I879694

(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 I879694 B**

(45)公告日： 中華民國 114 (2025) 年 04 月 01 日

(21)申請案號：113141213 (22)申請日： 中華民國 111 (2022) 年 06 月 24 日

(51)Int. Cl.： *A61K39/395 (2006.01)* *C07K16/28 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2021/06/25 日本 2021-105823

(71)申請人：日商中外製藥股份有限公司 (日本) CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA (JP)
日本
國立大學法人大阪大學 (日本) OSAKA UNIVERSITY (JP)
日本

(72)發明人：堅田仁 KATADA, HITOSHI (JP) ；辰巳加奈子 TATSUMI, KANAKO (JP) ；松田穰 MATSUDA, YUTAKA (JP) ；清水駿 SHIMIZU, SHUN (JP) ；上村将樹 KAMIMURA, MASAKI (JP) ；小森靖則 KOMORI, YASUNORI (JP) ；堀裕次 HORI, YUJI (JP) ；井川智之 IGAWA, TOMOYUKI (JP) ；河内宏樹 KAWAUCHI, HIROKI (JP) ；林宏樹 HAYASHI, HIROKI (JP) ；坂口志文 SAKAGUCHI, SHIMON (JP) ；進寬明 SUSUMU, HIROAKI (JP)

(74)代理人：洪澄文；洪茂

(56)參考文獻：
JP 2020040975A

審查人員：王顗棣

申請專利範圍項數：12 項 圖式數：26 共 968 頁

(54)名稱

抗 CTLA-4 抗體的用途

(57)摘要

本發明提供抗 CTLA-4 抗體以及其製造方法及使用方法。本發明亦提供編碼該抗 CTLA-4 抗體之核酸及包含該核酸之宿主細胞。本發明亦提供包含在親代 Fc 區中包含胺基酸改變之突變 Fc 區之多肽以及其製造方法及使用方法。

指定代表圖：

符號簡單說明：

無

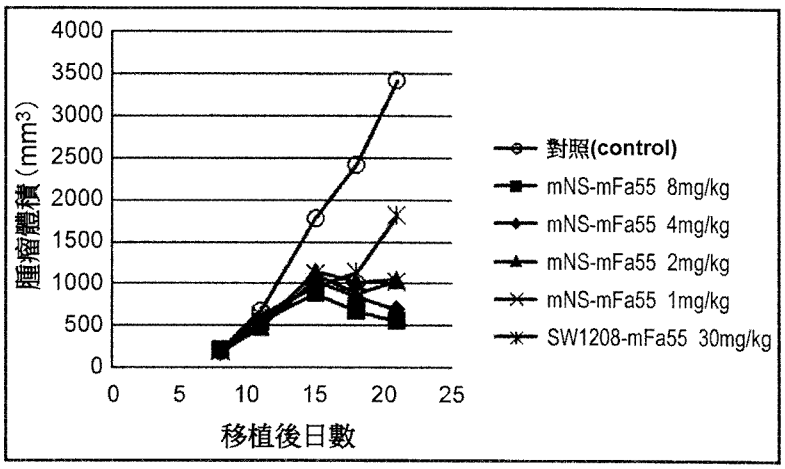


圖1

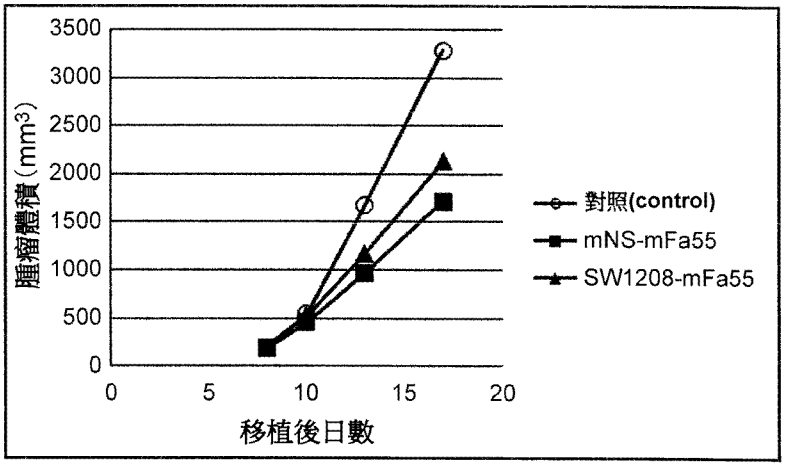


圖2

專利案號：113141213
原申請案號：111123618
公告本
I879694

【發明摘要】

【中文發明名稱】 抗CTLA-4抗體的用途

【英文發明名稱】 USE OF ANTI-CTLA-4 ANTIBODIES

【中文】

本發明提供抗CTLA-4抗體以及其製造方法及使用方法。本發明亦提供編碼該抗CTLA-4抗體之核酸及包含該核酸之宿主細胞。本發明亦提供包含在親代Fc區中包含胺基酸改變之突變Fc區之多肽以及其製造方法及使用方法。

【指定代表圖】 圖1

【代表圖之符號簡單說明】 無

【發明說明書】

【中文發明名稱】　抗CTLA-4抗體的用途

【英文發明名稱】　USE OF ANTI-CTLA-4 ANTIBODIES

【技術領域】

【0001】　本發明係關於抗CTLA-4抗體及其使用方法。又，本發明係關於包含突變Fc區之多肽及該多肽的製造方法，其中，突變Fc區係在親代Fc區中包含胺基酸改變。

【先前技術】

【0002】　在活體內，因基因突變等原因而突變之細胞會被免疫監視系統監視並排除。另一方面，在持續的過度免疫反應中，正常組織會被自體免疫傷害等，對自身也有害。於是，在免疫系統中，具備用於抑制被暫時活化的免疫反應之負回饋機制（免疫查核點）（例如參照非專利文獻1）。免疫查核點被認為在維持免疫系統中之恆定性中扮演重要的角色。另一方面，在一部分的腫瘤中，已知會利用免疫查核點進行免疫逃脫（immune escape）。現在，正廣泛地發展透過主要的免疫查核點分子亦即cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4（CTLA-4）、programmed cell death 1（PD-1）、programmed cell death ligand 1（PD-L1）等之免疫抑制功能的研究。

CTLA-4係在1987年從源自小鼠之殺手T細胞株的cDNA庫選殖基因而成之屬於免疫球蛋白超家族之醣蛋白（例如參照非專利文獻2）。已知透過CTLA-4會抑制T細胞的免疫反應。由抑制CTLA-4的功能會促進T細胞的活化一事係與癌的衰退相關之觀點來看，在1996年已報導藉由對荷瘤小鼠投予抗CTLA-4抗體而觀察到腫瘤的衰退效果（例如參照非專利文獻3）。從2000年起，進行人類中之

抗CTLA-4抗體的有效性的評價，在2011年，抗人類CTLA-4單株抗體（伊匹單抗（ipilimumab））作為世界首個免疫活化抗體醫藥而被美國Food and Drug Administration（FDA，食品醫藥品局）承認。除了伊匹單抗以外，也製作了許多抗CTLA-4單株抗體（例如參照專利文獻1、專利文獻2、專利文獻3、專利文獻4），並正嘗試該等作為醫藥品的開發。藉由抑制免疫查核點而解除其免疫抑制機制且結果會提高免疫活性之藥劑，被稱為免疫查核點抑制劑。

另一方面，以往已知在T細胞中存在一部分具有免疫抑制功能的細胞，但其在1995年作為CD25陽性CD4陽性的T細胞而被辨識，並被命名為調節性T細胞（例如參照非專利文獻4）。在2003年，辨識到在調節性T細胞特異性地表現且控制其發生及功能之主控基因（master gene）亦即Foxp3基因。Foxp3作為轉錄因子而控制各種的免疫反應相關基因的表現。其中，Foxp3參與調節性T細胞中之CTLA-4的恆定表現，其被認為在由調節性T細胞所致之免疫抑制功能中扮演重要的角色（例如參照非專利文獻5）。

因調節性T細胞會浸潤於腫瘤組織，其被認為係與減弱或抑制對於腫瘤之免疫監視機制的結果相關。實際上，已知在人類的許多惡性腫瘤中，調節性T細胞會增加（例如參照非專利文獻6），並已有報導指出調節性T細胞對於腫瘤局部的浸潤會成為癌症患者的預後不良因子。相反地，只要可從腫瘤組織去除或減少調節性T細胞，則期待會與抗腫瘤免疫的增強相關。現在，正致力發展將調節性T細胞作為目標之癌免疫療法的開發。

藉由投予為抗CTLA-4抗體之伊匹單抗，會增強抗腫瘤免疫，但另一方面，已報導會因全身性的增強而使自體免疫疾病發病。在一臨床試驗中，發現投予伊匹單抗的患者有60%出現不良事件，其多數為與皮膚或消化道相關的自體免疫疾病。在另一臨床試驗中，亦報導投予伊匹單抗的患者之中，約半數發病同樣的自體免疫疾病。為了抑制此種副作用，亦有對已投予伊匹單抗的患者再投

予免疫抑制劑之病例。正期望開發能一邊抑制免疫查核點抑制劑的副作用一邊維持抗腫瘤免疫反應之嶄新藥劑。

在將治療用抗體投予至活體內之情形，期望成為其目標之抗原僅會在病變部位特異性地表現，但多數情形中，亦會在非病變部位亦即正常組織表現相同抗原，此會成為由治療的觀點而言不期望的副作用的原因。例如，針對腫瘤抗原之抗體能藉由ADCC等而發揮針對腫瘤細胞之傷害活性，另一方面，在正常組織亦會表現相同抗原之情形，有亦會傷害正常細胞之可能性。為了解決如上述般的問題，已開發一種技術，其著眼於在成為目標之組織（例如腫瘤組織）中大量存在特定的化合物之現象，而創作一種抗原結合分子，所述抗原結合分子針對抗原之結合活性會因應所述化合物的濃度而變化（例如參照專利文獻11）。

【0003】 抗體在血中的穩定性高，副作用亦少，因此作為醫藥品而受到注目（非專利文獻12、非專利文獻13）。現在上市的抗體醫藥幾乎都是人類IgG1子類（subclass）的抗體。針對IgG類型的抗體的效應功能亦即抗體依賴性細胞毒性（以下記載為ADCC）、補體依賴性細胞毒性（以下記載為CDC），至今為止進行了許多研究，在人類IgG類型中，已報導IgG1子類的抗體具有最高的ADCC活性、CDC活性（非專利文獻14）。又，透過IgG類型的抗體之目標細胞的吞噬作用亦即抗體依賴性細胞媒介的吞噬作用（ADCP）亦作為抗體的效應功能之一而表現（非專利文獻15、非專利文獻16）。

【0004】 在IgG抗體的ADCC、CDC、ADCP的表現中，需要抗體Fc區與存在於殺手細胞、自然殺手細胞、經活化之巨噬細胞等效應細胞（effector cell）表面上之抗體受體（以下記載為FcγR）及各種補體成分之結合。在人類中，在FcγR的蛋白質家族中，已報導有FcγRIa、FcγRIIa、FcγRIIb、FcγRIIIa、FcγRIIIb的同功型，亦報導各自的同種異型（非專利文獻17）。

【0005】 ADCC、ADCP及CDC等細胞毒性效應功能的增強係作為用於增

強抗體的抗腫瘤效果之有希望的手段而受到注目。已使用小鼠模式而報導用於抗體的抗腫瘤效果之透過FcγR之效應功能的重要性（非專利文獻7、非專利文獻8）。又，在人類中之臨床效果與FcγRIIIa的高親和性多型同種異型（V158）及低親和性多型同種異型（F158）之間觀察到相關性（非專利文獻18）。同樣地，亦揭示臨床效果會依據FcγRIIa的同種異型（H131與R131）而異（非專利文獻19）。由此等報導顯示，具有已將針對特定的FcγR之結合進行最佳化之Fc區之抗體會媒介更強力的效應功能，藉此發揮有效的抗腫瘤效果。

【0006】 分別針對由FcγRIa、FcγRIIa、FcγRIIIa、FcγRIIIb所構成之活化受體、由FcγRIIb所構成之抑制性受體之抗體的結合活性的平衡，係在將抗體的效應功能進行最佳化的前提下的重要要素。增強針對活化受體之結合活性，並對於抑制性受體使用已減低結合活性之Fc區，藉此有可對抗體賦予最佳的效應功能之可能性（非專利文獻20）。針對Fc區與FcγR的結合，顯示重要的是抗體的絞鍊區域及CH2區域內的一些胺基酸殘基及與CH2區域結合之EU編號第297個的Asn所加成之糖鏈（非專利文獻14、非專利文獻21、非專利文獻22）。以此結合處為中心，至今為止已研究具有各種的FcγR結合特性之Fc區的變異體，且能獲得具有更高的活化FcγR結合活性之Fc區變異體（專利文獻5、專利文獻6、非專利文獻9、非專利文獻10）。例如，Lazar人等藉由將人類IgG1的EU編號第239個的Ser、第330個的Ala、第332個的Ile分別取代成Asp、Leu、Glu，而成功使針對人類FcγRIIIa（V158）之結合增加約370倍（非專利文獻9、專利文獻6）。Shinkawa人等藉由使EU編號第297個的Asn所加成之糖鏈的岩藻醣缺失，而成功地將針對FcγRIIIa之結合增加至約100倍（非專利文獻23）。此等方法係在抗體的兩個H鏈的Fc區導入相同的改變，或者，導入相同的糖鏈修飾。另一方面，抗體的Fc已報導無關於為同源二聚化體，係以1：1與FcγR結合，並在lower hinge及CH2區域非對稱地辨識FcγR（非專利文獻11）。若考慮到Fc區係與FcγR非對

稱地相互作用，則已在各H鏈導入不同改變者被認為能將IgG與FcγR的相互作用更精密地最佳化。基於此想法，亦報導藉由在抗體的各H鏈的Fc區添加不同的改變並非對稱地修飾Fc，而將與FcγR的相互作用最佳化之方法（專利文獻7、專利文獻8、專利文獻9、專利文獻10）。實際上，藉由將Fc區非對稱地改變，而能獲得相較於既存的ADCC增強抗體亦即去岩藻醣化（afucosylated）抗體會表現更高的ADCC活性之改變體（專利文獻9、專利文獻10）。

【0007】 已報導除了ADCC活性以外，ADCP活性亦為抗體的重要效應功能，並有利於抗腫瘤效果（非專利文獻24）。ADCP活性可藉由抑制CD47所代表之「Don't eat me」訊號而增強（非專利文獻24），且亦可藉由增強對FcγRIIa的結合能力而增強（非專利文獻25）。然而，活性型FcγR亦即FcγRIIa與抑制型FcγRIIb的細胞外區域（extracellular domain）的胺基酸序列具有非常高的同源性，難以選擇性地增強對FcγRIIa的結合能力（非專利文獻26）。因此，若增強對FcγRIIa的結合能力，則亦會增強對抑制型受體亦即FcγRIIb的結合能力，有減弱效應功能之可能性。實際上，相較於天然型IgG1，在已使對FcγRIIa的結合能力大幅提升之改變體中，亦會增強對FcγRIIb的結合能力（專利文獻9、專利文獻10）。因此，為了表現高的ADCC/ADCP活性，較佳為不增強對FcγRIIb的結合能力，而可盡可能地增強對FcγRIIIa、FcγRIIa的結合，但至今尚未報導此種改變體。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

【0008】

[專利文獻1]WO 2000/037504

[專利文獻2]WO 2001/014424

[專利文獻3]WO 2012/120125

[專利文獻4]WO 2016/196237

[專利文獻5]WO 2000/042072

[專利文獻6]WO 2006/019447

[專利文獻7]WO 2012/058768

[專利文獻8]WO 2012/125850

[專利文獻9]WO 2013/002362

[專利文獻10]WO 2014/104165

[專利文獻11]WO 2013/180200

[非專利文獻]

【0009】

[非專利文獻1]Pardoll, Nat Rev Cancer（2012）12：252-264

[非專利文獻2]Brunet et al., Nature（1987）328：267-270

[非專利文獻3]Leach et al., Science（1996）271：1734-1736

[非專利文獻4]Sakaguchi et al., J Immunol（1995）155：1151-1164

[非專利文獻5]Takahashi et al., J Exp Med（2000）192：303-310

[非專利文獻6]Nishikawa & Sakaguchi, Int J Cancer（2010）127：759-767

[非專利文獻7]Clynes et al., Proc Natl Acad Sci U S A（1998）95：652-656

[非專利文獻8]Clynes et al., Nat Med（2000）6：443-446

[非專利文獻9]Lazar et al., Proc Natl Acad Sci U S A（2006）103：4005-4010

[非專利文獻10]Chu et al., Mol Immunol（2008）45：3926-3933

[非專利文獻11]Radaev et al., J Biol Chem（2001）276：16469-16477

[非專利文獻12]Reichert et al., Nat Biotechnol（2005）23：1073-1078

[非專利文獻13]Pavlou & Belsey, Eur J Pharm Biopharm（2005）59：389-396

[非專利文獻14]Clark, Chem Immunol（1997）65：88-110

[非專利文獻15]Horton et al., Cancer Res（2008）68：8049-8057

[非專利文獻16]Zalevsky et al., Blood（2009）113：3735-3743

[非專利文獻17]Jefferis & Lund, Immunol Lett（2002）82：57-65

[非專利文獻18]Carton et al., Blood（2002）99：754-758

[非專利文獻19]Tamura et al., Ann Oncol（2011）22：1302-1307

[非專利文獻20]Nimmerjahn & Ravetch, Science（2005）310：1510-1512

[非專利文獻21]Greenwood et al., Eur J Immunol（1993）23：1098-1104

[非專利文獻22]Morgan et al., Immunology（1995）86：319-324

[非專利文獻23]Shinkawa et al., J Biol Chem（2003）278：3466-3473

[非專利文獻24]Tsao et al., JCI Insight（2019）4：e131882

[非專利文獻25]Richards et al., Mol Cancer Ther（2008）7：2517-2527

[非專利文獻26]Mimoto et al., Protein Eng Des Sel（2013）26：589-598

【發明內容】

[發明所欲解決的問題]

【0010】 本發明提供抗CTLA-4抗體及其使用方法。本發明亦提供包含突變Fc區之多肽及製造其等之方法。

[用以解決問題的手段]

【0011】 更具體而言，本發明提供以下的[1]～[34]。

[1]一種用於在腫瘤之治療中之用途的抗CTLA-4抗體，抗CTLA-4抗體係為包含：

（A）具有依賴於含腺苷的化合物的濃度之CTLA-4結合活性之可變區；以及

（B）在親代Fc區中包含多個胺基酸改變之突變Fc區

，

親代Fc區係藉由兩條多肽鏈所構成，且突變Fc區包含以下的位置中之胺基酸改變之用於該用途的抗CTLA-4抗體：

（i）在親代Fc區的第一多肽中之EU編號所表示之位置234、235、236、239、268、270、298及330；以及

（ii）在親代Fc區的第二多肽中之EU編號所表示之位置270、298、326、330及334。

[2]用於如[1]所記載之用途的抗CTLA-4抗體，其中，腫瘤為調節性T（Treg）細胞浸潤的固態腫瘤。

[3]一種用於在細胞傷害中之用途的抗CTLA-4抗體，抗CTLA-4抗體係為包含：

（A）具有依賴於含腺苷的化合物的濃度之CTLA-4結合活性之可變區；以及

（B）在親代Fc區中包含多個胺基酸改變之突變Fc區，

親代Fc區係藉由兩條多肽鏈所構成，且突變Fc區包含以下的位置中之胺基酸改變之用於該用途的抗CTLA-4抗體：

（i）在親代Fc區的第一多肽中之EU編號所表示之位置234、235、236、239、268、270、298及330；以及

（ii）在親代Fc區的第二多肽中之EU編號所表示之位置270、298、326、330及334。

[4]用於如[3]所記載之用途的抗CTLA-4抗體，其中，被傷害之細胞為Treg細胞。

[5]用於如[3]所記載之用途的抗CTLA-4抗體，其中，細胞之傷害為經由ADCC活性、CDC活性或ADCP活性。

[6]用於如[3]或[4]所記載之用途的抗CTLA-4抗體，其中，經由Treg細胞之傷害免疫被活化。

[7]用於如[1]或[2]所記載之用途的抗CTLA-4抗體，其中，腫瘤為選自由癌(carcinoma)、淋巴瘤(lymphoma)、胚細胞瘤(blastoma)、肉瘤(sarcoma)與白血病所組成之群組的至少一個。

[8]用於如[7]所記載之用途的抗CTLA-4抗體，其中，腫瘤為選自由肺癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、肺腺癌、肺鱗狀細胞癌、大腸癌、直腸癌、結腸癌、乳癌、肝癌、胃癌、胰臟癌、腎癌、前列腺癌、卵巢癌、甲狀腺癌、膽管癌、腹膜癌、間皮瘤(mesothelioma)、鱗狀細胞癌、子宮頸癌、子宮內膜癌、膀胱癌、食道癌、頭頸癌、鼻咽癌、唾液腺腫瘤、胸腺瘤、皮膚癌、基底細胞瘤、黑色素瘤、惡性黑色素瘤、肛門癌、陰莖癌、睾丸癌、威爾姆瘤(Wilms's tumor)、急性骨髓性白血病（包含急性骨髓細胞性白血病、急性骨髓胚細胞性白血病、急性前骨隨細胞性白血病、急性骨髓單核球性白血病與急性單核球性白血病）、慢性骨髓性白血病白血病，急性淋巴胚細胞白血病，慢性淋巴性白血病，何杰金氏淋巴瘤，非何杰金氏淋巴瘤（包含伯奇氏淋巴瘤，慢性淋巴細胞白血病、蕈狀肉芽腫、被套細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、瀰漫性大型細胞淋巴瘤、緣帶淋巴瘤、毛細胞白血病漿細胞瘤、周邊 T 細胞淋巴瘤與成人 T 細胞白血病/淋巴瘤）、蘭格罕細胞組織球增多症、多發性骨髓瘤、骨髓發育不良症候群、腦腫瘤（包含神經膠質瘤、星細胞瘤、神經膠母細胞瘤、腦脊髓膜瘤和室管膜瘤）、神經母細胞瘤、視網膜母細胞瘤、骨肉瘤、卡波西氏肉瘤、Ewing氏肉瘤、血管肉瘤與血管外皮細胞瘤所組成之群組的至少一個。

[9]用於如[8]所記載之用途的抗CTLA-4抗體，其中，腫瘤為選自由肺癌、大腸癌、結腸癌、乳癌、肝癌、胰臟癌、腎癌、膀胱癌、頭頸癌與黑色素瘤所組成之群組的至少一個。

[10]用於如[1]至[9]之任一項所記載之用途的抗CTLA-4抗體，其中，抗CTLA-4 抗體為一免疫偶聯物。

[11]用於如[1]至[10]之任一項所記載之用途的抗CTLA-4抗體，其與1種或複數之任意之藥學上可接受的載體混合使用。

[12]用於如[1]至[11]之任一項所記載之用途的抗CTLA-4抗體，其與至少1種追加之治療劑組合使用。

[13]用於如[12]所記載之用途的抗CTLA-4抗體，追加之治療劑係選自由免疫檢查點抑制劑、EGFR抑制劑、HER2抑制劑與化療劑所組成之群組的至少一個。

[14]用於如[1] 至[10]之任一項所記載之用途的抗CTLA-4抗體，其中，可變區具有選自以下的（a）至（i）之至少一個特徵：

（a）相較於不存在含腺苷的化合物時的結合活性，存在100 μM的含腺苷的化合物時的結合活性高2倍以上；

（b）存在100 μM的含腺苷的化合物時的KD值為5×10^{-7} M以下；

（c）不存在含腺苷的化合物時的KD值為1×10^{-6} M以上；

（d）與含腺苷的化合物及CTLA-4一起形成三元複合體（ternary complex）；

（e）與人類CTLA-4（細胞外區域，序列識別號：28）的第97個胺基酸至第106個胺基酸的區域結合；

（f）關於對CTLA-4的結合，係與ABAM004（VH，序列識別號：10；及VL，序列識別號：11）競爭；

（g）與藉由ABAM004（VH，序列識別號：10；及VL，序列識別號：11）所結合的表位（epitope）相同的表位結合；

（h）對於CTLA-4表現細胞顯示細胞毒性；以及

（i）與源自人類及小鼠的CTLA-4結合。

[15]用於如[1]或[14]之任一項所記載之用途的抗CTLA-4抗體，其中抗

CTLA-4抗體為單株抗體。

[16]用於如[1]至[15]中任一項所記載之用途的抗CTLA-4抗體，其中抗CTLA-4抗體為人類抗體（human antibody）、人源化（humanized）抗體或嵌合抗體。

[17]用於如[1]至[16]中任一項所記載之用途的抗CTLA-4抗體，其中，抗CTLA-4抗體包含：

（a）包含胺基酸序列SX$_1$TMN，X$_1$為H、A、R或K亦即HVR-H1（序列識別號：223）；

（b）包含胺基酸序列SISX$_1$X$_2$SX$_3$YIYYAX$_4$SVX$_5$G，X$_1$為S或T，X$_2$為R或Q，X$_3$為G或H，X$_4$為D、E或R，X$_5$為K或R亦即HVR-H2（序列識別號：224）；以及

（c）包含胺基酸序列YGX$_1$REDMLWVFDY，X$_1$為K或A亦即HVR-H3（序列識別號：225）。

[18]用於如[17]所記載之用途的抗CTLA-4抗體，其中，抗CTLA-4抗體進一步包含：

（a）包含胺基酸序列X$_1$GX$_2$STX$_3$VGDYX$_4$X$_5$VX$_6$，X$_1$為T、D、Q或E，X$_2$為T或P，X$_3$為D或G，X$_4$為N或T，X$_5$為Y或W，X$_6$為S或H亦即HVR-L1（序列識別號：226）；

（b）包含胺基酸序列X$_1$TX$_2$X$_3$KPX$_4$，X$_1$為E、F或Y，X$_2$為S或I，X$_3$為K或S，X$_4$為S、E或K亦即HVR-L2（序列識別號：227）；以及

（c）包含胺基酸序列X$_1$TYAAPLGPX$_2$，X$_1$為S或Q，X$_2$為M或T亦即HVR-L3（序列識別號：228）。

[19]用於如[17]所記載之用途的抗CTLA-4抗體，其中，抗CTLA-4抗體進一步包含：包含序列識別號：229～232中之任一個胺基酸序列之重鏈可變區FR1、

包含序列識別號：233的胺基酸序列之FR2、包含序列識別號：234的胺基酸序列之FR3及包含序列識別號：235的胺基酸序列之FR4。

[20]用於如[18]所記載之用途的抗CTLA-4抗體，其中，抗CTLA-4抗體進一步包含：包含序列識別號：236～238中之任一個胺基酸序列之輕鏈可變區FR1、包含序列識別號：240～241中之任一個胺基酸序列之FR2、包含序列識別號：242～244中之任一個胺基酸序列之FR3、及包含序列識別號：245～246中之任一個胺基酸序列之FR4。

[21]用於如[1]至[16]中任一項之用途的抗CTLA-4抗體，其中，抗CTLA-4抗體包含：

（a）與序列識別號：83～86、98、135～141中之任一個胺基酸序列具有至少95%的序列一致性之VH序列；

（b）與序列識別號：88～95、97、99、134、144～149中之任一個胺基酸序列具有至少95%的序列一致性之VL序列；或

（c）具有序列識別號：83～86、98、135～141中之任一個胺基酸序列之VH序列及具有序列識別號：88～95、97、99、134、144～149中之任一個胺基酸序列之VL序列。

[22]用於如[21]所記載之用途的抗CTLA-4抗體，其中，抗CTLA-4抗體包含：

（1）序列識別號：98的VH序列及序列識別號：99的VL序列；

（2）序列識別號：83的VH序列及序列識別號：88的VL序列；

（3）序列識別號：83的VH序列及序列識別號：89的VL序列；

（4）序列識別號：83的VH序列及序列識別號：90的VL序列；

（5）序列識別號：83的VH序列及序列識別號：91的VL序列；

（6）序列識別號：83的VH序列及序列識別號：92的VL序列；

（7）序列識別號：83的VH序列及序列識別號：93的VL序列；

（8）序列識別號：83的VH序列及序列識別號：94的VL序列；

（9）序列識別號：83的VH序列及序列識別號：97的VL序列；

（10）序列識別號：83的VH序列及序列識別號：95的VL序列；

（11）序列識別號：84的VH序列及序列識別號：97的VL序列；

（12）序列識別號：85的VH序列及序列識別號：97的VL序列；

（13）序列識別號：86的VH序列及序列識別號：97的VL序列；

（14）序列識別號：86的VH序列及序列識別號：134的VL序列；

（15）序列識別號：136的VH序列及序列識別號：97的VL序列；

（16）序列識別號：135的VH序列及序列識別號：97的VL序列；

（17）序列識別號：136的VH序列及序列識別號：95的VL序列；

（18）序列識別號：137的VH序列及序列識別號：97的VL序列；

（19）序列識別號：138的VH序列及序列識別號：97的VL序列；

（20）序列識別號：138的VH序列及序列識別號：144的VL序列；

（21）序列識別號：138的VH序列及序列識別號：145的VL序列；

（22）序列識別號：138的VH序列及序列識別號：146的VL序列；

（23）序列識別號：139的VH序列及序列識別號：146的VL序列；

（24）序列識別號：140的VH序列及序列識別號：146的VL序列；

（25）序列識別號：141的VH序列及序列識別號：146的VL序列；

（26）序列識別號：140的VH序列及序列識別號：147的VL序列；

（27）序列識別號：141的VH序列及序列識別號：147的VL序列；

（28）序列識別號：140的VH序列及序列識別號：148的VL序列；

（29）序列識別號：141的VH序列及序列識別號：148的VL序列；

（30）序列識別號：136的VH序列及序列識別號：149的VL序列；

（31）包含序列識別號：140的VH序列及序列識別號：146的VL序列之第一

可變區、以及包含序列識別號：141的VH序列及序列識別號：146的VL序列之第二可變區；或

（32）包含序列識別號：140的VH序列及序列識別號：147的VL序列之第一可變區、以及包含序列識別號：141的VH序列及序列識別號：147的VL序列之第二可變區。

[23]用於如[1]至[22]中任一項之用途的抗CTLA-4抗體，其中抗CTLA-4抗體為全長IgG1抗體。

[24]用於如[1]至[23]中任一項之用途的抗CTLA-4抗體，其中，突變Fc區進一步包含在親代Fc區的第一多肽中之EU編號所表示之位置332中之胺基酸改變。

[25]用於如[1]至[24]中任一項之用途的抗CTLA-4抗體，其中，突變Fc區進一步包含在親代Fc區的第二多肽中之EU編號所表示之位置332中之胺基酸改變。

[26]用於如[1]至[25]中任一項之用途的抗CTLA-4抗體，其中，突變Fc區進一步包含在親代Fc區的第二多肽中之EU編號所表示之位置236中之胺基酸改變。

[27]用於如[1]至[26]中任一項之用途的抗CTLA-4抗體，其中，突變Fc區進一步包含在親代Fc區的第一多肽中之EU編號所表示之位置250及307中之胺基酸改變。

[28]用於如[1]至[27]中任一項之用途的抗CTLA-4抗體，其中，突變Fc區進一步包含在親代Fc區的第二多肽中之EU編號所表示之位置250及307中之胺基酸改變。

[29]用於如[1]至[28]中任一項之用途的抗CTLA-4抗體，其中，突變Fc區包含選自以下所記載之胺基酸改變中之至少1個胺基酸改變：

（i）在親代Fc區的第一多肽中之EU編號所表示之位置234中之Phe、位置235中之Gln、位置236中之Trp、位置239中之Met、位置250中之Val、位置268中之Asp、位置270中之Glu、位置298中之Ala、位置307中之Pro、位置330中之Met、

位置332中之Glu；以及

（ii）在親代Fc區的第二多肽中之EU編號所表示之位置236中之Ala、位置250中之Val、位置270中之Glu、位置298中之Ala、位置307中之Pro、位置326中之Asp、位置330中之Met、位置332中之Glu、位置334中之Glu。

[30]用於如[1]至[29]中任一項之用途的抗CTLA-4抗體，其中，突變Fc區進一步包含以下的（a）～（f）中任一種胺基酸改變：

（a）在親代Fc區的第一多肽中之EU編號所表示之位置356中之Lys、及親代Fc區的第二多肽中之EU編號所表示之位置439中之Glu；

（b）在親代Fc區的第一多肽中之EU編號所表示之位置439中之Glu、及親代Fc區的第二多肽中之EU編號所表示之位置356中之Lys；

（c）在親代Fc區的第一多肽中之EU編號所表示之位置366中之Trp、以及親代Fc區的第二多肽中之EU編號所表示之位置366中之Ser、位置368中之Ala、及位置407中之Val；

（d）在親代Fc區的第一多肽中之EU編號所表示之位置366中之Ser、位置368中之Ala、及位置407中之Val、以及親代Fc區的第二多肽中之EU編號所表示之位置366中之Trp；

（e）在親代Fc區的第一多肽中之EU編號所表示之位置349中之Cys及位置366中之Trp、以及親代Fc區的第二多肽中之EU編號所表示之位置356中之Cys、位置366中之Ser、位置368中之Ala、及位置407中之Val；

（f）在親代Fc區的第一多肽中之EU編號所表示之位置356中之Cys、位置366中之Ser、位置368中之Ala、及位置407中之Val、以及親代Fc區的第二多肽中之EU編號所表示之位置349中之Cys及位置366中之Trp。

[31]用於如[1]至[30]中任一項之用途的抗CTLA-4抗體，其中，突變Fc區進一步包含在親代Fc區的第一多肽及／或第二多肽中之以下的（a）～（d）中之

任一胺基酸改變：

EU編號所表示之位置434中之Ala；

（b）EU編號所表示之位置434中之Ala、位置436中之Thr、位置438中之Arg、及位置440中之Glu；

（c）EU編號所表示之位置428中之Leu、位置434中之Ala、位置436中之Thr、位置438中之Arg、及位置440中之Glu；

（d）EU編號所表示之位置428中之Leu、位置434中之Ala、位置438中之Arg、及位置440中之Glu。

[32]用於如[1]至[31]中任一項之用途的抗CTLA-4抗體，其中，包含重鏈恆定區，該重鏈恆定區包含突變Fc區。

[33]如[32]所記載之用途的抗CTLA-4抗體，其中，重鏈恆定區包含：

（1）序列識別號：350的第一多肽及序列識別號：351的第二多肽；或

（2）序列識別號：343的第一多肽及序列識別號：344的第二多肽。

[34]一種用於在腫瘤之治療中之用途的抗CTLA-4抗體，抗CTLA-4抗體係為，

包含：

（1）序列識別號：352的第一H鏈多肽、序列識別號：353的第二H鏈多肽及序列識別號：161的L鏈多肽；或

（2）序列識別號：335的第一H鏈多肽、序列識別號：336的第二H鏈多肽及序列識別號：161的L鏈多肽

之用於該用途的抗CTLA-4抗體。

【0012】 在非限定的一實施態樣中，本開示提供以下內容。

[101]一種多肽，其係包含在親代Fc區中包含胺基酸改變之突變Fc區之多肽，親代Fc區係藉由兩條多肽鏈所構成，且突變Fc區包含以下的位置中之胺基

酸改變：

（i）在親代Fc區的第一多肽中之EU編號所表示之位置234、235、236、239、268、270及298；以及

（ii）在親代Fc區的第二多肽中之EU編號所表示之位置270、298、326及334。

[102]如[101]所記載之多肽，其中，突變Fc區進一步包含在親代Fc區的第一多肽中之EU編號所表示之位置326中之胺基酸改變。

[103]如[101]或[102]所記載之多肽，其中，突變Fc區進一步包含在親代Fc區的第二多肽中之EU編號所表示之位置236中之胺基酸改變。

[104]一種多肽，其係包含在親代Fc區中包含胺基酸改變之突變Fc區之多肽，親代Fc區係藉由兩條多肽鏈所構成，且突變Fc區包含以下的位置中之胺基酸改變：

（i）在親代Fc區的第一多肽中之EU編號所表示之位置234、235、236、239、268、270、298及326；以及

（ii）在親代Fc區的第二多肽中之EU編號所表示之位置236、270、298、326及334。

[105]如[101]至[104]中任一項所記載之多肽，其中，突變Fc區進一步包含在親代Fc區的第一多肽中之EU編號所表示之位置332中之胺基酸改變。

[106]如[101]至[105]中任一項所記載之多肽，其中，突變Fc區進一步包含在親代Fc區的第一多肽中之EU編號所表示之位置330中之胺基酸改變。

[107]如[101]至[106]中任一項所記載之多肽，其中，突變Fc區進一步包含在親代Fc區的第二多肽中之EU編號所表示之位置332中之胺基酸改變。

[108]如[101]至[107]中任一項所記載之多肽，其中，突變Fc區進一步包含在親代Fc區的第二多肽中之EU編號所表示之位置330中之胺基酸改變。

[109]一種多肽，其係包含在親代Fc區中包含胺基酸改變之突變Fc區之多

肽，親代Fc區係藉由兩條多肽鏈所構成，且突變Fc區包含以下的位置中之胺基酸改變：

（i）在親代Fc區的第一多肽中之EU編號所表示之位置234、235、236、239、268、270、298、330及332；以及

（ii）在親代Fc區的第二多肽中之EU編號所表示之位置236、270、298、326、330、332及334。

[110]如[101]至[109]中任一項所記載之多肽，其中，突變Fc區進一步包含在親代Fc區的第一多肽中之EU編號所表示之位置250及307中之胺基酸改變。

[111]如[101]至[110]中任一項所記載之多肽，其中，突變Fc區進一步包含在親代Fc區的第二多肽中之EU編號所表示之位置250及307中之胺基酸改變。

[112]一種多肽，其係包含在親代Fc區中包含胺基酸改變之突變Fc區之多肽，親代Fc區係藉由兩條多肽鏈所構成，且突變Fc區包含以下的位置中之胺基酸改變：

（i）在親代Fc區的第一多肽中之EU編號所表示之位置234、235、236、239、250、268、270、298及307；以及

（ii）在親代Fc區的第二多肽中之EU編號所表示之位置250、270、298、307、326及334。

[113]一種多肽，其係包含在親代Fc區中包含胺基酸改變之突變Fc區之多肽，親代Fc區係藉由兩條多肽鏈所構成，且突變Fc區包含以下的位置中之胺基酸改變：

（i）在親代Fc區的第一多肽中之EU編號所表示之位置234、235、236、239、250、268、270、298、307及326；以及

（ii）在親代Fc區的第二多肽中之EU編號所表示之位置236、250、270、298、307、326及334。

[114]一種多肽，其係包含在親代Fc區中包含胺基酸改變之突變Fc區之多肽，親代Fc區係藉由兩條多肽鏈所構成，且突變Fc區包含以下的位置中之胺基酸改變：

（i）在親代Fc區的第一多肽中之EU編號所表示之位置234、235、236、239、250、268、270、298、307、330及332；以及

（ii）在親代Fc區的第二多肽中之EU編號所表示之位置236、250、270、298、307、326、330、332及334。

[115]如[101]至[114]中任一項所記載之多肽，其中，包含選自以下所記載之胺基酸改變中之至少1個胺基酸改變：

（i）在親代Fc區的第一多肽中之EU編號所表示之位置234中之Tyr或者Phe、位置235中之Gln或者Tyr、位置236中之Trp、位置239中之Met、位置250中之Val、位置268中之Asp、位置270中之Glu、位置298中之Ala、位置307中之Pro、位置326中之Asp、位置330中之Met、位置332中之Glu；以及

（ii）在親代Fc區的第二多肽中之EU編號所表示之位置236中之Ala、位置250中之Val、位置270中之Glu、位置298中之Ala、位置307中之Pro、位置326中之Asp、位置330中之Met或者Lys、位置332中之Asp或者Glu、位置334中之Glu。

[116]如[101]至[115]中任一項所記載之多肽，其中，突變Fc區進一步包含以下的（a）～（f）中之任一胺基酸改變：

（a）在親代Fc區的第一多肽中之EU編號所表示之位置356中之Lys、及親代Fc區的第二多肽中之EU編號所表示之位置439中之Glu；

（b）在親代Fc區的第一多肽中之EU編號所表示之位置439中之Glu、及親代Fc區的第二多肽中之EU編號所表示之位置356中之Lys；

（c）在親代Fc區的第一多肽中之EU編號所表示之位置366中之Trp、以及親代Fc區的第二多肽中之EU編號所表示之位置366中之Ser、位置368中之Ala、及

位置407中之Val；

（d）在親代Fc區的第一多肽中之EU編號所表示之位置366中之Ser、位置368中之Ala、及位置407中之Val、以及親代Fc區的第二多肽中之EU編號所表示之位置366中之Trp；

（e）在親代Fc區的第一多肽中之EU編號所表示之位置349中之Cys及位置366中之Trp、以及親代Fc區的第二多肽中之EU編號所表示之位置356中之Cys、位置366中之Ser、位置368中之Ala、及位置407中之Val；

（f）在親代Fc區的第一多肽中之EU編號所表示之位置356中之Cys、位置366中之Ser、位置368中之Ala、及位置407中之Val、以及親代Fc區的第二多肽中之EU編號所表示之位置349中之Cys及位置366中之Trp。

[117]如[101]至[116]中任一項所記載之多肽，其中，突變Fc區進一步包含在親代Fc區的第一多肽及／或第二多肽中之以下的（a）～（d）中之任一胺基酸改變：

（a）EU編號所表示之位置434中之Ala；

（b）EU編號所表示之位置434中之Ala、位置436中之Thr、位置438中之Arg、及位置440中之Glu；

（c）EU編號所表示之位置428中之Leu、位置434中之Ala、位置436中之Thr、位置438中之Arg、及位置440中之Glu；

（d）EU編號所表示之位置428中之Leu、位置434中之Ala、位置438中之Arg、及位置440中之Glu。

[118]如[101]至[117]中任一項所記載之多肽，其中，相較於親代Fc區，在突變Fc區中，對於選自由FcγRIa、FcγRIIa、FcγRIIb、FcγRIIIa所組成之群組的至少一個Fcγ受體之結合活性增強。

[119]如[118]所記載之多肽，其中，相較於親代Fc區，在突變Fc區中，對於

FcγRIIa及FcγRIIIa之結合活性增強。

[120]如[101]至[119]中任一項所記載之多肽，其中，相較於親代Fc區，在突變Fc區中，活性型Fcγ受體與抑制型Fcγ受體之間的選擇性提升。

[120－2]如[101]至[119]中任一項所記載之多肽，其中，相較於親代Fc區，在突變Fc區中，對於活性型Fcγ受體之結合活性相較於對於抑制型Fcγ受體之結合活性選擇性地增強。

[120－3]如[101]至[119]中任一項所記載之多肽，其中，相較於親代Fc區，在突變Fc區中，對活性型Fcγ受體的結合活性相對於對抑制型Fcγ受體的結合活性之比例（A／I比）大。

[120－4]如[120－3]所記載之多肽，其中，相較於包含親代Fc區之多肽，包含突變Fc區之多肽中之前述比例（A／I比）大1.1倍以上、1.2倍以上、1.3倍以上、1.4倍以上、1.5倍以上、1.6倍以上、1.7倍以上、1.8倍以上、1.9倍以上、2倍以上、3倍以上、4倍以上、5倍以上、6倍以上、7倍以上、8倍以上、9倍以上、10倍以上、20倍以上、30倍以上、40倍以上、50倍以上、60倍以上、70倍以上、80倍以上、90倍以上、100倍以上、200倍以上、300倍以上、400倍以上、500倍以上、600倍以上、700倍以上、800倍以上、900倍以上、1000倍以上、2000倍以上、3000倍以上、4000倍以上、5000倍以上、6000倍以上、7000倍以上、8000倍以上、9000倍以上或10000倍以上。

[120－5]如[120－3]所記載之多肽，其中，包含突變Fc區之多肽中之前述比例（A／I比）的值為10以上、20以上、30以上、40以上、50以上、60以上、70以上、80以上、90以上、100以上、200以上、300以上、400以上、500以上、600以上、700以上、800以上、900以上、1000以上、2000以上、3000以上、4000以上、5000以上、6000以上、7000以上、8000以上、9000以上、10000以上、11000以上、12000以上、13000以上、14000以上或15000以上。

[121]如[120]～[120－5]中任一項所記載之多肽，其中，活性型Fcγ受體為選自由FcγRIa、FcγRIIa、FcγRIIIa所組成之群組的至少1個Fcγ受體，抑制型Fcγ受體為FcγRIIb。

[122]如[101]至[121]中任一項所記載之多肽，其中，包含突變Fc區之多肽為抗體。

[123]一種方法，其係製造包含突變Fc區之多肽之方法，且包含在親代Fc區中導入胺基酸改變之步驟，親代Fc區係藉由兩條多肽鏈所構成，且在以下的位置導入胺基酸改變：

（i）在親代Fc區的第一多肽中之EU編號所表示之位置234、235、236、239、268、270及298；以及

（ii）在親代Fc區的第二多肽中之EU編號所表示之位置270、298、326及334。

[124]一種方法，其係製造包含突變Fc區之多肽之方法，且包含在親代Fc區中導入胺基酸改變之步驟，親代Fc區係藉由兩條多肽鏈所構成，且在以下的位置導入胺基酸改變：

（i）在親代Fc區的第一多肽中之EU編號所表示之位置234、235、236、239、268、270、298及326；以及

（ii）在親代Fc區的第二多肽中之EU編號所表示之位置236、270、298、326及334。

[125]一種方法，其係製造包含突變Fc區之多肽之方法，且包含在親代Fc區中導入胺基酸改變之步驟，親代Fc區係藉由兩條多肽鏈所構成，且在以下的位置導入胺基酸改變：

（i）在親代Fc區的第一多肽中之EU編號所表示之位置234、235、236、239、268、270、298、330及332；以及

（ii）在親代Fc區的第二多肽中之EU編號所表示之位置236、270、298、326、

330、332及334。

【0013】 [126]一種經分離之核酸，其編碼如[101]至[122]中任一項所記載之多肽。

[127]一種宿主細胞，其包含如[126]所記載之核酸。

[128]一種方法，其係製造多肽之方法，且包含以製造多肽之方式培養如[127]所記載之宿主細胞。

[129]如[101]至[122]中任一項所記載之多肽，其用於腫瘤的治療中之用途。

[130]如[101]至[122]中任一項所記載之多肽，其用於細胞的傷害中之用途。

[131]如[130]所記載之多肽，其中，細胞的傷害係由ADCC活性、CDC活性或ADCP活性所導致。

[132]一種醫藥組合物，其包含如[101]至[122]中任一項所記載之多肽及藥學上可容許之載體。

[133]如[132]所記載之醫藥組合物，其為腫瘤治療用的醫藥組合物。

[134]如[132]所記載之醫藥組合物，其為細胞毒性用的醫藥組合物。

[135]如[134]所記載之醫藥組合物，其中，細胞的傷害係由ADCC活性、CDC活性或ADCP活性所導致。

[136]一種治療腫瘤之方法，其包含投予如[101]至[122]中任一項所記載之多肽或如[132]所記載之醫藥組合物。

[137]一種傷害細胞之方法，其包含如[101]至[122]中任一項所記載之多肽或如[132]所記載之醫藥組合物。

[138]如[137]所記載之方法，其中，細胞的傷害係由ADCC活性、CDC活性或ADCP活性所導致。

[139]一種在腫瘤治療劑的製造中之如[101]至[122]中任一項所記載之多肽的使用。

[140]一種在細胞毒性劑的製造中之如[101]至[122]中任一項所記載之多肽的使用。

[141]如[140]所記載之用途，其中，細胞的傷害係由ADCC活性、CDC活性或ADCP活性所導致。

[142]一種方法，其係改變包含Fc區之多肽的功能之方法，且包含在親代Fc區中導入胺基酸改變之步驟，親代Fc區係藉由兩條多肽鏈所構成，且在以下的位置導入胺基酸改變：

（i）在親代Fc區的第一多肽中之EU編號所表示之位置234、235、236、239、268、270及298；以及

（ii）在親代Fc區的第二多肽中之EU編號所表示之位置270、298、326及334。

[143]一種方法，其係改變包含Fc區之多肽的功能之方法，且包含在親代Fc區中導入胺基酸改變之步驟，親代Fc區係藉由兩條多肽鏈所構成，且在以下的位置導入胺基酸改變：

（i）在親代Fc區的第一多肽中之EU編號所表示之位置234、235、236、239、268、270、298及326；以及

（ii）在親代Fc區的第二多肽中之EU編號所表示之位置236、270、298、326及334。

[144]一種方法，其係改變包含Fc區之多肽的功能之方法，且包含在親代Fc區中導入胺基酸改變之步驟，親代Fc區係藉由兩條多肽鏈所構成，且在以下的位置導入胺基酸改變：

（i）在親代Fc區的第一多肽中之EU編號所表示之位置234、235、236、239、268、270、298、330及332；以及

（ii）在親代Fc區的第二多肽中之EU編號所表示之位置236、270、298、326、330、332及334。

[145]如[142]至[144]中任一項所記載之方法，其中，前述功能的改變係對於FcγRIIa及FcγRIIIa之結合活性的增強。

[146]如[142]至[144]中任一項所記載之方法，其中，前述功能的改變係活性型Fcγ受體與抑制型Fcγ受體之間的選擇性的提升。

[147]如[142]至[144]中任一項所記載之方法，其中，前述功能的改變係相較於對於抑制型Fcγ受體之結合活性之情形，對於活性型Fcγ受體之結合活性的選擇性增強。

[148]如[142]至[144]中任一項所記載之方法，其中，前述功能的改變係對活性型Fcγ受體的結合活性相對於對抑制型Fcγ受體的結合活性之比例（A／I比）的增大。

[149]如[148]所記載之方法，其中，相較於包含親代Fc區之多肽，前述比例（A／I比）增大1.1倍以上、1.2倍以上、1.3倍以上、1.4倍以上、1.5倍以上、1.6倍以上、1.7倍以上、1.8倍以上、1.9倍以上、2倍以上、3倍以上、4倍以上、5倍以上、6倍以上、7倍以上、8倍以上、9倍以上、10倍以上、20倍以上、30倍以上、40倍以上、50倍以上、60倍以上、70倍以上、80倍以上、90倍以上、100倍以上、200倍以上、300倍以上、400倍以上、500倍以上、600倍以上、700倍以上、800倍以上、900倍以上、1000倍以上、2000倍以上、3000倍以上、4000倍以上、5000倍以上、6000倍以上、7000倍以上、8000倍以上、9000倍以上或10000倍以上。

[150]如[142]至[149]中任一項所記載之方法，其中，活性型Fcγ受體為選自由FcγRIa、FcγRIIa、FcγRIIIa所組成之群組的至少1個Fcγ受體，抑制型Fcγ受體為FcγRIIb。

[151]如[142]至[144]中任一項所記載之方法，其中，前述功能的改變係ADCC活性、CDC活性或ADCP活性的增強。

【圖式簡單說明】

【0014】

圖1係顯示如實施例2-1-5所記載在CT26細胞株（結腸癌）移植之小鼠模型中抗CTLA-4抗體mNS-mFa55（對照抗體）與SW1208-mFa55（開關抗體）的抗腫瘤效果的圖。對照抗體以1 mg/kg、2 mg/kg、4 mg/kg、8 mg/kg，開關抗體以30 mg/kg，經由尾靜脈投予。各點顯示一群n=4之腫瘤體積的平均值。

圖2係顯示如實施例2-2-4所記載在MBT2細胞株（膀胱癌）移植之小鼠模型中抗CTLA-4抗體mNS-mFa55（對照抗體）與SW1208-mFa55（開關抗體）的抗腫瘤效果的圖。對照抗體以1 mg/kg，開關抗體以30 mg/kg，經由尾靜脈投予。各點顯示一群n=5之腫瘤體積的平均值。

圖3係顯示如實施例2-3-5所記載在Colon38細胞株（結腸癌）移植之小鼠模型中抗CTLA-4抗體hNS-mFa55（對照抗體）的抗腫瘤效果的圖。對照抗體以0.3 mg/kg、1 mg/kg、10 mg/kg，經由尾靜脈投予。各點顯示一群n=4之腫瘤體積的平均值。

圖4係顯示如實施例2-3-5所記載在Colon38細胞株（結腸癌）移植之小鼠模型中抗CTLA-4抗體SW1610-mFa55（開關抗體）的抗腫瘤效果的圖。開關抗體以0.3 mg/kg、1 mg/kg、10 mg/kg，經由尾靜脈投予。各點顯示一群n=4之腫瘤體積的平均值。

圖5係顯示如實施例2-3-5所記載在Colon38細胞株（結腸癌）移植之小鼠模型中抗CTLA-4抗體SW1612-mFa55（開關抗體）的抗腫瘤效果的圖。開關抗體以0.3 mg/kg、1 mg/kg、10 mg/kg，經由尾靜脈投予。各點顯示一群n=4之腫瘤體積的平均值。

圖6係顯示如實施例2-4-5所記載在A755細胞株（乳癌）移植之小鼠模型中抗

CTLA-4抗體hNS-mFa55（對照抗體）與SW1610-mFa55、1389-mFa55（開關抗體）的抗腫瘤效果的圖。對照抗體以10 mg/kg，開關抗體分別以30 mg/kg，經由尾靜脈投予。各點顯示一群n=4之腫瘤體積的平均值。

圖7係顯示如實施例2-5-5所記載在B16F1/OVA細胞株（黑色素瘤）移植之小鼠模型中抗CTLA-4抗體hNS-mFa55（對照抗體）與SW1610-mFa55、1389-mFa55（開關抗體）的抗腫瘤效果的圖。對照抗體以10 mg/kg，開關抗體分別以100 mg/kg，經由尾靜脈投予。各點顯示一群n=4之腫瘤體積的平均值。

圖8係顯示如實施例3所記載在來自大腸癌患者之PBMC中經由Ipilimumab與SW1610-ART12、SW1389-ART5+ACT1（開關抗體）的Treg耗竭(depletion)活性的圖。各種抗體以10 μg/mL或50 μg/mL被處置。各點代表來自不同患者的樣本，其平均值由橫線顯示。

圖9係顯示如實施例3所記載在來自頭頸癌患者之PBMC中經由Ipilimumab與SW1610-ART12、SW1389-ART5+ACT1（開關抗體）的Treg耗竭(depletion)活性的圖。各種抗體以10 μg/mL或50 μg/mL被處置。各點代表來自不同患者的樣本，其平均值由橫線顯示。

圖10係顯示如實施例3所記載在來自胰臟癌患者之PBMC中經由Ipilimumab與SW1610-ART12、SW1389-ART5+ACT1（開關抗體）的Treg耗竭(depletion)活性的圖。各種抗體以10 μg/mL或50 μg/mL被處置。各點代表來自不同患者的樣本，其平均值由橫線顯示。

圖11係顯示如實施例3所記載在來自腎癌患者之PBMC中經由Ipilimumab與SW1610-ART12、SW1389-ART5+ACT1（開關抗體）的Treg耗竭(depletion)活性的圖。各種抗體以10 μg/mL或50 μg/mL被處置。各點代表來自不同患者的樣本，其平均值由橫線顯示。

圖12係顯示如實施例3所記載在來自肺癌患者之PBMC中經由Ipilimumab與

SW1610-ART12、SW1389-ART5+ACT1（開關抗體）的Treg耗竭(depletion)活性的圖。各種抗體以10 μg/mL或50 μg/mL被處置。

圖13係顯示如實施例5所記載在Colon38細胞株（結腸癌）移植之小鼠模型中以抗CTLA-4抗體SW1610-mFa55（開關抗體）與抗PD-L1抗體之併用的抗腫瘤效果的圖。開關抗體以0.3 mg/kg，於移植後14日後，抗PD-L1抗體以10 mg/kg，於移植後14、17與20日後，經由尾靜脈投予。各點顯示一群n=5之腫瘤體積的平均值。

圖14係顯示如實施例5所記載在Colon38細胞株（結腸癌）移植之小鼠模型中以抗CTLA-4抗體SW1389-mFa55（開關抗體）與抗PD-L1抗體之併用的抗腫瘤效果的圖。開關抗體以1 mg/kg，於移植後14日後，抗PD-L1抗體以10 mg/kg，於移植後14與17日後，經由尾靜脈投予。各點顯示一群n=5之腫瘤體積的平均值。

【0015】

圖15係顯示如參考實施例1－9所記載依賴於抗CTLA-4抗體亦即ABAM004的ATP、ADP或AMP濃度之對於CTLA-4之結合活性之圖。

圖16係顯示如參考實施例1－10所記載依賴於抗CTLA-4抗體亦即ABAM004的AMP濃度之對於CTLA-4表現細胞之結合活性之圖。

圖17係顯示如參考實施例1－11所記載依賴於抗CTLA-4抗體亦即ABAM004的AMP存在下及不存在下之對於CTLA-4表現細胞之ADCC活性之圖。

圖18係顯示如參考實施例2－13所記載ABAM004 Fab片段與AMP的結合的樣式之圖。圖中，以黑色表示該抗體的重鏈，以灰色表示輕鏈，以球棒模式表示AMP。以棒模式表示與AMP形成相互作用之胺基酸殘基。虛線與其數值表示各胺基酸殘基與AMP之間的距離（Å）。

圖19係顯示如參考實施例2－14所記載ABAM004 Fab片段與AMP、人類CTLA4（hCTLA4）的結合的樣式之圖。圖中，以黑色表示該抗體的重鏈，以灰色表示輕鏈，以白色表示hCTLA4，以球棒模式表示AMP。將包含1個以上位於從該抗

體或AMP的任一部分起4.2Å以內的距離之非氫原子之hCTLA4的胺基酸殘基作為表位並以棒模式表示。

圖20係如參考實施例2－14所記載將ABAM004 Fab片段的表位在hCTLA4的胺基酸序列中進行定位（mapping）之圖。圖中，以黑色所示之胺基酸殘基表示在結晶結構中包含1個以上位於從ABAM004或AMP的任一部分起4.2Å以內的距離之非氫原子之hCTLA4的胺基酸殘基。以灰色所示之胺基酸殘基表示因在結晶結構中已無序（disorder）故未建立模式之殘基。

圖21係如參考實施例2－15所記載將從ABAM004 Fab片段單獨與AMP的複合體、及與AMP、CTLA4的三元複合體的結晶結構萃取出該抗體與AMP之結構進行重疊之圖。圖中，以黑色表示該抗體的重鏈，以灰色表示輕鏈，以球棒模式表示AMP。以細線表示ABAM004 Fab片段單獨的結構，中粗線表示與AMP的二元複合體的結構，以粗線表示三元複合體的結構。

圖22係顯示如參考實施例3－2所記載依賴於抗CTLA-4抗體ABAM004及其改變體亦即04H0150/04L0072的ATP、ADP或AMP濃度之對於CTLA-4之結合活性之圖。作為圖中的標記，WT表示ABAM004，H150L072表示04H0150/04L0072。

圖23係顯示如參考實施例3－6所記載依賴於抗CTLA-4抗體SW1077的ATP濃度之對於CTLA-4之中和活性之圖。

圖24係顯示如參考實施例3－7－4所記載在已移植FM3A細胞株之小鼠模式中之抗CTLA-4抗體mNS-mFa55（控制組抗體）的抗腫瘤效果之圖。抗體係以0.01 mg/kg、0.1 mg/kg、0.25 mg/kg、1 mg/kg、10 mg/kg、30 mg/kg、100 mg/kg並藉由尾靜脈而進行投予。各點表示一組n=4的腫瘤體積的平均值。

圖25係顯示如參考實施例3－7－4所記載在已移植FM3A細胞株之小鼠模式中之抗CTLA-4抗體SW1208-mFa55（開關抗體）的抗腫瘤效果之圖。抗體係以0.1 mg/kg、1 mg/kg、10 mg/kg、100 mg/kg、500 mg/kg並藉由尾靜脈而進行投予。

各點表示一組n=4的腫瘤體積的平均值。

圖26係顯示如參考實施例3－7－7所記載在已移植FM3A細胞株之小鼠模式中之抗CTLA-4抗體mNS-mFa55（控制組抗體）及SW1208-mFa55（開關抗體）投予時在腫瘤內的effector Treg細胞的比例的變化之圖。將mNS-mFa55以0.1 mg/kg、1 mg/kg、10 mg/kg、100 mg/kg並藉由尾靜脈進行投予，將SW1208-mFa55以0.1 mg/kg、1 mg/kg、10 mg/kg、100 mg/kg、500 mg/kg並藉由尾靜脈進行投予。在投予後第6日採樣腫瘤，利用FACS分析，評價effector Treg的增減。縱軸係effector Treg（$CD4^+$ $FoxP3^+$ $KLRG1^+$）相對於$CD45^+$細胞之比例。表示n=3的平均值。

圖27係顯示如參考實施例3－7－8所記載在已移植FM3A細胞株之小鼠模式中之抗CTLA-4抗體mNS-mFa55（控制組抗體）及SW1208-mFa55（開關抗體）投予時在脾臟中的活性化輔助T細胞的比例變化之圖。將mNS-mFa55以0.1 mg/kg、1 mg/kg、10 mg/kg、100 mg/kg並藉由尾靜脈進行投予，將SW1208-mFa55以0.1 mg/kg、1 mg/kg、10 mg/kg、100 mg/kg、500 mg/kg並藉由尾靜脈進行投予。在投予後第6日採樣脾臟，利用FACS分析，評價活性化輔助T細胞的增減。縱軸表示活性化輔助T細胞（$CD4^+$ $Foxp3^-$ $ICOS^+$）相對於$CD45^+$細胞之比例。表示n=3的平均值。

圖28係顯示如參考實施例4－3－5所記載在已移植Hepa1-6/hGPC3細胞株之小鼠模式中之抗CTLA-4抗體SW1389-mFa55（開關抗體）的抗腫瘤效果之圖。抗體係以0.1 mg/kg、1 mg/kg、10 mg/kg、100 mg/kg並藉由尾靜脈而進行投予。各點表示一組n=4的腫瘤體積的平均值。

圖29係顯示如參考實施例4－3－5所記載在已移植Hepa1-6/hGPC3細胞株之小鼠模式中之抗CTLA-4抗體hNS-mFa55（控制組抗體）的抗腫瘤效果之圖。抗體係以0.1 mg/kg、1 mg/kg、10 mg/kg、30 mg/kg並藉由尾靜脈而進行投予。各點表示一組n=4的腫瘤體積的平均值。

圖30係顯示如參考實施例4－3－8所記載在已移植Hepa1-6/hGPC3細胞株之小鼠模式中之抗CTLA-4抗體hNS-mFa55（控制組抗體）及SW1389-mFa55（開關抗體）投予時在腫瘤內的effector Treg細胞的比例變化之圖。將hNS-mFa55以0.1 mg/kg、1 mg/kg、10 mg/kg、30 mg/kg並藉由尾靜脈進行投予，將SW1389-mFa55以0.1 mg/kg、1 mg/kg、10 mg/kg、100 mg/kg、500 mg/kg並藉由尾靜脈進行投予。在投予後第6日採樣腫瘤，利用FACS分析，評價effector Treg的增減。縱軸係effector Treg（$CD4^+$ $FoxP3^+$ $CCR7^{low}KLRG1^+$）相對於$CD45^+$細胞之比例。表示n=3的平均值。

圖31係顯示如參考實施例4－3－9所記載在已移植Hepa1-6/hGPC3細胞株之小鼠模式中之抗CTLA-4抗體hNS-mFa55（控制組抗體）及SW1389-mFa55（開關抗體）投予時在脾臟中的活性化輔助T細胞的比例變化之圖。將hNS-mFa55以0.1 mg/kg、1 mg/kg、10 mg/kg、30 mg/kg並藉由尾靜脈進行投予，將SW1389-mFa55以0.1 mg/kg、1 mg/kg、10 mg/kg、100 mg/kg、500 mg/kg並藉由尾靜脈進行投予。在投予後第6日採樣脾臟，利用FACS分析，評價活性化輔助T細胞的增減。縱軸係活性化輔助T細胞（$CD4^+$ $Foxp3^-$ $ICOS^+$）相對於$CD45^+$細胞之比例。表示n=3的平均值。

圖32係顯示如參考實施例5－4－5所記載在已移植Hepa1-6/hGPC3細胞株之小鼠模式中之抗CTLA-4抗體SW1610-mFa55（開關抗體）的抗腫瘤效果之圖。抗體係以0.3 mg/kg、1 mg/kg、3 mg/kg並藉由尾靜脈而進行投予。各點表示一組n=5的腫瘤體積的平均值。

圖33係顯示如參考實施例5－4－5所記載在已移植Hepa1-6/hGPC3細胞株之小鼠模式中之抗CTLA-4抗體SW1612-mFa55（開關抗體）的抗腫瘤效果之圖。抗體係以0.3 mg/kg、1 mg/kg、3 mg/kg並藉由尾靜脈而進行投予。各點表示一組n=5的腫瘤體積的平均值。

圖34係顯示如參考實施例5－4－5所記載在已移植Hepa1-6/hGPC3細胞株之小鼠模式中之抗CTLA-4抗體SW1615-mFa55（開關抗體）的抗腫瘤效果之圖。抗體係以0.3 mg/kg、1 mg/kg、3 mg/kg並藉由尾靜脈而進行投予。各點表示一組n=5的腫瘤體積的平均值。

圖35係顯示如參考實施例5－4－8所記載在已移植Hepa1-6/hGPC3細胞株之小鼠模式中之抗CTLA-4抗體SW1610-mFa55、SW1612-mFa55及SW1615-mFa55（皆為開關抗體）投予時在腫瘤內的effector Treg細胞的比例變化之圖。將SW1610-mFa55以50 mg/kg、100 mg/kg、200 mg/kg並藉由尾靜脈進行投予，將SW1612-mFa55以50 mg/kg、100 mg/kg、200 mg/kg並藉由尾靜脈進行投予，將SW1615-mFa55以50 mg/kg、100 mg/kg、200 mg/kg、400 mg/kg並藉由尾靜脈進行投予，將陰性控制組抗體KLH-mFa55以400 mg/kg並藉由尾靜脈進行投予。在投予後第6日採樣腫瘤，利用FACS分析，評價effector Treg的增減。縱軸係effector Treg（$CD4^+$ $FoxP3^+$ $CCR7^{low}KLRG1^+$）相對於$CD45^+$細胞之比例。表示n=3的平均值。

圖36係顯示如參考實施例5－4－9所記載在已移植Hepa1-6/hGPC3細胞株之小鼠模式中之抗CTLA-4抗體SW1610-mFa55、SW1612-mFa55及SW1615-mFa55（皆為開關抗體）投予時在脾臟中的活性化輔助T細胞的比例變化之圖。將SW1610-mFa55以50 mg/kg、100 mg/kg、200 mg/kg並藉由尾靜脈進行投予，將SW1612-mFa55以50 mg/kg、100 mg/kg、200 mg/kg並藉由尾靜脈進行投予，將SW1615-mFa55以50 mg/kg、100 mg/kg、200 mg/kg、400 mg/kg並藉由尾靜脈進行投予，將陰性控制組抗體KLH-mFa55以400 mg/kg並藉由尾靜脈進行投予。在投予後第6日採樣脾臟，利用FACS分析，評價活性化輔助T細胞的增減。縱軸係活性化輔助T細胞（$CD4^+$ $Foxp3^-$ $ICOS^+$）相對於$CD45^+$細胞之比例。表示n=3的平均值。

