後，一面使用30 mL之DMEM培養液進行清洗，一面使之通過100

μm 細胞過濾器。使細胞懸浮液再次通過100 μm 細胞過濾器，進行離心(300 g、4°C、10分鐘)，吸除上清液，添加20 mL之PBS進行清洗後，進行離心(300 g、4°C、5分鐘)，吸除上清液。添加5 mL之DMEM培養液使之懸浮後，計測細胞數，對 2×10^5 個/管之細胞進行FACS(EC800)解析。FACS解析時，與經EDTA或胰蛋白酶處理過之細胞同樣地使用3種抗體(利用APC進行螢光標記之抗小鼠IgG抗體[5 μg /管：Biolegend公司製造]、GC33抗體[1.0 μg /管：MBL Life Science公司製造]、及上述scFv純系[TF1413-02d028]抗體[1.0 μg /管])。將結果示於圖4。再者，於圖4中，在波峰位於橫軸右側之情形時，表示GC33抗體或scFv純系[TF1413-02d028]抗體已與GPC3蛋白質結合。

[結果]

如圖4所示，本發明之抗體(TF1413-02d028)對經胰蛋白酶處理或膠原蛋白酶處理過之GPC3蛋白質的結合性明顯減弱。該等結果表明，本發明之抗體特異性地識別GPC3蛋白質之立體結構，從而認為本發明之抗體於活體內之特異性較高。

實施例3

3.利用新穎抗GPC3抗體之GPC3 CAR-T細胞之開發

[概要]

GPC3係於成人體內除胎盤外未確認到表現，但於肝細胞癌、黑色素瘤、卵巢透明細胞癌、肺扁平上皮癌等各種癌組織中有表現之細胞表面分子，能夠成為利用嵌合抗原受體(CAR, Chimeric Antigen Receptor)之CAR-T細胞療法之靶分子。因此，利用實施例1中所製備之11種scFv純系而製作GPC3 CAR-T細胞，對癌細胞毒殺活性或干擾素 γ (IFN- γ)產生能力進行解析。

[GPC3 CAR載體之製作]

針對實施例1中所製備之11種scFv純系(TF1413-02d028、02d039、02e004、02e014、02e030、02e040、03e001、03e004、03e005、03e015、及03e034)，根據各自之V_H及V_L之胺基酸序列，設計V_H-連接子-V_L序列之scFv(參照表5)。連接子係使用重複出現3次多肽「GGGGS」之包含15胺基酸殘基者。又，於V_H之N末端附加源自包含序列編號188所示之胺基酸序列之人免疫球蛋白重鏈的訊號序列。

[表5-1]

序列編號165：源自TF1413-02d028之scFv
QVQLKESGPELEKPGASVKISKASGYSFTGYNMNWVKQSNQKSLWIGNIDPYYGGTSYNQKF
KGKATLTVDKSSSTAYMQLKSLTSEDSAVYYCARGDYRAYYFDYWGGQTTLTVS
GGGSGGGGS
GGGSDIQMTQSPKFMSTSVGDRVSITCKASQNVRTAVAWYQQKPGQSPKALIYLASNRHTGVP
DRFTGSGSGTDFTLTISNVQSEDLADYFCLQHWNYPLTFGAGTKLELKR
序列編號166：源自TF1413-02d039之scFv
EVKLVESGGGLVKGPGSLKLSCAASGFAPSSYDMSWVRQTPEKRLEWVAYISSGGGSTYYPDTVK
GRFTISRDNKNTLYLQMSSLKSEDTAMYYCARRGLRRAMDYWGQGTSTVTVS
GGGSGGGGS
GGSDVVMVTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLLQKPGQSPKLLIYKVSNRF
SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHIVPLTFGAGTKLELKR
序列編號167：源自TF1413-02e004之scFv
QVQLQQSGAELVKPGAPVKLSCKASGYTFTSYWMNWVKQRPGRGLEWIGRIDPSDSETHYNQK
FKDEATLTVDKSSSTAYIQLSSLTSEDSAVYYCARGYYAMDYWGQGTSTVTVS
GGGSGGGGS
GGSDIVLTQSPKFMSTSVGDRVSITCKASQDVSTAVAWYQQKPGQSPKLLIYSASYRYTGVPDRFT
GSGSGTDFTFTISSVQAEDLAVYYCQQHYSTPTFGGGTKLEIKR
序列編號168：源自TF1413-02e014之scFv
QVQLKQSGAELVRSGASVKLSCTASGFNIKDYMHVWKQRPEQGLEWIGWIDPENGDEYAPKF
QGKATMTADTSSNTAYLQLSSLTSEDTAVYYCNAGYYDYDGYAMDYWGQGTSTVTVS
GGGSGGGGS
GGSDIVLTQSPKFMSTSVGDRVSITCKASQDVGTAVAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRITG
VPDRFTGSGSGTDFTLTISNVQSEDLADYFCQQYSSYPLTFGGGTKLEIKR
序列編號169：源自TF1413-02e030之scFv
EVQLQQSGAELVRPGALVKLSCKASGFNIKDYMHVWKQRPEQGLEWIGWIDPENGNTIYDPKF
QGKASITADTSSNTAYLQLSSLTSEDTAVYYCAISTMITTLDYWGQGTTLTVS
GGGSGGGGS
GGSDIQMTQSPSSLAMSVGQKVTMSCKSSQSLNSSNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLVYFASTRE
SGVPDRFIGSGSGTDFTLTISSVQAEDLADYFCQQHYSTPLTFGAGTKLELKR
序列編號170：源自TF1413-02e040之scFv
EVMLVESGPELVKPGASMKISKASGYSFTGYTMNWVKQSHGKNLEWIGLINPYNGGTSYNQN
FKGKATLTVDKSSSTAYMELLSLTSEDSAVYYCARGYYGRFDYWGGQTTLTVS
GGGSGGGGS
GGSDILLTQSPKFMSTSVGDRVSITCKASQNVRTAVAWYQQKPGQSPKALIYLASNRHTGVPDR
FTGSGSGTDFTLTISNVQSEDLADYFCLQHWNYPLTFGAGTKLELKR

[表5-2]

序列編號171：源自TF1413-03e001之scFv
<u>QVQLKQSGPELVKPGASVKISCKASGYSTGYMHVVKQSHVKSLEWIGRINPYNGATSYNQNF</u> <u>KDKASLTVDKSSSTAYMELHSLTSEDSAVYYCARNYGYFDYWGGQTTLTVS</u> <u>GGGGSGGGSGG</u> <u>GGSDIKMTQSPKFMSTSVGDRVSVTCEASQNVNNDVWYQQKPGQSPKALIYSASYRSGVPDR</u> FTGSGSGTDFTLTISNVQSEDLAEYFCQQYNSYPLTFGAGTKLEIKR
序列編號172：源自TF1413-03e004之scFv
<u>QVQLKQSGAELVKPGAPVKLSCKASGYTFTSYWMNVVKQRPGRGLEWIGRIDPSDSETHYNQK</u> <u>FKDKATLTVDKSSSTAYIQLSSLTSEDSAVYYCARGYYGSNYWGQGTTLTVS</u> <u>GGGGSGGGSGGG</u> <u>GS</u> DIKMTQSPKFMSTSVGDRVSVTCKASQNVGTNVAWYQQKPGQSPKALIYSASYRSGVPDRF TGSGSGTDFTLTISNVQSEDLAEYFCQQYNSYPLTFGAGTKLEIKR
序列編號173：源自TF1413-03e005之scFv
<u>QVQLKESGAELVRSGASVKLSCTASGFNIKDYMHVVKQRPEQGLEWIGWIDPENGDTHEYAPKF</u> <u>QGKATMTADTSSNTAYLQLSSLTSEDYVYYCNAFYDYDGYAMDYWGQGTSTVTS</u> <u>GGGGSGG</u> <u>GGSGGGGS</u> DVVMTQTPSSLSASLGERVSLTCRASQEISGYLSWLQQKPDGTIKRLIYAASLTDSG VPKRFSGSRSGSDYSLTISSEDFADYYCLQYASYPLTFGAGTKLEIKR
序列編號174：源自TF1413-03e015之scFv
<u>EVQLQQSGPELVKPGASMKISCKASGYSTGYTMNVVKQSHIGKNLEWIGLINPYNGGTSYNQK</u> <u>FKGKATLTVDKSSSTAYMELLSLTSEDSAVYYCARGDYPPYAMDYWGQGTSTVTS</u> <u>GGGGSGGG</u> <u>GSGGGGS</u> DIVMSQSPKFMSTSVGDRVSVTCKASQNVGTNVAWYQQKPGQSPKPLIYSASYRSG VPDRFTGSGSGTDFTLTISNVQSEDLAEYFCQQYNYRYPLTFGVGKLEIKR
序列編號175：源自TF1413-03e034之scFv
<u>EVQLQQSGPELEKPGASVKISCKASGYSTGYNMNVVKQSNQKSLEWIGNIDPYYGGTSYNQKF</u> <u>KGKATLTVDKSSSTAYMQLKSLTSEDSAVYYCARGNYGYAMDYWGQGTSTVTS</u> <u>GGGGSGGGG</u> <u>SGGGGS</u> DIVMSQSPKFMSTSVGDRVSITCKASQNVRTAVAWYQQKPGQSPKALIYLASNRHTGV PDRFTGSGSGTDFTLTISNVQSEDLADYFCLQHWNYPLTFGAGTKLEIKR

表中，雙重方框表示連接子，單下劃線表示V_H，雙下劃線表示V_L。

由表5之編碼抗GPC3 scFv之核苷酸序列而合成最適用於人密碼子者，插入至CAR表現載體。所使用之CAR基因係於scFv之下游具有編碼包含源自人CD8之細胞膜貫通區域與源自人CD28/4-1BB/CD3zeta之免疫活性細胞活化訊號傳遞區域的融合肽(包含序列編號185所示之胺基酸序列之肽)之基因、與2A自行斷裂序列、人IL-7基因、2A自行斷裂序列、人CCL19基因、2A自行斷裂序列及HSV-TK基因，將整體組入至MSGV1反轉錄病毒載體而獲得者(參照國際公開2016/056228號說明書)。

[GPC3 CAR-T細胞之製作]

將源自上述11種scFv純系之GPC3 CAR載體臨時導入至各GP2包裝細胞，而製作反轉錄病毒載體，使該等感染T細胞而進行基因導入，從而誘導GPC3 CAR-T細胞。基因導入T細胞中之表現GPC3 CAR之細胞之比率為5.3～39.2%不等。因此，使用源自該比率達到25%以上之5種scFv純系 (TF1413-02d028 、 TF1413-02d039 、 TF1413-02e014 、 TF1413-02e030 、 及TF1413-03e005)的GPC3 CAR-T細胞而實施以下之功能分析。

[GPC3 CAR-T細胞對GPC3表現細胞株之毒殺活性]

為了檢測GPC3 CAR-T細胞對癌細胞之毒殺活性，實施GPC3 CAR-T細胞與GPC3表現細胞株的共培養分析，或與不表現GPC3之細胞株(Sk-HEP-1 空白對照(mock)細胞株)的共培養分析，該GPC3表現細胞株係使作為源自肝細胞癌之細胞株的Sk-HEP-1表現GPC3而獲得之細胞株(Sk-HEP-1 GPC3細胞株)。將GPC3 CAR-T細胞與目標癌細胞(Sk-HEP-1 GPC3細胞株、或Sk-HEP-1 空白對照(mock)細胞株)以1：1(分別為 1×10^5 /well)進行混合，於24孔培養盤中進行培養。48小時後回收細胞，利用抗CD45抗體進行染色，將CD45陽性細胞設為GPC3 CAR-T細胞，將CD45陰性細胞設為殘存癌細胞[Sk-HEP-1 GPC3細胞]，藉由FCM進行解析。其結果為，源自上述5種scFv純系之GPC3 CAR-T細胞均基本上完全毒殺Sk-HEP-1 GPC3細胞，另一方面，未對Sk-HEP-1 空白對照(mock)細胞顯示出毒殺活性(參照圖5及6)。作為針對GPC3 CAR-T細胞之陰性對照，於使用未經病毒載體感染之細胞(基因非導入細胞[圖5及6中之「未感染(Non infection)」])之情形時，對Sk-HEP-1 GPC3細胞及Sk-HEP-1 空白對照(mock)細胞均未顯示出毒殺活性。

根據以上結果表明，源自所選擇之5種抗GPC3 scFv純系(TF1413-02d028、TF1413-02d039、TF1413-02e014、TF1413-02e030、及TF1413-03e005)的GPC3 CAR-T細胞特異性地對表現GPC3之癌細胞發揮細胞毒殺活性。

[基於GPC3 CAR-T細胞之GPC3表現細胞識別的IFN- γ 產生能力]

於GPC3表現(陽性)癌細胞之毒殺活性之基礎上，對GPC3 CAR-T細胞之IFN- γ 產生能力進行解析。將GPC3 CAR-T細胞與目標癌細胞(Sk-HEP-1 GPC3細胞株、或Sk-HEP-1 空白對照(mock)細胞株)以1：1(分別為 1×10^5 /well)進行混合，於24孔培養盤中培養48小時，藉由ELISA而測定於培養上清液中產生之IFN- γ 之濃度。其結果為，源自上述5種scFv純系之GPC3 CAR-T細胞均顯示出取決於GPC3之表現的IFN- γ 之產生能力，尤其是源自純系TF1413-02d028之GPC3 CAR-T細胞顯示出最高之IFN- γ 產生能力(參照圖7)。

實施例4

4.人源化抗體之製作

基於實施例1中所製備之2種scFv純系(TF1413-02d028及02d039)，設計scFv人源化抗體(參照表6)。連接子係使用重複出現3次多肽「GGGGS」之包含15個胺基酸殘基者。又，於V_H之N末端附加源自包含序列編號188所示之胺基酸序列之人免疫球蛋白重鏈的訊號序列。

[表6-1]

序列編號178：#5 VH1-15-VL1(源自TF1413-02d028之scFv 人源化抗體1)
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSTGYNMNWVRQAPGQGLEWIGNIDPYYGGTSYNQK FKGRATLTVDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGDYRAYYFDYWGGQTTVTVSSGGGGSGGG GGGGGS DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVRTAVAWYQQKPGKAPKALIYLASNRHTGV PSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQHWNYPLTFGGGGTKVEIK
序列編號179：#5 VH2-15-VL1(源自TF1413-02d028之scFv 人源化抗體2)
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSTGYNMNWVRQAPGQGLEWIGNIDPYYGGTSYNQK FKGRVTLTVDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGDYRAYYFDYWGGQTTVTVSSGGGGSGGG GGGGGS DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVRTAVAWYQQKPGKAPKALIYLASNRHTGV PSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQHWNYPLTFGGGGTKVEIK
序列編號180：#5 VH3-15-VL1(源自TF1413-02d028之scFv 人源化抗體3)
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYNMNWVRQAPGQGLEWIGNIDPYYGGTSYNQK FKGRVTLTVDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGDYRAYYFDYWGGQTTVTVSSGGGGSGGG GGGGGS DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVRTAVAWYQQKPGKAPKALIYLASNRHTGV PSRFSGSGSGTDFTLTISLQ PEDFATYYCLQHWNYPLTFGGGGTKVEIK
序列編號181：#6 VH1-15-VL1(源自TF1413-02d039之scFv 人源化抗體1)
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFSSYDMSWVRQAPGKGLEWVAYISSGGGSTYYPDTVK GRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRGLRRAMDYWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGS GGGGS DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRF SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHIVPLTFGGGGTKVEIK
序列編號182：#6 VH1-15-VL2(源自TF1413-02d039之scFv 人源化抗體2)
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFSSYDMSWVRQAPGKGLEWVAYISSGGGSTYYPDTVK GRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRGLRRAMDYWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGS GGGGS DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLVHSSGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRF SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVE AEDVGVYYCSQSTHVPLTFGGGGTKVEIK
序列編號183：#6 VH2-15-VL1(源自TF1413-02d039之scFv 人源化抗體3)
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFSSYDMSWVRQAPGKRLEWVAYISSGGGSTYYPDTVK GRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRGLRRAMDYWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGS GGGGS DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRF SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVE AEDVGVYYCSQSTHVPLTFGGGGTKVEIK

[表6-2]

序列編號184：#6 VH2-15-VL2(源自TF1413-02d039之scFv 人源化抗體4)
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFSSYDMSWVRQAPGKRLEWVAYISSGGGSTYYPDTVK GRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRGLRRAMDYWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGS GGGGS DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLVHSSGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRF SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVE AEDVGVYYCSQSTHVPLTFGGGGTKVEIK

表中，雙重方框表示連接子，單下劃線表示V_H，雙下劃線表示V_L。

[產業上之可利用性]

本發明助益於癌症免疫療法領域。

【序列表】

<110> 國立大學法人山口大學(YAMAGUCHI UNIVERSITY)
國立研究開發法人國立癌症研究中心(NATIONAL CANCER CENTER)

<120> 抗GPC3抗體

<130> FH29-004TW

<150> JP 2017-1732
<151> 2017-01-10

<160> 188

<170> PatentIn第3.1版

<210> 1
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> TF1413-02d028重鏈CDR 1

<220>
<221> 尚未歸類之特性
<223> 發明者：TAMADA Koji、SAKODA Yukimi、NAKATSURA Tetsuya、SAITO Keigo

<400> 1

Gly Tyr Asn Met Asn
1 5

<210> 2
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> TF1413-02d028重鏈CDR 2

<400> 2

Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 3

<211> 10
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> TF1413-02d028重鏈CDR 3

<400> 3

Gly Asp Tyr Arg Ala Tyr Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 4
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> TF1413-02d028輕鏈CDR 1

<400> 4

Lys Ala Ser Gln Asn Val Arg Thr Ala Val Ala
1 5 10

<210> 5
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> TF1413-02d028輕鏈CDR 2

<400> 5

Leu Ala Ser Asn Arg His Thr
1 5

<210> 6
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> TF1413-02d028輕鏈CDR 3

<400> 6

Leu Gln His Trp Asn Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 7
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> TF1413-02d028重鏈可變區

<400> 7

Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Glu Leu Glu Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Lys Gln Ser Asn Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Lys Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Asp Tyr Arg Ala Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Leu Thr Val Ser
115

<210> 8
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> TF1413-02d028輕鏈可變區

<400> 8

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Arg Thr Ala
20 25 30

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

Tyr Leu Ala Ser Asn Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

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

Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Leu Gln His Trp Asn Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
100 105

<210> 9
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> TF1413-02d028重鏈

<400> 9

Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Glu Leu Glu Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Lys Gln Ser Asn Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met	Gln	Leu	Lys	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Arg	Gly	Asp	Tyr	Arg	Ala	Tyr	Tyr	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly
			100					105					110		
Thr	Thr	Leu	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Lys	Thr	Thr	Ala	Pro	Ser	Val	Tyr
		115					120					125			
Pro	Leu	Ala	Pro	Val	Cys	Gly	Asp	Thr	Thr	Gly	Ser	Ser	Val	Thr	Leu
	130					135					140				
Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Leu	Thr	Trp
145					150					155					160
Asn	Ser	Gly	Ser	Leu	Ser	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu
				165					170					175	
Gln	Ser	Asp	Leu	Tyr	Thr	Leu	Ser	Ser	Ser	Val	Thr	Val	Thr	Ser	Ser
			180					185					190		
Thr	Trp	Pro	Ser	Gln	Ser	Ile	Thr	Cys	Asn	Val	Ala	His	Pro	Ala	Ser
		195					200					205			
Ser	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Ile	Glu	Pro	Arg	Gly	Pro	Thr	Ile	Lys
	210					215					220				
Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Lys	Cys	Pro	Ala	Pro	Asn	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro
225					230					235					240
Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Lys	Ile	Lys	Asp	Val	Leu	Met	Ile	Ser
				245					250					255	
Leu	Ser	Pro	Ile	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Glu	Asp	Asp
			260					265					270		
Pro	Asp	Val	Gln	Ile	Ser	Trp	Phe	Val	Asn	Asn	Val	Glu	Val	His	Thr
		275					280					285			
Ala	Gln	Thr	Gln	Thr	His	Arg	Glu	Asp	Tyr	Asn	Ser	Thr	Leu	Arg	Val
	290					295					300				

Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu
305 310 315 320

Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val
340 345 350

Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr
355 360 365

Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr
370 375 380

Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys
405 410 415

Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu
420 425 430

Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly
435 440 445

Lys

- <210> 10
- <211> 214
- <212> PRT
- <213> 人工
- <220>
- <223> TF1413-02d028輕鏈
- <400> 10

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Arg Thr Ala
20 25 30

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

Tyr Leu Ala Ser Asn Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

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

Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Leu Gln His Trp Asn Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Ala Asp Ala Ala
100 105 110

Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
115 120 125

Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
130 135 140

Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
145 150 155 160

Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
180 185 190

Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210

<210> 11
<211> 5
<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> TF1413-02d039重鏈CDR 1

<400> 11

Ser Tyr Asp Met Ser
1 5

<210> 12

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> TF1413-02d039重鏈CDR 2

<400> 12

Tyr Ile Ser Ser Gly Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 13

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> TF1413-02d039重鏈CDR 3

<400> 13

Arg Gly Leu Arg Arg Ala Met Asp Tyr
1 5

<210> 14

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> TF1413-02d039輕鏈CDR 1

<400> 14

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His
1 5 10 15

<210> 15
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> TF1413-02d039輕鏈CDR 2

<400> 15

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 16
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> TF1413-02d039輕鏈CDR 3

<400> 16

Ser Gln Ser Thr His Val Pro Leu Thr
1 5

<210> 17
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> TF1413-02d039重鏈可變區

<400> 17

Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Ser Gly Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Gly Leu Arg Arg Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Ser Val Thr Val Ser
115

<210> 18
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> TF1413-02d039輕鏈可變區

<400> 18

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

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

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Val Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105 110

Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln

165										170										175									
Ser	Asp	Leu	Tyr	Thr	Leu	Ser	Ser	Ser	Val	Thr	Val	Thr	Ser	Ser	Thr														
			180					185					190																
Trp	Pro	Ser	Gln	Ser	Ile	Thr	Cys	Asn	Val	Ala	His	Pro	Ala	Ser	Ser														
		195					200					205																	
Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Ile	Glu	Pro	Arg	Gly	Pro	Thr	Ile	Lys	Pro														
	210					215					220																		
Cys	Pro	Pro	Cys	Lys	Cys	Pro	Ala	Pro	Asn	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser														
225					230				235						240														
Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Lys	Ile	Lys	Asp	Val	Leu	Met	Ile	Ser	Leu														
				245					250					255															
Ser	Pro	Ile	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Glu	Asp	Asp	Pro														
			260					265					270																
Asp	Val	Gln	Ile	Ser	Trp	Phe	Val	Asn	Asn	Val	Glu	Val	His	Thr	Ala														
	275						280					285																	
Gln	Thr	Gln	Thr	His	Arg	Glu	Asp	Tyr	Asn	Ser	Thr	Leu	Arg	Val	Val														
	290					295					300																		
Ser	Ala	Leu	Pro	Ile	Gln	His	Gln	Asp	Trp	Met	Ser	Gly	Lys	Glu	Phe														
305					310				315					320															
Lys	Cys	Lys	Val	Asn	Asn	Lys	Asp	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Arg	Thr														
				325					330					335															
Ile	Ser	Lys	Pro	Lys	Gly	Ser	Val	Arg	Ala	Pro	Gln	Val	Tyr	Val	Leu														
			340					345					350																
Pro	Pro	Pro	Glu	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Lys	Gln	Val	Thr	Leu	Thr	Cys														
		355					360					365																	
Met	Val	Thr	Asp	Phe	Met	Pro	Glu	Asp	Ile	Tyr	Val	Glu	Trp	Thr	Asn														
	370					375					380																		

Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys
405 410 415

Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly
420 425 430

Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 20
<211> 219
<212> PRT
<213> 人T.