圖37係顯示如參考實施例6－2所記載已增強對FcγR的結合之具有各種改變恆定區之抗體在體外的ADCC活性的比較之圖。作為圖中的標記，IgG1表示MDX10D1H-G1m/MDX10D1L-k0MT，GASDALIE表示MDX10D1H-GASDALIE/MDX10D1L-k0MT，ART6表示MDX10D1H-Kn462/MDX10D1H-Hl445/MDX10D1L-k0MT，ART8表示MDX10D1H-Kn461/MDX10D1H-Hl443/MDX10D1L-k0MT。於此，IgG1係具有控制組的恆定區之抗體，GASDALIE係具有先前文獻所記載之恆定區之抗體，ART6及ART8係具有由參考實施例6－1所製作之改變恆定區之抗體。

圖38係顯示如參考實施例6－3所記載已增強對FcγR的結合之具有各種改變恆定區之抗體在體外的ADCP活性的比較之圖。作為圖中的標記，IgG1表示MDX10D1H-G1m/MDX10D1L-k0MT，GASDIE表示MDX10D1H-GASDIE/MDX10D1L-k0MT，ART6表示MDX10D1H-Kn462/MDX10D1H-Hl445/MDX10D1L-k0MT，ART8表示MDX10D1H-Kn461/MDX10D1H-Hl443/MDX10D1L-k0MT。於此，IgG1係具有控制組的恆定區之抗體，GASDIE係具有先前文獻所記載之恆定區之抗體，ART6及ART8係具有由參考實施例6－1所製作之改變恆定區之抗體。

圖39係顯示如參考實施例6－4所記載已增強對FcγR的結合之具有改變恆定區之抗CTLA4開關抗體SW1389-ART6在體外的ADCC活性之圖。

圖40係顯示如參考實施例6－4所記載已增強對FcγR的結合之具有改變恆定區之抗CTLA4開關抗體SW1610-ART6在體外的ADCC活性之圖。

圖41係顯示如參考實施例6－4所記載已增強對FcγR的結合之具有改變恆定區之抗CTLA4開關抗體SW1612-ART6在體外的ADCC活性之圖。

圖42係顯示如參考實施例6－5所記載抗CTLA4開關抗體SW1389對於CTLA4之中和活性（解除對於效應細胞的活化發揮抑制作用之CTLA4的訊號之活性）之

圖。

圖43係顯示如參考實施例6－5所記載抗CTLA4開關抗體SW1610對於CTLA4之中和活性（解除對於效應細胞的活化發揮抑制作用之CTLA4的訊號之活性）之圖。

圖44係顯示如參考實施例6－5所記載抗CTLA4開關抗體SW1612對於CTLA4之中和活性（解除對於效應細胞的活化發揮抑制作用之CTLA4的訊號之活性）之圖。

圖45係顯示如參考實施例6－5所記載抗CTLA4開關抗體SW1615對於CTLA4之中和活性（解除對於效應細胞的活化發揮抑制作用之CTLA4的訊號之活性）之圖。

圖46係顯示如參考實施例6－6所記載抗CTLA4開關抗體SW1389-ART5+ACT1對於CTLA4陽性調節性T細胞之體外 細胞毒性之圖。

圖47係顯示如參考實施例6－6所記載抗CTLA4開關抗體SW1389-ART6+ACT1對於CTLA4陽性調節性T細胞之體外 細胞毒性之圖。

圖48係顯示如參考實施例6－6所記載抗CTLA4開關抗體SW1610-ART5+ACT1對於CTLA4陽性調節性T細胞之體外 細胞毒性之圖。

圖49係顯示如參考實施例6－6所記載抗CTLA4開關抗體SW1610-ART6+ACT1對於CTLA4陽性調節性T細胞之體外 細胞毒性之圖。

【0016】

圖50係顯示如參考實施例9－2所記載般將Hepa1-6/hEREG細胞作為目標細胞且將表現hFcγRIIIaV之Jurkat細胞作為效應細胞之際的ADCC reporter gene assay的結果之圖。各點表示n=2的Fold induction值的平均值。

圖51係顯示如參考實施例10所記載般將Hepa1-6/hEREG細胞作為目標細胞且將表現hFcγRIIaH之Jurkat細胞作為效應細胞之際的ADCP reporter gene assay的結果

之圖。各點表示n=3的Fold induction值的平均值。

圖52係顯示如參考實施例11－5所記載般在已移植Hepa1-6/hEREG細胞株之人類FcγR基因轉殖小鼠模式中之EGL-G1d、EGL-afucosyl、EGL-ART6的抗腫瘤效果之圖。抗體係以10 mg/kg並藉由尾靜脈而進行投予。各點表示一組n=5的腫瘤體積的平均值。

圖53係顯示如參考實施例12所記載般具有改變Fc之各抗體對於hC1q之結合活性之圖。各點表示n=2的ELISA呈色值的平均值。

圖54係接續表示如參考實施例12所記載般具有改變Fc之各抗體對於hC1q之結合活性之圖。各點表示n=2的ELISA呈色值的平均值。

【實施方式】

[用以實施發明形態]

【0017】 本說明書所記載或引用之手法及流程大致已被充分理解，例如，使用Sambrook et al., Molecular Cloning：A Laboratory Manual 3rd edition（2001）Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.；Current Protocols in Molecular Biology（F.M. Ausubel, et al. eds.,（2003））；the series Methods in Enzymology(Academic Press, Inc.)：PCR 2：A Practical Approach(M.J. MacPherson, B.D. Hames and G.R. Taylor eds.(1995)), Harlow and Lane, eds.(1988)Antibodies, A Laboratory Manual, and Animal Cell Culture（R.I. Freshney, ed.（1987））；Oligonucleotide Synthesis（M.J. Gait, ed., 1984）；Methods in Molecular Biology, Humana Press; Cell Biology：A Laboratory Notebook（J.E. Cellis, ed., 1998）Academic Press; Animal Cell Culture（R.I. Freshney）, ed., 1987）；Introduction to Cell and Tissue Culture（J. P. Mather and P.E. Roberts, 1998）Plenum Press; Cell and Tissue Culture：Laboratory Procedures（A. Doyle, J.B. Griffiths, and D.G. Newell,

eds., 1993-8）J. Wiley and Sons; Handbook of Experimental Immunology（D.M. Weir and C.C. Blackwell, eds.）；Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells（J.M. Miller and M.P. Calos, eds., 1987）；PCR：The Polymerase Chain Reaction,（Mullis et al., eds., 1994）；Current Protocols in Immunology（J.E. Coligan et al., eds., 1991）；Short Protocols in Molecular Biology（Wiley and Sons, 1999）；Immunobiology（C.A. Janeway and P. Travers, 1997）；Antibodies（P. Finch, 1997）；Antibodies：A Practical Approach（D. Catty., ed., IRL Press, 1988-1989）；Monoclonal Antibodies：A Practical Approach（P. Shepherd and C. Dean, eds., Oxford University Press, 2000）；Using Antibodies：A Laboratory Manual（E. Harlow and D. Lane（Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999）；The Antibodies（M. Zanetti and J. D. Capra, eds., Harwood Academic Publishers, 1995）；及Cancer：Principles and Practice of Oncology（V.T. DeVita et al., eds., J.B. Lippincott Company, 1993）所記載之被廣泛利用之技法等以往技法，並被本發明所屬技術領域中具有通常知識者一般地使用。

【0018】 I.定義

只要未被另外定義，則本說明書所使用之技術用語及科學用語具有能被本發明所屬技術領域的通常知識者所一般理解的意義相同的意義。Singleton et al., Dictionary of Microbiology and Molecular Biology 2nd ed., J. Wiley & Sons（New York, N.Y. 1994）、及March, Advanced Organic Chemistry Reactions, Mechanisms and Structure 4th ed., John Wiley & Sons（New York, N.Y. 1992）將本申請中所使用之許多用語的一般指南提供給本發明所屬技術領域中具有通常知識者。藉由參考而將包含專利申請及刊物在內之本說明書所引用之全部參考文獻的整體併入本說明書。

【0019】 為了解釋本說明書之目的，適用並符合以下的定義之情形，以單數形所使用之用語亦包含複數形，反之亦然。應理解地，本說明書所使用之用

語僅以說明特定態樣作為目的，並不意圖進行限定。下述的定義的任一者在與藉由參考而被併入本說明書之任意內容相矛盾之情形，係以下述的定義為優先。

【0020】 本說明書中，用語「及／或」表示「及／或」的前後所記載之各對象或其等的任意組合。例如，「A、B及／或C」中，除了「A」、「B」、「C」的各對象以外，亦包含選自「A及B」、「A及C」、「B及C」以及「A及B及C」之中的任意組合。

【0021】 本說明書的精神中的「人類接受者框架（acceptor human framework）」係包含以下所定義之源自人類免疫球蛋白框架或人類共有框架（human consensus frameworks）之輕鏈可變區（VL）框架或重鏈可變區（VH）框架的胺基酸序列之框架。「源自」人類免疫球蛋白框架或人類共有框架之人類接受者框架，可包含其等的相同胺基酸序列，或亦可包含胺基酸序列的變更。在一些態樣中，胺基酸的變更數量為10以下、9以下、8以下、7以下、6以下、5以下、4以下、3以下或2以下。在一些態樣中，VL人類接受者框架的序列係與VL人類免疫球蛋白框架序列或人類共有框架序列相同。

【0022】 「抗體依賴性細胞媒介的細胞毒性」或「ADCC」（antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity）係細胞毒性的一形態，經分泌之免疫球蛋白與存在於特定的細胞毒性細胞（例如，NK細胞、嗜中性球及巨噬細胞）上之Fc受體（FcR）結合，藉此，此等細胞毒性效應細胞可特異性地結合至具有抗原之目標細胞，之後可藉由細胞毒性而殺傷所述目標細胞。媒介ADCC之初代細胞（primary Cell）亦即NK細胞僅表現FcγRIII，單核球表現FcγRI、FcγRII及FcγRIII。造血細胞上的FcR的表現被統整於Ravetch and Kinet, Annu. Rev. Immunol 9：457-92（1991）的第464頁的表3。為了評價作為目標之分子的ADCC活性，能實施活體外ADCC測量法，例如美國專利第5,500,362號或者第5,821,337號或美國專利第6,737,056號（Presta）所記載者。能用於此種測量法之效應細胞

包含PBMC及NK細胞。或者，或再加上，目標之分子的ADCC活性，例如可在如Clynes et al. PNAS（USA）95：652-656（1998）所公開之動物模式般的動物模式中，在活體內進行評價。

【0023】 作為「細胞毒性」，可列舉例如上述之抗體依賴性細胞媒介的細胞毒性（antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity，ADCC）活性、後述的補體依賴性細胞毒性（complement-dependent cytotoxicity，CDC）活性、及由T細胞所致之細胞毒性等。所謂CDC活性，意指由補體系統所致之細胞毒性。另一方面，所謂ADCC活性，意指存在於目標細胞的細胞表面之抗原與抗體結合，該抗體進一步與效應細胞結合，藉此該效應細胞對目標細胞造成傷害之活性。目標之抗體是否具有ADCC活性或是否具有CDC活性，能藉由習知的方法進行測量（例如，Current Protocols in Immunology, Chapter 7. Immunologic studies in humans、Coligan等人編著（1993）等）。

【0024】 所謂「中和活性」，係指藉由參與某些生物學活性之分子與抗體結合，而抑制該生物學活性之活性。在一些態樣中，生物學活性係藉由配體與受體的結合所造成。在特定的態樣中，藉由抗體與該配體或受體進行結合，而抑制該配體與受體的結合。具有此種中和活性之抗體被稱為中和抗體。某一受驗物質的中和活性係能藉由在存在配體時，將存在或不存在該受驗物質時的條件之間的生物學活性進行比較而測量。

【0025】 所謂「抗體依賴性細胞性吞噬作用」或「ADCP」之用語，意指已被抗體披覆之細胞的整體或一部分之任一者被攝入與免疫球蛋白Fc區結合之吞噬作用性免疫細胞（例如，巨噬細胞、嗜中性球及樹突細胞）的內部之過程。

【0026】 用語「結合活性（binding activity）」及「結合能力」，在本說明書中能互相交換使用，係指分子（例如，抗體或者其他多肽）的1個或1個以上的結合部位（例如，可變區或者Fc區）與分子的結合夥伴（例如，抗原或者

Fcγ受體）之間的非共價結合的相互作用的總計強度。於此，「結合活性」未被嚴格地限定成某一結合對的成員（例如，抗體與抗原、或者Fc區與Fcγ受體）之間的1：1相互作用。例如，在結合對的成員反映在1價的1：1相互作用之情形，結合活性係指固有的結合親和性（「affinity」）。在結合對的成員能為在1價的結合及在多價的結合這兩者之情形，結合活性為此等結合力的總和。分子X對於其夥伴Y之結合活性，一般而言，可由解離常數（KD）或「每單位配體量的分析物（analyte）結合量」表示。結合活性能藉由包含本說明書所記載者之該技術領域中已知的通常方法而測量。針對用於測量結合活性之具體的實例及例示態樣，將於後述。

【0027】 「親和性成熟」抗體係指以下抗體：相較於不具備改變的親代抗體（parent antibody），在1個或多個超可變區（hypervariable region，HVR）中，具有造成抗體對於抗原之親和性的改善之1個或多個改變。

【0028】 用語「抗CTLA-4抗體」或「與CTLA-4結合之抗體」係如以下般的抗體：能以充分的親和性與CTLA-4結合之抗體，其結果，該抗體在將CTLA-4進行目標化時，能用於作為診斷劑及／或治療劑。在一態樣中，在測量抗CTLA-4抗體對於無關係的非CTLA-4蛋白質的結合程度（例如，藉由放射免疫測量法（radioimmunoassay，RIA））時，係抗體對於CTLA-4的結合的約小於10%。在特定的態樣中，與CTLA-4結合之抗體具有≦1 μM、≦100 nM、≦10 nM、≦1 nM、≦0.1 nM、≦0.01 nM或≦0.001 nM（例如，10^{-8}M以下，例如10^{-8}M～10^{-13}M，例如10^{-9}M～10^{-13}M）的解離常數（KD）。在特定的態樣中，抗CTLA-4抗體係與來自不同種的CTLA-4間所保留之CTLA-4的表位結合。

【0029】 本說明書中，用語「抗體」係使用最廣泛的定義，只要顯示所期望的抗原結合活性，則並未受限於此等，但包含單株抗體、多株抗體、多特異性抗體（例如，雙特異性抗體）及抗體片段在內，包含各種抗體結構。

【0030】 「抗體片段」係指包含與完整抗體所結合的抗原結合之該完整抗體的一部分在內之該完整抗體以外的分子。抗體片段的例子，雖不受限於此等，但包含Fv、Fab、Fab'、Fab'-SH、F（ab'）$_2$；雙功能抗體（diabody）；線狀抗體；單鏈抗體分子（例如，scFv）；及由抗體片段所形成之多特異性抗體。

【0031】 參照抗體與「結合至相同表位之抗體」，係指在競爭分析中，該參照抗體係將本身對於抗原的結合例如阻止50%以上的抗體，及／或，參照抗體係在競爭分析中將前述抗體本身對於抗原的結合阻止例如50%以上。本說明書中提供例示的競爭分析。

【0032】 「自體免疫疾病」係指由該個體本身的組織所產生且針對該個體本身的組織造成之非惡性疾病或障礙。本說明書中，自體免疫疾病明確地排除惡性或癌性的疾病或狀態，尤其，排除B細胞淋巴瘤、急性淋巴母細胞白血病（acute lymphoblastic leukemia，ALL）、慢性淋巴球性白血病（chronic lymphocytic leukemia，CLL）、毛細胞白血病及慢性骨髓母細胞性白血病。自體免疫疾病或障礙的例子，雖不受限於此等，但包含以下：包含乾癬及皮膚炎（例如，異位性皮膚炎）之發炎性皮膚疾病等發炎性反應；全身性硬皮症及硬化症；與發炎性腸疾病相關之反應（例如，克隆氏病（Crohn's disease）及潰瘍性結腸炎）；呼吸窘迫症候群（包含成人呼吸窘迫症候群，adult respiratory distress syndrome，ARDS）；皮膚炎；腦膜炎；腦炎；眼色素層炎；大腸炎；腎絲球小管性腎炎；例如濕疹及氣喘以及伴隨T細胞的浸潤及慢性炎症反應之其他狀態等過敏性狀態；動脈粥樣硬化；白血球黏附不全症；類風濕性關節炎；全身性紅斑性狼瘡（systemic lupus erythematosus，SLE）（包含狼瘡性腎炎、紅斑狼瘡，但不受限於此等）；糖尿病（例如，第I型糖尿病或胰島素依賴性糖尿病）；多發性硬化症；雷諾氏綜合症；自體免疫性甲狀腺炎；橋本甲狀腺炎；過敏性腦脊椎炎；休格倫氏症候群（Sjogren's syndrome）；青年發病糖尿病；以及在典型的結核

病、結節病、多發性肌炎、肉芽腫症及血管炎中可見之藉由細胞激素及T淋巴球媒介之急性及延遲型過敏症相關免疫反應；惡性貧血（艾迪生氏病）；伴隨白血球的漏出之疾病；中樞神經系統（central nervous system，CNS）發炎性障礙；多臟器損傷症候群；溶血性貧血（包含冷凝球蛋白血症或庫姆氏陽性溶血性貧血但不受限於此等）；重症肌無力症；抗原－抗體複合體介在性疾病；抗腎絲球基底膜疾病；抗磷脂質症候群；過敏性神經炎；格雷氏病；藍伯-伊頓肌無力症候群（Lambert-Eaton myasthenic syndrome）；水疱性類天疱瘡；天疱瘡；自體免疫性多腺性內分泌障礙；萊特氏病（Reiter's disease）；僵體症候群（stiff-man syndrome）；貝歇氏症（Behcet's disease ）；巨大細胞動脈炎；免疫複合體性腎炎；IgA腎症；IgM多發性神經病變；免疫性血小板減少性紫斑病（immune thrombocytopenic purpura，ITP）或自體免疫性血小板減少症。

【0033】 用語「癌」及「癌性」係指或說明將不受調節的細胞成長／增殖作為典型的特徵之哺乳動物中之生理學的狀態。癌的例子包含乳癌及肝癌。

【0034】 所謂「補體依賴性細胞毒性」或「CDC」之用語，意指與目標結合之抗體的Fc效應域將一連串的酵素反應進行活化，結果使目標細胞的膜形成孔洞而誘導細胞死亡用之機制。典型而言，目標細胞上所形成之抗原-抗體複合體會與補體成分C1q結合並活化，接著，補體成分C1q活化補體級聯（cascade）反應，造成目標細胞死亡。又，補體的活化，有亦會造成補體成分在目標細胞的表面沉積之情形，藉此，藉由與白血球上的補體受體（例如CR3）結合而促進ADCC。

【0035】 「化學療法劑」係指對於癌的治療為有用的化學性化合物。化學療法劑的例子包含以下：塞替派（thiotepa）及環磷酸醯胺（cyclophosphamide）（CYTOXAN（註冊商標））等烷化劑；硫酸布他卡因、英丙舒凡（improsulfan）及畢保釋芬（Piposulfan）等磺酸烷基；苯唑多巴（benzodopa）、卡巴醌

（carboquone）、米特多巴（meturedopa）及尤利多巴（uredopa）等氮丙啶（aziridine）；包含六甲蜜胺（altretamine）、曲他胺（triethylenemelamine）、三伸乙基磷醯胺（triethylenephosphoramide）、三伸乙基硫代磷醯胺及三甲密胺（trimethylolomelamine）之伸乙亞胺及羥甲基三聚氰胺；乙醯原素（acetogenin）（尤其布拉它辛（bullatacin）及布拉他辛酮（bullatacinone））；四氫大麻酚（delta-9-tetrahydrocannabinol）（屈大麻酚（dronabinol），MARINOL（註冊商標））；β-拉帕酮（beta-Lapachone）；拉帕酚；秋水仙鹼；樺木酸；喜樹鹼（包含合成類似物之拓朴替康（topotecan）（HYCAMTIN（註冊商標））、CPT-11（伊立替康（irinotecan，CAMPTOSAR（註冊商標））、乙醯基喜樹鹼（acetylcamptothecin）、東莨若素（scopolectin）及9-胺基喜樹鹼）；苔蘚蟲素（bryostatin）；海洋抑素（callystatin）；CC-1065（包括其合成類似物阿多來新（adozelesin））、卡折來新（carzelesin）及比折來新（bizelesin））；鬼臼毒素（podophyllotoxin）；鬼臼酸（Podophyllic acid）；替尼泊甙（teniposide）；念珠藻環肽（cryptophycin）（尤其念珠藻環肽1及念珠藻環肽8）；尾海兔素（dolastatin）；倍癌黴素（duocarmycin）（包括合成類似物KW-2189及CB1-TM1）；艾榴塞洛素（eleutherobin）；盤克斯塔叮（pancratistatin）；匍枝珊瑚醇（sarcodictyin）；海綿抑素（spongistatin）；苯丁酸氮芥（chlorambucil）、萘氮芥（chlornaphazine）、氯磷醯胺（chlorophosphamide）、雌氮芥（estramustine）、依弗醯胺（ifosfamide）、甲氮芥（mechlorethamine）、鹽酸甲氮芥（mechlorethamine oxide hydrochloride）、美法侖（melphalan）、新恩比興（novembichin）、芬司特瑞（phenesterine）、潑尼氮芥（prednimustine）、曲磷胺（trofosfamide）、尿嘧啶氮芥（uracil mustard）等氮芥類（nitrogen mustard）；卡莫司汀（carmustine）、氯脲菌素（chlorozotocin）、福莫司汀（fotemustine）、洛莫司汀（lomustine）、尼莫司汀（nimustine）及雷莫司汀（ranimnustine）等亞硝基脲（nitrosourea）；

烯二炔（enediyne）抗生素（例如卡奇黴素（calicheamicin），尤其卡奇黴素γ1I及卡奇黴素ΩI1（例如參照Nicolaou et al., Angew. Chem Intl. Ed. Engl., 33: 183-186（1994））；為口服α-4整合素抑制劑之CDP323；包含達內黴素A之達內黴素（dynemicin）；艾斯帕米辛（esperamicin）；以及新抑癌蛋白（neocarzinostatin）呈色基團及相關色蛋白烯二炔抗生素呈色基團、阿克拉黴素（aclacinomysins）、放線菌素（actinomycin）、安麴黴素（authramycin）、偶氮絲胺酸（azaserine）、博萊黴素（bleomycins）、放線菌素C（cactinomycin）、卡拉比辛（carabicin）、洋紅黴素（carminomycin）、嗜癌黴素（carzinophilin）、色黴素（chromomycinis）、放線菌素d（dactinomycin）、道諾魯比辛（daunorubicin）、地托比星（detorubicin）、6-重氮基-5-側氧基-L-正白胺酸、阿黴素（doxorubicin）（包含ADRIAMYCIN（註冊商標））、嗎啉基（morpholino）-阿黴素、氰基嗎啉基-阿黴素、2-吡咯啉基-阿黴素（2-pyrrolino-doxorubicin）、阿黴素HCl脂質體注射劑（DOXIL（註冊商標））、脂質體阿黴素TCL D-99（MYOCET（註冊商標））、聚乙二醇化脂質體阿黴素（CAELYX（註冊商標））及去氧阿黴素）、表柔比星（epirubicin）、依索比星（esorubicin）、伊達比星（idarubicin）、麻西羅黴素（marcellomycin）、絲裂黴素C等絲裂黴素（mitomycins）、黴酚酸（mycophenolic acid）、諾加黴素（nogalamycin）、橄欖黴素（olivomycins）、培洛黴素（peplomycin）、潑非黴素（potfiromycin）、嘌呤黴素（puromycin）、奎那黴素（quelamycin）、羅多比星（rodorubicin）、鏈黑菌素（streptonigrin）、鏈脲黴素（streptozocin）、殺結核菌素（tubercidin）、烏苯美司（ubenimex）、淨司他丁（zinostatin）、佐柔比星（zorubicin）等抗生素；胺甲喋呤（methotrexate）、吉西他濱（gemcitabine）（GEMZAR（註冊商標））、替加氟（tegafur）（UFTORAL（註冊商標））、卡培他濱（capecitabine）（XELODA（註冊商標））、埃博霉素（epothilone）及5-氟尿嘧啶（5-FU）等代謝拮抗物質；迪諾特寧（denopterin）、胺甲蝶呤、

蝶羅昤（pteropterin）、曲美沙特（trimetrexate）等葉酸類似物；氟達拉濱（fludarabine）、6-巯基嘌呤（6-mercaptopurine）、硫米嘌昤（thiamiprine）、硫鳥嘌呤（thioguanine）等嘌呤類似物；安西他濱（ancitabine）、阿紮胞苷（azacitidine）、6-氮尿苷（6-azauridine）、卡莫氟（carmofur）、阿糖胞苷（cytarabine）、雙去氧尿苷（dideoxyuridine）、去氧氟尿苷（doxifluridine）、依諾他濱（enocitabine）、氟尿苷（floxuridine）等嘧啶類似物；卡魯睾酮（calusterone）、屈他雄酮丙酸酯（dromostanolone propionate）、環硫雄醇（epitiostanol）、美雄烷（mepitiostane）、睾內酯（testolactone）等雄激素；胺魯米特 （aminoglutethimide）、米托坦（mitotane）、曲洛司坦（trilostane）等抗腎上腺物質（anti-adrenals）；亞葉酸（frolinic acid）等葉酸補充物質；乙醯葡醛酯（aceglatone）；醛磷醯胺糖苷（aldophosphamide glycoside）；胺基乙醯丙酸（aminolevulinic acid）；恩尿嘧啶（eniluracil）；安吖啶（amsacrine）；貝斯布西（bestrabucil）；比生群（bisantrene）；艾達曲克（edatraxate）；得弗伐胺（defofamine）；秋水仙胺（demecolcine）；地吖醌（diaziquone）；艾弗鳥胺酸（elfornithine）；依利醋銨（elliptinium acetate）；埃坡黴素（epothilone）；依託格魯（etoglucid）；硝酸鎵（gallium nitrate）；羥基脲（hydroxyurea）；蘑菇多醣（lentinan）；羅尼達寧（lonidainine）；美登素（maytansine）及胺沙托辛（ansamitocins）等美登素類（maytansinoids）；丙脒腙（mitoguazone）；米托蒽醌（mitoxantrone）；莫比達摩（mopidanmol）；硝拉維林（nitraerine）；噴司他丁（pentostatin）；凡那明（phenamet）；吡柔比星（pirarubicin）；洛索蒽醌（losoxantrone）；2-乙基醯肼（2-ethylhydrazide）；丙卡巴肼（procarbazine）；PSK（註冊商標）多醣複合物（JHS Natural Products，尤金，俄勒岡）；雷佐生（razoxane）；根黴菌素（rhizoxin）；西佐喃（sizofiran）；螺鍺（spirogermanium）；細交鏈孢菌酮酸（tenuazonic acid）；三亞胺醌（triaziquone）；2,2',2'-三氯三乙

基胺；新月毒素（trichothecenes）（尤其T-2毒素、弗納庫林A（verracurin A）、桿孢菌素A（roridin A）及胺癸叮（anguidine））；烏拉坦（urethan）；長春地辛（vindesine）（ELDISINE（註冊商標）、FILDESIN（註冊商標））；達卡巴嗪（dacarbazine）；甘露氮芥（mannomustine）；二溴甘露醇（mitobronitol）；二溴衛矛醇（mitolactol）；哌泊溴烷（pipobroman）；甲托辛（gacytosine）；阿糖胞苷（arabinoside）（「Ara-C」）；沙奧特帕（thiotepa）；類紫杉醇（taxoid），例如太平洋紫杉醇（paclitaxel）（TAXOL（註冊商標））；經白蛋白改造之太平洋紫杉醇奈米粒子製劑（ABRAXANETM）及多西他賽（doxetaxel）（TAXOTERE（註冊商標））；苯丁酸氮芥（chloranbucil）；6-硫鳥嘌呤（6-thioguanine）；巯基嘌呤（mercaptopurine）；胺甲蝶呤；順鉑（cisplatin）、奧沙利鉑（oxaliplatin）（例如，ELOXATIN（註冊商標））及卡鉑（carboplatin）等鉑劑；包含長春鹼（vinblastine）（VELBAN（註冊商標））、長春新鹼（vincristine）（ONCOVIN（註冊商標））、長春地辛（vindesine）（ELDISINE（註冊商標）、FILDESIN（註冊商標））及長春瑞賓（Vinorelbine）（NAVELBINE（註冊商標））之防止微管蛋白聚合而形成微管的長春花類；依託泊苷（VP-16）；依弗醯胺；米托蒽醌（mitoxantrone）；甲醯四氫葉酸（leucovorin）；諾凡特龍（novantrone）；依達曲沙（edatrexate）；道諾黴素（daunomycin）；胺基蝶呤（aminopterin）；伊班膦酸鹽（ibandronate）；拓撲異構酶抑制劑RFS 2000；二氟甲基鳥胺酸（difluoromethylornithine，DMFO）；包含貝瑟羅汀（Bexarotene）（TARGRETIN（註冊商標））之視黃酸（retinoic acid）等類視色素；氯屈膦酸鹽（clodronate）（例如，BONEFOS（註冊商標）或OSTAC（註冊商標））、依替膦酸鹽（etidronate）（DIDROCAL（註冊商標））、NE-58095、唑來膦酸/唑來膦酸鹽（zoledronic acid/zoledronate）（ZOMETA（註冊商標））、阿侖膦酸鹽（alendronate）（FOSAMAX（註冊商標））、帕米膦酸鹽（pamidronate）

（AREDIA（註冊商標））、替魯膦酸鹽（tiludronate）（SKELID（註冊商標））或利塞膦酸鹽（risedronate）（ACTONEL（註冊商標））等雙膦酸鹽；曲沙他濱（troxacitabine）（a 1,3-二氧雜環戊烷核苷胞嘧啶類似物）；反義寡核苷酸，尤其是抑制牽涉異常細胞增殖之信號傳導路徑中之基因表現者，例如PKC-alpha、Raf、H-Ras及上皮成長因子受體（epidermal growth factor receptor，EGF-R）；THERATOPE（註冊商標）疫苗及基因療法用疫苗（例如，ALLOVECTIN（註冊商標）疫苗、LEUVECTIN（註冊商標）疫苗及VAXID（註冊商標）疫苗）等疫苗；拓樸異構酶1抑制劑（例如，LURTOTECAN（註冊商標））；rmRH（例如，ABARELIX（註冊商標））；BAY439006（索拉非尼（Sorafenib）；Bayer）；SU-11248（舒尼替尼（Sunitinib）、SUTENT（註冊商標）、Pfizer）；哌立福新（perifosine）、COX-2抑制劑（例如，塞內昔布（celecoxib）或依他昔布（etoricoxib））、蛋白酶體抑制劑（例如，PS341）；硼替佐米（Bortezomib）（VELCADE（註冊商標））；CCI-779；替吡法尼（tipifarnib）（R11577）；索拉非尼（Sorafenib）、ABT510；奧利默森鈉（oblimersen sodium）（GENASENSE（註冊商標））等Bcl-2抑制劑；匹蒽醌（pixantrone）；EGFR抑制劑（參照後述定義）；酪胺酸激酶抑制劑（參照後述定義）；雷帕黴素（rapamycin）（西羅莫司（sirolimus），RAPAMUNE（註冊商標））等絲胺酸-蘇胺酸激酶抑制劑；洛那法尼（lonafarnib）（SCH 6636、SARASAR（商標））等法呢基轉移酶（farnesyl transferase）抑制劑；以及上述的任意者的藥學可容許鹽、酸或衍生物；以及上述2個或2個以上的組合，例如為環磷酸醯胺、阿黴素、長春新鹼及去氫皮質醇（prednisolone）的併用療法的簡稱之CHOP；及由組合5-FU及甲醯四氫葉酸之奧沙利鉑（oxaliplatin）（ELOXANTIN（商標））所致之治療方案簡稱亦即FOLFOX。

【0036】 用語「嵌合」抗體係指以下抗體：重鏈及／或輕鏈的一部分源自

特定的供給源或種，另一方面，重鏈及／或輕鏈的剩餘部分源自不同的供給源或種。

【0037】 抗體的「種類（class）」，係指抗體的重鏈所具備之恆定區或恆定區的類型。抗體中，有5個主要種類：IgA、IgD、IgE、IgG及IgM。而且，其中的一些亦可進一步被分成子類（同型）。例如，IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1及IgA2。將對應於不同種類的免疫球蛋白之重鏈恆定區分別稱為α、δ、ε、γ及μ。

【0038】 本說明書中，用語「細胞毒性劑」係指抑制或妨礙細胞的功能，及／或成為使細胞死亡或破壞的原因之物質。細胞毒性劑雖不受限於此等但包含放射性同位素（例如，^{211}At、^{131}I、^{125}I、^{90}Y、^{186}Re、^{188}Re、^{153}Sm、^{212}Bi、^{32}P、^{212}Pb及Lu的放射性同位素）；化學療法劑或化學療法藥（例如，胺甲喋呤、阿得力黴素（adriamycin）、長春花生物鹼（vinca alkaloid）類（長春新鹼、長春鹼、依托泊（etoposide））、阿黴素、美法侖、絲裂黴素C（mitomycin C）、苯丁酸氮芥、道諾魯比辛或其他嵌入劑（intercalating agents））；增殖抑制劑；核酸分解酵素等酵素及其片段；抗生素；例如，低分子毒素或細菌、真菌、植物或動物來源的酵素性活性毒素（包含其片段及／或變異體）等毒素；及上述所公開之各種化學治療劑。

【0039】 「效應細胞」係指表現1個或多個FcR，且發揮效應功能之白血球。在特定的態樣中，此細胞至少表現FcγRIII且發揮ADCC效應功能。媒介ADCC之白血球的例子，包含周邊血液單核細胞（peripheral blood mononuclear cell，PBMC）、自然殺手（NK）細胞、單核球、細胞毒性T細胞及嗜中性球。效應細胞來自天然的供給源，例如能從血液分離。在特定的態樣中，效應細胞能為人類效應細胞。

【0040】 「效應功能」係指起因於抗體的Fc區之依據抗體的同型而異之生

物學活性。在抗體的效應功能的例子中，包含以下者：C1q結合及補體依賴性細胞毒性（complement-dependent cytotoxicity，CDC）；Fc受體結合；抗體依賴性細胞媒介的細胞毒性（antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity，ADCC）；抗體依賴性細胞媒介的吞噬作用（antibody-dependent cell-mediated phagocytosis，ADCP）；細胞表面受體（例如，B細胞受體）的下游調控；及B細胞活化。

【0041】 用語「表位」，包含能被抗體結合之任意的決定基。表位係被作為抗原的目標之抗體結合之該抗原的區域，包含與抗體直接接觸之特定的胺基酸。表位決定基可包含胺基酸、醣側鏈、磷醯基或磺醯基等化學性的活性表面分子群，且可具備特異性的三維結構特性及／或特定的電荷特性。一般而言，對於特定的目標抗原為特異性的抗體，係在蛋白質及／或巨大分子的複雜混合物中會優先辨識其目標抗原上的表位。

【0042】 「Fc受體」或「FcR」係指與抗體的Fc區結合之受體。在一些態樣中，FcR係天然型人類FcR。在一些態樣中，FcR係與IgG抗體結合者（γ受體），包含FcγRI、FcγRII及FcγRIII子類的受體，並包含由此等受體的等位基因變異體及由選擇性剪接（splicing）所致之形態。FcγRII受體包含FcγRIIA（「活化受體」）及FcγRIIB（「抑制受體」），此等主要在其細胞質區域中具有相異之類似的胺基酸序列。活化受體FcγRIIA在其細胞質區域包含免疫受體酪胺酸活化模體（immunoreceptor tyrosine-based activation motif，ITAM）。抑制受體FcγRIIB在其細胞質區域中包含免疫受體酪胺酸抑制模體（immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif，ITIM）（例如，參照Daeron, Annu. Rev. Immunol. 15：203-234（1997））。FcR例如在Ravetch and Kinet, Annu. Rev. Immunol 9：457-492（1991）；Capel et al., Immunomethods 4：25-34（1994）；及de Haas et al., J. Lab. Clin. Med 126：330-341（1995）中已被概要內容。包含未來會被辨識之其他FcR亦被包含

在本說明書的用語「FcR」中。

【0043】 用語「Fc受體」或「FcR」亦包含新生兒型受體FcRn，其負責調節母體的IgG往胎兒的移動（Guyer et al., J. Immunol. 117：587（1976）及Kim et al., J. Immunol. 24：249（1994））以及免疫球蛋白的恆定。對FcRn的結合之測量方法為習知（例如，參照Ghetie and Ward., Immunol. Today 18（12）：592-598（1997）、Ghetie et al., Nature Biotechnology, 15（7）：637-640（1997）、Hinton et al., J. Biol. Chem. 279（8）：6213-6216（2004）、WO2004/92219（Hinton et al.））。

【0044】 在活體內的對人類FcRn的結合及人類FcRn高親和性結合多肽的血清半衰期，例如，能在表現人類FcRn之基因轉殖小鼠或者經轉染（transfection）之人類細胞株中，或在被投予伴隨突變Fc區之多肽之靈長類中進行測量。WO2000/42072（Presta）中記載有已改善或已減少對於FcR之結合的抗體變異體。例如，亦參照Shields et al. J. Biol. Chem. 9（2）：6591-6604（2001）。

【0045】 本說明書中，用語「Fc區」能被用於定義至少包含恆定區的一部分之免疫球蛋白重鏈的C端區域。此用語包含天然型序列的Fc區及變異體Fc區。在一態樣中，人類IgG重鏈Fc區係從Cys226或從Pro230延伸至重鏈的羧基末端為止。但是，Fc區的C端的離胺酸（Lys447）或甘胺酸－離胺酸（Gly446-Lys447）可存在亦可不存在。本說明書中，只要未另外特定，則Fc區或恆定區中的胺基酸殘基的編號方式係遵循Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD 1991 所記載之EU編號系統（亦被稱為EU索引）。

【0046】 用語「含有Fc區的抗體」，係指包含Fc區之抗體。Fc區的C端離胺酸（若遵循EU編號系統則為殘基447）或Fc區的C端甘胺酸－離胺酸（殘基446-447）例如能在抗體的精製期間或藉由編碼抗體之核酸的重組操作而被去除。因此，包含由本發明所致之具有Fc區之抗體之組合物，能包含伴隨G446-K447

之抗體、伴隨G446但不伴隨K447之抗體、已完全去除G446-K447之抗體、或上述3種類型的抗體的混合物。

【0047】 用語「可變區」或「可變區域」，係指參與使抗體與抗原結合之抗體的重鏈或輕鏈的結構域（domain）。天然型抗體的重鏈及輕鏈的可變區（分別為VH及VL）通常具有類似的結構，所述類似的結構包含在各結構域保存4個框架區域（FR）及3個超可變區（HVR）（例如，參照Kindt et al. Kuby Immunology, 6th ed., W.H. Freeman and Co., page 91（2007））。在1個VH或VL區中，已能充分地賦予抗原結合特異性。再者，與某一特定的抗原結合之抗體，亦可使用來自與該抗原結合之抗體的VH或VL區，分別篩選VL或VH區的互補庫而進行分離。例如參照Portolano et al., J. Immunol. 150：880-887（1993）； Clarkson et al., Nature 352：624-628（1991）。

【0048】 「框架」或「FR」，係指超可變區（HVR）殘基以外的可變區殘基。可變區的FR通常係由4個FR區域：FR1、FR2、FR3及FR4所構成。與其相應，HVR及FR的序列通常係以下述順序在VH（或VL）中出現：FR1-H1（L1）-FR2-H2（L2）-FR3-H3（L3）-FR4。

【0049】 用語「全長抗體」、「完整抗體」及「全部抗體」，在本說明書中能互相交換使用，係指具有與天然型抗體結構實質類似之結構之抗體，或具有包含本說明書所定義之Fc區之重鏈之抗體。

【0050】 「功能性Fc區」具備天然型序列Fc區的「效應功能」。例示的「效應功能」包含：C1q結合、CDC、Fc受體結合、ADCC、吞噬作用、細胞表面受體（例如，B細胞受體，B cell receptor，BCR）的下游調控等。此種效應功能，一般而言，Fc區需要與結合區域（例如，抗體可變區）組合，而且，例如能使用本說明書的定義中所公開之各種的測量法進行評價。

【0051】 「人類抗體」係以下抗體：具備胺基酸序列，所述胺基酸序列對

應於源自由人類或者人類細胞所產生之抗體或人類抗體庫（repertoire）[細胞庫/所有組成]或者使用其他人類抗體編碼序列的與非人類供給源之抗體的胺基酸序列。此人類抗體的定義，明確地排除包含非人類的抗原結合殘基之人源化抗體。

【0052】 「人類共有框架」係顯示在人類免疫球蛋白VL或VH框架序列的選擇群組中最共通產生的胺基酸殘基之框架。通常，人類免疫球蛋白VL或VH序列的選擇，係選自可變區序列的亞群。通常，序列的群係Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, NIH Publication 91-3242, Bethesda MD（1991）, vols. 1-3中之亞群。在一態樣中，針對VL，亞群係由上述的Kabat人等所記載之亞群κI。在一態樣中，針對VH，亞群係由上述的Kabat人等所記載之亞群III。

【0053】 「人源化」抗體係指包含來自非人類HVR的胺基酸殘基及來自人類FR的胺基酸殘基之嵌合抗體。在一態樣中，人源化抗體包含至少1個、典型為2個可變區的實質整體，在該可變區中，整體或者實質整體的HVR（例如CDR）係與非人類抗體的HVR對應，並且，整體或者實質整體的FR係與人類抗體的FR對應。人源化抗體，可任意地包含源自人類抗體之抗體恆定區的至少一部分。抗體（例如，非人類抗體）的「經人源化之形態」係指已經過人源化之抗體。

【0054】 本說明書所能使用之用語「超可變區」或「HVR」，係指在序列中為超可變（「互補決定區」或「CDR」（complementarity determining region））及／或結構固定之環（loop）（形成「超可變環」），及／或包含抗原接觸殘基（「抗原接觸」）之抗體的可變區的各區域。通常，抗體包含6個HVR：在VH中3個（H1、H2、H3）及在VL中3個（L1、L2、L3）。本說明書中的例示的HVR包含以下者：

（a）在胺基酸殘基26-32（L1）、50-52（L2）、91-96（L3）、26-32（H1）、53-55（H2）及96-101（H3）處產生之超可變環（Chothia and Lesk, J. Mol. Biol. 196：

901-917（1987））；

（b）在胺基酸殘基24-34（L1）、50-56（L2）、89-97（L3）、31-35b（H1）、50-65（H2）及95-102（H3）處產生之CDR（Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD（1991））；

（c）在胺基酸殘基27c-36（L1）、46-55（L2）、89-96（L3）、30-35b（H1）、47-58（H2）及93-101（H3）處產生之抗原接觸（MacCallum et al. J. Mol. Biol. 262：732-745（1996））；以及

（d）包含HVR胺基酸殘基46-56（L2）、47-56（L2）、48-56（L2）、49-56（L2）、26-35（H1）、26-35b（H1）、49-65（H2）、93-102（H3）及94-102（H3）之（a）、（b）及／或（c）的組合。

只要未另外揭示，則HVR殘基及可變區中的其他殘基（例如，FR殘基）在本說明書中係遵循上述的Kabat人等的記載而進行編號。

【0055】 「免疫共軛物（immunoconjugate）」係與1個或多個不同種的分子進行共軛而成之抗體（不同種的分子雖不受限於此但包含細胞毒性劑）。

【0056】 「經分離之」抗體，係指已從其原本的環境的成分分離者。在一些態樣中，抗體係利用例如電泳（例如，SDS-PAGE、等電點分離法（isoelectric focusing，IEF）、毛細管電泳）或管柱層析法（例如，離子交換或逆相HPLC）進行測量，並被精製至純度大於95%或99%為止。作為用於評價抗體純度的方法的概要內容，例如參照Flatman et al., J. Chromatogr. B 848：79-87（2007）。

【0057】 「經分離之」核酸，係指已從其原本的環境的成分分離而成之核酸分子。經分離之核酸包含在通常包含該核酸分子之細胞中所含之核酸分子，但該核酸分子存在於染色體外或存在於與本來的染色體上的位置不同的染色體上的位置。

【0058】 「編碼抗體之經分離之核酸」，係指編碼抗體的重鏈及輕鏈（或其片段）之1個或多個核酸分子，包含：1個載體或各個載體所乘載之核酸分子、及存在於宿主細胞中的1個或多個位置之核酸分子。

【0059】 本說明書中，所謂「第一多肽」及「第二多肽」，意指構成抗體的Fc區之多肽。「第一多肽」及「第二多肽」意指序列互相不同，較佳為意指至少CH2區域的序列不同。再者，CH3區域的序列亦可不同。作為該多肽，例如可為構成天然型IgG的Fc區之多肽，又，亦可為在構成天然型IgG的Fc區之多肽加上改變而成之多肽。

【0060】 所謂天然型IgG，意指包含與天然發現之IgG相同的胺基酸序列，且屬於藉由免疫球蛋白γ基因而被實質編碼之抗體種類之多肽。例如所謂天然型人類IgG，係指天然型人類IgG1、天然型人類IgG2、天然型人類IgG3、天然型人類IgG4等。天然型IgG中亦包含由其自然產生之變異體等。

【0061】 本發明中，所謂「多肽」，通常係指具有10胺基酸左右以上的長度之肽及蛋白質。又，通常為源自生物的多肽，但並未被特別限定，例如，亦可為由人工設計的序列所構成之多肽。又，可為天然多肽或合成多肽、重組多肽等之任一者。此外，本發明中，所謂蛋白質分子，係指包含該多肽之分子。

【0062】 作為本發明的多肽的較佳例，可列舉抗體。作為更佳例，可列舉天然型IgG或在天然型IgG加上改變而成之抗體等。作為天然型IgG的例子，可特別舉出天然型人類IgG。所謂天然型IgG，意指包含與天然發現之IgG相同的胺基酸序列，且屬於藉由免疫球蛋白γ基因而被實質編碼之抗體種類之多肽。例如，所謂天然型人類IgG，意指天然型人類IgG1、天然型人類IgG2、天然型人類IgG3、天然型人類IgG4等。天然型IgG中，亦包含從其自然產生之變異體等。

【0063】 用語「包含Fc區之多肽」，只要為含有Fc區之多肽則未被特別限定，但例如為包含Fc區之抗體。Fc區的C端離胺酸（若遵循EU編號系統則為殘

基447）或Fc區的C端甘胺酸－離胺酸（殘基446-447），例如能在多肽（例如抗體）的精製期間或藉由編碼多肽之核酸的重組操作而被去除。因此，包含由本發明所致之具有Fc區之多肽之組合物，能包含：伴隨G446-K447之包含Fc區之多肽、伴隨G446且不伴隨K447之包含Fc區之多肽、已將G446-K447完全去除之包含Fc區之多肽、或上述3種類型的多肽的混合物。

【0064】 「經分離之」多肽，係指已從其原本環境的成分分離者。在一些態樣中，多肽係利用例如電泳（例如，SDS-PAGE、等電點分離法（isoelectric focusing，IEF）、毛細管電泳）或管柱層析法（例如，離子交換或逆相HPLC）進行測量，並被精製至純度大於95%或99%為止。作為用於評價多肽純度的方法的概要內容，例如參照Flatman et al., J. Chromatogr. B 848：79-87（2007）。

【0065】 「編碼多肽之經分離之核酸」，係指編碼該多肽（例如，抗體的Fc區或抗體的重鏈及輕鏈或者其片段）之1個或多個核酸分子，包含1個載體或各個載體所乘載之核酸分子、及存在於宿主細胞中的1個或多個位置之核酸分子。

【0066】 本說明書中能使用之用語「載體」，係指可再增加與其連結的另1個核酸之核酸分子。此用語包含作為自體複製核酸結構之載體、及能被併入已導入其之宿主細胞的基因庫中之載體。某一載體可引導本身以可操作地連接之核酸的表現。此種載體在本說明書中亦被稱為「表現載體」。載體可藉由使用病毒之方法、電穿孔法等而導入宿主細胞，但載體的導入並不受限於活體外的導入，亦能將載體直接導入活體。

【0067】 用語「宿主細胞」、「宿主細胞株」及「宿主細胞培養物」能互相交換使用，係指已導入外來核酸之細胞（包含此種細胞的子代）。宿主細胞包含「轉形（transformation）體」及「轉形細胞」，其中包含初代的轉形細胞及不論繼代數之源自該細胞之子代。子代與親代細胞的核酸內容可不完全相同，

亦可包含突變。本說明書中包含變異體子代，其具有與在篩選或選擇原始轉形細胞時所能使用者相同的功能或生物學活性。

【0068】 本說明書中的用語「單株抗體」，係指能從實質上均一的抗體群集獲得之抗體。亦即，構成所述群集之各個抗體，在排除可能產生之突變抗體（例如，包含自然產生的突變之突變抗體、或在單株抗體製備物的製造中所發生之突變抗體。此種變異體通常以些許量存在）後為相同，及／或與相同的表位結合。對照典型包含針對不同的決定基（表位）之不同抗體之多株抗體製備物，單株抗體製備物的各單株抗體係針對抗原上的單一決定基者。因此，修飾語「單株」係表示能從實質上均一的抗體群集獲得之抗體的特徵，不應被解釋為要求由某特定方法製造抗體。例如，遵循本發明而使用之單株抗體雖不受限於此等，但可藉由包含融合瘤法、重組DNA法、噬菌體顯示法、利用包含人類免疫球蛋白基因座的全部或一部分之基因轉殖動物之方法之各種的手法而作成，用於製造單株抗體的此等方法及其他例示的方法被記載於本說明書。

【0069】 「裸抗體」係指並未與不同種的部分（例如，細胞毒性部分）或放射性標記共軛之抗體。裸抗體亦可存在於藥學性製劑中。

【0070】 「天然型抗體」係指伴隨天然產生之各種結構之免疫球蛋白分子。例如，天然型IgG抗體係由雙硫鍵結合2個相同的輕鏈與2個相同的重鏈所構成之約150,000道耳頓的異質四量體醣蛋白。從N端朝向C端，各重鏈具有亦被稱為可變重鏈區域或重鏈可變區之可變區（VH），其接續3個恆定區（CH1、CH2及CH3）。同樣地，從N端朝向C端，各輕鏈具有亦被稱為可變輕鏈區域或輕鏈可變區之可變區（VL），其接續恆定輕鏈（CL）區域。抗體的輕鏈可基於其恆定區的胺基酸序列而被歸屬於被稱為卡帕（κ）及拉目達（λ）之2種類型的其中一者。

【0071】 「天然型序列Fc區」包含與自然界發現之Fc區的胺基酸序列相同

的胺基酸序列。天然型序列人類Fc區包含：天然型序列人類IgG1 Fc區（非A及A同種異型）、天然型序列人類IgG2 Fc區、天然型序列人類IgG3 Fc區、及天然型序列人類IgG4 Fc區、以及天然存在之其等的變異體。

【0072】 「突變Fc區」包含至少1個胺基酸修飾（改變），較佳為包含藉由1個或多個胺基酸取代而與天然型序列Fc區相異之胺基酸序列。較佳為，相較於天然型序列Fc區或親代Fc區，突變Fc區在天然型序列Fc區中或親代Fc區中具有至少1個胺基酸取代，例如約1～約30個胺基酸取代，較佳為約1～約20個胺基酸取代，更佳為約1～約10個胺基酸取代，最佳為約1～約5個胺基酸取代。本說明書的突變Fc區較佳為與天然型序列Fc區或親代Fc區具有至少約80%的同源性，較佳為具備至少約85%的同源性，更佳為具備至少約90%的同源性，最佳為具備至少約95%的同源性。

【0073】 相對於參照多肽序列之「百分比（%）胺基酸序列一致性」被定義成：以獲得最大的百分比序列一致性之方式使序列整列，且若需要則導入間隙後，且不考慮任何保留性取代為序列一致性的一部分時，與參照多肽序列中的胺基酸殘基相同的候補序列中的胺基酸殘基的百分率。目的在於決定百分比胺基酸序列一致性之比對（alignment），係可藉由使用該技術領域中之技術範圍內的各種方法，例如，BLAST、BLAST-2、ALIGN、Megalign（DNASTAR）軟體或GENETYX（註冊商標）（GENETYX股份有限公司）等能公開取得之電腦軟體而達成。本發明所屬技術領域中具有通常知識者可決定用於獲得序列的比對之適當的參數，其包含為了橫跨被比較之序列的全長而達成最大的比對所需的任意演算法。

【0074】 ALIGN-2序列比較電腦程式係Genentech公司的著作，其原始碼係與使用說明一併被提交給美國著作權局(U.S. Copyright Office, Wasington D.C., 20559），並被註冊為美國著作權登錄編號TXU510087。ALIGN-2程式能從

Genentech公司（Genentech, Inc., South San Francisco, California）公開取得，亦可由原始碼進行編輯。ALIGN-2程式係為了在包含Digital UNIX V4.0D之UNIX操作系統上使用而被編輯。全部的序列比較參數皆依據ALIGN-2程式而設定，不會變動。

在胺基酸序列比較中使用ALIGN-2之狀況中，具有或包含預先規定的胺基酸序列A之、對於預先規定的胺基酸序列B之、或與其之、或相對於其之%胺基酸序列一致性（或者，亦可為對於預先規定的胺基酸序列B之、或與其之、或相對於其之某%胺基酸序列一致性之預先規定的胺基酸序列A）係如下述般被計算：分式X／Y的100倍。於此，X係藉由序列比對程式ALIGN-2而在該程式的A及B的比對中被評分為同一亦即一致之胺基酸殘基的數，Y係B中的胺基酸殘基的全部數。胺基酸序列A的長度與胺基酸序列B的長度不相等之情形，能理解為A對於B之%胺基酸序列一致性與B對於A的%胺基酸序列一致性不相等。只要未另外特別明示，則本說明書所能使用之全部的%胺基酸序列一致性值係能使用如同前段落所述之ALIGN-2電腦程式而獲得。

【0075】 用語「藥學性製劑」及「醫藥組合物」能互相交換使用，係指以下製備物：呈現其中所含之有效成分的生物學活性能發揮效果之形態，且不包含具有對於被投予其之對象而言為無法容許的程度之毒性之附加要素。

【0076】 「個體」或「對象」為哺乳動物。哺乳動物不受限於此等但包含豢養動物（例如，牛、羊、貓、狗、馬）、靈長類（例如，人類及猴等非人類靈長類）、兔、以及嚙齒類（例如，小鼠及大鼠）。在特定的態樣中，個體或對象為人類。

【0077】 「藥學上可容許之載體」係指對於對象而言為無毒的藥學性製劑及醫藥組合物中的有效成分以外的成分。藥學上可容許之載體雖不受限於此等但包含緩衝液、賦形劑、穩定化劑或保存劑。

【0078】 一劑（例如，藥學性製劑）的「有效量」係指為了達成所期望的治療結果或預防結果而有效之必須用量中之量、及經過必須期間之量。

【0079】 用語「隨附文件」通常被包含在治療用品的商用包裝中，且用於指包含以下資訊的使用說明書：關於使用該種治療用品之適應症、用法、用量、投予方法、併用療法、禁忌及／或警告。

【0080】 本說明書中，用語「CTLA-4」只要未另外揭示則係指來自包含靈長類（例如，人類）及嚙齒類（例如，小鼠及大鼠）等哺乳動物之任意的脊椎動物供給源之任意的天然型CTLA-4。此用語亦包含未受到「全長」的加工（processing）之CTLA-4，亦包含在細胞中的加工結果所產生之任何形態的CTLA-4。此用語亦包含自然產生之CTLA-4的變異體，例如，剪接變異體或等位基因變異體。將例示的人類CTLA-4的胺基酸序列表示為序列識別號：214，將小鼠CTLA-4的胺基酸序列表示為序列識別號：247，將猴CTLA-4的胺基酸序列表示為序列識別號：248，將人類CTLA-4的細胞外區域的胺基酸序列表示為序列識別號：28。在本說明書中，CTLA-4有時亦被標記成CTLA4。

【0081】 用語「調節性T（Treg）細胞」係調節免疫系統且維持對於自體抗原之寬容度並抑制自體免疫疾病之T細胞的亞群集。此等細胞一般而言會抑制或負調控（downregulation）效應T細胞的誘導及增殖。作為Treg細胞，最被理解的是會表現CD4、CD25及Foxp3者（$CD4^+$ $CD25^+$ Treg細胞）。此等Treg係與輔助T細胞不同。在Treg細胞的辨識與監測中，使用幾種不同的方法。藉由CD4及CD25表現而規定之情形（$CD4^+$ $CD25^+$ 細胞），Treg細胞構成小鼠及人類中之成熟$CD4^+$ T細胞亞群集的約5～10%，另一方面，Treg的約1～2%能在全血中進行測量。有時亦會追加測量Foxp的表現測量（$CD4^+$ $CD25^+$ $Foxp3^+$ 細胞）。又，作為另一標記，CD127的不存在或低程度表現有時亦會與CD4及CD25的存在進行組合而使用。再者，在Treg細胞中，亦表現高程度的CTLA-4及GITR。藉由後述

的實施例所記載之方法亦能辨識Treg。

【0082】 本說明書中所使用之用語「實質上類似的」、「實質上相等的」或「實質上相同的」係指2個數值之間（例如，關於本發明的抗體與關於參照／比較用抗體之間）的相似性充分高至以下程度：其等2個數值之間的差在藉由該數值（例如，KD值）所測量之生物學特徵之觀點下，本發明所屬技術領域中具有通常知識者認為幾乎或完全沒有生物學及／或統計學上的顯著性。

【0083】 本說明書中所使用之「治療」（及其文法上的衍生語，例如「進行治療」、「進行治療一事」等）意指意圖改變被治療之個體的自然過程之臨床性介入，亦能為了預防而在臨床病態的期間實施。治療的期望效果不受限於此等但包含疾病的發生或復發的防止、症狀的減輕、由疾病所致之任意的直接或間接性病理的影響的減弱、轉移的防止、疾病的進行速度的減低、疾病狀態的恢復或緩和、及經緩解或改善之預後。在一些態樣中，本發明的抗體係被用於使疾病的發病延緩或減緩疾病的進行。在一些態樣中，本發明的包含突變Fc區之多肽能被用於使疾病的發病延緩或減緩疾病的進行。

【0084】 用語「腫瘤」係指不論是惡性或良性，所有的贅生細胞（neoplastic cell）成長及增殖以及所有的癌前性及癌性細胞及組織。用語「癌」、「癌性」、「細胞增殖性障礙」、「增殖性障礙」及「腫瘤」，在本說明書中互不相斥。

【0085】 所謂用語「腫瘤組織」，意指至少包含一個腫瘤細胞之組織。腫瘤組織通常係由成為腫瘤主體之腫瘤細胞的群集（實質）與存在於此等之間並支撐腫瘤之結締組織、血管（間質）等而成。有時兩者區別明確，也有時兩者混雜。在腫瘤組織內，也有時免疫細胞等會浸潤。另一方面，所謂「非腫瘤組織」，意指在活體內之腫瘤組織以外的組織。非疾病狀態之健康正常組織／正常組織係非腫瘤組織的代表例。

【0086】 II.組合物及方法

在一態樣中，本發明係基於抗CTLA-4抗體及其等的使用的一部分者。在特定的態樣中，提供與CTLA-4結合之抗體。本發明的抗體例如可用於癌的診斷或治療。

【0087】 A.例示的抗CTLA-4抗體

在一態樣中，本發明提供與CTLA-4結合且經分離之抗體。在特定的態樣中，本發明的抗CTLA-4抗體具有依賴於含腺苷的化合物的濃度之CTLA-4結合活性。在一些態樣中，相較於不存在含腺苷的化合物，在存在含腺苷的化合物時對於CTLA-4的結合活性更高。或者，在另一態樣中，相較於存在低濃度的含腺苷的化合物，在存在高濃度的含腺苷的化合物的存在時對於CTLA-4的結合活性更高。在再一態樣中，對於CTLA-4的結合活性之差例如為2倍以上、3倍以上、5倍以上、10倍以上、20倍以上、30倍以上、50倍以上、100倍以上、200倍以上、300倍以上、500倍以上、1×10^3倍以上、2×10^3倍以上、3×10^3倍以上、5×10^3倍以上、1×10^4倍以上、2×10^4倍以上、3×10^4倍以上、5×10^4倍以上或1×10^5倍以上。

【0088】 在一些態樣中，抗CTLA-4抗體的結合活性可利用KD（Dissociation constant，解離常數）值表示。在再一態樣中，相較於在不存在含腺苷的化合物，在存在含腺苷的化合物時抗CTLA-4抗體的KD值更小。或者，在另一態樣中，相較於存在低濃度的含腺苷的化合物，在存在高濃度的含腺苷的化合物時抗CTLA-4抗體的KD值更小。在再一態樣中，抗CTLA-4抗體的KD值之差例如為2倍以上、3倍以上、5倍以上、10倍以上、20倍以上、30倍以上、50倍以上、100倍以上、200倍以上、300倍以上、500倍以上、1×10^3倍以上、2×10^3倍以上、3×10^3倍以上、5×10^3倍以上、1×10^4倍以上、2×10^4倍以上、3×10^4倍以上、5×10^4倍以上或1×10^5倍以上。在存在含腺苷的化合物或者存在高濃度的含腺苷的化合物時之抗CTLA-4抗體的KD值例如可為9×10^{-7}M以下、8×10^{-7}M以下、7×10^{-7}M以下、6×10^{-7}M以下、5×10^{-7}M以下、4×10^{-7}M以下、3×10^{-7}M以下、2×10^{-7}M

以下、1×10^{-7}M以下、9×10^{-8}M以下、8×10^{-8}M以下、7×10^{-8}M以下、6×10^{-8}M以下、5×10^{-8}M以下、4×10^{-8}M以下、3×10^{-8}M以下、2×10^{-8}M以下、1×10^{-8}M以下、9×10^{-9}M以下、8×10^{-9}M以下、7×10^{-9}M以下、6×10^{-9}M以下、5×10^{-9}M以下、4×10^{-9}M以下、3×10^{-9}M以下、2×10^{-9}M以下、1×10^{-9}M以下、9×10^{-10}M以下、8×10^{-10}M以下、7×10^{-10}M以下、6×10^{-10}M以下、5×10^{-10}M以下、4×10^{-10}M以下、3×10^{-10}M以下、2×10^{-10}M以下或1×10^{-10}M以下。在不存在含腺苷的化合物或者存在低濃度的含腺苷的化合物時之抗CTLA-4抗體的KD值，例如可為1×10^{-8}M以上、2×10^{-8}M以上、3×10^{-8}M以上、4×10^{-8}M以上、5×10^{-8}M以上、6×10^{-8}M以上、7×10^{-8}M以上、8×10^{-8}M以上、9×10^{-8}M以上、1×10^{-7}M以上、2×10^{-7}M以上、3×10^{-7}M以上、4×10^{-7}M以上、5×10^{-7}M以上、6×10^{-7}M以上、7×10^{-7}M以上、8×10^{-7}M以上、9×10^{-7}M以上、1×10^{-6}M以上、2×10^{-6}M以上、3×10^{-6}M以上、4×10^{-6}M以上、5×10^{-6}M以上、6×10^{-6}M以上、7×10^{-6}M以上、8×10^{-6}M以上或9×10^{-6}M以上。

【0089】 在另一態樣中，亦可利用kd（Dissociation rate constant，解離速度常數）值取代KD值表示抗CTLA-4抗體的結合活性。

【0090】 在另一態樣中，抗CTLA-4抗體的結合活性亦可利用每單位抗體量的CTLA-4的結合量表示。例如，在表面電漿共振分析中，已固定於感測晶片上之抗體的結合量、及再結合於抗體之抗原的結合量係分別以反應單位（resonance unit，RU）的形態被測量。可將此處的抗原的結合量除以抗體的結合量，並將所得之值定義作為每單位抗體量的抗原的結合量。如此進行之結合量的測量及計算的具體方法係記載於後述的實施例。在一些態樣中，相較於不存在含腺苷的化合物，在存在含腺苷的化合物時之CTLA-4的結合量更大。或者，在另一態樣中，相較於存在低濃度的含腺苷的化合物，在存在高濃度的含腺苷的化合物時之CTLA-4的結合量更大。在再一態樣中，CTLA-4的結合量之差例如為2倍以上、3倍以上、5倍以上、10倍以上、20倍以上、30倍以上、50倍以

上、100倍以上、200倍以上、300倍以上、500倍以上、1×10^3倍以上、2×10^3倍以上、3×10^3倍以上、5×10^3倍以上、1×10^4倍以上、2×10^4倍以上、3×10^4倍以上、5×10^4倍以上或1×10^5倍以上。在存在含腺苷的化合物或者存在高濃度的含腺苷的化合物時之CTLA-4的結合量的值例如可為0.01以上、0.02以上、0.03以上、0.04以上、0.05以上、0.06以上、0.07以上、0.08以上、0.09以上、0.1以上、0.2以上、0.3以上、0.4以上、0.5以上、0.6以上、0.7以上、0.8以上、0.9以上或1以上。在存在含腺苷的化合物或者存在低濃度的含腺苷的化合物時之CTLA-4的結合量的值例如可為0.5以下、0.4以下、0.3以下、0.2以下、0.1以下、0.09以下、0.08以下、0.07以下、0.06以下、0.05以下、0.04以下、0.03以下、0.02以下、0.01以下、0.009以下、0.008以下、0.007以下、0.006以下、0.005以下、0.004以下、0.003以下、0.002以下或0.001以下。

【0091】 在一些態樣中，本說明書所表示之KD值、kd值、結合量的值等係藉由在25℃或37℃實施表面電漿共振分析而測量或計算（例如，參照本說明書的參考實施例3）。

【0092】 作為含腺苷的化合物的濃度，只要會在抗CTLA-4抗體的結合活性中檢測到差異，則可選擇任意的濃度。在特定的態樣中，作為高濃度，可列舉例如1 nM或更高的濃度、3 nM或更高的濃度、10 nM或更高的濃度、30 nM或更高的濃度、100 nM或更高的濃度、300 nM或更高的濃度、1 μM或更高的濃度、3 μM或更高的濃度、10 μM或更高的濃度、30 μM或更高的濃度、100 μM或更高的濃度、300 μM或更高的濃度、1 mM或更高的濃度、3 mM或更高的濃度、10 mM或更高的濃度、30 mM或更高的濃度、100 mM或更高的濃度、300 mM或更高的濃度、1 M或更高的濃度。或者，亦可將各抗CTLA-4抗體會顯示最大的結合活性之充分量設為此處的高濃度。在一態樣中，可將1 μM、10 μM、100 μM、1 mM或者各抗CTLA-4抗體會顯示最大的結合活性之充分量選擇作為此處的高濃

度。在特定的態樣中，作為低濃度，可列舉例如1 mM或更低的濃度、300 μM或更低的濃度、100 μM或更低的濃度、30 μM或更低的濃度、10 μM或更低的濃度、3 μM或更低的濃度、1 μM或更低的濃度、300 nM或更低的濃度、100 nM或更低的濃度、30 nM或更低的濃度、10 nM或更低的濃度、3 nM或更低的濃度、1 nM或更低的濃度、300 pM或更低的濃度、100 pM或更低的濃度、30 pM或更低的濃度、10 pM或更低的濃度、3 pM或更低的濃度、1 pM或更低的濃度等。或者亦可將各抗CTLA-4抗體會顯示最小的結合活性時的濃度設為此處的低濃度。亦可將實質濃度為零（不存在含腺苷的化合物）之情形選擇作為低濃度的一態樣。在一態樣中，可將1 mM、100 μM、10 μM、1 μM、各抗CTLA-4抗體顯示最小的結合活性時的濃度、或者不存在腺苷化合物選擇作為此處的低濃度。在另一態樣中，作為高濃度與低濃度的比，可選擇例如3倍或其以上、10倍或其以上、30倍或其以上、100倍或其以上、300倍或其以上、1×10^{3}倍或其以上、3×10^{3}倍或其以上、1×10^{4}倍或其以上、3×10^{4}倍或其以上、1×10^{5}倍或其以上、3×10^{5}倍或其以上、1×10^{6}倍或其以上、3×10^{6}倍或其以上、1×10^{7}倍或其以上、3×10^{7}倍或其以上、1×10^{8}倍或其以上、3×10^{8}倍或其以上、1×10^{9}倍或其以上、3×10^{9}倍或其以上、1×10^{10}倍或其以上、3×10^{10}倍或其以上、1×10^{11}倍或其以上、3×10^{11}倍或其以上、1×10^{12}倍或其以上的值。

【0093】 在另一態樣中，本發明的抗CTLA-4抗體即使對於含腺苷的化合物亦具有結合活性。可使用上述的方法，計算每單位抗體量之含腺苷的化合物的結合量，可將其設為抗CTLA-4抗體對於含腺苷的化合物之結合活性。如此進行之結合量的測量及計算的具體方法係記載於後述的實施例。本發明的抗CTLA-4抗體的每單位抗體量之含腺苷的化合物的結合量的值例如可為0.0001以上、0.0002以上、0.0003以上、0.0004以上、0.0005以上、0.0006以上、0.0007以上、0.0008以上、0.0009以上、0.001以上、0.002以上、0.003以上、0.004以上、

0.005以上、0.006以上、0.007以上、0.008以上、0.009以上或0.01以上。

【0094】 在另一態樣中，本發明的抗CTLA-4抗體係與含腺苷的化合物及CTLA-4一起形成三元複合體。在一態樣中，抗CTLA-4抗體係透過重鏈CDR1、CDR2、CDR3而與含腺苷的化合物結合。在一態樣中，抗CTLA-4抗體具有針對含腺苷的化合物之結合模體（binding motif）。針對含腺苷的化合物之結合模體例如能由存在於Kabat編號所表示之33位、52位、52a位、53位、56位、58位、95位、96位、100a位、100b位、100c位之至少一個胺基酸所構成。在再一態樣中，抗CTLA-4抗體例如係透過選自由Kabat編號所表示之33位、52位、52a位、53位、56位、58位、95位、96位、100a位、100b位、100c位所組成之群組的至少一個胺基酸而與含腺苷的化合物結合。在特定的態樣中，抗CTLA-4抗體具有選自由Kabat編號所表示之33位的Thr、52位的Ser、52a位的Ser、53位的Arg、56位的Tyr、58位的Tyr、95位的Tyr、96位的Gly、100a位的Met、100b位的Leu、100c位的Trp所組成之群組的至少一個胺基酸。對於抗CTLA-4抗體與含腺苷的化合物結合所形成之複合體，可進一步結合CTLA-4。又，含腺苷的化合物亦可存在於抗CTLA-4抗體與CTLA-4進行相互作用之界面，並可與其等兩者結合。抗CTLA-4抗體與含腺苷的化合物及CTLA-4一起形成三元複合體一事，例如可藉由後述的結晶結構分析等手法而確認（參照實施例）。

【0095】 在另一態樣中，本發明的抗CTLA-4抗體係與選自由人類CTLA-4（細胞外區域，序列識別號：28）的第3個胺基酸（Met）、第33個胺基酸（Glu）、第35個胺基酸（Arg）、第53個胺基酸（Thr）、第97個胺基酸（Glu）、第99個胺基酸（Met）、第100個胺基酸（Tyr）、第101個胺基酸（Pro）、第102個胺基酸（Pro）、第103個胺基酸（Pro）、第104個胺基酸（Tyr）、第105個胺基酸（Tyr）及第106個胺基酸（Leu）所組成之群組的至少一個胺基酸結合。此等胺基酸能構成本發明的抗CTLA-4抗體的表位。在另一態樣中，本發明的抗CTLA-4

抗體係與人類CTLA-4（細胞外區域，序列識別號：28）的從第97個胺基酸（Glu）起至第106個胺基酸（Leu）的區域結合。在另一態樣中，本發明的抗CTLA-4抗體係與人類CTLA-4（細胞外區域，序列識別號：28）的從第99個胺基酸（Met）起至第106個胺基酸（Leu）的區域結合。

【0096】 在另一態樣中，本發明的抗CTLA-4抗體，關於對CTLA-4的結合，係與ABAM004（VH，序列識別號：10；VL，序列識別號：11；HVR-H1、序列識別號：100；HVR-H2、序列識別號：101；HVR-H3、序列識別號：102；HVR-L1、序列識別號：113；HVR-L2、序列識別號：114；HVR-L3、序列識別號：115）競爭。在另一態樣中，本發明的抗CTLA-4抗體係結合至與ABAM004相同的表位。抗CTLA-4抗體過量存在之情形，可使ABAM004對CTLA-4的結合減低例如10%以上、15%以上、20%以上、25%以上、30%以上、35%以上、40%以上、45%以上、50%以上、55%以上、60%以上、65%以上、70%以上、75%以上、80%以上、85%以上、90%以上或95%以上。本說明書提供例示的競爭分析。

【0097】 在另一態樣中，本發明的抗CTLA-4抗體會對於CTLA-4表現細胞顯示細胞毒性。在成為目標之細胞的表面會表現CTLA-4，且在該處與抗CTLA-4抗體結合之情形，會傷害該細胞。對細胞的傷害可為抗體依賴性細胞毒性（antibody-dependent cellular cytotoxicity，ADCC）、抗體依賴性細胞吞噬活性（antibody-dependent cellular phagocytosis，ADCP）等藉由與抗體結合之效應細胞所引起者，亦可為補體依賴性細胞毒性（complement-dependent cytotoxicity，CDC）等藉由與抗體結合之補體所引起者。或者，可為如免疫共軛物等般，藉由與抗體結合之細胞毒性劑（例如，放射性同位素、化學療法劑等）所引起者。此處的細胞毒性能包含誘導細胞死亡之作用、抑制細胞增殖之作用、對細胞功能造成障礙之作用等。抗CTLA-4抗體存在充分量之情形，可對例如10%以上、15%以上、20%以上、25%以上、30%以上、35%以上、40%以上、45%以上、50%

以上、55%以上、60%以上、65%以上、70%以上、75%以上、80%以上、85%以上、90%以上或95%以上的CTLA-4表現細胞造成傷害。此種細胞毒性的測量可與不存在抗體或者存在陰性對照抗體時的測量進行比較而進行。本說明書提供例示的細胞毒性分析。

【0098】 在另一態樣中，本發明的抗CTLA-4抗體對CTLA-4顯示中和活性。CTLA-4已知係藉由與其配體亦即CD80（B7-1）或者CD86（B7-2）進行相互作用而發揮功能。在特定的態樣中，抗CTLA-4抗體抑制CTLA-4與CD80（B7-1）或者與CD86（B7-2）的相互作用。抗CTLA-4抗體存在充分量之情形，能將CTLA-4與CD80（B7-1）或者與CD86（B7-2）的相互作用抑制例如10%以上、15%以上、20%以上、25%以上、30%以上、35%以上、40%以上、45%以上、50%以上、55%以上、60%以上、65%以上、70%以上、75%以上、80%以上、85%以上、90%以上或95%以上。此種抑制活性的測量係與不存在抗體或者存在陰性對照抗體時的測量進行比較而進行。本說明書提供中和活性的測量的具體方法。

【0099】 在另一態樣中，本發明的抗CTLA-4抗體係與源自多個動物種類之CTLA-4結合。作為例示的動物種類，可列舉哺乳動物，例如人類、猴、小鼠、大鼠、倉鼠、天竺鼠、兔、豬、牛、山羊、馬、羊、駱駝、狗、貓等。在特定的態樣中，抗CTLA-4抗體係與源自人類及非人類（例如，猴、小鼠、大鼠等）的CTLA-4結合。人類CTLA-4的胺基酸序列表示為序列識別號：214，猴CTLA-4的胺基酸序列表示為序列識別號：247，小鼠CTLA-4的胺基酸序列表示為序列識別號：248。源自其他動物種類之CTLA-4的胺基酸序列亦可藉由本發明所屬技術領域中具有通常知識者所習知的方法而適當決定。

【0100】 在特定的態樣中，作為本發明中之含腺苷的化合物，可列舉例如，腺苷（ADO）、三磷酸腺苷（ATP）、二磷酸腺苷（ADP）、單磷酸腺苷（AMP）、環狀單磷酸腺苷（cAMP）、去氧腺苷（dADO）、去氧三磷酸腺苷（dATP）、

去氧二磷酸腺苷（dADP）、去氧單磷酸腺苷（dAMP）、γ硫代三磷酸腺苷（ATPγS）等。

【0101】 在一態樣中，本發明提供抗體，所述抗體包含選自（a）包含序列識別號：223的胺基酸序列之HVR-H1、（b）包含序列識別號：224的胺基酸序列之HVR-H2、及（c）包含序列識別號：225的胺基酸序列之HVR-H3之至少1個、至少2個、或3個全部的VH HVR序列。在一態樣中，抗體包含（a）包含序列識別號：223的胺基酸序列之HVR-H1、（b）包含序列識別號：224的胺基酸序列之HVR-H2以及（c）包含序列識別號：225的胺基酸序列之HVR-H3。

【0102】 在另一態樣中，本發明提供抗體，所述抗體包含選自（a）包含序列識別號：226的胺基酸序列之HVR-L1、（b）包含序列識別號：227的胺基酸序列之HVR-L2、及（c）包含序列識別號：228的胺基酸序列之HVR-L3之至少1個、至少2個、或3個全部的VL HVR序列。在一態樣中，抗體包含（a）包含序列識別號：226的胺基酸序列之HVR-L1、（b）包含序列識別號：227的胺基酸序列之HVR-L2以及（c）包含序列識別號：228的胺基酸序列之HVR-L3。

【0103】 在另一態樣中，本發明的抗體包含：（a）VH區，其包含選自（i）包含序列識別號：223的胺基酸序列之HVR-H1、（ii）包含序列識別號：224的胺基酸序列之HVR-H2、及（iii）包含序列識別號：225的胺基酸序列之HVR-H3之至少1個、至少2個、或3個全部的VH HVR序列；以及（b）VL區，其包含選自（i）包含序列識別號：226的胺基酸序列之HVR-L1、（ii）包含序列識別號：227的胺基酸序列之HVR-L2、及（iii）包含序列識別號：228的胺基酸序列之HVR-L3之至少1個、至少2個、或3個全部的VL HVR序列。

【0104】 在另一態樣中，本發明提供抗體，所述抗體包含（a）包含序列識別號：223的胺基酸序列之HVR-H1、（b）包含序列識別號：224的胺基酸序列之HVR-H2、（c）包含序列識別號：225的胺基酸序列之HVR-H3、（d）包含

序列識別號：226的胺基酸序列之HVR-L1、（e）包含序列識別號：227的胺基酸序列之HVR-L2、以及（f）包含序列識別號：228的胺基酸序列之HVR-L3。

【0105】 在一態樣中，本發明提供抗體，所述抗體包含選自（a）包含序列識別號：100的胺基酸序列之HVR-H1、（b）包含序列識別號：101的胺基酸序列之HVR-H2、及（c）包含序列識別號：102的胺基酸序列之HVR-H3之至少1個、至少2個、或3個全部的VH HVR序列。在一態樣中，抗體包含（a）包含序列識別號：100的胺基酸序列之HVR-H1、（b）包含序列識別號：101的胺基酸序列之HVR-H2以及（c）包含序列識別號：102的胺基酸序列之HVR-H3。

【0106】 在另一態樣中，本發明提供抗體，所述抗體包含選自（a）包含序列識別號：113的胺基酸序列之HVR-L1、（b）包含序列識別號：114的胺基酸序列之HVR-L2、及（c）包含序列識別號：115的胺基酸序列之HVR-L3之至少1個、至少2個、或3個全部的VL HVR序列。在一態樣中，抗體包含（a）包含序列識別號：113的胺基酸序列之HVR-L1、（b）包含序列識別號：114的胺基酸序列之HVR-L2、以及（c）包含序列識別號：115的胺基酸序列之HVR-L3。

【0107】 在另一態樣中，本發明的抗體包含：（a）VH區，其包含選自（i）包含序列識別號：100的胺基酸序列之HVR-H1、（ii）包含序列識別號：101的胺基酸序列之HVR-H2、及（iii）包含序列識別號：102的胺基酸序列之HVR-H3之至少1個、至少2個、或3個全部的VH HVR序列；以及（b）VL區，其包含選自（i）包含序列識別號：113的胺基酸序列之HVR-L1、（ii）包含序列識別號：114的胺基酸序列之HVR-L2、及（iii）包含序列識別號：115的胺基酸序列之HVR-L3之至少1個、至少2個、或3個全部的VL HVR序列。

【0108】 在另一態樣中，本發明提供抗體，所述抗體包含（a）包含序列識別號：100的胺基酸序列之HVR-H1、（b）包含序列識別號：101的胺基酸序列之HVR-H2、（c）包含序列識別號：102的胺基酸序列之HVR-H3、（d）包含

序列識別號：113的胺基酸序列之HVR-L1、（e）包含序列識別號：114的胺基酸序列之HVR-L2、以及（f）包含序列識別號：115的胺基酸序列之HVR-L3。

【0109】 在一態樣中，本發明提供抗體，所述抗體包含選自（a）包含序列識別號：100的胺基酸序列之HVR-H1、（b）包含序列識別號：104的胺基酸序列之HVR-H2、及（c）包含序列識別號：102的胺基酸序列之HVR-H3之至少1個、至少2個、或3個全部的VH HVR序列。在一態樣中，抗體包含（a）包含序列識別號：100的胺基酸序列之HVR-H1、（b）包含序列識別號：104的胺基酸序列之HVR-H2、以及（c）包含序列識別號：102的胺基酸序列之HVR-H3。

【0110】 在另一態樣中，本發明提供抗體，所述抗體包含選自（a）包含序列識別號：116的胺基酸序列之HVR-L1、（b）包含序列識別號：117的胺基酸序列之HVR-L2、及（c）包含序列識別號：115的胺基酸序列之HVR-L3之至少1個、至少2個、或3個全部的VL HVR序列。在一態樣中，抗體包含（a）包含序列識別號：116的胺基酸序列之HVR-L1、（b）包含序列識別號：117的胺基酸序列之HVR-L2、以及（c）包含序列識別號：115的胺基酸序列之HVR-L3。

【0111】 在另一態樣中，本發明的抗體包含：（a）VH區，其包含選自（i）包含序列識別號：100的胺基酸序列之HVR-H1、（ii）包含序列識別號：104的胺基酸序列之HVR-H2、及（iii）包含序列識別號：102的胺基酸序列之HVR-H3之至少1個、至少2個、或3個全部的VH HVR序列；以及（b）VL區，其包含選自（i）包含序列識別號：116的胺基酸序列之HVR-L1、（ii）包含序列識別號：117的胺基酸序列之HVR-L2、及（iii）包含序列識別號：115的胺基酸序列之HVR-L3之至少1個、至少2個、或3個全部的VL HVR序列。

【0112】 在另一態樣中，本發明提供抗體，所述抗體包含（a）包含序列識別號：100的胺基酸序列之HVR-H1、（b）包含序列識別號：104的胺基酸序列之HVR-H2、（c）包含序列識別號：102的胺基酸序列之HVR-H3、（d）包含

序列識別號：116的胺基酸序列之HVR-L1、（e）包含序列識別號：117的胺基酸序列之HVR-L2、以及（f）包含序列識別號：115的胺基酸序列之HVR-L3。

【0113】 在一態樣中，本發明提供抗體，所述抗體包含選自（a）包含序列識別號：105的胺基酸序列之HVR-H1、（b）包含序列識別號：106的胺基酸序列之HVR-H2、及（c）包含序列識別號：102的胺基酸序列之HVR-H3之至少1個、至少2個、或3個全部的VH HVR序列。在一態樣中，抗體包含（a）包含序列識別號：105的胺基酸序列之HVR-H1、（b）包含序列識別號：106的胺基酸序列之HVR-H2、以及（c）包含序列識別號：102的胺基酸序列之HVR-H3。

【0114】 在另一態樣中，本發明提供抗體，所述抗體包含選自（a）包含序列識別號：122的胺基酸序列之HVR-L1、（b）包含序列識別號：117的胺基酸序列之HVR-L2、及（c）包含序列識別號：133的胺基酸序列之HVR-L3之至少1個、至少2個、或3個全部的VL HVR序列。在一態樣中，抗體包含（a）包含序列識別號：122的胺基酸序列之HVR-L1、（b）包含序列識別號：117的胺基酸序列之HVR-L2、以及（c）包含序列識別號：133的胺基酸序列之HVR-L3。

【0115】 在另一態樣中，本發明的抗體包含：（a）VH區，其包含選自（i）包含序列識別號：105的胺基酸序列之HVR-H1、（ii）包含序列識別號：106的胺基酸序列之HVR-H2、及（iii）包含序列識別號：102的胺基酸序列之HVR-H3之至少1個、至少2個、或3個全部的VH HVR序列；以及（b）VL區，其包含選自（i）包含序列識別號：122的胺基酸序列之HVR-L1、（ii）包含序列識別號：117的胺基酸序列之HVR-L2、及（iii）包含序列識別號：133的胺基酸序列之HVR-L3之至少1個、至少2個、或3個全部的VL HVR序列。

【0116】 在另一態樣中，本發明提供抗體，所述抗體包含（a）包含序列識別號：105的胺基酸序列之HVR-H1、（b）包含序列識別號：106的胺基酸序列之HVR-H2、（c）包含序列識別號：102的胺基酸序列之HVR-H3、（d）包含

序列識別號：122的胺基酸序列之HVR-L1、（e）包含序列識別號：117的胺基酸序列之HVR-L2、以及（f）包含序列識別號：133的胺基酸序列之HVR-L3。

【0117】 在一態樣中，本發明提供抗體，所述抗體包含選自（a）包含序列識別號：107的胺基酸序列之HVR-H1、（b）包含序列識別號：108的胺基酸序列之HVR-H2、及（c）包含序列識別號：102的胺基酸序列之HVR-H3之至少1個、至少2個、或3個全部的VH HVR序列。在一態樣中，抗體包含（a）包含序列識別號：107的胺基酸序列之HVR-H1、（b）包含序列識別號：108的胺基酸序列之HVR-H2、以及（c）包含序列識別號：102的胺基酸序列之HVR-H3。

【0118】 在另一態樣中，本發明提供抗體，所述抗體包含選自（a）包含序列識別號：121的胺基酸序列之HVR-L1、（b）包含序列識別號：123的胺基酸序列之HVR-L2、及（c）包含序列識別號：153的胺基酸序列之HVR-L3之至少1個、至少2個、或3個全部的VL HVR序列。在一態樣中，抗體包含（a）包含序列識別號：121的胺基酸序列之HVR-L1、（b）包含序列識別號：123的胺基酸序列之HVR-L2、以及（c）包含序列識別號：153的胺基酸序列之HVR-L3。

【0119】 在另一態樣中，本發明的抗體包含：（a）VH區，其包含選自（i）包含序列識別號：107的胺基酸序列之HVR-H1、（ii）包含序列識別號：108的胺基酸序列之HVR-H2、及（iii）包含序列識別號：102的胺基酸序列之HVR-H3之至少1個、至少2個、或3個全部的VH HVR序列；以及（b）VL區，其包含選自（i）包含序列識別號：121的胺基酸序列之HVR-L1、（ii）包含序列識別號：123的胺基酸序列之HVR-L2、及（iii）包含序列識別號：153的胺基酸序列之HVR-L3之至少1個、至少2個、或3個全部的VL HVR序列。

【0120】 在另一態樣中，本發明提供抗體，所述抗體包含（a）包含序列識別號：107的胺基酸序列之HVR-H1、（b）包含序列識別號：108的胺基酸序列之HVR-H2、（c）包含序列識別號：102的胺基酸序列之HVR-H3、（d）包含

序列識別號：121的胺基酸序列之HVR-L1、（e）包含序列識別號：123的胺基酸序列之HVR-L2、以及（f）包含序列識別號：153的胺基酸序列之HVR-L3。

【0121】 在一態樣中，本發明提供抗體，所述抗體包含選自（a）包含序列識別號：107的胺基酸序列之HVR-H1、（b）包含序列識別號：110的胺基酸序列之HVR-H2、及（c）包含序列識別號：102的胺基酸序列之HVR-H3之至少1個、至少2個、或3個全部的VH HVR序列。在一態樣中，抗體包含（a）包含序列識別號：107的胺基酸序列之HVR-H1、（b）包含序列識別號：110的胺基酸序列之HVR-H2、以及（c）包含序列識別號：102的胺基酸序列之HVR-H3。

【0122】 在另一態樣中，本發明提供抗體，所述抗體包含選自（a）包含序列識別號：122的胺基酸序列之HVR-L1、（b）包含序列識別號：117的胺基酸序列之HVR-L2、及（c）包含序列識別號：133的胺基酸序列之HVR-L3之至少1個、至少2個、或3個全部的VL HVR序列。在一態樣中，抗體包含（a）包含序列識別號：122的胺基酸序列之HVR-L1、（b）包含序列識別號：117的胺基酸序列之HVR-L2、以及（c）包含序列識別號：133的胺基酸序列之HVR-L3。

【0123】 在另一態樣中，本發明的抗體包含：（a）VH區，其包含選自（i）包含序列識別號：107的胺基酸序列之HVR-H1、（ii）包含序列識別號：110的胺基酸序列之HVR-H2、及（iii）包含序列識別號：102的胺基酸序列之HVR-H3之至少1個、至少2個、或3個全部的VH HVR序列；以及（b）VL區，其包含選自（i）包含序列識別號：122的胺基酸序列之HVR-L1、（ii）包含序列識別號：117的胺基酸序列之HVR-L2、及（iii）包含序列識別號：133的胺基酸序列之HVR-L3之至少1個、至少2個、或3個全部的VL HVR序列。

【0124】 在另一態樣中，本發明提供抗體，所述抗體包含（a）包含序列識別號：107的胺基酸序列之HVR-H1、（b）包含序列識別號：110的胺基酸序列之HVR-H2、（c）包含序列識別號：102的胺基酸序列之HVR-H3、（d）包含

序列識別號：122的胺基酸序列之HVR-L1、（e）包含序列識別號：117的胺基酸序列之HVR-L2、以及（f）包含序列識別號：133的胺基酸序列之HVR-L3。

【0125】 在一態樣中，本發明提供抗體，所述抗體包含選自（a）包含序列識別號：107的胺基酸序列之HVR-H1、（b）包含序列識別號：112的胺基酸序列之HVR-H2、及（c）包含序列識別號：102的胺基酸序列之HVR-H3之至少1個、至少2個、或3個全部的VH HVR序列。在一態樣中，抗體包含（a）包含序列識別號：107的胺基酸序列之HVR-H1、（b）包含序列識別號：112的胺基酸序列之HVR-H2、以及（c）包含序列識別號：102的胺基酸序列之HVR-H3。

【0126】 在另一態樣中，本發明提供抗體，所述抗體包含選自（a）包含序列識別號：128的胺基酸序列之HVR-L1、（b）包含序列識別號：117的胺基酸序列之HVR-L2、及（c）包含序列識別號：133的胺基酸序列之HVR-L3之至少1個、至少2個、或3個全部的VL HVR序列。在一態樣中，抗體包含（a）包含序列識別號：128的胺基酸序列之HVR-L1、（b）包含序列識別號：117的胺基酸序列之HVR-L2、以及（c）包含序列識別號：133的胺基酸序列之HVR-L3。

【0127】 在另一態樣中，本發明的抗體包含：（a）VH區，其包含選自（i）包含序列識別號：107的胺基酸序列之HVR-H1、（ii）包含序列識別號：112的胺基酸序列之HVR-H2、及（iii）包含序列識別號：102的胺基酸序列之HVR-H3之至少1個、至少2個、或3個全部的VH HVR序列；以及（b）VL區，其包含選自（i）包含序列識別號：128的胺基酸序列之HVR-L1、（ii）包含序列識別號：117的胺基酸序列之HVR-L2、及（iii）包含序列識別號：133的胺基酸序列之HVR-L3之至少1個、至少2個、或3個全部的VL HVR序列。

【0128】 在另一態樣中，本發明提供抗體，所述抗體包含（a）包含序列識別號：107的胺基酸序列之HVR-H1、（b）包含序列識別號：112的胺基酸序列之HVR-H2、（c）包含序列識別號：102的胺基酸序列之HVR-H3、（d）包含

序列識別號：128的胺基酸序列之HVR-L1、（e）包含序列識別號：117的胺基酸序列之HVR-L2、以及（f）包含序列識別號：133的胺基酸序列之HVR-L3。

【0129】 在一態樣中，本發明提供抗體，所述抗體包含選自（a）包含序列識別號：107的胺基酸序列之HVR-H1、（b）包含序列識別號：111的胺基酸序列之HVR-H2、及（c）包含序列識別號：152的胺基酸序列之HVR-H3之至少1個、至少2個、或3個全部的VH HVR序列。在一態樣中，抗體包含（a）包含序列識別號：107的胺基酸序列之HVR-H1、（b）包含序列識別號：111的胺基酸序列之HVR-H2、以及（c）包含序列識別號：152的胺基酸序列之HVR-H3。

【0130】 在另一態樣中，本發明提供抗體，所述抗體包含選自（a）包含序列識別號：128的胺基酸序列之HVR-L1、（b）包含序列識別號：117的胺基酸序列之HVR-L2、及（c）包含序列識別號：133的胺基酸序列之HVR-L3之至少1個、至少2個、或3個全部的VL HVR序列。在一態樣中，抗體包含（a）包含序列識別號：128的胺基酸序列之HVR-L1、（b）包含序列識別號：117的胺基酸序列之HVR-L2、以及（c）包含序列識別號：133的胺基酸序列之HVR-L3。

【0131】 在另一態樣中，本發明的抗體包含：（a）VH區，其包含選自（i）包含序列識別號：107的胺基酸序列之HVR-H1、（ii）包含序列識別號：111的胺基酸序列之HVR-H2、及（iii）包含序列識別號：152的胺基酸序列之HVR-H3之至少1個、至少2個、或3個全部的VH HVR序列；以及（b）VL區，其包含選自（i）包含序列識別號：128的胺基酸序列之HVR-L1、（ii）包含序列識別號：117的胺基酸序列之HVR-L2、及（iii）包含序列識別號：133的胺基酸序列之HVR-L3之至少1個、至少2個、或3個全部的VL HVR序列。

【0132】 在另一態樣中，本發明提供抗體，所述抗體包含（a）包含序列識別號：107的胺基酸序列之HVR-H1、（b）包含序列識別號：111的胺基酸序列之HVR-H2、（c）包含序列識別號：152的胺基酸序列之HVR-H3、（d）包含

序列識別號：128的胺基酸序列之HVR-L1、（e）包含序列識別號：117的胺基酸序列之HVR-L2、以及（f）包含序列識別號：133的胺基酸序列之HVR-L3。

【0133】 在一態樣中，本發明提供抗體，所述抗體包含選自（a）包含序列識別號：107的胺基酸序列之HVR-H1、（b）包含序列識別號：112的胺基酸序列之HVR-H2、及（c）包含序列識別號：102的胺基酸序列之HVR-H3之至少1個、至少2個、或3個全部的VH HVR序列。在一態樣中，抗體包含（a）包含序列識別號：107的胺基酸序列之HVR-H1、（b）包含序列識別號：112的胺基酸序列之HVR-H2、以及（c）包含序列識別號：102的胺基酸序列之HVR-H3。

【0134】 在另一態樣中，本發明提供抗體，所述抗體包含選自（a）包含序列識別號：129的胺基酸序列之HVR-L1、（b）包含序列識別號：117的胺基酸序列之HVR-L2、及（c）包含序列識別號：133的胺基酸序列之HVR-L3之至少1個、至少2個、或3個全部的VL HVR序列。在一態樣中，抗體包含（a）包含序列識別號：129的胺基酸序列之HVR-L1、（b）包含序列識別號：117的胺基酸序列之HVR-L2、以及（c）包含序列識別號：133的胺基酸序列之HVR-L3。

【0135】 在另一態樣中，本發明的抗體包含：（a）VH區，其包含選自（i）包含序列識別號：107的胺基酸序列之HVR-H1、（ii）包含序列識別號：112的胺基酸序列之HVR-H2、及（iii）包含序列識別號：102的胺基酸序列之HVR-H3之至少1個、至少2個、或3個全部的VH HVR序列；以及（b）VL區，其包含選自（i）包含序列識別號：129的胺基酸序列之HVR-L1、（ii）包含序列識別號：117的胺基酸序列之HVR-L2、及（iii）包含序列識別號：133的胺基酸序列之HVR-L3之至少1個、至少2個、或3個全部的VL HVR序列。

【0136】 在另一態樣中，本發明提供抗體，所述抗體包含（a）包含序列識別號：107的胺基酸序列之HVR-H1、（b）包含序列識別號：112的胺基酸序列之HVR-H2、 （c）包含序列識別號：102的胺基酸序列之HVR-H3、（d）包

含序列識別號：129的胺基酸序列之HVR-L1、（e）包含序列識別號：117的胺基酸序列之HVR-L2、以及（f）包含序列識別號：133的胺基酸序列之HVR-L3。

【0137】 在一態樣中，本發明提供抗體，所述抗體包含選自（a）包含序列識別號：107的胺基酸序列之HVR-H1、（b）包含序列識別號：111的胺基酸序列之HVR-H2、及（c）包含序列識別號：152的胺基酸序列之HVR-H3之至少1個、至少2個、或3個全部的VH HVR序列。在一態樣中，抗體包含（a）包含序列識別號：107的胺基酸序列之HVR-H1、（b）包含序列識別號：111的胺基酸序列之HVR-H2、以及（c）包含序列識別號：152的胺基酸序列之HVR-H3。

【0138】 在另一態樣中，本發明提供抗體，所述抗體包含選自（a）包含序列識別號：129的胺基酸序列之HVR-L1、（b）包含序列識別號：117的胺基酸序列之HVR-L2、及（c）包含序列識別號：133的胺基酸序列之HVR-L3之至少1個、至少2個、或3個全部的VL HVR序列。在一態樣中，抗體包含（a）包含序列識別號：129的胺基酸序列之HVR-L1、（b）包含序列識別號：117的胺基酸序列之HVR-L2、以及（c）包含序列識別號：133的胺基酸序列之HVR-L3。

【0139】 在另一態樣中，本發明的抗體包含：（a）VH區，其包含選自（i）包含序列識別號：107的胺基酸序列之HVR-H1、（ii）包含序列識別號：111的胺基酸序列之HVR-H2、及（iii）包含序列識別號：152的胺基酸序列之HVR-H3之至少1個、至少2個、或3個全部的VH HVR序列；以及（b）VL區，其包含選自（i）包含序列識別號：129的胺基酸序列之HVR-L1、（ii）包含序列識別號：117的胺基酸序列之HVR-L2、及（iii）包含序列識別號：133的胺基酸序列之HVR-L3之至少1個、至少2個、或3個全部的VL HVR序列。

【0140】 在另一態樣中，本發明提供抗體，所述抗體包含（a）包含序列識別號：107的胺基酸序列之HVR-H1、（b）包含序列識別號：111的胺基酸序列之HVR-H2、（c）包含序列識別號：152的胺基酸序列之HVR-H3、（d）包含

序列識別號：129的胺基酸序列之HVR-L1、（e）包含序列識別號：117的胺基酸序列之HVR-L2、以及（f）包含序列識別號：133的胺基酸序列之HVR-L3。

【0141】 在一態樣中，本發明提供抗體，所述抗體包含選自（a）包含序列識別號：107的胺基酸序列之HVR-H1、（b）包含序列識別號：109的胺基酸序列之HVR-H2、及（c）包含序列識別號：102的胺基酸序列之HVR-H3之至少1個、至少2個、或3個全部的VH HVR序列。在一態樣中，抗體包含（a）包含序列識別號：107的胺基酸序列之HVR-H1、（b）包含序列識別號：109的胺基酸序列之HVR-H2、以及（c）包含序列識別號：102的胺基酸序列之HVR-H3。

【0142】 在另一態樣中，本發明提供抗體，所述抗體包含選自（a）包含序列識別號：130的胺基酸序列之HVR-L1、（b）包含序列識別號：117的胺基酸序列之HVR-L2、及（c）包含序列識別號：133的胺基酸序列之HVR-L3之至少1個、至少2個、或3個全部的VL HVR序列。在一態樣中，抗體包含（a）包含序列識別號：130的胺基酸序列之HVR-L1、（b）包含序列識別號：117的胺基酸序列之HVR-L2、以及（c）包含序列識別號：133的胺基酸序列之HVR-L3。

【0143】 在另一態樣中，本發明的抗體包含：（a）VH區，其包含選自（i）包含序列識別號：107的胺基酸序列之HVR-H1、（ii）包含序列識別號：109的胺基酸序列之HVR-H2、及（iii）包含序列識別號：102的胺基酸序列之HVR-H3之至少1個、至少2個、或3個全部的VH HVR序列；以及（b）VL區，其包含選自（i）包含序列識別號：130的胺基酸序列之HVR-L1、（ii）包含序列識別號：117的胺基酸序列之HVR-L2、及（iii）包含序列識別號：133的胺基酸序列之HVR-L3之至少1個、至少2個、或3個全部的VL HVR序列。

【0144】 在另一態樣中，本發明提供抗體，所述抗體包含（a）包含序列識別號：107的胺基酸序列之HVR-H1、（b）包含序列識別號：109的胺基酸序列之HVR-H2、（c）包含序列識別號：102的胺基酸序列之HVR-H3、（d）包含

序列識別號：130的胺基酸序列之HVR-L1、（e）包含序列識別號：117的胺基酸序列之HVR-L2、以及（f）包含序列識別號：133的胺基酸序列之HVR-L3。

【0145】 在特定的態樣中，在以下的HVR位置處，上述的抗CTLA-4抗體的任意的1個或多個胺基酸被取代：

-HVR-H1（序列識別號：223）中之：位置2

-HVR-H2（序列識別號：224）中之：位置4、5、7、13及16

-HVR-H3（序列識別號：225）中之：位置3

-HVR-L1（序列識別號：226）中之：位置1、3、6、11、12及14

-HVR-L2（序列識別號：227）中之：位置1、3、4及7

-HVR-L3（序列識別號：228）中之：位置1及10

【0146】 在特定的態樣中，本說明書所提供之取代為保留性取代。在特定的態樣中，以下的任1個或多個取代可利用任意的組合而進行：

在-HVR-H1（序列識別號：100）中：H2A、R或K

在-HVR-H2（序列識別號：101）中：S4T、R5Q、G7H、D13E或R、K16R

在-HVR-H3（序列識別號：102）中：K3A

在-HVR-L1（序列識別號：113）中：T1D、Q或E、T3P、D6G、N11T、Y12W、S14H

在-HVR-L2（序列識別號：114）中：E1F或Y、S3I、K4S、S7E或K

在-HVR-L3（序列識別號：115）中：S1Q、M10T

【0147】 上述的取代的可能的所有組合，係與HVR-H1、HVR-H2、HVR-H3、HVR-L1、HVR-L2、及HVR-L3相關且分別被包含在序列識別號：223、224、225、226、227及228的共通序列中。

【0148】 在上述的態樣的任意者中，抗CTLA-4抗體被人源化。在一態樣中，抗CTLA-4抗體包含上述的態樣的任意者中之HVR，且更包含人類接受者框

架（例如，人類免疫球蛋白框架或人類共有框架）。在另一態樣中，抗CTLA-4抗體包含上述的態樣的任意者中之HVR，且更包含含有FR序列之VH或VL。在再一態樣中，抗CTLA-4抗體包含以下的重鏈及／或輕鏈可變區FR序列：關於重鏈可變區，FR1包含序列識別號：229～232中之任一個胺基酸序列，FR2包含序列識別號：233的胺基酸序列，FR3包含序列識別號：234的胺基酸序列，FR4包含序列識別號：235的胺基酸序列。關於輕鏈可變區，FR1包含序列識別號：236～238中之任一個胺基酸序列，FR2包含序列識別號：240～241中之任一個胺基酸序列，FR3包含序列識別號：242～244中之任一個胺基酸序列，FR4包含序列識別號：245～246中之任一個胺基酸序列。

【0149】 在另一態樣中，抗CTLA-4抗體包含對於序列識別號：10的胺基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%的序列一致性之重鏈可變區（VH）序列。在特定的態樣中，具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的一致性之VH序列，相對於參照序列，包含取代（例如，保留性取代）、插入或缺失，但包含該序列之抗CTLA-4抗體保持與CTLA-4結合之能力。在特定的態樣中，總計1個至10個、11個、12個、13個、14個或15個胺基酸係在序列識別號：10中被取代、插入及／或缺失。在特定的態樣中，取代、插入或缺失係發生在HVR的外側的區域（亦即，FR之中）。任意地，抗CTLA-4抗體包含序列識別號：10中之VH序列，且亦包含該序列的轉譯後修飾者。在一特定的態樣中，VH包含選自（a）包含序列識別號：100的胺基酸序列之HVR-H1、（b）包含序列識別號：101的胺基酸序列之HVR-H2、及（c）包含序列識別號：102的胺基酸序列之HVR-H3之1個、2個或3個HVR。轉譯後修飾包含由重鏈或輕鏈N端的麩醯胺酸或由麩胺酸的焦麩胺酸化所致之修飾成焦麩胺酸，但不受限於此。

【0150】 在另一態樣中，提供抗CTLA-4抗體，其包含對於序列識別號：

11的胺基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%的序列一致性之輕鏈可變區（VL）。在特定的態樣中，具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的一致性之VL序列，相對於參照序列，包含取代（例如，保留性取代）、插入或缺失，但包含該序列之抗CTLA-4抗體保持與CTLA-4結合之能力。在特定的態樣中，總計1個至10個、11個、12個、13個、14個或15個胺基酸係在序列識別號：11中被取代、插入及／或缺失。在特定的態樣中，取代、插入或缺失係發生在HVR的外側的區域（亦即，FR之中）。任意地，抗CTLA-4抗體包含序列識別號：11中之VL序列，亦包含該序列的轉譯後修飾者。在一特定的態樣中，VL包含選自（a）包含序列識別號：113的胺基酸序列之HVR-L1、（b）包含序列識別號：114的胺基酸序列之HVR-L2、及（c）包含序列識別號：115的胺基酸序列之HVR-L3之1個、2個或3個HVR。轉譯後修飾包含由重鏈或輕鏈N端的麩醯胺酸或由麩胺酸的焦麩胺酸化所致之修飾成焦麩胺酸，但不受限於此。

【0151】 在另一態樣中，提供抗CTLA-4抗體，其包含對於序列識別號：149的胺基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%的序列一致性之輕鏈可變區（VL）。在特定的態樣中，具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的一致性之VL序列，相對於參照序列，包含取代（例如，保留性取代）、插入或缺失，但包含該序列之抗CTLA-4抗體保持與CTLA-4結合之能力。在特定的態樣中，總計1個至10個、11個、12個、13個、14個或15個胺基酸係在序列識別號：149中被取代、插入及／或缺失。在特定的態樣中，取代、插入或缺失係發生在HVR的外側的區域（亦即，FR之中）。任意地，抗CTLA-4抗體包含序列識別號：149中之VL序列，亦包含該序列的轉譯後修飾者。在一特定的態樣中，VL包含選自（a）包含序列識別號：130的胺基酸序列之HVR-L1、（b）包含序列識別號：

117的胺基酸序列之HVR-L2、及（c）包含序列識別號：133的胺基酸序列之HVR-L3之1個、2個或3個HVR。轉譯後修飾包含由重鏈或輕鏈N端的麩醯胺酸或由麩胺酸的焦麩胺酸化所致之修飾成焦麩胺酸，但不受限於此。

【0152】 在另一態樣中，提供抗CTLA-4抗體，其包含上述的態樣的任意者中之VH、及上述的態樣的任意者中之VL。在一態樣中，抗體分別包含序列識別號：10及序列識別號：11中的VH及VL序列，且亦包含該序列的轉譯後修飾者。在一態樣中，抗體分別包含序列識別號：98及序列識別號：99中的VH及VL序列，亦包含該序列的轉譯後修飾者。在一態樣中，抗體分別包含序列識別號：83及序列識別號：88中的VH及VL序列，亦包含該序列的轉譯後修飾者。在一態樣中，抗體分別包含序列識別號：83及序列識別號：89中的VH及VL序列，亦包含該序列的轉譯後修飾者。在一態樣中，抗體分別包含序列識別號：83及序列識別號：90中的VH及VL序列，亦包含該序列的轉譯後修飾者。在一態樣中，抗體分別包含序列識別號：83及序列識別號：91中的VH及VL序列，亦包含該序列的轉譯後修飾者。在一態樣中，抗體分別包含序列識別號：83及序列識別號：92中的VH及VL序列，亦包含該序列的轉譯後修飾者。在一態樣中，抗體分別包含序列識別號：83及序列識別號：93中的VH及VL序列，亦包含該序列的轉譯後修飾者。在一態樣中，抗體分別包含序列識別號：83及序列識別號：94中的VH及VL序列，亦包含該序列的轉譯後修飾者。在一態樣中，抗體分別包含序列識別號：83及序列識別號：97中的VH及VL序列，亦包含該序列的轉譯後修飾者。在一態樣中，抗體分別包含序列識別號：83及序列識別號：95中的VH及VL序列，亦包含該序列的轉譯後修飾者。在一態樣中，抗體分別包含序列識別號：84及序列識別號：97中的VH及VL序列，亦包含該序列的轉譯後修飾者。在一態樣中，抗體分別包含序列識別號：85及序列識別號：97中的VH及VL序列，亦包含該序列的轉譯後修飾者。在一態樣中，抗體分別包含序列識別號：86及序列識別號：97中的VH

及VL序列，亦包含該序列的轉譯後修飾者。在一態樣中，抗體分別包含序列識別號：86及序列識別號：134中的VH及VL序列，亦包含該序列的轉譯後修飾者。在一態樣中，抗體分別包含序列識別號：136及序列識別號：97中的VH及VL序列，亦包含該序列的轉譯後修飾者。在一態樣中，抗體分別包含序列識別號：135及序列識別號：97中的VH及VL序列，亦包含該序列的轉譯後修飾者。在一態樣中，抗體分別包含序列識別號：136及序列識別號：95中的VH及VL序列，亦包含該序列的轉譯後修飾者。在一態樣中，抗體分別包含序列識別號：137及序列識別號：97中的VH及VL序列，亦包含該序列的轉譯後修飾者。在一態樣中，抗體分別包含序列識別號：138及序列識別號：97中的VH及VL序列，亦包含該序列的轉譯後修飾者。在一態樣中，抗體分別包含序列識別號：138及序列識別號：144中的VH及VL序列，亦包含該序列的轉譯後修飾者。在一態樣中，抗體分別包含序列識別號：138及序列識別號：145中的VH及VL序列，亦包含該序列的轉譯後修飾者。在一態樣中，抗體分別包含序列識別號：138及序列識別號：146中的VH及VL序列，亦包含該序列的轉譯後修飾者。在一態樣中，抗體分別包含序列識別號：139及序列識別號：146中的VH及VL序列，亦包含該序列的轉譯後修飾者。在一態樣中，抗體分別包含序列識別號：140及序列識別號：146中的VH及VL序列，亦包含該序列的轉譯後修飾者。在一態樣中，抗體分別包含序列識別號：141及序列識別號：146中的VH及VL序列，亦包含該序列的轉譯後修飾者。在一態樣中，抗體分別包含序列識別號：140及序列識別號：147中的VH及VL序列，亦包含該序列的轉譯後修飾者。在一態樣中，抗體分別包含序列識別號：141及序列識別號：147中的VH及VL序列，亦包含該序列的轉譯後修飾者。在一態樣中，抗體分別包含序列識別號：140及序列識別號：148中的VH及VL序列，亦包含該序列的轉譯後修飾者。在一態樣中，抗體分別包含序列識別號：141及序列識別號：148中的VH及VL序列，亦包含該序列的轉譯後修飾者。

在一態樣中，抗體分別包含序列識別號：136及序列識別號：149中的VH及VL序列，亦包含該序列的轉譯後修飾者。在再一態樣中，提供異質的抗CTLA-4抗體，其包含選自包含上述的VH及VL序列之可變區中之至少2個不同的可變區。在一態樣中，抗體分別包含序列識別號：140及序列識別號：146中的VH及VL序列、以及序列識別號：141及序列識別號：146中的VH及VL序列，亦包含該序列的轉譯後修飾者。在一態樣中，抗體分別包含序列識別號：140及序列識別號：147中的VH及VL序列、以及序列識別號：141及序列識別號：147中的VH及VL序列，亦包含該序列的轉譯後修飾者。轉譯後修飾包含由重鏈或輕鏈N端的麩醯胺酸或由麩胺酸的焦麩胺酸化所致之修飾成焦麩胺酸，但不受限於此。

【0153】 本說明書所提供之抗CTLA-4抗體的重鏈或輕鏈N端的胺基酸為麩醯胺酸之情形，該胺基酸可被取代成麩胺酸。本說明書所提供之抗CTLA-4抗體的重鏈或輕鏈N端的胺基酸為麩胺酸之情形，該胺基酸可被取代成麩醯胺酸。

【0154】 在再一態樣中，本發明提供抗體，其結合至與本說明書所提供之抗CTLA-4抗體相同的表位。例如，在特定的態樣中，提供抗體，其結合至與表17、表22、表27及表32所記載之抗體相同的表位。在特定的態樣中，提供抗體，其與包含選自由序列識別號：28的第3個胺基酸（Met）、第33個胺基酸（Glu）、第35個胺基酸（Arg）、第53個胺基酸（Thr）、第97個胺基酸（Glu）、第99個胺基酸（Met）、第100個胺基酸（Tyr）、第101個胺基酸（Pro）、第102個胺基酸（Pro）、第103個胺基酸（Pro）、第104個胺基酸（Tyr）、第105個胺基酸（Tyr）及第106個胺基酸（Leu）所組成之群組之至少一個胺基酸之CTLA-4的片段中的表位結合。在特定的態樣中，提供抗體，其與由序列識別號：28的第97個胺基酸（Glu）至第106個胺基酸（Leu）所構成之CTLA-4的片段中的表位結合。在特定的態樣中，提供抗體，其與由序列識別號：28的第99個胺基酸（Met）至第106個胺基酸（Leu）所構成之CTLA-4的片段中的表位結合。

【0155】 本發明的在再一態樣中，由上述的態樣的任意者所致之抗CTLA-4抗體係包含嵌合、人源化或人類抗體之單株抗體。在一態樣中，抗CTLA-4抗體例如為Fv、Fab、Fab'、scFv、雙功能抗體或F（ab'）$_2$片段等抗體片段。在另一態樣中，抗體例如為完整IgG1抗體、完整IgG4抗體、本說明書所定義之其他抗體種類或同型等全長抗體。

【0156】 在再一態樣中，本發明的抗CTLA-4抗體包含Fc區。在再一態樣中，本發明的抗CTLA-4抗體包含恆定區。恆定區可為重鏈恆定區（包含Fc區）、輕鏈恆定區或此兩者。在一些態樣中，Fc區為天然型序列的Fc區。作為源自天然型抗體之例示的重鏈恆定區，可列舉例如人類IgG1（序列識別號：249）、人類IgG2（序列識別號：250）、人類IgG3（序列識別號：251）、人類IgG4（序列識別號：252）等的重鏈恆定區。又，作為其他例示的重鏈恆定區，可列舉序列識別號：82、序列識別號：158、序列識別號：334等的重鏈恆定區。作為源自天然型抗體之例示的輕鏈恆定區，可列舉例如人類κ鏈（序列識別號：33、序列識別號：63、序列識別號：159）、人類λ鏈（序列識別號：53、序列識別號：87）等的輕鏈恆定區。

【0157】 在另一態樣中，Fc區為在天然型序列的Fc區中加上胺基酸改變所製作之突變Fc區。在特定的態樣中，相較於天然型序列的Fc區，突變Fc區對於選自由FcγRIa、FcγRIIa、FcγRIIb、FcγRIIIa所組成之群組之至少一個Fcγ受體之結合活性增強。在再一態樣中，相較於天然型序列的Fc區，突變Fc區對於FcγRIIa及FcγRIIIa之結合活性增強。作為包含此種突變Fc區之重鏈恆定區的例子，可列舉例如表39～表43所記載之重鏈恆定區、序列識別號：31、32、41～46、65、66、81、207、239、253～271、276、277、278、308、309、311～333、343～348、350、351所記載之重鏈恆定區等。

【0158】 天然型序列的Fc區通常被由兩條相同的多肽鏈所構成之同型二

聚體所構成。在特定的態樣中，突變Fc區亦可為由相同序列的多肽鏈所構成之同型二聚體，亦可為由序列互異的多肽鏈所構成之異型二聚體。同樣地，包含Fc區之重鏈恆定區亦可為由相同序列的多肽鏈所構成之同型二聚體，亦可為由序列互異的多肽鏈所構成之異型二聚體。作為異質的重鏈恆定區的例子，可列舉例如包含序列識別號：31的多肽鏈及序列識別號：32的多肽鏈之重鏈恆定區、包含序列識別號：43的多肽鏈及序列識別號：44的多肽鏈之重鏈恆定區、包含序列識別號：45的多肽鏈及序列識別號：46的多肽鏈之重鏈恆定區、包含序列識別號：254的多肽鏈及序列識別號：256的多肽鏈之重鏈恆定區、包含序列識別號：257的多肽鏈及序列識別號：258的多肽鏈之重鏈恆定區、包含序列識別號：259的多肽鏈及序列識別號：260的多肽鏈之重鏈恆定區、包含序列識別號：261的多肽鏈及序列識別號：263的多肽鏈之重鏈恆定區、包含序列識別號：262的多肽鏈及序列識別號：264的多肽鏈之重鏈恆定區、包含序列識別號：265的多肽鏈及序列識別號：267的多肽鏈之重鏈恆定區、包含序列識別號：266的多肽鏈及序列識別號：268的多肽鏈之重鏈恆定區、包含序列識別號：269的多肽鏈及序列識別號：270的多肽鏈之重鏈恆定區、包含序列識別號：271的多肽鏈及序列識別號：81的多肽鏈之重鏈恆定區、包含序列識別號：65的多肽鏈及序列識別號：66的多肽鏈之重鏈恆定區、包含序列識別號：239的多肽鏈及序列識別號：207的多肽鏈之重鏈恆定區、包含序列識別號：259的多肽鏈及序列識別號：276的多肽鏈之重鏈恆定區、包含序列識別號：65的多肽鏈及序列識別號：278的多肽鏈之重鏈恆定區、包含序列識別號：308的多肽鏈及序列識別號：309的多肽鏈之重鏈恆定區、包含序列識別號：311的多肽鏈及序列識別號：312的多肽鏈之重鏈恆定區、包含序列識別號：313的多肽鏈及序列識別號：314的多肽鏈之重鏈恆定區、包含序列識別號：315的多肽鏈及序列識別號：316的多肽鏈之重鏈恆定區、包含序列識別號：317的多肽鏈及序列識別號：318的多肽鏈

之重鏈恆定區、包含序列識別號：319的多肽鏈及序列識別號：320的多肽鏈之重鏈恆定區、包含序列識別號：321的多肽鏈及序列識別號：322的多肽鏈之重鏈恆定區、包含序列識別號：323的多肽鏈及序列識別號：324的多肽鏈之重鏈恆定區、包含序列識別號：325的多肽鏈及序列識別號：326的多肽鏈之重鏈恆定區、包含序列識別號：327的多肽鏈及序列識別號：328的多肽鏈之重鏈恆定區、包含序列識別號：330的多肽鏈及序列識別號：331的多肽鏈之重鏈恆定區、包含序列識別號：332的多肽鏈及序列識別號：333的多肽鏈之重鏈恆定區、包含序列識別號：343的多肽鏈及序列識別號：344的多肽鏈之重鏈恆定區、包含序列識別號：345的多肽鏈及序列識別號：347的多肽鏈之重鏈恆定區、包含序列識別號：346的多肽鏈及序列識別號：348的多肽鏈之重鏈恆定區、包含序列識別號：350的多肽鏈及序列識別號：351的多肽鏈之重鏈恆定區等。

【0159】 在再一態樣中，由上述的態樣的任意者所致之抗CTLA-4抗體可為單獨或組合，且可併入以下的項目1～7所記載之任意的特徵。

【0160】 1.抗體的結合活性

在特定的態樣中，本說明書所提供之抗體的結合活性為≦10 μM、≦1 μM、≦100 nM、≦10 nM、≦1 nM、≦0.1 nM、≦0.01 nM或≦0.001 nM（例如，10^{-8} M以下，例如10^{-8} M～10^{-13} M，例如10^{-9} M～10^{-13} M）的解離常數（KD）。

【0161】 在一態樣中，抗體的結合活性係藉由放射性標記抗原結合測量法（radiolabeled antigen binding assay，RIA）而測量。在一態樣中，RIA係使用目標抗體的Fab版本及其抗原而實施。例如，Fab對於抗原之溶液中結合親和性係在非標記抗原的漸增量系列的存在下藉由最小濃度的（^{125}I）標記抗原而使Fab平衡化，接著藉由已披覆（coating）抗Fab抗體的盤捕捉已結合的抗原，藉此而測量（例如，參照Chen et al., J. Mol. Biol. 293：865-881（1999））。為了構築測量條件，將MICROTITER（註冊商標）多孔盤（Thermo Scientific）在50 mM碳

酸鈉（pH 9.6）中以5 μg/ml的捕捉用抗Fab抗體（Cappel Labs）披覆一晚，之後在室溫（約23℃）以2～5小時、PBS中2%（w/v）牛血清白蛋白進行阻斷（blocking）。在非吸附盤（Nunc #269620）中，將100 pM或26 pM的[^{125}I]-抗原（例如，如與Presta et al., Cancer Res. 57：4593-4599（1997）中之抗VEGF抗體、Fab-12的評價相同般）與目標Fab的階段稀釋物進行混合。接下來，將目標Fab培養一晚，但此培養為了確實地達成平衡，能持續更長時間（例如，約65小時）。之後，為了在室溫的培養（例如，1小時），而將混合物移至捕捉盤。接下來，去除溶液，將盤以在PBS中0.1%的聚山梨醇酯20（TWEEN-20（註冊商標））清洗8次。將盤乾燥後，添加150 μl/孔的閃爍體（scintillant）（MICROSCINT-20（商標），Packard），在TOPCOUNT（商標）加馬計數器（Packard）中，將盤計數10分鐘。為了在競爭結合分析中使用，而選擇造成最大結合的20%以下之各Fab的濃度。

【0162】 在一態樣中，抗體的結合活性能使用配體捕捉法，其將表面電漿共振分析法作為測量原理，例如BIACORE（商標登錄）T200或BIACORE（商標登錄）4000（GE Healthcare, Uppsala, Sweden）。設備操作能使用BIACORE（商標登錄）控制軟體。在一態樣中，根據供應商的指示，使用胺偶合套組（GE Healthcare, Uppsala, Sweden），在已披覆羧甲基糊精之感測晶片（GE Healthcare, Uppsala, Sweden）上將配體捕捉用分子，例如抗標籤抗體、抗IgG抗體、蛋白質A等固相化。配體捕捉分子係使用適當的pH的10 mM乙酸鈉溶液進行稀釋，並以適當的流速及注入時間被注入。結合活性測量係使用含有0.05%聚山梨醇酯20（其他名稱為Tween（商標登錄）-20）的緩衝液作為測量用緩衝液，流速為10-30 μL/分鐘，測量溫度較佳為在25℃或37℃進行測量。使配體捕捉用分子將抗體作為配體而進行捕捉並實施測量之情形，在注入抗體使其捕捉目標量後，注入使用測量用緩衝液所製備之抗原或Fc受體的階段稀釋物（分析物）。使配體捕捉

用分子將抗原或Fc受體作為配體進行捕捉並實施測量之情形，在注入抗原或Fc受體使其捕捉目的量後，注入使用測量用緩衝液所製備之抗體的階段稀釋物（分析物）。

【0163】 在一態樣中，測量結果係使用BIACORE（註冊商標）Evaluation Software進行分析。動力學參數（kinetics parameter）的計算係藉由使用1:1 Binding的模式，藉由將結合及解離的傳感圖同時進行擬合（fitting）而實施，能計算結合速度（kon或者ka）、解離速度（koff或者kd）、平衡解離常數（KD）。在結合活性弱，尤其在解離快難以計算動力學參數之情形，可使用穩定狀態模式（Steady state model）而計算平衡解離常數（KD）。作為結合活性的其他參數，亦可將特定的濃度的分析物的結合量（RU）除以配體的捕捉量（RU）而算出「每單位配體量的分析物結合量」。

【0164】 2.抗體片段

在特定的態樣中，本說明書所提供之抗體為抗體片段。抗體片段雖不受限於此等但包含Fab、Fab'、Fab'-SH、$F(ab')_2$、Fv及scFv片段以及後述之其他片段。作為針對特定的抗體片段的概要內容，係參照Hudson et al. Nat. Med. 9：129-134（2003）。作為scFv片段的概要內容，例如參照Pluckthun, in The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenburg and Moore eds.,（Springer-Verlag, New York）, pp. 269-315（1994）、WO93/16185以及美國專利第5,571,894號及第5,587,458號。作為針對包含補救（salvage）受體結合表位殘基且在活體內（in vivo）之半衰期變長之Fab及$F(ab')_2$片段的論述，係參照美國專利第5,869,046號。

【0165】 雙功能抗體可為二價或雙特異性之伴隨2個抗原結合部位之抗體片段。例如參照EP404,097號、WO1993/01161、Hudson et al., Nat. Med. 9：129-134（2003）、Hollinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90：6444-6448（1993）。

三功能抗體（triabody）、四功能抗體（tetrabody）等亦被記載於Hudson et al., Nat. Med. 9：129-134（2003）。

【0166】 單域抗體係包含抗體的重鏈可變區的全部或者一部分、或輕鏈可變區的全部或者一部分之抗體片段。在特定的態樣中，單域抗體為人類單域抗體（Domantis, Inc., Waltham, MA，例如參照美國專利第6,248,516號B1）。

【0167】 抗體片段雖不受限於此等，但可藉由各種手法製作，包含本說明書所記載之完整抗體的蛋白質分解的消化、由重組宿主細胞（例如，大腸桿菌（E. coli）或噬菌體）產生。

【0168】 3.嵌合及人源化抗體

在特定的態樣中，本說明書所提供之抗體為嵌合抗體。特定的嵌合抗體例如被記載於美國專利第4,816,567號；及Morrison et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81：6851-6855（1984）。在一例中，嵌合抗體包含非人類可變區（例如，源自小鼠、大鼠、倉鼠、兔或猴等非人類靈長類之可變區）及人類恆定區。在再一例中，嵌合抗體係從親代抗體變更種類或子類而成之「類型轉換（class switch）」抗體。嵌合抗體亦包含其抗原結合片段。

【0169】 在特定的態樣中，嵌合抗體為人源化抗體。典型而言，非人類抗體係為了維持著親代非人類抗體的特異性及親和性並減少對於人類的免疫原性，而被人源化。通常，人源化抗體包含1個或多個可變區，該可變區中，HVR（例如CDR（或其部分））源自非人類抗體，FR（或其部分）源自人類抗體序列。人源化抗體任意地包含人類恆定區的至少一部分。在一些態樣中，人源化抗體中的一些FR殘基係例如為了恢復或改善抗體的特異性或親和性，而被來自非人類抗體（例如，成為HVR殘基的來源之抗體）的對應殘基取代。

【0170】 人源化抗體及其製作方法係在Almagro and Fransson, Front. Biosci. 13：1619-1633（2008）中被概述，又，例如進一步被記載於Riechmann et

al., Nature 332：323-329（1988）； Queen et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86：10029-10033（1989）；美國專利第5,821,337號、第7,527,791號、第6,982,321號、及第7,087,409號；Kashmiri et al., Methods 36：25-34（2005）（記載特異性決定區域（specificity determining region，SDR）接枝）；Padlan, Mol. Immunol. 28：489-498（1991）（記載重塑（resurfacing））； Dall'Acqua et al., Methods 36：43-60（2005）（記載FR混排（shuffling））；以及Osbourn et al., Methods 36：61-68（2005）及Klimka et al., Br. J. Cancer, 83：252-260（2000）（記載用於FR混排的「選擇指引（Guide selection）」方法）。

【0171】 能使用於人源化之人類框架區域，雖不受限於此等，但包含：使用「最佳擬合（best-fit）」法（參照Sims et al. J. Immunol. 151：2296（1993））所選擇之框架區域；源自輕鏈或重鏈可變區的特定亞群的人類抗體的共通序列之框架區域（參照Carter et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89：4285（1992）及 Presta et al. J. Immunol., 151：2623（1993））；人類成熟（體細胞突變）框架區域或人類生殖細胞株框架區域（例如參照Almagro and Fransson, Front. Biosci. 13：1619-1633（2008））；及源自FR庫的篩選之框架區域（參照Baca et al., J. Biol. Chem. 272：10678-10684（1997）及 Rosok et al., J. Biol. Chem. 271：22611-22618（1996））。

【0172】 4.人類抗體

在特定的態樣中，本說明書所提供之抗體為人類抗體。人類抗體能藉由該技術領域中已知之各種手法而製造。人類抗體在van Dijk and van de Winkel, Curr. Opin. Pharmacol. 5：368-374（2001）及 Lonberg, Curr. Opin. Immunol. 20：450-459（2008）中被概述。

【0173】 人類抗體可藉由對經改變之基因轉殖動物投予免疫原而製備，所述改變係與抗原攻擊（負荷）進行反應而產生完整人類抗體或具有人類可變區之完整抗體。此種動物，典型而言包含人類免疫球蛋白基因座的全部或者一部

分，人類免疫球蛋白基因座的全部或者一部分係以取代內因性的免疫球蛋白基因座的狀態、或以隨機地併入染色體外或者該動物的染色體內的狀態存在。在此種基因轉殖小鼠中，內因性的免疫球蛋白基因座通常會被惰性化。作為從基因轉殖動物獲得人類抗體之方法的概要內容，係參照Lonberg, Nat. Biotech. 23：1117-1125（2005）。又，例如合併參照記載XENOMOUSE（商標）技術之美國專利第6,075,181號及第6,150,584號；記載HUMAB（註冊商標）之美國專利第5,770,429號；記載K-M MOUSE（註冊商標）技術之美國專利第7,041,870號；以及記載VELOCIMOUSE（註冊商標）技術之美國專利申請公開第2007/0061900號。來自藉由此種動物所生成之完整抗體的人類可變區，例如，亦可與不同的人類恆定區組合等而被進一步修飾。

【0174】 人類抗體亦可藉由基於融合瘤之方法而製作。用於製造人類單株抗體的人類骨髓瘤及小鼠-人類異質骨髓瘤細胞株已被記載（例如，參照Kozbor J. Immunol., 133：3001（1984）；Brodeur et al., Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications, pp.51-63（Marcel Dekker, Inc., New York, 1987）；及Boerner et al., J. Immunol., 147：86（1991））。透過人類B細胞融合瘤技術所生成之人類抗體亦被記載於Li et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 103：3557-3562（2006）。作為追加的方法，例如包含美國專利第7,189,826號（記載來自融合瘤細胞株的單株人類IgM抗體的製造）及Ni, Xiandai Mianyixue, 26（4）：265-268（2006）（記載人類－人類融合瘤）所記載者。人類融合瘤技術（三源融合瘤技術（Trioma technology））亦被記載於Vollmers and Brandlein, Histology and Histopathology, 20（3）：927-937（2005）及Vollmers and Brandlein, Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology, 27（3）：185-191（2005）。

【0175】 人類抗體亦可藉由將選自人類來源噬菌體顯示庫之Fv殖株可變區序列進行分離而生成。此種可變區序列可與所期望的人類恆定區進行組合。

以下敘述從抗體庫選擇人類抗體之手法。

【0176】 5.源自庫的抗體

本發明的抗體可藉由針對伴隨所期望的1個或多個活性之抗體篩選組合庫而進行分離。例如，用於針對噬菌體顯示庫的生成、具備所期望的結合特性之抗體等篩選此種庫的各種方法，在該技術領域中為已知。此種方法係在Hoogenboom et al. in Methods in Molecular Biology 178：1-37（O'Brien et al., ed., Human Press, Totowa, NJ, 2001）中被概述，再者，例如被記載於McCafferty et al., Nature 348：552-554；Clackson et al., Nature 352：624-628（1991）；Marks et al., J. Mol. Biol. 222：581-597（1992）；Marks and Bradbury, in Methods in Molecular Biology 248：161-175（Lo, ed., Human Press, Totowa, NJ, 2003）；Sidhu et al., J. Mol. Biol. 338（2）：299-310（2004）；Lee et al., J. Mol. Biol. 340（5）：1073-1093（2004）；Fellouse, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 101（34）：12467-12472（2004）；及Lee et al., J. Immunol. Methods 284（1-2）：119-132（2004）。

【0177】 在特定的噬菌體顯示法中，VH及VL基因的庫[細胞庫/所有組成]係藉由聚合酶鏈反應（polymerase chain reaction，PCR）而被分別選殖，並隨機地在噬菌體庫中被再結合，該噬菌體庫係如Winter et al., Ann. Rev. Immunol., 12：433-455（1994）所述般進行，能針對抗原結合噬菌體進行篩選。噬菌體典型而言係藉由作為單鏈Fv（scFv）片段或作為Fab片段的任一者而表現抗體片段。來自經免疫化之供給源的庫，不需要構築融合瘤便可提供針對免疫源之高親和性抗體。或者，如Griffiths et al., EMBO J, 12：725-734（1993）所記載，亦可選殖初始庫[細胞庫/所有組成]（例如，從人類），並不進行免疫化地提供對廣範圍的非自體及自體抗原的抗體單一供給源。最後，亦可如Hoogenboom and Winter, J. Mol. Biol., 227：381-388（1992）所記載般，選殖從幹細胞進行再編成前的V-基因片段，使用包含用於編碼超可變CDR3區域且在活體外達成再構成之

隨機序列之PCR引子，藉此合成製作初始庫。記載人類抗體噬菌體庫之專利文獻，例如包含：美國專利第5,750,373號、以及、美國專利申請公開第2005/0079574號、2005/0119455號、第2005/0266000號、第2007/0117126號、第2007/0160598號、第2007/0237764號、第2007/0292936號及第2009/0002360號。

【0178】 從人類抗體庫所分離之抗體或抗體片段，在本說明書中被視為人類抗體或人類抗體片段。

【0179】 6.多特異性抗體

在特定的態樣中，本說明書所提供之抗體為多特異性抗體（例如，雙特異性抗體）。多特異性抗體係對至少2個不同部位具有結合特異性之單株抗體。在特定的態樣中，結合特異性之一為針對CTLA-4，另一則是針對其他任意的抗原。在特定的態樣中，雙特異性抗體可與CTLA-4的2個不同的表位結合。雙特異性抗體係可被使用於使細胞毒性劑局部存在於表現CTLA-4之細胞中。雙特異性抗體能被製備作為全長抗體或抗體片段。