<220>
<223> TF1413-02d039輕鏈

<400> 20

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

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

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Val Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105 110

Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu

Arg Ile Asp Pro Ser Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Asp

<210> 23
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> TF1413-02c004重鏈CDR 3

<400> 23

Gly Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5

<210> 24
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> TF1413-02c004輕鏈CDR 1

<400> 24

Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala
1 5 10

<210> 25
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> TF1413-02c004輕鏈CDR 2

<400> 25

Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr
1 5

<210> 26
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> TF1413-02c004輕鏈CDR 3

<400> 26

Gln	Gln	His	Tyr	Ser	Thr	Pro	Thr												
1				5															
<210>	27																		
<211>	115																		
<212>	PRT																		
<213>	人工																		
<220>																			
<223>	TF1413-02c004重鏈可變區																		
<400>	27																		
Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Ala				
1				5					10					15					
Pro	Val	Lys	Leu	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr				
			20					25					30						
Trp	Met	Asn	Trp	Val	Lys	Gln	Arg	Pro	Gly	Arg	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile				
		35					40					45							
Gly	Arg	Ile	Asp	Pro	Ser	Asp	Ser	Glu	Thr	His	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe				
	50					55					60								
Lys	Asp	Glu	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr				
65					70					75					80				
Ile	Gln	Leu	Ser	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys				
				85					90					95					
Ala	Arg	Gly	Tyr	Tyr	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Ser	Val				
			100					105						110					
Thr	Val	Ser																	
		115																	
<210>	28																		
<211>	107																		
<212>	PRT																		
<213>	人工																		
<220>																			
<223>	TF1413-02e004輕鏈可變區																		

<400> 28

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 29

<211> 446

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> TF1413-02c004重鏈

<400> 29

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Ser Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys 65	Asp	Glu	Ala	Thr	Leu 70	Thr	Val	Asp	Lys	Ser 75	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr 80
Ile	Gln	Leu	Ser	Ser 85	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp 90	Ser	Ala	Val	Tyr	Tyr 95	Cys
Ala	Arg	Gly	Tyr 100	Tyr	Ala	Met	Asp	Tyr 105	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr 110	Ser	Val
Thr	Val	Ser 115	Ser	Ala	Lys	Thr	Thr 120	Ala	Pro	Ser	Val	Tyr 125	Pro	Leu	Ala
Pro	Val	Cys 130	Gly	Asp	Thr	Thr 135	Gly	Ser	Ser	Val	Thr 140	Leu	Gly	Cys	Leu
Val	Lys	Gly	Tyr	Phe 150	Pro	Glu	Pro	Val	Thr 155	Leu	Thr	Trp	Asn	Ser	Gly 160
Ser	Leu	Ser	Ser	Gly 165	Val	His	Thr	Phe	Pro 170	Ala	Val	Leu	Gln	Ser 175	Asp
Leu	Tyr	Thr	Leu	Ser	Ser	Ser	Val	Thr 185	Val	Thr	Ser	Ser	Thr 190	Trp	Pro
Ser	Gln	Ser 195	Ile	Thr	Cys	Asn	Val 200	Ala	His	Pro	Ala	Ser 205	Ser	Thr	Lys
Val	Asp	Lys	Lys	Ile	Glu	Pro	Arg 215	Gly	Pro	Thr	Ile 220	Lys	Pro	Cys	Pro
Pro	Cys	Lys	Cys	Pro	Ala	Pro	Asn 230	Leu	Leu	Gly	Gly 235	Pro	Ser	Val	Phe 240
Ile	Phe	Pro	Pro	Lys 245	Ile	Lys	Asp	Val	Leu 250	Met	Ile	Ser	Leu	Ser 255	Pro
Ile	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp 265	Val	Ser	Glu	Asp	Asp	Pro	Asp 270	Val
Gln	Ile	Ser 275	Trp	Phe	Val	Asn	Asn 280	Val	Glu	Val	His	Thr 285	Ala	Gln	Thr

Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala
290 295 300

Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro
340 345 350

Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val
355 360 365

Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly
370 375 380

Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp
405 410 415

Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His
420 425 430

Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 30
<211> 213
<212> PRT
<213> 人T.

<220>
<223> TF1413-02e004輕鏈

<400> 30

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro
100 105 110

Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly
115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn
130 135 140

Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn
145 150 155 160

Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr
180 185 190

Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg Asn Glu Cys
210

<210> 31
<211> 5

<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> TF1413-02e014重鏈CDR 1

<400> 31

Asp Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 32
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> TF1413-02e014重鏈CDR 2

<400> 32

Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Pro Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 33
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> TF1413-02e014重鏈CDR 3

<400> 33

Tyr Tyr Asp Tyr Asp Gly Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 34
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> TF1413-02e014輕鏈CDR 1

<400> 34

Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala Val Ala

1	5	10
<210>	35	
<211>	7	
<212>	PRT	
<213>	人工	
<220>		
<223>	TF1413-02c014輕鏈CDR 2	
<400>	35	
Trp Ala Ser Thr Arg His Thr		
1	5	
<210>	36	
<211>	9	
<212>	PRT	
<213>	人工	
<220>		
<223>	TF1413-02c014輕鏈CDR 3	
<400>	36	
Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Leu Thr		
1	5	
<210>	37	
<211>	120	
<212>	PRT	
<213>	人工	
<220>		
<223>	TF1413-02c014重鏈可變區	
<400>	37	
Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Ser Gly Ala		
1	5	10 15
Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Tyr		
	20	25 30
Tyr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile		
	35	40 45
Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Pro Lys Phe		
	50	55 60

Gln Gly Lys Ala Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Asn Ala Gly Tyr Tyr Asp Tyr Asp Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser
115 120

<210> 38
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> TF1413-02c014輕鏈可變區

<400> 38

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala
20 25 30

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

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

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

Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 39

<211> 451

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> TF1413-02c014重鏈

<400> 39

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Ser Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Pro Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Lys Ala Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Asn Ala Gly Tyr Tyr Asp Tyr Asp Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Lys Thr Ala Pro Ser
115 120 125

Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val
130 135 140

Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu
145 150 155 160

Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val	Leu	Gln	Ser	Asp	Leu	Tyr	Thr	Leu	Ser	Ser	Ser	Val	Thr	Val	Thr
			180					185					190		
Ser	Ser	Thr	Trp	Pro	Ser	Gln	Ser	Ile	Thr	Cys	Asn	Val	Ala	His	Pro
		195					200					205			
Ala	Ser	Ser	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Ile	Glu	Pro	Arg	Gly	Pro	Thr
	210					215					220				
Ile	Lys	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Lys	Cys	Pro	Ala	Pro	Asn	Leu	Leu	Gly
225					230					235					240
Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Lys	Ile	Lys	Asp	Val	Leu	Met
				245					250					255	
Ile	Ser	Leu	Ser	Pro	Ile	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Glu
			260					265					270		
Asp	Asp	Pro	Asp	Val	Gln	Ile	Ser	Trp	Phe	Val	Asn	Asn	Val	Glu	Val
		275					280					285			
His	Thr	Ala	Gln	Thr	Gln	Thr	His	Arg	Glu	Asp	Tyr	Asn	Ser	Thr	Leu
	290					295					300				
Arg	Val	Val	Ser	Ala	Leu	Pro	Ile	Gln	His	Gln	Asp	Trp	Met	Ser	Gly
305					310					315					320
Lys	Glu	Phe	Lys	Cys	Lys	Val	Asn	Asn	Lys	Asp	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile
				325					330					335	
Glu	Arg	Thr	Ile	Ser	Lys	Pro	Lys	Gly	Ser	Val	Arg	Ala	Pro	Gln	Val
			340					345					350		
Tyr	Val	Leu	Pro	Pro	Pro	Glu	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Lys	Gln	Val	Thr
		355					360					365			
Leu	Thr	Cys	Met	Val	Thr	Asp	Phe	Met	Pro	Glu	Asp	Ile	Tyr	Val	Glu
	370					375					380				
Trp	Thr	Asn	Asn	Gly	Lys	Thr	Glu	Leu	Asn	Tyr	Lys	Asn	Thr	Glu	Pro
385					390					395					400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val
405 410 415

Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val
420 425 430

His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 40
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> TF1413-02e014輕鏈

<400> 40

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala
20 25 30

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

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

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

Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala
100 105 110

Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
115 120 125

Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
130 135 140

Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
145 150 155 160

Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
180 185 190

Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210

<210> 41
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> TF1413-02e030重鏈CDR 1

<400> 41

Asp Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 42
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> TF1413-02c030重鏈CDR 2

<400> 42

Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asn Thr Ile Tyr Asp Pro Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 43
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> TF1413-02e030重鏈CDR 3

<400> 43

Thr Met Ile Thr Thr Leu Asp Tyr
1 5

<210> 44
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> TF1413-02e030輕鏈CDR 1

<400> 44

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 45
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> TF1413-02e030輕鏈CDR 2

<400> 45

Phe Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 46
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工

<212> PRT

<213> 人工

<220>
<223> TF1413-02e030輕鏈可變區

<400> 48

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Met Ser Val Gly
1 5 10 15

Gln Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
 20 25 30

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

Ser Pro Lys Leu Leu Val Tyr Phe Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60

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

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

His Tyr Ser Thr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu
 100 105 110

Lys Arg

<210> 49
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> TF1413-02e030重鏈

<400> 49

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Leu Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Tyr
 20 25 30

Tyr	Met	His	Trp	Val	Lys	Gln	Arg	Pro	Glu	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	
		35					40					45				
Gly	Trp	Ile	Asp	Pro	Glu	Asn	Gly	Asn	Thr	Ile	Tyr	Asp	Pro	Lys	Phe	
	50					55					60					
Gln	Gly	Lys	Ala	Ser	Ile	Thr	Ala	Asp	Thr	Ser	Ser	Asn	Thr	Ala	Tyr	
65					70					75					80	
Leu	Gln	Leu	Ser	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
			85						90					95		
Ala	Ile	Ser	Thr	Met	Ile	Thr	Thr	Leu	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	
			100					105					110			
Thr	Leu	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Lys	Thr	Thr	Ala	Pro	Ser	Val	Tyr	Pro	
		115					120					125				
Leu	Ala	Pro	Val	Cys	Gly	Asp	Thr	Thr	Gly	Ser	Ser	Val	Thr	Leu	Gly	
	130					135					140					
Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Leu	Thr	Trp	Asn	
145					150					155					160	
Ser	Gly	Ser	Leu	Ser	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	
				165					170						175	
Ser	Asp	Leu	Tyr	Thr	Leu	Ser	Ser	Ser	Val	Thr	Val	Thr	Ser	Ser	Thr	
			180					185					190			
Trp	Pro	Ser	Gln	Ser	Ile	Thr	Cys	Asn	Val	Ala	His	Pro	Ala	Ser	Ser	
		195					200					205				
Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Ile	Glu	Pro	Arg	Gly	Pro	Thr	Ile	Lys	Pro	
	210					215					220					
Cys	Pro	Pro	Cys	Lys	Cys	Pro	Ala	Pro	Asn	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	
225					230					235					240	
Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Lys	Ile	Lys	Asp	Val	Leu	Met	Ile	Ser	Leu	

C210392SEQBX20220401C.pdf

<220>
<223> TF1413-02e030輕鏈

<400> 50

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Met Ser Val Gly
1 5 10 15

Gln Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

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

Ser Pro Lys Leu Leu Val Tyr Phe Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

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

His Tyr Ser Thr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu
100 105 110

Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser
115 120 125

Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu
145 150 155 160

Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr
180 185 190

Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr

	195		200		205										
Ser	Pro	Ile	Val	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Asn	Glu	Cys				
	210					215					220				
<210>	51														
<211>	5														
<212>	PRT														
<213>	人工														
<220>															
<223>	TF1413-02e040重鏈CDR 1														
<400>	51														
Gly	Tyr	Thr	Met	Asn											
1				5											
<210>	52														
<211>	17														
<212>	PRT														
<213>	人工														
<220>															
<223>	TF1413-02e040重鏈CDR 2														
<400>	52														
Leu	Ile	Asn	Pro	Tyr	Asn	Gly	Gly	Thr	Ser	Tyr	Asn	Gln	Asn	Phe	Lys
1				5					10					15	
Gly															
<210>	53														
<211>	8														
<212>	PRT														
<213>	人工														
<220>															
<223>	TF1413-02e040重鏈CDR 3														
<400>	53														
Gly	Tyr	Tyr	Gly	Arg	Phe	Asp	Tyr								
1				5											
<210>	54														
<211>	11														

<400> 58

Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Arg Thr Ala
20 25 30

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

Tyr Leu Ala Ser Asn Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

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

Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Leu Gln His Trp Asn Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
100 105

- <210> 59
- <211> 447
- <212> PRT
- <213> 人工

- <220>
- <223> TF1413-02e040重鏈

<400> 59

Glu Val Met Leu Val Glu Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Thr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Asn Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Leu Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Tyr Tyr Gly Arg Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys
130 135 140

Leu	Val	Lys	Gly	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Leu	Thr	Trp	Asn	Ser
145					150					155					160
Gly	Ser	Leu	Ser	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser
				165					170					175	
Asp	Leu	Tyr	Thr	Leu	Ser	Ser	Ser	Val	Thr	Val	Thr	Ser	Ser	Thr	Trp
			180					185					190		
Pro	Ser	Gln	Ser	Ile	Thr	Cys	Asn	Val	Ala	His	Pro	Ala	Ser	Ser	Thr
		195					200					205			
Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Ile	Glu	Pro	Arg	Gly	Pro	Thr	Ile	Lys	Pro	Cys
	210					215					220				
Pro	Pro	Cys	Lys	Cys	Pro	Ala	Pro	Asn	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val
225					230					235					240
Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Lys	Ile	Lys	Asp	Val	Leu	Met	Ile	Ser	Leu	Ser
				245					250					255	
Pro	Ile	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Glu	Asp	Asp	Pro	Asp
			260					265					270		
Val	Gln	Ile	Ser	Trp	Phe	Val	Asn	Asn	Val	Glu	Val	His	Thr	Ala	Gln
		275					280					285			
Thr	Gln	Thr	His	Arg	Glu	Asp	Tyr	Asn	Ser	Thr	Leu	Arg	Val	Val	Ser
	290					295					300				
Ala	Leu	Pro	Ile	Gln	His	Gln	Asp	Trp	Met	Ser	Gly	Lys	Glu	Phe	Lys
305					310					315					320
Cys	Lys	Val	Asn	Asn	Lys	Asp	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Arg	Thr	Ile
				325					330					335	
Ser	Lys	Pro	Lys	Gly	Ser	Val	Arg	Ala	Pro	Gln	Val	Tyr	Val	Leu	Pro
			340					345					350		
Pro	Pro	Glu	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Lys	Gln	Val	Thr	Leu	Thr	Cys	Met
		355					360					365			

Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn
370 375 380

Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn
405 410 415

Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu
420 425 430

His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 60
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> TF1413-02c040輕鏈

<400> 60

Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Arg Thr Ala
20 25 30

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

Tyr Leu Ala Ser Asn Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

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

Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Leu Gln His Trp Asn Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Ala Asp Ala Ala
100 105 110

Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
115 120 125

Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
130 135 140

Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
145 150 155 160

Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
180 185 190

Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210

<210> 61
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> TF1413-03e001重鏈CDR 1

<400> 61

Gly Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 62
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> TF1413-03e001重鏈CDR 2

<400> 62

Arg Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Ala Thr Ser Tyr Asn Gln Asn Phe Lys
1 5 10 15

Asp

<210> 63
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> TF1413-03e001重鏈CDR 3

<400> 63

Asn Tyr Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5

<210> 64
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> TF1413-03e001輕鏈CDR 1

<400> 64

Glu Ala Ser Gln Asn Val Asp Asn Asn Val Val
1 5 10

<210> 65
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> TF1413-03e001輕鏈CDR 2

<400> 65

Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser
1 5

<210> 66
<211> 9
<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> TF1413-03e001輕鏈CDR 3

<400> 66

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 67

<211> 115

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> TF1413-03e001重鏈可變區

<400> 67

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Lys Gln Ser His Val Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

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

Met Glu Leu His Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu
100 105 110

Thr Val Ser
115

<210> 68

<211> 108

<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> TF1413-03c001輕鏈可變區

<400> 68

Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Val Thr Cys Glu Ala Ser Gln Asn Val Asp Asn Asn
 20 25 30

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

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

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

Glu Asp Leu Ala Glu Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu
 85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 69
<211> 446
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> TF1413-03c001重鏈

<400> 69

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
 20 25 30

Tyr Met His Trp Val Lys Gln Ser His Val Lys Ser Leu Glu Trp Ile

35					40					45					
Gly	Arg	Ile	Asn	Pro	Tyr	Asn	Gly	Ala	Thr	Ser	Tyr	Asn	Gln	Asn	Phe
	50					55					60				
Lys	Asp	Lys	Ala	Ser	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr
65					70					75					80
Met	Glu	Leu	His	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Arg	Asn	Tyr	Gly	Tyr	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Leu
			100					105					110		
Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Lys	Thr	Thr	Ala	Pro	Ser	Val	Tyr	Pro	Leu	Ala
		115					120					125			
Pro	Val	Cys	Gly	Asp	Thr	Thr	Gly	Ser	Ser	Val	Thr	Leu	Gly	Cys	Leu
	130					135					140				
Val	Lys	Gly	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Leu	Thr	Trp	Asn	Ser	Gly
145					150					155					160
Ser	Leu	Ser	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Asp
				165					170					175	
Leu	Tyr	Thr	Leu	Ser	Ser	Ser	Val	Thr	Val	Thr	Ser	Ser	Thr	Trp	Pro
			180					185					190		
Ser	Gln	Ser	Ile	Thr	Cys	Asn	Val	Ala	His	Pro	Ala	Ser	Ser	Thr	Lys
		195					200					205			
Val	Asp	Lys	Lys	Ile	Glu	Pro	Arg	Gly	Pro	Thr	Ile	Lys	Pro	Cys	Pro
	210					215					220				
Pro	Cys	Lys	Cys	Pro	Ala	Pro	Asn	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe
225					230					235					240
Ile	Phe	Pro	Pro	Lys	Ile	Lys	Asp	Val	Leu	Met	Ile	Ser	Leu	Ser	Pro
				245					250					255	

Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val
260 265 270

Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr
275 280 285

Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala
290 295 300

Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro
340 345 350

Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val
355 360 365

Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly
370 375 380

Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp
405 410 415

Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His
420 425 430

Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 70
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> TF1413-03e001輕鏈

<400> 70

Asp	Ile	Lys	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Lys	Phe	Met	Ser	Thr	Ser	Val	Gly
1				5					10					15	
Asp	Arg	Val	Ser	Val	Thr	Cys	Glu	Ala	Ser	Gln	Asn	Val	Asp	Asn	Asn
			20					25					30		
Val	Val	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ser	Pro	Lys	Ala	Leu	Ile
		35					40					45			
Tyr	Ser	Ala	Ser	Tyr	Arg	Tyr	Ser	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Thr	Gly
	50					55					60				
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Asn	Val	Gln	Ser
65					70					75				80	
Glu	Asp	Leu	Ala	Glu	Tyr	Phe	Cys	Gln	Gln	Tyr	Asn	Ser	Tyr	Pro	Leu
				85					90					95	
Thr	Phe	Gly	Ala	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Arg	Ala	Asp	Ala	Ala
			100					105					110		
Pro	Thr	Val	Ser	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Ser	Glu	Gln	Leu	Thr	Ser	Gly
		115					120					125			
Gly	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Phe	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Lys	Asp	Ile
	130					135					140				
Asn	Val	Lys	Trp	Lys	Ile	Asp	Gly	Ser	Glu	Arg	Gln	Asn	Gly	Val	Leu
145					150					155				160	
Asn	Ser	Trp	Thr	Asp	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Met	Ser
				165					170					175	
Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Thr	Lys	Asp	Glu	Tyr	Glu	Arg	His	Asn	Ser	Tyr
			180					185					190		
Thr	Cys	Glu	Ala	Thr	His	Lys	Thr	Ser	Thr	Ser	Pro	Ile	Val	Lys	Ser
		195					200					205			

Phc Asn Arg Asn Glu Cys
210

<210> 71
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> TF1413-03e004重鏈CDR 1

<400> 71

Ser Tyr Trp Met Asn
1 5

<210> 72
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> TF1413-03e004重鏈CDR 2

<400> 72

Arg Ile Asp Pro Ser Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Asp

<210> 73
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> TF1413-03e004重鏈CDR 3

<400> 73

Gly Tyr Tyr Gly Ser Asn Tyr
1 5

<210> 74
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工

<220>

<223> TF1413-03e004輕鏈CDR 1

<400> 74

Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn Val Ala

1 5 10

<210> 75

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> TF1413-03e004輕鏈CDR 2

<400> 75

Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser

1 5

<210> 76

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> TF1413-03e004輕鏈CDR 3

<400> 76

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 77

<211> 115

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> TF1413-03e004重鏈可變區

<400> 77

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Pro Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Ser Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Tyr Tyr Gly Ser Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu
100 105 110

Thr Val Ser
115

<210> 78
<211> 108
<212> PRT
<213> 人T.