【0180】 用於製作多特異性抗體的手法，雖不受限於此等，但包含具有不同特異性之2個免疫球蛋白重鏈－輕鏈配對的重組共表現（參照Milstein and Cuello, Nature 305：537（1983）、WO93/08829及Traunecker et al., EMBO J. 10：3655（1991））及knob-in-hole技術（例如參照美國專利第5,731,168號）。多特異性抗體可藉由以下方式製作：為了製作Fc異型二聚體分子而操作靜電轉向效應（electrostatic steering effects）（WO2009/089004A1）；將2個以上的抗體或片段進行交聯（參照美國專利第4,676,980號及Brennan et al., Science, 229：81（1985））；使用白胺酸拉鍊而製作具有2個特異性之抗體（參照Kostelny et al., J. Immunol., 148（5）：1547-1553（1992））；使用「雙功能抗體」技術而製作雙特異性抗體片段（參照Hollinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90：6444-6448（1993）；以及使用單鏈Fv（scFv）二聚體（參照Gruber et al., J. Immunol., 152：

5368（1994））；以及如例如Tutt et al. J. Immunol. 147：60（1991）所記載般製備三特異性抗體。

【0181】 包含「章魚抗體（octopus antibody）」之伴隨3個以上的功能性抗原結合部位之改變抗體亦被包含在本說明書中（例如，參照美國專利申請公開第2006/0025576號A1）。

【0182】 本說明書中，抗體或片段亦包含「雙動Fab（dual-acting Fab）」或「DAF」，其等包含結合至CTLA-4與另一不同的抗原之1個抗原結合部位（例如參照美國專利申請公開第2008/0069820號）。

【0183】 7.抗體變異體

在特定的態樣中，本說明書所提供之抗體的胺基酸序列變異體亦在考慮範圍內。例如，亦期望改善抗體的結合親和性及／或其他生物學特性。抗體的胺基酸序列變異體可藉由在編碼抗體之核苷酸序列中導入適當的修飾或藉由肽合成而製備。此種修飾例如包含來自抗體的胺基酸序列的缺失及／或對抗體的胺基酸序列中的插入及／或抗體的胺基酸序列中的殘基的取代。以最終構築物具備所期望的特徵（例如，抗原結合性）為前提，能進行缺失、插入及取代的任意組合以完成最終構築物。

【0184】 a）取代、插入及缺失變異體

在特定的態樣中，提供具有1個或多個胺基酸取代之抗體變異體。取代的突變導入的目標部位包含HVR及FR。將保留性取代揭示於表1的「較佳的取代」的標題下方。將更實質的變更提供於表1的「例示的取代」的標題下方，且同時一邊提及胺基酸側鏈的種類一邊在下文中進行詳述。胺基酸取代亦可被導入目標的抗體，產物可例如針對經保持／改善之抗原結合性、已減少之免疫原性、或已改善之ADCC或CDC等之所期望的活性而進行篩選。

【0185】 [表1]

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

【0186】 胺基酸可依據共同的側鏈特性而分組：

（1）疏水性：正白胺酸、甲硫胺酸（Met）、丙胺酸（Ala）、纈胺酸（Val）、白胺酸（Leu）、異白胺酸（Ile）；

（2）中性的親水性：半胱胺酸（Cys）、絲胺酸（Ser）、蘇胺酸（Thr）、天冬醯胺酸（Asn）、麩醯胺酸（Gln）；

（3）酸性：天冬胺酸（Asp）、麩胺酸（Glu）；

（4）鹼基性：組胺酸（His）、離胺酸（Lys）、精胺酸（Arg）；

（5）影響鏈配向之殘基：甘胺酸（Gly）、脯胺酸（Pro）；

（6）芳香族性：色胺酸（Trp）、酪胺酸（Tyr）、苯丙胺酸（Phe）。

非保留性取代係指將此等種類的1個成員與另一種類的成員進行交換。

【0187】 取代變異體的1個類型包含親代抗體（例如，人源化或人類抗體）

的1個或多個超可變區殘基的取代。通常，相較於親代抗體，從該結果產生之為了進一步研究所選擇之變異體應具有特定的生物學特性中之修飾（例如，改善）（例如，已增加之親和性、已減少之免疫原性），及／或實質地保持著親代抗體的特定的生物學特性。例示的取代變異體為親和性成熟抗體，此例如能使用基於噬菌體顯示的親和性成熟技術（例如本說明書所記載者）而適當製作。若簡潔地進行說明，則是使1個或多個HVR殘基突變，然後使突變抗體表現於噬菌體上，並針對特定的生物學活性（例如，結合親和性）進行篩選。

【0188】 改變（例如，取代）例如為了改善抗體的親和性而能在HVR中進行。此種改變可在HVR的「熱點」亦即在體細胞成熟過程期間以高頻率發生突變之密碼子所編碼的殘基（例如，參照Chowdhury, Methods Mol. Biol. 207：179-196（2008））及／或與抗原接觸之殘基中進行，所得之突變VH或VL能針對結合親和性進行試驗。由來自二次庫的構築及再選擇所致之親和性成熟例如被記載於Hoogenboom et al. in Methods in Molecular Biology 178：1-37（O'Brien et al., ed., Human Press, Totowa, NJ,（2001））。在親和性成熟的一些態樣中，多樣性可藉由任意的各種方法（例如，易錯PCR（error-prone PCR）、鏈替換（chain shuffling）或寡核苷酸定向突變導入）而被導入為了成熟而被選擇之可變基因。接著，製作二次庫。接著，為了辨識具有所期望的親和性之任意的抗體變異體而篩選此庫。導入多樣性之其他方法，包含將一些HVR殘基（例如，一次4～6個殘基）進行隨機化之HVR定向方法。參與抗原結合之HVR殘基，例如能使用丙胺酸掃描突變導入或建立模型而被具體特定。尤其，CDR-H3及CDR-L3常常被目標化。

【0189】 在特定的態樣中，取代、插入或缺失，只要此種改變不使與抗原結合之抗體的能力實質地減少，則能在1個或多個HVR內進行。例如，不使結合親和性實質地減少之保留性改變（例如，如本說明書所提供般的保留性取代）

能在HVR中進行。此種改變例如能為HVR的抗原接觸殘基的外側。在上述的突變VH及VL序列的特定的態樣中，各HVR未被改變，或僅包含1個、2個或者3個胺基酸取代。

【0190】 可用於辨識為了突變導入而能被目標化之抗體的殘基或區域的方法，係被記載於Cunningham and Wells（1989）Science, 244：1081-1085之被稱為「丙胺酸掃描突變導入」。在此方法中，辨識一殘基或一群之目標殘基（例如，帶電殘基，例如精胺酸、天冬胺酸、組胺酸、離胺酸及麩胺酸），且被中性或帶負電之胺基酸（例如，丙胺酸或者聚丙胺酸）取代，而確認抗體與抗原的相互作用是否受到影響。對於此初期取代，能在顯示功能性敏感性之胺基酸位置進一步導入取代。或者，或再加上，為了辨識抗體與抗原之間的接觸點，可分析抗原抗體複合體的結晶結構。可將此種接觸殘基及相鄰的殘基作為取代候補而進行目標化，或可從取代候補排除。變異體能為了確定其等是否包含所期望的特性而進行篩選。

【0191】 胺基酸序列的插入係與對於序列內部的單一或多個胺基酸殘基的插入同樣地，亦包含在多肽的長度範圍內的融合，所述多肽包含胺基末端及／或羧基末端中之包含1殘基至100殘基以上。末端的插入的例子，包含在N端伴隨甲硫胺酸殘基之抗體。除抗體分子以外的插入變異體，包含已在抗體的N-或C-端融合有使酵素（例如，ADEPT用）或抗體的血漿半衰期增加之多肽者。

【0192】 b）醣基化變異體

在特定的態樣中，本說明書所提供之抗體係以使抗體被醣基化之程度增加或減少之方式被改變。對抗體的醣基化部位的追加或刪除係藉由以製作或去除1個或多個醣基化部位之方式改變胺基酸序列，而能簡便地達成。

【0193】 抗體包含Fc區之情形，可改變加成於此處之碳水化合物。藉由哺乳動物細胞所產生之天然型抗體，典型而言，包含已被分支之二支鏈寡醣，該

寡醣通常係藉由N-鍵結（N-linkage）而被加成在Fc區的CH2區域的Asn297。例如，參照Wright et al. TIBTECH 15：26-32（1997）。寡醣例如包含甘露糖、N-乙醯葡萄糖胺（GlcNAc）、半乳糖及唾液酸等各種碳水化合物，又，包含加成於二支鏈的寡醣結構的「主幹」中的GlcNAc之岩藻醣。在一些態樣中，本發明的抗體中的寡醣的修飾亦可為了製作伴隨已進行特定改善的特性之抗體變異體而進行。

【0194】 在一態樣中，提供抗體變異體，其具有缺乏（直接或間接地）加成於Fc區之岩藻醣之碳水化合物結構物。例如，此種抗體中之岩藻醣的量可為1％～80％、1％～65％、5％～65％或20％～40％。岩藻醣的量，例如如WO2008/077546所記載般，藉由MALDI-TOF質量分析進行測量，並藉由計算相對於加成於Asn297之所有醣結構物（例如，複合、雜交及高甘露糖結構物）的和，Asn297中之醣鏈內的岩藻醣的平均量而定。Asn297表示位於Fc區的297位附近的天冬醯胺酸殘基（Fc區殘基的EU編號）。但是，起因於多個抗體之間的些微的序列多樣性，Asn297亦能位於297位的±3胺基酸上游或下游，亦即位於294位～300位之間。此種岩藻醣基化變異體，能具有經改善之ADCC功能。例如，參照美國專利申請公開第2003/0157108號（Presta, L.）；第2004/0093621號（Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd）。關於「去岩藻醣化」或「岩藻醣缺失」抗體變異體之刊物的例子，包含US2003/0157108、WO2000/61739、WO2001/29246、US2003/0115614、US2002/0164328、US2004/0093621、US2004/0132140、US2004/0110704、US2004/0110282、US2004/0109865、WO2003/085119、WO2003/084570、WO2005/035586、WO2005/035778、WO2005/053742、WO2002/031140、Okazaki et al. J. Mol. Biol. 336：1239-1249（2004）、Yamane-Ohnuki et al. Biotech. Bioeng. 87：614（2004）。可產生去岩藻醣化抗體之細胞株的例子，包含缺乏蛋白質的岩藻醣化之Lec13 CHO細胞（Ripka et al.

Arch. Biochem. Biophys. 249：533-545（1986）；美國專利申請公開第US2003/0157108號A1、Presta, L；及WO2004/056312A1、Adams et al.，尤其實施例11）及剔除細胞株，例如alpha-1,6-岩藻醣轉移酶基因FUT8剔除CHO細胞（例如參照Yamane-Ohnuki et al. Biotech. Bioeng. 87：614（2004）；Kanda, Y. et al., Biotechnol. Bioeng., 94（4）：680-688（2006）；及WO2003/085107）。

【0195】 例如，更提供具有經二等分之寡醣之抗體變異體，其藉由GlcNAc而將加成於抗體的Fc區之二支鏈型寡醣進行二等分。此種抗體變異體能具有已減少之岩藻醣化及／或經改善之ADCC功能。此種抗體變異體的例子，例如被記載於WO2003/011878（Jean-Mairet et al.）；美國專利第6,602,684號（Umana et al.）；及US2005/0123546（Umana et al.）。亦提供在加成於Fc區之寡醣中具有至少1個半乳糖殘基之抗體變異體。此種抗體變異體能具有經改善之CDC功能。此種抗體變異體，例如被記載於WO1997/30087（Patel et al.）；WO1998/58964（Raju, S.）；及WO1999/22764（Raju, S.）。

【0196】 c）Fc區變異體

在特定的態樣中，亦可在本說明書所提供之抗體的Fc區中導入1個或多個胺基酸修飾，藉此生成Fc區變異體。Fc區變異體可包含在1個或多個胺基酸位置包含胺基酸修飾（例如，取代）之人類Fc區序列（例如，人類IgG1、IgG2、IgG3或IgG4的Fc區）。

【0197】 在特定的態樣中，雖非全部但具備一些效應功能之抗體變異體亦在本發明的考慮內，該效應功能係將抗體作為應用於下述情形之較佳候補：在所述活體內的半衰期雖重要，但不需要特定的效應功能（補體及ADCC等）或所述特定的效應功能為有害之情形。為了確認CDC及／或ADCC活性的減少／缺乏，可進行活體外及／或活體內的細胞毒性測量。例如，Fc受體（FcR）結合測量能為了確認抗體缺乏FcγR結合性（因此缺乏ADCC活性的機率高）且維持FcRn

結合能力而進行。為媒介ADCC的初代細胞之NK細胞雖僅表現FcγRIII，但另一方面，單核球表現FcγRI、FcγRII、FcγRIII。造血細胞上的FcR的表現係被統整於Ravetch and Kinet, Annu. Rev. Immunol. 9：457-492（1991）的第464頁的Table 3。用於評價目標分子的ADCC活性之活體外測量法（分析法）的非限定例子被記載於美國專利第5,500,362號（例如參照Hellstrom, I. et al. Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 83：7059-7063（1986））及 Hellstrom, I et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 82：1499-1502（1985）；美國專利第5,821,337號（參照Bruggemann, M. et al., J. Exp. Med. 166：1351-1361（1987））。或者，亦可使用非放射性的測量法（例如，參照ACT1（商標）non-radioactive cytotoxicity assay for flow cytometry（CellTechnology, Inc. Mountain View, CA）；及、CytoTox 96（註冊商標）non-radioactive cytotoxicity assays 法（Promega, Madison, WI））。可用於此種測量法的效應細胞，包含周邊血液單核細胞（peripheral blood mononuclear cell，PBMC）及自然殺手（natural killer，NK）細胞。或者，或再加上，目標分子的ADCC活性例如亦可在如Clynes et al. Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 95：652-656（1998）所記載般的動物模式中，在活體內進行評價。又，為了確認因抗體無法與C1q結合而缺乏CDC活性一事，可進行C1q結合測量。例如參照WO2006/029879 及 WO2005/100402的C1q及C3c結合ELISA。又，為了評價補體活化，亦可進行CDC測量（例如參照Gazzano-Santoro et al., J. Immunol. Methods 202：163（1996）；Cragg, M.S. et al., Blood 101：1045-1052（2003）；及Cragg, M.S. and M.J. Glennie, Blood 103：2738-2743（2004））。再者，FcRn結合性及活體內的清除／半衰期的確定，亦能使用該技術領域中已知的方法而進行（例如參照Petkova, S.B. et al., Int'l. Immunol. 18（12）：1759-1769（2006））。

【0198】 伴隨已減少之效應功能之抗體包含伴隨Fc區殘基238、265、269、270、297、327及329的1個或多個取代者（美國專利第6,737,056號）。此種Fc變

異體包含伴隨對於殘基265及297的取代成丙胺酸之所謂「DANA」Fc變異體（美國專利第7,332,581號），包含伴隨胺基酸位置265、269、270、297及327的2個以上的取代之Fc變異體。

【0199】 伴隨已增加或減少對FcRs的結合性之特定的抗體變異體已被記載（參照美國專利第6,737,056號；WO2004/056312及Shields et al., J. Biol. Chem. 9（2）：6591-6604（2001））。

【0200】 在特定的態樣中，抗體變異體包含伴隨改善ADCC之1個或多個胺基酸取代（例如，在Fc區的位置298、333及／或334（EU編號的殘基）處的取代）之Fc區。

【0201】 在一些態樣中，例如如美國專利第6,194,551號、WO99/51642及Idusogie et al. J. Immunol. 164：4178-4184（2000）所記載般，係在Fc區中進行導致經改變（亦即，已增加或已減少之任一者）之C1q結合性及／或補體依賴性細胞毒性（CDC）的改變。

【0202】 伴隨已增加之半衰期及相對於新生兒型Fc受體（FcRn：負責將母體的IgG類移至胎兒（Guyer et al., J. Immunol. 117：587（1976）；Kim et al., J. Immunol. 24：249（1994））已增加之結合性之抗體係被記載於美國專利申請公開第2005/0014934號A1（Hinton et al.）。此等抗體包含Fc區，所述Fc區中伴隨會增加Fc區對FcRn的結合性之1個或多個取代。此種Fc變異體包含伴隨在Fc區殘基：238、256、265、272、286、303、305、307、311、312、317、340、356、360、362、376、378、380、382、413、424或434的1處或多處的取代（例如，Fc區殘基434的取代（美國專利第7,371,826號））者。

【0203】 關於Fc區變異體的其他例，亦參照Duncan & Winter, Nature 322：738-740（1988）；美國專利第5,648,260號；美國專利第5,624,821號；及WO94/29351。

【0204】 d）半胱胺酸改變抗體變異體

在特定的態樣中，期望製作抗體的1個或多個殘基被半胱胺酸殘基取代之半胱胺酸改變抗體（例如，「thioMAbs」）。在特定的態樣中，接受取代之殘基係存在於抗體的可達位點部位。藉由以半胱胺酸取代此等殘基，反應性的硫醇基被配置於抗體的可達位點部位，該反應性的硫醇基可將該抗體與其他部分（藥劑部分或連接子-藥劑部分等）進行共軛，並被使用於製作本說明書中進一步詳述之免疫共軛物。在特定的態樣中，以下的殘基的任意的1個或多個可被取代成半胱胺酸：輕鏈的V205（Kabat編號）；重鏈的A118（EU編號）；及重鏈Fc區的S400（EU編號）。半胱胺酸改變抗體亦可如例如美國專利第7,521,541號所記載般進行而生成。

【0205】 e）抗體衍生物

在特定的態樣中，本說明書所提供之抗體亦可以包含在該技術領域中已知且能容易取得的追加的非蛋白質部分之方式被進一步修飾。抗體的適合衍生物化的部分雖不受限於此但包含水溶性聚合物。水溶性聚合物的非限定的例子，雖不受限於此等，但包含聚乙二醇（PEG）、乙二醇／丙二醇的共聚物、羧甲基纖維素、聚葡萄糖（dextran）、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯啶酮（polyvinyl pyrrolidone）、聚1,3二噁烷（poly-1,3-dioxolane）、聚1,3,6三噁烷（poly 1,3,6-trioxane）、乙烯／順丁烯二酐共聚物、聚胺基酸（均聚物或隨機共聚物之任一者）及聚葡萄糖或聚（n-乙烯基吡咯啶酮）聚乙二醇、聚丙二醇均聚物、聚環氧丙烷（propylene oxide）／環氧乙烷（ethylene oxide）共聚物、聚氧乙烯化多元醇類（例如甘油）、聚乙烯醇基及此等的混合物。聚乙二醇丙醛因其對於水的穩定性，故在製造中為有利。聚合物可為任何分子量，且可有分支亦可不分支。加成於抗體之聚合物的數量的範圍廣，若加成1個以上的聚合物則其等可為相同分子亦可為不同分子。一般而言，使用於衍生物化之聚合物的數量及／或類型雖不受限於此等，

但可基於應被改善之抗體的特定特性或功能、抗體衍生物是否被使用於規定的條件下的療法等的考量而定。

【0206】 在另一態樣中，提供抗體與能藉由暴露於放射線而選擇性地被加熱之非蛋白質部分之共軛物。在一態樣中，非蛋白質部分為奈米碳管（Kam et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102：11600-11605（2005））。放射線可為任何波長，又，雖不受限於此等，但包含如將非蛋白質部分進行加熱至雖不對一般細胞有害但使靠近抗體-非蛋白質部分的細胞死亡的溫度為止的波長。

【0207】 本說明書的抗CTLA-4抗體能與各種的既存技術組合。作為此種技術的組合的非限定一態樣，例示製作使利用抗CTLA-4抗體而成之嵌合抗原受體（CAR）表現的細胞。於此，作為細胞，可列舉例如，T細胞、γδT細胞、NK細胞、NKT細胞、細胞激素誘導殺手（Cytokine-inducedKiller Cell，CIK）細胞、巨噬細胞（Int J Mol Sci.（2019）20（11）, 2839, Nat Rev Drug Discov.（2020）19（5）, 308）。作為使該CAR表現之T細胞（CAR-T）的非限定的製作手法之一，可列舉藉由基因改變技術而將CAR導入T細胞等效應細胞之手法，其中，CAR包含抗CTLA-4抗體的抗原結合區域（例如，scFv）、TCR的跨膜區域、及用於增強T細胞的活化的CD28等共刺激分子的訊號區域。

【0208】 作為能與本說明書的抗CTLA-4抗體組合的技術的非限定例子，例示利用抗CTLA-4抗體之T細胞重新靶向（redirecting）抗體的製作（Nature（1985）314（6012）, 628-31, Int J Cancer（1988）41（4）, 609-15, Proc Natl Acad Sci USA（1986）83（5）, 1453-7）。作為該T細胞重新靶向抗體的非限定一態樣，可列舉雙特異性抗體，所述雙特異性抗體包含：針對T細胞上的T細胞受體（TCR）複合體的構成次單元的任一者之結合區域，尤其是CD3之中針對CD3ε鏈之結合區域；以及抗CTLA-4抗體的抗原結合區域。

【0209】 B.重組的方法及構成

例如，如同美國專利第4,816,567號所記載，抗體可使用重組的方法或構成而製造。在一態樣中，提供編碼本說明書所記載之抗CTLA-4抗體之經分離之核酸。此種核酸亦可編碼抗體之包含VL的胺基酸序列及／或包含VH的胺基酸序列（例如，抗體的輕鏈及／或重鏈）。在再一態樣中，提供包含此種核酸之1個或多個載體（例如，表現載體）。在再一態樣中，提供包含此種核酸之宿主細胞。在此種態樣之一中，宿主細胞包含（1）包含核酸的載體，所述核酸編碼抗體之包含VL的胺基酸序列及抗體之包含VH的胺基酸序列；或（2）第一載體與第二載體，所述第一載體包含編碼抗體之包含VL的胺基酸序列之核酸，所述第二載體包含編碼抗體之包含VH的胺基酸序列之核酸（例如，被轉形）。在一態樣中，宿主細胞為真核性（例如，中國倉鼠卵巢（CHO）細胞）或淋巴系統的細胞（例如，Y0、NS0、Sp2/0細胞））。在一態樣中，提供製作抗CTLA-4抗體之方法，其包含：在適合表現抗CTLA-4抗體的條件下，培養如同上述之包含編碼該抗體之核酸的宿主細胞；以及任意地從宿主細胞（或宿主細胞培養培養基）回收該抗體。

【0210】 為了抗CTLA-4抗體的重組製造，將編碼（例如，上述者等的）抗體之核酸進行分離，為了進一步的選殖及／或在宿主細胞中的表現，而插入1個或多個載體。此種核酸能使用以往的流程而被輕易地分離及決定序列（例如，藉由使用可與編碼抗體的重鏈及輕鏈之基因特異性結合之寡核苷酸探針）。

【0211】 適於選殖或表現編碼抗體之載體的宿主細胞，包含本說明書所記載之原核細胞或真核細胞。例如，尤其在不需要醣基化及Fc效應功能之情形，抗體亦可利用細菌進行製造。關於在細菌中的抗體片段及多肽的表現，例如參照美國專利第5,648,237號、第5,789,199號及第5,840,523號（再加上，亦參照針對大腸桿菌中之抗體片段的表現所記載之Charlton, Methods in Molecular Biology, Vol. 248（B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ, 2003）, pp.245-254）。表現

後，抗體可從細菌細胞糊被分離至可溶性分層溶離份中，亦可進一步精製。

【0212】 除了原核生物，絲狀菌或酵母等真核微生物亦為抗體編碼載體的合適的選殖或表現宿主，其包含醣基化路徑已被「人源化」之菌類及酵母菌株，且造成伴隨部分或完整的人類的醣基化模式之抗體的產生。參照Gerngross, Nat. Biotech. 22：1409-1414（2004）及 Li et al., Nat. Biotech. 24：210-215（2006）。

【0213】 源自多細胞生物（無脊椎生物及脊椎生物）者亦為適合用於表現經醣基化之抗體的宿主細胞。無脊椎生物細胞的例子包含植物及昆蟲細胞。已辨識了能用於與昆蟲細胞的接合、尤其秋行軍蟲（Spodoptera frugiperda）細胞的轉形之大量的桿狀病毒株。

【0214】 植物細胞培養物亦可被利用作為宿主。例如，參照美國專利第5,959,177號、第6,040,498號、第6,420,548號、第7,125,978號及第6,417,429號（記載用於以基因轉殖植物產生抗體之PLANTIBODIES（商標）技術）。

【0215】 脊椎動物細胞亦可被使用作為宿主。例如，在浮游狀態下增殖之經適應之哺乳動物細胞株為有用的。有用的哺乳動物宿主細胞株的其他例子為由SV40所轉形之猴腎CV1株（COS-7）；人類胎兒性腎株（Graham et al., J. Gen Virol. 36：59（1977）等所記載之293或293細胞）；幼倉鼠腎細胞（BHK）；小鼠塞爾托利氏細胞（Sertoli cell）（Mather, Biol. Reprod. 23：243-251（1980）等所記載之TM4細胞）；猴腎細胞（CV1）；非洲綠猴腎細胞（VERO-76）；人類子宮頸部癌細胞（HELA）；狗腎細胞（MDCK）；Buffalo系大鼠肝細胞（BRL 3A）；人類肺細胞（W138）；人類肝細胞（Hep G2）；小鼠乳癌（MMT 060562）；TRI細胞（例如，Mather et al., Annals N.Y. Acad. Sci. 383：44-68（1982）所記載）；MRC5細胞；及、FS4細胞等。其他有用的哺乳動物宿主細胞株包含：包含DHFR-CHO細胞（Urlaub et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77：4216（1980））之中國倉鼠卵巢（CHO）細胞；及Y0、NS0及Sp2/0等骨髓瘤細胞株。作為適合抗

體產生的特定哺乳動物宿主細胞株的概要內容，例如參照Yazaki and Wu, Methods in Molecular Biology, Vol. 248(B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ), pp. 255-268（2003）。

【0216】 多株抗體較佳為藉由將相關抗原及佐劑(adjuvant)多次皮下(sc)或腹腔內（ip）注射而在動物中產生。例如使用鎖眼帽血藍蛋白（Keyhole Limpet Hemocyanin）、血清白蛋白、牛甲狀腺球蛋白或大豆胰蛋白酶抑制劑、雙官能性物質或衍生物化劑例如順丁烯二醯亞胺苯甲醯基磺酸琥珀醯亞胺酯（透過半胱胺酸殘基之共軛作用）、N-羥基琥珀醯亞胺（透過離胺酸殘基）、戊二醛、丁二酸酐、$SOCl_2$或$R^1N=C=NR$（於此R及R^1為不同的烷基），可有用地將相關抗原與在被免疫化之物種中為免疫原性的蛋白質進行共軛。

【0217】 動物（通常為非人類哺乳動物）例如（針對兔或小鼠，分別）將100 μg或5 μg的蛋白質或共軛物與3倍容量的傅氏完全佐劑進行組合，並將該溶液皮內注射至多個部位，藉此對抗原、免疫原性共軛物或衍生物進行免疫化。1個月後，藉由對多個部位進行皮下注射，而利用最初量的1/5～1/10的傅氏完全佐劑中的肽或共軛物將該動物進行追加免疫。7～14日後，從該動物進行採血，分析血清的抗體效價。將動物進行追加免疫直至效價達到高原（plateau）為止。較佳為，使用雖為相同抗原但與別的蛋白質共軛及／或透過別的交聯試劑共軛之共軛物，將該動物進行追加免疫。亦能在重組細胞培養物中，以蛋白質融合體的形態製備共軛物。又，為了增強免疫反應，亦適合使用明礬等凝聚劑。

【0218】 單株抗體係指從實質上均一的抗體群集所得之抗體，亦即，構成該群集的各個抗體除了些許存在之自然產生之潛在突然突變及／或轉譯後修飾（例如，異構化、醯胺化）以外均相同。因此，修飾語「單株」表示並非與別的抗體的混合物之抗體的特徵。

【0219】 例如，單株抗體可使用Kohler et al., Nature 256（5517）：495-497

（1975）中最初記載之融合瘤法而製作。在融合瘤法中，將小鼠或其他適當的宿主動物例如倉鼠以本說明書中上述之方式進行免疫化，製造與免疫化所使用之蛋白質特異性結合之抗體或誘導有製造能力之淋巴球。或者，亦可在活體外將淋巴球進行免疫化。

【0220】 免疫化劑典型而言包含抗原蛋白質或其融合變異體。一般而言，在期望人類來源的細胞之情形中，使用周邊血液淋巴球（PBL），在期望非人類哺乳動物源之情形中，使用脾臟細胞或淋巴結細胞。之後，淋巴球係使用聚乙二醇等適當的融合劑而與永生細胞株進行融合，形成融合瘤細胞（Goding, Monoclonal Antibodies：Principles and Practice, Academic Press（1986）, pp. 59-103）。

【0221】 永生細胞株通常為經轉形之哺乳動物細胞，特別是囓齒類、牛及人類來源的骨髓瘤細胞。通常利用大鼠或小鼠的骨髓瘤細胞株。將如此進行所製作之融合瘤細胞播種在較佳含有會抑制未融合的親代骨髓瘤細胞的增殖或生存之1種以上的物質之適當的培養培養基並使其增殖。例如，親代骨髓瘤細胞缺乏酵素次黃嘌呤鳥嘌呤磷酸核醣基轉移酶（HGPRT或HPRT）之情形，融合瘤用的培養培養基典型而言會包含妨礙HGPRT缺失細胞的增殖之物質亦即次黃嘌呤、胺基喋呤及胸苷（HAT培養基）。

【0222】 所謂較佳的永生骨髓瘤細胞係指以下細胞：有效率地進行融合，輔助經選擇之抗體產生細胞穩定高程度地製造抗體，且對於如HAT培養基般的培養基具有敏感性。此等之中，較佳為小鼠骨髓瘤株，例如，可從美國加利福尼亞州聖地亞哥的Salk Institute Cell Distribution Center取得之源自MOPC-21及MPC-11小鼠腫瘤者，以及可從美國弗吉尼亞州馬納薩斯的American Type Culture Collection取得之SP-2細胞（及其衍生物，例如X63-Ag8-653）。針對人類單株抗體的製造，亦記載有人類骨髓瘤細胞株及小鼠-人類異質骨髓瘤細胞株（Kozbor et

al., J Immunol. 133（6）：3001-3005（1984）、Brodeur et al., Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications, Marcel Dekker, Inc., New York, pp. 51-63（1987））。

【0223】 分析融合瘤細胞會增殖的培養培養基中是否製造針對抗原之單株抗體。較佳為，藉由融合瘤細胞所製造之單株抗體的結合特異性係藉由免疫沉澱或活體外結合測量法例如放射免疫測量法（RIA）或者酵素結合免疫吸附測量法（ELISA）而決定。此種技術及測量法在該技術領域中為習知。例如，結合親和性可藉由Munson, Anal Biochem. 107（1）：220-239（1980）的斯卡查德分析（Scatchard analysis）而求取。

【0224】 在將製造所期望的特異性、親和性及／或活性的抗體之融合瘤細胞進行特定後，可將該殖株藉由限制稀釋法（limiting dilution method）進行次選殖，並藉由標準的方法（Goding，前述）而使其增殖。作為用於此目的之適當培養培養基，可列舉例如，D-MEM或RPMI-1640培養基。又，融合瘤細胞可作為哺乳動物內的腫瘤而在活體內增殖。

【0225】 藉由亞株（subclone）所分泌之單株抗體，係藉由例如蛋白質A-瓊脂糖、羥基磷灰石層析法、凝膠電泳、透析或親和力層析法等以往的免疫球蛋白精製法而從培養培養基、腹水或血清被適當地分離。

【0226】 抗體可藉由將適當的宿主動物對抗原進行免疫化而產生。在一態樣中，抗原為包含全長CTLA-4之多肽。在一態樣中，抗原為包含可溶型CTLA-4之多肽。在一態樣中，抗原為包含與人類CTLA-4（細胞外區域，序列識別號：28）的第97個胺基酸（Glu）至第106個胺基酸（Leu）對應之區域之多肽。在一態樣中，抗原為與人類CTLA-4（細胞外區域，序列識別號：28）的第99個胺基酸（Met）至第106個胺基酸（Leu）對應之區域之多肽。本發明中，亦包含藉由將動物對抗原進行免疫化所產生之抗體。抗體可將上述的例示的抗CTLA-4抗體

所記載之任意的特徵單獨或藉由進行組合而併入。

【0227】 C.測量法（分析）

本說明書所提供之抗CTLA-4抗體可藉由該技術領域中已知之各種測量法而被辨識、篩選、或使物理性／化學性特性及／或生物學活性明確。

【0228】 1.結合測量法及其他測量法

在一態樣中，本發明的抗體例如藉由ELISA、西方墨點法、表面電漿共振分析等習知方法而試驗其抗原結合活性。

【0229】 在另一態樣中，關於對CTLA-4的結合，為了辨識與本說明書所記載之抗CTLA-4抗體（例如，表17、表22、表27及表32所記載之抗CTLA-4抗體）競爭之抗體，能使用競爭分析。在特定的態樣中，此種競爭抗體過量存在之情形，阻止（例如，減低）至少10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%或更多的參照抗體對CTLA-4的結合。在一些例子中，結合被抑制至少80%、85%、90%、95%或更多。在特定的態樣中，此種競爭抗體係結合至與藉由本說明書所記載之抗CTLA-4抗體（例如，表17、表22、表27及表32所記載之抗CTLA-4抗體）所結合之表位相同的表位（例如，線狀或立體結構表位）。由Morris（1996）"Epitope Mapping Protocols," in Methods in Molecular Biology vol. 66（Humana Press, Totowa, NJ）提供將抗體所結合之表位進行定位之詳細例示方法。

【0230】 在例示的競爭分析中，經固定化之CTLA-4係在包含與CTLA-4結合之第一標記抗體、及試驗關於對CTLA-4的結合具有與第一抗體競爭的能力之第二未標記抗體之溶液中進行培養。第二抗體能存在於融合瘤上清液。作為對照，經固定化之CTLA-4係在雖包含第一標記抗體但不包含第二未標記抗體之溶液中進行培養。在容許第一抗體對於CTLA-4之結合之條件下的培養後，去除多餘的未結合的抗體，測量與經固定化之CTLA-4結合之標記的量。在相較於對

照樣品，與經固定化之CTLA-4結合之標記的量在試驗樣品中實質減少之情形，表示關於對CTLA-4的結合，第二抗體係與第一抗體競爭。參照Harlow and Lane（1988）Antibodies：A Laboratory Manual ch.14（Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY）。

【0231】 2.活性測量法

在一態樣中，提供用於辨識具有生物學活性之抗CTLA-4抗體的生物學活性之測量法。生物學活性例如可包含細胞增殖抑制活性、細胞毒性（例如，ADCC/CDC活性、ADCP活性）、免疫賦活化活性（immunopotentiating activity）、CTLA-4抑制活性。又，提供在活體內及／或活體外具有此種生物學活性之抗體。

【0232】 在特定的態樣中，本發明的抗體係針對此種生物學活性進行試驗。

【0233】 在特定的態樣中，本發明的抗體係針對在活體外抑制細胞成長或增殖之能力進行試驗。抑制細胞成長或增殖的測量法在該技術領域中為周知。藉由本說明書所記載之「細胞殺傷」測量法所例示之特定的細胞增殖測量法係測量細胞生存度。此種測量法之一係由Promega（Madison, WI）販售之CellTiter-Glo（商標）Luminescent Cell Viability Assay。此測量法係基於代謝性活性的細胞的指標亦即ATP的存在量而決定培養物中的活細胞的數量。參照Crouch et al（1993）J. Immunol. Meth. 160：81-88、美國專利第6,602,677號。能夠以能對應於自動化高通量篩選（high-throughput screening，HTS）之96或384孔形式進行測定法。參照Cree et al（1995）AntiCancer Drugs 6：398-404。分析流程包含對培養細胞直接添加單一試劑（CellTiter-Glo（註冊商標）試劑）。藉此，使細胞溶解，並藉由螢光素酶反應而產生發光訊號。發光訊號係與ATP的存在量呈比例，所述ATP的存在量係與存在於培養物中之活細胞的數量呈正比例。數據能藉由光度計或CCD攝影機攝像裝置進行記錄。發光值係藉由相對發光量

（relative light unit，RLU）表示。

【0234】 別的細胞增殖測量法係利用粒線體還原酶測量從溴化3-（4, 5-二甲基噻唑-2-基）-2,5-二苯基四唑鎓鹽往三苯基甲脂的氧化之比色測量法亦即「MTT」分析。與CellTiter-Glo（商標）分析同樣地，此測量法揭示存在於細胞培養物中之代謝性活性的細胞的數量。例如，參照Mosmann（1983）J. Immunol. Meth. 65：55-63及Zhang et al.（2005）Cancer Res. 65：3877-3882。

【0235】 在上述的活體外測量法的任意者中所使用之細胞，包含天然表現CTLA-4或為了表現CTLA-4而經操作之細胞或細胞株。此種細胞亦包含表現CTLA-4之細胞株及通常雖不表現CTLA-4但以編碼CTLA-4之核酸進行轉染而成之細胞株。

【0236】 在一態樣中，抗CTLA-4抗體係試驗在活體內抑制細胞成長或增殖之能力。在特定的態樣中，抗CTLA-4抗體係試驗在活體內抑制腫瘤成長之能力。異種移植模式等活體內模式系統能被使用於此種試驗。在例示的異種移植系統中，將人類腫瘤細胞導入經適當地免疫不全化之非人類動物例如無胸腺「裸」小鼠。將本發明的抗體投予至此動物。測量抑制或減少腫瘤成長之抗體的能力。在上述的異種移植系統的特定的態樣中，人類腫瘤細胞為源自人類患者的腫瘤細胞。此種異種移植模式係由Oncotest GmbH（Frieberg, Germany）販售。在特定的態樣中，人類腫瘤細胞係藉由皮下注射或藉由往乳房脂肪墊等適當部位的移植，藉此被導入經適當地免疫不全化之非人類動物。

【0237】 上述的測量法的任一者亦能被理解為使用本發明的免疫共軛物以取代抗CTLA-4抗體或再加上抗CTLA-4抗體而實施。

【0238】 用於測量治療用抗體的ADCC活性之代表性分析係基於^{51}Cr釋放分析者，包含以下步驟：將目標細胞以[^{51}Cr]Na_2CrO_4進行標記之步驟；將在細胞表面上表現抗原之目標細胞藉由抗體而進行調理素化之步驟；在受驗抗體的存

在下或不存在下，在微孔盤中，以適合的比例將經調理素化之放射性標記目標細胞與效應細胞進行組合之步驟；將細胞的混合物以較佳為16～18小時且較佳為37°C進行培養之步驟；回收上清液之步驟；以及分析上清液樣品中的放射活性之步驟。之後，例如藉由以下公式而決定受驗抗體的細胞毒性：比細胞毒性率（%）＝（存在抗體時的放射活性－不存在抗體時的放射活性）／（最大放射活性－不存在抗體時的放射活性）×100。可藉由改變目標細胞：效應細胞比或改變抗體濃度而製作圖表。

【0239】 為了評價補體的活化，例如可如Gazzano-Santoro et al., J. Immunol. Methods 202：163（1996）所記載般實施補體依賴性細胞毒性（CDC）分析。簡而言之，利用緩衝液將多肽變異體與人類補體稀釋成各種濃度。將表現多肽變異體會結合之抗原之細胞稀釋至～1×10^6細胞/ml的密度為止。將多肽變異體、稀釋人類補體及抗原表現細胞的混合物添加至平底組織培養96孔盤，以37°C與5%的CO_2培養2小時，促進補體媒介細胞溶解。接著，將50 μl的Alamar Blue（Accumed International）添加至各孔，在37°C培養一晚。使用伴隨在530nm的激發與在590nm的發光之96孔的螢光計，測量吸光度。結果係以相對螢光單位（RFU）表現。樣品濃度可由標準曲線計算，針對對於相較於非變異體多肽之活性百分比感興趣的多肽變異體進行報告。

【0240】 ADCP活性的例示的分析法可包含以下：以受驗抗體被覆大腸桿菌－標記FITC（Molecular Probes）或金黃色葡萄球菌－FITC等目標活體粒子；形成經調理素之粒子；以1:1、10:1、30:1、60:1、75:1或100:1的比例將上述的調理素化粒子添加至THP-1效應細胞（單核球細胞株，能由ATCC取得），使FcγR媒介吞噬作用發生；較佳為將該細胞與大腸桿菌－FITC／抗體在37°C培養1.5小時；培養後，在細胞中添加錐蟲藍（較佳為在室溫2～3分鐘），使因未被攝入內部而附著於細胞表面的外側之細菌的螢光消失；將細胞移至FACS緩衝液（例

如，PBS中的0.1％ BSA，0.1％疊氮化鈉）中，使用FACS（例如，BD FACS Calibur），分析THP-1細胞的螢光。為了分析ADCP的程度，較佳為將閘（gate）設定於THP-1細胞上，測量螢光強度的中央值。在最佳的實施形態中，使用培養基中的大腸桿菌－FITC（對照）、大腸桿菌－FITC及THP-1細胞（被使用作為FcγR非依賴性ADCP活性）、大腸桿菌－FITC、THP-1細胞及受驗抗體（被使用作為FcγR依賴性ADCP活性）而實施ADCP分析。

【0241】 在由抗體所致之細胞毒性中，通常伴隨抗體對細胞表面的結合。抗原是否會在成為目標之細胞的表面表現，可藉由FACS等本發明所屬技術領域中具有通常知識者習知的手法而適當確認。

【0242】 免疫的活化，可將細胞性免疫反應或者體液性免疫反應作為指標進行檢測。具體而言，包含細胞激素（例如，IL-6、G-CSF、IL-12、TNFα及IFNγ等）或者其等的受體的表現量的增大、免疫細胞（例如，B細胞、T細胞、NK細胞、巨噬細胞、單核球等）的增殖促進、活化狀態的亢進、功能亢進或細胞毒性的增強等。尤其，T細胞的活化可藉由測量CD25、CD69及ICOS等活化標記的表現亢進而被檢測。例如，經投予為抗CTLA-4抗體之ipilimumab之患者，已知在投予後，周邊血液中的$ICOS^+$ $CD4^+$ T細胞會增加，此被認為係由抗CTLA-4抗體投予所導致之全身的免疫狀態的活化的影響（Cancer Immunol. Res.（2013）1（4）：229-234）。

【0243】 T細胞的活化中，不僅透過抗原受體（TCR）之刺激，亦需要透過CD28之補助刺激。若T細胞表面的CD28與存在於抗原呈現細胞的表面之B7-1（CD80）或B7-2（CD86）結合，則補助訊號會被傳遞至T細胞內，T細胞會被活化。另一方面，在已活化之T細胞的表面會表現CTLA-4。CTLA-4具有比CD28更強的親和性，且因會與CD80或CD86結合，故比CD28更優先地與CD80或CD86進行相互作用，結果會抑制T細胞的活化。

【0244】 由此種作用機制，對於CTLA-4之抑制活性可作為抑制CTLA-4與CD80或CD86的結合之活性而進行測量。在一態樣中，用於測量對於CTLA-4之抑制活性的分析包含以下的步驟：使精製CTLA-4蛋白質與微孔盤、磁性珠粒等支撐體結合之步驟；添加受驗抗體及已標記之可溶性CD80或CD86之步驟；洗去未結合成分之步驟；以及將已結合之標記CD80或CD86進行定量之步驟。受驗抗體是否與CD28進行交叉反應，可實施將CTLA-4取代成CD28之同樣的分析而確認。又，在另一態樣中，使用如前述般的檢測T細胞的活化之功能分析，亦可測量對於CTLA-4之抑制活性。例如，在利用表現CD80或CD86之細胞刺激T細胞群集並測量T細胞的活化之系統中，在其中已添加具有CTLA-4抑制活性之受驗抗體之情形，會造成T細胞的活化的進一步增強。

【0245】 D.免疫共軛物

本發明亦提供免疫共軛物，其包含已與1個或多個細胞毒性劑（例如化學療法劑或化學療法藥、增殖抑制劑、毒素（例如細菌、真菌、植物或者動物來源的蛋白質毒素、酵素性活性的毒素或者其等的片段）或放射性同位素）共軛之本說明書的抗CTLA-4抗體。

【0246】 在一態樣中，免疫共軛物係抗體與雖不受限於此等但包含以下之1個或多個藥劑進行共軛而成之抗體－藥劑共軛物（antibody-drug conjugate，ADC）：美登醇（maytansinoid）（參照美國專利第5,208,020號、第5,416,064號及歐洲專利第0,425,235號B1）；例如單甲基奧瑞他汀（MonoMethyl auristatin）藥劑部分DE及DF（MMAE及MMAF）（參照美國專利第5,635,483號及第5,780,588號及第7,498,298號）等有絲分裂抑制劑（auristatin）；尾海兔素（dolastatin）；卡奇霉素（calicheamicin）或其衍生物（參照美國專利第5,712,374號、第5,714,586號、第5,739,116號、第5,767,285號、第5,770,701號、第5,770,710號、第5,773,001號及第5,877,296號；Hinman et al., Cancer Res. 53：3336-3342（1993）；以及Lode

et al., Cancer Res. 58：2925-2928（1998））；道諾黴素（daunomycin）或艾黴素（Doxorubicin）等蒽環類藥物（anthracycline）（參照Kratz et al., Current Med. Chem. 13：477-523（2006）；Jeffrey et al., Bioorganic & Med. Chem. Letters 16：358-362（2006）；Torgov et al., Bioconj. Chem. 16：717-721（2005）；Nagy et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97：829-834（2000）；Dubowchik et al., Bioorg. & Med. Chem. Letters 12：1529-1532（2002）；King et al., J. Med. Chem. 45：4336-4343（2002）；及美國專利第6,630,579號）；胺甲喋呤（methotrexate）；長春地辛（vindesine）；歐洲紫杉醇（docetaxel）、紫杉醇（paclitaxel）、拉洛他賽（larotaxel）、替西他賽（tesetaxel）及沃塔紫杉醇（ortataxel）等紫杉烷（taxane）；新月毒素；以及CC1065。

【0247】 在另一態樣中，免疫共軛物雖不受限於此等，但包含與包含以下之酵素性活性的毒素或其片段共軛而成之本說明書所記載之抗體：白喉毒素A鏈（Diphtheria A chain）、白喉毒素的非結合活性片段、外毒素A鏈（來自綠膿桿菌（Pseudomonas aeruginosa））、離胺酸A鏈、雞母珠毒素A鏈（Abrin A chain）、蒴蓮根毒素A鏈（modeccin A chain）、核醣毒素（α-sarcin）、油桐（Aleurites fordii）毒蛋白、香石竹（dianthin）毒蛋白、美洲商陸 （Phytolacca americana）毒蛋白（PAPI、PAPII及PAP-S）、苦瓜（momordica charantia） 抑制劑、痲瘋樹毒蛋白 （curcin）、藏紅花素（crocin）、肥皂草（saponaria officinalis）抑制劑、白樹素（gelonin）、絲林黴素（mitogellin）、局限曲菌素（restrictocin）、酚黴素（phenomycin）、衣諾黴素（enomycin）、以及新月毒素。

【0248】 在另一態樣中，免疫共軛物包含為了形成放射性共軛物而與放射性原子共軛之本說明書所記載之抗體。各種的放射性同位素能利用於製造放射性共軛物。例如，包含^{211}At、^{131}I、^{125}I、^{90}Y、^{186}Re、^{188}Re、^{153}Sm、^{212}Bi、^{32}P、^{212}Pb及Lu的放射性同位素。為了檢測放射性共軛物而使用之情形，放射性共軛

物能包含閃爍圖術（scintigraphy）檢查用的放射性原子（例如Tc-99m或^{123}I）或者核磁共振（NMR）顯影（也稱為磁共振顯影MRI）使用的自旋標記（例如，在此亦為碘-123、碘-131、銦-111、氟-19、碳-13、氮-15、氧-17、釓、錳或鐵）。

【0249】 抗體及細胞毒性劑的共軛物能使用多種二官能性蛋白質連接劑製作。例如N-琥珀醯亞胺基-3-（2-吡啶基二硫基）丙酸酯（N-succinimidyl 3-（2-pyridyldithio）propionate，SPDP）、琥珀醯亞胺基-4-（N-順丁烯二醯亞胺基甲基）環己烷-1-甲酸酯（succinimidyl 4-（N-maleimidomethyl）cyclohexane-1-carboxylate，SMCC）、亞胺基硫雜環戊烷（iminothiolane，IT）、亞胺基酯（imidoester）的雙官能性衍生物（例如，二亞胺代己二酸二甲酯HCl（dimethyl adipimidate HCl））、活性酯（例如，二琥珀醯亞胺辛二酸酯（Disuccinimidyl Suberate））、醛（例如，戊二醛）、二疊氮化合物（例如，雙（p-疊氮苯甲醯基）己烷二胺）、雙重氮（bisdiazonium）衍生物（例如，雙-（p-重氮苯甲醯基）乙二胺）、二異氰酸酯（例如，甲苯2,6-二異氰酸酯）及二活性氟化合物（例如，1,5-二氟-2,4-二硝基苯）。例如，離胺酸免疫毒素能如Vitetta et al., Science 238：1098（1987）所記載般進行而製備。經碳-14標記之1-異氰酸基苯基-3-甲基二乙三胺五乙酸（MX-DTPA）為用於對抗體進行放射性核種的共軛連接之例示的螯合劑。參照WO94/11026。連接子（linker）能為促進在細胞內的細胞毒性藥的釋放之「能剪切的連接子」。例如，能使用酸不穩定性連接子、肽酶敏感性連接子、光不穩定性連接子、二甲基連接子或含二硫化物的連接子（Chari et al., Cancer Res. 52：127-131（1992）；美國專利第5,208,020號）。

【0250】 本說明書的免疫共軛物或ADC明示考慮使用包含（例如，由Pierce Biotechnology, Inc., Rockford, IL., U.S.A）販售之BMPS、EMCS、GMBS、HBVS、LC-SMCC、MBS、MPBH、SBAP、SIA、SIAB、SMCC、SMPB、SMPH、硫代-EMCS、硫代-GMBS、硫代-KMUS、硫代-MBS、硫代-SIAB、硫代-SMCC

及硫代-SMPB、以及SVSB（琥珀醯亞胺-（4-乙烯碸）苯甲酸酯，Succinimidyl-（4-vinylsulfonyl） benzoate）但不受限於此等交聯試劑所製備之共軛物，但不受限於此等。

【0251】 E.用於診斷及檢測的方法及組合物

在特定的態樣中，本說明書所提供之抗CTLA-4抗體之任一者亦有用於檢測生物學樣品中之CTLA-4的存在。本說明書所使用之用語「檢測」，包含定量的或定性的檢測。在特定的態樣中，生物學的樣品包含細胞或組織，例如，血清、全血、血漿、生檢樣品、組織樣品、細胞懸浮液、唾液、痰、口腔液、腦脊椎液、羊水、腹水、乳汁、初乳、乳腺分泌物、淋巴液、尿、汗、淚液、胃液、關節液、腹水、眼淚或黏液。

【0252】 在一態樣中，提供用於在診斷方法或檢測方法中使用的抗CTLA-4抗體。在再一態樣中，提供檢測生物學的樣品中的CTLA-4的存在之方法。在特定的態樣中，此方法包含：在容許抗CTLA-4抗體對CTLA-4的結合之條件下使本說明書所記載之抗CTLA-4抗體與生物學樣品接觸；及檢測在抗CTLA-4抗體與CTLA-4之間是否形成有複合體。此種方法能為活體外的方法或活體內的方法。在一態樣中，抗CTLA-4抗體在例如CTLA-4為用於選擇患者的生物標記（biomarker）的情形，用於選擇適合使用抗CTLA-4抗體的治療之對象。

【0253】 能將本發明的抗體使用於例如免疫反應的狀態的檢查或免疫系統的功能不全的診斷等。

【0254】 在特定的態樣中，提供經標記之抗CTLA-4抗體。標記包含被直接檢測之標記或部分（例如，螢光標記、呈色標記、高電子密度標記、化學發光標記及放射性標記）以及例如通過酵素反應或分子間相互作用而被間接檢測之部分（例如酵素或配體）但不受限於此等。例示的標記雖不受限於此等，但包含以下：放射性同位素^{32}P、^{14}C、^{125}I、^{3}H及^{131}I、稀土類螯合等發光團或螢光

素（fluorescein）及其衍生物、羅丹明（rhodamine）及其衍生物、丹磺醯氯（dansyl）、繖形酮（umbelliferone）、螢火蟲螢光素酶（luciferase）及細菌螢光素酶（美國專利第4,737,456號）等螢光素酶、螢光素（luciferin）、2,3-二氫酞肼二酮（2,3-dihydrophthalazinedione）、辣根過氧化物酶（horseradish peroxidase，HRP）、鹼性磷酸酶、β-半乳糖苷酶、葡萄糖澱粉酶（glucoamylase）、溶菌酶（lysozyme）、單醣氧化酶（例如葡萄糖氧化酶、半乳糖氧化酶及葡萄糖-6-磷酸去氫酶）、尿酸氧化酶（uricase）及黃嘌呤氧化酶（xanthine oxidase）等雜環氧化酶、連結於使用過氧化氫使色素前驅物氧化的酵素（例如HRP、乳過氧化酶（lactoperoxidase）或微過氧化酶（microperoxidase））者、生物素/抗生物素蛋白、自旋標記、噬菌體標記、穩定的自由基類及類似此等者。

【0255】　F.藥學性製劑

本說明書所記載之抗CTLA-4抗體的藥學性製劑係藉由混合具有所期望的純度之抗體與1個或多個任意的藥學上可容許之載體（Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed.（1980）），以冷凍乾燥製劑或水溶液的形態而製備。藥學上可容許之載體通常為使用時的用量及濃度對接受者為非毒性，雖不受限於此等，但包含以下者：磷酸鹽、檸檬酸鹽及其他有機酸等的緩衝液；包含抗壞血酸及甲硫胺酸的抗氧化劑；防腐劑（十八烷基二甲基苄基氯化銨；六甲基氯化銨（hexamethonium chloride）；氯化六氫季銨（hexamethonium chloride）；氯化苄二甲烴銨（benzalkonium chloride）；氯化苯索寧（benzethonium chloride）；酚基、丁基或苯甲醇；羥苯甲酸甲酯或對羥苯甲酸丙酯等對羥苯甲酸烷基酯（paraben）；鄰苯二酚（catechol）；間苯二酚（resorcinol）；環己醇；3-戊醇；及m-甲酚等）；小分子（約小於10個殘基）多肽；血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白等的蛋白質；聚乙烯吡咯酮等親水性聚合物；甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺酸、組胺酸、精胺酸或離胺酸等的胺基酸；包含葡萄糖、甘露糖或糊

精之單糖、雙糖及其他碳水化合物；EDTA等的螯合劑；蔗糖、甘露醇、海藻糖、山梨醇等砂糖類；鈉等形成鹽類的對離子類；金屬錯合物（例如，Zn-蛋白質錯合物）；及／或聚乙二醇（PEG）等非離子系表面活性劑。本說明書的例示的藥學上所容許之載體，更包含可溶性中性活性型透明質酸酶醣蛋白（sHASEGP）（例如，rHuPH20（HYLENEX（註冊商標）、Baxter International, Inc.）等人類可溶性PH-20透明質酸酶醣蛋白）等間質性藥劑分散劑。特定的例示的sHASEGP及其之用途方法（包含rHuPH20）被記載於美國專利申請公開第2005/0260186號及第2006/0104968號。在一態樣中，sHASEGP係與軟骨素分解酵素（chondroitinase）等1個或多個追加的糖胺聚多糖（glycosaminoglycan）組合。

【0256】 例示的冷凍乾燥抗體製劑被記載於美國專利第6,267,958號。水溶液抗體製劑包含美國專利第6,171,586號及WO2006/044908所記載者，後者的製劑包含組胺酸－乙酸鹽緩衝液。

【0257】 本說明書的製劑，只要對於被治療之特定適應症而言是必要的，則亦可包含大於1種的有效成分。較佳為伴隨不會互相造成不良影響之互補的活性。此種有效成分係以對於所意圖之目的而言為有效的量被適當組合。

【0258】 可將有效成分裝入藉由例如液滴形成（凝聚作用（coacervation））手法或藉由界面聚合所製備之微膠囊（分別例如羥甲基纖維素或明膠微膠囊及聚（甲基丙烯酸甲基）微膠囊），也可被裝入膠體狀藥物遞送系統（例如微脂體、白蛋白小球體、微米乳液、奈米粒子及奈米膠囊），也可以帶入微乳液（microemulsion）。此種手法被公開於Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed.（1980）。

【0259】 亦可製作緩釋製劑。緩釋製劑的較佳例包含含抗體之固體疏水性聚合物的半透性基質，該基質例如為薄膜或微膠囊等造型物的形態。

【0260】 用於使用於活體內投予之製劑通常為無菌。無菌狀態例如係藉由

通過滅菌過濾膜進行過濾等而輕易地達成。

【0261】 G.治療的方法及治療用組合物

本說明書所提供之抗CTLA-4抗體皆可被使用於治療性的方法。

在一態樣中，提供用於作為醫藥品的用途之抗CTLA-4抗體。在再一態樣中，提供用於腫瘤的治療中之用途之抗CTLA-4抗體。在特定的態樣中，提供用於治療方法中之用途之抗CTLA-4抗體。在特定的態樣中，本發明提供用於治療具有腫瘤之個體的方法亦即包含對該個體投予抗CTLA-4抗體的有效量之步驟的方法中之用途之抗CTLA-4抗體。於如此之態樣之一個中，方法更包括對此個體投予至少一個之（例如，如後方所述）追加治療劑的有效量的步驟。在再一態樣中，本發明提供用於細胞的傷害中之用途之抗CTLA-4抗體。在特定的態樣中，本發明提供用於在個體中傷害細胞的方法亦即包含為了傷害細胞而對該個體投予抗CTLA-4抗體的有效量之步驟的方法中之用途之抗CTLA-4抗體。在再一態樣中，本發明提供一種用於免疫活化之用途的抗CTLA-4抗體。在特定態樣中，本發明提供一種抗CTLA-4抗體，用於為個體中免疫活性之方法，且包括為了免疫活化對所述個體投予抗CTLA-4抗體之有效量之步驟的方法的用途。上述態樣的任意者的「個體」，較佳為人類。

【0262】 在某些態樣中下，腫瘤為一固態腫瘤。 在固態腫瘤中，通常腫瘤細胞增殖成團，由此成為主體形成腫瘤組織。又，活體內的腫瘤組織中，多數情形，淋巴球等免疫細胞會浸潤，其等亦構成腫瘤組織的一部分。在一些態樣中，在腫瘤組織內，免疫細胞尤其調節性T（Treg）細胞會浸潤。在一態樣中，對細胞的傷害係由ADCC活性、CDC活性或ADCP活性所導致。在一態樣中，傷害在細胞表面表現CTLA-4之細胞。在再一態樣中，被傷害之細胞為Treg細胞。在特定的態樣中，傷害腫瘤組織內浸潤之Treg細胞。在一態樣中，藉由Treg細胞被傷害免疫被活化（經由Treg細胞之免疫抑制被解除）。在再一態樣中，腫瘤組

織中之免疫（特別是抗腫瘤免疫）被活化。在某些態樣中，免疫之活化為T細胞之活化。

【0263】 在再一態樣中，本發明的抗CTLA-4抗體所造成之作為醫藥品的效果的程度係依據個體內的組織而異。在特定的態樣中，因應組織內的含腺苷的化合物的濃度，其程度會變化。在再一態樣中，相較於含腺苷的化合物的濃度低的組織，在含腺苷的化合物的濃度高的組織中，其效果會增大。作為含腺苷的化合物的濃度高的組織，可列舉例如腫瘤組織。作為含腺苷的化合物的濃度低的組織，可列舉例如正常組織等非腫瘤組織。在一些態樣中，相較於非腫瘤組織，在腫瘤組織中會活化更強的免疫。此種反應的差異不需要以抗CTLA-4抗體的全部用量進行觀察，只要以一特定的範圍的用量進行觀察即可。在另一態樣中，相較於非腫瘤組織，在腫瘤組織中係以較低用量活化免疫。又，在另一態樣中，以低於觀察副作用之用量觀察治療效果。在特定的態樣中，所謂治療效果，係指表現抗腫瘤效果（例如，腫瘤的衰退、對於腫瘤細胞之細胞死亡的誘導或者增殖抑制等），所謂副作用，係指自體免疫疾病（包含由過度的免疫反應所導致之對正常組織的傷害）的發病。

【0264】 在再一局面中，作為藉由本發明之抗CTLA-4抗體所獲得之醫藥品之效果的程度，取決於其是否具有含腺苷化合物依賴性（即隨含腺苷化合物的濃度而變化）的CTLA-4結合活性而異。在某些態樣中，本發明之抗CTLA-4抗體是對CTLA-4的結合活性隨著含腺苷化合物的濃度增加而增加的抗體。在某些態樣中，作為對照的抗CTLA-4抗體是不具有含腺苷化合物的濃度依賴性CTLA-4結合活性的抗體。在特定態樣中，不具有含腺苷化合物的濃度依賴性CTLA-4結合活性的抗體是指在存在與不存在所述化合物時CTLA-4結合活性的差異例如小於2倍、小於1.8倍、小於1.5倍、小於1.3倍、小於1.2倍或1.1倍的抗體。本發明的抗CTLA-4抗體與作為對照的抗CTLA-4抗體在有足夠量的含腺苷化合

物存在的情況下，彼此的CTLA-4結合活性實質上應相等。

【0265】 在特定局面中，本發明的抗CTLA-4抗體與作為對照的抗CTLA-4抗體之間，作為由各抗體所獲得之醫藥品之效果不同的。在特定態樣中，在含腺苷化合物濃度較低的組織中，作為醫藥品之效果是不同的。含腺苷化合物濃度低的組織可舉出，例如，正常組織等之非腫瘤組織。抗CTLA-4抗體也可以作為含有它們的藥學製劑而提供。在某些態樣中，在含腺苷化合物濃度較低的組織中，本發明的抗CTLA-4抗體與對照組的抗CTLA-4抗體相比，其免疫活化的程度較低。在某些態樣中，在含腺苷化合物濃度較低的組織中，與作為對照組的抗CTLA-4抗體相比，本發明的抗CTLA-4抗體為了免疫活化所需的用量更高。在某些態樣中，在含腺苷化合物濃度較低的組織中，與作為對照組抗CTLA-4抗體相比，本發明的抗CTLA-4抗體的副作用程度較低。在某些態樣中，在含腺苷化合物濃度較低的組織中，與作為對照的抗CTLA-4抗體相比，本發明的抗CTLA-4抗體觀察到的副作用之時的用量更高。這種反應的差異不必在所有組織中觀察到（例如在所有含腺苷化合物低濃度的組織中），而可只在一些組織中觀察到。在特定態樣中，副作用是自體免疫性疾病（包括由於過度的免疫反應對正常組織造成的傷害）。

【0266】 在特定局面中，本發明的抗CTLA-4抗體與作為對照的抗CTLA-4抗體之間，作為經由各抗體所獲得之醫藥品之效果實質上相等。在特定態樣中，在含腺苷化合物濃度較高的組織中，作為醫藥品之效果實質上相等。作為含有高濃度腺苷化合物的組織，可舉出，例如，腫瘤組織。抗CTLA-4抗體可以作為含有它們的藥學製劑提供。在某些態樣中，在有高濃度含腺苷化合物的組織中，本發明的抗CTLA-4抗體與作為對照的抗CTLA-4抗體之間的免疫活化程度實質上相等。在某些態樣中，在含有高濃度腺苷化合物的組織中，本發明的抗CTLA-4抗體與作為對照的抗CTLA-4抗體之間為了活化免疫之必要的用量實質上相

等。在某些態樣中，在有高濃度含腺苷化合物的組織中，本發明的抗CTLA-4抗體與作為對照的抗CTLA-4抗體的治療效果之程度實質上相等。在某些態樣中，在含有高濃度腺苷化合物的組織中，本發明的抗CTLA-4抗體與作為對照的抗CTLA-4抗體之間在觀察到治療效果之時的劑量實質上相等。在特定態樣中，治療效果是指表現抗腫瘤效果（例如，腫瘤消退、對於腫瘤細胞之誘導細胞死亡或增殖抑制）。

【0267】 在特定態樣中，腫瘤為可自由癌(carcinoma)、淋巴瘤(lymphoma)、胚細胞瘤(blastoma)、肉瘤(sarcoma)與白血病所組成之群組任意選擇。在再一態樣中，腫瘤為可自由肺癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、肺腺癌、肺鱗狀細胞癌、大腸癌、直腸癌、結腸癌、乳癌、肝癌、胃癌、胰臟癌、腎癌、前列腺癌、卵巢癌、甲狀腺癌、膽管癌、腹膜癌、間皮瘤(mesothelioma)、鱗狀細胞癌、子宮頸癌、子宮內膜癌、膀胱癌、食道癌、頭頸癌、鼻咽癌、唾液腺腫瘤、胸腺瘤、皮膚癌、基底細胞瘤、黑色素瘤、惡性黑色素瘤、肛門癌、陰莖癌、睾丸癌、威爾姆瘤(Wilms's tumor)、急性骨髓性白血病（包含急性骨髓細胞性白血病、急性骨髓胚細胞性白血病、急性前骨隨細胞性白血病、急性骨髓單核球性白血病與急性單核球性白血病）、慢性骨髓性白血病白血病，急性淋巴胚細胞白血病，慢性淋巴性白血病，何杰金氏淋巴瘤，非何杰金氏淋巴瘤（包含伯奇氏淋巴瘤，慢性淋巴細胞白血病、蕈狀肉芽腫、被套細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、瀰漫性大型細胞淋巴瘤、緣帶淋巴瘤、毛細胞白血病漿細胞瘤、周邊 T 細胞淋巴瘤與成人 T 細胞白血病/淋巴瘤）、蘭格罕細胞組織球增多症、多發性骨髓瘤、骨髓發育不良症候群、腦腫瘤（包含神經膠質瘤、星細胞瘤、神經膠母細胞瘤、腦脊髓膜瘤和室管膜瘤）、神經母細胞瘤、視網膜母細胞瘤、骨肉瘤、卡波西氏肉瘤、Ewing氏肉瘤、血管肉瘤與血管外皮細胞瘤所組成之群組任意選擇。在特定態樣中，腫瘤可自由肺癌、大腸癌、結腸癌、乳癌、肝癌、

胰臟癌、腎癌、膀胱癌、頭頸癌與黑色素瘤所組成之群組任意選擇。

【0268】 在再一局面中，本發明提供醫藥品的製造或製備中之抗CTLA-4抗體的用途。在一態樣中，醫藥品係用於治療腫瘤。在再一態樣中，醫藥品係治療腫瘤之方法，用於包含對具有腫瘤之個體投予醫藥品的有效量之步驟的方法中之用途。在如此的態樣之1個中，方法還包括對個體投的至少1個（例如，如後方所述）追加治療劑的有效量的步驟。在再一態樣中，醫藥品係用於傷害細胞。在再一態樣中，醫藥品係在個體中傷害細胞之方法，用於包含為了傷害細胞而對該個體投予醫藥品的有效量之步驟的方法中之用途。在再一態樣中，醫藥品為用於免疫活化者。在再一態樣中，醫藥品係為為了用於為在個體中活化免疫的方法之包括為了活化免疫對該個體投予醫藥品之有效量之步驟的方法中的用途中者。上述態樣的任意者的「個體」可為人類。