<220>
<223> TF1413-03c004輕鏈可變區

<400> 78

Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Val Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Leu Ala Glu Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu

$\langle 210 \rangle$	79
$\langle 211 \rangle$	403
$\langle 212 \rangle$	PRT
$\langle 213 \rangle$	人工

<220>
<223> TF1413-03c004重鏈

<400> 79

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Ser Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Tyr Tyr Gly Ser Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp
165 170 175

Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp Pro
180 185 190

Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys
195 200 205

Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro
245 250 255

Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val
260 265 270

Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr
275 280 285

Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala
290 295 300

Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro
340 345 350

Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val
355 360 365

Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly

370																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
-----	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
145 150 155 160

Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
180 185 190

Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210

<210> 81
<211> 5
<212> PRT
<213> 人上

<220>
<223> TF1413-03e005重鏈CDR 1

<400> 81

Asp Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 82
<211> 17
<212> PRT
<213> 人上

<220>
<223> TF1413-03e005重鏈CDR 2

<400> 82

Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Pro Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 83

<211> 11
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> TF1413-03e005重鏈CDR 3

<400> 83

Tyr Tyr Asp Tyr Asp Gly Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 84
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> TF1413-03e005輕鏈CDR 1

<400> 84

Arg Ala Ser Gln Glu Ile Ser Gly Tyr Leu Ser
1 5 10

<210> 85
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> TF1413-03e005輕鏈CDR 2

<400> 85

Ala Ala Ser Thr Leu Asp Ser
1 5

<210> 86
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> TF1413-03e005輕鏈CDR 3

<400> 86

Leu Gln Tyr Ala Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 87
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> TF1413-03e005重鏈可變區

<400> 87

Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Ser Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Pro Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Lys Ala Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Asn Ala Phe Tyr Tyr Asp Tyr Asp Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser
115 120

<210> 88
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> TF1413-03e005輕鏈可變區

<400> 88

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

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

Leu Ser Trp Leu Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Ile Lys Arg Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Asp Ser Gly Val Pro Lys Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Arg Ser Gly Ser Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Ala Ser Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
100 105

<210> 89
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> TF1413-03e005重鏈

<400> 89

Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Ser Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Pro Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Lys Ala Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu	Gln	Leu	Ser	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			85						90					95	
Asn	Ala	Phe	Tyr	Tyr	Asp	Tyr	Asp	Gly	Tyr	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly
			100					105					110		
Gln	Gly	Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Arg	Ala	Lys	Thr	Thr	Ala	Pro	Ser
		115					120					125			
Val	Tyr	Pro	Leu	Ala	Pro	Val	Cys	Gly	Asp	Thr	Thr	Gly	Ser	Ser	Val
	130					135					140				
Thr	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Leu
145					150				155						160
Thr	Trp	Asn	Ser	Gly	Ser	Leu	Ser	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala
				165					170					175	
Val	Leu	Gln	Ser	Asp	Leu	Tyr	Thr	Leu	Ser	Ser	Ser	Val	Thr	Val	Thr
			180					185					190		
Ser	Ser	Thr	Trp	Pro	Ser	Gln	Ser	Ile	Thr	Cys	Asn	Val	Ala	His	Pro
		195					200					205			
Ala	Ser	Ser	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Ile	Glu	Pro	Arg	Gly	Pro	Thr
	210					215					220				
Ile	Lys	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Lys	Cys	Pro	Ala	Pro	Asn	Leu	Leu	Gly
225					230					235					240
Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Lys	Ile	Lys	Asp	Val	Leu	Met
				245					250					255	
Ile	Ser	Leu	Ser	Pro	Ile	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Glu
			260					265					270		
Asp	Asp	Pro	Asp	Val	Gln	Ile	Ser	Trp	Phe	Val	Asn	Asn	Val	Glu	Val
		275					280					285			
His	Thr	Ala	Gln	Thr	Gln	Thr	His	Arg	Glu	Asp	Tyr	Asn	Ser	Thr	Leu
	290					295					300				

Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly
305 310 315 320

Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr
355 360 365

Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu
370 375 380

Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val
405 410 415

Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val
420 425 430

His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 90
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> TF1413-03c005輕鏈

<400> 90

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu	Arg	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Glu	Ile	Ser	Gly	Tyr	
			20					25					30			
Leu	Ser	Trp	Leu	Gln	Gln	Lys	Pro	Asp	Gly	Thr	Ile	Lys	Arg	Leu	Ile	
		35					40					45				
Tyr	Ala	Ala	Ser	Thr	Leu	Asp	Ser	Gly	Val	Pro	Lys	Arg	Phe	Ser	Gly	
	50					55					60					
Ser	Arg	Ser	Gly	Ser	Asp	Tyr	Ser	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Glu	Ser	
65					70					75					80	
Glu	Asp	Phe	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Leu	Gln	Tyr	Ala	Ser	Tyr	Pro	Leu	
				85					90					95		
Thr	Phe	Gly	Ala	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Leu	Lys	Arg	Ala	Asp	Ala	Ala	
			100					105					110			
Pro	Thr	Val	Ser	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Ser	Glu	Gln	Leu	Thr	Ser	Gly	
		115					120					125				
Gly	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Phe	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Lys	Asp	Ile	
	130					135					140					
Asn	Val	Lys	Trp	Lys	Ile	Asp	Gly	Ser	Glu	Arg	Gln	Asn	Gly	Val	Leu	
145					150					155					160	
Asn	Ser	Trp	Thr	Asp	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Met	Ser	
				165					170					175		
Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Thr	Lys	Asp	Glu	Tyr	Glu	Arg	His	Asn	Ser	Tyr	
			180					185					190			
Thr	Cys	Glu	Ala	Thr	His	Lys	Thr	Ser	Thr	Ser	Pro	Ile	Val	Lys	Ser	
		195					200					205				
Phe	Asn	Arg	Asn	Glu	Cys											
	210															
<210>	91															
<211>	5															
<212>	PRT															

<213> 人工

<220>

<223> TF1413-03e015重鏈CDR 1

<400> 91

Gly Tyr Thr Met Asn
1 5

<210> 92

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> TF1413-03e015重鏈CDR 2

<400> 92

Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 93

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> TF1413-03e015重鏈CDR 3

<400> 93

Gly Asp Tyr Tyr Pro Pro Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 94

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> TF1413-03e015輕鏈CDR 1

<400> 94

Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn Val Ala
1 5 10

<210> 95
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> TF1413-03c015輕鏈CDR 2

<400> 95

Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser
1 5

<210> 96
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> TF1413-03c015輕鏈CDR 3

<400> 96

Gln Gln Tyr Asn Arg Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 97
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> TF1413-03c015重鏈可變區

<400> 97

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Thr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr
65					70					75					80
Met	Glu	Leu	Leu	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Arg	Gly	Asp	Tyr	Tyr	Pro	Pro	Tyr	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln
			100					105					110		
Gly	Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser									
		115													
<210>	98														
<211>	108														
<212>	PRT														
<213>	人工														
<220>															
<223>	TF1413-03e015輕鏈可變區														
<400>	98														
Asp	Ile	Val	Met	Ser	Gln	Ser	Pro	Lys	Phe	Met	Ser	Thr	Ser	Val	Gly
1				5					10					15	
Asp	Arg	Val	Ser	Val	Thr	Cys	Lys	Ala	Ser	Gln	Asn	Val	Gly	Thr	Asn
			20					25					30		
Val	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ser	Pro	Lys	Pro	Leu	Ile
		35					40					45			
Tyr	Ser	Ala	Ser	Tyr	Arg	Tyr	Ser	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Thr	Gly
	50					55					60				
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Asn	Val	Gln	Ser
65					70					75					80
Glu	Asp	Leu	Ala	Glu	Tyr	Phe	Cys	Gln	Gln	Tyr	Asn	Arg	Tyr	Pro	Leu
				85					90					95	
Thr	Phe	Gly	Val	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Arg				
			100					105							

<210> 99

<211> 450

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> TF1413-03c015重鏈

<400> 99

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr

20 25 30

Thr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Leu Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gly Asp Tyr Tyr Pro Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val

115 120 125

Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr

130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr

145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165 170 175

Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser

180						185						190					
Ser	Thr	Trp	Pro	Ser	Gln	Ser	Ile	Thr	Cys	Asn	Val	Ala	His	Pro	Ala		
		195					200					205					
Ser	Ser	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Ile	Glu	Pro	Arg	Gly	Pro	Thr	Ile		
	210					215					220						
Lys	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Lys	Cys	Pro	Ala	Pro	Asn	Leu	Leu	Gly	Gly		
225					230					235					240		
Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Lys	Ile	Lys	Asp	Val	Leu	Met	Ile		
			245						250					255			
Ser	Leu	Ser	Pro	Ile	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Glu	Asp		
			260					265					270				
Asp	Pro	Asp	Val	Gln	Ile	Ser	Trp	Phe	Val	Asn	Asn	Val	Glu	Val	His		
		275					280					285					
Thr	Ala	Gln	Thr	Gln	Thr	His	Arg	Glu	Asp	Tyr	Asn	Ser	Thr	Leu	Arg		
	290					295					300						
Val	Val	Ser	Ala	Leu	Pro	Ile	Gln	His	Gln	Asp	Trp	Met	Ser	Gly	Lys		
305					310					315					320		
Glu	Phe	Lys	Cys	Lys	Val	Asn	Asn	Lys	Asp	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu		
				325					330					335			
Arg	Thr	Ile	Ser	Lys	Pro	Lys	Gly	Ser	Val	Arg	Ala	Pro	Gln	Val	Tyr		
			340					345					350				
Val	Leu	Pro	Pro	Pro	Glu	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Lys	Gln	Val	Thr	Leu		
		355					360					365					
Thr	Cys	Met	Val	Thr	Asp	Phe	Met	Pro	Glu	Asp	Ile	Tyr	Val	Glu	Trp		
	370					375					380						
Thr	Asn	Asn	Gly	Lys	Thr	Glu	Leu	Asn	Tyr	Lys	Asn	Thr	Glu	Pro	Val		
385					390					395					400		

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu
405 410 415

Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His
420 425 430

Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 100
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> TF1413-03e015輕鏈

<400> 100

Asp Ile Val Met Ser Gln Ser Pro Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Val Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Leu Ala Glu Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Arg Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Val Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala
100 105 110

Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly

115

120

125

Gly

Ala

Ser

Val

Val

Cys

Phe

Leu

Asn

Asn

Phe

Tyr

Pro

Lys

Asp

Ile

130

135

140

Asn

Val

Lys

Trp

Lys

Ile

Asp

Gly

Ser

Glu

Arg

Gln

Asn

Gly

Val

Leu

145

150

155

160

Asn

Ser

Trp

Thr

Asp

Gln

Asp

Ser

Lys

Asp

Ser

Thr

Tyr

Ser

Met

Ser

165

170

175

Ser

Thr

Leu

Thr

Leu

Thr

Lys

Asp

Glu

Tyr

Glu

Arg

His

Asn

Ser

Tyr

180

185

190

Thr

Cys

Glu

Ala

Thr

His

Lys

Thr

Ser

Thr

Ser

Pro

Ile

Val

Lys

Ser

195

200

205

Phe

Asn

Arg

Asn

Glu

Cys

210

<210> 101

<211> 5

<212> PRT

<213> 人上

<220>

<223> TF1413-03c034重鏈CDR 1

<400> 101

Gly

Tyr

Asn

Met

Asn

1

5

<210> 102

<211> 17

<212> PRT

<213> 人上

<220>

<223> TF1413-03c034重鏈CDR 2

<400> 102

Asn

Ile

Asp

Pro

Tyr

Tyr

Gly

Gly

Thr

Ser

Tyr

Asn

Gln

Lys

Phe

Lys

1

5

10

15

Gly

<210> 103
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> TF1413-03e034重鏈CDR 3

<400> 103

Gly Asn Tyr Gly Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 104
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> TF1413-03e034輕鏈CDR 1

<400> 104

Lys Ala Ser Gln Asn Val Arg Thr Ala Val Ala
1 5 10

<210> 105
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> TF1413-03e034輕鏈CDR 2

<400> 105

Leu Ala Ser Asn Arg His Thr
1 5

<210> 106
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> TF1413-03e034輕鏈CDR 3

<400> 106

Leu Gln His Trp Asn Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 107
<211> 118
<212> PRT
<213> 人上

<220>
<223> TF1413-03e034重鏈可變區

<400> 107

Glu Val Gln Lcu Gln Gln Scr Gly Pro Glu Lcu Glu Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Lys Gln Ser Asn Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Scr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Lys Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Asn Tyr Gly Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser
115

<210> 108
<211> 108
<212> PRT
<213> 人上

<220>
<223> TF1413-03e034輕鏈可變區

Lys 65	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu 70	Thr	Val	Asp	Lys	Ser 75	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr 80
Met	Gln	Leu	Lys	Ser 85	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp 90	Ser	Ala	Val	Tyr	Tyr 95	Cys	
Ala	Arg	Gly	Asn 100	Tyr	Gly	Tyr	Tyr	Ala	Met 105	Asp	Tyr	Trp	Gly 110	Gln	Gly	
Thr	Ser	Val 115	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Lys 120	Thr	Thr	Ala	Pro 125	Ser	Val	Tyr	
Pro	Leu 130	Ala	Pro	Val	Cys	Gly 135	Asp	Thr	Thr	Gly	Ser 140	Ser	Val	Thr	Leu	
Gly 145	Cys	Leu	Val	Lys	Gly 150	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro 155	Val	Thr	Leu	Thr	Trp 160	
Asn	Ser	Gly	Ser	Leu 165	Ser	Ser	Gly	Val	His 170	Thr	Phe	Pro	Ala	Val 175	Leu	
Gln	Ser	Asp	Leu 180	Tyr	Thr	Leu	Ser	Ser 185	Ser	Val	Thr	Val	Thr 190	Ser	Ser	
Thr	Trp	Pro 195	Ser	Gln	Ser	Ile	Thr 200	Cys	Asn	Val	Ala	His 205	Pro	Ala	Ser	
Ser	Thr 210	Lys	Val	Asp	Lys	Lys 215	Ile	Glu	Pro	Arg	Gly 220	Pro	Thr	Ile	Lys	
Pro 225	Cys	Pro	Pro	Cys	Lys 230	Cys	Pro	Ala	Pro	Asn 235	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro 240	
Ser	Val	Phe	Ile	Phe 245	Pro	Pro	Lys	Ile	Lys 250	Asp	Val	Leu	Met	Ile 255	Ser	
Leu	Ser	Pro	Ile 260	Val	Thr	Cys	Val	Val 265	Val	Asp	Val	Ser	Glu 270	Asp	Asp	
Pro	Asp	Val 275	Gln	Ile	Ser	Trp	Phe 280	Val	Asn	Asn	Val	Glu 285	Val	His	Thr	

Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val
290 295 300

Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu
305 310 315 320

Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val
340 345 350

Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr
355 360 365

Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr
370 375 380

Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys
405 410 415

Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu
420 425 430

Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly
435 440 445

Lys

- <210> 110
- <211> 214
- <212> PRT
- <213> 人工
- <220>
- <223> TF1413-03e034輕鏈
- <400> 110

Asp Ile Val Met Ser Gln Ser Pro Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Arg Thr Ala
 20 25 30
 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Ala Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Leu Ala Ser Asn Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser
 65 70 75 80
 Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Leu Gln His Trp Asn Tyr Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Ala Asp Ala Ala
 100 105 110
 Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
 115 120 125
 Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
 130 135 140
 Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
 145 150 155 160
 Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
 180 185 190
 Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 210

<210> 111
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> TF1413-02d028重鏈可變區基因

<400> 111
caggtgcagc tgaaggagtc aggacctgag ctggagaagc ctggtgcttc agtgaagata 60
tcttgcaagg cttctgggta ctcaatcact ggctacaaca tgaactgggt gaagcagagc 120
aatggaaaga gccctgagtg gattggaaat attgacctt actatgggtg tactagctac 180
aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca aatcctccag cacagcctac 240
atgcagctca agagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagaggagac 300
tatagggcgt actactttga ctactggggc caaggcacca ctctcacagt ctcg 354

<210> 112
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> TF1413-02d028輕鏈可變區基因

<400> 112
gacattcaga tgaccagtc tccaaaattc atgtccacat cagtaggaga cagggtcagc 60
atcacctgca aggccagtc gaatgttcgt actgctgtag cctggatatca acagaaacca 120
gggcagtcct ctaaagcact gatttaactg gcateccaacc ggcacactgg agtccctgat 180
cgcttcacag gcagiggatc tgggacagat ttcactctca ccattagcaa tgtgcaatct 240
gaagacctgg cagattatct ctgtctgcaa cattggaatt atcctctcac gttegggtgt 300
gggaccaagc tggagctgaa acgg 324

<210> 113
<211> 1347
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> TF1413-02d028重鏈基因

<400> 113

caggtgcagc tgaaggagtc aggacctgag ctggagaagc ctggtgcttc agtgaagata	60
tccctgcaagg ctctctggtta ctcatteact ggctacaaca tgaactgggt gaagcagagc	120
aatggaaaga gccttgagtg gattggaaat attgatacctt actatgggtgg tactagctac	180
aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca aatcctccag cacagcctac	240
atgcagctca agagcctgac atctgaggac tetgcagtct attactgtgc aagaggagac	300
tatagggcgt actactttga ctactggggc caaggcacca ctctcacagt ctcgagcgcc	360
aaaacaacag ccccatcggt ctatccactg gcccctgtgt gtggagatac aactggctcc	420
tgggtgactc taggatgcct ggteaagggt tatttccctg agccagtgc cttgacctgg	480
aactctggat cctgtccag tgggtgtgcac accttcccag ctgtcctgca gtctgacctc	540
tacacctca gcagctcagt gactgtaac tegagcacct ggcccagcca gtccatcacc	600
tgcaatgtgg cccaccggc aagcagcacc aagggtggaca agaaaattga gccccgggga	660
cccacaatca agcctgtcc tccatgcaaa tggccagcac ctaacctctt ggggtggacca	720
tccgtcttca tcttccctcc aaagatcaag gatgtactca tgatctccct gagccccata	780
gtcacatgtg tgggtggtgga tgtgagcgag gatgaccag atgtccagat cagctggttt	840
gtgaacaacg tggaaagtaca cacagctcag acacaaacce atagagagga ttacaacagt	900
actctccggg tggtcagtgc cctcccctc cagcaccagg actggatgag tggcaaggag	960
ttcaaatgca aggtcaacaa caaagacctc ccagcgccca tegagagaac catctcaaaa	1020
cccaaagggt cagtaagagc tccacaggta tatgtcttgc ctccaccaga agaagagatg	1080
actaagaaac aggtcactct gacctgcatg gtcacagact tcatgcctga agacatttac	1140
gtggagtgga ccaacaacgg gaaaacagag ctaaactaca agaacactga accagtcctg	1200
gactctgatg gttcttactt catgtacagc aagctgagag tggaaaagaa gaactgggtg	1260
gaaagaaata gctactcctg ttcagtggtc cagcagggtc tgcacaatca ccacagact	1320
aagagcttct cccggactcc gggtaaa	1347

- <210>

114
- <211>

642
- <212>

DNA
- <213>

人工
- <220>
- <223>

TF1413-02d028重鏈基因

<400> 114
gacattcaga tgaccagtc tccaaaattc atgtccacat cagtaggaga cagggtcagc 60
atcacctgca aggccagtc gaatgttcgt actgctgtag cctggatca acagaaacca 120
gggcagtctc cttaaagcact gatctacttg gcatccaacc ggcacactgg agtccctgat 180
cgcttcacag gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccattagcaa tgtgcaatct 240
gaagacctgg cagattatit ctgtctgcaa cattggaatt atcctctcac gttegggtgt 300
gggaccaagc tggagctgaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat ctcccacca 360
tccagtgcgc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caactctac 420
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgctctg 480
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcactaca gcattgagcag caccctcag 540
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgagggcac tcacaagaca 600
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gt 642

<210> 115
<211> 351
<212> DNA
<213> 人T.

<220>
<223> TF1413-02d039重鏈可變區基因

<400> 115
gaagtgaagc tgggtggagtc tgggggaggc ttagtgaagc ctggagggtc cctgaaactc 60
tctgtgcag cctctggatt cgttttcagt agctatgaca tgtcttgggt tecccagact 120
ccggagaaga ggctggagtg ggtcgcatc attagtagtg gtggtggtag cacctactat 180
ccagacactg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa caccctgtac 240
ctgcaaatga gcagtctgaa gtctgaggac acagccatgt attactgtgc aagaagagga 300
ttacgacgag ctatggacta ctgggggtcaa ggaacctcag tcaccgtctc g 351

<210> 116
<211> 339
<212> DNA
<213> 人T.