【0269】 在再一態樣中，本發明提供治療腫瘤之方法。在一態樣中，方法包含對具有此種腫瘤之個體投予抗CTLA-4抗體的有效量之步驟。在如此的態樣之1個中，方法還包括對個體投的至少1個（例如，如後方所述）追加治療劑的有效量的步驟。上述態樣的任意者的「個體」可為人類。

【0270】 在再一局面中，本發明提供用於在個體中傷害細胞的方法。在一態樣中，方法包含為了傷害細胞而對個體投予抗CTLA-4抗體的有效量之步驟。在再一局面中、本發明提供用於個體中免疫活化之方法。在一態樣中、方法包括為了免疫活化，對個體投予抗CTLA-4抗體之有效量的步驟的方法。在一態樣中，「個體」為人類。

【0271】 在再一態樣中，本發明提供包含本說明書所提供之抗CTLA-4抗體的任意者之藥學性製劑（醫藥組合物）（例如用於上述的治療的方法的任意者中之用途）。在一態樣中，藥學性製劑（醫藥組合物）包含本說明書所提供之抗CTLA-4抗體的任意者與藥學上可容許之載體。在一態樣中，本發明提供用

於腫瘤的治療中之用途的藥學性製劑（醫藥組合物）。在一態樣中，本發明提供用於細胞的傷害中之用途的藥學性製劑（醫藥組合物）。在一態樣中，本發明提供用於激活免疫之活化的藥學製劑（醫藥組成物）。在另一態樣中，藥學製劑（醫藥組成物）包含本說明書提供的任何抗CTLA-4抗體與至少1追加治療劑（例如，如後方所述）。

【0272】 在再一態樣中，本發明提供用於製備醫藥品或藥學性製劑的方法，其包含將本說明書所提供之抗CTLA-4抗體的任意者與藥學上可容許之載體進行混合之步驟（例如用於上述的治療方法的任意者中之用途）。在一態樣中，製備醫藥品或藥學製劑的方法還包括對醫藥品或藥學製劑中添加至少一種追加的治療劑的步驟。

【0273】 本發明的抗體可以單獨使用或與治療中的其他藥劑組合使用。例如，本發明的抗體可以與至少1個追加的治療劑同時投宇。在特定態樣中，追加治療為免疫檢查點抑製劑、EGFR 抑製劑、HER2 抑製劑或化療劑。作為免疫檢查點抑製劑可舉出，例如抗CTLA-4抑製劑、抗PD-1抑製劑、抗PD-L1抑製劑、抗PD-L2抑製劑、抗TIM-3抑製劑、抗LAG-3抑製劑、抗TIGIT抑製劑、抗BTLA抑製劑、抗VISTA抑製劑等。作為抗CTLA-4抑製劑，可舉出，例如ipilimumab、tremelimumab等。作為抗 PD-1抑製劑，可舉出，例如nivolumab、pembrolizumab等。作為抗PD-L1抑製劑，可舉出，例如atezolizumab、durvalumab、avelumab等。作為抗 PD-L2抑製劑，可舉出，例如抗PD-L2抑制抗體等。作為抗TIM-3抑製劑，可舉出，例如抗TIM-3抑制抗體等。作為抗LAG-3抑製劑，可舉出，例如抗LAG-3抑制抗體等。作為抗TIGIT抑製劑，可舉出，例如抗TIGIT抑制抗體等。作為抗BTLA抑製劑，可舉出，例如抗BTLA抑制抗體等。作為抗VISTA抑製劑，可舉出，例如抗VISTA抑制抗體等。作為EGFR抑制劑，可舉出cetuximab、panitumumab、nimotuzumab、necitumumab、zalutumumab等。作為HER2抑制劑，

可舉出，例如trastuzumab、trastuzumab emtansine、pertuzumab等。

【0274】 如上所述的併用療法治療包括併用投予（在相同或單獨配方中的兩種或多種治療劑）與單獨投予，在單獨投予的情況下，本發明的抗體之投予可以在追加治療劑的投予之前、與追加治療劑的投予同時，及/或在追加治療劑的投予之後進行。在一態樣中，抗CTLA-4抗體之投予與追加治療劑的投予分別在大約1個月內，或大約1、2或3週內，或大約1、2、3、4、5或6日內進行。本發明之抗體也可與放射線療法組合使用。

【0275】 本發明的抗體（與任意之追加治療劑）能藉由任意的合適手段進行投予，所述任意的合適手段包含非經口投予、肺內投予及經鼻投予、在期望局部處理之情形為病灶內投予。非經口注入包含肌肉內、靜脈內、動脈內、腹腔內或皮下投予。投藥能部分因應投予是短期或長期，而藉由例如靜脈內注射或皮下注射等注射等任意的較佳路徑而完成。雖不受限於此等，但包含單次投予或在各種時間點之反覆投予、單次快速投予（bolus injection）及脈衝注入之各種投藥方案皆在本說明書的考量內。

【0276】 本發明的抗體以符合優良醫療規範（good medical practice）的方式被製劑化、被投藥、以及被投予。由此觀點而言，應考慮的因子包含：被治療之該特定疾病、被治療之該特定的哺乳動物、各個患者的臨床症狀、疾病的原因、藥劑的送達部位、投予方法、投予方案及醫療從事人員習知的其他因子。抗體任意地但不是必須地與1種或複數之目前用於預防或治療問題之障礙的藥劑一起配製。此類其他藥劑的有效量將取決於製劑中存在的抗體量、障礙或治療的類型以及上述其他因素。這些通常以與本說明書所述相同的劑量與給藥途徑，或以本說明書所述劑量的約1至99%，或根據經驗/臨床適合之判斷的任何劑量級以任意途徑使用。

【0277】 為了疾病的預防或治療，本發明的抗體的適當用量（單獨使用或

與一種或複數之其他追加治療劑一起使用時）應依賴於被治療之疾病的類型、抗體的類型、疾病的重症度及病程、抗體是以預防為目的被投予或以治療目的被投予、藥物歷史、患者的臨床病歷及對於抗體之反應、以及、主治醫生的考量。抗體較佳地對於患者投予1次或經過連續的處理而投予。因應疾病的類型及重症度，例如無論是由1次或多次的分別投予進行或由連續注入進行，皆能將約1 μg/kg至15 mg/kg（例如，0.1 mg/kg～10 mg/kg）的抗體設為用於對患者投予的最初候補用量。1個典型的1日用量係依賴於上述因子，範圍可為約1 μg/kg至100 mg/kg以上。經過數日或更長時間的重複投予之情形，因應狀況，治療通常維持直到疾病症狀被抑制到期望狀態。抗體的一例示的用量為約0.05 mg/kg至約10 mg/kg的範圍內。因此，可將約0.5 mg/kg、2.0 mg/kg、4.0 mg/kg或者10 mg/kg的1個或多個用量（或此等任意的組合）投予至患者。此種用量可被斷續地例如每1週或每3週（例如，以患者接受約2至約20或例如約6用量的抗體之方式）投予。在高的初次負荷用量之後，可投予1次或多次的低用量。此療法的過程係藉由以往的手法及測量法而被容易地監測。

【0278】 應理解針對上述的製劑或治療的方法的任一者皆可使用本發明的免疫共軛物以取代抗CTLA-4抗體或再加上抗CTLA-4抗體而實施。

【0279】 本說明書的抗CTLA-4抗體能藉由以下方法被投予：使用載體等而將編碼抗CTLA-4抗體之核酸投予或併入活體內而使抗CTLA-4抗體直接在活體內表現，但亦可不使用載體而被投予。作為載體，例示病毒載體、質體載體，再者，例示腺病毒（Adenoviridae）載體。編碼抗CTLA-4抗體之核酸可直接投予至活體，亦可將已導入編碼抗CTLA-4抗體之核酸之細胞投予至活體。例如，能藉由以下方法投予抗CTLA-4抗體：對編碼抗CTLA-4抗體之mRNA施以用於提高在活體內的mRNA的穩定性的化學修飾，將該mRNA直接投予至人類，在活體內使抗CTLA-4抗體表現之方法（參照EP2101823B、WO2013/120629）。又，亦可

投予已導入編碼抗CTLA-4抗體之核酸之B細胞（Sci Immunol.（2019）4（35）, eaax0644）。又，亦可投予已導入編碼抗CTLA-4抗體之核酸之細菌（Nature Reviews Cancer（2018）18, 727-743）。

【0280】 作為能與本說明書的抗CTLA-4抗體進行組合的技術的非限定例子，例示利用抗CTLA-4抗體製作會分泌T細胞重新靶向（redirecting）抗體之T細胞（Trends Immunol.（2019）40（3）243-257）。作為非限定的作成手法之一，可列舉藉由基因改變技術而將編碼雙特異性抗體之核酸導入T細胞等效應細胞之手法，其中，雙特異性抗體包含：針對T細胞上的T細胞受體（TCR）複合體的構成次單元的任一者之結合區域，尤其是CD3之中針對CD3ε鏈之結合區域；以及抗CTLA-4抗體的抗原結合區域。

【0281】 H.產品

本發明的在另一態樣中，提供包含有用於上述障礙的治療、預防及/或診斷之器材的產品。產品包含容器及該容器上的標籤或於該容器所附的說明書。作為較佳的容器，例如包含瓶罐、小玻璃瓶、注射器、IV（intravenous）溶液包等。容器類可由玻璃或塑膠等的多種材料所形成。容器可將組合物以單體的形式保持，亦可與對於症狀的治療、預防及／或診斷為有效的其他組合物進行組合而保持，又，可具有無菌的連接端口（例如，容器可為具有可經皮下注射穿刺的塞子之靜脈內投予用溶液包或小玻璃瓶）。組合物中的至少1個有效成分為本發明的抗體。標籤或使用說明書揭示將組合物使用於治療所選擇的症狀。又製品也可包括(a) 第一容器，其為第一容器且裝有包含本發明抗體的組合物；與(b) 第二容器，其為第二容器且裝有包含有另外的細胞傷害劑或其他治療劑的組合物。本發明的此態樣中之產品亦可進一步含有使用說明書，所述使用說明書揭示組合物能使用於治療特定症狀用。或者，或除此之外，產品也可更包含第二（或第三）容器，所述第二容器包含注射用殺菌水（BWFI）、磷酸緩衝生理食

鹽水、連接子溶液及右旋糖溶液等藥學上容許緩衝液。從其他商業觀點或使用者立場而言，亦可進一步包含其他緩衝液、稀釋液、過濾器、針及注射器等所期望的器材。

【0282】 應理解上述的產品的任一者皆可包含本發明的免疫共軛物以取代抗CTLA-4抗體或再加上抗CTLA-4抗體。

＜包含突變Fc區之多肽＞

【0283】 在一態樣中，本發明提供包含突變Fc區之經分離之多肽。在一些態樣中，多肽為抗體。在一些態樣中，多肽為Fc融合蛋白質。在特定的態樣中，相較於天然型序列或參照變異體序列（在本說明書中，有時統稱為「親代」Fc區）的Fc區中之對應序列，突變Fc區包含至少1個胺基酸殘基改變（例如取代）。天然型序列的Fc區通常被構成為由兩條相同的多肽鏈所構成之同型二聚體。本發明的突變Fc區中之胺基酸改變可被導入親代Fc區的兩條多肽鏈的任一者，亦可被導入兩條多肽鏈的兩者。

【0284】 在一些態樣中，本發明提供突變Fc區，其相較於親代Fc區，功能亦被改變。在特定的態樣中，相較於親代Fc區，本發明的突變Fc區的對於Fcγ受體之結合活性增強。在特定的態樣中，相較於親代Fc區，本發明的突變Fc區的對於選自由FcγRIa、FcγRIIa、FcγRIIb、FcγRIIIa所組成之群組的至少一個Fcγ受體之結合活性增強。在一些態樣中，本發明的突變Fc區對於FcγRIIa之結合活性增強。在一些態樣中，本發明的突變Fc區對於FcγRIIIa之結合活性增強。在再一態樣中，本發明的突變Fc區對於FcγRIIa及FcγRIIIa之結合活性增強。在另一態樣中，相較於親代Fc區，本發明的突變Fc區的ADCC活性、CDC活性或ADCP活性增強。

【0285】 在一些態樣中，本發明的突變Fc區包含選自由EU編號所表示之位置234、235、236、298、330、332及334所組成之群組的至少1個位置的至少1

個胺基酸改變。或者，本發明中亦能同樣地使用國際公開WO2013/002362或WO2014/104165所記載之胺基酸改變等。

【0286】 在特定的態樣中，親代Fc區及突變Fc區的結合活性可利用KD（Dissociation constant，解離常數）值表示。在一態樣中，[親代Fc區對於FcγRIIa之KD值]／[突變Fc區對於FcγRIIa之KD值]的比的值，例如為1.5以上、2以上、3以上、4以上、5以上、6以上、7以上、8以上、9以上、10以上、15以上、20以上、25以上、30以上、40以上或50以上。在再一態樣中，FcγRIIa可為FcγRIIa R，亦可為FcγRIIa H。又，可為其兩者。因此，Fc區對於FcγRIIa之KD值可為Fc區對於FcγRIIa R之KD值，亦可為Fc區對於FcγRIIa H之KD值。又，可為其兩者的合計或者平均值。在一態樣中，[親代Fc區對於FcγRIIIa之結合活性]／[突變Fc區對於FcγRIIIa之結合活性]的比的值，例如為2以上、3以上、5以上、10以上、20以上、30以上、50以上、100以上、200以上、300以上、500以上、1×10^3以上、2×10^3以上、3×10^3以上或5×10^3以上。在再一態樣中，FcγRIIIa可為FcγRIIIa F，亦可為FcγRIIIa V。又，可為其兩者。因此，Fc區對於FcγRIIIa之KD值可為Fc區對於FcγRIIIa F之KD值，亦可為Fc區對於FcγRIIIa V之KD值。又，可為其兩者的合計或者平均值。

【0287】 在一態樣中，突變Fc區對於FcγRIIa之KD值，例如為1.0×10^{-6} M以下、5.0×10^{-7} M以下、3.0×10^{-7} M以下、2.0×10^{-7} M以下、1.0×10^{-7} M以下、5.0×10^{-8} M以下、3.0×10^{-8} M以下、2.0×10^{-8} M以下、1.0×10^{-8} M以下、5.0×10^{-9} M以下、3.0×10^{-9} M以下、2.0×10^{-9} M以下或1.0×10^{-9} M以下。在再一態樣中，FcγRIIa可為FcγRIIa R，亦可為FcγRIIa H。又，可為其兩者。在一態樣中，突變Fc區對於FcγRIIIa之KD值，例如為1.0×10^{-6} M以下、5.0×10^{-7} M以下、3.0×10^{-7} M以下、2.0×10^{-7} M以下、1.0×10^{-7} M以下、5.0×10^{-8} M以下、3.0×10^{-8} M以下、2.0×10^{-8} M以下、1.0×10^{-8} M以下、5.0×10^{-9} M以下、3.0×10^{-9} M以下、2.0×10^{-9} M、1.0×10^{-9} M以下、5.0×10^{-10}

M以下、3.0×10^{-10} M以下、2.0×10^{-10} M或1.0×10^{-10} M以下。在再一態樣中，FcγRIIIa可為FcγRIIIa F，亦可為FcγRIIIa V。又，可為其兩者。

【0288】 在另一態樣中，可將親代Fc區及突變Fc區的結合活性以kd（Dissociation rate constant，解離速度常數）值表示，以取代KD值。

【0289】 在另一態樣中，親代Fc區及突變Fc區的結合活性亦可以Fcγ受體對於每單位量的Fc區之結合量表示。例如，在表面電漿共振分析中，固定於感測晶片上之Fc區的結合量、及再結合至該處之Fcγ受體的結合量，係分別作為反應單位（resonance unit，RU）而被測量。將在此的Fcγ受體的結合量除以Fc區的結合量，可將所得之值定義作為Fcγ受體對於每單位量的Fc區之結合量。如此進行的結合量的測量及計算的具體方法被記載於後述的實施例。在一些態樣中，[突變Fc區對於FcγRIIa之結合量]／[親代Fc區對於FcγRIIa之結合量]的比的值，例如為1.5以上、2以上、3以上、4以上、5以上、6以上、7以上、8以上、9以上、10以上、15以上、20以上、25以上、30以上、40以上或50以上。在一些態樣中，[突變Fc區對於FcγRIIIa之結合量]／[親代Fc區對於FcγRIIIa之結合量]的比的值，例如為2以上、3以上、5以上、10以上、20以上、30以上、50以上、100以上、200以上、300以上、500以上、1×10^{3}以上、2×10^{3}以上、3×10^{3}以上或5×10^{3}以上。

【0290】 在特定的態樣中，本說明書所表示之KD值、kd值、結合量的值等係藉由在25℃或37℃實施表面電漿共振分析而測量或者計算（例如，參照本說明書的參考實施例8）。

【0291】 在特定的態樣中，相較於親代Fc區，本發明的突變Fc區的活性型Fcγ受體與抑制型Fcγ受體之間的選擇性提升。換言之，相較於親代Fc區，本發明的突變Fc區對於活性型Fcγ受體之結合活性比起對於抑制型Fcγ受體之結合活性更大幅增強。在特定的態樣中，活性型Fcγ受體為選自由FcγRIa、FcγRIIa R、FcγRIIa H、FcγRIIIa F、FcγRIIIa V所組成之群組的至少1個Fcγ受體，抑制型Fcγ

受體為FcγRIIb。在一些態樣中，本發明的突變Fc區的FcγRIIa與FcγRIIb之間的選擇性提升。在一些態樣中，本發明的突變Fc區的FcγRIIIa與FcγRIIb之間的選擇性提升。在再一態樣中，本發明的突變Fc區的FcγRIIa與FcγRIIb之間的選擇性及FcγRIIIa與FcγRIIb之間的選擇性提升。

【0292】 在一些態樣中，本發明的突變Fc區包含選自由EU編號所表示之位置236、239、268、270及326所組成之群組的至少1個位置的至少1個胺基酸改變。或者，在本發明中亦能同樣地使用國際公開WO2013/002362或WO2014/104165所記載之胺基酸改變。

【0293】 在特定的態樣中，親代Fc區及突變Fc區的結合活性可以KD（Dissociation constant，解離常數）值表示。針對對於FcγRIIa及FcγRIIIa之結合活性的態樣，係如同上述。在一態樣中，[親代Fc區對於FcγRIIb之KD值]／[突變Fc區對於FcγRIIb之KD值]的比的值，例如為10以下、5以下、3以下、2以下、1以下、0.5以下、0.3以下、0.2以下或0.1以下。在另一態樣中，可以kd（Dissociation rate constant，解離速度常數）值表示親代Fc區及突變Fc區的結合活性，以取代KD值。

【0294】 在另一態樣中，親代Fc區及突變Fc區的結合活性亦可以上述之每單位量的Fc區對於Fcγ受體之結合量表示。在一些態樣中，[突變Fc區對於FcγRIIb之結合量]／[親代Fc區對於FcγRIIb之結合量]的比的值，例如為10以下、5以下、3以下、2以下、1以下、0.5以下、0.3以下、0.2以下或0.1以下。在一些態樣中，突變Fc區對於FcγRIIb之結合量，例如為0.5以下、0.3以下、0.2以下、0.1以下、0.05以下、0.03以下、0.02以下、0.01以下、0.005以下、0.003以下、0.002以下或0.001以下。

【0295】 在特定的態樣中，活性型Fcγ受體與抑制型Fcγ受體之間的選擇性的提升，係在相較於對於抑制型Fcγ受體之結合活性之情形的對於活性型Fcγ受體

之結合活性的選擇性增強，換言之，係對活性型Fcγ受體的結合活性相對於對抑制型Fcγ受體的結合活性之比例（A／I比）的增大。此種比例（A／I比）係用於發揮優異的效應功能的指標，A／I比大的多肽可被評價為具有優異的效應功能。親代Fc區及突變Fc區對於Fcγ受體之結合活性，可利用KD值、kd值、或每單位量的Fc區對於Fcγ受體之結合量表示。A／I比可使用KD值、kd值、或結合量而分別如以下般表示：[對於抑制型Fcγ受體之KD值]／[對於活性型Fcγ受體之KD值]、[對於抑制型Fcγ受體之kd值]／[對於活性型Fcγ受體之kd值]、或[對於活性型Fcγ受體之結合量]／[對於抑制型Fcγ受體之結合量]。

【0296】 在一態樣中，相較於親代Fc區，本發明的突變Fc區的A／I比增大了1.1倍以上、1.2倍以上、1.3倍以上、1.4倍以上、1.5倍以上、1.6倍以上、1.7倍以上、1.8倍以上、1.9倍以上、2倍以上、3倍以上、4倍以上、5倍以上、6倍以上、7倍以上、8倍以上、9倍以上、10倍以上、20倍以上、30倍以上、40倍以上、50倍以上、60倍以上、70倍以上、80倍以上、90倍以上、100倍以上、200倍以上、300倍以上、400倍以上、500倍以上、600倍以上、700倍以上、800倍以上、900倍以上、1000倍以上、2000倍以上、3000倍以上、4000倍以上、5000倍以上、6000倍以上、7000倍以上、8000倍以上、9000倍以上或10000倍以上。在一態樣中，本發明的突變Fc區的A／I比的值為10以上、20以上、30以上、40以上、50以上、60以上、70以上、80以上、90以上、100以上、200以上、300以上、400以上、500以上、600以上、700以上、800以上、900以上、1000以上、2000以上、3000以上、4000以上、5000以上、6000以上、7000以上、8000以上、9000以上、10000以上、11000以上、12000以上、13000以上、14000以上或15000以上。在一態樣中，A／I比為對FcγRIa的結合活性相對於對FcγRIIb的結合活性之比例、對FcγRIIa的結合活性相對於對FcγRIIb的結合活性之比例、對FcγRIIIa的結合活性相對於對FcγRIIb的結合活性之比例、或[對於FcγRIa之結合活性、對

於FcγRIIa之結合活性、及對於FcγRIIIa之結合活性之中的2個或者3個合計或者平均值]相對於對FcγRIIb的結合活性之比例。在特定的態樣中，FcγRIIa為FcγRIIa R、FcγRIIa H或其雙方，因此，對於FcγRIIa之結合活性為對於FcγRIIa R之結合活性、對於FcγRIIa H之結合活性、或其雙方的合計或者平均值。在特定的態樣中，FcγRIIIa為FcγRIIIa F、FcγRIIIa V或其雙方，因此，對於FcγRIIIa之結合活性為對於FcγRIIIa F之結合活性、對於FcγRIIIa V之結合活性、或其雙方的合計或者平均值。

【0297】 在一些態樣中，本發明的突變Fc區包含以下的位置中之胺基酸改變：

（i）在親代Fc區的第一多肽中之EU編號所表示之位置234、235、236、239、268、270及298；以及

（ii）在親代Fc區的第二多肽中之EU編號所表示之位置270、298、326及334。

在特定的態樣中，本發明的突變Fc區進一步包含在親代Fc區的第一多肽中之EU編號所表示之位置326中之胺基酸改變。在特定的態樣中，本發明的突變Fc區進一步包含在親代Fc區的第二多肽中之EU編號所表示之位置236中之胺基酸改變。在特定的態樣中，本發明的突變Fc區進一步包含在親代Fc區的第一多肽中之EU編號所表示之位置332中之胺基酸改變。在特定的態樣中，本發明的突變Fc區進一步包含在親代Fc區的第一多肽中之EU編號所表示之位置330中之胺基酸改變。在特定的態樣中，本發明的突變Fc區進一步包含在親代Fc區的第二多肽中之EU編號所表示之位置332中之胺基酸改變。在特定的態樣中，本發明的突變Fc區進一步包含在親代Fc區的第二多肽中之EU編號所表示之位置330中之胺基酸改變。或者，在本發明中亦能同樣地使用國際公開WO2013/002362或WO2014/104165所記載之胺基酸改變。

【0298】 在一些態樣中，本發明的突變Fc區包含以下的位置中之胺基酸改

變：

（i）在親代Fc區的第一多肽中之EU編號所表示之位置234、235、236、239、268、270、298及330；以及

（ii）在親代Fc區的第二多肽中之EU編號所表示之位置270、298、326、330及334。

在特定的態樣中，本發明的突變Fc區進一步包含在親代Fc區的第一多肽中之EU編號所表示之位置326中之胺基酸改變。在特定的態樣中，本發明的突變Fc區進一步包含在親代Fc區的第二多肽中之EU編號所表示之位置236中之胺基酸改變。在特定的態樣中，本發明的突變Fc區進一步包含在親代Fc區的第一多肽中之EU編號所表示之位置332中之胺基酸改變。在特定的態樣中，本發明的突變Fc區進一步包含在親代Fc區的第二多肽中之EU編號所表示之位置332中之胺基酸改變。在特定的態樣中，或者，在本發明中亦能同樣地使用國際公開WO2013/002362或WO2014/104165所記載之胺基酸改變。

【0299】 在特定的態樣中，比起親代Fc區，本發明的突變Fc區的穩定性提升。在特定的態樣中，穩定性為熱力學的穩定性。多肽的熱力學的穩定性，例如可將Tm值等作為指標並進行判斷。Tm值例如可使用CD（圓二色性）或DSC（微差掃瞄型熱量計）、DSF（微差掃瞄型螢光定量法）等本發明所屬技術領域中具有通常知識者所習知的手法而進行測量。在一態樣中，相較於親代Fc區，本發明的突變Fc區的CH2區域的Tm值上升0.1度以上、0.2度以上、0.3度以上、0.4度以上、0.5度以上、1度以上、2度以上、3度以上、4度以上、5度以上、10度以上。

【0300】 在一些態樣中，本發明的突變Fc區包含在親代Fc區的第一多肽及／或第二多肽中之選自由EU編號所表示之位置250及307所組成之群組的至少1個位置的至少1個胺基酸改變。或者，在本發明中亦能同樣地使用國際公開

WO2013/118858所記載之胺基酸改變。

【0301】 在特定的態樣中，本發明的突變Fc區係由序列互異之兩條多肽鏈所構成。在再一態樣中，本發明的突變Fc區促進第一多肽與第二多肽之間的異型二聚化。使用重組的方法製造異型二聚體蛋白質之情形，比起相同的多肽鏈會合而形成同型二聚體，較佳為互異的肽鏈優先地會合而形成異型二聚體。是否促進突變Fc區的異型二聚化，例如能藉由以下方法判斷：藉由層析法等手法，從所製造之突變Fc區中分離同型二聚體與異型二聚體，並求取各自的成分比。

【0302】 在一些態樣中，本發明的突變Fc區包含在親代Fc區的第一多肽及／或第二多肽中之選自由EU編號所表示之位置349、356、366、368、407及439所組成之群組的至少1個位置的至少1個胺基酸改變。或者，在本發明中亦能同樣地使用國際公開WO2006/106905或WO1996/027011所記載之胺基酸改變。

【0303】 在特定的態樣中，本發明的突變Fc區在酸性pH下的對於FcRn之結合活性被增強。在一些態樣中，酸性pH意指pH 4.0～6.5。在再一態樣中，酸性pH係選自由pH 4.0、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4及6.5所組成之群組的至少1個。在特定的態樣中，酸性pH為pH 5.8。

【0304】 在一些態樣中，本發明的突變Fc區包含在親代Fc區的第一多肽及／或第二多肽中之選自由EU編號所表示之位置428、434、436、438及440所組成之群組的至少1個位置的至少1個胺基酸改變。或者，在本發明中亦能同樣地使用國際公開WO2016/125495所記載之胺基酸改變。

【0305】 在一態樣中，本發明的突變Fc區包含選自由EU編號所表示之位置234、235、236、239、250、268、270、298、307、326、330、332、334、349、356、366、368、407、428、434、436、438、439及440所組成之群組的至少1個位置的至少1個胺基酸改變。

【0306】 在一態樣中，本發明的突變Fc區包含EU編號所表示之位置234、235、236、239、268、270、298、326及334中之胺基酸改變。在特定的態樣中，本發明的突變Fc區包含（i）在親代Fc區的第一多肽中之EU編號所表示之位置234、235、236、239、268、270及298、以及（ii）在親代Fc區的第二多肽中之EU編號所表示之位置270、298、326及334中之胺基酸改變。在另一特定的態樣中，本發明的突變Fc區包含（i）在親代Fc區的第一多肽中之EU編號所表示之位置234、235、236、239、268、270、298及326、以及（ii）在親代Fc區的第二多肽中之EU編號所表示之位置236、270、298、326及334中之胺基酸改變。

【0307】 在一態樣中，本發明的突變Fc區包含EU編號所表示之位置234、235、236、239、268、270、298、326、330及334中之胺基酸改變。在特定的態樣中，本發明的突變Fc區包含（i）在親代Fc區的第一多肽中之EU編號所表示之位置234、235、236、239、268、270、298及330、以及（ii）在親代Fc區的第二多肽中之EU編號所表示之位置270、298、326、330及334中之胺基酸改變。

【0308】 在一態樣中，本發明的突變Fc區包含EU編號所表示之位置234、235、236、239、250、268、270、298、307、326及334中之胺基酸改變。在特定的態樣中，本發明的突變Fc區包含（i）在親代Fc區的第一多肽中之EU編號所表示之位置234、235、236、239、250、268、270、298及307；以及（ii）在親代Fc區的第二多肽中之EU編號所表示之位置250、270、298、307、326及334中之胺基酸改變。在另一特定的態樣中，本發明的突變Fc區包含（i）在親代Fc區的第一多肽中之EU編號所表示之位置234、235、236、239、250、268、270、298、307及326；以及（ii）在親代Fc區的第二多肽中之EU編號所表示之位置236、250、270、298、307、326及334中之胺基酸改變。

【0309】 在一態樣中，本發明的突變Fc區包含EU編號所表示之位置234、235、236、239、268、270、298、326、330、332及334中之胺基酸改變。在特

定的態樣中，本發明的突變Fc區包含（i）在親代Fc區的第一多肽中之EU編號所表示之位置234、235、236、239、268、270、298、330及332；以及（ii）在親代Fc區的第二多肽中之EU編號所表示之位置236、270、298、326、330、332及334中之胺基酸改變。

在一態樣中，本發明的突變Fc區包含EU編號所表示之位置234、235、236、239、250、268、270、298、307、326、330、332及334中之胺基酸改變。在特定的態樣中，本發明的突變Fc區包含（i）在親代Fc區的第一多肽中之EU編號所表示之位置234、235、236、239、250、268、270、298、307、330及332；以及（ii）在親代Fc區的第二多肽中之EU編號所表示之位置236、250、270、298、307、326、330、332及334中之胺基酸改變。在另一特定的態樣中，本發明的突變Fc區包含（i）在親代Fc區的第一多肽中之EU編號所表示之位置234、235、236、239、250、268、270、298、307及326；以及（ii）在親代Fc區的第二多肽中之EU編號所表示之位置236、250、270、298、307、326、330、332及334中之胺基酸改變。

【0310】 在一態樣中，本發明的突變Fc區包含EU編號所表示之位置234、235、236、239、250、268、270、298、307、326、332及334中之胺基酸改變。在特定的態樣中，本發明的突變Fc區包含（i）在親代Fc區的第一多肽中之EU編號所表示之位置234、235、236、239、250、268、270、298、307、326及332；以及（ii）在親代Fc區的第二多肽中之EU編號所表示之位置236、250、270、298、307、326、332及334中之胺基酸改變。

【0311】 在一態樣中，本發明的突變Fc區包含EU編號所表示之位置234、235、236、239、250、268、270、298、307、326、332及334中之胺基酸改變。在特定的態樣中，本發明的突變Fc區包含（i）在親代Fc區的第一多肽中之EU編號所表示之位置234、235、236、239、250、268、270、298、307及332；以及

（ii）在親代Fc區的第二多肽中之EU編號所表示之位置250、270、298、307、326、332及334中之胺基酸改變。

【0312】 在一態樣中，本發明的突變Fc區包含EU編號所表示之位置234、235、236、239、250、268、270、298、307、326、330及334中之胺基酸改變。在特定的態樣中，本發明的突變Fc區包含（i）在親代Fc區的第一多肽中之EU編號所表示之位置234、235、236、239、250、268、270、298、307及330；以及（ii）在親代Fc區的第二多肽中之EU編號所表示之位置250、270、298、307、326、330及334中之胺基酸改變。

【0313】 在再一態樣中，本發明的突變Fc區包含選自由（i）在親代Fc區的第一多肽中之EU編號所表示之位置234中之Tyr或者Phe、位置235中之Gln或者Tyr、位置236中之Trp、位置239中之Met、位置250中之Val、位置268中之Asp、位置270中之Glu、位置298中之Ala、位置307中之Pro、位置326中之Asp、位置330中之Met、位置332中之Glu、以及（ii）在親代Fc區的第二多肽中之EU編號所表示之位置236中之Ala、位置250中之Val、位置270中之Glu、位置298中之Ala、位置307中之Pro、位置326中之Asp、位置330中之Met或者Lys、位置332中之Asp或者Glu、位置334中之Glu所組成之群組的至少1個胺基酸改變。

【0314】 在再一態樣中，本發明的突變Fc區進一步包含以下的（a）～（f）中任一胺基酸改變：

（a）在親代Fc區的第一多肽中之EU編號所表示之位置356中之Lys、及親代Fc區的第二多肽中之EU編號所表示之位置439中之Glu；

（b）在親代Fc區的第一多肽中之EU編號所表示之位置439中之Glu、及親代Fc區的第二多肽中之EU編號所表示之位置356中之Lys；

（c）在親代Fc區的第一多肽中之EU編號所表示之位置366中之Trp、以及親代Fc區的第二多肽中之EU編號所表示之位置366中之Ser、位置368中之Ala、及

位置407中之Val；

（d）在親代Fc區的第一多肽中之EU編號所表示之位置366中之Ser、位置368中之Ala、及位置407中之Val、以及親代Fc區的第二多肽中之EU編號所表示之位置366中之Trp；

（e）在親代Fc區的第一多肽中之EU編號所表示之位置349中之Cys及位置366中之Trp、以及親代Fc區的第二多肽中之EU編號所表示之位置356中之Cys、位置366中之Ser、位置368中之Ala、及位置407中之Val；

（f）在親代Fc區的第一多肽中之EU編號所表示之位置356中之Cys、位置366中之Ser、位置368中之Ala、及位置407中之Val、以及親代Fc區的第二多肽中之EU編號所表示之位置349中之Cys及位置366中之Trp。

【0315】 在再一態樣中，本發明的突變Fc區進一步包含親代Fc區的第一多肽及／或第二多肽中之以下的（a）～（d）中任一胺基酸改變：

（a）EU編號所表示之位置434中之Ala；

（b）EU編號所表示之位置434中之Ala、位置436中之Thr、位置438中之Arg、位置440中之Glu；

（c）EU編號所表示之位置428中之Leu、位置434中之Ala、位置436中之Thr、位置438中之Arg、位置440中之Glu；

（d）EU編號所表示之位置428中之Leu、位置434中之Ala、位置438中之Arg、位置440中之Glu。

【0316】 在特定的態樣中，本發明的包含突變Fc區之多肽為抗體的重鏈恆定區。

【0317】 在再一態樣中，本發明提供包含序列識別號：280、281、283～305、308、309、311～333中之任一個胺基酸序列之多肽。

【0318】 在再一態樣中，本發明提供包含序列識別號：308的多肽鏈及序

列識別號：309的多肽鏈之重鏈恆定區、包含序列識別號：311的多肽鏈及序列識別號：312的多肽鏈之重鏈恆定區、包含序列識別號：313的多肽鏈及序列識別號：314的多肽鏈之重鏈恆定區、包含序列識別號：315的多肽鏈及序列識別號：316的多肽鏈之重鏈恆定區、包含序列識別號：317的多肽鏈及序列識別號：318的多肽鏈之重鏈恆定區、包含序列識別號：319的多肽鏈及序列識別號：320的多肽鏈之重鏈恆定區、包含序列識別號：321的多肽鏈及序列識別號：322的多肽鏈之重鏈恆定區、包含序列識別號：323的多肽鏈及序列識別號：324的多肽鏈之重鏈恆定區、包含序列識別號：325的多肽鏈及序列識別號：326的多肽鏈之重鏈恆定區、包含序列識別號：327的多肽鏈及序列識別號：328的多肽鏈之重鏈恆定區、包含序列識別號：330的多肽鏈及序列識別號：331的多肽鏈之重鏈恆定區、包含序列識別號：332的多肽鏈及序列識別號：333的多肽鏈之重鏈恆定區、包含序列識別號：343的多肽鏈及序列識別號：344的多肽鏈之重鏈恆定區、包含序列識別號：345的多肽鏈及序列識別號：347的多肽鏈之重鏈恆定區、包含序列識別號：346的多肽鏈及序列識別號：348的多肽鏈之重鏈恆定區、包含序列識別號：350的多肽鏈及序列識別號：351的多肽鏈之重鏈恆定區。

【0319】 所謂「Fcγ受體」（在本說明書中，稱為Fcγ受體、FcγR或FcgR），係指能與IgG1、IgG2、IgG3及IgG4單株抗體的Fc區結合之受體，事實上意指Fcγ受體基因所編碼之蛋白質家族的任意成員。在人類中，在此家族中包含：包含同功型FcγRIa、FcγRIb及FcγRIc之FcγRI（CD64）；包含同功型FcγRIIa（包含同種異型H131（H型）與R131（R型））、FcγRIIb（包含FcγRIIb-1與FcγRIIb-2）及FcγRIIc之FcγRII（CD32）；以及包含同功型FcγRIIIa（包含同種異型V158與F158）及FcγRIIIb（包含同種異型FcγRIIIb-NA1與FcγRIIIb-NA2）之FcγRIII（CD16），再者，包含未發現的所有人類FcγR、FcγR同功型或同種異型，但不受限於此等。FcγRIIb1及FcγRIIb2被報導作為人類FcγRIIb的剪接變異體。再者，

已報導被稱為FcγRIIb3之剪接變異體（J Exp Med, 1989, 170：1369-1385）。除了此等剪接變異體，人類FcγRIIb還包含NCBI所登錄之全部的剪接變異體、NP_001002273.1 、 NP_001002274.1 、 NP_001002275.1 、 NP_001177757.1 及NP_003992.3。再者，人類FcγRIIb除了FcγRIIb還包含過去所報導之全部的基因多型性（Arthritis Rheum. 48：3242-3252（2003）；Kono et al., Hum. Mol. Genet. 14：2881-2892（2005）；及Kyogoju et al., Arthritis Rheum. 46：1242-1254（2002））與將來會被報導之全部的基因多型性。

【0320】 FcγRIIa中存在2個同種異型，其中一者在FcγRIIa的位置131的胺基酸為組胺酸（H型），另一者在位置131的胺基酸被精胺酸取代（R型）（Warrmerdam, J. Exp. Med. 172：19-25（1990））。

【0321】 FcγR包含源自人類、小鼠、大鼠、兔及猴的FcγR，但不受限於此等，可源自任意的生物體。小鼠FcγR包含FcγRI（CD64）、FcγRII（CD32）、FcγRIII（CD16）及FcγRIII-2（CD16-2）、以及、任意的小鼠FcγR或FcγR同功型，但不受限於此等。

【0322】 人類FcγRI的胺基酸序列被記載於序列識別號：131（NP_000557.1），人類FcγRIIa的胺基酸序列被記載於序列識別號：132（AAH20823.1）、序列識別號：142、序列識別號：143或序列識別號：150，人類FcγRIIb的胺基酸序列被記載於序列識別號：151（AAI46679.1）、序列識別號：169或序列識別號：172，人類FcγRIIIa的胺基酸序列被記載於序列識別號：174（AAH33678.1）、序列識別號：175、序列識別號：176或序列識別號：177，且人類FcγRIIIb的胺基酸序列被記載於序列識別號：178（AAI28563.1）。

【0323】 與屬於免疫球蛋白超家族之Fcγ受體不同，人類FcRn係與主要組織適合性複合體（MHC）種類Ⅰ的多肽在結構上類似，與種類Ⅰ的MHC分子具有22～29%的序列一致性（Ghetie等人，Immunol. Today（1997）18（12），

592-598）。FcRn係以由可溶性β鏈或輕鏈（β2微米球蛋白）與經複合體化之跨膜α鏈或重鏈而成之異型二聚體的形式表現。如同MHC，FcRn的α鏈係由3個細胞外區域（α1、α2、α3）而成，短的細胞質區域係使蛋白質停留在細胞表面。α1及α2區域係與抗體的Fc區中的FcRn結合區域進行相互作用（Raghavan等人（Immunity（1994）1, 303-315）。人類FcRn的胺基酸序列被記載於序列識別號：179（NP_004098.1），β2微米球蛋白的胺基酸序列被記載於序列識別號：180（NP_004039.1）。

【0324】 本說明書中所使用之所謂「親代Fc區」，係指導入本說明書所記載之胺基酸改變之前的Fc區。在一些態樣中，親代Fc區為天然型序列的Fc區（或者，天然型抗體的Fc區）。抗體例如包含IgA（IgA1、IgA2）、IgD、IgE、IgG（IgG1、IgG2、IgG3、IgG4）及IgM等。抗體能源自人類或猴（例如，食蟹獼猴、恆河猴、狨猴、黑猩猩或狒狒）。天然型抗體可包含天然存在的突變。由基因多型性所導致之IgG的多個同種異型序列被記載於「Sequences of proteins of immunological interest」、NIH Publication No. 91-3242，其任一者皆能被使用於本發明。尤其，針對人類IgG1，位置356～358（EU編號）的胺基酸序列能為DEL或EEM的任一者。又，針對人類IgG1，位置214（EU編號）的胺基酸能為K或R的任一者。在特定的態樣中，親代Fc區係源自人類IgG1（序列識別號：249）、人類IgG2（序列識別號：250）、人類IgG3（序列識別號：251）或人類IgG4（序列識別號：252）的重鏈恆定區之Fc區。在另一態樣中，親代Fc區係源自序列識別號：82、序列識別號：158或序列識別號：334的重鏈恆定區之Fc區。在再一態樣中，親代Fc區可為藉由將本說明書所記載之胺基酸改變以外的胺基酸改變加上天然型序列的Fc區所製作之Fc區（參照變異體序列的Fc區）。天然型序列的Fc區通常被構成為由兩條相同的多肽鏈所構成之同型二聚體。

【0325】 再者，可將為了其他目的所實施之胺基酸改變組合至本說明書所

記載之突變Fc區中。例如，可添加使FcRn結合活性增強之胺基酸取代（Hinton et al., J. Immunol. 176（1）：346-356（2006）；Dall'Acqua et al., J. Biol. Chem. 281（33）：23514-23524（2006）；Petkova et al., Intl. Immunol. 18（12）：1759-1769（2006）；Zalevsky et al., Nat. Biotechnol. 28（2）：157-159（2010）；WO2006/019447、WO2006/053301；及WO2009/086320）及用於改善抗體的異質性或穩定性的胺基酸取代（WO2009/041613）。或者，可將WO2011/122011、WO2012/132067、WO2013/046704或WO2013/180201所記載之具有促進抗原清除之特性之多肽、WO2013/180200所記載之具有對目標組織的特異性結合特性之多肽、WO2009/125825、WO2012/073992或WO2013/047752所記載之對於多個抗原分子具有重複結合特性之多肽，與本說明書所記載之突變Fc區進行組合。或者，以賦予對於其他抗原之結合能力為目的，可將EP1752471及EP1772465所公開之胺基酸改變組合至本說明書所記載之突變Fc區的CH3中。或者，以使血漿中滯留性增大為目的，可將使恆定區的pI降低之胺基酸改變（WO2012/016227）組合至本說明書所記載之突變Fc區中。或者，以促進對細胞的攝入為目的，可將使恆定區的pI上升之胺基酸改變（WO2014/145159）組合至本說明書所記載之突變Fc區中。或者，以促進目標分子從血漿消失為目的，可將使恆定區的pI上升之胺基酸改變（WO2016/125495）組合至本說明書所記載之突變Fc區中。在一態樣中，此種改變例如可包含在選自由EU編號所表示之位置311、343、384、399、400及413所組成之群組的至少1個位置的取代。在再一態樣中，此種取代能為由各位置的胺基酸的Lys或Arg所導致之取代。

【0326】 用於製作異型二聚化抗體的手法，雖不受限於此等，但可藉由操作knob-in-hole技術（例如，參照Nat. Biotechnol.,（16）;677-681（1998）或美國專利第5,731,168號）或靜電轉向效應（WO2006/106905、WO2009/089004A1、J. Biol. Chem.,（285）, 19637-19646（2010）等）而製作。

【0327】 關於包含突變Fc區之非相同多肽的結合，如WO2006/106905所記載，可應用藉由將靜電反發力導入Fc區的CH2或CH3區域的界面，而抑制包含突變Fc區之相同多肽的非預期結合。

【0328】 在與Fc區的CH2或CH3區域的界面接觸之胺基酸殘基的例子中，包含CH3區域中的位置356（EU編號）的殘基、位置439（EU編號）的殘基、位置357（EU編號）的殘基、位置370（EU編號）的殘基、位置399（EU編號）的殘基及位置409（EU編號）的殘基。

【0329】 更具體而言，例如，可製作選自以下所表示之（1）～（3）之1～3對的胺基酸殘基具有相同電荷之Fc區：（1）CH3區域中的位置356及439（EU編號）的胺基酸殘基；（2）CH3區域中的位置357及370（EU編號）的胺基酸殘基；以及（3）CH3區域中的位置399及409（EU編號）的胺基酸殘基。

【0330】 再者，可製作包含突變Fc區之非相同多肽，其選自上述的（1）～（3）之1～3對的胺基酸殘基在第一Fc區的CH3區域中具有相同電荷，在上述的第一Fc區中所選擇之胺基酸殘基的該對在第二Fc區的CH3區域中亦具有相同電荷，但第一與第二Fc區的電荷正好相反。

【0331】 在上述的Fc區中，例如，具有負電荷之胺基酸殘基較佳為選自麩胺酸（E）及天冬胺酸（D），具有正電荷之胺基酸殘基較佳為選自離胺酸（K）、精胺酸（R）及組胺酸（H）。

【0332】 為了包含突變Fc區之非相同多肽的結合，可進一步使用其他的習知技術。具體而言，此種技術係藉由將存在於其中一Fc區之胺基酸側鏈以更大的側鏈（knob；「突起」的意思）取代，且將存在於Fc區之胺基酸側鏈以更小的側鏈（hole；「空隙」的意思）取代，並將knob配置於hole內而實施。藉此，促進含有具有互異胺基酸序列之Fc區的多肽之間的有效率結合（WO1996/027011；Ridgway et al., Prot. Eng. 9:617-621（1996）；Merchant et al.,

Nat.Biotech. 16, 677-681（1998））。

【0333】 再者，為了包含突變Fc區之多肽的非相同結合，亦可使用其他的習知技術。包含Fc區之多肽的結合可使用鏈交換重組區域CH3異型二聚體而有效率地誘發（Davis et al., Prot. Eng. Des. & Sel., 23:195-202（2010））。此技術亦可使用於有效率地誘發包含具有不同胺基酸序列之Fc區的多肽之間的結合。

【0334】 再加上，亦可使用WO2011/028952所記載的使用抗體CH1與CL的結合及VH與VL的結合之異型二聚化抗體製作技術。

【0335】 與WO2008/119353及WO2011/131746所記載之方法同樣地，亦能使用以下異型二聚化抗體製作技術：預先製作二種類的同源二聚化抗體，將該抗體在還原條件下進行培養使其解離，並使其等再度結合。

【0336】 再者，與WO2012/058768所記載之方法同樣地，亦能使用由對CH2及CH3區域添加改變所進行之異型二聚化抗體製作技術。

【0337】 為了製作包含非相同突變Fc區之多肽，在使包含具有不同胺基酸序列之突變Fc區的2個多肽同時表現之情形，通常亦會製作出作為不純物的包含相同突變Fc區之多肽。此種情形，可藉由將包含非相同突變Fc區之多肽使用習知技術從包含相同突變Fc區之多肽進行分離及精製，而有效率地取得。亦報導以下方法：將使在同源二聚化抗體與異型二聚化抗體之間等電點產生差異之胺基酸改變導入該二種類的抗體重鏈的可變區，藉此使用離子交換層析法而從同源二聚化抗體有效率地分離及精製異型二聚化抗體（WO2007/114325）。已報導如下述之另一方法：構築異型二聚化抗體，其包含源自與蛋白質A結合之小鼠IgG2a及不與蛋白質A結合之大鼠IgG2b之二種類的重鏈，藉此使用蛋白質A層析法而精製異型二聚化抗體（WO1998/050431及WO1995/033844）。

【0338】 再者，以造成不同蛋白質A結合親和性之方式，將位於抗體重鏈的蛋白質A結合部位之位置435及436（EU編號）的胺基酸殘基以Tyr或His等胺基

酸取代，藉此可使用蛋白質A層析法而有效率地精製異型二聚化抗體。

【0339】 在本發明中，所謂胺基酸改變，意指任意的取代、缺失、加成、插入及修飾或其等的組合。在本發明中，胺基酸改變可改稱為胺基酸突變。

【0340】 被導入Fc區之胺基酸改變的數量並未被限定。在特定的態樣中，能為1、2以下、3以下、4以下、5以下、6以下、8以下、10以下、12以下、14以下、16以下、18以下、20以下、22以下、24以下、26以下、28以下或30以下。

【0341】 在一態樣中，本發明提供製造包含突變Fc區之多肽之方法。在再一態樣中，本發明提供製造包含已改變功能之突變Fc區之多肽之方法。在再一態樣中，本發明提供將包含Fc區之多肽的功能進行改變之方法。在一些態樣中，多肽為抗體。在一些態樣中，多肽為Fc融合蛋白質。在特定的態樣中，其等方法包含在親代Fc區中導入至少1個胺基酸改變之步驟。在特定的態樣中，其等方法包含（i）提供包含親代Fc區之多肽之步驟；及（ii）在親代Fc區中導入至少1個胺基酸改變之步驟。在特定的態樣中，其等方法可進一步包含（iii）測量包含突變Fc區之多肽的功能之步驟。天然型的Fc區通常係藉由兩條相同的多肽鏈所構成。對於親代Fc區之胺基酸改變可被導入親代Fc區的兩條多肽鏈的任一者，亦可被導入兩條多肽鏈的兩者。

【0342】 在另一態樣中，製造包含突變Fc區之多肽之方法包含（i）提供編碼包含親代Fc區的多肽之一個以上的核酸之步驟、（ii）在該核酸的編碼親代Fc區之區域導入至少1個突變之步驟、（iii）將由（ii）所製作之核酸導入宿主細胞之步驟、及（iv）以包含突變Fc區之多肽會表現之方式培養（iii）所記載之細胞之步驟。在特定的態樣中，前述的方法亦可進一步包含（v）從（iv）所記載之宿主細胞培養物回收包含突變Fc區之多肽之步驟。

【0343】 在特定的態樣中，由（ii）所製作之核酸亦可被包含在一個以上的載體（例如，表現載體等）中。

【0344】 在一些態樣中，本製造方法中所使用之胺基酸改變係選自：選自上述的突變Fc區所能包含之胺基酸改變中之任意的單一改變、單一改變的組合、或表39～表44所記載之組合改變。

【0345】 Fc區可藉由在使用胃蛋白酶等蛋白酶將IgG1、IgG2、IgG3、IgG4單株抗體等部分地消化後，將已吸附於蛋白質A管柱之分溶離份進行再次溶出而得。蛋白酶只要其可消化全長抗體，藉此，藉由適當地設定pH等酵素反應條件而以限制的樣式產生Fab及F（ab'）2，則未被特別限定，作為例子，包含胃蛋白酶及木瓜蛋白酶。

【0346】 本發明的包含突變Fc區之多肽，除了上述的製造方法以外，亦可藉由該技術領域中的習知其他方法而製造。藉由本說明書所記載之製造方法所製造之包含突變Fc區之多肽亦包含在本發明中。

【0347】 在一態樣中，本發明提供編碼包含突變Fc區之多肽之經分離之核酸。此種核酸可編碼突變Fc區的包含第一多肽之胺基酸序列及／或包含第二多肽之胺基酸序列。在再一態樣中，提供包含此種核酸之1個或多個載體（例如，表現載體）。在再一態樣中，提供包含此種核酸之宿主細胞。在此種態樣之一中，宿主細胞包含（1）載體，其包含編碼胺基酸序列之核酸，所述胺基酸序列係包含突變Fc區的第一多肽之胺基酸序列及包含突變Fc區的第二多肽之胺基酸序列；或（2）包含（例如，轉形）第一載體與第二載體，所述第一載體包含編碼包含突變Fc區的第一多肽之胺基酸序列之核酸，包含編碼包含突變Fc區的第二多肽之胺基酸序列之核酸。在一態樣中，宿主細胞為真核性（例如，中國倉鼠卵巢（CHO）細胞）或淋巴系統的細胞（例如，Y0、NS0、Sp2/0細胞）。在一態樣中，提供製造本發明的包含突變Fc區之多肽之方法，其在適合多肽的表現的條件下，包含：將包含編碼本發明的包含突變Fc區之多肽之核酸的宿主細胞進行培養；及任意地從宿主細胞（或宿主細胞培養培養基）回收該多肽。

【0348】 為了本發明的包含突變Fc區之多肽的重組製造，將編碼該多肽之核酸進行分離，為了進一步選殖及／或在宿主細胞中表現，而插入1個或多個載體。此種核酸能使用以往流程而被輕易地分離及序列決定（例如，藉由使用可與編碼抗體的Fc區之基因特異性結合之寡核苷酸探針）。

【0349】 適於選殖或表現編碼本發明的包含突變Fc區之多肽之載體的較佳宿主細胞包含原核細胞或真核細胞。

【0350】 除了原核生物，絲狀菌或酵母等真核微生物亦為抗體編碼載體的合適的選殖或表現宿主，其包含醣基化路徑已被「人源化」之菌類及酵母菌株，且造成伴隨部分或完整的人類的醣基化模式之抗體的Fc區的產生。參照Gerngross, Nat. Biotech. 22：1409-1414（2004）及Li et al., Nat. Biotech. 24：210-215（2006）。

【0351】 源自多細胞生物（無脊椎生物及脊椎生物）者亦為適合用於表現經醣基化之抗體的Fc區的宿主細胞。無脊椎生物細胞的例子包含植物及昆蟲細胞。已辨識了能用於與昆蟲細胞的接合、尤其秋行軍蟲細胞的轉形之大量的桿狀病毒株。

【0352】 植物細胞培養物亦可利用作為宿主。例如，參照美國專利第5,959,177號、第6,040,498號、第6,420,548號、第7,125,978號及第6,417,429號。

【0353】 脊椎動物細胞亦可使用作為宿主。例如，在浮游狀態下增殖之經適應之哺乳動物細胞株為有用的。有用的哺乳動物宿主細胞株的其他例子為由SV40所轉形之猴腎CV1株（COS-7）；人類胎兒性腎株（Graham et al., J. Gen Virol. 36：59（1977）等所記載之293或293細胞）；幼倉鼠腎細胞（BHK）；小鼠塞爾托利氏細胞（Mather, Biol. Reprod. 23：243-251（1980）等所記載之TM4細胞）；猴腎細胞（CV1）；非洲綠猴腎細胞（VERO-76）；人類子宮頸部癌細胞（HELA）；狗腎細胞（MDCK）；Buffalo系大鼠肝細胞（BRL 3A）；人類肺細胞（W138）；

人類肝細胞（Hep G2）；小鼠乳癌（MMT 060562）；TRI細胞（例如，Mather et al., Annals N.Y. Acad. Sci. 383：44-68（1982）所記載）；MRC5細胞；及、FS4細胞等。其他有用的哺乳動物宿主細胞株包含：包含DHFR-CHO細胞（Urlaub et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77：4216（1980））之中國倉鼠卵巢（CHO）細胞；及Y0、NS0及Sp2/0等骨髓瘤細胞株。

【0354】 以辨識或篩選本說明書所提供之突變Fc區為目的，或者，以明確其物理性或者化學性特性、或生物學活性為目的，亦可使用本說明書所記載之測量法或該技術領域中的習知的各種測量法。

【0355】 用於決定包含突變Fc區之多肽之對於1個或多個FcR家族成員之結合活性的測量法係記載於本說明書，或者，在該技術領域中為已知。此種結合測量法未受限於以下但包含表面電漿共振分析、放大螢光親合均相檢測（Amplified Luminescent Proximity Homogeneous Assay，ALPHA）篩選、ELISA及螢光活化細胞篩選（FACS）等（Lazar et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA（2006）103（11）：4005-4010）。

【0356】 在一態樣中，可使用表面電漿共振分析測量包含突變Fc區之多肽對於FcR家族成員之結合活性。例如，使用習知方法及試劑（例如蛋白質A、蛋白質L、蛋白質A/G、蛋白質G、抗λ鏈抗體、抗κ鏈抗體、抗原肽、抗原蛋白質等），將已固定化或被捕捉至感測晶片上之包含突變Fc區之多肽作為分析物，使各種的FcR進行相互作用。或者，可將FcR固定化或捕捉至感測晶片上，將包含突變Fc區之多肽使用作為分析物。此種相互作用的結果，取得結合的傳感圖（sensorgram），藉由分析其等，而可算出該結合的解離常數（KD）值。又，亦可將在供至與FcR的相互作用之前與之後的傳感圖中之共振單元（RU）值的差（亦即FcR的結合量）作為包含突變Fc區之多肽對於該FcR之結合活性的指標。再者，可將以在包含突變Fc區之多肽被固定化或被捕捉至感測晶片上之前與之

後的傳感圖中之RU值的差（亦即包含突變Fc區之多肽的結合量）除以前述的FcR的結合量所得之修正值（亦即包含突變Fc區之多肽的每單位量的FcR的結合量）作為結合活性的指標。

【0357】 本說明書所提供之包含突變Fc區之多肽的任一者皆可被使用於治療的方法。

在一態樣中，提供用於作為醫藥品的用途之包含突變Fc區之多肽。在再一態樣中，提供用於作為腫瘤的治療中之用途之包含突變Fc區之多肽。在特定的態樣中，提供用於治療方法中之用途之包含突變Fc區之多肽。在特定的態樣中，本發明提供用於治療具有腫瘤之個體之方法中之用途之包含突變Fc區之多肽，所述方法包含對該個體投予包含突變Fc區之多肽的有效量之步驟。在如此的態樣之1個中，方法還包括對該個體投予至少1種追加治療劑的有效量的步驟。在再一態樣中，本發明提供用於細胞的傷害中之用途之包含突變Fc區之多肽。在特定的態樣中，本發明提供用於在個體中傷害細胞之方法中之用途之包含突變Fc區之多肽，所述方法包含為了傷害細胞而對該個體投予包含突變Fc區之多肽的有效量之步驟。上述態樣的任意者的「個體」較佳為人類。

【0358】 在某些態樣中下，腫瘤為一固態腫瘤。 在固態腫瘤中，通常腫瘤細胞增殖成團，由此成為主體形成腫瘤組織。又，活體內的腫瘤組織中，多數情形，淋巴球等免疫細胞會浸潤，其等亦構成腫瘤組織的一部分。在一態樣中，對細胞的傷害係藉由ADCC活性、CDC活性或ADCP活性而引起。

【0359】 在再一態樣中，本發明提供醫藥品的製造或製備中之包含突變Fc區之多肽的用途。在一態樣中，醫藥品為用於腫瘤的治療者。在再一態樣中，醫藥品為用於治療腫瘤之方法中之用途者，所述方法包含對具有腫瘤之個體投予醫藥品的有效量之步驟。在如此的態樣之1個中，方法還包括對該個體投予至少1種追加治療劑的有效量的步驟。在再一態樣中，醫藥品為用於細胞的傷害

者。在再一態樣中，醫藥品係用於在個體中傷害細胞之方法中之用途者，所述方法包含為了傷害細胞而對該個體投予醫藥品的有效量之步驟。上述態樣的任意者的「個體」可為人類。

【0360】 在再一態樣中，本發明提供治療腫瘤之方法。在一態樣中，方法包含對具有此種腫瘤之個體投予包含突變Fc區之多肽的有效量之步驟。在如此的態樣之1個中，方法還包括對該個體投予至少1種追加治療劑的有效量的步驟。上述態樣的任意者的「個體」可為人類。

【0361】 在再一態樣中，本發明提供用於在個體中傷害細胞的方法。在一態樣中，方法包含為了傷害細胞而對個體投予包含突變Fc區之多肽的有效量之步驟。在一態樣中，「個體」為人類。

【0362】 在再一態樣中，本發明提供藥學性製劑（醫藥組合物），其包含本說明書所提供之包含突變Fc區之多肽。在一態樣中，前述的藥學性製劑（醫藥組合物）進一步包含藥學上可容許之載體。在一態樣中，本發明提供用於腫瘤的治療中之用途之藥學性製劑（醫藥組合物）。在一態樣中，本發明提供用於細胞的傷害中之用途之藥學性製劑（醫藥組合物）。在另一態樣中，藥學製劑（醫藥組成物）包含本說明書提供之含有變體Fc區的多肽與至少1種追加治療劑。

＜包含突變Fc區之抗CTLA-4抗體＞

【0363】 在一態樣中，本發明提供包含突變Fc區並與CTLA-4結合之經分離之抗體。在一些態樣中，本發明的抗CTLA-4抗體包含可變區，所述可變區具有依賴於含腺苷的化合物的濃度之CTLA-4結合活性。在一些態樣中，本發明的抗CTLA-4抗體包含在親代Fc區中包含多個胺基酸改變之突變Fc區，所述突變Fc區包含EU編號所表示之位置234、235、236、239、268、270、298、326、330及334中之胺基酸改變。在特定的態樣中，本發明提供抗CTLA-4抗體，其包含：

（A）可變區，其具有依賴於含腺苷的化合物的濃度之CTLA-4結合活性；以及

（B）突變Fc區，其在親代Fc區中包含多個胺基酸改變，

其中，親代Fc區係藉由兩條多肽鏈所構成，且突變Fc區包含以下的位置中之胺基酸改變：

（i）在親代Fc區的第一多肽中之EU編號所表示之位置234、235、236、239、268、270、298及330；以及

（ii）在親代Fc區的第二多肽中之EU編號所表示之位置270、298、326、330及334。

【0364】 在一態樣中，本發明提供抗CTLA-4抗體，其包含序列識別號：352的第一H鏈多肽、序列識別號：353的第二H鏈多肽、及序列識別號：161的L鏈多肽。在一態樣中，本發明提供抗CTLA-4抗體，其包含序列識別號：335的第一H鏈多肽、序列識別號：336的第二H鏈多肽、及序列識別號：161的L鏈多肽。

[實施例]

【0365】 以下為例示地表示本發明所包含之態樣之實施例。應理解根據上述的一般記載能實施各種其他的態樣。

【0366】 [實施例0]僅在癌微小環境下發揮對於調節性T細胞的細胞表面標記之抗體依賴性細胞毒性之開關抗體的概念

伊匹單抗被認為係藉由抑制由在效應T細胞表面表現之CTLA4所導致之效應T細胞的活化抑制而發揮抗腫瘤效果，但最近報導對於CTLA4表現T細胞之抗體依賴性細胞毒性（ADCC活性）亦重要，發現腫瘤中的調節性T細胞的去除與ADCC活性為抗CTLA4抗體的抗腫瘤效果重要作用機制。

【0367】 又，由IgG1抗體所導致之ADCC活性係藉由抗體的恆定區與NK

細胞或巨噬細胞的FcγR結合而誘導細胞毒性，具有已添加會增強其結合之改變而成的恆定區之抗體，亦已知會誘導更強的細胞毒性，並發揮抗腫瘤效果。

【0368】 另一方面，亦報導藉由去除全身中之調節性T細胞，而會引發類自體免疫疾病的全身反應，被認為用於發揮抗腫瘤效果的細胞毒性與全身反應的控制平衡是非常重要的。

【0369】 亦即，在癌微小環境中，與調節性T細胞或者耗竭性T細胞穩固地結合，藉由細胞毒性而去除調節性T細胞或者耗竭性T細胞，藉此可發揮強的抗腫瘤效果，且若能將其反應僅限制於癌微小環境下，則會發揮更強的細胞毒性，期待可抑制全身反應。此種作用機制的抗體至今尚無報導。於是，發明人等製作並驗證一種抗體，其實際上僅在腫瘤局部對CTLA4進行作用（CTLA4開關抗體）並且具有恆定區，所述恆定區已增強與在NK細胞及巨噬細胞上表現之FcγR的結合。

【0370】 [實施例1] 用於各種體外試驗中使用之具有經改變之Fc區之抗人CTLA4開關抗體的調製

將參考實施例6及7所發現之已導入改變之Fc區與由參考實施例4所製作之抗CTLA4開關抗體的可變區進行組合，藉此製作各種具有經改變之Fc區之抗CTLA4開關抗體（04H1654-KT498/04L1610-lam1//04H1656-HT518/04L1610-lam1 簡稱：SW1610-ART12及04H1389-Kp473/04L1305-k0MT//04H1389-Hp451/04L1305-k0MT 簡稱 SW1389-ART5+ACT1）。

【0371】 SW1610-ART12抗體係，作為其中一個重鏈，去除人類IgG1（IGHG1*03）的C端的Gly及Lys，在CH2區域中具有與參考實施例7所記載之Kn498相同的改變，在CH3區域具有WO2006/106905所記載之促進異型二聚化之改變E356K，作為重鏈可變區，製作具有04H1654（序列識別號：140）之抗體

重鏈04H1654-KT498（序列識別號：335）的基因。同樣地，去除人類IgG1（IGHG1*03）的C端的Gly及Lys，在CH2區域具有與參考實施例7所記載之Hl518相同的改變，在CH3區域具有WO2006/106905所記載之促進異型二聚化之改變K439E，作為重鏈可變區，製作具有04H1656（序列識別號：141）之抗體重鏈04H1656-HT518（序列識別號：336）的基因。再者，使用04L1610-lam1（序列識別號：161）作為作為輕鏈，並利用本發明所屬技術領域中具有通常知識者習知的方法進行表現、精製。

SW1389-ART5+ACT1抗體，作為其中一個重鏈，去除人類IgG1（IGHG1*03）的C端的Gly及Lys，在CH2區域中具有與參考實施例7所記載之Kn462相同的改變，在CH3區域中具有促進異型二聚化之改變S354C/T366W，作為重鏈可變區，製作具有04H1389（序列識別號：29）之抗體重鏈04H1389-Kp462（序列識別號：337）的基因，再者，導入Mabs, 2017, 9, 844-853所記載之改善抗體的血中動態之改變的組合。具體而言，製作對於04H1389-Kp462的CH3區域已導入在酸性條件下會增強對於人類FcRn之結合之改變及會減低對於Rheumatoid factor之結合之改變的組合亦即N434A/Y436T/Q438R/S440E而成之04H1389-Kp473（序列識別號：338）的基因。同樣地，去除人類IgG1（IGHG1*03）的C端的Gly及Lys，在CH2區域中具有與參考實施例7所記載之Hl441相同的改變，在CH3區域中具有促進異型二聚化之改變Y349C/T366S/L368A/Y407V，作為重鏈可變區，製作在具有04H1389（序列識別號：29）之抗體重鏈04H1389-Hp441（序列識別號：339）中亦導入同樣的改變而成之04H1389-Hp451（序列識別號：340）的基因。再者，使用04L1305-k0MT（序列識別號：275）作為輕鏈，並利用本發明所屬技術領域中具有通常知識者習知的方法進行表現、精製。