<220>
<223> TF1413-02d039輕鏈可變區基因

<400> 116

gatgttgtga tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc	60
atctcttgcg gatctagtea gagccttgta cacagtaatg gaaacaccta ttacattgg	120
tacctgcaga agccaggcca gtctccaaag ctcttgatct acaaagtctc caaccgattt	180
tctggggctc cagacagggt cagtggcagt ggaacaggga cagatttcac actcaagatc	240
agcagagtgg aggcctgagga tctgggagtt tatttctgct ctcaaagtac acatgttccg	300
ctcagcttcc gtgctgggac caagctggag ctgaaacgg	339

<210> 117
 <211> 1344
 <212> DNA
 <213> 人工

<220>
 <223> TF1413-02d039重鏈基因

<400> 117	
gaagtgaagc tggaggagtc tgggggaggc ttagtgaagc ctggagggtc cctgaaactc	60
tctgtgtcag cctctggatt cgttttcagt agctatgaca tgtcttgggt tggccagact	120
cgggagaaga ggctggagtg ggctgcatac attagtagtg gtggtagtag caccactat	180
ccagacactg tgaagggccg attaccatc tccagagaca atgccaagaa caccctgtac	240
ctgcaaatga gcagtctgaa gtctgaggac acagccatgt attactgtgc aagaagagga	300
ttacgacgag ctatggacta ctgggggtcaa ggaacctcag tcaccgtctc gaggccaaa	360
acaacagccc catcggtcta tccactggcc cctgtgtgtg gagatacaac tggctcctcg	420
gtgactctag gatgcctggc caagggttat tccctgagc cagtgcactt gacctggaac	480
tctggatccc tgtccagtgg tgtgcacacc tcccagctg tctgcagtc tgacctctac	540
accctcagea gctcagtgac tgtaacctcg agcacctggc ccagccagtc catcactgc	600
aatgtggccc acccggaag cagcaccaag gtggacaaga aaattgagcc ccgggggacc	660
acaatcaagc cctgtctctc atgcaaatgc ccagcaccta acctcttggg tggaccatcc	720
gtcttctatc tccctccaaa gatcaaggat gtactcatga tctccctgag ccccatagtc	780
acatgtgtgg tggtagatgt gaggcaggat gacctcagat tccagatcag ctggtttgtg	840
aacaacgtgg aagtacacac agctcagaca caaacccata gagaggatta caacagtact	900
ctccgggtgg tcatgtccct ccccatccag caccaggact ggatgagtag caaggagtcc	960
aaatgcaagg tcaacaacaa agacctccca gcgcccctcg agagaacct ctaaaaacc	1020

aaagggtcag taagagctcc acaggtatat gtcttgccctc caccagaaga agagatgact 1080
aagaaacagg tcactctgac ctgcatggtc acagacttca tgcctgaaga catttacgtg 1140
gagtggacca acaacgggaa aacagagcta aactacaaga aactgaacc agtcctggac 1200
tctgatgggtt cttacttcat gtacagcaag ctgagagtgg aaaagaagaa ctgggtggaa 1260
agaaatagct actcctgttc agtggteccac gagggctctgc acaatcacca cagactaag 1320
agcttctccc ggactccggg taaa 1344

<210> 118
<211> 657
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> TF1413-02d039輕鏈基因

<400> 118
gatgttgtga tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc 60
atctcttga gatctagtc gagccttga cacagtaatg gaaacacctt ttacattgg 120
tacctgcaga agccaggcca gtctccaaag ctctgatct acaaagtctt caaccgattt 180
tctgggggtcc cagacagggt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac actcaagatc 240
agcagagtgg aggcctgagga tctgggagtt tatttctgct ctcaaagtac acatgttccg 300
ctcacgttcg gtgctgggac caagctggag ctgaaacggg ctgatgctgc accaactgta 360
tccatcttcc caccatccag tgagcagtta acatctggag gtgcctcagt cgtgtgcttc 420
ttgaacaact tctaccccaa agacatcaat gtcaagtgga agattgatgg cagtgaacga 480
caaaatggcg tccctgaacag ttggactgat caggacagca aagacagcac ctacagcatg 540
agcagcacc ctcagttgac caaggacgag tatgaacgac ataacagcta tactgtgag 600
gccactcaca agacatcaac ttacccatt gtcaagagct tcaacaggaa tgagtgt 657

<210> 119
<211> 345
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> TF1413-02e004重鏈可變區基因

<400> 119

caggtecagc tgcagcagtc tggggctgag cttgtgaagc ctggggctcc agtgaagctg 60
tccatgaagg cttctggcta caccctcacc agctactgga tgaactgggt gaagcagagg 120
cctggacgag gcctcgagtg gattggaagg attgatcctt ccgatagtga aactcactac 180
aatcaaaagt tcaaggacga ggccacactg actgtagaca aatccctccag cacagcctac 240
atccaactea gcagcctgac atctgaggac tetgcggtct attactgtgc aagagggtac 300
tatgetatgg actactgggg tcaaggaacc teagtcaccg tctcg 345

<210> 120
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> TF1413-02e004輕鏈可變區基因

<400> 120
gacattgtgc tgacceaatc tccccaatte atgtccacat cagtaggaga cagggtcagc 60
atcacctgca aggccagtea ggatgtgagt actgctgtag cctggatatca acagaaacca 120
ggacaatctc ctaaactact gatttactca gcacccacc ggtacactgg agtccctgat 180
cgcttcaactg gcagtggatc tgggacggat ttcaacttca ccatcagcag tgtgcagget 240
gaagacctgg cagtttatta ctgtcagcaa cattatagta ctccgacgtt cgggtggaggc 300
accaagctgg aaatcaaaeg g 321

<210> 121
<211> 1338
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> TF1413-02e004重鏈基因

<400> 121
caggtecagc tgcagcagtc tggggctgag cttgtgaagc ctggggctcc agtgaagctg 60
tccatgaagg cttctggcta caccctcacc agctactgga tgaactgggt gaagcagagg 120
cctggacgag gcctcgagtg gattggaagg attgatcctt ccgatagtga aactcactac 180
aatcaaaagt tcaaggacga ggccacactg actgtagaca aatccctccag cacagcctac 240
atccaactea gcagcctgac atctgaggac tetgcggtct attactgtgc aagagggtac 300
tatgetatgg actactgggg tcaaggaacc teagtcaccg tctcgagcgc caaaacaaca 360

gccccatcgg tctatccact ggcacctgtg tgtggagata caactggctc ctcggtgact 420
ctaggatgcc tggtaagggt ttatttccct gagccagtga ccttgacctg gaactctgga 480
tccctgtcca gtgggtgtgca caacttccca gctgtcctgc agtetgacct ctacaccctc 540
agcagctcag tgactgtaac ctcgagcacc tggcccagcc agtccatcac ctgcaatgtg 600
gcccacccgg caagcagcac caaggtggac aagaaaattg agccccgggg acccacaatc 660
aagccctgtc ctccatgcaa atgcccagea cctaacctct tgggtggacc atccgtcttc 720
atcttccctc caaagatcaa ggatgtactc atgatctccc tgagcccat agtcacatgt 780
gtgggtgggtg atgtgagcga ggatgaccca gatgtccaga tcagctgggt tgtgaacaac 840
gtggaagtac acacagctca gacacaaacc catagagagg attacaacag tactctccgg 900
gtggtcagtg ccttcccat ccagcaccag gactggatga gtggcaagga gtccaatgc 960
aaggtaaca acaaagacct cccagegccc atcgagagaa ccatctcaaa acccaaaggg 1020
tcagtaagag ctccacaggt atatgtcttg cctccaccag aagaagagat gactaagaaa 1080
caggtaactc tgacctgcat ggtcacagac ttcatgcctg aagacattta cgtggagtgg 1140
accaacaacg ggaaaacaga gctaaactac aagaacactg aaccagtcct ggactctgat 1200
ggttcttact tcatgtacag caagctgaga gtggaaaaga agaactgggt ggaaagaaat 1260
agctactcct gttcagtggc ccacgagggt ctgcacaatc accacacgac taagagcttc 1320
tcccgactc cgggtaaa 1338

<210> 122
<211> 639
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> TF1413-02e004輕鏈基因

<400> 122
gacattgtgc tgacceaatc tcccaaattc atgtccacat cagtaggaga cagggtcagc 60
atcacctgca aggccagtca ggatgtgagt actgctgtag cctggatatca acagaaacca 120
ggacaatctc ctaaactact gatttactca gcatectacc ggtacactgg agtccctgat 180
cgcttacttg gcagtggatc tgggacggat ttcactttca ccatcagcag tgtgcaggct 240
gaagacctgg cagtttatta ctgtcagcaa cattatagta ctccgacgtt cgggtggaggc 300

accaagctgg aaatcaaacg ggctgatgct gcaccaactg tatccatctt cccaccatcc 360
agtgagcagt taacatctgg aggtgccctca gtcgtgtgct tcttgaacaa cttctacccc 420
aaagacatca atgtcaagtg gaagattgat ggccagtgaac gacaaaatgg cgtcctgaac 480
agttggactg atcaggacag caaagacagc acctacagca tgagcagcac cctcacgttg 540
accaaggacg agtatgaacg acataacagc tatacctgtg aggccactca caagacatca 600
acttcaccca ttgtcaagag cttcaacagg aatgagtgt 639

<210> 123
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> TF1413-02e014重鏈可變區基因

<400> 123
caggtgcagc tgaagcagtc aggggcagag ctgtgtgaggt caggggcctc agtcaagttg 60
tcttgcacag cttctggctt caacattaaa gactactata tgcactgggt gaagcagagg 120
cctgaacagg gcctggagtg gattggatgg attgatcctg agaatggtga tactgaatat 180
gccccgaagt tccagggcaa ggccactatg actgcagaca catcctccaa cacagectac 240
ctgcagctca gcagcctgac atctgaggac actgccgtct attactgtaa tgcaggctac 300
tatgattacg acggctatgc tatggactac tggggccaag gaacctcagt caccgtctcg 360

<210> 124
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> TF1413-02e014輕鏈可變區基因

<400> 124
gacattgtgc tgacacagtc tcccaaattc atgtccacat cagtaggaga cagggtcagc 60
atcacctgca aggccagtcg ggatgtgggt actgctgtag cctggtatca acagaaacca 120
gggcaatctc ctaaactact gatttactgg gcatccaccc ggcacactgg agtccccgat 180
cgttccacag gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccattageaa tgtgcagtct 240
gaagacttgg cagattatit ctgtcagcaa tatagcagct atcctctgac gttcgggtgga 300
ggcaccaagc tggaaatcaa acgg 324

<210> 125
<211> 1353
<212> DNA
<213> 人.T

<220>
<223> TF1413-02c014重鏈基因

<400> 125	
cagggtgcagc tgaagcagtc aggggcagag ctgtgtgaggt caggggcctc agtcaagttg	60
tectgcacag ctctctggctt caacattaaa gactactata tgcactgggt gaagcagagg	120
cctgaacagg gcctggagtg gattggatgg attgatactg agaatggatga tactgaatat	180
gccccgaagt tccagggcaa ggccactatg actgcagaca cactctccaa cacagcctac	240
ctgcagctca gcagcctgac atctgaggac actgccgtct attactgtaa tgcaggctac	300
tatgattacg acggttatgc tatggactac tggggteaag gaacctcagt caccgtctcg	360
agcgccaaaa aaacagcccc atcggtctat ccactggccc ctgtgtgtgg agatacaact	420
ggctcctcgg tgactctagg atgcctggtc aagggttatt tccctgagcc agtgaccttg	480
acctggaact ctggatccct gtccagtggg gtgcacacct tcccagctgt cctgcagtct	540
gacctctaca ccttcagcag ctcagtgact gtaacctega gcacctggcc cagccagtec	600
atcacctgca atgtggccca cccggcaagc agtaccaagg tggacaagaa aattgagccc	660
cggggacceca caatcaagcc ctgtctctca tgcaaatgcc cagcacctaa cctcttgggt	720
ggaccatccg tcttcatctt ccttccaaag atcaaggatg tactcatgat ctccctgagc	780
cccatagtca catgtgtggg ggtggatgtg agcgaggatg acccagatgt ccagatcagc	840
tggtttgtga acaacgtgga agtacacaca gctcagacac aaacctatag agaggattac	900
aacagtactc tccgggtggg cagtgcctc cccatccagc accaggactg gatgagtggc	960
aaggagtcca aatgcaaggc caacaacaaa gacctcccag cggccatcga gagaaccatc	1020
tcaaaaceca aagggtcagt aagagctcca caggtatatg tcttgcctcc accagaagaa	1080
gagatgacta agaaacaggt cactctgacc tgcattggta cagacttcac gctgaagac	1140
atttacgtgg agtggacca caacgggaaa acagagctaa actacaagaa cactgaacca	1200
gtcctggact ctgatggttc ttaattcatg tacagcaagc tgagagtgga aaagaagaac	1260
tgggtggaaa gaaatagcta ctctgttca gtggtccacg agggctctga caatcaccac	1320

acgactaaga gcttctcccg gactccgggt aaa

1353

<210> 126
<211> 642
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> TF1413-02e014輕鏈基因

<400> 126

gacattgtgc tgacacagtc tcccaaattc atgtccacat cagtaggaga cagggtcagc 60

atcacctgca agggccagtc ggaatgtgggt actgctgtag cctgggtatca acagaaacca 120

gggcaatctc ctaaactact gatttactgg gcatccacc ggcacactgg agtccccgat 180

cgttcacag gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccattagcaa tgtgcagtct 240

gaagacttgg cagattatct ctgtcagcaa tatagcagct atcctctgac gttegggtgga 300

ggcaccaagc tggaaatcaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat ctteccacca 360

tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 420

cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgctctg 480

aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcagc 540

ttagccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600

tcaacttcac ccattgtcaa gagttcaac aggaatgagt gt 642

<210> 127
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> TF1413-02e030重鏈可變區基因

<400> 127

gaggttcagc ttcagcagtc tggggctgag cttgtgaggc caggggcctt agtcaagttg 60

tcctgcaaag cttctggctt caacattaaa gactactata tgcactgggt gaagcagagg 120

cctgaacagg gcctggagtg gattggatgg attgatcctg agaatggtaa cactatatat 180

gacccgaagt tccagggcaa ggccagtata acagcagaca catcctccaa cacagcctac 240

ctgcagctca gcagcctgac atctgaggac actgccgtct attactgtgc tatacttact 300

atgattacga ccttfgacta ctggggccaa ggcaccactc tcacagtctc g 351

<210>	128	
<211>	342	
<212>	DNA	
<213>	人工	
<220>		
<223>	TF1413-02e030輕鏈可變區基因	
<400>	128	
gacatccaga tgaccagtc tccatctctc ctggctatgt cagtagggca gaaggctact		60
atgagctgca agtccagtc gagctttta aatagtagca atcaaaagaa ctatttggcc		120
tggtaccagc agaaaccagg acagtctctt aaacttctgg tatactttgc atccactagg		180
gaatctgggg tccctgatcg ctccataggc agtggatctg ggacagattt cactettacc		240
atcagcagtg tgcaggctga agacctggca gattacttct gtcagcaaca ttatagcact		300
ccgctcacgt tgggtgctgg gaccaagctg gagctgaaac gg		342
<210>	129	
<211>	1344	
<212>	DNA	
<213>	人工	
<220>		
<223>	TF1413-02e030重鏈基因	
<400>	129	
gaggttcagc ttcagcagtc tggggctgag cttgtgaggc caggggcctt agtcaagttg		60
tctgcaaag cttctggett caacattaaa gactactata tgcactgggt gaagcagagg		120
cctgaacagg gcctggagtg gattggatgg attgatcctg agaatggtaa cactatatat		180
gacccgaagt tccagggcaa ggccagtata acagcagaca cctctccaa cacagcctac		240
ctgcagctca gcagcctgac atctgaggac actgcegtct attactgtgc tatactact		300
atgattacga cctttgacta ctggggccaa ggcaccactc tcacagtctc gagegccaaa		360
acaacagecc catcggtcta tccactggcc cctgtgtgtg gagatacaac tggtctctcg		420
gtgactctag gatgcctggc caagggttat ttccctgagc cagtgcctt gacctggaac		480
tctggatecc tgtccagtgg tgtgcacacc tcccagctg tctgcagtc tgacctctac		540
acctcagca gctcagtgac tgtaacctcg agcactggc ccagccagtc cateacctgc		600
aatgtgcccc acctggcaag cagcaccaag gtggacaaga aaattgagcc ccggggaccc		660


```

acaatcaagc cctgtcctcc atgcaaatgc ccagcaccta acctcttggg tggaccatcc 720
gtcttcattc tccctccaaa gatcaaggat gtactcatga tctccctgag ccccatagtc 780
acatgtgtgg tgggtggatgt gagegaggat gaccagatg tccagatcag ctggtttgtg 840
aacaacgtgg aagtaacac agctcagaca caaacccata gagaggatta caacagtact 900
ctccgggtgg tcagtgcctt ccccatccag caccaggact ggatgagtgg caaggagttc 960
aaatgcaagg tcaacaacaa agacctccca gcgcccateg agagaacctt ctcaaaaccc 1020
aaagggtcag taagagctcc acaggtatat gtcttgcttc caccagaaga agagatgact 1080
aagaaacagg tcactctgac ctgcatggtc acagacttca tgccctgaaga catttacgtg 1140
gagtggacca acaacgggaa aacagagcta aactacaaga aacctgaacc agtcttgac 1200
tctgatggtt ctacttcat gtacagcaag ctgagagtgg aaaagaagaa ctgggtggaa 1260
agaaatagct actctgttc agtggctccac gagggctctgc acaatcacca cagcactaag 1320
agcttctccc ggaatccggg taaa 1344

```

<210> 130
 <211> 660
 <212> DNA
 <213> 人工

<220>
 <223> TF1413-02e030輕鏈基因

```

<400> 130
gacatcaga tgacceagtc tccatcctcc ctggctatgt cagtagggca gaaggctact 60
atgagctgca agtccagtc gagcctttta aatagtagca atcaaaagaa ctatttggcc 120
tggtaccagc agaaaccagg acagtctctt aaacttctgg tatactttgc atccactagg 180
gaatctgggg tccctgateg ctccatagge agtggatctg ggacagattt cactcttacc 240
atcagcagtg tgcaggetga agacctggca gattacttct gtcagcaaca ttatagcact 300
ccgctcagct tcgggtgtgg gaccaagctg gagctgaaac gggctgatgc tgcaccaact 360
gtatccattt tcccaccate cagtgageag ttaacatctg gaggtgcctc agtcgtgtgc 420
ttcttgaaca acttctacce caaagacatc aatgtcaagt ggaagattga tggcagtga 480
cgacaaaatg gcgtcctgaa cagttggact gatcaggaca gcaaagacag cacttacagc 540
atgagcagca cctcactgtt gaccaaggac gagtatgaac gacataacag ctataacctg 600
gaggecactc acaagacate aacttcccc attgtcaaga gcttcaacag gaatgagtgt 660

```

<210>	131					
<211>	348					
<212>	DNA					
<213>	人工					
<220>						
<223>	TF1413-02c040重鏈可變區基因					
<400>	131					
gaagtgatgc	tggatggagtc	tggacctgag	ctggatgaagc	ctggagcttc	aatgaagata	60
tectgcaagg	cttctgggta	ctcattcact	ggctacacca	tgaactgggt	gaagcagagc	120
catggaaaga	accttgagtg	gattggactt	attaatcctt	acaatgggtg	tactagctac	180
aaccagaatt	ttaagggcaa	ggccacattt	actgtagaca	agtcatecag	cacagcctac	240
atggagctcc	tcagtctgac	atctgaggac	tctgcagtct	attactgtgc	aagagggtac	300
tacggteget	ttagctactg	gggccaaaggc	accactctca	cagtctcg		348
<210>	132					
<211>	324					
<212>	DNA					
<213>	人工					
<220>						
<223>	TF1413-02c040輕鏈可變區基因					
<400>	132					
gacatcttgc	tgactcagtc	tccaaaattc	atgtccacat	cagtaggaga	cagggtcagc	60
atcacctgca	agggcagtc	gaatgttcgt	actgctgtag	cctgggtatca	acagaaacca	120
gggcagtctc	ctaaagcact	gatttacttg	gcattccaacc	ggcacactgg	agtcctgat	180
cgtttcacag	gcagtggatc	tgggacagat	ttaactctca	ccattagcaa	tgtgcaatct	240
gaagacctgg	cagattatct	ctgtctgcaa	catttggaatt	atctctctac	gttcgggtgt	300
gggaccaagc	tggagctgaa	acgg				324
<210>	133					
<211>	1341					
<212>	DNA					
<213>	人工					
<220>						
<223>	TF1413-02c040重鏈基因					
<400>	133					

```

gaagtgatgc tgggtggagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggagcttc aatgaagata      60
tcttgcaggc ctcttggtta ctcatteact ggctacacca tgaactgggt gaagcagagc      120
catggaaaga accttgagtg gattggactt attaatcttt acaatgggtg tactagctac      180
aaccagaatt ttaagggcaa ggccacatta actgtagaca agtcatccag cacagcctac      240
atggagctcc tcagctcgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagagggtac      300
tacggctcgt ttgactactg gggecaagge accactctca cagtctcgag cgcctaaaca      360
acagcccatc cggctctatc actggccctt gtgtgtggag atacaactgg ctctcgggtg      420
actctaggat gccctggtaa gggttatctt cctgagccag tgacctgac ctggaactct      480
ggatccctgt ccagtgggtg gcaacacctt ccagctgtcc tgcagtctga cctctacacc      540
ctcagcagct cagtgactgt aacctcgagc acctggccca gccagtccat cacctgcaat      600
gtggcccacc cggcaagcag caccaaggtg gacaagaaaa ttgagccccg gggaccacaa      660
ateaagccct gtcttccatg caaatgccc aacctaacc tcttgggtgg accatccgtc      720
ttcatcttcc ctccaaagat caaggatgta ctcatgatct cctgagccc catagtcaca      780
tgtgtgggtg tggatgtgag cgaggatgac ccagatgtcc agatcagctg gtttgtgaac      840
aacgtggaag tacacacagc tcagacacaa accatagagc aggattacaa cagtactctc      900
cgggtgggtc gtgcccctcc catccagcac caggactgga tgagtggcaa ggagtccaaa      960
tgcaagggtc acaacaaaga cctcccagcg cccatcgaga gaaccatctc aaaacccaaa     1020
gggtcagtaa gagctccaca ggtatatgtc ttgcctccac cagaagaaga gatgactaag     1080
aaacagggtc ctctgacctg catggtcaca gacttcatgc ctgaagacat ttacgtggag     1140
tggaccaaca acgggaaaac agagctaaac tacaagaaca ctgaaccagt cctggactct     1200
gatggttctt acttcatgta cagcaagctg agagtggaaa agaagaactg ggtggaaaga     1260
aatagctact cctgttcagt ggtccacgag ggtctgcaca atcaccacac gactaagagc     1320
ttctcccgga ctccgggtaa a                                             1341