此外，作為對照抗體，製作了MDX10D1H-G1m/MDX10D1L-k0MT簡稱Ipilimumab與模擬體內IgG1的IC17HdK-G1m/IC17L-k0簡稱KLH-G1m。

Ipilimumab以MDX10D1H-G1m（序列識別號：210）為重鏈，MDX10D1L-k0MT（序列識別號：211）為輕鏈，通過本領域技術人員已知的方法進行表現與純化。KLH-G1m以IC17HdK-G1m（序列識別號：341）(SEQ ID NO：210)為重鏈，IC17L-k0（序列識別號：342）為輕鏈，通過本領域技術人員已知的方法進行表現與純化。

再者，本說明書中之異型二聚化抗體（具有兩條不同的重鏈多肽及／或兩條不同的輕鏈多肽之抗體）係遵循以下規則而被命名：（第一重鏈可變區）－（第一重鏈恆定區）／（第一輕鏈可變區）－（第一輕鏈恆定區）／／（第二重鏈可變區）－（第二重鏈恆定區）／（第二輕鏈可變區）－（第二輕鏈恆定區）。例如，所謂04H1654-KT456/04L1610-lam1//04H1656-HT446/04L1610-lam1之抗體名，意指本抗體的第一重鏈可變區為04H1654，第一重鏈恆定區為KT456，第一輕鏈可變區為04L1610，第一輕鏈恆定區為lam1，第二重鏈可變區為04H1656，第二重鏈恆定區為HT446，第二輕鏈可變區為04L1610，第二輕鏈恆定區為lam1。

【0372】 於此使用的各重鏈恆定區域的名稱與序列識別號之間的對應如下：KT498（序列識別號：343）、HT518（序列識別號：344）、Kp462（序列識別號：345）、Kp473（序列識別號：346）、Hp441（序列識別號：347）、Hp451（序列識別號：348）、KT456（序列識別號：350）、HT446（序列識別號：351）。

【0373】 SW1610-ART4抗體，作為其中一個重鏈，去除人類IgG1（IGHG1*03）的C端的Gly及Lys，在CH2區域中具有與參考實施例7所記載之Kn456相同的改變，在CH3區域中具有促進異型二聚化之WO2006/106905に記載之改變E356K，作為重鏈可變區，製作具有04H1654（序列識別號：140）之抗體重鏈04H1654-KT456（序列識別號：352）的基因。同樣地，去除人類IgG1

（IGHG1*03）的C端的Gly及Lys，在CH2區域中具有與參考實施例7所記載之Hl446相同的改變，在CH3區域中具有促進異型二聚化之WO2006/106905に記載之改變K439E，作為重鏈可變區，製作在具有04H1656（序列識別號：141）之抗體重鏈04H1656-HT446（序列識別號：353）中亦導入同樣的改變而成之04H1389-Hp451（序列識別號：340）的基因。再者，使用04L1610-lam1（序列識別號：161）作為輕鏈，並利用本發明所屬技術領域中具有通常知識者習知的方法進行表現、精製。

【0374】〔實施例2〕抗 CTLA4 開關抗體在各種同系腫瘤株移植小鼠模型中的體內藥效評價

（2-1）使用野生型小鼠之同系腫瘤細胞移植模型（結腸癌模型）中之抗CTLA4開關抗體的藥效評價。

（2-1-1）細胞株及同系腫瘤株移植小鼠模型的製作

小鼠結腸癌株CT26細胞購自ATCC，於實驗中使用。CT26細胞經由含有10% FBS (SIGMA)、1 mM 丙酮酸鈉 (GIBCO)、10 mM HEPES (SIGMA) 與 0.45% D-葡萄糖 (SIGMA) 的 RPMI1640 培養基 (SIGMA)被維持繼代。小鼠為使用購自日本Charles River公司的 BALB/c 小鼠（7 週齡，♀）。

【0375】移植腫瘤之體積為由以下之式算出。

腫瘤體積＝長徑×短徑×短徑/2

【0376】（2-1-2）投予藥劑之調製

將參考實施例3-4中所調製之抗小鼠CTLA4對照抗體（mNS-mFa55）與抗CTLA4開關抗體（SW1208-mFa55）作為投予藥劑投予於CT26細胞移植模型。mNS-mFa55係以成為0.1 mg/mL、0.2 mg/mL、0.4 mg/mL、0.8 mg/mL之方式，SW1208-mFa55係以成為3 mg/mL之方式，分別使用His-緩衝液（20 mM His-HCl, 150 mM NaCl, pH 6.0）來調製。

【0377】 （2-1-3） 抗腫瘤效果測定時的藥劑投予

於移植後第8日，mNS-mFa55係以1 mg/kg、2 mg/kg、4 mg/kg、8 mg/kg之用量、SW1208-mFa55係以30 mg/kg之用量，分別投予至小鼠。所調製之投予液，以20 mL/kg之容量，尾靜脈投予。

關於抗腫瘤效果測定之時的藥劑處置的詳細內容為於表2中所示。

【0378】 [表2]

組	隻數	藥劑	用量	投予法	投予日
1	4	試劑		尾靜脈	移植後8日後
2	4	mNS-mFa55	1	尾靜脈	移植後8日後
3	4	mNS-mFa55	2	尾靜脈	移植後8日後
4	4	mNS-mFa55	4	尾靜脈	移植後8日後
5	4	mNS-mFa55	8	尾靜脈	移植後8日後
6	4	SW1208-mFa55	30	尾靜脈	移植後8日後

【0379】 （2-1-5） 抗腫瘤效果評價

關於抗腫瘤效果，以經由實施例2-1-1中記載之計算式所算出之腫瘤體積來評價。

【0380】 關於腫瘤增殖抑制率（TGI : Tumor Growth Inhibition）值，經由以下計算式算出。

TGI (%)＝（1－（測定時之對象組之腫瘤體積的平均值－初次投予時之對象組的腫瘤體積的平均值）÷（測定時之對照組之腫瘤體積的平均值－初次投予時之對照組的腫瘤體積的平均值））×100

【0381】 結果，關於mNS-mFa55為1、2、4、8 mg/kg，SW1208-mFa55為30 mg/kg之劑量，於投予後之第13日，顯示TGI=50%以上之藥效（圖1）。

【0382】 （2-2）使用野生型小鼠之同系腫瘤細胞移植模型（膀胱癌模型）中之抗 CTLA4開關抗體的藥效評價

（2-2-1） 細胞株及同系腫瘤株移植小鼠模型的製作

小鼠膀胱癌株MBT2細胞購自JCRB細胞銀行ATCC，於實驗中使用。MBT2細胞在含有10% FBS (SIGMA)的E-MEM培養基（SIGMA）中被維持繼代。小鼠為使用購自日本Charles River公司的C3H/HeN小鼠（7週齡，♀）。

【0383】 移植腫瘤之體積為由以下之式算出。

腫瘤體積＝長徑×短徑×短徑/2

【0384】 （2-2-2） 投予藥劑之調製

將參考實施例3-4中所調製之抗小鼠CTLA4對照抗體（mNS-mFa55）與抗CTLA4開關抗體（SW1208-mFa55）作為投予藥劑投予於MBT2細胞移植模型。mNS-mFa55係以成為0.1 mg/mL之方式，SW1208-mFa55係以成為3 mg/mL之方式，分別使用His-緩衝液（20 mM His-HCl, 150 mM NaCl, pH 6.0）來調製。

【0385】 （2-2-3） 抗腫瘤效果測定時的藥劑投予

於移植後第8日，mNS-mFa55係以1 mg/kg之用量、SW1208-mFa55係以30 mg/kg之用量，分別投予至小鼠。所調製之投予液，以20 mL/kg之容量，尾靜脈投予。

關於抗腫瘤效果測定之時的藥劑處置的詳細內容為於表3中所示。

【0386】 [表3]

組	隻數	藥劑	用量	投予法	投予日
1	4	試劑	-	尾靜脈	移植後8日後
2	4	mNS-mFa55	1	尾靜脈	移植後8日後
3	4	SW1208-mFa55	30	尾靜脈	移植後8日後

【0387】 （2-2-4） 抗腫瘤效果評價

關於抗腫瘤效果，以經由實施例2-2-1中記載之計算式所算出之腫瘤體積來評價。

【0388】 關於腫瘤增殖抑制率（TGI : Tumor Growth Inhibition）值，經由以下計算式算出。

TGI (%)＝（1－（測定時之對象組之腫瘤體積的平均值－初次投予時之對象組的腫瘤體積的平均值）÷（測定時之對照組之腫瘤體積的平均值－初次投予時之對照群的腫瘤體積的平均值））×100

【0389】 結果，關於mNS-mFa55為1 mg/kg，SW1208-mFa55為30 mg/kg之劑量，於投予後之第9日，顯示TGI=51%及37%之藥效（圖2）。

【0390】 （2-3）使用人CTLA4敲入(knock-in)、人CD3基因轉殖小鼠之同系腫瘤細胞移植模型（結腸癌模型）中之抗 CTLA4開關抗體的藥效評價

（2-3-1）細胞株

小鼠結腸癌株Colon 38細胞得到NCI（國家癌症研究所(National Cancer Institute)）的同意，由公益團法人癌症研究會提供，於實驗中使用。Colon 38細胞經由含有10% FBS (SIGMA)的RPMI1640培養基(SIGMA)中被維持繼代。

【0391】 （2-3-2）同系腫瘤株移植小鼠模型的製作

使用係為人CTLA4敲入小鼠(Blood (2005) 106(9): 3127-3133)與公司內部製作之人CD3 EDG取代小鼠 (Sci Rep (2017) 7: 45839)的雜交品系的人CTLA4 KI、人CD3 EDG取代小鼠（hCTLA4 KI hCD3 EDG取代小鼠）（12 週齡，♂）。

【0392】 移植腫瘤之體積為由以下之式算出。

腫瘤體積＝長徑×短徑×短徑/2

【0393】 （2-3-3）投予藥劑之調製

將參考實施例5-2中所調製之抗CTLA4開關抗體（SW1610-mFa55、1612-mFa55）或參考實施例4-2中所調製之抗人CTLA4對照抗體（hNS-mFa55）作為投予藥劑投予於Colon 38細胞移植模型。開關抗體（SW1610-mFa55、1612-mFa55）或對照抗體mNS-mFa55分別係以成為0.03、0.1、1 mg/mL、0.03、0.1、1 mg/mL、以及0.01、0.03、0.1 mg/mL之方式，使用His-緩衝液（150 mM NaCl/20 mM His-HCl緩衝液 pH 6.0）來調製。

【0394】 （2-3-4） 抗腫瘤效果測定時的藥劑投予

於移植後第10日，SW1610-mFa55係以0.3 mg/kg、1 mg/kg、10 mg/kg、SW1612-mFa55係以0.3 mg/kg、1 mg/kg、10 mg/kg、hNS-mFa55係以0.1 mg/kg、0.3 mg/kg、1 mg/kg，尾靜脈投予小鼠。關於抗腫瘤效果測定之時的藥劑處置的詳細內容為於表4中所示。

【0395】 [表4]

組	個數	藥劑	用量	投予方法	投予日
1	4	His-緩衝液	-	尾靜脈	移植後 10 日後
2	4	hNS-mFa55	0.1	尾靜脈	移植後 10 日後
3	4	hNS-mFa55	0.3	尾靜脈	移植後 10 日後
4	4	hNS-mFa55	1	尾靜脈	移植後 10 日後
5	4	SW1610-mFa55	0.3	尾靜脈	移植後 10 日後
6	4	SW1610-mFa55	1	尾靜脈	移植後 10 日後
7	4	SW1610-mFa55	10	尾靜脈	移植後 10 日後
8	4	SW1612-mFa55	0.3	尾靜脈	移植後 10 日後
9	4	SW1612-mFa55	1	尾靜脈	移植後 10 日後
10	4	SW1612-mFa55	10	尾靜脈	移植後 10 日後

【0396】 (2-3-5) 抗腫瘤效果評價

關於抗腫瘤效果，以經由實施例2-3-2中記載之計算式所算出之腫瘤體積來評價。

【0397】 關於腫瘤增殖抑制率（TGI : Tumor Growth Inhibition）值，經由以下計算式算出。

TGI (%)＝（1－（測定時之對象組之腫瘤體積的平均值－在抗體投予前之時之腫瘤體積的平均值）÷（測定時之對照組之腫瘤體積的平均值－在抗體投予前之時之腫瘤體積的平均值））×100

【0398】 結果，關於hNS-mFa55為0.3 mg/kg，SW1610-mFa55、1612-mFa55雙方均為1 mg/kg以上之劑量，於投予後之第21日，顯示TGI=55%之藥效。結果

分別為hMS-mFa55於圖3、SW1610-mFa55於圖4、SW1612-mFa55於圖5中顯示。

【0399】 （2-4）使用人CTLA4敲入、人CD3基因轉殖小鼠之同系腫瘤細胞移植模型（乳癌模型）中之抗 CTLA4開關抗體的藥效評價

（2-4-1） 細胞株

小鼠乳癌株A755細胞由國立癌症中心研飯鄉先生提供，於實驗中使用。A755細胞為經由體內(*in vivo*)繼代中被維持繼代。

【0400】 （2-4-2） 同系腫瘤株移植小鼠模型的製作

使用係為人CTLA4敲入小鼠(Blood (2005) 106(9): 3127-3133)與公司內部製作之人CD3 EDG 取代小鼠 (Sci Rep (2017) 7: 45839)的雜交品系的人CTLA4 KI、人CD3 EDG 取代小鼠（hCTLA4 KI hCD3 EDG取代小鼠）（19 週齡，♀）。

【0401】 移植腫瘤之體積為由以下之式算出。

腫瘤體積＝長徑×短徑×短徑/2

【0402】 （2-4-3） 投予藥劑之調製

將參考實施例3-4與參考實施例5-2中所調製之抗CTLA4開關抗體（SW1610-mFa55、1389-mFa55）或參考實施例4-2中所調製之抗人CTLA4對照抗體（hNS-mFa55）作為投予藥劑投予於A755細胞移植模型。開關抗體（SW1610-mFa55、1389-mFa55）或對照抗體分別係以成為3 mg/mL、3 mg/mL、以及1 mg/mL之方式，使用His-緩衝液（150 mM NaCl/ 20 mM His-HCl緩衝液pH 6.0）來調製。

【0403】 （2-4-4） 抗腫瘤效果測定時的藥劑投予

於移植後第7日，SW1610-mFa55係以30 mg/kg、SW1389-mFa55係以10 mg/kg、hNS-mFa55係以10 mg/kg，尾靜脈投予小鼠。關於抗腫瘤效果測定之時的藥劑處置的詳細內容為於表5中所示。

【0404】 [表5]

組	隻數	藥劑	用量	投予途	投予日
1	4	溶劑	-	尾靜脈	移植後 7 日後
2	4	SW1389-mFa55	30	尾靜脈	移植後 7 日後
3	4	SW1610-mFa55	30	尾靜脈	移植後 7 日後
4	4	hNS-mFa55	10	尾靜脈	移植後 7 日後

【0405】 （2-4-5）抗腫瘤效果評價

抗腫瘤效果，以經由實施例2-4-2中記載之計算式所算出之腫瘤體積來評價。

【0406】 關於腫瘤增殖抑制率（TGI : Tumor Growth Inhibition）值，經由以下計算式算出。

TGI (%)＝（1－（測定時之對象組之腫瘤體積的平均值－在抗體投予前之時之腫瘤體積的平均值）÷（測定時之對照組之腫瘤體積的平均值－在抗體投予前之時之腫瘤體積的平均值））×100

【0407】 結果，關於hNS-mFa55為10 mg/kg、SW1610-mFa55 30 mg/kg、與1389-mFa55分別為30 mg/kg之劑量，於投予後之第10日，顯示TGI=46%以上之藥效（圖6）。

【0408】 （2-5）使用人CTLA4敲入、人CD3基因轉殖小鼠之同系腫瘤細胞移植模型（黑色素瘤模型）中之抗CTLA4開關抗體的藥效評價

（2-5-1）細胞株

於實驗中使用小鼠黑色素瘤菌株B16F1購自ATCC（CRL-6323），經由轉染恆常表現雞卵白蛋白（Ovalbumin, OVA，序列識別號：349）基因而選殖者。B16F1/OVA細胞經由含有10% FBS (SIGMA)、0.5 mg/mL G-418（Nacalai Tesque）的D-MEM（高葡萄糖）培養基(SIGMA)中被維持繼代。

【0409】 （2-5-2）同系腫瘤株移植小鼠模型的製作

使用係為人CTLA4敲入小鼠(Blood (2005) 106(9): 3127-3133)與公司內部製作之人CD3 EDG 取代小鼠 (Sci Rep (2017) 7: 45839)的雜交品系的人CTLA4 KI、

人CD3 EDG 取代小鼠（hCTLA4 KI hCD3 EDG取代小鼠）（17 週齡，♀）。

【0410】 移植腫瘤之體積為由以下之式算出。

腫瘤體積＝長徑×短徑×短徑/2

【0411】 （2-5-3）投予藥劑之調製

將參考實施例3-4與參考實施例5-2中所調製之抗CTLA4開關抗體（SW1610-mFa55、1389-mFa55）或參考實施例4-2中所調製之抗人CTLA4對照抗體（hNS-mFa55）作為投予藥劑投予於B16F1/OVA細胞移植模型。開關抗體（SW1610-mFa55、1389-mFa55）或對照抗體分別係以成為10 mg/mL、10 mg/mL、以及1 mg/mL之方式，使用His-緩衝液（150 mM NaCl/ 20 mM His-HCl 緩衝液 pH 6.0）來調製。

【0412】 （2-5-4）抗腫瘤效果測定時的藥劑投予

於移植後第7日，SW1610-mFa55係以100 mg/kg、SW1389-mFa55係以100 mg/kg、hNS-mFa55係以10 mg/kg，尾靜脈投予小鼠。關於抗腫瘤效果測定之時的藥劑處置的詳細內容為於表6中所示。

【0413】 [表6]

組	匹數	藥劑	用量	投予路徑	投予日
1	4	媒劑	-	尾靜脈	移植後 7 日後
2	4	SW1389-mIgG1b	100	尾靜脈	移植後 7 日後
3	4	SW1610-mFa55	100	尾靜脈	移植後 7 日後
4	4	hNS-mIgG1b	10	尾靜脈	移植後 7 日後

【0414】 （2-5-5）抗腫瘤效果評價

抗腫瘤效果，以經由實施例2-5-2中記載之計算式所算出之腫瘤體積來評價。

【0415】 關於腫瘤增殖抑制率（TGI : Tumor Growth Inhibition）值，經由以下計算式算出。

TGI(%)＝（1－（測定時之對象組之腫瘤體積的平均值－在抗體投予前之時

之腫瘤體積的平均值）÷（測定時之對照組之腫瘤體積的平均值－在抗體投予前之時之腫瘤體積的平均值））×100

【0416】 結果，關於hNS-mFa55為10 mg/kg、SW1610-mFa55為30 mg/kg、與1389-mFa55為30 mg/kg之劑量，於投予後之第11日，顯示TGI=47%以上之藥效（圖7）。

【0417】 [實施例3] 具有經改變之Fc區之抗CTLA4開關抗體之使用人患者PBMC的體外Treg耗竭(depletion)活性評價

針對於實施例1製作之具有經改變之Fc之抗CTLA4開關抗體（SW1610-ART12與SW1389-ART5+ACT1）或Ipilimumab之CTLA4陽性調節性T細胞（CD3+ CD4+ FoxP3high CD45RA- CTLA4high）評價體外細胞傷害活性。首先，將來自癌症患者之PBMC（周邊血液單核細胞(Peripheral Blood Mononuclear Cells), Discovery Life Sciences）解凍、以細胞密度為5×10^6個細胞/mL之方式懸浮在200 U/ml介白素 2 (IL-2)/RPMI/10% FBS中，在5% CO_2培養箱中於37°C培養4日。4日後，於將細胞回收並重新懸浮於RPMI/ 10 % FBS之後，於96孔V底盤之各孔中各接種50 μL（3-10×10^5 細胞/孔），將以RPMI/ 10 % FBS調整至4 mg/ml之抗KLH抗體（KLH-G1m）溶液於各孔添加50 μL，接著將以RPMI/ 10 % FBS調整至各濃度（0、40、200 μg/mL）之抗體溶液於96孔V底盤之各孔中各添加50 μL。此外，將以RPMI/ 10 % FBS調整至400 μM之ATP溶添加50 μ0，於充分懸浮後，在CO_2培養箱中於37°C靜置6小時（放置2時共兩次，將調整至400 μ0之ATP溶液各添加5 μ ）。6小時後，回收PBMC並以auto MACS洗提溶液(Rinsing Solution)（Milteny）洗淨後，與以下抗體反應，經由FACS分析，來分析存在之免疫細胞的部分。生死判定用試劑（Biolegend、Zombie NIR）、抗CD3抗體（BD、Clone: UCHT1）、抗CD4抗體（BD、Clone: RPA-T4）、抗CD45RA抗體（Biolegend、Clone：HI100）、抗FoxP3抗體（eBioscience、Clone: 236A/E7）、抗CTLA4抗

體（BD、Clone：BNI3）。FACS 分析係於 BD FACSCelesta (BD)上進行。在分別之抗體濃度之活細胞中在對應於CD45RA-FoxP3high部分的調節性T細胞中CTLA4表現強度高的前約10%被門控、作為評估各抗體之細胞傷害活性之時的指標。所得到之結果顯示於圖8（大腸癌患者）、圖9（頭頸部癌患者）、圖10（胰臟癌患者）、圖11（腎癌患者）、圖12（肺癌患者）中。

【0418】 由此結果確認，在來自癌症患者之PBMC 中，在ATP存在下，具有經改變之Fc 的抗 CTLA4 開關抗體對CTLA4高表現調節性 T 細胞具有細胞傷害活性。

【0419】 [實施例4] 抗CTLA4開關抗體與各種化療劑之各種同系腫瘤株移植小鼠模型中的體內併用藥效評價用

（4-1） 使用野生型小鼠之同系腫瘤細胞移植模型（結腸癌模型）中之抗CTLA4開關抗體與各種化療劑之併用的藥效評價

（4-1-1） 細胞株及同系腫瘤株移植小鼠模型的製作

小鼠結腸癌株CT26.WT細胞購自ATCC，於實驗中使用。CT26細胞經由含有10% FBS （CORNING）、1 mM 丙酮酸鈉 (GIBCO)、10 mM HEPES (SIGMA)與 0.45% D-葡萄糖 (SIGMA) 的 RPMI1640 培養基 (SIGMA)被維持繼代。小鼠為使用購自Jackson Laboratory Japan公司的 BALB/c 小鼠（7 週齡，♀）。

移植腫瘤之體積為由以下之式算出。

腫瘤體積＝長徑×短徑×短徑/2

【0420】 （4-1-2）投予藥劑之調製

將參考實施例3-4中所調製之抗CTLA4開關抗體（SW1208-mFa55）作為投予藥劑與卡鉑(carboplatin)、紫杉醇(paclitaxel)或吉西他濱(gemcitabine)做為化療劑投予於CT26細胞移植模型。SW1208-mFa55係以成為10 mg/mL之方式，使用D-PBS來調製。卡鉑以成為8 mg/mL之方式使用生理食鹽水、吉西他濱以成為12

mg/mL之方式使用生理食鹽水、紫杉醇以成為2 mg/mL之方式使用乙醇、Cremophor EL與生理食鹽水（1：1：18）來調製。

【0421】 （4-1-3）抗腫瘤效果測定時的藥劑投予

於移植後第9日，投予化療劑，於移植後10日後，投予SW1208-mFa55。SW1208-mFa55係以100 mg/kg之用量、卡鉑係以80 mg/kg之用量、吉西他濱係以120 mg/kg之用量、紫杉醇係以20 mg/kg之用量，分別投予至小鼠。所調製之投予液，以10 mL/kg之容量尾靜脈投予。

抗腫瘤效果測定之時的藥劑處置的詳細內容為於表7中所示。

【0422】 [表7]

組	隻數	藥劑1	用量 (mg/kg)	投予時 (移植後)	藥劑2	用量 (mg/kg)	投予時 (移植後)
1	5	載劑		10日			9日
2	5	SW1208-mFa55	100	10日	-	-	9日
3	5	-	-	10日	卡鉑	80	9日
4	5	SW1208-mFa55	100	10日	卡鉑	80	9日
5	5	-	-	10日	紫杉醇	20	9日
6	5	SW1208-mFa55	100	10日	紫杉醇	20	9日
7	5	-	-	10日	吉西他濱	120	9日
8	5	SW1208-mFa55	100	10日	吉西他濱	120	9日

【0423】 （4-1-4）抗腫瘤效果評價

關於抗腫瘤效果，以經由實施例4-1-1中記載之計算式所算出之腫瘤體積來評價。

關於腫瘤增殖抑制率（TGI : Tumor Growth Inhibition）值，經由以下計算式算出。

TGI(%)＝（1－（測定時之對象組之腫瘤體積的平均值－初次投予時之對象組的腫瘤體積的平均值）÷（測定時之對照組之腫瘤體積的平均值－初次投予時之對照組的腫瘤體積的平均值））×100

結果，經由SW1208-mFa55 100 mg/kg與卡鉑80 mg/kg、吉西他濱120 mg/kg及紫杉醇20 mg/kg之併用療法，顯示比單劑療法強之抗腫瘤效果（表8）。

【0424】 [表8]

藥劑	投予制劑後之[illegible]
SW1208-mFa55	3
[illegible]	46
[illegible] + SW1208-mFa55 併用	72
紫杉醇	0
紫杉醇 + SW1208-mFa55 併用	14
[illegible]	70
[illegible] + SW1208-mFa55 併用	92

【0425】 （4-2）使用野生型小鼠之同系腫瘤細胞移植模型（黑色素瘤模型）中之抗CTLA4開關抗體與各種化療劑的併用藥效評價

（4-2-1）細胞株及同系腫瘤株移植小鼠模型的製作

於實驗中使用小鼠黑色素瘤菌株B16F1購自ATCC（CRL-6323），經由轉染恆常表現雞卵白蛋白（Ovalbumin, OVA，序列識別號：349）基因而選殖者。B16F1/OVA細胞經由含有10% FBS （CORNING）、0.5mg/mL G-418（Nacalai Tesque）的D-MEM（高葡萄糖）培養基（Nacalai Tesque）中被維持繼代。小鼠為使用購自Jackson Laboratory Japan公司的C57BL/6J小鼠（7 週齡，♀）。

移植腫瘤之體積為由以下之式算出。

腫瘤體積＝長徑×短徑×短徑/2

【0426】 （4-2-2）投予藥劑之調製

將參考實施例3-4中所調製之抗CTLA4開關抗體（SW1208-mFa55）作為投予藥劑與卡鉑、紫杉醇或吉西他濱做為化療劑投予於B16F1/OVA細胞移植模型。SW1208-mFa55係以成為10 mg/mL之方式，使用D-PBS來調製。卡鉑以成為6 mg/mL之方式使用生理食鹽水、吉西他濱以成為12 mg/mL之方式使用生理食鹽

水、紫杉醇以成為2 mg/mL之方式使用乙醇、Cremophor EL與生理食鹽水（1：1：18）來調製。

【0427】　（4-2-3）抗腫瘤效果測定時的藥劑投予

於移植後第8日，投予化療劑，於移植後9日後，投予にSW1208-mFa55。SW1208-mFa55係以100 mg/kg之用量、卡鉑係以60 mg/kg之用量、吉西他濱係以120 mg/kg之用量、紫杉醇係以20 mg/kg之用量，分別投予至小鼠。所調製之投予液，以10 mL/kg之容量尾靜脈投予。

抗腫瘤效果測定之時的藥劑處置的詳細內容為於表9中所示。

【0428】　[表9]

組	隻數	藥劑1	用量 (mg/kg)	投予日 (移植後)	藥劑2	用量 (mg/kg)	投予日 (移植後)
1	5	載劑		9日			8日
2	5	SW1208-mFa55	100	9日	-	-	8日
3	5	-	-	9日	卡鉑	60	8日
4	5	SW1208-mFa55	100	9日	卡鉑	60	8日
5	5	-	-	9日	紫杉醇	20	8日
6	5	SW1208-mFa55	100	9日	紫杉醇	20	8日
7	5	-	-	9日	吉西他濱	120	8日
8	5	SW1208-mFa55	100	9日	吉西他濱	120	8日

【0429】　（4-2-4）抗腫瘤效果評價

關於抗腫瘤效果，以經由實施例4-2-1中記載之計算式所算出之腫瘤體積來評價。

關於腫瘤增殖抑制率（TGI：Tumor Growth Inhibition）值，經由以下計算式算出。

TGI(%)＝（1－（測定時之對象組之腫瘤體積的平均值－初次投予時之對象組的腫瘤體積的平均值）÷（測定時之對照組之腫瘤體積的平均值－初次投予時之對照組的腫瘤體積的平均值））×100

結果，經由SW1208-mFa55 100 mg/kg與卡鉑120 mg/kg之併用療法，顯示比單劑療法強之抗腫瘤效果（表10）。

【0430】 [表10]

藥劑	投予開始日後之體積(%)
SW1208-mFa55	24
卡鉑	18
卡鉑 + SW1208-mFa55 併用	23
紫杉醇	-1
紫杉醇 + SW1208-mFa55 併用	11
吉西他濱	18
吉西他濱 + SW1208-mFa55 併用	36

【0431】 （4-3）使用野生型小鼠之同系腫瘤細胞移植模型（肺癌模型）中之抗CTLA4開關抗體與各種化療劑的併用藥效評價

（4-3-1）細胞株及同系腫瘤株移植小鼠模型的製作

於實驗中使用小鼠肺癌株LL/2 (LLC1)購自ATCC（CRL-1642），經由轉染恆常表現雞卵白蛋白（Ovalbumin, OVA，序列識別號：349）基因而選殖者。LLC1/OVA細胞經由含有10% FBS （CORNING）、0.5 mg/mL G-418（Nacalai Tesque）的D-MEM（高葡萄糖）培養基（Nacalai Tesque）中被維持繼代。小鼠為使用購自Jackson Laboratory Japan公司的C57BL/6J小鼠（6 週齡，♀）。

移植腫瘤之體積為由以下之式算出。

腫瘤體積＝長徑×短徑×短徑/2

【0432】 （4-3-2）投予藥劑之調製

將參考實施例3-4中所調製之抗CTLA4開關抗體（SW1208-mFa55）作為投予藥劑與卡鉑、紫杉醇或吉西他濱做為化療劑投予於LLC1/OVA細胞移植模型。SW1208-mFa55係以成為10 mg/mL之方式，使用D-PBS來調製。卡鉑以成為8

mg/mL之方式使用生理食鹽水、吉西他濱以成為12 mg/mL之方式使用生理食鹽水、紫杉醇以成為2 mg/mL之方式使用乙醇、Cremophor EL與生理食鹽水（1：1：18）來調製。

【0433】 （4-3-3）抗腫瘤效果測定時的藥劑投予

於移植後第11日，投予化療劑，於移植後12日後，投予SW1208-mFa55。SW1208-mFa55係以100 mg/kg之用量、卡鉑係以80 mg/kg之用量、吉西他濱係以120 mg/kg之用量、紫杉醇係以20 mg/kg之用量，分別投予至小鼠。所調製之投予液，以10 mL/kg之容量尾靜脈投予。

抗腫瘤效果測定之時的藥劑處置的詳細內容為於表11中所示。

【0434】 [表11]

組	隻數	藥劑1	用量 (mg/kg)	投予時 (移植後)	藥劑2	用量 (mg/kg)	投予時 (移植後)
1	5	載劑	-	12日	-	-	11日
2	5	SW1208-mFa55	100	12日	-	-	11日
3	5			12日	卡鉑	80	11日
4	5	SW1208-mFa55	100	12日	卡鉑	80	11日
5	5			12日	紫杉醇	20	11日
6	5	SW1208-mFa55	100	12日	紫杉醇	20	11日
7	5			12日	吉西他濱	120	11日
8	5	SW1208-mFa55	100	12日	吉西他濱	120	11日

【0435】 （4-3-4）抗腫瘤效果評價

關於抗腫瘤效果，以經由實施例4-3-1中記載之計算式所算出之腫瘤體積來評價。

關於腫瘤增殖抑制率（TGI : Tumor Growth Inhibition）值，經由以下計算式算出。

TGI(%)＝（1－（測定時之對象組之腫瘤體積的平均值－初次投予時之對象組的腫瘤體積的平均值）÷（測定時之對照組之腫瘤體積的平均值－初次投予時之對照組的腫瘤體積的平均值））×100

結果，經由SW1208-mFa55 100 mg/kg與卡鉑80 mg/kg、吉西他濱120 mg/kg之併用療法，顯示比單劑療法強之抗腫瘤效果（表12）。

【0436】 [表12]

藥劑	投予開始15日後之TGI(%)
SW1208-mFa55	23
[illegible]	34
[illegible] + SW1208-mFa55 併用	50
紫杉烷	14
紫杉烷 + SW1208-mFa55 併用	22
[illegible]	36
[illegible] + SW1208-mFa55 併用	51

【0437】 [實施例5] 抗CTLA4開關抗體與免疫檢查點抑制劑之同系腫瘤株移植小鼠模型中的體內併用藥效評價

（5-1）使用人CTLA4敲入、人CD3基因轉殖小鼠之同系腫瘤細胞移植模型（結腸癌模型）中之抗 CTLA4開關抗體與抗小鼠PDL1抗體的併用藥效評價

（5-1-1）細胞株

小鼠結腸癌株Colon 38細胞得到NCI（國家癌症研究所(National Cancer Institute)）的同意，由公益團法人癌症研究會提供，於實驗中使用。Colon 38細胞經由含有10% FBS（CORNING）的RPMI1640培養基（Nacalai Tesque）中被維持繼代。

【0438】 （5-1-2）同系腫瘤株移植小鼠模型的製作

使用係為人CTLA4敲入小鼠(Blood (2005) 106(9): 3127-3133)與公司內部製作之人CD3 EDG 取代小鼠 (Sci Rep (2017) 7: 45839)的雜交品系的人CTLA4 KI、人CD3 EDG 取代小鼠（hCTLA4 KI hCD3 EDG取代小鼠）（12週齡、♂，或者7週齡、♀）。

移植腫瘤之體積為由以下之式算出。

腫瘤體積＝長徑×短徑×短徑/2

【0439】　（5-1-3）投予藥劑之調製

將參考實施例3-4與參考實施例5-2中所調製之抗CTLA4開關抗體（SW1610-mFa55或1389-mFa55）作為投予藥劑投予於Colon 38細胞移植模型。開關抗體（SW1610-mFa55、1389-mFa55）係以分別成為0.03 mg/mL與0.1 mg/mL，抗小鼠PDL1抗體（Bio X Cell, InVivoMAb anti-mouse PD-L1 (B7-H1), #BE0101）係以成為1 mg/mL之方式，使用D-PBS來調製。

【0440】　（5-1-4）抗腫瘤效果測定時的藥劑投予

於移植後第14日，SW1610-mFa55係以0.3 mg/kg、SW1389-mFa55係以1 mg/kg，尾靜脈投予小鼠。於移植後第14日、第17日及第20日或者第14日及第17日，抗PDL1抗體單劑投予群與併用投予群係為抗-PDL1抗體（aPDL1)以10 mg/kg，尾靜脈投予小鼠。

關於抗腫瘤效果測定之時的藥劑處置的詳細內容為於表13、14中所示。

【0441】　[表13]

組	隻數	藥劑1	用量	投予時期（移植後）	藥劑2	用量	投予時期（移植後）
1	5	載劑	-	14日	載劑	-	14, 17, 20日
2	5	SW1610-mFa55	0.3	14日	載劑	-	14, 17, 20日
3	5	載劑	-	14日	aPDL1	10	14, 17, 20日
4	5	SW1610-mFa55	0.3	14日	aPDL1	10	14, 17, 20日

【0442】　[表14]

組	隻數	藥劑1	用量	投予時期（移植後）	藥劑2	用量	投予時期（移植後）
1	5	載劑	-	14日	載劑	-	14, 17日
2	5	SW1389-mFa55	1	14日	載劑	-	14, 17日
3	5	載劑	-	14日	aPDL1	10	14, 17日
4	5	SW1389-mFa55	1	14日	aPDL1	10	14, 17日

【0443】 （5-1-5）抗腫瘤效果評價

關於抗腫瘤效果，以經由實施例5-1-2中記載之計算式所算出之腫瘤體積來評價。

關於腫瘤增殖抑制率（TGI : Tumor Growth Inhibition）值，經由以下計算式算出。

TGI(%)＝（1－（測定時之對象組之腫瘤體積的平均值－在抗體投予前之時之腫瘤體積的平均值）÷（測定時之對照組之腫瘤體積的平均值－在抗體投予前之時之腫瘤體積的平均值））×100

結果以SW1610-mFa55、1389-mFa55雙方與抗-PDL1抗體之併用療法，顯示比單劑療法強的抗腫瘤效果。結果分別為SW1610-mFa55於圖13，SW1389-mFa55於圖14中所示。

【0444】 [參考實施例1]在來自使用噬菌體顯示技術之初始庫及理性設計（rational design）抗體庫的ATP或其代謝物存在下與抗原結合之抗體的取得

（1－1）用於在低分子存在下與抗原結合之抗體的取得的抗原製備

作為抗原，製備經生物素化之小鼠CTLA4細胞外區域（mCTLA4）、人類CTLA4細胞外區域（hCTLA4）、Abatacept。具體而言，hCTLA4細胞外區域係在C端融合His標籤及BAP標籤，將hCTLA4-His-BAP（序列識別號：1）進行基因合成，插入動物表現用質體。抗原蛋白質係使用以下的方法而表現、精製。在FreeStyle 293 Expression Medium培養基（Invitrogen）中，以1.33×10^6細胞/mL的細胞密度進行懸浮，對於被播種於燒瓶之源自人類胎兒腎細胞的FreeStyle 293-F株（Invitrogen），藉由脂質轉染（lipofection）法而導入所製備之質體。質體導入後3小時後，以最終濃度成為100 μM之方式添加生物素，在CO_2培養箱（37℃、8% CO_2、125 rpm）培養4日，從培養上清液，利用本發明所屬技術領域中具有通常知識者習知的方法精製抗原。使用分光光度計，測量經精製之抗

原溶液在280 nm的吸光度。使用從所得之測量值藉由PACE法所算出之吸光係數，計算經精製之抗原的濃度（Protein Science（1995）4, 2411-2423）。另一方面，在mCTLA4的細胞外區域融合有His標籤之mCTLA4-His（Sino Biologics Inc. 50503-M08H, Accession No. NP_033973.2）及在hCTLA4融合有人類IgG1恆定區之Abatacept（Alfresa股份有限公司）係藉由胺偶合法而被生物素化（PIERCE Cat.No.21329）。

【0445】 （1－2）利用珠粒淘選（bead panning）從初始人類抗體庫取得在低分子存在下與小鼠CTLA4結合之抗體

將從人類PBMC作成之polyA RNA、市售之人類polyA RNA等作為模板，依循本發明所屬技術領域中具有通常知識者所習知的方法，構築由顯示互異的人類抗體序列的Fab區域之多個噬菌體所構成之人類抗體噬菌體顯示庫。

【0446】 由所構築之初始人類抗體噬菌體顯示庫，篩選在低分子存在下及不存在下對於小鼠CTLA4細胞外區域（mCTLA4）之結合活性會變化之抗體。亦即，收集顯示已下抗體的噬菌體：對於被珠粒捕捉之mCTLA4，在低分子存在下顯示結合活性之抗體。在低分子不存在的條件下，從已從珠粒溶出之噬菌體溶析液回收噬菌體。本取得方法中，作為抗原，能使用經生物素標記之mCTLA4（mCTLA4-His-Biotin）。

【0447】 由保持有所構築之噬菌體顯示用噬菌體之大腸桿菌所產生之噬菌體係藉由一般的方法進行精製。之後，能獲得以TBS進行透析處理之噬菌體庫液。實施淘選，所述淘選係使用已固定化於磁珠之抗原。作為磁珠，能使用NeutrAvidin coated beads（Sera-Mag SpeedBeads NeutrAvidin-coated）或者Streptavidin coated beads（Dynabeads M-280 Streptavidin）。

【0448】 為了有效率地取得在癌組織中可扮演開關角色之對低分子具有依賴性的低分子開關抗體，係參考先前專利WO2013/180200所示之方法實施淘

選，所述淘選係將在三磷酸腺苷（adenosine 5'-triphosphate，ATP）及ATP代謝物存在下與抗原結合而在ATP不存在下則不與抗原結合之抗體進行濃縮。

【0449】 （1－3）由噬菌體ELISA所進行之低分子存在下及不存在下之結合活性的評價

從由（1－2）所得之大腸桿菌的單一群落，依循常法（Methods Mol. Biol.（2002）178, 133-145），回收含有噬菌體的培養上清液。將使用NucleoFast 96（MACHERY-NAGEL）所回收之培養上清液進行超過濾。將培養上清液各100 μL供至NucleoFast 96的各孔，進行4,500 g、45分鐘離心分離，去除流通液（flow-through）。添加H_2O 100 μL，再次進行由4,500 g、30分鐘離心分離所進行之清洗。之後，添加TBS 100 μL，在室溫靜置5分鐘後，回收包含上清液之噬菌體液。

【0450】 將已添加TBS之精製噬菌體利用以下的流程供至ELISA。將StreptaWell 96微孔盤（Roche）利用包含mCTLA4-His-Biotin之100 μL的TBS披覆一晚。將該盤的各孔以TBST進行清洗，藉此去除未結合至盤之mCTLA4-His-Biotin後，將該孔以250 μL的2 %脫脂乳-TBS阻斷1小時以上。去除2 %脫脂乳-TBS，之後，在各孔添加所製備之精製噬菌體，將該盤在室溫靜置1小時，藉此使顯示抗體之噬菌體與存在於各孔之mCTLA4-His-Biotin在ATP不存在或者存在下結合。在已利用TBST或者ATP/TBST清洗之各孔中，添加藉由TBS或者ATP/TBS而稀釋之HRP結合抗M13抗體（Amersham Pharmacia Biotech），將盤培養1小時。利用TBST或者ATP/TBST清洗後，藉由添加硫酸而將已添加TMB single溶液（ZYMED）之各孔中的溶液的呈色反應停止後，藉由450 nM的吸光度而測量該呈色。其結果，對於mCTLA4，確認到多個僅在ATP存在下進行結合之抗體。將噬菌體ELISA的結果揭示於表15。於此，將ATP存在下之吸光度高於0.2的殖株判定為陽性，將ATP存在下/不存在下之吸光度的比高於2者判定為

具有ATP依賴性的抗原結合能力之殖株（開關殖株）。此外，在本實施例中，SM有時被使用作為表示ATP等小分子／低分子（Small Molecule）的簡稱。

【0451】 [表15]

	總數
實施ELISA殖株數	192
陽性殖株數(吸光度 > 0.2)	103
開關殖株數(SM+/-比>2)	28

【0452】 （1－4）從利用ATP或其代謝物之理性設計庫的低分子存在下與抗原結合之抗體的取得

從在先前專利WO2015/083764中所構築之理性設計抗體噬菌體顯示庫，取得在ATP或ATP代謝物（例如ADP、AMP、腺苷（ADO）等）存在條件下顯示對於抗原之結合活性之抗體。為了取得，回收噬菌體，所述噬菌體顯示在ATP或ATP代謝物存在下對於被珠粒捕捉的抗原顯示結合能力之抗體，之後，在ATP或ATP代謝物的不存在條件下，由從珠粒溶出之溶析液回收噬菌體。

【0453】 利用一般方法，從保持所構築之噬菌體顯示用噬菌粒之大腸桿菌產生噬菌體。將藉由在進行噬菌體產生之大腸桿菌的培養液中添加2.5 M NaCl/10 % PEG而沉澱之噬菌體的群集，利用TBS進行稀釋，藉此獲得噬菌體庫液。接著，以最終濃度成為4%之方式，在該噬菌體庫液中添加BSA。使用已固定化於磁珠之抗原，實施淘選。作為磁珠，能使用NeutrAvidin coated beads（Sera-Mag SpeedBeads NeutrAvidin-coated）或者Streptavidin coated beads（Dynabeads M-280 Streptavidin）。作為抗原，能使用經生物素化之Abatacept（Abatacept-Biotin）。

【0454】 為了有效率地取得在癌組織中可扮演開關角色之對低分子具有依賴性的低分子開關抗體，係參考先前專利WO2015/083764所示之方法實施淘選，所述淘選係將在三磷酸腺苷（adenosine 5'-triphosphate，ATP）或者ATP代謝物存在下與抗原結合而在ATP或者ATP代謝物不存在下則不與抗原結合之抗體進行濃縮。

【0455】 （1－5）由噬菌體ELISA所進行之ATP或者其代謝物的存在下及不存在下之結合活性評價

從藉由上述的方法所得之大腸桿菌的單一群落，依循常法（Methods Mol. Biol.（2002）178, 133-145），回收含有噬菌體的培養上清液。使用NucleoFast 96（MACHEREY-NAGEL），將所回收之培養上清液進行超過濾。將已將培養上清液各100 μL供至各孔之NucleoFast 96進行離心分離（4,500 g、45分鐘），藉此去除流通液。已將100 μL的H_2O添加至各孔之該NucleoFast 96係藉由再次離心分離（4,500 g、30分鐘）而被清洗。最後，添加TBS 100 μL，將已在室溫靜置5分鐘之該NucleoFast 96的各孔的上清液所含之噬菌體液進行回收。

【0456】 將已添加TBS、或含有ATP或者其代謝物的TBS（SM/TBS）之精製噬菌體利用以下的流程供至ELISA。將StreptaWell 96微孔盤（Roche）利用參考實施例1－1所製作之包含生物素標記抗原（Abatacept-Biotin）之100 μL的TBS披覆一晚。將該盤的各孔利用TBST進行清洗，藉此去除自由的Abatacept-Biotin後，將該孔以250 μL的2 % SkimMilk-TBS阻斷1小時以上。去除2 % SkimMilk-TBS，之後，在各孔中添加所製備之精製噬菌體，將該盤在37℃靜置1小時，藉此使已顯示抗體之噬菌體與存在於各孔之Abatacept-Biotin在ATP或者其代謝物的不存在下及存在下結合。在已利用TBST或ATP或者包含其代謝物的TBST（SM/TBST）進行清洗之各孔中添加藉由TBS或SM/TBS所稀釋之HRP結合抗M13抗體（Amersham Pharmacia Biotech），將盤培養1小時。利用TBST

或SM/TBST清洗後，藉由添加硫酸而將已添加TMB single溶液（ZYMED）之各孔中的溶液的呈色反應停止後，藉由450 nM的吸光度而測量該呈色。其結果，對於Abatacept，確認到多個在ATP或其代謝物存在下及不存在下結合活性會變化之抗體。將噬菌體ELISA的結果揭示於表16。於此，將在ATP或其代謝物的存在下之吸光度的S/N比高於2的殖株判定為陽性，將在ATP或其代謝物的存在下/不存在下之吸光度的比高於2者判定為具有對ATP或其代謝物具有依賴性的抗原結合能力之殖株（開關殖株）。

【0457】 [表16]

	試驗 第4次	試驗 第5次	總數
實施ELISA殖株數	288	288	576
陽性殖株數(S/N 比>2)	157	159	316
開關殖株數(SM+/-比>2)	6	16	22

【0458】 （1－6）依據ATP及其代謝物的有無而對於抗原之結合活性會變化之開關抗體的序列分析

噬菌體ELISA的結果，從被判斷在ATP及其代謝物存在之條件下具有對於抗原之結合活性之殖株，分析使用特異性引子lacPF（序列識別號：2）、G1seqR（序列識別號：3）而增幅之基因的鹼基序列。分析的結果，取得被判斷為在ATP及其代謝物存在下具有對於生物素標記Abatacept之結合活性之殖株ABADh11-4_020、ABADh11-4_086、ABADh12-4_014、ABADh12-5_001、ABADh12-5_046、ABADh5-5_041，分別再賦予ABAM001、ABAM002、ABAM003、ABAM004、ABAM005、ABAM006的殖株名（表17）。

【0459】 [表17]

殖株名	抗體名稱	VH序列識別號	VL序列識別號
ABADh11-4_020	ABAM001	4	5
ABADh11-4_086	ABAM002	6	7
ABADh12-4_014	ABAM003	8	9
ABADh12-5_001	ABAM004	10	11
ABADh12-5_046	ABAM005	12	13
ABADh5-5_041	ABAM006	14	15

【0460】 （1－7）依據ATP及其代謝物的有無而對於抗原之結合活性會變化之開關抗體的表現與精製

編碼由人類理性設計噬菌體庫所取得之ABAM001、ABAM002、ABAM003、ABAM004、ABAM005、ABAM006的可變區之基因被插入人類IgG1/Lambda的動物表現用質體。使用以下的方法而使抗體表現。在FreeStyle 293 Expression Medium培養基（Invitrogen）中，以1.33×10^6細胞/mL的細胞密度進行懸浮，對於在6well plate的各孔各播種3 mL的源自人類胎兒腎細胞的FreeStyle 293-F株（Invitrogen），藉由脂質轉染法而導入所製備之質體。從在CO_2培養箱（37℃、8 % CO_2、90 rpm）培養4日之培養上清液，使用rProtein A SepharoseTM Fast Flow（Amersham Biosciences）並利用本發明所屬技術領域中具有通常知識者習知的方法，將抗體進行精製。使用分光光度計，測量經精製之抗體溶液在280 nm的吸光度。使用從所得之測量值藉由PACE法所算出之吸光係數，計算經精製之抗體的濃度（Protein Science（1995）4, 2411-2423）。

【0461】 （1－8）由IgG ELISA所進行之在AMP的存在下及不存在下之所取得之抗體對於hCTLA4之結合活性評價

將所取得之ABAM001、ABAM002、ABAM003、ABAM004、ABAM005、ABAM006這6個抗體供至IgG ELISA。又，適當製備表18所示之緩衝液。作為抗原，能使用經生物素標記之人類CTLA4（hCTLA4-His-Biotin）。

【0462】 [表18]

緩衝液	組成
清洗緩衝液	TBS, 0.1% Tween20
阻斷緩衝液	TBS, 2% BSA
樣品緩衝液	TBS, 1mM AMP

【0463】 首先，將StreptaWell 96微孔盤（Roche）利用包含hCTLA4-His-Biotin之100 μL的TBS在室溫披覆1小時以上。將該盤的各孔以清洗緩衝液（Wash buffer）進行清洗，藉此去除未與盤結合之hCTLA4-His-Biotin後，將該孔以阻斷緩衝液（Blocking buffer）250 μL阻斷1小時以上。在已去除阻斷緩衝液之各孔中，將利用以1 mM的最終濃度包含AMP之樣品緩衝液（Sample buffer）而製備成2.5 μg/mL之精製IgG添加各100 μL，將該盤在室溫靜置1小時，藉此使各IgG與存在於各孔之hCTLA4-His-Biotin結合。利用以1mM的最終濃度包含AMP之清洗緩衝液進行清洗後，將已將藉由樣品緩衝液所稀釋之HRP結合抗人類IgG抗體（BIOSOURCE）添加各孔之盤培養1小時。利用包含各低分子之清洗緩衝液清洗後，藉由添加硫酸而將已添加TMB single溶液（ZYMED）之各孔中的溶液的呈色反應停止後，藉由450 nM的吸光度而測量該呈色。此外，作為緩衝液，使用包含表18所記載之組成之緩衝液。

【0464】 將所測量之結果揭示於表19。此外，將值超出限度的孔假定為5.00。相較於在AMP存在下之吸光度，在ABAM001、ABAM002、ABAM003、ABAM004、ABAM005、ABAM006的全部殖株中，在AMP不存在下之吸光度能得到明顯較低的結果。由此結果確認到，ABAM001、ABAM002、ABAM003、ABAM004、ABAM005、ABAM006的全部殖株具有依據低分子的有無而與抗原的結合會變化之性質。

【0465】 [表19]

抗體名稱	450nm 吸光度		
	低分子存在下	低分子不存在下	S/N
ABAM001	5.000	3.455	1.45
ABAM002	5.000	0.139	35.97
ABAM003	5.000	3.180	1.57
ABAM004	5.000	0.643	7.78
ABAM005	0.303	0.069	4.46
ABAM006	2.995	0.776	3.86

【0466】 （1－9）由表面電漿共振所進行之對於人類CTLA4之結合的ATP及其代謝物的影響的評價

作為CTLA4開關抗體，進行ABAM004的進一步評價。

使用Biacore T200（GE Healthcare），分析ABAM004與hCTLA4-His-BAP的抗原抗體反應的相互作用。利用胺偶合法使已適當量固定化protein A/G（Pierce）之Sensor chip CM5（GE Healthcare）捕捉ABAM004，使抗原亦即參考實施例1－1所製備之hCTLA4-His-BAP進行相互作用。電泳緩衝液係使用TBS，使用10 mM Glycine-HCl（pH 1.5）作為再生溶液。

【0467】 在已捕捉懸浮於TBS之1 μg/mL的ABAM004後，將包含500 nM的hCTLA4-His-BAP及從4000 μM以公比4稀釋10次之各濃度的ATP、ADP或AMP及2 mM $MgCl_2$之溶液，對各flow cell以流速10 μL/min注入3分鐘。將此3分鐘作為hCTLA4-His-BAP的結合相，結合相結束後，將切換成電泳緩衝液之2分鐘作為hCTLA4-His-BAP的解離相。解離相結束後，將再生溶液以流速30 μl/min注入30秒鐘。將以上作為ABAM004的結合活性測量循環。在結合相中與ABAM004相互作用之hCTLA-4-His-BAP的結合量係相對於被捕捉之抗體量而進行修正。數據的分析及作圖係使用Biacore T200 Evaluation Software Version:2.0及Microsoft Excel2013（Microsoft）。

【0468】 將藉由此測量所取得之在ATP及其代謝物存在下之ABAM004與hCTLA4-His-BAP的結合量揭示於圖15。

【0469】 如圖15所示，確認到ABAM004不僅ATP，亦具有將ATP代謝物作為開關而與hCTLA4結合之性質。又，其中揭示，特別是在AMP存在下的結合活性為最強的抗體。

【0470】 （1－10）對於人類CTLA4表現細胞之抗體結合性的評價

使用流式細胞儀，評價ABAM004與人類CTLA4的抗原抗體相互作用在AMP存在下、不存在下會進行何種變化。準備適當濃度之穩定表現人類CTLA4之CHO細胞（hCTLA4-CHO細胞）。此時，懸浮能使用含有0.1 % BSA的PBS（FACS緩衝液）。對於該細胞溶液100 μL，以最終濃度成為10 mg/mL之方式添加抗體後，以最終濃度成為0、0.4、4、40、200、1000 μM之方式添加AMP，在4°C靜置30分鐘。之後，將在FACS緩衝液中以最終濃度成為0、0.4、4、40、200、1000 μM之方式添加AMP而成者使用作為清洗緩衝液，將該細胞株進行清洗後，添加經FITC標記之二次抗體（Goat F(ab'2)Anti-Human IgG Mouse ads-FITC，Beckman 732598），再次在4°C靜置30分鐘並遮光。再次進行清洗操作後，以流式細胞儀（FACS CyAn™ ADP）進行測量、分析。將結果揭示於圖16。

【0471】 由以上的結果顯示，ABAM004顯示AMP的濃度依賴性的對hCTLA4表現細胞的結合活性，不僅可溶型抗原，對膜型抗原亦顯示AMP濃度依賴性的結合活性。

【0472】 （1－11）將人類周邊血液單核細胞使用作為效應細胞之受驗抗體的ADCC活性

與ATP依賴性地抗原結合之抗體係遵循以下的方法而測量抗體濃度依賴性的ADCC活性。此時，將人類周邊血液單核細胞（以下，稱為人類PBMC）使用作為效應細胞，如以下般測量受驗抗體的ADCC活性。

【0473】 首先，一開始先製備人類PBMC溶液。使用已預先注入200 μL的1000單位／mL的肝素溶液（Novo-Heparin注5千單位，Novo Nordisk）之注射器，從健康正常人志願者（成人男性）採取周邊血液50 mL。使用PBS（-）稀釋成2倍之該周邊血液被分成4等分，並被添加至已預先注入15 ml的Ficoll-Paque PLUS並進行離心操作之Leucosep淋巴球分離管（Greiner bio-one）。將已分注該周邊血液之分離管藉由2150 rpM的速度在室溫進行10分鐘離心分離的操作後，分取單核球部分層。藉由包含10 % FBS之RPMI-1640（Nacalai Tesque）（以下稱為10 % FBS/RPMI），將該部分層所含之細胞清洗一次後，將該細胞以在10 % FBS/RPMI中其細胞密度成為1×10^7細胞/ mL之方式進行懸浮。該細胞懸浮液係作為人類PBMC溶液而被供至後續的實驗。

【0474】 接著，作為目標細胞，將使CHO細胞強制表現人類CTLA4細胞外區域之hCTLA4-CHO細胞在10 % FBS/ RPMI中以成為2×10^5細胞/mL之方式進行懸浮而製備。再者，將使用RPMI稀釋成4 mM之AMP（sigma）作為AMP溶液並供至後續的試驗。

【0475】 ADCC活性係利用LDH（lactate dehydrogenase，乳酸脫氫酵素）釋放法進行評價。首先，在96孔U底盤的各孔中各添加50 μL的製備成各濃度（0、0.04、0.4、4、40 μg/mL）之抗體溶液，並各播種50 μL的目標細胞（1×10^4 cells/孔）。再者，將AMP溶液各添加50 μl，在室溫靜置15分鐘。將已在各孔中添加人類PBMC溶液各50 μL（5×10^5 cells/孔）之該盤，在進行離心操作後，在5 %碳酸氣體培養箱中以37℃靜置4小時。反應結束後，將培養上清液回收100 μL，移至測量用的96孔盤後，將以1:45混合LDH detection Kit（TaKaRa）所附的Catalyst（C）及Dye solution（D）而成者添加100 μL。在室溫反應15分鐘後，添加50 μL的1N的HCl，使反應停止。測量492 nM的吸光度，測量由LDH釋放所致之ADCC活性。ADCC活性係基於以下公式而求取。

ADCC活性（%）＝{（A-D）-（C-D）}×100/{（B-D）-（C-D）}

【0476】 在以上公式中，A表示已添加各受驗抗體之孔中的LDH活性（OD492nm）的平均值。又，B表示已在反應後的孔中添加10 μL的20 % Triton-X水溶液之孔中的LDH活性（OD492nm）的平均值。再者，C表示已對目標細胞添加150 μL的10 % FBS/RPMI或100 μL的10 % FBS/RPMI 及50 μL的AMP溶液之孔中的LDH活性（OD492nm）的平均值。D表示僅置入10 % FBS/ RPMI之孔中的LDH活性（OD492nm）的平均值。試驗係利用duplicate實施，計算反應受驗抗體的ADCC活性之前述試驗中之ADCC活性（%）的平均值。將結果揭示於圖17。

【0477】 由以上的結果顯示，該抗體ABAM004在AMP存在下具有抗原結合活性，且藉由發揮ADCC活性而有殺傷目標細胞之能力。

【0478】 [參考實施例2]具有ATP依賴性結合特性之抗CTLA4抗體的結晶結構分析

（2－1）將AMP作為開關之抗CTLA4結合抗體ABAM004的X射線結晶結構分析

分析將在參考實施例1中由庫所取得之AMP作為開關之hCTLA4結合抗體ABAM004的Fab片段單獨、ABAM004的Fab片段與AMP的複合體、以及ABAM004的Fab片段與AMP、hCTLA4的細胞外區域的複合體的結晶結構。

【0479】 （2－2）結晶化用ABAM004全長抗體的製備

結晶化用ABAM004全長抗體的製備及精製係藉由本發明所屬技術領域中具有通常知識者習知的方法而進行。

【0480】 （2－3）用於ABAM004 Fab片段的結晶結構分析之Fab片段的製備

藉由以下以往的方法製備ABAM004的Fab片段：進行由rLys-C（Promega，

目錄編號V1671）所進行之限制消化，接著，使用用於去除Fc片段之對於蛋白質A管柱（MabSelect SuRe，GE Healthcare）、陽離子交換管柱（HiTrap SP HP，GE Healthcare）及凝膠過濾管柱（Superdex200 16/60，GE Healthcare）的上料（loading）。收集包含Fab片段之部分，並在-80°C保存。

【0481】 （2－4）ABAM004 Fab片段的結晶的製作

將利用2－3的方法進行精製之結晶化用ABAM004的Fab片段濃縮至約13 mg/mL，藉由坐滴蒸氣擴散法（sitting drop vapor diffusion method）而在20°C進行結晶化。儲存液（reservoir solution）係由0.1 M MES pH 6.5、25 %w/v 聚乙二醇4000而成者。將藉此所得之結晶浸漬於0.08 M MES pH 6.5、20% w/v 聚乙二醇4000、20% 乙二醇的溶液。

【0482】 （2－5）來自ABAM004 Fab片段的結晶之X射線繞射數據的收集及結構決定

利用高能量加速器研究機構的放射線設備光子工廠的BL-17A測量X射線繞射數據。測量中，將結晶持續放置於-178°C的氮氣流下維持冷凍狀態，使用與射線連接之Quantum 270 CCD檢測器（ADSC），一邊使結晶每次旋轉0.5°一邊收集合計360張的X射線繞射影像。使用Xia2程式（J. Appl. Cryst. 43：186-190（2010））、XDS封裝（Acta. Cryst. D66：125-132（2010））及Scala（Acta. Cryst. D62：72-82（2006））進行晶胞參數（cell parameter）的決定、索引繞射點及由繞射影像所得之繞射數據的處理，最終取得分解能到達1.70Å為止的繞射強度數據。將結晶學的數據統計值揭示於表20。

【0483】 使用程式Phaser（J. Appl. Cryst.（2007）40, 658-674）並藉由分子取代法而決定結構。Fab片段的搜尋模型源自已公開之Fab的結晶結構（PDB密碼子：4NKI）。以Coot程式（Acta Cryst. D66：486-501（2010））構築模式，並以程式Refmac5（Acta Cryst. D67：355-467（2011））進行精密化。來自

52.92-1.70Å的繞射強度數據的結晶學的信賴度因子（R）為16.92%，Free R值為21.22%。結構精密化統計值係揭示於表20。

【0484】 [表20]

X射線數據收集及精密化統計值

數據收集	ABAM004fab	ABAM004fab-AMP	ABAM004fab-AMP-CTLA4
空間群組	$P2_12_12_1$	$P42_12$	$P4_12_12$
單位格子			
a, b, c (Å)	64.27, 70.86, 79.59	135.75, 135.75, 66.04	72.29, 72.29, 309.31
α, β, γ (°)	90.00, 90.00, 90.00	90.00, 90.00, 90.00	90.00, 90.00, 90.00
分解能 (Å)	52.92-1.70	47.33-2.89	52.81-3.09
全反射數	296585	181799	157732
獨立反射數	40500	14366	16037
完整性 (最外殼) (%)	99.6 (98.8)	100.0 (100.0)	99.9 (99.9)
R_{merge}[a] (最外殼) (%)	5.8 (67.6)	17.3 (88.7)	14.1 (63.2)
精密化			
分解能 (Å)	52.92-1.70	47.33-2.89	52.81-3.09
反射數	38523	13658	15145
R因子[b] (R_{free}[c]) (%)	16.92 (21.22)	19.97 (25.62)	23.49 (31.02)
從理想值的rms偏差			
結合距離 (Å)	0.0128	0.0037	0.0038
結合角 (°)	1.7102	0.9275	0.8442

a; $R_{merge} = \Sigma hkl \Sigma j | Ij(hkl) - \langle I(hkl) \rangle | / \Sigma hkl \Sigma j | Ij(hkl) |$，於此，$Ij(hkl)$及$\langle I(hkl) \rangle$分別為具有指數hkl之測量j的強度及反射的平均強度。

b; R因子 $= \Sigma hkl | F_{calc}(hkl) | - | F_{obs}(hkl) | / \Sigma hkl | F_{obs}(hkl) |$，於此，$F_{obs}$及$F_{calc}$分別為所觀測之及所計算之結構因子的振幅。

c; R_{free} 為使用已事先隨機的去除的反射的5%所計算

【0485】 （2－6）用於ABAM004 Fab片段與AMP複合體及與AMP、hCTLA4複合體的結晶結構分析之來自全長抗體的ABAM004 Fab片段的製備

藉由以下以往的方法製備ABAM004的Fab片段：進行由木瓜蛋白酶（Roche Diagnostics，目錄編號1047825）所進行之限制消化，接著，使用用於去除Fc片段之對於蛋白質A管柱（MabSelect SuRe，GE Healthcare）、陽離子交換管柱（HiTrap SP HP，GE Healthcare）及凝膠過濾管柱（Superdex200 16/60，GE Healthcare）的上料。收集包含Fab片段之部分，並在-80°C保存。

【0486】 （2－7）ABAM004 Fab片段與AMP複合體的結晶的製作

對於將利用2－6的方法進行精製之結晶化用ABAM004的Fab片段濃縮至約13 mg/mL而成者，以最終濃度成為2 mM之方式添加AMP，藉由坐滴蒸氣擴散法

而在20°C進行結晶化。儲存液係由0.1 M Morpheus buffer 2 pH 7.5、37.5% w/v MPD_P1K_P3350、10% Morpheus Carboxylic acids（Morpheus、Molecular Dimensions）而成者。

【0487】 （2－8）來自ABAM004 Fab片段與AMP複合體的結晶之X射線繞射數據的收集及結構決定

利用高能量加速器研究機構的放射線設備光子工廠的BL-1A測量X射線繞射數據。測量中，將結晶持續放置於-178°C的氮氣流下維持冷凍狀態，使用與射線連接之Pilatus 2M 檢測器（DECTRIS），一邊使結晶每次旋轉0.25°，一邊收集合計720張的X射線繞射影像。使用Xia2程式（J. Appl. Cryst. 43：186-190（2010））、XDS封裝（Acta. Cryst. D66：125-132（2010））及Scala（Acta. Cryst. D62：72-82（2006））進行晶胞參數的決定、索引繞射點及由繞射像所得之繞射數據的處理，最終取得分解能到達1.70Å為止的繞射強度數據。將結晶學的資料統計值揭示於表20。

【0488】 使用程式Phaser（J. Appl. Cryst.（2007）40, 658-674）並藉由分子取代法而決定結構。Fab片段的搜尋模型源自已公開之Fab的結晶結構（PDB密碼子：4NKI）。以Coot程式（Acta Cryst. D66：486-501（2010））構築模式，並以程式Refmac5（Acta Cryst. D67：355-367（2011））進行精密化。來自47.33-2.89Å的繞射強度數據的結晶學的信賴度因子（R）為19.97%，Free R值為25.62%。結構精密化統計值係揭示於表20。

【0489】 （2－9）hCTLA4細胞外區域的製備

藉由以下方法製備hCTLA4的細胞外區域：對Abatacept進行由Endoproteinase Lys-C（Roche，目錄編號11047825001）所進行之限制消化，接著，使用用於去除Fc片段之對於蛋白質A管柱（MabSelect SuRe，GE Healthcare）及凝膠過濾管柱（Superdex200 10/300，GE Healthcare）的上料。收集包含hCTLA4的細胞外區

域之部分，並在-80℃保存。

【0490】 （2－10）ABAM004 Fab片段與AMP及hCTLA4細胞外區域複合體的製備

將利用2－9的方法進行精製之hCTLA4細胞外區域與利用2－6的方法進行精製之ABAM004的Fab片段以1.5：1的莫耳比進行混合，以最終濃度成為2 mM之方式添加AMP。藉由使用以25 mM HEPES pH7.5、100 mM NaCl、2 mM AMP進行平衡化之管柱之凝膠過濾層析法（Superdex200 10/300，GE Healthcare），將複合體進行精製。

【0491】 （2－11）ABAM004 Fab片段與AMP及hCTLA4細胞外區域複合體的結晶的製作

將已精製之複合體濃縮至約8 mg/mL，藉由與播晶種法組合之坐滴蒸氣擴散法而在20℃進行結晶化。儲存液係由0.1 M Morpheus buffer 1 pH 6.5、37.5% w/v M1K3350、10% halogens（Morpheus，Molecular Dimensions）而成者。

【0492】 （2－12）來自ABAM004 Fab片段與AMP及hCTLA4細胞外區域複合體的結晶之X射線繞射數據的收集及結構決定

將X射線繞射數據以SPring-8的BL32XU進行測量。測量中，將結晶持續放置於-178℃的氮氣流下維持冷凍狀態，使用與射線連接之MX-225HS CCD檢測器（RAYONIX），一邊將結晶每次旋轉1.0°，一邊收集合計180張的X射線繞射影像。使用Xia2程式（J. Appl. Cryst. 43：186-190（2010））、XDS封裝（Acta. Cryst. D66：125-132（2010））及Scala（Acta. Cryst. D62：72-82（2006））進行晶胞參數的決定、索引繞射點及由繞射像所得之繞射數據的處理，最終取得分解能到達1.70Å為止的繞射強度數據。將結晶學的資料統計值揭示於表20。

【0493】 使用程式Phaser（J. Appl. Cryst.（2007）40, 658-674）並藉由分子取代法而決定結構。Fab片段的搜尋模型源自已公開之Fab的結晶結構（PDB

密碼子：4NKI），hCTLA4的細胞外區域的搜尋模型源自人類CTLA4的結晶結構（PDB密碼子：3OSK, J. Biol. Chem. 286：6685-6696（2011））。以Coot程式（Acta Cryst. D66：486-501（2010））構築模式，並以程式Refmac5（Acta Cryst. D67：355-367（2011））進行精密化。來自52.81-3.09Å的繞射強度數據的結晶學的信賴度因子（R）為23.49%，Free R值為31.02%。結構精密化統計值係揭示於表20。

【0494】 （2－13）ABAM004與AMP的相互作用部位的辨識

由本結晶結構可知，AMP主要是藉由該抗體的重鏈而被辨識。

AMP的腺嘌呤環部分係藉由重鏈CDR1、3而被辨識，核醣部分及磷酸基部分係藉由CDR1、2而被辨識。

【0495】 具體而言，如圖18所示，AMP的腺嘌呤環部分係藉由屬於該抗體的重鏈CDR1之T33、屬於CDR3之Y95、L100B、W100C的各側鏈以及G96、M100A的各主鏈而被辨識。尤其，已知G96以及M100A的主鏈的羰基氧會與AMP的6位的N形成氫鍵，W100C的主鏈醯胺NH基會與1位的N形成氫鍵，Y95、L100B、W100C的側鏈會形成利用腺嘌呤環部分所具有之π電子之相互作用，藉此，該抗體會牢固地辨識腺嘌呤環部分。核醣部分係藉由屬於重鏈CDR1之T33、屬於CDR2之Y56以及Y58的各側鏈，並藉由由凡得瓦爾力相互作用或Y56所具有之π電子所進行之相互作用而被辨識。又，磷酸基部分係藉由屬於重鏈CDR1之T33、屬於CDR2之S52、S52A、R53的各側鏈以及S52A的主鏈而被辨識。尤其，T33的側鏈、及S52A的主鏈醯胺NH基與磷酸基部分形成的氫鍵、以及由S52與R53所致之凡得瓦爾力相互作用，被認為在磷酸基部分的辨識上負責重要角色。此外，Fab的胺基酸的殘基編號係基於賦予Kabat編號的格式。

【0496】 （2－14）ABAM004的表位的辨識

在圖19及圖20中，ABAM004 Fab接觸區域的表位分別在hCTLA4結晶結構中

及胺基酸序列中被定位。表位包含hCTLA4的胺基酸殘基，所述hCTLA4的胺基酸殘基包含1個以上的非氫原子，所述非氫原子係在結晶結構中位於離ABAM004 Fab或AMP的任一部分4.2Å以內的距離。

至少，由結晶結構可知，抗原的M3、E33、R35、T53、E97、M99、Y100、P101、P102、P103、Y104、Y105、L106係藉由該抗體的重鏈CDR2、CDR3、輕鏈CDR1、CDR3以及AMP而被辨識。尤其，由抗原的M99至Y104而成之環係以被埋入該抗體的CDR環中之方式被該抗體強力辨識，被認為在由抗體所進行之抗原辨識中扮演重要的角色。

【0497】　（2－15）AMP依賴性的抗原結合的機制

圖21係從ABAM004 Fab單獨的結晶結構、ABAM004 Fab與AMP的複合體的結晶結構、以及由ABAM004 Fab與AMP及CTLA4而成之三元複合體的結晶結構，萃取該抗體的可變區，並以重鏈為中心進行重疊之圖。AMP依賴性的抗原結合，不僅參考實施例2－14所示之AMP與CTLA4之間的直接相互作用，亦被認為伴隨AMP的結合之該抗體的結構變化為重要。

【0498】　如圖21所示，藉由將該抗體的單獨的結晶結構以及已在該抗體結合AMP之結晶結構進行比較，而可知重鏈CDR3與輕鏈CDR3的環結構、以及該抗體的可變區中之重鏈與輕鏈之間的螺旋角亦會變化。再者，若將已在該抗體結合AMP之結晶結構以及由該抗體與AMP與CTLA4而成之三元複合體的結晶結構進行比較，則重鏈CDR3及輕鏈CDR1係藉由抗原的結合而結構會進一步變化，亦被確認抗原依賴性的結構變化。另一方面，由於輕鏈CDR3的環結構及重鏈與輕鏈之間的螺旋角並未變化，而被認為AMP的結合並未使該抗體的結構變化成與抗原結合時的結構接近的狀態。因此，伴隨AMP的結合之結構變化，對於形成抗原的結合所具備之適當結構而言為必要的，被認為在AMP依賴性的抗原結合負責重要角色。

【0499】 [參考實施例3]經改變之CTLA4抗體的製作及其活性評價

（3－1）ABAM004抗體的CTLA4結合活性增強改變體的製作

由參考實施例1所記載之人類理性設計噬菌體庫所取得之ABAM004（VH序列識別號：10、VL序列識別號：11），其胺基酸序列被改變，使該序列與ATP類似體不存在下的CTLA4結合活性降低，使ATP類似體存在下的人類CTLA4結合活性提升，使對ATP及ATP類似體的結合提升。因此，將由參考實施例2所記載之方法所取得之ABAM004與AMP的共結晶結構及ABAM004與AMP、人類CTLA4的共結晶結構為基礎，製作預測參與該結合之殘基的點變異體。再者，亦製作將CDR所含之全部胺基酸以Ala或Pro取代之改變體。該點變異體係藉由Biacore T200或Biacore 4000（GE Healthcare）而測量在ATP不存在下及ATP、ADP或AMP存在下的人類CTLA4（Abatacept與hCTLA4-His-BAP）結合活性，篩選使該結合活性提升之突變。製作將使結合活性提升之突變進行組合而成之變異體，藉由Biacore，進行KD值計算。其結果，已知若將ABAM004的重鏈取代成H32A、S52aT，將輕鏈取代成T24D、T26P、E50F（編號為Kabat編號），則使ABAM004的該結合特性提升。將該變異體稱為04H0150/04L0072（VH序列識別號：47、VL序列識別號：48）。

【0500】 （3－2）由表面電漿共振所進行之ABAM004及04H0150/04L0072對於人類CTLA4結合活性之ATP及其代謝物的影響的測量

首先，製作Biacore T200測量用的晶片。Biacore T200的設定溫度設為25℃，流速設為10 μL/min。電泳緩衝液能使用HBS-EP+。對於Sensor chip CM5（GE Healthcare），將NHS（N-羥基琥珀醯亞胺（N-hydroxysuccinimide））與EDC（N-乙基-N'-（二甲基胺基丙基）碳二亞胺（N-ethyl-N'-（dimethylaminopropyl）carbodiimide））的等量混合液以流速10 μL/min添加10分鐘，將flow cell活化。接著，將在10 mM 醋酸鈉 pH 4.0中懸浮之25 μg/mL的Protein A/G（Pierce）以10

μL/min添加30分鐘並使其結合。之後，將1 M 乙醇胺-HCl以10 μL/min添加10分鐘而阻斷flow cell上的過量的活性基。

【0501】 接著，測量目標抗體對於人類CTLA4之結合中之ATP及其代謝物的影響。設定溫度為25°C，電泳緩衝液使用TBS。再生溶液使用10 mM Glycine-HCl（pH 1.5）。在捕捉懸浮於TBS之抗體後，將包含500 nM的hCTLA4-His-BAP、從4000 μM以公比4稀釋10次之各濃度的ATP、ADP或AMP、及2 mM $MgCl_2$之TBS溶液以流速10 μL/min耗費3分鐘注入各flow cell。將此3分鐘作為hCTLA4-His-BAP的結合相。結合相結束後，將切換成電泳緩衝液之2分鐘作為解離相。解離相結束後，將再生溶液以流速30 μL/min注入30秒鐘，將以上作為結合活性測量循環。在結合相中與ABAM004及04H0150/04L0072進行相互作用之hCTLA4-His-BAP的結合量係藉由被捕捉之抗體量而被修正並揭示於圖22。又，在ABAM004及04H0150/04L0072的結合測量中，結合相中之小分子濃度維持在62.5 μM或1 mM，從2000 nM以公比2進行稀釋之8濃度的hCTLA4-His-BAP被用於結合相。由hCTLA4-His-BAP的結合量的分析所得之KD值係揭示於表21。資料的分析及作圖係使用Biacore T200 Evaluation Software Version:2.0及Microsoft Excel 2013（Microsoft）。KD值的計算係使用穩定狀態親和模式（Steady state affinity model）。

【0502】 [表21]

連接子	受驗樣品	KD (M)	
		SM 62.5 μM	SM 1 mM
04H0150/04L0072	hCTLA4_AMP	6.9E-07	2.3E-07
	hCTLA4_ADP	4.2E-07	3.2E-07
	hCTLA4_ATP	8.1E-07	3.2E-07
ABAM004	hCTLA4_AMP	4.3E-06	1.4E-06
	hCTLA4_ADP	2.5E-06	1.5E-06
	hCTLA4_ATP	5.5E-06	2.3E-06

SM表示各測量所使用之小分子（ATP、ADP或AMP）。

【0503】 （3－3）由全面地導入改變所導致之結合能力的增強

為了製作更優異的抗CTLA4抗體，對於在參考實施例3－1中所製作之抗人類CTLA4抗體的可變區亦即04H0150/04L0072全面地導入胺基酸改變。藉由PCR等本發明所屬技術領域中具有通常知識者習知的方法，對於04H0150及04L0072的全部CDR，除了半胱胺酸以外，製作對於全18胺基酸的取代體。所製作之約1200個改變體對於人類CTLA4之結合測量係使用Biacore 4000而實施。對於已將Protein A/G（Thermo Fisher Scientific）固定化於Series S Sensor Chip CM5（GE Healthcare）而成之晶片，使抗體改變體的培養上清液進行相互作用，捕捉抗體。接著，使已添加小分子（ATP、ADP或AMP）之人類CTLA4溶液、或未添加小分子之人類CTLA4溶液進行相互作用，評價在小分子存在下及小分子不存在下的抗體與人類CTLA4的結合能力。作為電泳緩衝液，使用Tris緩衝生理鹽水，0.02% PS20，並在25°C進行測量。

【0504】 將使用上述的方法所成立之增強在小分子存在下的對於人類CTLA4之結合之改變、及減低在小分子不存在的條件下的對於人類CTLA4之結合之改變進行組合，製作顯示更優異的概貌之抗人類CTLA4抗體。對於具有04H0150作為重鏈可變區且具有已去除人類IgG1的C端的Gly及Lys之G1m（序列識別號：82）作為重鏈恆定區之抗體重鏈04H0150-G1m（序列識別號：209）的基因，將藉由全面地導入改變所發現之改變及對框架的改變進行組合，製作抗體重鏈基因。又，對於具有04L0072作為輕鏈可變區且具有人類λ鏈lam1（序列識別號：87）作為輕鏈恆定區之抗體輕鏈04L0072-lam1（序列識別號：208），組合所發現之改變，製作抗體輕鏈基因。再者，亦一併製作將輕鏈可變區的框架及恆定區取代成人類κ鏈的序列之改變體。又，作為比較對象，製作具有WO0114424所記載之既存的抗人類CTLA4抗體的重鏈可變區MDX10D1H（序列識別號：154）之抗體重鏈MDX10D1H-G1m（序列識別號：210）的基因與具有輕鏈可變區MDX10D1L（序列識別號：155）之抗體輕鏈MDX10D1L-k0MT（序列識別號：211）的基因。將此等基因進行組合，利用本發明所屬技術領域中具有通常知識者習知的方法，將抗體進行表現、精製，而製作目標的抗CTLA4抗體。表22係所製作之抗體的重鏈可變區、輕鏈可變區、重鏈恆定區、輕鏈恆定區及超可變區（Hyper Variable Region）的序列識別號的一覽。

此外，本說明書中之抗體係依循以下的規則而被命名：（重鏈可變區）－（重鏈恆定區）／（輕鏈可變區）－（輕鏈恆定區）。例如，所謂04H0150-G1m/04L0072-lam1的抗體名，意指本抗體的重鏈可變區為04H0150，重鏈恆定區為G1m，輕鏈可變區為04L0072，輕鏈恆定區為lam1。

【0505】 重鏈、輕鏈及其等的超可變區的胺基酸序列（以序列識別號表示）

[表22]

抗體名稱	可變區		恆定區		超可變區(Hyper Variable Region; HVR)					
	重鏈	輕鏈	重鏈	輕鏈	H1	H2	H3	L1	L2	L3
04H0150-G1m/04L0072-lam1	98	99	82	87	103	104	102	116	117	115
04H1077-G1m/04L1041-lam1	83	88	82	87	105	106	102	118	117	115
04H1077-G1m/04L1063-lam1	83	89	82	87	105	106	102	116	117	133
04H1077-G1m/04L1027-lam1	83	90	82	87	105	106	102	119	117	115
04H1077-G1m/04L1034-lam1	83	91	82	87	105	106	102	120	117	115
04H1077-G1m/04L1066-lam1	83	92	82	87	105	106	102	121	117	115
04H1077-G1m/04L1067-lam1	83	93	82	87	105	106	102	122	117	115
04H1077-G1m/04L1068-lam1	83	94	82	87	105	106	102	118	117	133
04H1077-G1m/04L1086-lam1	83	97	82	87	105	106	102	122	117	133
04H1077-G1m/04L1305-k0MT	83	95	82	96	105	106	102	122	117	133
04H1206-G1m/04L1086-lam1	84	97	82	87	105	106	102	122	117	133
04H1207-G1m/04L1086-lam1	85	97	82	87	107	106	102	122	117	133
04H1208-G1m/04L1086-lam1	86	97	82	87	107	108	102	122	117	133
04H1208-G1m/04L1407-k0MT	86	134	82	96	107	108	102	121	123	153

【0506】 所製作之抗體對於人類CTLA4之結合測量係使用Biacore T200而實施。作為電泳緩衝液，使用對於20 mM ACES（pH 7.4）、150 mM NaCl、2 mM $MgCl_2$、0.05% Tween20以成為目標濃度之方式添加ATP而成者，在37°C進行測量。首先，對於已將Protein G（CALBIOCHEM）固定化於Series S Sensor Chip CM3（GE Healthcare）而成之晶片，使由不包含ATP之電泳緩衝液所製備之抗體溶液進行相互作用，藉此捕捉抗體。接著，使以成為目標濃度之方式添加有ATP之電泳緩衝液所製備之人類CTLA4溶液、或不包含ATP之電泳緩衝液所製備之人類CTLA4溶液進行相互作用，藉此評價在ATP存在下及ATP不存在下的抗體與人類CTLA4的結合能力。晶片係藉由25 mM NaOH與10 mM Glycine-HCl（pH 1.5）而被回收再利用，重複捕捉抗體並進行測量。各抗體對於CTLA4之解離常數係使用Biacore T200 Evaluation Software 2.0而計算。具體而言，使藉由測量所得之傳感圖以1:1 Langmuir binding model進行整體擬合（global fitting），藉此計算結合速度常數ka（L/mol/s）、解離速度常數kd（1/s），並從該值計算解離常數KD（mol/L）。或者，藉由穩定狀態模式而計算解離常數KD（mol/L）。又，將由藉由測量所得之傳感圖求取之CTLA4的結合量以晶片表面所捕捉之抗體的量進

行修正，藉此計算每單位抗體量的CTLA4的結合量。表23表示此等測量結果。

【0507】　改變抗體對於人類CTLA4之結合分析

[表23]

抗體名稱	對於人類 CTLA4之結合				對於人類 CTLA4之K_D (M)		
	無ATP	ATP = 1 μM	ATP = 10 μM	ATP = 100 μM	無ATP	ATP = 10 μM	ATP = 100 μM
MDX10D1H-G1m/MDX10D1L-k0MT	0.189	0.189	0.181	0.170	4.8E-08	4.9E-08	4.5E-08
04H0150-G1m/04L0072-lam1	0.001	0.001	0.010	0.056	N.A.	N.A.	1.9E-06
04H1077-G1m/04L1041-lam1	0.006	0.023	0.094	0.172	N.A.	7.3E-07	1.4E-07
04H1077-G1m/04L1063-lam1	0.001	0.003	0.029	0.105	N.A.	N.A.	5.8E-07
04H1077-G1m/04L1027-lam1	0.000	0.001	0.024	0.099	N.A.	N.A.	6.7E-07
04H1077-G1m/04L1034-lam1	0.004	0.007	0.041	0.114	N.A.	N.A.	3.2E-07
04H1077-G1m/04L1066-lam1	0.020	0.057	0.142	0.185	*6.9E-06	2.8E-07	4.8E-08
04H1077-G1m/04L1067-lam1	0.012	0.041	0.131	0.192	N.A.	4.0E-07	7.6E-08
04H1077-G1m/04L1068-lam1	0.005	0.018	0.080	0.165	N.A.	8.8E-07	1.5E-07
04H1077-G1m/04L1086-lam1	0.010	0.031	0.106	0.181	N.A.	6.9E-07	1.1E-07
04H1077-G1m/04L1305-k0MT	0.018	0.046	0.128	0.185	*6.5E-06	3.6E-07	5.6E-08
04H1206-G1m/04L1086-lam1	0.010	0.029	0.103	0.179	N.A.	6.8E-07	1.2E-07
04H1207-G1m/04L1086-lam1	0.013	0.047	0.137	0.196	N.A.	3.3E-07	5.9E-08
04H1208-G1m/04L1086-lam1	0.005	0.030	0.108	0.170	N.A.	4.5E-07	7.4E-08
04H1208-G1m/04L1407-k0MT	0.138	0.175	0.200	0.214	*4.3E-07	2.3E-08	6.2E-09

N.A.; 對於KD值的決定而言為極弱

* KD值係以穩定狀態模式(steady state model)決定

【0508】 表中的「對於人類CTLA4之結合」的值，表示在所記載之各ATP濃度條件中使人類CTLA4以1000 nM進行相互作用時的每單位抗體量的人類CTLA4的結合量，「對於人類CTLA4之KD（M）」表示各ATP濃度條件中之對人類CTLA4的解離常數。表中附有＊符號之KD值係以穩定狀態模式計算。將04H0150-G1m/04L0072-lam1作為親代抗體所製作之改變體皆顯示在ATP存在下的結合相較於04H0150-G1m/04L0072-lam1更增強。又，04H0150-G1m/04L0072-lam1及此等改變體，比起ATP以1 μM存在之條件下，在10 μM存在下之結合量更多，再者，100 μM存在下之結合量更多，由此顯示，係ATP濃度依賴性地與人類CTLA4結合。另一方面，比較對象亦即MDX10D1H-G1m/MDX10D1L-k0MT並未顯示此種ATP濃度依賴性的對人類CTLA4的結合。相較於04H1077-G1m/04L1086-lam1，將04H1077-G1m/04L1086-lam1的輕鏈框架及恆定區取代成人類κ鏈之04H1077-G1m/04L1305-k0MT在ATP不存在下對於人類CTLA4之結合增強，且ATP濃度依賴性的結合亦增強。由此等結果顯示，即使進行對人類κ鏈序列的取代，亦維持ATP依賴性地與人類CTLA4結合之性質。於此，所製作之抗體中，04H1077-G1m/04L1066-lam1、04H1077-G1m/04L1305-k0MT、04H1207-G1m/04L1086-lam1在ATP存在100 μM之條件下，顯示與既存的抗人類CTLA4抗體亦即MDX10D1H-G1m/MDX10D1L-k0MT幾乎同等的結合活性，04H1208-G1m/04L1407-k0MT在ATP存在10 μM以上之條件下顯示比MDX10D1H-G1m/MDX10D1L-k0MT更強的結合活性。

【0509】 接著，在表23中所製作之抗體中，評價04H1077-G1m/04L1086-lam1與04H1208-G1m/04L1407-k0MT對小鼠CTLA4的結合。作為比較對象，製作具有抗小鼠CTLA4抗體的重鏈可變區hUH02（序列識別號：156）之抗體重鏈hUH02-G1d（序列識別號：212）的基因與具有輕鏈可

變區hUL01（序列識別號：157）之抗體輕鏈hUL01-k0（序列識別號：213）的基因，並進行表現、精製而被使用。以與對人類CTLA4的結合測量同樣的條件，使用小鼠CTLA4作為樣品，並使用Biacore T200而實施測量（表24）。小鼠CTLA4的製備係如以下般進行。

將在小鼠CTLA4細胞外區域已連結His標籤者（mCTLA4-His）（序列識別號：49）進行基因合成，並插入動物表現用質體。在FreeStyle 293 Expression Medium培養基（Invitrogen）中以1.33×10^6細胞/mL的細胞密度進行懸浮，對於被播種至燒瓶之源自人類胎兒腎細胞的FreeStyle 293-F株（Invitrogen），藉由脂質轉染法而導入所製備之質體。使用分光光度計，測量經精製之抗原溶液在280 nm的吸光度。使用由所得之測量值藉由PACE法所算出之吸光係數，計算經精製之抗原的濃度（Protein Science（1995）4, 2411-2423）。

【0510】 改變抗體對於小鼠CTLA4之結合分析

[表24]

	對小鼠CTLA4的結合				對於小鼠CTLA4之K_D (M)	
抗體名稱	無ATP	ATP = 1 μM	ATP = 10 μM	ATP = 100 μM	ATP = 10 μM	ATP = 100 μM
hUH02-G1d/hUL01-k0	0.155	0.160	0.159	0.157	1.1E-07	1.1E-07
04H1077-G1m/04L1086-lam1	N.D.	0.001	0.024	0.093	4.1E-06	5.9E-07
04H1208-G1m/04L1407-k0MT	0.023	0.099	0.153	0.175	8.4E-08	1.6E-08

N.D.: 結合的檢出非常弱

【0511】 表中的「對小鼠CTLA4的結合」的值係表示在所記載之各ATP濃度條件物中使小鼠CTLA4以1000 nM進行相互作用時的每單位抗體量的小鼠CTLA4的結合量，「對於小鼠CTLA4之KD（M）」係表示各ATP濃度條件中之對於小鼠CTLA4的解離常數。hUH02-G1d/hUL01-k0無論ATP的濃度，對於小鼠CTLA4皆同程度地結合，相對於此，04H1077-G1m/04L1086-lam1與04H1208-G1m/04L1407-k0MT皆顯示ATP濃度依賴性地與小鼠CTLA4結合。若與

表23所示之對人類CTLA4的結合能力進行比較，在100 μM的ATP存在下，相較於對人類CTLA4的結合能力，4H1077-G1m/04L1086-lam1對小鼠CTLA4的結合能力弱了約5倍，相較於對人類CTLA4的結合能力，04H1208-G1m/04L1407-k0MT對小鼠CTLA4的結合能力弱了約2倍。

【0512】 （3－4）抗mCTLA4控制組抗體及抗mCTLA4開關抗體的製作

製作抗mCTLA4控制組抗體（hUH02-mFa55/hUL01-mk1 簡稱：mNS-mFa55）及抗CTLA4開關（04H1077-mFa55/04L1086-ml0r 簡稱：SW1077-mFa55、04H1208-mFa55/04L1407s-mk1 簡稱：SW1208-mFa55）。mNS-mFa55抗體係使用重鏈可變區hUH02（序列識別號：16）及輕鏈可變區hUL01（序列識別號：17），恆定區係使用小鼠重鏈恆定區mFa55（序列識別號：18）及野生型小鼠輕鏈恆定區mk1（序列識別號：19）。此時，使用為了增強對Fcγ受體的結合而添加改變而成之小鼠重鏈恆定區，並利用本發明所屬技術領域中具有通常知識者習知的方法進行表現、精製。

SW1077-mFa55抗體係使用重鏈可變區04H1077（序列識別號：20）及輕鏈可變區04L1086（序列識別號：21），恆定區係使用小鼠重鏈恆定區mFa55（序列識別號：18）及野生型小鼠輕鏈恆定區ml0r（序列識別號：22）。此時，使用為了增強對Fcγ受體的結合而添加改變而成之小鼠重鏈恆定區，並利用本發明所屬技術領域中具有通常知識者習知的方法進行表現、精製。

SW1208-mFa55抗體係使用重鏈可變區04H1208（序列識別號：23）及輕鏈可變區04L1407s（序列識別號：24），恆定區係使用小鼠重鏈恆定區mFa55（序列識別號：18）及野生型小鼠輕鏈恆定區mk1（序列識別號：19）。此時，使用為了增強對Fcγ受體的結合而添加改變而成之小鼠重鏈恆定區，並利用本發明所屬技術領域中具有通常知識者習知的方法進行表現、精製。

【0513】 （3－6）CTLA4開關抗體的中和活性評價

參考實施例3－4所製備之抗CTLA4開關抗體（SW1077-mFa55）的中和活性係藉由競爭ELISA法而評價。在96孔盤中，將在mCTLA4連結有人類恆定區之mCTLA4-Fc（序列識別號：25）以0.1 M $NaHCO_3$、0.05% NaN_3稀釋成5 μg/mL（55 nM），將所製作之mCTLA4-Fc溶液各添加100 μL，在4°C靜置一晚，固定化於盤表面。以TBS、0.1% Tween20清洗3次後，將已以TBS稀釋成2%之BSA溶液在各孔添加250 μL，將盤表面進行阻斷。之後，清洗3次。將以最終濃度成為55 nM之方式以TBS進行稀釋之小鼠CD86融合人類恆定區及His標籤而成之mCD86-Fc-His（Sino Biologics Inc. 50068-M03H, Accession No. NP_062261.3），以最終濃度成為6.25、1.56、0.390、0.0977、0.0061、0 μg/mL之方式進行稀釋之SW1077-mFa55抗體溶液、及以最終濃度成為0、1、10、100 μM之方式進行稀釋之ATP溶液，分別以成為合計100 μL之方式進行混合，添加至各孔，在37°C靜置1小時。之後，利用以包含與添加至各孔之溶液的ATP濃度相同的ATP濃度之方式所製備之TBS, 0.1% Tween20將各孔清洗3次。將以包含與添加至各孔之溶液的ATP濃度相同的ATP濃度之方式以阻斷緩衝液稀釋至10000倍之anti-His-tag mAb-HRP-Direct（MBL LIFE SCIENCE）在各孔添加100 μL，在37°C靜置1小時。之後，利用以包含與添加至各孔之溶液的ATP濃度相同的ATP濃度之方式所製備之TBS、0.1% Tween20將各孔清洗3次。將TMB溶液在各孔中添加100 μL，在37°C靜置1小時，將1M H_2SO_4在各孔中添加50 μL，使反應停止，以吸光微量盤分析儀（Wako Sunrise）檢測450 nM的吸光度。

將在同ATP濃度條件下的未添加抗體的孔的吸光度的值設為mCTLA4-mCD86結合率100%，評價藉由抗體添加而其結合率下降何種程度。將其結果揭示於圖23。

【0514】 由此結果可知，SW1077抗體顯示對於mCTLA4-mCD86的相互作用之中和活性係在分析中之ATP濃度愈高則愈強。由此結果確認，SW1077抗體

具有ATP依賴性的中和活性。

【0515】 （3－7）同系腫瘤細胞移植小鼠模式中之抗CTLA4開關抗體的藥效、腫瘤內的調節性T（Treg）細胞的增減、及脾臟中之全身反應標記的動作

（3－7－1）細胞株及同系腫瘤株移植小鼠模式的製作

細胞係使用由理化學研究所所購入之小鼠乳癌株FM3A細胞。FM3A細胞係利用包含10%牛血清（Thermo Fisher Scientific）之RPMI1640培養基（SIGMA）進行維持繼代。小鼠係使用購自CHARLES RIVER LABORATORIES JAPAN公司之C3H/HeN小鼠（7週齡，♀）。將FM3A細胞移植至小鼠的腹部皮下，在移植腫瘤的體積從約150 mm^3成為300 mm^3之時間點，模式成立。

【0516】 移植腫瘤的體積係利用以下的公式計算。

腫瘤體積＝長徑×短徑×短徑/2

【0517】 （3－7－2）投予藥劑的製備

對FM3A細胞移植模式的投予藥劑，係參考實施例3－4所製備之抗小鼠CTLA4控制組抗體（mNS-mFa55）及抗CTLA4開關抗體（SW1208-mFa55）。mNS-mFa55為了成為0.0005 mg/mL、0.005 mg/mL、0.0125 mg/mL、0.05 mg/mL、0.5 mg/mL、1.5 mg/mL、5 mg/mL，SW1208-mFa55為了成為0.005 mg/mL、0.05 mg/mL、0.5 mg/mL、5 mg/mL、25 mg/mL，而分別使用His緩衝液（20 mM His-HCl，150 mM NaCl，pH 6.0）進行製備。

【0518】 （3－7－3）抗腫瘤效果測量時的藥劑投予

在移植後第9日，mNS-mFa55係以0.01 mg/kg、0.1 mg/kg、0.25 mg/kg、1 mg/kg、10 mg/kg、30 mg/kg、100 mg/kg的用量，SW1208-mFa55係以0.1 mg/kg、1 mg/kg、10 mg/kg、100 mg/kg、500 mg/kg的用量，分別投予至小鼠。投予係將所製備之投予液以20 mL/kg的用量由尾靜脈進行。

將關於抗腫瘤效果測量時的藥劑處置之詳細內容揭示於表25。

【0519】 在FM3A細胞移植模式下的抗腫瘤效果測量

[表25]

組	隻數	藥劑	用量	投予法	投予日
1	4	His-緩衝液	–	尾靜脈	移植後 9日
2	4	mNS -mFa55	0.01 mg/kg	尾靜脈	移植後 9日
3	4	mNS -mFa55	0.1 mg/kg	尾靜脈	移植後 9日
4	4	mNS -mFa55	0.25 mg/kg	尾靜脈	移植後 9日
5	4	mNS -mFa55	1 mg/kg	尾靜脈	移植後 9日
6	4	mNS -mFa55	10 mg/kg	尾靜脈	移植後 9日
7	4	mNS -mFa55	30 mg/kg	尾靜脈	移植後 9日
8	4	mNS -mFa55	100 mg/kg	尾靜脈	移植後 9日
9	4	SW1208-mFa55	0.1 mg/kg	尾靜脈	移植後 9日
10	4	SW1208-mFa55	1 mg/kg	尾靜脈	移植後 9日
11	4	SW1208-mFa55	10 mg/kg	尾靜脈	移植後 9日
12	4	SW1208-mFa55	100 mg/kg	尾靜脈	移植後 9日
13	4	SW1208-mFa55	500 mg/kg	尾靜脈	移植後 9日

【0520】 （3－7－4）抗腫瘤效果的評價

針對抗腫瘤效果，以利用（3－7－1）所記載之計算式所算出之腫瘤體積進行評價。

【0521】 針對腫瘤增殖抑制率（TGI，Tumor Growth Inhibition）值，由以下的計算式計算。

TGI（%）＝（1－（測量時中之注目組的腫瘤體積的平均值－初次投予時中之注目組的腫瘤體積的平均值）÷（測量時中之control組的腫瘤體積的平均值－初次投予時的control組的腫瘤體積的平均值））×100

【0522】 結果，mNS-mFa55在0.1 mg/kg以上的用量中，SW1208-mFa55在1 mg/kg以上的用量中，在投予後第13日顯示TGI=60%以上的藥效（圖24及圖25）。

【0523】 （3－7－5）腫瘤內的Treg細胞的評價及在脾臟的全身性作用驗

證時的藥劑投予

在移植後第7日，將抗小鼠CTLA4控制組抗體（mNS-mFa55）以0.1 mg/kg、1 mg/kg、10 mg/kg、100 mg/kg由尾靜脈進行投予，將抗CTLA4開關抗體（SW1208-mFa55）以0.1 mg/kg、1 mg/kg、10 mg/kg、100 mg/kg、500 mg/kg由尾靜脈進行投予。將關於腫瘤內的Treg細胞的評價及在脾臟的全身性作用驗證實的藥劑處置之詳細內容揭示於表26。

【0524】 在FM3A細胞移植模式下的腫瘤內、全身性作用驗證（mNS-mFa55及SW1208-mFa55）

[表26]

組	隻數	藥劑	用量	投予法	投予日
1	3	His 緩衝液	--	尾靜脈	移植後7日
2	3	mNS-mFa55	0.1 mg/kg	尾靜脈	移植後7日
3	3	mNS-mFa55	1 mg/kg	尾靜脈	移植後7日
4	3	mNS-mFa55	10 mg/kg	尾靜脈	移植後7日
5	3	mNS-mFa55	100 mg/kg	尾靜脈	移植後7日
6	3	SW1208-mFa55	0.1 mg/kg	尾靜脈	移植後7日
7	3	SW1208-mFa55	1 mg/kg	尾靜脈	移植後7日
8	3	SW1208-mFa55	10 mg/kg	尾靜脈	移植後7日
9	3	SW1208-mFa55	100 mg/kg	尾靜脈	移植後7日
10	3	SW1208-mFa55	500 mg/kg	尾靜脈	移植後7日

【0525】 （3－7－6）從FM3A細胞移植模式小鼠的腫瘤、脾臟的摘出

在抗體投予後第6日，在麻醉下將小鼠進行安樂死處置，摘出腫瘤與脾臟。由所摘出之脾臟，使用包含10% FBS（SIGMA）之RPMI-1640培養基（SIGMA）製備細胞懸浮液後，使用小鼠紅血球裂解套組（Mouse Erythrocyte Lysing kit）（R&D）進行溶血處理，製備脾臟細胞。所摘出之腫瘤係使用腫瘤解離套組、小鼠（Tumor dissociation kit, mouse）（miltenyi）進行破碎。使已將脾臟細胞、腫瘤進行破碎而成者與以下的抗體進行反應，藉由FACS分析而分析存在之免疫

細胞的部分（fraction）。抗CD45抗體（BD，殖株：30-F11）、抗CD3抗體（BD，殖株：145-2C11）、抗CD4抗體（BD，殖株：RM4-5）、抗FoxP3抗體（eBioscience，殖株：FJK-16s）、抗ICOS抗體（eBioscience，殖株：7E17G9）、抗KLRG1抗體（Biolegend，殖株：2F1/KLRG1）。FACS分析係利用BD LSRFortessa X-20（BD）進行。

【0526】　（3－7－7）FM3A細胞移植模式下的腫瘤的Treg評價

評價抗小鼠CTLA4控制組抗體（mNS-mFa55）及抗CTLA4開關抗體（SW1208-mFa55）投予時的腫瘤內的effector Treg細胞（$CD4^+$ $FoxP3^+$ $KLRG1^+$）的變化。結果，mNS-mFa55與SW1208-mFa55皆在1 mg/kg以上的劑量中，effector Treg的比例減少至小於CD45陽性細胞的0.2%（圖26）。

【0527】　（3－7－8）在FM3A細胞移植模式下的脾臟的全身作用評價

利用FACS分析，評價mNS-mFa55及SW1208-mFa55投予時的脾臟內的活化helper T 細胞（$CD4^+$ $Foxp3^-$ $ICOS^+$）的變化。結果，在mNS-mFa55投予時，在脾臟的活化helper T 細胞相對於CD45陽性細胞之比例顯著增加，但SW1208-mFa55即使提高投予劑量，在脾臟的活性化輔助T細胞相對於CD45陽性細胞之比例亦無顯著增加（圖27）。該開關抗體顯示與控制組抗體同等的藥效，另一方面，在腫瘤以外的組織中確認到並未引起反應，在小鼠活體內證明僅在腫瘤局部顯示活性的概念。

【0528】　[參考實施例4]經改變之CTLA4抗體的製作及其活性評價

實施在參考實施例3中所製作之抗CTLA4開關抗體的進一步改變與評價。

【0529】　（4－1）由對ATP的結合增強改變所導致之對CTLA4的結合能力的增強

由在參考實施例2－1中所實施之結構分析的結果顯示，抗體重鏈的CDR2係與AMP的磷酸基進行相互作用。在小分子為ATP之情形中，被認為有γ磷酸基與

重鏈CDR2發生立體障礙的可能性，因此探討將此區域的胺基酸進行取代，以增強與ATP的結合能力。具體而言，製作對於在參考實施例3中所製作之04H1207-G1m/04L1086-lam1及04H1208-G1m/04L1086-lam1的重鏈可變區導入R53Q與G55H的改變而成之04H1389-G1m/04L1086-lam1與04H1382-G1m/04L1086-lam1。又，製作將04H1389-G1m/04L1086-lam1的輕鏈取代成人類κ鏈的序列之04H1389-G1m/04L1305-k0MT。表27表示此等抗體的重鏈可變區、輕鏈可變區、重鏈恆定區、輕鏈恆定區及超可變區（Hyper Variable Region）的序列識別號的一覽。

【0530】 重鏈、輕鏈及其等的超可變區的胺基酸序列（以序列識別號表示）

[表27]

抗體名稱	可變區		恆定區		超可變區 (Hyper Variable Region; HVR)					
	重鏈	輕鏈	重鏈	輕鏈	H1	H2	H3	L1	L2	L3
04H1389-G1m/04L1086-lam1	136	97	82	87	107	110	102	122	117	133
04H1382-G1m/04L1086-lam1	135	97	82	87	107	109	102	122	117	133
04H1389-G1m/04L1305-k0MT	136	95	82	96	107	110	102	122	117	133

【0531】 以Biacore T200評價所製作之改變體對於ATP之結合及對於人類CTLA4之結合。對於ATP之結合測量，作為電泳緩衝液，使用20 mM ACES（pH 7.4）、150 mM NaCl、2 mM $MgCl_2$、0.05% Tween20，並在37°C實施。首先，對於將Sure Protein A（GE Healthcare）固定化於Series S Sensor Chip CM3（GE Healthcare）而成之晶片，使由電泳緩衝液所製備之抗體溶液進行相互作用，藉此捕捉抗體。接著，使由電泳緩衝液所製備之ATP溶液進行相互作用，藉此評價與抗體的結合能力。晶片係使用25 mM NaOH與10 mM Glycine-HCl（pH 1.5）而被回收再利用，重複捕捉抗體並進行測量。各抗體對於ATP之結合量係將以100 nM的濃度注入ATP時的結合量以晶片表面所捕捉之抗體的量進行修正，藉此計算每單位抗體量的ATP的結合量。對於人類CTLA4之結合測量係利用參考實施

例3－3所記載之方法並使用Biacore T200而實施。表28揭示此等測量結果。

【0532】　對於ATP及人類CTLA4之結合分析

[表28]

抗體名稱	對於ATP之結合	對於人類CTLA4之結合			對於人類CTLA4之K_D (M)		
		無ATP	ATP = 1 μM	ATP = 10 μM	ATP = 100 μM	無ATP	ATP = 10 μM	ATP = 100 μM
04H1207-G1m/04L1086-lam1	0.00013	0.010	0.037	0.111	0.166	N.A.	4.0E-07	7.6E-08
04H1208-G1m/04L1086-lam1	0.00018	0.003	0.022	0.084	0.139	N.A.	5.1E-07	9.1E-08
04H1389-G1m/04L1086-lam1	0.00243	0.022	0.138	0.189	0.193	*5.1E-06	4.3E-08	2.1E-08
04H1382-G1m/04L1086-lam1	0.00204	0.008	0.090	0.152	0.159	N.A.	4.6E-08	1.4E-08
04H1389-G1m/04L1305-k0MT	0.00190	0.030	0.120	0.154	0.151	*3.2E-06	1.9E-08	5.4E-09

N.A.; 對於KD值的決定而言為極弱

* KD值係以穩定狀態模式(steady state model)決定。

【0533】 相較於R53Q/G55H導入前的親代抗體04H1207-G1m/04L1086-lam1及04H1208-G1m/04L1086-lam1，04H1389-G1m/04L1086-lam1與04H1382-G1m/04L1086-lam1對於ATP之結合能力被增強。相較於R53Q/G55H導入前的親代抗體04H1207-G1m/04L1086-lam1及04H1208-G1m/04L1086-lam1，04H1389-G1m/04L1086-lam1與04H1382-G1m/04L1086-lam1對於人類CTLA4之結合能力在10 μM的ATP存在下被增強約10倍。由結合量的比較顯示，在更低ATP濃度的對人類CTLA4的結合能力被增強。將04H1389-G1m/04L1086-lam1的輕鏈取代成人類κ鏈的序列之04H1389-G4L1305-k0MT亦顯示具有與04H1389-G1m/04L1086-lam1同等的ATP結合能力、及ATP依賴性的對人類CTLA4的結合能力。

【0534】 （4－2）抗人類CTLA4控制組抗體及抗CTLA4開關抗體的製作與結合能力的評價

製作抗人類CTLA4控制組抗體（MDX10D1H-mFa55/MDX10D1L-mk1 簡稱：hNS-mFa55）及抗CTLA4開關抗體（04H1389-mFa55/04L1305-mk1 簡稱：SW1389-mFa55）。hNS-mFa55抗體係使用重鏈可變區MDX10D1H（序列識別號：26）及輕鏈可變區MDX10D1L（序列識別號：27），恆定區使用小鼠重鏈恆定區mFa55（序列識別號：18）及野生型小鼠輕鏈恆定區mk1（序列識別號：19）。此時，使用為了增強對Fcγ受體的結合而添加改變而成之小鼠重鏈恆定區，並利用本發明所屬技術領域中具有通常知識者習知的方法進行表現、精製。

SW1389-mFa55抗體係使用重鏈可變區04H1389（序列識別號：29）及輕鏈可變區04L1305（序列識別號：30），恆定區係使用小鼠重鏈恆定區mFa55（序列識別號：18）及野生型小鼠輕鏈恆定區mk1（序列識別號：19）。此時，使用為了增強對Fcγ受體的結合而添加改變而成之小鼠重鏈恆定區，並利用本發明所屬技術領域中具有通常知識者習知的方法進行表現、精製。

【0535】 評價所製作之hNS-mFa55、SW1389-mFa55對於人類CTLA4之結合。作為電泳緩衝液，使用對於20 mM ACES（pH 7.4）、150 mM NaCl、2 mM $MgCl_2$,、0.05% Tween20以成為目標濃度之方式添加ATP而成者，在37°C進行測量。首先，對於將Rabbit Anti-Mouse IgG（Thermo Fisher Scientific）固定化於Series S Sensor Chip CM5（GE Healthcare）而成之晶片，使由不包含ATP的電泳緩衝液所製備之抗體溶液進行相互作用，藉此捕捉抗體。接著，使由以成為目標濃度之方式添加ATP而成之電泳緩衝液所製備之人類CTLA4溶液、或由不包含ATP的電泳緩衝液所製備之人類CTLA4溶液進行相互作用，藉此評價在ATP存在下及ATP不存在下的抗體與人類CTLA4的結合能力。晶片係藉由25 mM NaOH與10 mM Glycine-HCl（pH 1.5）而被回收再利用，重複捕捉抗體並進行測量。各抗體對於CTLA4之解離常數係使用Biacore T200 Evaluation Software 2.0而計算。具體而言，使藉由測量所得之傳感圖以1:1 Langmuir binding model進行整體擬合，藉此計算結合速度常數ka（L/mol/s）、解離速度常數kd（1/s），從其值計算解離常數KD（mol/L）。表29揭示此等測量結果。

【0536】 具有小鼠恆定區之改變體對於人類CTLA4之結合分析

[表29]

抗體名稱	對於人類CTLA4之K_D (M)		
	ATP = 1 μM	ATP = 10 μM	ATP = 100 μM
MDX10D1H-mFa55/MDX10D1L-mk1	3.2E-08	3.8E-08	3.6E-08
04H1389-mFa55/04L1305-mk1	5.1E-08	1.8E-08	8.9E-09

【0537】 由小鼠恆定區所製作之2抗體皆確認到與人類CTLA4結合。又，SW1389-mFa55顯示係與由表28所記載之相同可變區與人類恆定區所製作之04H1389-G1m/04L1305-k0MT同等地ATP依賴性地與人類CTLA4結合。

【0538】 （4－3）使用人類CTLA4基因敲入（knock-in）、人類CD3基因

轉殖小鼠之同系腫瘤細胞移植模式中之抗CTLA4開關抗體、抗CTLA4非開關（non-switch）抗體各自的藥效、腫瘤內的Treg細胞的增減、及脾臟中之全身反應標記的動作

（4－3－1）細胞株

使用Hepa1-6/hGPC3細胞。此細胞株係從ATCC購入小鼠肝癌株Hepa1-6細胞，藉由轉染而使人類Glypican 3（hGPC3，序列識別號：181）基因恆定表現而殖株化者。將Hepa1-6/hGPC3細胞利用包含10% FBS（SIGMA）及600 μg/mL GENETICIN（gibco）之D-MEM（高葡萄糖）培養基（SIGMA）進行維持繼代。

【0539】 （4－3－2）同系腫瘤株移植小鼠模式的製作

使用人類CTLA4基因敲入小鼠（Blood（2005）106（9）：3127-3133）與本公司所製作之人類CD3 EDG取代小鼠（Sci Rep（2017）7：45839）的雜交系亦即人類CTLA4 KI、人類CD3 EDG取代小鼠（hCTLA4 KI hCD3 EDG取代小鼠）。將Hepa1-6/hGPC3細胞移植至hCTLA4 KI hCD3 EDG取代小鼠的皮下，在移植腫瘤的體積的平均從約200 mm^3成為400 mm^3之時間點，模式成立。

【0540】 移植腫瘤的體積係利用以下的公式計算。

腫瘤體積＝長徑×短徑×短徑/2

【0541】 （4－3－3）投予藥劑的製備

作為對Hepa1-6/hGPC3細胞移植模式的投予藥劑，將參考實施例4－2所製備之抗CTLA4開關抗體（SW1389-mFa55）或抗人類CTLA4控制組抗體（hNS-mFa55）以分別成為0.01、0.1、1、5、10、20 mg/mL、0.01、0.1、1、3 mg/mL之方式使用His緩衝液（150 mM NaCl/ 20 mM His-HCl緩衝液 pH 6.0）進行製備。

【0542】 （4－3－4）抗腫瘤效果測量時的藥劑投予

在移植後第7日，將SW1389-mFa55以0.1 mg/kg、1 mg/kg、10 mg/kg、100 mg/kg，將hNS-mFa55以0.1 mg/kg、1 mg/kg、10 mg/kg、30 mg/kg由尾靜脈投予

至小鼠。將關於抗腫瘤效果測量時的藥劑處置之詳細內容揭示於表30。

【0543】 在Hepa1-6/hGPC3細胞移植模式下的抗腫瘤效果測量

[表30]

組	隻數	藥劑	用量	投予法	投予日
1	4	His 緩衝液	–	尾靜脈	移植後 7 日
2	4	hNS-mFa55	0.1 mg/kg	尾靜脈	移植後 7 日
3	4	hNS-mFa55	1 mg/kg	尾靜脈	移植後 7 日
4	4	hNS-mFa55	10 mg/kg	尾靜脈	移植後 7 日
5	4	hNS-mFa55	30 mg/kg	尾靜脈	移植後 7 日
6	4	SW1389-mFa55	0.1 mg/kg	尾靜脈	移植後 7 日
7	4	SW1389-mFa55	1 mg/kg	尾靜脈	移植後 7 日
8	4	SW1389-mFa55	10 mg/kg	尾靜脈	移植後 7 日
9	4	SW1389-mFa55	100 mg/kg	尾靜脈	移植後 7 日

【0544】 （4－3－5）抗腫瘤效果的評價

針對抗腫瘤效果，以利用（4－3－2）所記載之計算式所算出之腫瘤體積進行評價。統計分析係使用JMP 11.2.1（SAS Institute Inc.）。

【0545】 針對TGI（tumor growth inhibition）值，由以下的計算式進行計算。

TGI＝（1－（測量時中之注目組的腫瘤體積的平均值－抗體投予前的時間點的腫瘤體積的平均值）÷（測量時中之control組腫瘤體積的平均值－抗體投予前的時間點的腫瘤體積的平均值））×100

【0546】 結果，hNS-mFa55、SW1389-mFa55雙方皆在1 mg/kg以上的劑量中，在投予後第18日顯示TGI=60以上的藥效（圖28及圖29）。

【0547】 （4－3－6）腫瘤內的Treg細胞的評價及在脾臟的全身性作用驗證時的藥劑投予

在移植後第7日，將SW1389-mFa55以0.1 mg/kg、1 mg/kg、10 mg/kg、100

mg/kg、500 mg/kg由尾靜脈投予至小鼠，將hNS-mFa55以0.1 mg/kg、1 mg/kg、10 mg/kg、30 mg/kg由尾靜脈進行投予。將關於腫瘤內的Treg細胞的評價及在脾臟的全身性作用驗證時的藥劑處置之詳細內容揭示於表31。

【0548】 在Hepa1-6/hGPC3細胞移植模式下的腫瘤內、全身性作用驗證（hNS-mFa55及SW1389-mFa55）

[表31]

組	隻數	藥劑	用量	投予法	投予日
1	3	His 緩衝液	–	尾靜脈	移植後7日
2	3	hNS-mFa55	0.1 mg/kg	尾靜脈	移植後7日
3	3	hNS-mFa55	1 mg/kg	尾靜脈	移植後7日
4	3	hNS-mFa55	10 mg/kg	尾靜脈	移植後7日
5	3	hNS-mFa55	30 mg/kg	尾靜脈	移植後7日
6	3	SW1389-mFa55	0.1 mg/kg	尾靜脈	移植後7日
7	3	SW1389-mFa55	1 mg/kg	尾靜脈	移植後7日
8	3	SW1389-mFa55	10 mg/kg	尾靜脈	移植後7日
9	3	SW1389-mFa55	100 mg/kg	尾靜脈	移植後7日
10	3	SW1389-mFa55	500 mg/kg	尾靜脈	移植後7日

【0549】 （4－3－7）從Hepa1-6/hGPC3細胞移植模式小鼠的腫瘤、脾臟的摘出

在抗體投予後第6日，在麻醉下將小鼠進行安樂死處置，摘出腫瘤與脾臟。由所摘出之脾臟，使用包含10% FBS（SIGMA）之RPMI-1640培養基（SIGMA）製備細胞懸浮液後，使用小鼠紅血球裂解套組（R&D）進行溶血處理，製備脾臟細胞。所摘出之腫瘤係使用腫瘤解離套組、小鼠（miltenyi）進行破碎。使已將脾臟細胞、腫瘤進行破碎而成者與以下的抗體進行反應，藉由FACS分析而分析存在之免疫細胞的部分。抗CD45抗體（BD，殖株：30-F11）、抗CD3抗體（BD，殖株：UCHT1）、抗CD4抗體（BD，殖株：RM4-5）、抗FoxP3抗體（eBioscience，

殖株：FJK-16s）、抗ICOS抗體（eBioscience，殖株：7E17G9）、抗CCR7抗體（Biolegend，殖株：4B12）、抗KLRG1抗體（Biolegend，殖株：2F1/KLRG1）。FACS分析係利用BD LSRFortessa X-20（BD）進行。

【0550】 （4－3－8)在Hepa1-6/hGPC3細胞移植模式下的腫瘤的Treg評價

評價SW1389-mFa55投予時及hNS-mFa55投予時的腫瘤內的effector Treg細胞（$CD4^+$ $FoxP3^+$ $CCR7^{low}KLRG1^+$）的變化。結果，hNS-mFa55及SW1389-mFa55皆在1 mg/kg以上的劑量中，effector Treg的比例減少至小於CD45陽性細胞的0.2%（圖30）。

【0551】 （4－3－9）在Hepa1-6/hGPC3細胞移植模式下的脾臟的全身作用評價

利用FACS分析評價hNS-mFa55或SW1389-mFa55投予時的脾臟內的活性化輔助T細胞（$CD4^+$ $Foxp3^-$ $ICOS^+$）的變化。結果，在hNS-mFa55投予時，在脾臟的活性化輔助T細胞相對於CD45陽性細胞之比例顯著增加，但在SW1389-mFa55投予時，即使將投予劑量提高，亦未見到脾臟中之活性化輔助T細胞的顯著增加（圖31）。該開關抗體顯示與控制組抗體同等的藥效，另一方面，在腫瘤以外的組織則確認到未發生反應，在人類CTLA4 KI小鼠活體內證明僅在腫瘤局部顯示活性的概念。

【0552】 [參考實施例5]經改變之CTLA4抗體的製作及其活性評價

實施在參考實施例4中所製作之抗CTLA4開關抗體的進一步改變與評價。

【0553】 （5－1）由全面地導入改變及取代框架所導致之抗體的最適化

對於04H1389-G1m/04L1086-lam1的CDR，全面地導入胺基酸改變，探索具有更優異的概貌之改變。胺基酸改變的全面地導入及評價係使用參考實施例3－3所記載之方法而進行。製作於此所發現之改變的組合及已取代框架之改變體。表32揭示此等抗體的重鏈可變區、輕鏈可變區、重鏈恆定區、輕鏈恆定區及超

可變區（Hyper Variable Region）的序列識別號的一覽。表32中的輕鏈04L1594-lam1、04L1581-lam1、04L1610-lam1、04L1612-lam1、04L1610-lam1係對於親代抗體的輕鏈04L1086-lam1導入對CDR及框架的改變，並具有人類λ鏈的生殖細胞（germline）序列的框架與恆定區。又，04L1615-k0MT、04L1616-k0MT、 04L1617-k0MT係對於04L1086-lam1導入對CDR的改變，且具有人類κ鏈的生殖細胞序列的框架與恆定區。重鏈可變區04H1389v373係已導入親代抗體的重鏈可變區04H1389的對CDR的改變者，04H1637、04H1643、04H1654、04H1656、04H1642、04H1735係已在04H1389的CDR導入改變且同時將框架的序列取代成不同生殖細胞之重鏈可變區。

【0554】 重鏈、輕鏈及其等的超可變區的胺基酸序列（以序列識別號表示）

[表32]

抗體名稱	可變區		恆定區		超可變區 (Hyper Variable Region; HVR)					
	重鏈	輕鏈	重鏈	輕鏈	H1	H2	H3	L1	L2	L3
04H1389v373-G1m/04L1086-lam1	137	97	82	87	107	111	102	122	117	133
04H1637-G1m/04L1086-lam1	138	97	82	87	107	111	102	122	117	133
04H1637-G1m/04L1594-lam1	138	144	82	87	107	111	102	124	125	133
04H1637-G1m/04L1581-lam1	138	145	82	87	107	111	102	126	127	133
04H1637-G1m/04L1610-lam1	138	146	82	87	107	111	102	128	117	133
04H1643-G1m/04L1610-lam1	139	146	82	87	107	111	102	128	117	133
04H1654-G1m/04L1610-lam1	140	146	82	87	107	112	102	128	117	133
04H1656-G1m/04L1610-lam1	141	146	82	87	107	111	152	128	117	133
04H1654-G1m/04L1612-lam1	140	147	82	87	107	112	102	129	117	133
04H1656-G1m/04L1612-lam1	141	147	82	87	107	111	152	129	117	133
04H1654-G1m/04L1606-lam1	140	148	82	87	107	112	102	124	117	133
04H1656-G1m/04L1606-lam1	141	148	82	87	107	111	152	124	117	133
04H1389-G1m/04L1615-k0MT	136	149	82	96	107	110	102	130	117	133

【0555】 所製作之改變體對人類CTLA4的結合活性係利用參考實施例3－3所記載之方法而評價（表33）。

【0556】 對於人類CTLA4之結合分析

[表33]

抗體名稱	對於人類CTLA4之 K_D (M)		
	無ATP	ATP = 1 μM	ATP = 10 μM
MDX10D1H-G1m/MDX10D1L-k0MT	4.8E-08	5.0E-08	4.9E-08
04H1389-G1m/04L1086-lam1	*5.7E-06	1.8E-07	3.7E-08
04H1389v373-G1m/04L1086-lam1	*5.3E-06	1.4E-07	2.8E-08
04H1637-G1m/04L1086-lam1	*5.3E-06	1.6E-07	3.0E-08
04H1637-G1m/04L1594-lam1	*4.3E-06	1.4E-07	2.8E-08
04H1637-G1m/04L1581-lam1	*3.2E-06	8.9E-08	1.7E-08
04H1637-G1m/04L1610-lam1	*3.3E-06	1.0E-07	1.8E-08
04H1643-G1m/04L1610-lam1	*2.8E-06	8.9E-08	1.4E-08
04H1654-G1m/04L1610-lam1	*5.3E-06	1.2E-07	1.9E-08
04H1656-G1m/04L1610-lam1	*2.2E-06	9.8E-08	1.9E-08
04H1654-G1m/04L1612-lam1	*4.8E-06	2.0E-07	3.3E-08
04H1656-G1m/04L1612-lam1	*7.6E-06	1.6E-07	3.2E-08
04H1654-G1m/04L1606-lam1	*6.8E-06	1.4E-07	2.5E-08
04H1656-G1m/04L1606-lam1	*2.3E-06	9.5E-08	1.9E-08
04H1389-G1m/04L1305-k0MT	*2.4E-06	8.2E-08	1.5E-08
04H1389-G1m/04L1615-k0MT	*2.0E-06	7.2E-08	1.5E-08

*：KD值係以穩定狀態模式(steady state model)決定。

【0557】 表中附有＊符號的KD值係利用穩定狀態模式算出。將04H1389-G1m/04L1086-lam1作為親代抗體所製作之改變體，皆ATP依賴性地與人類CTLA4結合，在ATP存在10 μM的條件下，表現具有3.7×10^{-8} M的KD之比親代抗體更強的結合能力。並且，此等抗體皆在ATP存在10 μM的條件下顯示具有比既存的抗人類CTLA4抗體MDX10D1H-G1m/MDX10D1L-k0MT更強的結合能力。

【0558】 所製作之改變體在ADP、AMP存在下的對人類CTLA4的結合能力係利用Biacore T200進行評價，並與ATP存在下的結合能力進行比較。ADP、AMP存在下的對人類CTLA4的結合能力係與ATP存在下的結合能力的評價相同，並使用參考實施例3－3所記載之方法進行，並使用ADP或AMP以ATP而實施（表34）。

【0559】 ATP、ADP及AMP依賴性的評價

[表34]

抗體名稱	對於人類CTLA4之動力學參數								
	ATP = 10 μM			ADP = 10 μM			AMP = 10 μM		
	ka ($M^{-1}s^{-1}$)	*kd* (s^{-1})	K_D (M)	*ka* ($M^{-1}s^{-1}$)	*kd* (s^{-1})	K_D (M)	*ka* ($M^{-1}s^{-1}$)	*kd* (s^{-1})	K_D (M)
MDX10D1H-G1m/MDX10D1L-k0MT	2.9E+05	1.3E-02	4.6E-08	3.6E+05	1.3E-02	3.6E-08	3.4E+05	1.3E-02	3.9E-08
04H1389-G1m/04L1086-lam1	1.0E+05	3.2E-03	3.2E-08	1.4E+05	6.1E-03	4.4E-08	1.4E+05	1.8E-02	1.3E-07
04H1637-G1m/04L1610-lam1	1.2E+05	1.9E-03	1.5E-08	1.6E+05	3.5E-03	2.2E-08	1.5E+05	1.0E-02	7.0E-08
04H1654-G1m/04L1610-lam1	7.1E+04	1.4E-03	1.9E-08	8.8E+04	2.8E-03	3.2E-08	8.9E+04	8.9E-03	1.0E-07
04H1656-G1m/04L1610-lam1	1.3E+05	1.9E-03	1.5E-08	1.7E+05	4.3E-03	2.5E-08	1.7E+05	1.4E-02	8.2E-08
04H1654-G1m/04L1612-lam1	7.4E+04	2.7E-03	3.6E-08	8.9E+04	5.0E-03	5.6E-08	9.4E+04	1.6E-02	1.7E-07
04H1656-G1m/04L1612-lam1	1.1E+05	2.9E-03	2.6E-08	1.5E+05	6.4E-03	4.2E-08	1.5E+05	2.0E-02	1.3E-07
04H1654-G1m/04L1606-lam1	6.5E+04	1.3E-03	2.1E-08	8.0E+04	2.8E-03	3.5E-08	8.1E+04	9.0E-03	1.1E-07
04H1656-G1m/04L1606-lam1	1.2E+05	2.2E-03	1.9E-08	1.6E+05	4.8E-03	3.0E-08	1.6E+05	1.6E-02	1.0E-07
04H1389-G1m/04L1305-k0MT	1.1E+05	1.9E-03	1.7E-08	1.6E+05	3.8E-03	2.5E-08	1.5E+05	1.2E-02	7.9E-08
04H1389-G1m/04L1615-k0MT	1.3E+05	1.5E-03	1.1E-08	1.8E+05	3.0E-03	1.7E-08	1.7E+05	9.7E-03	5.5E-08

【0560】 既存的人類CTLA4抗體亦即MDX10D1H-G1m/MDX10D1L-k0MT，無論小分子的種類或有無，皆顯示同程度的動力學參數（kinetic parameter），相對於此，ATP依賴性抗CTLA4抗體皆不僅在ATP存在下，在ADP、AMP存在下亦會與人類CTLA4結合，在此等小分子存在的條件下的結合能力，高於在表33所示之小分子不存在的條件下的結合能力。因此，此等抗體顯示是ATP、ADP、AMP依賴性地與CTLA4結合之抗體。此等抗體在ATP存在下結合能力最高，在ADP存在下的結合能力次高，在AMP存在下的結合能力最低。皆是AMP存在下的結合能力比ADP存在下的結合能力強約3倍，AMP存在下的結合能力比ATP存在下的結合能力強約5倍。在任一小分子存在下，ka的值亦為同程度，但kd的值可見差異，比起ATP存在下，ADP存在下的解離較快，再者，比起ADP存在下，AMP存在下的解離更快，因此顯示由小分子的種類所導致之KD值的差係源自解離速度的差。

【0561】 接著，針對一些改變體，評價對小鼠CTLA4及食蟹獼猴CTLA4的結合能力。在參考實施例3－3所記載之方法中，使用Biacore T200，評價對於人類CTLA4、小鼠CTLA4、食蟹獼猴CTLA4之結合活性（表35）。食蟹獼猴CTLA4係利用以下的方法所製備。

將在食蟹獼猴CTLA4細胞外區域C端融合His標籤及BAP標籤者亦即cyCTLA4-His-BAP（序列識別號：50）進行基因合成，並插入動物表現用質體。在FreeStyle 293 Expression Medium培養基（Invitrogen）中，以1.33×10^6細胞/mL的細胞密度進行懸浮，對於被播種至燒瓶之源自人類胎兒腎細胞的FreeStyle 293-F株（Invitrogen），藉由脂質轉染法而導入所製備之質體，在質體導入後3小時後，以最終濃度成為100 μM之方式添加生物素，在CO_2培養箱（37℃、8% CO_2、125 rpm）培養4日。從各檢體的培養上清液，利用本發明所屬技術領域中具有通常知識者習知的方法精製抗原。使用分光光度計，測量經精製之抗原溶

液在280 nm的吸光度。使用從所得之測量值藉由PACE法所算出之吸光係數，算出經精製之抗原的濃度（Protein Science（1995）4, 2411-2423）。

【0562】 對於人類、小鼠及食蟹獼猴CTLA4之結合分析

[表35]

抗體名稱	對於人類CTLA4之 K_D (M)			對於小鼠CTLA4之 K_D (M)			對於猴CTLA4之 K_D (M)		
	ATP = 1 μM	ATP = 10 μM	ATP = 100 μM	ATP = 1 μM	ATP = 10 μM	ATP = 100 μM	ATP = 1 μM	ATP = 10 μM	ATP = 100 μM
MDX10D1H-G1m/MDX10D1L-k0MT	4.7E-08	5.3E-08	5.4E-08	N.T.	N.T.	N.T.	1.6E-07	1.2E-07	1.2E-07
04H1389-G1m/04L1305-k0MT	7.2E-08	1.4E-08	4.6E-09	2.1E-07	3.2E-08	1.2E-08	1.4E-07	2.6E-08	1.2E-08
04H1654-G1m/04L1610-lam1	1.1E-07	1.5E-08	4.4E-09	1.8E-07	2.7E-08	1.0E-08	1.8E-07	2.8E-08	8.1E-09
04H1656-G1m/04L1610-lam1	7.9E-08	1.6E-08	6.2E-09	2.3E-07	3.7E-08	1.4E-08	1.2E-07	2.6E-08	1.0E-08
04H1654-G1m/04L1612-lam1	1.7E-07	3.0E-08	1.1E-08	3.9E-07	4.8E-08	1.8E-08	3.1E-07	5.4E-08	2.1E-08
04H1656-G1m/04L1612-lam1	9.5E-08	2.5E-08	7.8E-09	3.2E-07	5.4E-08	2.1E-08	1.6E-07	4.1E-08	1.6E-08
04H1389-G1m/04L1615-k0MT	5.8E-08	1.2E-08	5.0E-09	1.6E-07	2.6E-08	1.0E-08	1.1E-07	2.1E-08	9.3E-09

N.T.: 未試驗

【0563】 經評價之6種類的小分子依賴性CTLA4抗體皆不僅對於人類CTLA4亦對於小鼠CTLA4及食蟹獼猴CTLA4顯示ATP依賴性地結合。

【0564】 （5－2）經改變之抗CTLA4開關抗體及陰性控制組抗體的製作

製作經改變之抗CTLA4開關抗體（04H1654-mFa55m2P1/04L1610-ml0r//04H1656-mFa55m2N1/04L1610-ml0r 簡稱：SW1610-mFa55、04H1654-mFa55m2P1/04L1612-ml0r//04H1656-mFa55m2N1/04L1612-ml0r 簡稱：SW1612-mFa55、及04H1389-mFa55/04L1615-mk1 簡稱：SW1615-mFa55）、及陰性控制組抗體（IC17Hdk-mFa55/IC17L-mk1 簡稱：KLH-mFa55）。