```

<210> 134
 <211> 642
 <212> DNA
 <213> 人工

<220>
 <223> TF1413-02e040輕鏈基因

<400> 134
gacatcttgc tgactcagtc tccaaaattc atgtccacat cagtaggaga cagggtcagc 60
atcacctgca aggccagtca gaatgttcgt actgctgtag cctgggtatca acagaaacca 120
gggcagtcct ctaaagcact gatttacttg gcatccaacc ggcacactgg agtccctgat 180
cgttccacag gcagtggtatc tgggacagat ttcactctca ccattagcaa tgtgcaatct 240
gaagacctgg cagattatit ctgtctgcaa cattggaatt atctctctac gttcggtgct 300
gggaccaagc tggagctgaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat ctteccacca 360
tccagtgagc agttaacatc tggagggtgc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 420
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgctctg 480
aacagttgga ctgctcagga cagcaaagac agcacctaca gcctgagcag caccctcagc 540
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gt 642

<210> 135
<211> 345
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> TF1413-03c001重鏈可變區基因

<400> 135
cagggtcagc tgaagcagtc aggacctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagata 60
tcttgcaggc cttctggtta ctcatteact ggctactaca tgcactgggt gaagcaaagc 120
catgtaaaga gccctgagtg gattggacgt attaatcctt acaatggtgc tactagctac 180
aaccagaatt tcaaggacaa ggccagcttg actgtagata agtctctcag cacagcctac 240
atggagctcc acagcctgac atctgaggac tetgeagtct attactgtgc aagaaactac 300
ggctactttg actactgggg ccaaggcacc actctcagag tctcg 345

<210> 136
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> TF1413-03e001輕鏈可變區基因

<400> 136

gacatcaaga tgacccagtc tccaaaatcc atgtccacat cagtaggaga cagggtcagc	60
gtcacctgcg aggccagtc gaattgtgat aataatgtag tctgggtatca acagaaacca	120
gggcaatctc cttaaagcact gatttacteg gcatectacc ggtacagtgg agtccctgat	180
cgcttcacag gcagtggtatc tgggacagat ttactctca ccatcagcaa tgtgcagtct	240
gaagacttgg cagagtattt ctgtcagcaa tataacagct atcctctcac gtfcggtgct	300
gggaccaagt tggaaataaa acgg	324

<210> 137
 <211> 1338
 <212> DNA
 <213> 人上

<220>
 <223> TF1413-03e001重鏈基因

<400> 137	
caggtgcagc tgaagcagtc aggacctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagata	60
tcctgcaagg ctcttggtta ctcaatcact ggctactaca tgcactgggt gaagcaaagc	120
catgtaaaga gccttgagtg gatfaggact attaatcctt acaatgggtgc tactagctac	180
aaccagaatt tcaaggacaa ggccagcttg actgtagata agtccctccag cacagcctac	240
atggagctcc acagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagaaactac	300
ggctactttg actactgggg ccaaggcacc actctcacag tctcgagcgc caaaacaaca	360
gccccatcgg tctatccact ggccccgtg tgtggagata caactggctc ctcggtgact	420
ctaggatgcc tggtaagggt ttatttccct gagccagtga ccttgacctg gaactctgga	480
tcctgtcca gtgggtgtgca cacttccca gctgtcctgc agtctgacct ctacaccctc	540
agcagctcag tgactgtaac ctgagcacc tggcccagcc agtccatcac ctgcaatgtg	600
gcccaccgg caagcagcac caaggtggac aagaaaattg agccccgggg acccacaatc	660
aagccctgtc ctccatgcaa atgcccagca cctaacctct tgggtggacc atccgtcttc	720
atcttccctc caaagatcaa ggatgtactc atgatctccc tgagcccat agtcacatgt	780
gtgggtgggtg atgtgagcga ggalgacca gatgtccaga tcagctgggt tgtgaacaac	840
gtggaagtac acacagctca gacacaaacc catagagagg attacaacag tactctccgg	900
gtggtcagtg ccttccccat ccagcaccag gactggatga gtggcaagga gttaaatgc	960
aaggtcaaca acaaagacct ccagcgcgcc atcgagagaa ccatctcaaa acccaaaggg	1020

tcagtaagag ctccacaggt atatgtcttg cctccaccag aagaagagat gactaagaaa 1080
caggtcactc tgacctgcat ggtcacagac ttcatgccctg aagacattta cgtggagtgg 1140
accaacaacg ggaaaacaga gctaaactac aagaacactg aaccagtcct ggactctgat 1200
ggttcttact tcatgtacag caagctgaga gtggaaaaga agaactgggt ggaaagaaat 1260
agctactect gticagtggg ccacgagggg ctgcacaatc accacacgac taagagcttc 1320
tcccggactc cgggtaaa 1338

<210> 138
<211> 642
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> TF1413-03e001輕鏈基因

<400> 138
gacatcaaga tgaccagtc tccaaaattc atgtccacat cagtaggaga cagggtcagc 60
gtcacctgcg aggccagtc gaatgtggat aataatgtag tctggtaica acagaaacca 120
gggcaatctc ctaaagcact gatttactcg gcatcctacc ggtacagtgg agtccttgat 180
cgcttcacag gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccateagcaa tgtgcagtct 240
gaagacttgg cagagtattt ctgtcagcaa tataacagct atcctctcac gttcgggtgt 300
gggaccaagt tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat ctcccacca 360
tccagtgagc agttaacatc tggagggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 420
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 480
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcagc 540
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600
teaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gt 642

<210> 139
<211> 345
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> TF1413-03e004重鏈可變區基因

<400> 139

cagggtgcagc tgaagcagtc aggggctgag cttgtgaagc ctggggctcc agtgaagctg 60
tcttgcgaagg cttctggcta caccctcacc agctactgga tgaactgggt gaagcagagg 120
cctggacgag gcctcgagtg gattggaagg attgacctt ccgatagtga aactcactac 180
aatcaaaaagt tcaaggacaa ggccacactg actgtagaca aatcctccag cacagcctac 240
atccaactca gcagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtgc aagagggtac 300
tacggtagta actactgggg ccaaggcacc actctcacag tctcg 345

<210> 140
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> TF1413-03c004輕鏈可變區基因

<400> 140
gacatcaaga tgacccagtc tccaaaattc atgtccacat cagtaggaga cagggtcagc 60
gtcacctgca aggccagtc gaatgtgggt actaatgtag cctgggtatca acagaaacca 120
gggcaatctc ctaaagcact gatttactcg gcatectacc ggtacagtgg agtccctgat 180
cgcttcacag gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcaa tgtgcagtct 240
gaagacttgg cagagtatct ctgtcagcaa tataacagct atcctctcac gtccggtgct 300
gggaccaagc tggagctgaa acgg 324

<210> 141
<211> 1338
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> TF1413-03c004重鏈基因

<400> 141
cagggtgcagc tgaagcagtc aggggctgag cttgtgaagc ctggggctcc agtgaagctg 60
tcttgcgaagg cttctggcta caccctcacc agctactgga tgaactgggt gaagcagagg 120
cctggacgag gcctcgagtg gattggaagg attgacctt ccgatagtga aactcactac 180
aatcaaaaagt tcaaggacaa ggccacactg actgtagaca aatcctccag cacagcctac 240
atccaactca gcagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtgc aagagggtac 300
tacggtagta actactgggg ccaaggcacc actctcacag tctcgagcgc caaaacaaca 360

```

gccccatcgg tctatccact ggccccctgtg tgtggagata caactggctc ctcggtgact 420
ctaggatgcc tggtaaggg ttatttccct gagccagtga ccttgacctg gaactctgga 480
tccctgtcca gtgggtgtgca caccitccca gctgtcctgc agtctgacct ctacaccctc 540
agcagctcag tgactgtaac ctgagcacc tggeccagcc agtccatcac ctgcaatgtg 600
gcccacccgg caagcagcac caaggtggac aagaaaattg agccccgggg acccacaatc 660
aagccctgtc ctccatgcaa atgeccagea cctaacctct tgggtggacc atccgtcttc 720
atcttccctc caaagatcaa ggatgtactc atgatctccc tgagcccat agtcacatgt 780
gtgggtgggtg atgtgagcga ggatgaccca gatgtccaga tcagctgggt tgtgaacaac 840
gtggaagtac acacagctca gacacaaacc catagagagg attacaacag tactctccg 900
gtggtcagt ccttcccat ccagcaccag gactggatga gtggcaagga gtccaaatgc 960
aaggtaaca acaaagacct ccagcgcgc atcgagagaa ccatttcaa acccaaagg 1020
tcagtaagag ctccacaggt atatgtcttg cctccaccag aagaagagat gactaagaaa 1080
caggtaactc tgacctgcat ggtcacagac ttcatgcctg aagacattta cgtggagtgg 1140
accaacaacg ggaaaacaga gctaaactac aagaacactg aaccagtcct ggactctgat 1200
ggttcttact tcatgtacag caagctgaga gtggaaaaga agaactgggt ggaaagaaat 1260
agctactcct gttcagtggc ccacgagggt ctgcacaatc accacacgac taagagcttc 1320
tcccggaactc cgggtaaa 1338

```

<210> 142

<211> 642

<212> DNA

<213> 人工

<220>

<223> TF1413-03c004輕鏈基因

<400> 142

```

gacatcaaga tgaccagtc tccaaaattc atgtccacat cagtaggaga cagggtcagc 60
gtcacctgca aggccagtca gaatgtgggt actaatgtag cctggatatc acagaaacca 120
gggcaatctc ctaaagcaat gatttactcg gcatectacc ggtacagtgg agtccctgat 180
cgcttcacag gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcaa tgtgcagtct 240
gaagacttgg cagagtattt ctgtcagcaa tataacagct atcctctcac gttcgggtgt 300

```


gggaccaagc tggagctgaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat ctteccacca 360
tccagtgagc agttaacatc tggaggagcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caactttctac 420
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgctctg 480
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcag 540
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gt 642

<210> 143
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> TF1413-03e005重鏈可變區基因

<400> 143
caggtgcagc tgaaggagtc aggggcagag ctgtgaggt caggggcctc agtcaagttg 60
tcctgcacag ctcttggttt caacattaaa gactactata tgcactgggt gaagcagagg 120
cctgaacagg gcctggagtg gattggatgg attgatcctg agaatggatga tactgaatat 180
gccccgaagt tccagggcaa ggccactatg actgcagaca cctcctccaa cacagcctac 240
ctgcagctca gcagcctgac atctgaggac actgccgtct attactgtaa tgcctttctac 300
tatgattacg acgggtatgc tatggactac tggggtaag gaacctcagt caccgtctcg 360

<210> 144
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> TF1413-03c005輕鏈可變區基因

<400> 144
gatgttgtga tgaccctaac tccatctccc ttatctgcct ctctgggaga aagagtcagt 60
ctcacttgtc gggcaagtcg ggaaattagt ggtaacttaa gctggcttca gcagaaacca 120
gatggaacta ttaaaccgct gatctacgcc gcattccactt tagattctgg tgteccaaaa 180
aggttcagtg gcagtaggtc tgggtcagat tattctctca ccatcagcag ccttgagtct 240
gaagattttg cagactatta ctgtctacaa tatgtatggt atccgctcac gttegggtgct 300
gggaccaagc tggagctgaa acgg 324

<210>	145	
<211>	1353	
<212>	DNA	
<213>	人工	
<220>		
<223>	TF14I3-03e005重鍵基因	
<400>	145	
caggtgcagc tgaaggagtc agggggcagag cttgtgaggt cagggggcctc agtcaagttg		60
tectgcaacag cttcttggett caacattaaa gactactata tgcactgggt gaagcagagg		120
cctgaacagg gcctggagtg gattggatgg attgatcctg agaatggatga tactgaatat		180
gccccgaagt tccagggcaa ggccactatg actgcagaca catcctccaa cacagcctac		240
ctgcagctca gcagcctgac atctgaggac actgccgtct attactgtaa tgcctttctac		300
tatgattacg acgggtatgc tatggactac tggggatcaag gaacctcagt caccgtctcg		360
aggggcaaaa caacagcccc atcgggtctat ccactggccc ctgtgtgtgg agatacaact		420
ggctcctcgg tgactctagg atgcctggtc aagggttatt tccctgagcc agtgaccttg		480
acctggaaact ctggatccct gtccagtggg gtgcacacct tcccagctgt cctgcagtct		540
gacctctaca cctcagcag ctcagtgaat gtaacctega gcacctggcc cagccagtec		600
atcacctgca atgtggccca cccggcaagg agcaccaagg tggacaagaa aattgagccc		660
cggggacceca caatcaagcc ctgtcctcca tgc aaatgcc cagcacctaa cctcttgggt		720
ggaccatecg tcttcatctt cctccaaaag atcaaggatg tactcatgat ctccttgagc		780
cccatagtca catgtgtggt ggtggatgtg agcgaggatg acccagatgt ccagatcagc		840
tggtttftga acaacgtgga agtacacaca gctcagacac aaacccatag agaggattac		900
aacagtaetc tccgggtggt cagtgccttc cccatccagc accaggactg gatgagtggc		960
aaggagtcca aatgcaaggt caacaacaaa gacctcccag cgcacctega gagaaccate		1020
tcaaaacceca aagggtcagt aagagctcca caggtatatg tcttgccttc accagaagaa		1080
gagatgacta agaaacaggt cactctgacc tgcattggtca cagacttcct gectgaagac		1140
atttacgtgg agtggacca caacgggaaa acagagctaa actacaagaa cactgaacca		1200
gtcctggact ctgatggttc ttacttcatt tacagcaagc tgagagtgga aaagaagaac		1260
tgggtggaaa gaaatagcta ctctgttca gtggtccacg agggctctga caatcaccac		1320

acgactaaga gcttctcccg gactccgggt aaa

1353

<210> 146
<211> 642
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> TF1413-03e005輕鏈基因

<400> 146
gatgttgtga tgacccaaac tccatcctcc ttatctgect ctctgggaga aagagtcagt 60
ctcacttgtc gggcaagtcg ggaaattagt ggttacttaa gctggttca gcagaaacca 120
gatggaacta ttaaagcct gatctacgc gcctccactt tagattctgg tgteccaaaa 180
aggttcagtg gcagtaggtc tgggtcagat tattctctca ccatcagcag ccttgagtct 240
gaagattttg cagactatta ctgtctacaa tatgctagtt atccgctcac gttegggtgt 300
gggaccaagc tggagctgaa acgggctgat gctgcacca ctgtatccat ctteccacca 360
tccagtggagc agttaacatc tggagggtgc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 420
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgctctg 480
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcactaca gcctgagcag caccctcagc 540
ttgaccaagg acgagtaaga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600
tcaacttcac ccatgtgcaa gagcttcaac aggaatgagt gt 642

<210> 147
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> TF1413-03e015重鏈可變區基因

<400> 147
gaggteccagc tgcagcagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggagcttc aatgaagata 60
tcctgcaagg ctctctggta ctcatcact ggctacacca tgaactgggt gaagcagagc 120
catggaaaga accttgagtg gattggactt attaatcctt acaatgggtg tactagctac 180
aaccagaagt tcaagggcaa ggccacatta actgtagaca agtcatccag cacagcctac 240
atggagctcc tcagctcgac atctgaggac tctgcagtct attactgcgc aagaggggat 300
tactaccccc cctatgctat ggactactgg ggtaaggaa cctcagtcac cgtctcg 357

<210>	148	
<211>	324	
<212>	DNA	
<213>	人工	
<220>		
<223>	TF1413-03e015輕鏈可變區基因	
<400>	148	
gacattgtga tgtcacagtc tccaaaatfc atgtccacat cagtaggaga cagggtcagc		60
gtcacctgca aggccagtea gaatgtgggt actaatgtag cctggatatca acagaaaccg		120
gggcaatctc cttaaaccact gatttattcg gcgtccctacc ggtatagtgg agtccctgat		180
cgtttcacag gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccateagcaa tgttgcagtct		240
gaagacttgg cagagtatft ctgtcagcaa tataacagat atcctctcac gttcgggtgtt		300
gggaccaagc tggaaatcaa acgg		324
<210>	149	
<211>	1350	
<212>	DNA	
<213>	人工	
<220>		
<223>	TF1413-03e015重鏈基因	
<400>	149	
gaggtcacgc tgcagcagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggagcttc aatgaagata		60
tcttgaagg ctcttggtta ctcaatcact ggctacacca tgaactgggt gaagcagagc		120
catggaaaga accttgagtg gattggactt attaatctctt acaatgggtgg tactagctac		180
aaccagaagt tcaagggcaa ggccacatta actgtagaca agtcatccag cacagcctac		240
atggagctcc tcagctctgac atctgaggac tctgcagtct attactgcgc aagaggggat		300
tactaccccc cctatgctat ggactactgg ggtaaggaa cctcagtcac cgtctcgagc		360
gcaaaaacaa cagcccatc ggtctatcca ctggccccctg tgtgtggaga tacaactggc		420
tctcgggtga ctctaggatg cctgggtcaag ggftatttcc ctgagccagt gaccttgacc		480
tggaaactctg gatccctgtc cagtgggtgtg cacaccttcc cagctgtcct gcagtctgac		540
ctctaccccc tcagcagctc agtgactgta acctcgagca cctggcccag ccagtcctac		600
acctgcaatg tggcccaccc ggcaagcagc accaaggtgg acaagaaaat tgagcccccgg		660

```

ggaccacaaa tcaagccctg tctccatgc aaatgccag caccataacct ctgggtgga 720
ccatccgtct tcatcttccc tccaaagatc aaggatgtac tcatgatctc cctgagcccc 780
atagtcacat gtgtgggtgt ggatgtgagc gaggatgacc cagatgtcca gatcagctgg 840
tttgtgaaca acgtggaagt acacacagct cagacacaaa cccatagaga ggattacaac 900
agtactctcc ggggtggtcag tgcctctccc atccagcacc aggactggat gagtggcaag 960
gagttcaaat gcaagggtcaa caacaaagac ctcccagcgc ccatcgagag aaccatctca 1020
aaacccaaag ggteagtaag agctccacag gtatatgtct tgcctccacc agaagaagag 1080
atgactaaga aacagggtcac tctgacctgc atgggtcacag acttcatgcc tgaagacatt 1140
taegtggagt ggaccaacaa cgggaaaaca gagctaaact acaagaacac tgaaccagtc 1200
ctggactctg atggttctta ctcatgtac agcaagctga gagtggaaaa gaagaactgg 1260
gtggaaagaa atagctactc ctgttcagtg gtccacgagg gtctgcacaa tcaccacag 1320
actaagagct tctcccgga cccgggtaaa 1350

```

<210> 150
 <211> 642
 <212> DNA
 <213> 人工

<220>
 <223> TF1413-03e015輕鏈基因

```

<400> 150
gacattgtga tgtcacagtc tccaaaattc atgtccacat cagtaggaga cagggtcagc 60
gtcacctgca aggccagtcg gaatgtgggt actaatgtag cctgggtatca acagaaaccg 120
gggcaatctc etaaaceact gattttattcg gcgctctacc ggtatagtgg agtccctgat 180
cgcttcacag gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcaa tgtgcagtt 240
gaagacttgg cagagtattt ctgtcagcaa tataacagat atcctctcac gtccgggtgt 300
gggaccaagc tggaaatcaa accggctgat gtgcaccaa ctgtatccat ctcccacca 360
tccagtgagc agttaacatc tggagggtgc tcatcggtgt gcttcttgaa caactctac 420
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgctctg 480
aacagttgga ctgateagga cagcaaagac agcacctaca gcattgagcag caccctcag 540
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600
tcaacttcac ccatgtgcaa gagcttcaac aggaatgagt gt 642

```

<210> 151
<211> 354
<212> DNA
<213> 人T.

<220>
<223> TF1413-03c034重鏈可變區基因

<400> 151
gagggtccagc tgcagcagtc tggacctgag ctggagaagc ctggcgcttc agtgaagata 60
tcctgcaagg cttctggtta ctcattcact ggctacaaca tgaactgggt gaagcagagc 120
aatggaaaga gccctgagtg gattggaaat attgatacct actatgggtgg tactagctac 180
aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca aatcctccag cacagcctac 240
atgcagctca agagcctgac atctgaggac tetgcagtct attactgtgc aagagggaac 300
tacgggtact atgctatgga ctactgggggt caaggaacct cagtcaccgt ctgc 354

<210> 152
<211> 324
<212> DNA
<213> 人T.

<220>
<223> TF1413-03c034輕鏈可變區基因

<400> 152
gacattgtga tgtcacagtc tccaaaattc atgtccacat cagtaggaga cagggtcagc 60
atcacctgea aggccagtc gaatgttcgt actgctgtag cctgggtatca acagaaacca 120
gggcagtcct claaagcact gatttacttg gcatccaacc ggcacactgg agtccctgat 180
cgcttcacag gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccattagcaa tgtgcaatct 240
gaagacctgg cagattatft ctgtctgcaa cattggaatt atccgtctac gttcgggtgt 300
gggaccaagc tggagctgaa acgg 324

<210> 153
<211> 1347
<212> DNA
<213> 人T.

<220>
<223> TF1413-03c034重鏈基因

<400> 153

gaggteccagc tgcagcagtc tggacctgag ctggagaagc ctggcgcttc agtgaagata 60
tcctgcaagg ctcttggtta ctcatteact ggctacaaca tgaactgggt gaagcagagc 120
aatggaaaga gccctgagtg gatttgaaat attgacctt actatgggtg tactagctac 180
aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca aatcctccag cacagcctac 240
atgcagctca agagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagagggaac 300
tacgggtact atgctatgga ctactggggt caaggaacct cagtcaccgt ctgagcgcc 360
aaaacaacag ccccatcggt ctatccactg gcccctgtgt gtggagatac aactggctcc 420
tcggtgactc taggatgcct ggtaagggt tatctccctg agccagtgc ctgacctgg 480
aactctggat cccgtgccag tgggtgtgcac acctccccag ctgtccctgca gtctgacctc 540
tacacctca gcagctcagt gactgttaacc tcgagcact ggcccagcca gtccatcacc 600
tgcaatgttg cccacccggc aagcagcacc aaggtggaca agaaaattga gccccgggga 660
cccacaatca agcccgtcc tccatgcaa tgcccagcac ctaacctctt ggggtggacca 720
tccgtcttca tcttccctcc aaagatcaag gatgtactca tgatctccct gagecccata 780
gtcacatgtg tgggtgggtga tgtgagcgag gatgaccag atgtccagat cagctggttt 840
gtgaacaacg tggaaagtaca cacagctcag acacaaacc atagagagga ttacaacagt 900
actctccggg tggtcagtgc cctccccatc cagcaccagg actggatgag tggcaaggag 960
ttcaaatgca aggtcaacaa caaagacctc ccagegccc tgagagaaac catctcaaaa 1020
cccaaagggt cagtaagagc tccacaggta tatgtcttgc ctccaccaga agaagagatg 1080
actaagaaac aggtcactct gacctgcatt gtcacagact tcatgcctga agacatttac 1140
gtggagtgga ccaacaacgg gaaaacagag ctaaactaca agaacactga accagtcctg 1200
gactctgatg gttcttactt catgtacagc aagctgagag tggaaaagaa gaactgggtg 1260
gaaagaaata gctactccig ttcagtggtc cagagggtc tgcacaatca ccacagact 1320
aagagcttct cccggactcc gggtaaa 1347

<210> 154
<211> 642
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> TF1413-03e034輕鏈基因

<400> 154
gacattgtga tgteacagtc tccaaaattc atgtccacat cagtaggaga cagggtcage 60
atcacctgca aggccagtca gaatgttcgt actgctgtag cctgggtatca acagaaacca 120
gggcagtctc ctaaagcact gatttacttg gcatecaacc ggcacactgg agtccctgat 180
cgcttcacag gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccattagcaa tgtgcaatct 240
gaagacctgg cagattatct ctgtctgcaa cattggaatt atcgcctcac gttegggtgt 300
gggaccaagc tggagctgaa acgggctgat gctgcacca cttgtatccat ctteccacca 360
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 420
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgctctg 480
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 540
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgagggcac tcacaagaca 600
teaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gt 642

- <210> 155
- <211> 440
- <212> PRT
- <213> 智人
- <220>
- <221> 尚未歸類之特性
- <223> 人GPC3 N末端片段

<400> 155
Asp Ala Thr Cys His Gln Val Arg Ser Phe Phe Gln Arg Leu Gln Pro
1 5 10 15
Gly Leu Lys Trp Val Pro Glu Thr Pro Val Pro Gly Ser Asp Leu Gln
20 25 30
Val Cys Leu Pro Lys Gly Pro Thr Cys Cys Ser Arg Lys Met Glu Glu
35 40 45
Lys Tyr Gln Leu Thr Ala Arg Leu Asn Met Glu Gln Leu Leu Gln Ser
50 55 60
Ala Ser Met Glu Leu Lys Phe Leu Ile Ile Gln Asn Ala Ala Val Phe
65 70 75 80

Gln	Glu	Ala	Phe	Glu	Ile	Val	Val	Arg	His	Ala	Lys	Asn	Tyr	Thr	Asn	
				85					90					95		
Ala	Met	Phe	Lys	Asn	Asn	Tyr	Pro	Ser	Leu	Thr	Pro	Gln	Ala	Phe	Glu	
			100					105					110			
Phe	Val	Gly	Glu	Phe	Phe	Thr	Asp	Val	Ser	Leu	Tyr	Ile	Leu	Gly	Ser	
		115					120					125				
Asp	Ile	Asn	Val	Asp	Asp	Met	Val	Asn	Glu	Leu	Phe	Asp	Ser	Leu	Phe	
	130					135					140					
Pro	Val	Ile	Tyr	Thr	Gln	Leu	Met	Asn	Pro	Gly	Leu	Pro	Asp	Ser	Ala	
145					150					155					160	
Leu	Asp	Ile	Asn	Glu	Cys	Leu	Arg	Gly	Ala	Arg	Arg	Asp	Leu	Lys	Val	
				165					170					175		
Phe	Gly	Asn	Phe	Pro	Lys	Leu	Ile	Met	Thr	Gln	Val	Ser	Lys	Ser	Leu	
			180					185					190			
Gln	Val	Thr	Arg	Ile	Phe	Leu	Gln	Ala	Leu	Asn	Leu	Gly	Ile	Glu	Val	
		195					200					205				
Ile	Asn	Thr	Thr	Asp	His	Leu	Lys	Phe	Ser	Lys	Asp	Cys	Gly	Arg	Met	
	210					215					220					
Leu	Thr	Arg	Met	Trp	Tyr	Cys	Ser	Tyr	Cys	Gln	Gly	Leu	Met	Met	Val	
225					230					235					240	
Lys	Pro	Cys	Gly	Gly	Tyr	Cys	Asn	Val	Val	Met	Gln	Gly	Cys	Met	Ala	
				245					250					255		
Gly	Val	Val	Glu	Ile	Asp	Lys	Tyr	Trp	Arg	Glu	Tyr	Ile	Leu	Ser	Leu	
			260					265					270			
Glu	Glu	Leu	Val	Asn	Gly	Met	Tyr	Arg	Ile	Tyr	Asp	Met	Glu	Asn	Val	
		275					280					285				
Leu	Leu	Gly	Leu	Phe	Ser	Thr	Ile	His	Asp	Ser	Ile	Gln	Tyr	Val	Gln	
	290					295					300					

Lys Asn Ala Gly Lys Leu Thr Thr Thr Ile Gly Lys Leu Cys Ala His
305 310 315 320

Ser Gln Gln Arg Gln Tyr Arg Ser Ala Tyr Tyr Pro Glu Asp Leu Phe
325 330 335

Ile Asp Lys Lys Val Leu Lys Val Ala His Val Glu His Glu Glu Thr
340 345 350

Leu Ser Ser Arg Arg Arg Glu Leu Ile Gln Lys Leu Lys Ser Phe Ile
355 360 365

Ser Phe Tyr Ser Ala Leu Pro Gly Tyr Ile Cys Ser His Ser Pro Val
370 375 380

Ala Glu Asn Asp Thr Leu Cys Trp Asn Gly Gln Glu Leu Val Glu Arg
385 390 395 400

Tyr Ser Gln Lys Ala Ala Arg Asn Gly Met Lys Asn Gln Phe Asn Leu
405 410 415

His Glu Leu Lys Met Lys Gly Pro Glu Pro Val Val Ser Gln Ile Ile
420 425 430

Asp Lys Leu Lys His Ile Asn Gln
435 440

- <210> 156
- <211> 109
- <212> PRT
- <213> 智人
- <220>
- <221> 尚未歸類之特性
- <223> 人GPC3 C末端片段

<400> 156

Leu Leu Arg Thr Met Ser Met Pro Lys Gly Arg Val Leu Asp Lys Asn
1 5 10 15

Leu Asp Glu Glu Gly Phe Glu Ser Gly Asp Cys Gly Asp Asp Glu Asp

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

- <210> 157
- <211> 580
- <212> PRT
- <213> 智人
- <220>
- <221> 尚未歸類之特性
- <223> 人GPC3

<400> 157

Met Ala Gly Thr Val Arg Thr Ala Cys Leu Val Val Ala Met Leu Leu	1	5	10	15
Ser Leu Asp Phe Pro Gly Gln Ala Gln Pro Pro Pro Pro Pro Pro Asp	20	25	30	
Ala Thr Cys His Gln Val Arg Ser Phe Phe Gln Arg Leu Gln Pro Gly	35	40	45	
Leu Lys Trp Val Pro Glu Thr Pro Val Pro Gly Ser Asp Leu Gln Val	50	55	60	
Cys Leu Pro Lys Gly Pro Thr Cys Cys Ser Arg Lys Met Glu Glu Lys	65	70	75	80

Tyr	Gln	Leu	Thr	Ala	Arg	Leu	Asn	Met	Glu	Gln	Leu	Leu	Gln	Ser	Ala	
				85					90					95		
Ser	Met	Glu	Leu	Lys	Phe	Leu	Ile	Ile	Gln	Asn	Ala	Ala	Val	Phe	Gln	
			100					105					110			
Glu	Ala	Phe	Glu	Ile	Val	Val	Arg	His	Ala	Lys	Asn	Tyr	Thr	Asn	Ala	
		115					120					125				
Met	Phe	Lys	Asn	Asn	Tyr	Pro	Ser	Leu	Thr	Pro	Gln	Ala	Phe	Glu	Phe	
	130					135					140					
Val	Gly	Glu	Phe	Phe	Thr	Asp	Val	Ser	Leu	Tyr	Ile	Leu	Gly	Ser	Asp	
145					150					155					160	
Ile	Asn	Val	Asp	Asp	Met	Val	Asn	Glu	Leu	Phe	Asp	Ser	Leu	Phe	Pro	
			165						170					175		
Val	Ile	Tyr	Thr	Gln	Leu	Met	Asn	Pro	Gly	Leu	Pro	Asp	Ser	Ala	Leu	
			180					185					190			
Asp	Ile	Asn	Glu	Cys	Leu	Arg	Gly	Ala	Arg	Arg	Asp	Leu	Lys	Val	Phe	
	195						200					205				
Gly	Asn	Phe	Pro	Lys	Leu	Ile	Met	Thr	Gln	Val	Ser	Lys	Ser	Leu	Gln	
	210					215					220					
Val	Thr	Arg	Ile	Phe	Leu	Gln	Ala	Leu	Asn	Leu	Gly	Ile	Glu	Val	Ile	
225					230					235					240	
Asn	Thr	Thr	Asp	His	Leu	Lys	Phe	Ser	Lys	Asp	Cys	Gly	Arg	Met	Leu	
			245						250					255		
Thr	Arg	Met	Trp	Tyr	Cys	Ser	Tyr	Cys	Gln	Gly	Leu	Met	Met	Val	Lys	
		260						265					270			
Pro	Cys	Gly	Gly	Tyr	Cys	Asn	Val	Val	Met	Gln	Gly	Cys	Met	Ala	Gly	
		275					280					285				
Val	Val	Glu	Ile	Asp	Lys	Tyr	Trp	Arg	Glu	Tyr	Ile	Leu	Ser	Leu	Glu	
	290					295					300					

Glu 305	Leu	Val	Asn	Gly	Met 310	Tyr	Arg	Ile	Tyr	Asp 315	Met	Glu	Asn	Val	Leu 320
Leu	Gly	Leu	Phe	Ser 325	Thr	Ile	His	Asp	Ser 330	Ile	Gln	Tyr	Val	Gln	Lys 335
Asn	Ala	Gly	Lys 340	Leu	Thr	Thr	Thr	Ile 345	Gly	Lys	Leu	Cys	Ala	His	Ser 350
Gln	Gln	Arg 355	Gln	Tyr	Arg	Ser	Ala	Tyr	Tyr	Pro	Glu	Asp 365	Leu	Phe	Ile
Asp 370	Lys	Lys	Val	Leu	Lys	Val 375	Ala	His	Val	Glu	His 380	Glu	Glu	Thr	Leu
Ser 385	Ser	Arg	Arg	Arg	Glu 390	Leu	Ile	Gln	Lys	Leu	Lys 395	Ser	Phe	Ile	Ser 400
Phe	Tyr	Ser	Ala	Leu 405	Pro	Gly	Tyr	Ile	Cys 410	Ser	His	Ser	Pro	Val	Ala 415
Glu	Asn	Asp	Thr 420	Leu	Cys	Trp	Asn	Gly 425	Gln	Glu	Leu	Val	Glu 430	Arg	Tyr
Ser	Gln	Lys 435	Ala	Ala	Arg	Asn	Gly 440	Met	Lys	Asn	Gln	Phe 445	Asn	Leu	His
Glu 450	Leu	Lys	Met	Lys	Gly	Pro 455	Glu	Pro	Val	Val	Ser 460	Gln	Ile	Ile	Asp
Lys 465	Leu	Lys	His	Ile	Asn	Gln 470	Leu	Leu	Arg	Thr 475	Met	Ser	Met	Pro	Lys 480
Gly	Arg	Val	Leu	Asp 485	Lys	Asn	Leu	Asp	Glu 490	Glu	Gly	Phe	Glu	Ser	Gly 495
Asp	Cys	Gly	Asp 500	Asp	Glu	Asp	Glu	Cys 505	Ile	Gly	Gly	Ser	Gly 510	Asp	Gly
Met	Ile	Lys 515	Val	Lys	Asn	Gln 520	Leu	Arg	Phe	Leu	Ala	Glu 525	Leu	Ala	Tyr

Asp Leu Asp Val Asp Asp Ala Pro Gly Asn Ser Gln Gln Ala Thr Pro
530 535 540

Lys Asp Asn Glu Ile Ser Thr Phe His Asn Leu Gly Asn Val His Ser
545 550 555 560

Pro Leu Lys Leu Leu Thr Ser Met Ala Ile Ser Val Val Cys Phe Phe
565 570 575

Phe Leu Val His
580

- <210> 158
- <211> 1320
- <212> DNA
- <213> 智人
- <220>
- <221> 尚未歸類之特性
- <223> 人GPC3 N末端片段基因

<400> 158

gagccacct gtcaccaagt ccgtctcttc ttcagagac tgcagcccg actcaagtgg	60
gtgccagaaa ctcccggtgc aggatcagat ttgcaagtat gtctccctaa gggcccaaca	120
tgtgtctcaa gaaagatgga agaaaaatac caactaacag cagattgaa catggaacag	180
ctgttctcagt ctgcaagtat ggagctcaag ttcttaatta ttcagaatgc tgcggtttct	240
caagaggcct ttgaaattgt tgttcgcat gccagaact acaccaatgc catgttcaag	300
aacaactacc caagcctgac tccacaagct tttagatttg tgggtgaatt ttacacagat	360
gtgtctctct acatcttggg ttctgacatc aatgtagatg acatggctca tgaattgttt	420
gacagcctgt ttcagtcac ctataccag ctaatgaacc cagcctgcc tgattcagcc	480
ttggacatca atgagtgcct ccgaggagca agacgtgacc tgaaagtatt tgggaatttc	540
cccaagctta ttatgacca ggtttccaag tcaactgcaag tcaactaggat ctctcttcag	600
gctctgaatc ttggaattga agtgatcaac acaactgac acctgaagtt cagtaaggac	660
tgtggcgaa tgcacaccag aatgtggtac tgccttact gccagggact gatgatggtt	720
aaacctgtg gcggttactg caatgtggtc atgcaaggct gtatggcagg tgtggtggag	780

attgacaagt actggagaga atacattctg tcccttgaag aacttgtgaa tggcatgtac	840
agaatctatg acatggagaa cgtactgctt ggtctctttt caacaatcca tgattctatc	900
cagtatgtcc agaagaatgc aggaaagctg accaccacta ttggcaagtt atgtgcccac	960
tctcaacaac gccaatatag atctgcttat tatcctgaag atctctttat tgacaagaaa	1020
gtattaaaag ttgctcatgt agaacatgaa gaaaccttat ccagccgaag aagggaacta	1080
attcagaagt tgaagctctt catcagcttc tatagtgtct tgcctggcta catctgcagc	1140
catagccctg tggcggaaaa cgacaccttt tgcctggaatg gacaagaact cgtggagaga	1200
tacagccaaa aggcagcaag gaatggaatg aaaaaccagt tcaatctcca tgagctgaaa	1260
atgaagggcc ctgagccagt ggtcagtcac attattgaca aactgaagca cattaaccag	1320

<210> 159
 <211> 327
 <212> DNA
 <213> 智人

<220>
 <221> 尚未歸類之特性
 <223> 人GPC3 C末端片段基因

<400> 159	
ctcctgagaa ccatgtctat gcccaaaggt agagttcttg ataaaaacct ggatgaggaa	60
gggtttgaaa gtggagactg cggatgatgat gaagatgagt gcattggagg ctctgggtgat	120
ggaatgataa aagtgaagaa tcagctccgc ttccctgcag aactggccta tgatctggat	180
gtggatgatg cgcttggaac cagtcagcag gcaactccga aggacaacga gataagcacc	240
tttcacaacc tcgggaacgt tcattccccg ctgaagcttc tcaccagcat ggccatctcg	300
gtggtgtgct tcttcttctt ggtgcac	327

<210> 160
 <211> 1743
 <212> DNA
 <213> 智人

<400> 160	
atggccggga ccgtgcgcac cgcgtgcttg gtggtggcga tgcctgctcag cttggacttc	60
ccgggacagg cgcagccccc gccgcgcgcg ccggacgcca cctgtcacca agtccgctcc	120
ttcttcacaga gactgcagcc cggactcaag tgggtgccag aaactcccggt gccaggatca	180

gatttgcag tatgtctccc taagggecca acatgctgct caagaaagat ggaagaaaaa 240
 taccaactaa cagcagatt gaacatggaa cagctgcttc agtctgcaag tatggagctc 300
 aagtctctaa ttattcagaa tgctgcgggtt ttccaagagg cctttgaaat tgttgttcgc 360
 catgccaaga actacaccaa tgccatgttc aagaacaact acccaagcct gactccacaa 420
 gcttttgagt ttgtgggtga attttcaca gatgtgtctc tctacatctt gggttctgac 480
 atcaatgtag atgacatggg caatgaattg ttgacagcc tgtttccagt catctatacc 540
 cagctaata acccagcct gccatgattc gccttggaca tcaatgagtg cctccgagga 600
 gcaagacgtg acctgaaagt atttgggaat tccccaaagc ttattatgac ccaggtttcc 660
 aagtcactgc aagtcactag gatcttctct caggtctctga atcttggaaat tgaagtgatc 720
 aacacaactg atcacctgaa gttcagtaag gactgtggcc gaatgtctac cagaatgtgg 780
 tactgtctct actgccaggg actgatgatg gttaaaccct gtggcggtta ctgcaatgtg 840
 gtcatgcaag gctgtatggc aggtgtgggt gagattgaca agtactggag agaatacatt 900
 ctgtcccttg aagaacttgt gaatggcatg tacagaatct atgacatgga gaacgtactg 960
 ctgggtctct ttccaacaat ccatgattct atccagtatg tccagaagaa tgcaggaaaag 1020
 ctgaccacca ctattggcaa gttatgtgcc cattctcaac aacgccaata tagatctgct 1080
 tattatcctg aagatctctt tattgacaag aaagtattaa aagtgtctca tgtagaacat 1140
 gaagaaacct tatecagccg aagaaggga ctaattcaga agttgaagtc ttctatcagc 1200
 ttctatagtg ctttgcctgg ctacatctgc agccatagcc ctgtggcgga aaacgacacc 1260
 ctttgcctga atggacaaga actcgtggag agatacagcc aaaaggcagc aaggaatgga 1320
 atgaaaaacc agttcaatct ccatgagctg aaaatgaagg gccctgagcc agtggtcagt 1380
 caaattattg acaaactgaa gcacattaac cagctcctga gaacctgtc tatgcccacaa 1440
 ggtagagttc tggataaaaa cctggatgag gaagggtttg aaagtggaga ctgcggtgat 1500
 gatgaagatg agtgcattgg aggtctctgt gatggaatga taaaagtga gaatcagctc 1560
 cgttctcttg cagaactggc ctatgatctg gatgtggatg atgcgctgg aaacagtcag 1620
 caggcaactc cgaaggacaa cgagataagc accttcaca acctcgggaa cgttcattcc 1680
 ccgtgaagc ttctcaccag catggccate tgggtgggtg gcttctctt cctgggtcac 1740
 tga 1743

<210>	161	
<211>	33	
<212>	DNA	
<213>	人工	
<220>		
<223>	F-1引子	
<400>	161	
	tccccccggg gacgccacct gtcaccaagt ccg	33
<210>	162	
<211>	33	
<212>	DNA	
<213>	人工	
<220>		
<223>	R-7引子	
<400>	162	
	tccccgcggc tggttaatgt gcttcagttt gtc	33
<210>	163	
<211>	28	
<212>	DNA	
<213>	人工	
<220>		
<223>	F-8引子	
<400>	163	
	tccccccggg ctcccgagaa ccatgtct	28
<210>	164	
<211>	33	
<212>	DNA	
<213>	人工	
<220>		
<223>	R-9引子	
<400>	164	
	tccccgcggg tgcaccagga agaagaagca cac	33
<210>	165	
<211>	241	
<212>	PRT	
<213>	人工	
<220>		
<223>	TF1413-02d028 scFv	

<400> 165

Gln	Val	Gln	Leu	Lys	Glu	Ser	Gly	Pro	Glu	Leu	Glu	Lys	Pro	Gly	Ala
1				5				10						15	
Ser	Val	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Ser	Phe	Thr	Gly	Tyr
			20					25					30		
Asn	Met	Asn	Trp	Val	Lys	Gln	Ser	Asn	Gly	Lys	Ser	Leu	Glu	Trp	Ile
		35					40					45			
Gly	Asn	Ile	Asp	Pro	Tyr	Tyr	Gly	Gly	Thr	Ser	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe
	50					55					60				
Lys	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr
65					70				75						80
Met	Gln	Leu	Lys	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Arg	Gly	Asp	Tyr	Arg	Ala	Tyr	Tyr	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly
			100					105					110		
Thr	Thr	Leu	Thr	Val	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser
		115					120					125			
Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Lys	Phe	Met
	130					135					140				
Ser	Thr	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Ser	Ile	Thr	Cys	Lys	Ala	Ser	Gln
145					150					155					160
Asn	Val	Arg	Thr	Ala	Val	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ser
				165					170					175	
Pro	Lys	Ala	Leu	Ile	Tyr	Leu	Ala	Ser	Asn	Arg	His	Thr	Gly	Val	Pro
			180					185					190		
Asp	Arg	Phe	Thr	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile
		195					200					205			

Ser Asn Val Gln Ser Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Leu Gln His
210 215 220

Trp Asn Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
225 230 235 240

Arg

<210> 166
<211> 245
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> TF1413-02d039 scFv

<400> 166

Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Ser Gly Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Gly Leu Arg Arg Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Ser Val Thr Val Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro

130	135	140
Val Ser Leu Gly Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser		
145	150	155 160
Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys		
	165	170 175
Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe		
	180	185 190
Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe		
	195	200 205
Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe		
	210	215 220
Cys Ser Gln Ser Thr His Val Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys		
225	230	235 240
Leu Glu Leu Lys Arg		
	245	

<210> 167
<211> 237
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> TF1413-02e004 scFv

<400> 167

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala	
1	5 10 15
Pro Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr	
	20 25 30
Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile	
	35 40 45
Gly Arg Ile Asp Pro Ser Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe	
50	55 60

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

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

Ala Arg Gly Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val
100 105 110

Thr Val Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Lys Phe Met Ser Thr Ser
130 135 140

Val Gly Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser
145 150 155 160

Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu
165 170 175

Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe
180 185 190

Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val
195 200 205

Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Thr
210 215 220

Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
225 230 235

- <210> 168
- <211> 243
- <212> PRT
- <213> 人工
- <220>
- <223> TF1413-02c014 scFv
- <400> 168

Gln	Val	Gln	Leu	Lys	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Leu	Val	Arg	Ser	Gly	Ala
1				5					10					15	
Ser	Val	Lys	Leu	Ser	Cys	Thr	Ala	Ser	Gly	Phe	Asn	Ile	Lys	Asp	Tyr
			20					25					30		
Tyr	Met	His	Trp	Val	Lys	Gln	Arg	Pro	Glu	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
		35					40					45			
Gly	Trp	Ile	Asp	Pro	Glu	Asn	Gly	Asp	Thr	Glu	Tyr	Ala	Pro	Lys	Phe
	50					55					60				
Gln	Gly	Lys	Ala	Thr	Met	Thr	Ala	Asp	Thr	Ser	Ser	Asn	Thr	Ala	Tyr
65					70					75					80
Leu	Gln	Leu	Ser	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Asn	Ala	Gly	Tyr	Tyr	Asp	Tyr	Asp	Gly	Tyr	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly
			100					105					110		
Gln	Gly	Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly
		115					120					125			
Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Lys
	130					135					140				
Phe	Met	Ser	Thr	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Ser	Ile	Thr	Cys	Lys	Ala
145					150					155					160
Ser	Gln	Asp	Val	Gly	Thr	Ala	Val	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly
				165					170					175	
Gln	Ser	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	His	Thr	Gly
			180					185					190		
Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Thr	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu
		195					200					205			
Thr	Ile	Ser	Asn	Val	Gln	Ser	Glu	Asp	Leu	Ala	Asp	Tyr	Phe	Cys	Gln
	210					215					220				

Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu
225 230 235 240

Ile Lys Arg

<210> 169
<211> 246
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> TF1413-02e030 scFv

<400> 169

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Leu Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asn Thr Ile Tyr Asp Pro Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Lys Ala Ser Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Ile Ser Thr Met Ile Thr Thr Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Leu Thr Val Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala
130 135 140

Met Ser Val Gly Gln Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asn Ser Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
165 170 175

Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Val Tyr Phe Ala Ser Thr Arg
180 185 190

Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ile Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
195 200 205

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Asp Tyr
210 215 220

Phe Cys Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr
225 230 235 240

Lys Leu Glu Leu Lys Arg
245

<210> 170
<211> 239
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> TF1413-02c040 scFv

<400> 170

Glu Val Met Leu Val Glu Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Thr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Asn Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Leu Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Tyr Tyr Gly Arg Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Leu Thr Val Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Lys Phe Met Ser Thr
130 135 140

Ser Val Gly Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val
145 150 155 160

Arg Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys
165 170 175

Ala Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg
180 185 190

Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn
195 200 205

Val Gln Ser Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Leu Gln His Trp Asn
210 215 220

Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
225 230 235

<210> 171
<211> 238
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> TF1413-03c001 scFv

<400> 171

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala

1	5	10	15
Ser	Val	Lys	Ile
20	Ser	Cys	Lys
Ala	Ser	Gly	Tyr
25	Ser	Phe	Thr
30	Gly	Tyr	
Tyr	Met	His	Trp
35	Val	Lys	Gln
40	Ser	His	Val
Lys	Ser	Leu	Glu
45	Trp	Ile	
Gly	Arg	Ile	Asn
50	Pro	Tyr	Asn
55	Gly	Ala	Thr
Ser	Tyr	Asn	Gln
60	Asn	Phe	
Lys	Asp	Lys	Ala
65	Ser	Leu	Thr
70	Val	Asp	Lys
75	Ser	Ser	Ser
Thr	Ala	Tyr	
80	Tyr	Cys	
Met	Glu	Leu	His
85	Ser	Leu	Thr
90	Ser	Glu	Asp
Ser	Ala	Val	Tyr
95	Tyr	Cys	
Ala	Arg	Asn	Tyr
100	Gly	Tyr	Phe
105	Asp	Tyr	Trp
Gly	Gln	Gly	Thr
110	Thr	Thr	Leu
Thr	Val	Ser	Gly
115	Gly	Gly	Gly
120	Ser	Gly	Gly
125	Gly	Gly	Ser
Gly	Ser	Asp	Ile
130	Lys	Met	Thr
135	Gln	Ser	Pro
140	Lys	Phe	Met
Met	Ser	Thr	Ser
Val	Gly	Asp	Arg
145	Val	Ser	Val
150	Thr	Cys	Glu
155	Ala	Ser	Gln
160	Asn	Val	Asp
Asn	Asn	Val	Val
165	Trp	Tyr	Gln
170	Gln	Lys	Pro
175	Gly	Gln	Ser
Pro	Lys	Ala	
Leu	Ile	Tyr	Ser
180	Ala	Ser	Tyr
185	Arg	Tyr	Ser
190	Gly	Val	Pro
195	Asp	Arg	Phe
200	Thr	Leu	Thr
205	Ile	Ser	Asn
210	Val		
Gln	Ser	Glu	Asp
215	Leu	Ala	Glu
220	Tyr	Phe	Cys
Gln	Gln	Tyr	Asn
Ser	Tyr		

Pro	Leu	Thr	Phe	Gly	Ala	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Arg		
225					230					235					
<210>	172														
<211>	238														
<212>	PRT														
<213>	人工														
<220>															
<223>	TF1413-03e004 scFv														
<400>	172														
Gln	Val	Gln	Leu	Lys	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Ala
1				5					10					15	
Pro	Val	Lys	Leu	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr
			20					25					30		
Trp	Met	Asn	Trp	Val	Lys	Gln	Arg	Pro	Gly	Arg	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
		35					40					45			
Gly	Arg	Ile	Asp	Pro	Ser	Asp	Ser	Glu	Thr	His	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe
	50					55					60				
Lys	Asp	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr
65					70					75					80
Ile	Gln	Leu	Ser	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Arg	Gly	Tyr	Tyr	Gly	Ser	Asn	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Leu
			100					105					110		
Thr	Val	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly
		115					120					125			
Gly	Ser	Asp	Ile	Lys	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Lys	Phe	Met	Ser	Thr	Ser
	130					135					140				
Val	Gly	Asp	Arg	Val	Ser	Val	Thr	Cys	Lys	Ala	Ser	Gln	Asn	Val	Gly
145					150					155					160
Thr	Asn	Val	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ser	Pro	Lys	Ala

C210392SEQBX20220401C.pdf

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Ser
130 135 140

Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Glu Arg Val Ser Leu Thr Cys Arg Ala
145 150 155 160

Ser Gln Glu Ile Ser Gly Tyr Leu Ser Trp Leu Gln Gln Lys Pro Asp
165 170 175

Gly Thr Ile Lys Arg Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Asp Ser Gly
180 185 190

Val Pro Lys Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Ser Asp Tyr Ser Leu
195 200 205

Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ser Glu Asp Phe Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu
210 215 220

Gln Tyr Ala Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu
225 230 235 240

Leu Lys Arg

<210> 174
<211> 242
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> TF1413-03c015 scFv

<400> 174

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Thr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Leu Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Asp Tyr Tyr Pro Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Ser Gln Ser Pro Lys Phe
130 135 140

Met Ser Thr Ser Val Gly Asp Arg Val Ser Val Thr Cys Lys Ala Ser
145 150 155 160

Gln Asn Val Gly Thr Asn Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
165 170 175

Ser Pro Lys Pro Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val
180 185 190

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
195 200 205

Ile Ser Asn Val Gln Ser Glu Asp Leu Ala Glu Tyr Phe Cys Gln Gln
210 215 220

Tyr Asn Arg Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Val Gly Thr Lys Leu Glu Ile
225 230 235 240

Lys Arg

<210> 175
<211> 241
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> TF1413-03c034 scFv

<400> 175

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Glu Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Lys Gln Ser Asn Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Lys Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Asn Tyr Gly Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Ser Gln Ser Pro Lys Phe Met
130 135 140

Ser Thr Ser Val Gly Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln
145 150 155 160

Asn Val Arg Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser
165 170 175

Pro Lys Ala Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Arg His Thr Gly Val Pro
180 185 190

Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
195 200 205

Ser Asn Val Gln Ser Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Leu Gln His
210 215 220

Trp Asn Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
225 230 235 240

Arg

<210> 176
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> T7引子

<400> 176
taatacgact cactataggg 20

<210> 177
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> cp3R引子

<400> 177
gccagcattg acaggaggtt g 21

<210> 178
<211> 241
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> #5 VH1-15-VL1

<400> 178

C210392SEQBX20220401C.pdf

His Trp Asn Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
225 230 235 240

Lys

- <210> 179
- <211> 241
- <212> PRT
- <213> 人工

- <220>
- <223> #5 VH2-15-VL1

<400> 179

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Asp Tyr Arg Ala Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
130 135 140

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser
145 150 155 160

Gln Asn Val Arg Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
165 170 175

Ala Pro Lys Ala Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Arg His Thr Gly Val
180 185 190

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
195 200 205

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln
210 215 220

His Trp Asn Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
225 230 235 240

Lys

<210> 180
<211> 241
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> #5 VH3-15-VL1

<400> 180

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65					70						75					80
Met	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
				85					90					95		
Ala	Arg	Gly	Asp	Tyr	Arg	Ala	Tyr	Tyr	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	
			100					105					110			
Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	
		115					120					125				
Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	
	130					135					140					
Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Lys	Ala	Ser	
145					150					155					160	
Gln	Asn	Val	Arg	Thr	Ala	Val	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	
				165					170					175		
Ala	Pro	Lys	Ala	Leu	Ile	Tyr	Leu	Ala	Ser	Asn	Arg	His	Thr	Gly	Val	
			180					185					190			
Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	
		195					200					205				
Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Leu	Gln	
	210					215					220					
His	Trp	Asn	Tyr	Pro	Leu	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	
225					230					235					240	

Lys

- <210> 181
- <211> 245
- <212> PRT
- <213> 人工

- <220>
- <223> #6 VH1-15-VL1

<400> 181

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Tyr Ile Ser Ser Gly Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Arg Gly Leu Arg Arg Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125
Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu
130 135 140
Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln
145 150 155 160
Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln
165 170 175
Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg
180 185 190
Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
195 200 205
Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr

210	215	220
Tyr Cys Ser Gln Ser Thr His Val Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr		
225	230	235 240
Lys Val Glu Ile Lys		
	245	
<210>	182	
<211>	245	
<212>	PRT	
<213>	人工	
<220>		
<223>	#6 VH1-15-VL2	
<400>	182	
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly		
1	5	10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Ser Ser Tyr		
	20	25 30
Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
	35	40 45
Ala Tyr Ile Ser Ser Gly Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val		
	50	55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr		
65	70	75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
	85	90 95
Ala Arg Arg Gly Leu Arg Arg Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr		
	100	105 110
Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser		
	115	120 125
Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu		
	130	135 140

Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln
145 150 155 160

Ser Leu Val His Ser Ser Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln
165 170 175

Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg
180 185 190

Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
195 200 205

Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr
210 215 220

Tyr Cys Ser Gln Ser Thr His Val Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr
225 230 235 240

Lys Val Glu Ile Lys
245

- <210> 183
- <211> 245
- <212> PRT
- <213> 人工
- <220>
- <223> #6 VH2-15-VL1
- <400> 183

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Ser Gly Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Gly Leu Arg Arg Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu
130 135 140

Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln
145 150 155 160

Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln
165 170 175

Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg
180 185 190

Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
195 200 205

Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr
210 215 220

Tyr Cys Ser Gln Ser Thr His Val Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr
225 230 235 240

Lys Val Glu Ile Lys
245

<210> 184
<211> 245
<212> PRT
<213> 人工

<220>

<223> #6 VH2-15-VL2

<400> 184

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Ser Gly Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Gly Leu Arg Arg Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu
130 135 140

Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln
145 150 155 160

Ser Leu Val His Ser Ser Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln
165 170 175

Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg
180 185 190

Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
195 200 205

Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr
210 215 220

Tyr Cys Ser Gln Ser Thr His Val Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr
225 230 235 240

Lys Val Glu Ile Lys
245

<210> 185
<211> 283
<212> PRT
<213> 人T.

<220>
<223> hCD8-hCD28-h4-1BB-hCD3

<400> 185

Phe Val Pro Val Phe Leu Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro
1 5 10 15

Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu
20 25 30

Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg
35 40 45

Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly
50 55 60

Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn
65 70 75 80

His Arg Asn Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met
85 90 95

Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro
100 105 110

Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Phe Ser Val
115 120 125

Val	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	
	130					135					140					
Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	
145					150					155					160	
Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	
				165					170					175		
Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Gln	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	
			180					185					190			
Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	
		195					200					205				
Arg	Arg	Gly	Arg	Asp	Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	
	210					215					220					
Pro	Gln	Glu	Gly	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu	
225					230					235					240	
Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile	Gly	Met	Lys	Gly	Glu	Arg	Arg	Arg	Gly	Lys	Gly	
				245					250					255		
His	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gln	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala	Thr	Lys	Asp	Thr	Tyr	
			260					265					270			
Asp	Ala	Leu	His	Met	Gln	Ala	Leu	Pro	Pro	Arg						
		275					280									
<210>	186															
<211>	277															
<212>	PRT															
<213>	人工															
<220>																
<223>	hCD8-hCD28-h4-1BB-hCD3															
<400>	186															
Phe	Val	Pro	Val	Phe	Leu	Pro	Ala	Lys	Pro	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	
1				5				10						15		
Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	

20					25					30						
Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	
35					40					45						
Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	
50					55					60						
Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Arg	Ser	Lys	
65					70					75					80	
Arg	Ser	Arg	Leu	Leu	His	Ser	Asp	Tyr	Met	Asn	Met	Thr	Pro	Arg	Arg	
85					90					95						
Pro	Gly	Pro	Thr	Arg	Lys	His	Tyr	Gln	Pro	Tyr	Ala	Pro	Pro	Arg	Asp	
100					105					110						
Phe	Ala	Ala	Tyr	Arg	Ser	Arg	Phe	Ser	Val	Val	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	
115					120					125						
Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr	
130					135					140						
Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Glu	
145					150					155					160	
Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	
165					170					175						
Ala	Tyr	Gln	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	
180					185					190						
Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp	Pro	
195					200					205						
Glu	Met	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu	Tyr	
210					215					220						
Asn	Glu	Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile	Gly	
225					230					235					240	

Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln
245 250 255

Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln
260 265 270

Ala Leu Pro Pro Arg
275

<210> 187
<211> 276
<212> PRT
<213> 人L

<220>
<223> hCD8-hCD28-h4-1BB-hCD3

<400> 187

Phe Val Pro Val Phe Leu Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro
1 5 10 15

Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu
20 25 30

Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg
35 40 45

Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly
50 55 60

Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Arg Ser Lys Arg
65 70 75 80

Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro
85 90 95

Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe
100 105 110

Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys
115 120 125

Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr

130	135	140
Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly		
145	150	155 160
Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala		
	165	170 175
Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg		
	180	185 190
Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu		
	195	200 205
Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn		
	210	215 220
Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met		
225	230	235 240
Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly		
	245	250 255
Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala		
	260	265 270
Leu Pro Pro Arg		
	275	
<210>	188	
<211>	19	
<212>	PRT	
<213>	智人	
<400>	188	
Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly		
1	5	10 15
Ala His Ser		

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種單鏈抗體，其係與源自包含序列編號155所示之胺基酸序列之人GPC3(磷脂醯肌醇蛋白聚糖-3)的多肽特異性地結合者，並且含有

(1-1)包含序列編號1所示之胺基酸序列之重鏈互補決定區(CDR)1、包含序列編號2所示之胺基酸序列之重鏈CDR2、及包含序列編號3所示之胺基酸序列之重鏈CDR3，與

包含序列編號4所示之胺基酸序列之輕鏈CDR1、包含序列編號5所示之胺基酸序列之輕鏈CDR2、及包含序列編號6所示之胺基酸序列之輕鏈CDR3；或含有

(2-1)包含序列編號11所示之胺基酸序列之重鏈CDR1、包含序列編號12所示之胺基酸序列之重鏈CDR2、及包含序列編號13所示之胺基酸序列之重鏈CDR3，與

包含序列編號14所示之胺基酸序列之輕鏈CDR1、包含序列編號15所示之胺基酸序列之輕鏈CDR2、及包含序列編號16所示之胺基酸序列之輕鏈CDR3；或含有

(4-1)包含序列編號31所示之胺基酸序列之重鏈CDR1、包含序列編號32所示之胺基酸序列之重鏈CDR2、及包含序列編號33所示之胺基酸序列之重鏈CDR3，與

包含序列編號34所示之胺基酸序列之輕鏈CDR1、包含序列編號35所示之胺基酸序列之輕鏈CDR2、及包含序列編號36所示之胺基酸序列之輕鏈CDR3；或含有

(5-1)包含序列編號41所示之胺基酸序列之重鏈CDR1、包含序列編號

號42所示之胺基酸序列之重鏈CDR2、及包含序列編號43所示之胺基酸序列之重鏈CDR3，與

包含序列編號44所示之胺基酸序列之輕鏈CDR1、包含序列編號45所示之胺基酸序列之輕鏈CDR2、及包含序列編號46所示之胺基酸序列之輕鏈CDR3；或含有

(9-1)包含序列編號81所示之胺基酸序列之重鏈CDR1、包含序列編號82所示之胺基酸序列之重鏈CDR2、及包含序列編號83所示之胺基酸序列之重鏈CDR3，與

包含序列編號84所示之胺基酸序列之輕鏈CDR1、包含序列編號85所示之胺基酸序列之輕鏈CDR2、及包含序列編號86所示之胺基酸序列之輕鏈CDR3。

【第2項】

如請求項1之單鏈抗體，其中單鏈抗體含有

(1-2)包含與序列編號7所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的重鏈可變區、及包含與序列編號8所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的輕鏈可變區；或含有

(2-2)包含與序列編號17所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的重鏈可變區、及包含與序列編號18所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的輕鏈可變區；或含有

(4-2)包含與序列編號37所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的重鏈可變區、及包含與序列編號38所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的輕鏈可變區；或含有

(5-2)包含與序列編號47所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列

同一性之胺基酸序列的重鏈可變區、及包含與序列編號48所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的輕鏈可變區；或含有

(9-2)包含與序列編號87所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的重鏈可變區、及包含與序列編號88所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列的輕鏈可變區。

【第3項】

如請求項1或2之單鏈抗體，其中單鏈抗體含有

(1-3)與序列編號165所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列；或含有

(2-3)與序列編號166所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列；或含有

(4-3)與序列編號168所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列；或含有

(5-3)與序列編號169所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列；或含有

(9-3)與序列編號173所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列。

【第4項】

如請求項1或2之單鏈抗體，其中單鏈抗體含有

(1-3'-1)與序列編號178所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列；或含有

(1-3'-2)與序列編號179所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列；或含有

(1-3'-3)與序列編號180所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列；或含有

(2-3'-1)與序列編號181所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列；或含有

(2-3'-2)與序列編號182所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列；或含有

(2-3'-3)與序列編號183所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列；或含有

(2-3'-4)與序列編號184所示之胺基酸序列具有至少80%以上之序列同一性之胺基酸序列。

【第5項】

一種嵌合抗原受體(CAR)，其包含如請求項1或2之單鏈抗體、融合於該單鏈抗體之羧基末端之細胞膜貫通區域、及融合於該細胞膜貫通區域之羧基末端之免疫活性細胞活化訊號傳遞區域。

【第6項】

如請求項5之CAR，其包含序列編號185～187中之任一者所示之胺基酸序列。

【第7項】

一種免疫活性細胞，其表現如請求項5之CAR。

【第8項】

如請求項7之免疫活性細胞，其進而表現介白素7(IL-7)、及趨化因子配體19(CCL19)。

【第9項】

一種CAR基因，該CAR基因編碼如請求項5之CAR。

【第10項】

一種單鏈抗體基因，其編碼如請求項1或2之單鏈抗體。

【第11項】

一種載體，其包含啟動子、與可操作地連結於該啟動子之下游之如請求項9之CAR基因。

【第12項】

一種載體，其包含啟動子、與可操作地連結於該啟動子之下游之如請求項10之單鏈抗體基因。

【第13項】

一種宿主細胞，其導入有如請求項11之載體。

【第14項】

一種GPC3之檢測方法，其具備使用如請求項1或2之單鏈抗體而檢測GPC3(磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3)之步驟。

【第15項】

一種GPC3(磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3)之檢測用套組，其包含如請求項1或2之單鏈抗體、或其標記物。

【發明圖式】

A 系列

次名	抗原/載體	競爭操作
a1st	重組結合磁珠	利用G33&G199進行競爭
a2nd	重組結合磁珠	利用G33&G199進行競爭
a3rd	重組結合磁珠	利用G33&G199進行競爭
a4th	GPC3表現細胞	利用G33&G199進行競爭
a5th(僅03)	GPC3表現細胞	無競爭

B 系列

次名	抗原/載體	競爭操作	次名	抗原/載體	競爭操作
b3rd	GPC3表現細胞	利用G33&G199進行競爭	e4th	重組結合磁珠	無競爭

E 系列

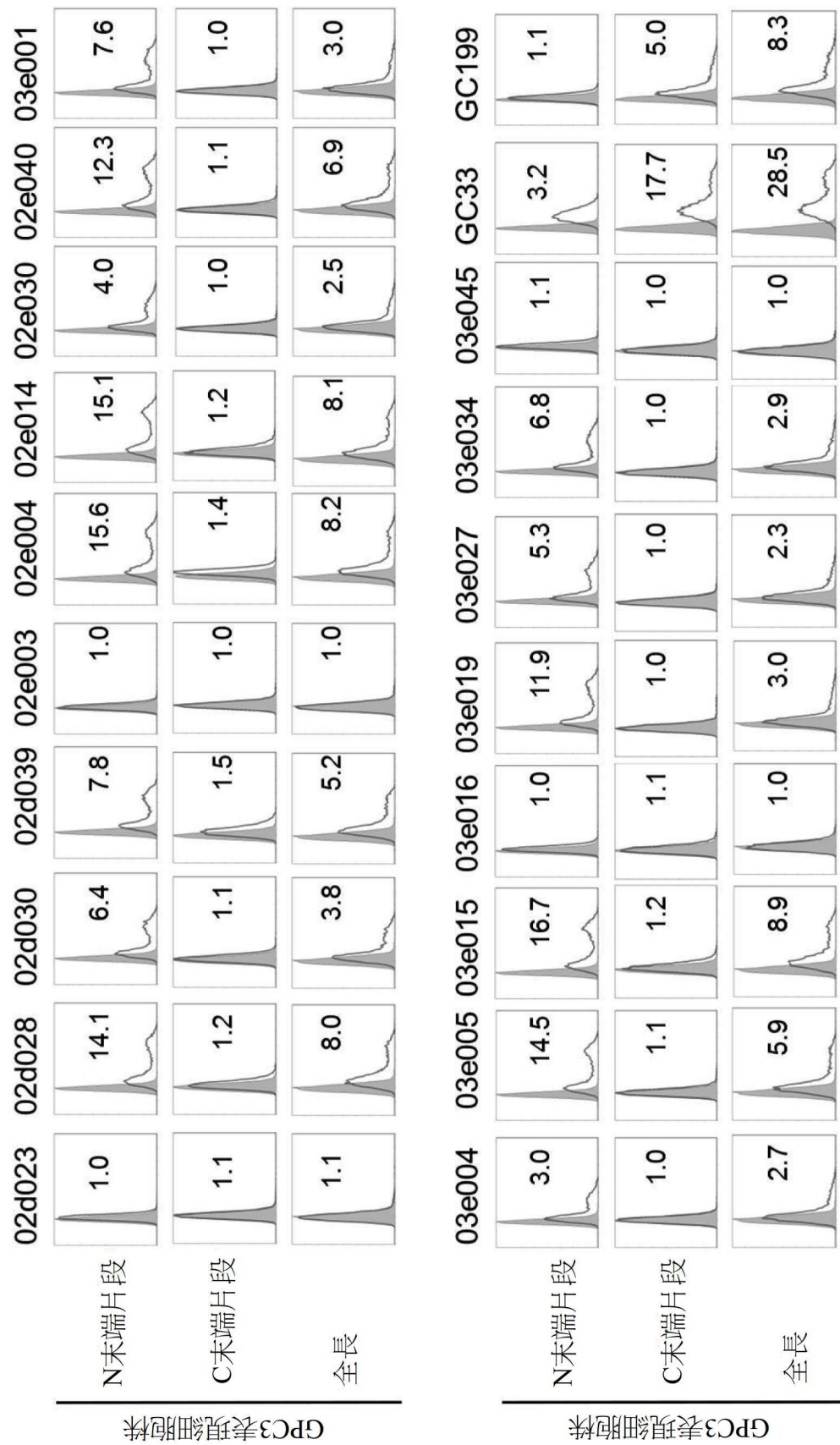
C 系列

次名	抗原/載體	競爭操作
c1st	GPC3表現細胞	無競爭
c2nd	GPC3表現細胞	無競爭
c3rd	重組結合磁珠	無競爭
c4th	重組結合磁珠	無競爭

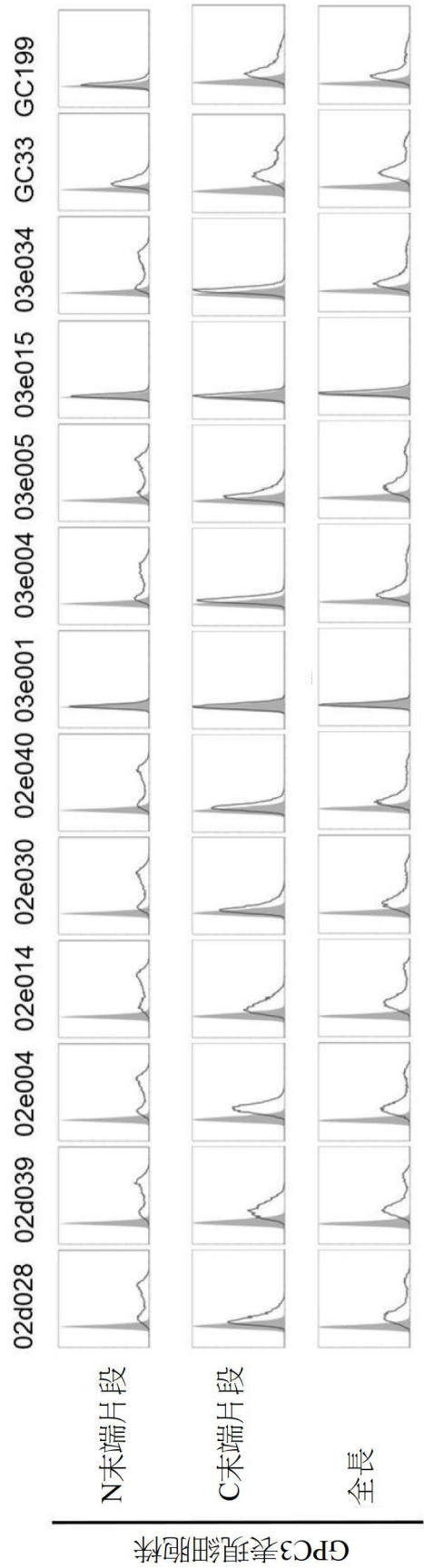
D 系列

次名	抗原/載體	競爭操作
d1st	重組結合磁珠	無競爭
d2nd	重組結合磁珠	無競爭
d3rd	重組結合磁珠	無競爭
d4th	GPC3表現細胞	無競爭
d5th	GPC3表現細胞	無競爭

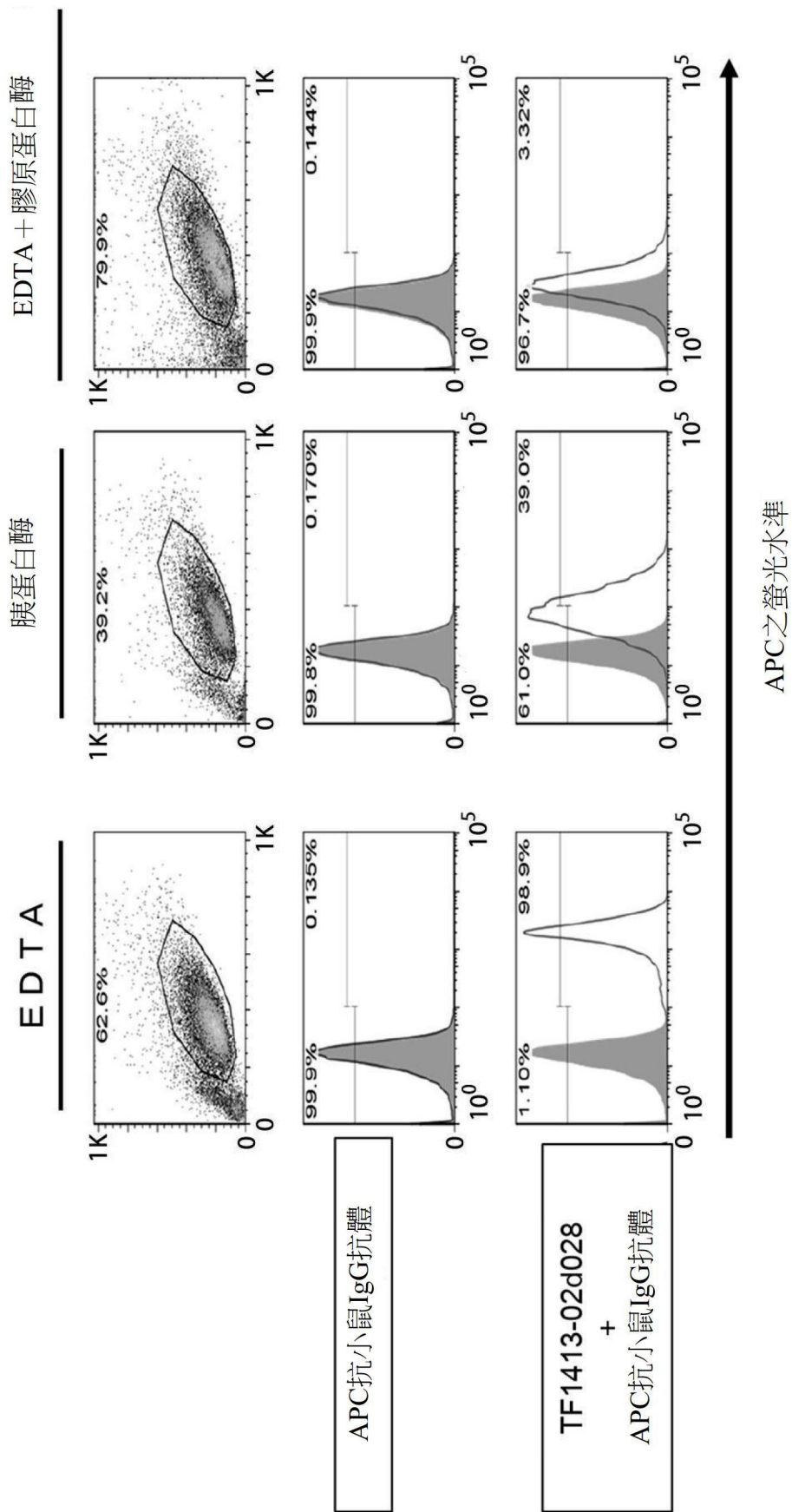
【圖1】



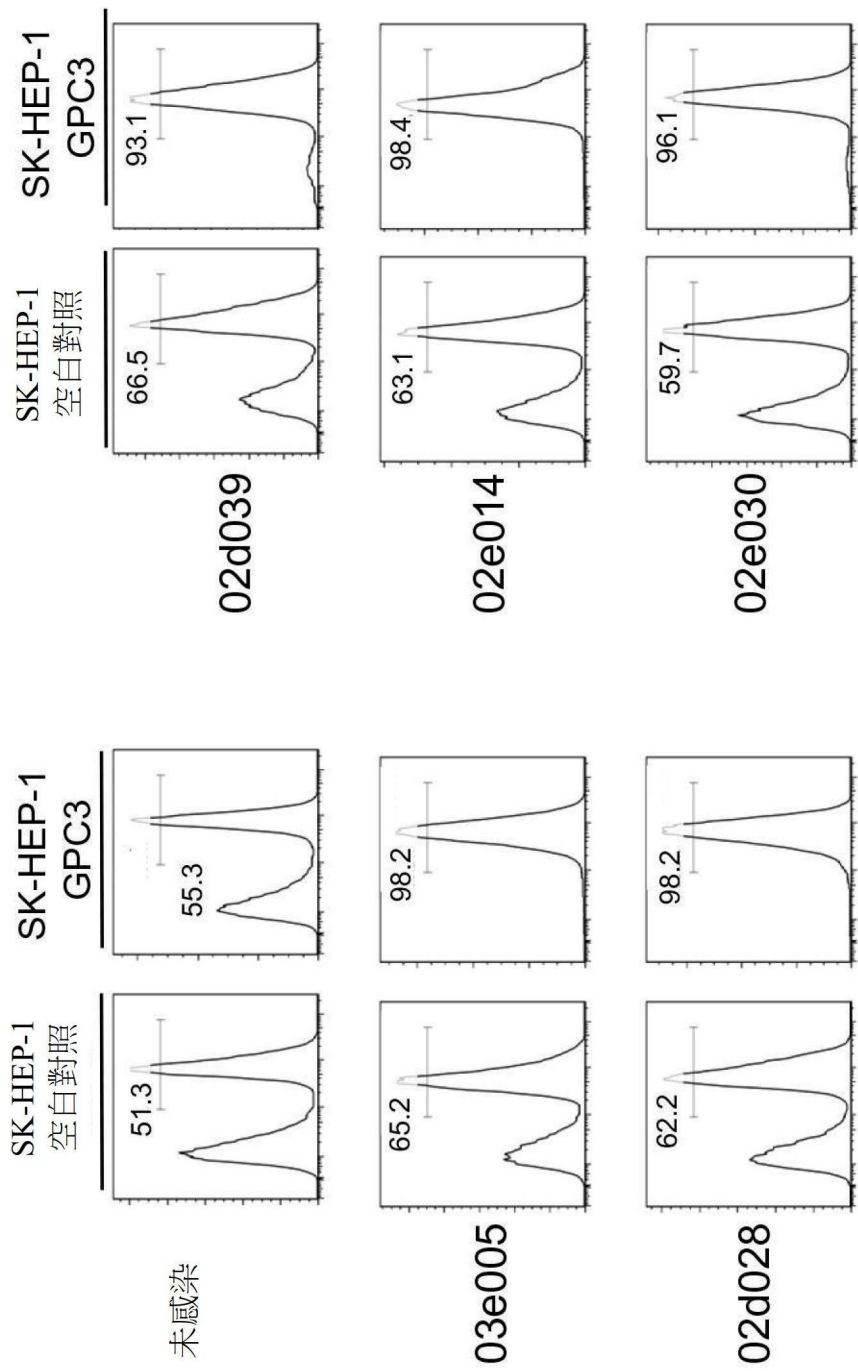
【圖2】



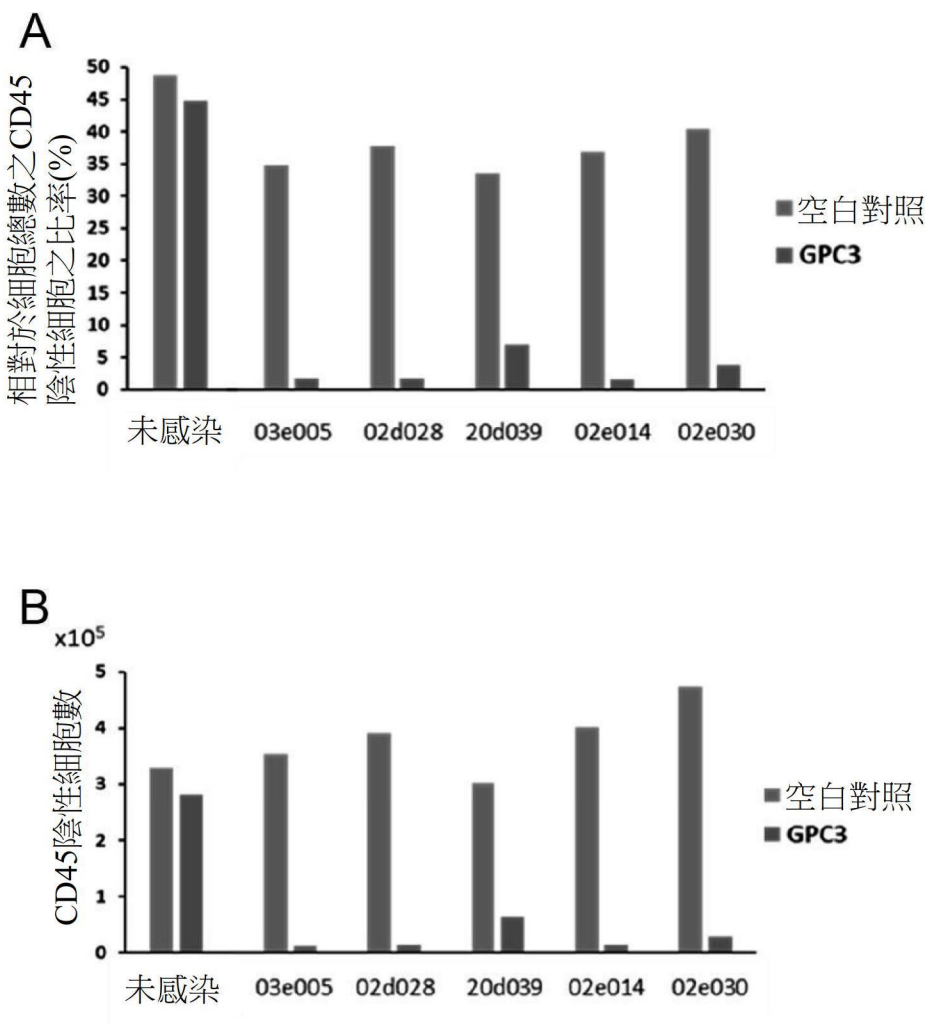
【圖3】



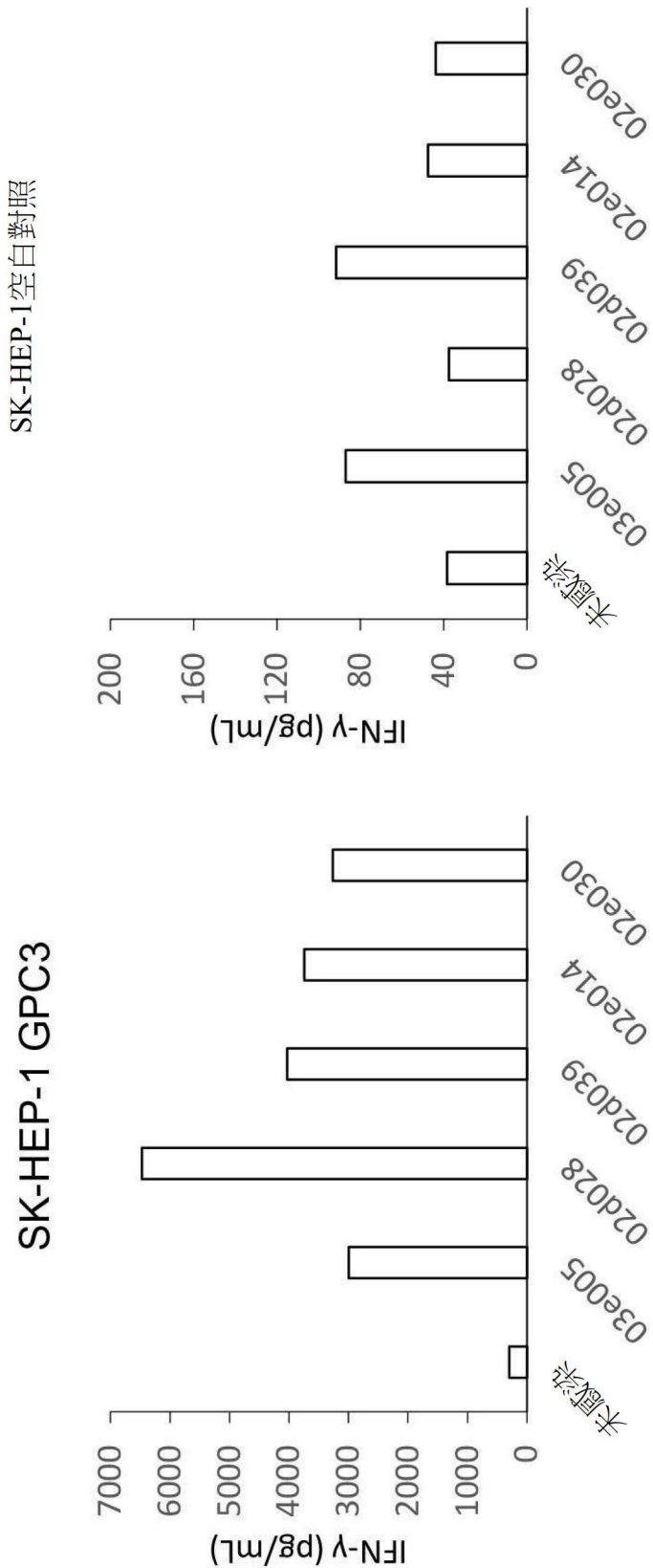
【圖4】



【圖5】



【圖6】



【圖7】