SW1615-mFa55抗體係使用重鏈可變區04H1389（序列識別號：29）及輕鏈可變區04L1615（序列識別號：34），恆定區係使用小鼠重鏈恆定區mFa55（序列識別號：18）及野生型小鼠輕鏈恆定區mk1（序列識別號：19）。此時使用為了增強對Fcγ受體的結合而加入改變之小鼠重鏈恆定區，並利用本發明所屬技術領域中具有通常知識者習知的方法進行表現、精製。

SW1610-mFa55抗體，其中一重鏈可變區04H1654（序列識別號：35）連結小鼠重鏈恆定區mFa55m2P1（序列識別號：36）作為恆定區，另一重鏈可變區04H1656（序列識別號：37）連結小鼠重鏈恆定區mFa55m2N1（序列識別號：38），再者，輕鏈可變區04L1610（序列識別號：39）使用野生型小鼠輕鏈恆定區ml0r（序列識別號：22），並利用本發明所屬技術領域中具有通常知識者習知的方法進行表現、精製。

SW1612-mFa55抗體，其中一重鏈可變區04H1654（序列識別號：35）連結小鼠重鏈恆定區mFa55m2P1（序列識別號：36）作為恆定區，另一重鏈可變區04H1656（序列識別號：37）連結小鼠重鏈恆定區mFa55m2N1（序列識別號：38），再者，輕鏈可變區04L1612（序列識別號：40）使用野生型小鼠輕鏈恆定

區ml0r（序列識別號：22），並利用本發明所屬技術領域中具有通常知識者習知的方法進行表現、精製。

陰性控制組抗體中，重鏈可變區IC17Hdk（序列識別號：51）連結小鼠重鏈恆定區mFa55（序列識別號：18）作為恆定區，再者，輕鏈可變區IC17L（序列識別號：52）使用野生型小鼠輕鏈恆定區mk1（序列識別號：19），並利用本發明所屬技術領域中具有通常知識者習知的方法進行表現、精製。

【0565】　（5－3）具有小鼠恆定區之抗體的對人類CTLA4的結合能力的評價

具有小鼠恆定區之抗CTLA4抗體對抗原的結合能力係利用參考實施例4－2所記載之方法進行評價（表36）。具有小鼠恆定區之此等抗體皆顯示具有ATP依賴性的對人類CTLA4的結合能力，所述ATP依賴性的對人類CTLA4的結合能力係與相同可變區且具有人類恆定區之表35所記載之抗體同等。

【0566】　具有小鼠恆定區之改變體對於人類CTLA4之結合分析

[表36]

	對於人類 CTLA4之K_D (M)		
抗體名稱	ATP = 1 μM	ATP = 10 μM	ATP = 100 μM
MDX10D1H-mFa55/MDX10D1L-mk1	3.2E-08	3.8E-08	3.6E-08
04H1654-mFa55m2P1/04L1610-ml0r	5.8E-08	1.7E-08	8.5E-09
04H1656-mFa55m2N1/04L1610-ml0r	4.7E-08	1.3E-08	7.4E-09
04H1654-mFa55m2P1/04L1612-ml0r	9.4E-08	2.9E-08	1.2E-08
04H1656-mFa55m2N1/04L1612-ml0r	6.7E-08	2.0E-08	1.0E-08
04H1389-mFa55/04L1615-mk1	4.5E-08	1.5E-08	8.7E-09

【0567】　（5－4）使用人類CTLA4基因敲入、人類CD3基因轉殖小鼠之同系腫瘤細胞移植模式中之抗CTLA4開關抗體的藥效、腫瘤內的Treg細胞的增減、及脾臟中之全身反應標記的動作

（5－4－1）細胞株

使用Hepa1-6/hGPC3細胞。此細胞株係從ATCC購入小鼠肝癌株Hepa1-6細胞，藉由轉染而使人類Glypican 3（hGPC3）基因恆定表現，藉此殖株化者。Hepa1-6/hGPC3細胞係利用包含10% FBS（SIGMA）及0.6 mg/mL G418（Nacalai Tesque）之D-MEM（高葡萄糖）培養基（SIGMA）進行維持繼代。

【0568】 （5－4－2）同系腫瘤株移植小鼠模式的製作

使用人類CTLA4基因敲入小鼠（Blood（2005）106（9）：3127-3133）與本公司所製作之人類CD3 EDG取代小鼠（Sci Rep（2017）7：45839）的雜交系亦即人類CTLA4 KI、人類CD3 EDG取代小鼠（hCTLA4 KI hCD3 EDG取代小鼠）。將Hepa1-6/hGPC3細胞移植至hCTLA4 KI hCD3 EDG取代小鼠的皮下，在移植腫瘤的體積的平均從約200 mm^3成為400 mm^3之時間點，模式成立。

【0569】 移植腫瘤的體積係利用以下公式計算。

腫瘤體積＝長徑×短徑×短徑/2

【0570】 （5－4－3）投予藥劑的製備

對Hepa1-6/hGPC3細胞移植模式的投予藥劑係參考實施例5－2所製備之抗CTLA4開關抗體（SW1610-mFa55、SW1612-mFa55、SW1615-mFa55）。投予藥劑係以成為0.03 mg/mL、0.1 mg/mL、0.3 mg/mL之方式使用His緩衝液（20 mM His-HCl，150 mM NaCl，pH 6.0）而製備。

【0571】 （5－4－4）抗腫瘤效果測量時的藥劑投予

在移植後第8日，將抗CTLA4開關抗體3檢體分別以0.3 mg/kg、1 mg/kg、3 mg/kg由尾靜脈投予至小鼠。將與抗腫瘤效果測量時的藥劑處置相關之詳細內容揭示於表37。

【0572】 Hepa1-6/hGPC3細胞移植模式下的抗腫瘤效果測量（抗CTLA4開關抗體）

[表37]

組	隻數	藥劑	用量	投予法	投予日
1	5	His-緩衝液	–	尾靜脈	移植後 8日
2	5	SW1610-mFa55	0.3 mg/kg	尾靜脈	移植後 8日
3	5	SW1610-mFa55	1 mg/kg	尾靜脈	移植後 8日
4	5	SW1610-mFa55	3 mg/kg	尾靜脈	移植後 8日
5	5	SW1612-mFa55	0.3 mg/kg	尾靜脈	移植後 8日
6	5	SW1612-mFa55	1 mg/kg	尾靜脈	移植後 8日
7	5	SW1612-mFa55	3 mg/kg	尾靜脈	移植後 8日
8	5	SW1615-mFa55	0.3 mg/kg	尾靜脈	移植後 8日
9	5	SW1615-mFa55	1 mg/kg	尾靜脈	移植後 8日
10	5	SW1615-mFa55	3 mg/kg	尾靜脈	移植後 8日

【0573】 （5－4－5）抗腫瘤效果的評價

針對抗腫瘤效果，藉由利用（5－4－2）所記載之計算式所算出之腫瘤體積進行評價。

【0574】 針對腫瘤增殖抑制率（TGI，Tumor Growth Inhibition）值，由以下的計算式進行計算。

TGI（%）＝（1－（測量時的注目組的腫瘤體積的平均值－初次投予時的注目組的腫瘤體積的平均值）÷（測量時的control組的腫瘤體積的平均值－初次投予時的control組的腫瘤體積的平均值））×100

【0575】 結果，SW1610-mFa55及SW1612-mFa55係在1 mg/kg以上的劑量中，SW1615-mFa55係在3 mg/kg以上的劑量中，在投予後第16日顯示TGI=60%以上的藥效（圖32～圖34）。

【0576】 （5－4－6）腫瘤內的Treg細胞的評價及在脾臟的全身性作用驗證時的藥劑投予

在移植後第10日，將SW1610-mFa55以50 mg/kg、100 mg/kg、200 mg/kg由尾靜脈投予至小鼠，將SW1612-mFa55以50 mg/kg、100 mg/kg、200 mg/kg由尾

靜脈投予至小鼠，將SW1615-mFa55以50 mg/kg、100 mg/kg、200 mg/kg、400mg/kg由尾靜脈投予至小鼠。又，在控制組中，將陰性控制組抗體亦即IC17Hdk-mFa55/IC17L-mk1（簡稱：KLH-mFa55）以400 mg/kg由尾靜脈進行投予。將與腫瘤內的Treg細胞的評價及在脾臟的全身性作用驗證時的藥劑處置相關之詳細內容揭示於表38。

【0577】 Hepa1-6/hGPC3細胞移植模式下的腫瘤內・全身性作用驗證（抗CTLA4開關抗體）

[表38]

組	隻數	藥劑	用量	投予法	投予日
1	3	KLH-mFa55	400 mg/kg	尾靜脈	移植後10日
2	3	SW1610-mFa55	50 mg/kg	尾靜脈	移植後10日
3	3	SW1610-mFa55	100 mg/kg	尾靜脈	移植後10日
4	3	SW1610-mFa55	200 mg/kg	尾靜脈	移植後10日
5	3	SW1612-mFa55	50 mg/kg	尾靜脈	移植後10日
6	3	SW1612-mFa55	100 mg/kg	尾靜脈	移植後10日
7	3	SW1612-mFa55	200 mg/kg	尾靜脈	移植後10日
8	3	SW1615-mFa55	50 mg/kg	尾靜脈	移植後10日
9	3	SW1615-mFa55	100 mg/kg	尾靜脈	移植後10日
10	3	SW1615-mFa55	200 mg/kg	尾靜脈	移植後10日
11	3	SW1615-mFa55	400 mg/kg	尾靜脈	移植後10日

【0578】 （5－4－7）從Hepa1-6/hGPC3細胞移植模式小鼠摘出腫瘤・脾臟

在抗體投予後第6日，在麻醉下將小鼠進行安樂死處置，摘出腫瘤與脾臟。由所摘出之脾臟，使用包含10% FBS（SIGMA）之RPMI-1640培養基（SIGMA）而製備細胞懸浮液後，使用小鼠紅血球裂解套組（R&D）進行溶血處理，製備脾臟細胞。已摘出之腫瘤係使用腫瘤解離套組、小鼠（miltenyi）進行破碎。使將脾臟細胞、腫瘤破碎而成者一起與以下的抗體進行反應，藉由FACS分析而分

析存在之免疫細胞的部分。抗CD45抗體（BD，殖株：30-F11）、抗CD3抗體（BD，殖株：UCHT1）、抗CD4抗體（BD，殖株：RM4-5）、抗FoxP3抗體（eBioscience，殖株：FJK-16s）、抗ICOS抗體（eBioscience，殖株：7E17G9）、抗CCR7抗體（Biolegend，殖株：4B12）、抗KLRG1抗體（Biolegend，殖株：2F1/KLRG1）。FACS分析係利用BD LSRFortessa X-20（BD）進行。

【0579】 （5－4－8)在Hepa1-6/hGPC3細胞移植模式下的腫瘤的Treg評價

評價抗CTLA4開關抗體投予時的腫瘤內的effector Treg細胞（$CD4^+$ $FoxP3^+$ $CCR7^{low}KLRG1^+$）的變化。結果，SW1610-mFa55、SW1612-mFa55及SW1615-mFa55在已投予之全部劑量中，effector Treg的比例減少至小於CD45陽性細胞的0.2%（圖35）。

【0580】 （5－4－9）在Hepa1-6/hGPC3細胞移植模式下的脾臟的全身作用評價

利用FACS分析，評價抗CTLA4開關抗體投予時的脾臟內的活性化輔助T細胞（$CD4^+$ $Foxp3^-$ $ICOS^+$）的變化。結果，SW1610-mFa55及SW1612-mFa55在已評價之劑量中，在50 mg/kg的劑量中，在脾臟的活性化輔助T細胞對於CD45陽性細胞之比例並未有意義地增加，SW1615-mFa55在已評價之劑量中，在200 mg/kg以下的劑量中，在脾臟的活性化輔助T細胞對於CD45陽性細胞之比例並未有意義地增加。有顯著差異檢定係使用JMP 11.2.1（SAS Institute Inc.），對於KLH-mFa55投予組進行Dunnett的檢定（圖36）。該開關抗體皆表現藥效，另一方面，在腫瘤以外的組織中確認到未發生反應，確認到具有僅在腫瘤局部表現活性之性質。

【0581】 [參考實施例6]能使ADCC/ADCP活性增強之改變Fc的製作

為了製作已增強細胞毒性效應功能亦即ADCC及ADCP之抗體，探討製作已增強對於活性型FcγR亦即FcγRIIIa及FcγRIIa之結合能力之Fc區改變體。

【0582】 （6－1）已增強對FcγR的結合之改變體的製作與評價

製作具有WO2013/002362所記載之已增強對FcγR的結合能力之重鏈恆定區Kn125及Hl076，具有04H1637作為重鏈可變區，具有04L1610-lam1作為輕鏈之異型二聚化抗體、04H1637-Kn125/04L1610-lam1//04H1637-Hl076/04L1610-lam1。具體而言，製作具有04H1637（序列識別號：138）作為其中一個重鏈可變區，對於已去除人類IgG1重鏈恆定區的C端的Gly及Lys而成之G1d（序列識別號：158）導入L234Y/L235Q/G236W/S239M/H268D/D270E/S298A，再者，在CH3區域具有促進異型二聚化之改變Y349C/T366W之抗體重鏈04H1637-Kn125（序列識別號：162）的基因。同樣地，製作具有04H1637（序列識別號：138）作為另一個重鏈可變區，對於人類IgG1重鏈恆定區G1d（序列識別號：158）導入D270E/K326D/A330M/K334E，再者，在CH3區域具有促進異型二聚化之改變D356C/T366S/L368A/Y407V之抗體重鏈04H1637-Hl076（序列識別號：163）的基因。使用04L1610-lam1（序列識別號：161）作為抗體輕鏈，藉由本發明所屬技術領域中具有通常知識者習知的方法而製作異型二聚體04H1637-Kn125/04L1610-lam1//04H1637-Hl076/04L1610-lam1。於此，在被導入CH2區域之改變中，除了L235Q、G236W、S239M、H268D、D270E、S298A、K326D、K334E以外，更製作將在WO2013/002362中報導作為使對FcγR的結合進行變化之改變L234F、A330K、Mol. Cancer Ther., 2008, 7, 2517-2527及WO2004/029207所報導之G236A、I332E、I332D、在WO2013/118858中報導作為使穩定性提升之改變T250V、T307P進行組合而成之抗體重鏈04H1637-Kn462（序列識別號：164）、04H1637-Hl441（序列識別號：165）、04H1637-Hl445（序列識別號：166）、04H1637-Kn461（序列識別號：167）、04H1637-Hl443（序列識別號：168）的基因。又，製作去除人類IgG1（IGHG1*03）的C端的Gly及Lys，在CH2區域具有與Kn462相同的改變，在CH3區域具有WO2006/106905所

記載之促進異型二聚化之改變E356K，具有04H1654（序列識別號：140）作為重鏈可變區之抗體重鏈04H1654-KT462（序列識別號：182）的基因。同樣地，製作去除人類IgG1（IGHG1*03）的C端的Gly及Lys，在CH2區域具有與Hl441相同的改變，在CH3區域具有WO2006/106905所記載之促進異型二聚化之改變K439E，具有04H1656（序列識別號：141）作為重鏈可變區之抗體重鏈04H1656-HT441（序列識別號：170）的基因。以下同樣地，製作04H1656-HT445（序列識別號：171）、04H1654-KT461（序列識別號：183）、04H1656-HT443（序列識別號：173）的基因。再者，探討會改變Mabs, 2017, 9, 844-853所記載之抗體的血中動態之改變的組合。具體而言，製作對04H1654-KT462（序列識別號：182）的CH3區域導入在酸性條件下會增強對於人類FcRn之結合之改變及會減低對於類風濕因子（Rheumatoid factor）之結合之改變的組合亦即N434A/Y436T/Q438R/S440E而成之04H1654-KT473（序列識別號：184）的基因。同樣地，製作對04H1656-HT445（序列識別號：171）導入N434A/Y436T/Q438R/S440E而成之04H1656-HT482（序列識別號：185）的基因。同樣地，分別製作對04H1654-KT461, 04H1656-HT443導入相同改變而成之抗體重鏈04H1654-KT481（序列識別號：186）、抗體重鏈04H1656-HT498（序列識別號：187）。將此等重鏈組合，04L1610-lam1或04L1612-lam1（序列識別號：188）被使用作為輕鏈，製作作為目標的異型二聚化抗體。

【0583】 FcγR的細胞外區域係以下的方法所製備。首先，FcγR的細胞外區域的基因的合成係利用本發明所屬技術領域中具有通常知識者習知的方法而實施。此時，各FcγR的序列係基於NCBI所登錄之資訊而製作。具體而言，針對FcγRI係基於NCBI的accession # NM_000566.3的序列而製作，針對FcγRIIa係基於NCBI的accession # NM_001136219.1的序列而製作，針對FcγRIIb係基於NCBI的accession # NM_004001.3的序列而製作，針對FcγRIIIa係基於NCBI的accession #

NM_001127593.1的序列而製作，在C端加成His標籤。並且，針對FcγRIIa的多型部位係參考J. Exp. Med., 1990, 172, 19-25而製作，針對FcγRIIIa的多型部位係參考J. Clin. Invest., 1997, 100, 1059-1070而製作。藉由將所得之基因片段插入動物細胞表現載體而製作表現載體。所製作之表現載體被一次性地導入源自人類胎兒腎癌細胞的FreeStyle293細胞（Invitrogen），並表現目標蛋白質。培養上清液被回收後，通過0.22 μm過濾器，原則上以下述4步驟進行精製。第一步驟實施陽離子交換管柱層析法（SP Sepharose FF），第二步驟實施對於His標籤之親和性管柱層析法（HisTrap HP），第三步驟實施凝膠過濾管柱層析法（Superdex200），第四步驟實施無菌過濾。但是，針對FcγRI，在第一步驟中實施使用Q sepharose FF之陰離子交換管柱層析法。經精製之蛋白質的濃度係使用分光光度計測量在280 nm的吸光度，使用藉由PACE等方法從所得之值算出之吸光係數，藉此進行計算（Protein Science, 1995, 4, 2411-2423）。人類FcRn係WO2010/107110所記載之方法所製備。

【0584】 所製作之抗體與人類FcγR的相互作用分析係使用Biacore T200並利用以下的方法而實施。電泳緩衝液能使用50 mM Na-Phosphate、150 mM NaCl、0.05% Tween20（pH 7.4），並在25°C實施測量。感測晶片能使用對Series S SA（GE Healthcare）固定CaptureSelect Human Fab-lambda Kinetics Biotin Conjugate（Thermo Fisher Scientific）而成之晶片。對於此晶片，捕捉目標的抗體，使以電泳緩衝液稀釋而成之各FcγR進行相互作用。晶片係使用10 mM Glycine-HCl（pH 1.5）與25 mM NaOH而進行回收再利用，重複捕捉抗體並進行測量。各抗體對於FcγR之解離常數KD（mol/L）係使用Biacore T200 Evaluation Software 2.0算出，對於FcγRIa與FcγRIIIa之解離常數係使用1:1 Langmuir binding model算出，對於FcγRIIa之解離常數係使用穩定狀態親和模式算出。並且，對於FcγRIIb，將從藉由測量所得之傳感圖所求取之FcγRIIb的結合量以晶片表面所捕捉到之抗體

的量進行修正，藉此算出每單位抗體量的FcγRIIb的結合量。

【0585】 所製作之抗體與人類FcRn的相互作用分析係使用Biacore T200並利用以下的方法而實施。電泳緩衝液能使用50 mM Na-Phosphate、150 mM NaCl、0.05% Tween20（pH 6.0），並在25°C實施測量。感測晶片能使用對Series S SA（GE Healthcare）固定CaptureSelect Human Fab-lambda Kinetics Biotin Conjugate（Thermo Fisher Scientific）而成之晶片。對於此晶片，捕捉目標的抗體，使以電泳緩衝液稀釋而成之FcRn進行相互作用。晶片係使用10 mM Glycine-HCl（pH 1.5）與25 mM NaOH而進行回收再利用，重複捕捉抗體並進行測量。各抗體對於FcRn之解離常數係使用Biacore T200 Evaluation Software 2.0並以穩定狀態模式進行計算。

表39顯示此等測量結果。

【0586】 Fc區改變體對於人類FcγR及FcRn之結合分析

[表39]

抗體名稱	已導入Knob或III或III重鏈恆定區的CH2區之取代	已導入III或III重鏈恆定區的CH2區之取代	對於hFcRn之K_D (M)	G1m與hFcRn對於K_D之相對值	對於hFcγRs之K_D (M)					結合量	G1m與hFcγRs對於K_D之相對值					相對的結合量
					hFcγR Ia	hFcγR IIa R	hFcγR IIa H	hFcγR IIIa F	hFcγR IIIa V	hFcγR IIb	hFcγR Ia	hFcγR IIa R	hFcγR IIa H	hFcγR IIIa F	hFcγR IIIa V	hFcγR IIb
04H1637-G1m/04L1610-lam1			1.3E-06	1.0	4.9E-11	2.0E-06	1.5E-06	1.4E-06	2.4E-07	0.008	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
04H1637-Kn125/04L1610-lam1// 04H1637-HI076/04L1610-lam1	L234Y/L235Q/G236W/ S239M/H268D/D270E/ S298A	D270E/K326D/A330M /K334E	N.T	N.T	4.0E-11	1.2E-06	4.1E-07	3.4E-09	1.9E-09	0.007	1.2	1.6	3.6	406.3	125.6	0.9
04H1637-Kn462/04L1610-lam1// 04H1637-HI441/04L1610-lam1	L234F/L235Q/G236W/ S239M/T250V/H268D/ D270E/S298A/T307P/ K326D	G236A/T250V/D270E/ S298A/T307P/K326D/ K334E	N.T	N.T	1.5E-10	2.2E-07	7.0E-08	1.7E-08	5.2E-09	0.013	0.3	9.2	20.9	79.5	45.8	1.6
04H1637-Kn462/04L1610-lam1// 04H1637-HI445/04L1610-lam1	L234F/L235Q/G236W/ S239M/T250V/H268D/ D270E/S298A/T307P/ K326D	G236A/T250V/D270E/ S298A/T307P/K326D/ A330K/I332D/K334E	N.T	N.T	7.6E-11	1.1E-07	3.9E-08	3.6E-09	1.8E-09	0.030	0.6	18.7	37.5	382.2	130.7	3.7
04H1637-Kn461/04L1610-lam1// 04H1637-HI443/04L1610-lam1	L234F/L235Q/G236W/ S239M/T250V/H268D/ D270E/S298A/T307P/ K326D	G236A/T250V/D270E/ S298A/T307P/K326D/ I332E/K334E	N.T	N.T	4.2E-11	1.9E-07	1.3E-07	2.2E-09	1.1E-09	0.025	1.2	10.7	11.1	616.5	225.7	3.1
04H1654-KT462/04L1610-lam1// 04H1656-HT445/04L1610-lam1	L234F/L235Q/G236W/ S239M/T250V/H268D/ D270E/S298A/T307P/ K326D	G236A/T250V/D270E/ S298A/T307P/K326D/ A330K/I332D/K334E	1.5E-06	0.9	3.0E-11	1.6E-07	1.1E-07	3.3E-09	2.2E-09	0.025	1.6	13.0	13.9	414.7	109.6	3.1
04H1654-KT461/04L1610-lam1// 04H1656 HT443/04L1610 lam1	L234F/L235Q/G236W/ S239M/T250V/H268D/ D270E/S298A/T307P/ K326D/I332E	G236A/T250V/D270E/ S298A/T307P/K326D/ I332E/K334E	1.5E-06	0.9	3.2E-11	2.4E-07	2.0E-07	2.6E-09	1.5E-09	0.025	1.5	8.4	7.3	525.5	156.1	3.1
04H1654-KT473/04L1610-lam1// 04H1656-HT482/04L1610-lam1	L234F/L235Q/G236W/ S239M/T250V/H268D/ D270E/S298A/T307P/ K326D	G236A/T250V/D270E/ S298A/T307P/K326D/ A330K/I332D/K334E	5.8E-07	2.3	4.6E-11	1.5E-07	8.1E-08	3.8E-09	2.1E-09	0.026	1.1	13.9	18.0	363.4	114.6	3.2
04H1654-KT481/04L1610-lam1// 04H1656-HT498/04L1610-lam1	L234F/L235Q/G236W/ S239M/T250V/H268D/ D270E/S298A/T307P/ K326D/I332E	G236A/T250V/D270E/ S298A/T307P/K326D/ I332E/K334E	5.7E-07	2.3	3.3E-11	2.6E-07	2.3E-07	2.8E-09	1.6E-09	0.022	1.5	7.7	6.5	495.2	152.0	2.7
04H1654-KT462/04L1612-lam1// 04H1656-HT445/04L1612-lam1	L234F/L235Q/G236W/ S239M/T250V/H268D/ D270E/S298A/T307P/ K326D	G236A/T250V/D270E/ S298A/T307P/K326D/ A330K/I332D/K334E	1.6E-06	0.8	4.1E-11	1.4E-07	9.1E-08	3.4E-09	2.3E-09	0.028	1.2	14.2	16.1	408.0	105.7	3.4
04H1654-KT461/04L1612-lam1// 04H1656-HT443/04L1612-lam1	L234F/L235Q/G236W/ S239M/T250V/H268D/ D270E/S298A/T307P/ K326D/I332E	G236A/T250V/D270E/ S298A/T307P/K326D/ I332E/K334E	1.6E 06	0.8	3.9E 11	2.5E 07	2.1E 07	2.6E 09	1.5E 09	0.025	1.3	8.2	7.1	536.8	158.8	3.1
04H1654-KT473/04L1612-lam1// 04H1656-HT482/04L1612-lam1	L234F/L235Q/G236W/ S239M/T250V/H268D/ D270E/S298A/T307P/ K326D	G236A/T250V/D270E/ S298A/T307P/K326D/ A330K/I332D/K334E	6.2E-07	2.1	4.8E-11	1.5E-07	9.1E-08	3.9E-09	2.2E-09	0.026	1.0	13.8	16.2	354.6	110.0	3.2
04H1654-KT481/04L1612-lam1// 04H1656-HT498/04L1612-lam1	L234F/L235Q/G236W/ S239M/T250V/H268D/ D270E/S298A/T307P/ K326D/I332E	G236A/T250V/D270E/ S298A/T307P/K326D/ I332E/K334E	6.0E-07	2.2	4.3E-11	2.7E-07	2.3E-07	2.9E-09	1.7E-09	0.022	1.1	7.6	6.4	479.2	145.2	2.8

N.T.：未試驗

【0587】 表中的「對於hFcRn之KD（M）」及「對於hFcγRs之KD（M）」

的值，分別表示對於hFcRn及各FcγR之解離常數，「結合量」表示使FcγRIIb以1000 nM進行相互作用時的每單位抗體量的FcγRIIb的結合量。「對於G1m與hFcRn的KD之相對值」及「對於G1m與hFcγRs的KD之相對值」，分別表示將對於hFcRn及各FcγR之04H1637-G1m/04L1610-lam1的KD值除以各改變體的KD值所得之值，「相對的結合量」表示將對於FcγRIIb之各改變體的結合量除以04H1637-G1m/04L1610-lam1的結合量所得之值。將抗體重鏈04H1637-G1m及抗體輕鏈04L1610-lam1的胺基酸序列分別表示於序列識別號：160及161。相較於具有天然型人類IgG1的恆定區之04H1637-G1m/04L1610-lam1，所製作之異型二聚化抗體皆顯示對FcγRIIa、FcγRIIIa的結合被增強。並且，相較於WO2013/002362中所報導之具有Fc區改變體之04H1637-Kn125/04L1610-lam1//04H1637-Hl076/04L1610-lam1，04H1637-Kn462/04L1610-lam1//04H1637-Hl441/04L1610-lam1、04H1637-Kn462/04L1610-lam1//04H1637-Hl445/04L1610-lam1、04H1637-Kn461/04L1610-lam1//04H1637-Hl443/04L1610-lam1顯示對FcγRIIa的結合皆被增強。並且，04H1637-Kn462/04L1610-lam1//04H1637-Hl445/04L1610-lam1的對FcγRIIIa的結合能力係與04H1637-Kn125/04L1610-lam1//04H1637-Hl076/04L1610-lam1同等，04H1637-Kn461/04L1610-lam1//04H1637-Hl443/04L1610-lam1的對FcγRIIIa的結合能力顯示比起04H1637-Kn125/04L1610-lam1//04H1637-Hl076/04L1610-lam1更被增強。同樣地，IGHG1*03的恆定區及在CH3區域具有不同的異型二聚化改變之04H1654-KT462/04L1610-lam1//04H1656-HT445/04L1610-lam1及04H1654-KT462/04L1612-lam1//04H1656-HT445/04L1610-lam1係顯示具有與04H1637-Kn462/04L1610-lam1//04H1637-Hl445/04L1610-lam1同等的對FcγR的結合概貌，04H1654-KT461/04L1610-lam1//04H1656-HT443/04L1610-lam1及

04H1654-KT461/04L1612-lam1//04H1656-HT443/04L1610-lam1係顯示具有與04H1637-Kn461/04L1610-lam1//04H1637-Hl443/04L1610-lam1同等的對FcγR的結合概貌。並且，相較於導入會改善血中動態之改變前的抗體，導入會改善血中動態之改變而成之04H1654-KT473/04L1610-lam1//04H1656-HT482/04L1610-lam1、04H1654-KT481/04L1610-lam1//04H1656-HT498/04L1610-lam1、04H1654-KT473/04L1612-lam1//04H1656-HT482/04L1612-lam1、04H1654-KT481/04L1612-lam1//04H1656-HT498/04L1612-lam1顯示對於人類FcRn之結合能力會提升，且對於FcγR之結合能力係同等。

【0588】 再者，製作對04H1656-HT441導入在酸性條件下會增強對於人類FcRn之結合之改變及會減低對於類風濕因子之結合之改變的組合亦即N434A/Y436T/Q438R/S440E而成之04H1656-HT451（序列識別號：272）的基因。將抗體重鏈HT451的胺基酸序列顯示於序列識別號：276。組合04H1654-KT473與04H1656-HT451，並使用04L1610-lam1作為抗體輕鏈，而製作異型二聚化抗體。將所製作之抗體與人類FcRn及人類FcγR的相互作用分析結果揭示於表40。

【0589】 Fc區改變體對於人類FcγR及FcRn之結合分析

[表40]

抗體名稱	對於hFcRn之K_D (M)	G1m與hFcRn對於KD之相對值	對於hFcγRs之K_D (M)					結合量	G1m與hFcγRs對於K_D之相對值					相對的結合量
			hFcγR Ia	hFcγR IIa R	hFcγR IIa H	hFcγR IIIa F	hFcγR IIIa V	hFcγR IIb	hFcγR Ia	hFcγR IIa R	hFcγR IIa H	hFcγR IIIa F	hFcγR IIIa V	hFcγR IIb
04H1656-G1m/04L1610-lam1	1.7E-06	1.0	9.2E-11	1.6E-06	1.3E-06	1.0E-06	*9.7E-07	0.008	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
04H1654-KT462/04L1610-lam1//04H1656-HT441/04L1610-lam1	2.0E-06	0.9	1.2E-10	1.8E-07	9.9E-08	1.7E-08	4.4E-09	0.014	0.8	9.0	13.5	58.1	218.3	1.7
04H1654-KT473/04L1610-lam1//04H1656-HT451/04L1610-lam1	5.4E-07	3.2	1.4E-10	1.8E-07	9.2E-08	2.0E-08	5.1E-09	0.012	0.6	8.9	14.5	50.8	190.3	1.5

* KD值係以穩定狀態模式(steady state model)決定。

【0590】 相較於具有天然型人類IgG1的恆定區之04H1656-G1m/04L1610-lam1，所製作之異型二聚化抗體04H1654-KT462/04L1610-lam1//04H1656-HT441/04L1610-lam1、及04H1654-KT473/04L1610-lam1//04H1656-HT451/04L1610-lam1顯示對於活性型FcγR亦即FcγRIIa與FcγRIIIa之結合皆被增強。並且，此等抗體對於抑制型FcγR亦即FcγRIIb之結合皆被維持在與04H1656-G1m/04L1610-lam1同程度。相較於導入前，對於04H1654-KT462/04L1610-lam1//04H1656-HT441/04L1610-lam1導入N434A/Y436T/Q438R/S440E而成之04H1654-KT473/04L1610-lam1//04H1656-HT451/04L1610-lam1顯示對於人類FcRn之結合能力皆被增強。

【0591】 接著，針對使用Nat. Biotechnol., 1998, 16, 677-681所記載之不同的異型二聚化改變所製作之FcγR結合增強改變體，評價對於人類FcRn及FcγR之結合活性。製作具有04H1389（序列識別號：136）作為重鏈可變區，在已去除人類IgG1（IGHG1*03）的C端的Gly及Lys而成之恆定區的CH2區域導入與KT462相同的改變作為重鏈恆定區，在CH3區域導入T366W作為異型二聚化改變而成之抗體重鏈04H1389-Ks462（序列識別號：191）的基因，以及使用Y349C/T366W作為異型二聚化改變之04H1389-Km462（序列識別號：199）的基因。並且，製作在CH2區域導入與HT445相同的改變，在CH3區域導入T366S/L368A/Y407V作為異型二聚化改變而成之抗體重鏈04H1389-Hs445（序列識別號：192）的基因，以及使用E356C/T366S/L368A/Y407V作為異型二聚化改變之04H1389-Hm445（序列識別號：200）的基因。同樣地，製作具有與KT461及HT443相同的改變作為CH2區域的改變之04H1389-Ks461（序列識別號：193）、04H1389-Km461（序列識別號：201）、04H1389-Hs443（序列識別號：194）、04H1389-Hm443（序列識別號：202）。並且，製作對此等抗體重鏈恆定區Ks462、Hs445、Ks461、

Hs443、Km462、Hm445、Km461、Hm443導入會改善血中動態之改變N434A/Y436T/Q438R/S440E，具有04H1389作為可變區之抗體重鏈04H1389-Ks473（序列識別號：195）、04H1389-Hs482（序列識別號：196）、04H1389-Ks481（序列識別號：197）、04H1389-Hs498（序列識別號：198）、04H1389-Km473（序列識別號：203）、04H1389-Hm482（序列識別號：204）、04H1389-Km481（序列識別號：205）、04H1389-Hm498（序列識別號：206）的基因。04L1615-k0MT（序列識別號：190）被使用作為輕鏈，製作目標的異型二聚體。並且，作為比較對象，製作具有04H1389-G1m（序列識別號：189）之同型二聚體04H1389-G1m/04L16150k0MT。使用Biacore T200實施所製作之抗體與人類FcγR的相互作用分析。電泳緩衝液係使用50 mM Na-Phosphate、150 mM NaCl、0.05% Tween20（pH 7.4），並在25°C實施測量。感測晶片係使用對Series S SA（GE Healthcare）固定CaptureSelect Human Fab-kappa Kinetics Biotin Conjugate（Thermo Fisher Scientific）而成之晶片。對於此晶片，捕捉目標的抗體，使以電泳緩衝液稀釋而成之各FcγR進行相互作用。晶片係使用10 mM Glycine-HCl（pH 1.5）與25 mM NaOH進行回收再利用，重複捕捉抗體並進行測量。各抗體對於FcγR之解離常數KD（mol/L）係使用Biacore T200 Evaluation Software 2.0算出，對於FcγRIa與FcγRIIIa之解離常數係使用1:1 Langmuir binding model算出，對於FcγRIIa之解離常數係使用穩定狀態親和模式算出。並且，對於FcγRIIb，將從藉由測量所得之傳感圖所求得之FcγRIIb的結合量以在晶片表面捕捉到之抗體的量進行修正，藉此算出每單位抗體量的FcγRIIb的結合量。對FcRn的結合測量，作為電泳緩衝液，能使用50 mM Na-Phosphate、150 mM NaCl、0.05% Tween20（pH 6.0），並藉由穩定狀態模式而算出解離常數KD（mol/L）（表31）。此外，表41中的對於FcγRIIIa之解離常數之中，以「＊」所示之值係利用穩定狀態親和模式所算出之值。

【0592】 Fc區改變體對於人類FcγR及FcRn之結合分析

[表41]

抗體名稱	對於hFcRn之K_D (M)	G1m與hFcRn對於KD之相對值	對於hFcγRs之K_D (M)					結合量	G1m與hFcγRs對於K_D之相對值				相對的結合量	
			hFcγ RIa	hFcγR IIa R	hFcγR IIa H	hFcγR IIIa F	hFcγR IIIa V	hFcγR IIb	hFcγR Ia	hFcγR IIa R	hFcγR IIa H	hFcγR IIIa V	hFcγR IIb
04H1389-G1m/04L1615-k0MT	1.3E-06	1.0	4.5E-11	1.5E-06	1.1E-06	N.T.	*9.1E-07	0.011	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
04H1389-Ks462/04L1615-k0MT//04H1389-Hs445/04L1615-k0MT	1.6E-06	0.8	4.7E-11	1.6E-07	6.7E-08	2.1E-09	1.1E-09	0.030	1.0	9.1	15.8	829.9	2.6
04H1389-Ks461/04L1615-k0MT//04H1389-Hs443/04L1615-k0MT	1.7E-06	0.8	3.0E-11	2.5E-07	1.6E-07	1.2E-09	5.6E-10	0.024	1.5	5.9	6.7	1627.2	2.1
04H1389-Ks473/04L1615-k0MT//04H1389-Hs482/04L1615-k0MT	4.5E-07	2.9	5.1E-11	1.6E-07	7.5E-08	2.3E-09	1.2E-09	0.026	0.9	9.0	14.1	760.2	2.3
04H1389-Ks481/04L1615-k0MT//04H1389-Hs498/04L1615-k0MT	4.6E-07	2.8	2.8E-11	2.6E-07	1.9E-07	1.3E-09	6.0E-10	0.023	1.6	5.6	5.6	1500.7	2.0
04H1389-Km462/04L1615-k0MT//04H1389-Hm445/04L1615-k0MT	1.7E-06	0.8	4.8E-11	1.6E-07	7.4E-08	2.2E-09	1.1E-09	0.029	0.9	9.5	14.4	810.6	2.6
04H1389-Km461/04L1615-k0MT//04H1389-Hm443/04L1615-k0MT	1.7E-06	0.7	2.5E-11	2.6E-07	1.9E-07	1.2E-09	5.6E-10	0.024	1.8	5.8	5.7	1620.3	2.1
04H1389-Km473/04L1615-k0MT//04H1389-Hm482/04L1615-k0MT	4.6E-07	2.8	6.2E-11	1.8E-07	8.7E-08	2.6E-09	1.3E-09	0.024	0.7	8.2	12.3	705.1	2.1
04H1389-Km481/04L1615-k0MT//04H1389-Hm498/04L1615-k0MT	4.7E-07	2.8	4.2E-11	2.9E-07	2.1E-07	1.4E-09	6.2E-10	0.021	1.1	5.1	5.0	1469.1	1.9

*：KD值係以穩定狀態模式(steady state model)決定。
NT：未試驗

【0593】 於此，相較於04H1389-G1m/04L1615-k0MT，所製作之異型二聚化抗體對FcγRIIa、FcγRIIIa的結合活性皆被增強。並且，相較於改變導入前的親代抗體，已導入改善抗體的血中動態之改變之04H1389-Ks473/04L1615-k0MT//04H1389-Hs482/04L1615-k0MT、04H1389-Ks481/04L1615-k0MT//04H1389-Hs498/04L1615-k0MT、04H1389-Km473/04L1615-k0MT//04H1389-Hm482/04L1615-k0MT、04H1389-Km481/04L1615-k0MT//04H1389-Hm498/04L1615-k0MT對人類FcRn的結合活性皆被增強，關於FcγR結合活性，係為與親代抗體同等的結合概貌。

【0594】 再者，製作具有04H1389（序列識別號：136）作為重鏈可變區，在重鏈CH2區域導入與HT441相同的改變，CH3區域使用Y349C/T366W作為異型二聚化改變之04H1389-Hm441（序列識別號：273）的基因。相對於此，製作已導入在酸性條件下會增強對於人類FcRn之結合之改變及會減低對於類風濕因子之結合之改變的組合亦即N434A/Y436T/Q438R/S440E而成之04H1389-Hm451（序列識別號：274）。將抗體重鏈Hm441及Hm451的胺基酸序列分別表示於序列識別號：277及278。使用04H1389-Km473、04H1389-Hm451或04H1389-Hm482作為抗體重鏈，並使用04L1305-k0MT作為抗體輕鏈，而製作異型二聚化抗體。將所製作之抗體與人類FcRn及人類FcγR的相互作用分析結果揭示於表42。

【0595】 Fc區改變體對於人類FcγR及FcRn之結合分析

[表42]

抗體名稱	對於hFcRn之K_D (M)	G1m與hFcRn對於KD之相對值	對於hFcγRs之K_D (M)					結合量	G1m與hFcγRs對於K_D之相對值					相對的結合量
			hFcγR Ia	hFcγR IIa R	hFcγR IIa H	hFcγR IIIa F	hFcγR IIIa V	hFcγR IIb	hFcγR Ia	hFcγR IIa R	hFcγR IIa H	hFcγR IIIa F	hFcγR IIIa V	hFcγR IIb
O4H1389-G1m/O4L1305-kOMT	1.0E-06	1.0	6.9E-11	1.6E-06	1.1E-06	6.9E-07	*8.8E-07	0.011	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
O4H1389-Km473/O4L1305-kOMT//O4H1389-Hm451/O4L1305-kOMT	3.3E-07	3.0	1.5E-10	1.6E-07	5.3E-08	1.7E-08	3.9E-09	0.015	0.5	9.7	20.0	41.3	224.7	1.3
O4H1389-Km473/O4L1305-kOMT//O4H1389-Hm482/O4L1305-kOMT	3.7E-07	2.7	6.1E-11	8.6E-08	3.5E-08	2.7E-09	9.5E-10	0.034	1.1	18.5	30.8	258.1	930.5	3.0

* KD值係以穩定狀態模式(steady state model)決定。

【0596】 相較於具有天然型人類IgG1的恆定區之04H1389-G1m/04L1305-k0MT，所製作之異型二聚化抗體04H1389-Km473/04L1305-k0MT//04H1389-Hm451/04L1305-k0MT、及04H1389-Km473/04L1305-k0MT//04H1389-Hm482/04L1305-k0MT皆顯示對於活性型FcγR亦即FcγRIIa與FcγRIIIa之結合被增強。並且，相較於04H1389-G1m/04L1305-k0MT，此等抗體顯示對於人類FcRn之結合能力皆被增強。

【0597】 接著，進行於此所見之已增強對於FcγR的結合之恆定區改變體與既存的FcγR結合增強改變體之比較。製作具有MDX10D1H（序列識別號：154）作為重鏈可變區且具有表39所記載之重鏈恆定區之抗體重鏈MDX10D1H-Kn125（序列識別號：217）、MDX10D1H-Hl076（序列識別號：218）、MDX10D1H-Kn462（序列識別號：219）、MDX10D1H-Hl445（序列識別號：220）、MDX10D1H-Kn461（序列識別號：221）、MDX10D1H-Hl443（序列識別號：222）、及具有天然型人類IgG1的CH2區域之MDX10D1H-G1m（序列識別號：210）的基因。作為已增強對FcγRIIa的結合之改變體，製作在CH2區域具有Mol. Cancer Ther., 2008, 7, 2517-2527所記載之改變G236A/S239D/I332E之抗體重鏈MDX10D1H-GASDIE（序列識別號：215）的基因。並且，作為已增強對FcγRIIIa的結合之改變體，製作在CH2區域具有J. Struct. Biol., 2016, 194, 78-89所記載之G236A/S239D/A330L/I332E之抗體重鏈MDX10D1H-GASDALIE（序列識別號：216）的基因。作為抗體輕鏈，能使用MDX10D1L-k0MT（序列識別號：211），並製作作為目標的抗體。對於此等人類FcγR之結合活性係利用使用前述的CaptureSelect Human Fab-kappa Kinetics Biotin Conjugate之方法進行測量（表43）。

【0598】 Fc區改變體對於人類FcγR之結合分析

[表43]

抗體名稱	對於hFcγRs之K_D (M)				結合量	G1m與hFcγRs對於K_D之相對值			相對的結合量
	hFcγR IIa R	hFcγR IIa H	hFcγR IIIa F	hFcγR IIIa V	hFcγR IIb	hFcγR IIa R	hFcγR IIa H	hFcγR IIIa V	hFcγR IIb
MDX10D1H-G1m/MDX10D1L-k0MT	1.5E-06	1.0E-06	N.T.	*9.5E-07	0.012	1.0	1.0	1.0	1.0
MDX10D1H-GASDIE/MDX10D1L-k0MT	6.1E-08	5.5E-08	2.3E-08	1.4E-08	0.072	24.2	18.9	68.2	5.8
MDX10D1H-GASDALIE/MDX10D1L-k0MT	7.9E-07	9.7E-07	1.2E-08	6.9E-09	0.044	1.9	1.1	138.1	3.6
MDX10D1H-Kn125/MDX10D1H-HI076/MDX10D1L-k0MT	9.6E-07	2.7E-07	1.9E-09	1.1E-09	0.009	1.5	3.8	898.8	0.7
MDX10D1H-Kn462/MDX10D1H-HI445/MDX10D1L-k0MT	1.0E-07	2.8E-08	2.7E-09	1.2E-09	0.037	14.9	37.3	807.1	3.0
MDX10D1H-Kn461/MDX10D1H-HI443/MDX10D1L-k0MT	1.7E-07	8.8E-08	1.4E-09	5.7E-10	0.031	9.0	11.8	1676.4	2.5

* KD值係以穩定狀態模式(steady state model)決定。
N.T.; 未試驗

【0599】 表中的「對於hFcγR之KD（M）」的值，表示對於所記載之各FcγR

之解離常數，「結合量」表示使FcγRIIb以1000 nM進行相互作用時的每單位抗體量的FcγRIIb的結合量。「對於G1m與hFcγRs的KD之相對值」表示將對於各FcγR之MDX10D1H-G1m/MDX10D1L-k0MT的KD值除以各改變體的KD值所得之值，「相對的結合量」表示將對於FcγRIIb之各改變體的結合量除以MDX10D1H-G1m/MDX10D1L-k0MT的結合量所得之值。

相較於既存的FcγR結合增強抗體亦即MDX10D1H-GASDIE/MDX10D1L-k0MT、MDX10D1H-GASDALIE/MDX10D1L-k0MT，所製作之異型二聚體、MDX10D1H-Kn125/MDX10D1H-Hl076/MDX10D1L-k0MT、MDX10D1H-Kn462/MDX10D1H-Hl445/MDX10D1L-k0MT、MDX10D1H-Kn461/MDX10D1H-Hl443/MDX10D1L-k0MT對FcγRIIIa的結合皆被增強。並且，相較於既存的FcγRIIa增強抗體亦即MDX10D1H-GASDIE/MDX10D1L-k0MT，顯示MDX10D1H-Kn462/MDX10D1H-Hl445/MDX10D1L-k0MT對FcγRIIaH的結合被增強約2倍。

【0600】 （6－2）具有經改變之恆定區之各種抗體的體外ADCC活性的評價

體外 ADCC活性測量能使用hFcγRIIIaV ADCC Reporter Bioassay, Core Kit（Promega）。在96孔盤的各孔中，將藉由培養基而將濃度製備成2×10^6/mL之hCTLA4-CHO細胞作為目標細胞各添加25 μL，培養基係使用分析緩衝液（Assay Buffer）（90% RPMI1640，10% FBS）。接著，將以最終濃度成0、0.001、0.01、0.1、1 μg/mL之方式以分析緩衝液稀釋而成之各抗體溶液分別添加25 μL，最後，作為效應細胞溶液，添加25 μL的藉由培養基而製備成6×10^6/mL之hFcγRIIIaV表現Jurkat細胞（套組所附），以合計成為75 μL之方式進行混合後，在5% CO_2培

養箱內以37℃靜置一晚。之後，將盤在室溫靜置15分鐘，在各孔中各添加75 μL的Bio-Glo試劑。Bio-Glo試劑係使用Bio-glo螢光素酶分析系統（Bio-glo Luciferase Assay System）（緩衝液及基質）。之後，以盤式儀（plate reader）測量各孔的發光。將各孔的發光值除以抗體未添加孔的發光值，將所得之值設為倍性變化（Fold induction），並作為評價各抗體的ADCC之指標。將所得之結果揭示於圖27。圖中，將倍性變化標記為相對發光量（RLU）。

【0601】 由此結果顯示，相較於野生型的人類IgG1恆定區，具有經改變之Fc之抗體對於hCTLA4-CHO細胞之ADCC活性具有強力的ADCC活性。

【0602】 （6－3）具有經改變之恆定區之各種抗體的體外 ADCP活性的評價

體外 ADCP活性測量係使用hFcγRIIaH ADCP Reporter Bioassay, Core Kit（Promega）。在96孔盤的各孔中，將藉由培養基而將濃度製備成1×10^6/mL之hCTLA4-CHO細胞作為目標細胞各添加25 μL，培養基係使用分析緩衝液（4% 低IgG血清於RPMI1640）。接著，將以最終濃度成為0、0.001、0.01、0.1、1 μg/mL之方式以分析緩衝液稀釋而成之各抗體溶液分別添加25 μL，最後，作為效應細胞溶液，添加25 μL的套組所附的hFcγRIIaH表現Jurkat細胞，以合計成為75 μL之方式進行混合後，在5% CO_2培養箱內以37℃靜置一晚。hFcγRIIaH表現Jurkat細胞的細胞液密度為8.25×10^5/mL。之後，將盤在室溫靜置15分鐘，在各孔中各添加75 μl的Bio-Glo試劑。Bio-Glo試劑係使用Bio-glo螢光素酶分析系統（緩衝液及基質）。之後，以盤式儀測量各孔的發光。將各孔的發光值除以抗體未添加孔的發光值，將所得之值設為倍性變化，並作為評價各抗體的ADCP之指標。將所得之結果揭示於圖38。圖中，將倍性變化標記為相對發光量（RLU）。

【0603】 由此結果顯示，相較於野生型的人類IgG1恆定區，具有經改變之Fc之抗體對於hCTLA4-CHO細胞之ADCP活性具有強力的ADCP活性。

【0604】 （6－4）具有經改變之Fc之抗CTLA4開關抗體的體外 ADCC活性的評價

製作具有經改變之Fc之抗CTLA4開關抗體（04H1654-Kn462/04L1610-lam1//04H1656-Hl445/04L1610-lam1 簡稱：SW1610-ART6、04H1654-Kn462/04L1612-lam1//04H1656-Hl445/04L1612-lam1 簡稱：SW1612-ART6、及04H1389-Kn462/04L1305-k0MT//04H1389-Hl445/04L1305-k0MT 簡稱：SW1389-ART6）。

SW1610-ART6抗體，其中一個重鏈可變區04H1654（序列識別號：35）係使用人類重鏈恆定區Kn462（序列識別號：43）作為恆定區，另一個重鏈可變區04H1656（序列識別號：37）係連結人類重鏈恆定區Hl445（序列識別號：44），再者，輕鏈可變區04L1610（序列識別號：39）係使用野生型人類輕鏈恆定區lam1（序列識別號：53），並利用本發明所屬技術領域中具有通常知識者習知的方法進行表現、精製。

SW1612-ART6抗體，其中一個重鏈可變區04H1654（序列識別號：35）係使用人類重鏈恆定區Kn462（序列識別號：43）作為恆定區，另一個重鏈可變區04H1656（序列識別號：37）係連結人類重鏈恆定區Hl445（序列識別號：44），再者，輕鏈可變區04L1612（序列識別號：40）係使用野生型人類輕鏈恆定區lam1（序列識別號：53），並利用本發明所屬技術領域中具有通常知識者習知的方法進行表現、精製。

SW1389-ART6抗體，兩個重鏈可變區04H1389（序列識別號：29）分別連結人類重鏈恆定區Kn462（序列識別號：43）及人類重鏈恆定區Hl445（序列識別號：44）作為恆定區，再者，輕鏈可變區04L1305（序列識別號：30）係使用野生型人類輕鏈恆定區k0MT（序列識別號：33），並利用本發明所屬技術領域

中具有通常知識者習知的方法進行表現、精製。

【0605】 體外 ADCC活性測量係使用hFcγRIIIaV ADCC Reporter Bioassay, Core Kit（Promega）。在96孔盤的各孔中，將藉由培養基而將濃度製備成2×10^6/mL之hCTLA4-CHO細胞作為目標細胞並各添加12.5 μL，培養基係使用分析緩衝液（4% 低IgG血清於RPMI1640）。接著，依序添加以最終濃度成為0、100 μM之方式以分析緩衝液稀釋而成之ATP溶液、以最終濃度成為0、0.001、0.01、0.1、1、10 μg/mL之方式以分析緩衝液稀釋而成之SW1389-ART6、SW1610-ART6及SW1612-ART6的抗體溶液，最後，作為效應細胞溶液，添加25 μL的藉由培養基而製備成3×10^6/mL之hFcγRIIIaV表現Jurkat細胞（套組所附），以合計成為75 μL之進行混合後，在5% CO2培養箱內以37°C靜置6小時。之後，將盤在室溫靜置15分鐘，在各孔中各添加75 μL的Bio-Glo試劑。Bio-Glo試劑係使用Bio-glo螢光素酶分析系統（緩衝液及基質）。之後，以盤式儀測量各孔的發光。將各孔的發光值除以抗體未添加孔的發光值，將所得之值設為倍性變化，並作為評價各抗體的ADCC之指標。將所得之結果揭示於圖39（SW1389-ART6）、圖40（SW1610-ART6）、及圖41（SW1612-ART6）。圖中，將倍性變化標記為相對發光量（RLU）。

【0606】 由此結果確認到，具有經改變之Fc之抗CTLA4開關抗體對於hCTLA4-CHO細胞之ADCC活性在ATP存在下/不存在下不同，存在ATP依賴性的對於hCTLA4-CHO細胞之細胞毒性。

【0607】 （6－5）抗CTLA4開關抗體的體外 中和活性的評價

作為經改變之抗CTLA4開關抗體，製作具有SW1389、SW1610、SW1612、SW1615的可變區之人類抗體。

SW1389抗體係使用04H1389（序列識別號：29）作為重鏈可變區，使用04L1305（序列識別號：30）作為輕鏈可變區，在與人類恆定區連結後，利用本

發明所屬技術領域中具有通常知識者習知的方法進行表現、精製。

SW1610抗體係使用04H1654（序列識別號：35）及04H1656（序列識別號：37）作為重鏈可變區，使用04L1610（序列識別號：39）作為輕鏈可變區，在與人類恆定區連結後，利用本發明所屬技術領域中具有通常知識者習知的方法進行表現、精製。

SW1612抗體係使用04H1654（序列識別號：35）及04H1656（序列識別號：37）作為重鏈可變區，使用04L1612（序列識別號：40）作為輕鏈可變區，在與人類恆定區連結後，利用本發明所屬技術領域中具有通常知識者習知的方法進行表現、精製。

SW1615抗體係使用04H1389（序列識別號：29）作為重鏈可變區，使用04L1615（序列識別號：34）作為輕鏈可變區，在與人類恆定區連結後，利用本發明所屬技術領域中具有通常知識者習知的方法進行表現、精製。

體外 中和活性測量係使用CTLA-4 Blockade Bioassay（Promega）。在96孔盤的各孔中，將藉由培養基而將濃度調整成1×10^6/mL之Kit所附的aAPC-Raji細胞作為目標細胞並各添加25μL，培養基係使用分析緩衝液（10% FBS於RPMI1640）。接著，依序添加以最終濃度成為0、100 μM之方式以分析緩衝液稀釋而成之ATP溶液、以最終濃度成為0, 0.001、0.01、0.1、1、10 μg/mL之方式以分析緩衝液稀釋而成之具有SW1389、SW1610、SW1612及SW1615的可變區之抗體溶液，最後，作為效應細胞溶液，添加25 μL的將藉由培養基而製備成2×10^6/mL之IL2-luc2-CTLA4-Jurkat細胞（套組所附），以合計成為75 μL之方式進行混合後，在5% CO_2培養箱內37°C靜置6小時。之後，將盤在室溫靜置15分鐘，在各孔中各添加75 μL的Bio-Glo試劑。Bio-Glo試劑係使用Bio-glo螢光素酶分析系統（緩衝液及基質）。之後，以盤式儀測量各孔的發光。將各孔的發光值除以抗體未添加孔的發光值，將所得之值設為倍性變化，並評價各抗體的中和活

性之指標。將所得之結果揭示於圖42（SW1389）、圖43（SW1610）、圖44（SW1612）及圖45（SW1615）。在圖中，將倍性變化標記為相對發光量（RLU）。

【0608】 由此結果確認到，抗CTLA4開關抗體對於hCTLA4表現細胞之中和活性在ATP存在下/不存在下不同，存在ATP依賴性的中和活性。

【0609】 （6－6）抗CTLA4開關抗體對於CTLA4陽性調節性T細胞之體外細胞毒性評價

製作具有經改變之Fc之抗CTLA4開關抗體（04H1654-KT473/04L1610-lam1//04H1656-HT451/04L1610-lam1 簡稱：SW1610-ART5+ACT1、04H1654-KT473/04L1610-lam1//04H1656-HT482/04L1610-lam1 簡稱：SW1610-ART6+ACT1、04H1389-Km473/04L1305-k0MT//04H1389-Hm451/04L1305-k0MT 簡稱：SW1389-ART5+ACT1）、04H1389-Km473/04L1305-k0MT//04H1389-Hm482/04L1305-k0MT 簡稱：SW1389-ART6+ACT1）。

SW1610-ART5+ACT1抗體係使用04H1654-KT473（序列識別號：184）作為其中一個重鏈，使用04H1656－HT451（序列識別號：272）作為另一個重鏈，再者，使用04L1610-lam1（序列識別號：161）作為輕鏈，並利用本發明所屬技術領域中具有通常知識者習知的方法進行表現、精製。

SW1610-ART6+ACT1抗體係使用04H1654-KT473（序列識別號：184）作為其中一個重鏈，使用04H1656－HT482（序列識別號：185）作為另一個重鏈，再者，使用04L1610-lam1（序列識別號：161）作為輕鏈，並利用本發明所屬技術領域中具有通常知識者習知的方法進行表現、精製。

SW1389-ART5+ACT1抗體係使用04H1389-Km473（序列識別號：203）作

為其中一個重鏈，使用04H1389－Hm451（序列識別號：274）作為另一個重鏈，再者，使用04L1305-k0MT（序列識別號：275）作為輕鏈，並利用本發明所屬技術領域中具有通常知識者習知的方法進行表現、精製。

SW1389-ART6+ACT1抗體係使用04H1389-Km473（序列識別號：203）作為其中一個重鏈，使用04H1389－Hm482（序列識別號：204）作為另一個重鏈，再者，使用04L1305-k0MT（序列識別號：275）作為輕鏈，並利用本發明所屬技術領域中具有通常知識者習知的方法進行表現、精製。

【0610】 評價具有所製作之改變Fc之抗CTLA4開關抗體對於CTLA4陽性調節性T細胞（$CD3^+$ $CD4^+$ $CD25^+$ $CD45RA^-$ $CTLA4^+$）之體外細胞毒性。首先，將人類PBMC（CTL Cryopreserved Human PBMC，CTL）進行冷凍溶解，在50 U/ml介白素2（IL-2）/ RPMI/ 10 % FBS中，以細胞密度成為2×10^6細胞/ mL之進行懸浮，在5 % CO_2培養箱內以37 °C培養4日。4日後，回收細胞，以RPMI/ 10 % FBS清洗2次後，在96孔U底盤的各孔中各播種100 μL（8×10^5 cells/孔或5×10^5 cells/孔），將以RPMI/ 10 % FBS調整成8 mg/ml之KLH-G1m溶液以各25 μL添加至各孔，接著將以RPMI/ 10 % FBS所製備之各濃度（0、2.4、8、24、80 μg/mL或者0、0.8、8、80、800 μg/mL）之抗體溶液以各25 μL添加至96孔U底盤的各孔中。再者，將以RPMI/ 10 % FBS調整成0或400 μM之ATP溶液各添加50 μL，將其仔細懸浮後，在CO_2培養箱內以37 °C靜置6小時（放置2小時，合計2次，添加調整成0或4000 μM之ATP溶液各5 μL）。6小時後，回收PBMC，以auto MACS Rinsing Solution（Milteny）清洗2次後，使其與以下的抗體進行反應，藉由FACS分析，分析存在的免疫細胞的部分（fraction）。判斷生死用試劑（Biolegend，Zombie Aqua）、抗CD3抗體（BD，殖株：UCHT1）、抗CD4抗體（BD，殖株：RPA-T4）、抗CD8抗體（BD，殖株：SK1）、抗CD45RA抗體（Biolegend，殖株：HI100）、抗CD25抗體（BD，殖株：2A3）、抗CD16抗體（Biolegend，殖株：3G8）、抗

CD56抗體（Biolegend，殖株：HCD56、抗CTLA4抗體（Biolegend，殖株：BNI3）。FACS分析係利用BD LSR Fortessa X-20（BD）而進行。算出在各自的抗體濃度中的活細胞中的CTLA4陽性調節性T細胞的比例，將抗體濃度0時的值設為100%，將如此所得之相對值定義為CTLA4陽性調節性T細胞的生存率（%），並作為評價各抗體的細胞毒性之際的指標。將所得之結果揭示於圖46（SW1389-ART5+ACT1）、圖47（SW1389-ART6+ACT1）、圖48（SW1610-ART5+ACT1）及圖49（SW1610-ART6+ACT1）。

由此結果確認到，具有經改變之Fc之抗CTLA4開關抗體對於CTLA4陽性調節性T細胞之細胞毒性係在ATP存在下/不存在下不同，存在ATP依賴性的對於CTLA4陽性調節性T細胞之細胞毒性。

【0611】 [參考實施例7]已增強對FcγR的結合能力之Fc區改變體的製作

至今為止已報導增強細胞毒性效應功能亦即ADCC及ADCP之Fc改變體，但將CH2區域對稱地進行步驟之改變體、藉由糖鏈改變所製作之低海藻糖抗體等對FcγR的結合皆仍有增強的餘地。並且，相較於被對稱地進行步驟之Fc區改變體，WO2013002362、WO2014104165所記載之CH2區域被非對稱地進行步驟之改變體對FcγR的結合能力被大幅增強，但仍有進一步改善的餘地。具體而言，WO2013002362、WO2014104165所記載之Fc區改變體Kn125/Hl076（本說明書中的簡稱：ART1）的對FcγRIIIa的結合能力雖被強力增強，但對FcγRIIa的結合能力相較於IgG1僅被增強數倍，被認為為了表現強的ADCP活性需要進一步增強。並且，Kn120/Hl068（本說明書中的簡稱：ART2）對FcγRIIa、FcγRIIIa兩方的結合被增強，ADCC、ADCP皆被期待強的活性，但對抑制型的FcγRIIb的結合能力亦被增強，而有用於發揮優異的效應功能之指標亦即A／I比為小之問題。換言之，在既存的方法中，並未達成最理想的概貌亦即「更強地與活性型FcγRIIa及FcγRIIIa結合且抑制對抑制型FcγRIIb的結合之抗體改變技術」。於是，在本發明

中，探討進一步的組合改變，並探討克服此等問題之優異的概貌的Fc區改變體的製作。

【0612】 成為比較對象之既存的Fc區改變體係以下述之方式製作。首先，製作抗體重鏈基因H240-G1d（序列識別號：279），其具有WO2014104165所記載之針對人類Epiregulin之重鏈可變區與人類IgG1的重鏈恆定區序列。G1d係從天然型人類IgG1的重鏈恆定區序列去除C端的Lys與Gly而成之序列。對於H240-G1d的CH3區域，導入用於促進異型二聚化的改變亦即Knobs-into-holes改變（Nat. Biotechnol., 1998, 16, 677），並對於CH2區域，非對稱地導入對FcγR的結合增強改變，藉此製作成為比較對象之Fc區改變體ART1及ART2。WO2013002362、WO2014104165所記載之已增強對FcγRIIIa的結合之Fc區改變體亦即ART1係以下述之方式製作。對於H240-G1d的CH2區域，導入對FcγR的結合增強改變亦即L234Y/L235Q/G236W/S239M/H268D/D270E/S298A，對CH3區域導入Y349C/T366W，藉此製作H240-Kn125（序列識別號：280）。並且，對於H240-G1d的CH2區域導入D270E/K326D/A330M/K334E，對於CH3區域導入D356C/T366S/L368A/Y407V，藉此製作H240-Hl076（序列識別號：281）。將H240-Kn125與H240-Hl076、及具有抗人類Epiregulin抗體的輕鏈亦即L73-k0（序列識別號：282）的基因之質體進行混合，並藉由脂質轉染法而導入至源自人類胎兒腎細胞的Expi 293株（Invitrogen）。從已培養4日的上清液，使用rProtein A Sepharose™ Fast Flow（Amersham Biosciences），並以本發明所屬技術領域中具有通常知識者習知的方法進行精製，藉此獲得針對人類Epiregulin之Fc改變抗體（H240-Kn125/L73-k0//H240-Hl076/L73-k0，抗體簡稱EGL-ART1）。使用分光光度計，測量經精製之抗體溶液在280 nm的吸光度。從所得之測量值，使用藉由PACE法所算出之吸光係數，算出經精製之抗體的濃度（Protein Science（1995）4, 2411-2423）

【0613】 同樣地，製作已增強對於WO2013002362、WO2014104165所記載之FcγRIIa及FcγRIIIa雙方之結合之Fc區改變體亦即EGL-ART2（H240-Kn120/L73-k0//H240-Hl068/L73-k0）。並且，將對FcγR的結合增強改變亦即G236A、S239D、A330L、I332E以不同的組合對稱地導入CH2區域，藉此製作既存的FcγR結合增強抗體EGL-SDALIE（H240-Kn032/L73-k0//H240-Hl032/L73-k0）、EGL-GASDIE（H240-Kn037/L73-k0//H240-Hl036/L73-k0）、EGL-GASDALIE（H240-GASDALIE/L73-k0）。除此等之外，製作有報導指出會增強對於FcγRIIIa之結合（Glycobiol. Vol17 no1 pp. 104-118（2006）等）之去岩藻醣化抗體EGL-afucosyl，作為比較對象。在相同染色體上的兩方的岩藻醣轉運子基因的表現被人為抑制之細胞中，岩藻醣轉運子的功能受到抑制。藉由使用此細胞，能獲得岩藻醣缺失的抗體（WO2006/067913等）。並且，即使以強制表現beta 1, 4-N-acetylglucosaminyltransferaze III與Golgi alpha-mannosidae II之細胞產生抗體，亦能獲得岩藻醣缺失的抗體（Biotechnol, Bioeng.（2006）93（5）, 851-861）。藉由此等本發明所屬技術領域中具有通常知識者習知的方法而製作EGL-afucosyl（H240-G1d/L73-k_glycomab）。

【0614】 為了製作比此等既存的Fc區改變體更優異的改變體，而製作表44所記載之新的Fc區改變體ART3、ART4、ART5、ART6、ART8、ART10、ART11、ART12。此等改變體係在其中一者的重鏈共同導入L234F、L235Q、G236W、S239M、H268D、D270E、S298A，在另一者的重鏈共同導入D270E、S298A、K326D、K334E，並對於成為此核心（core）之非對稱改變組進一步組合並導入使對FcγR的結合變化之改變，藉此而製作。具體而言，探討對於已導入L234F/L235Q/G236W/S239M/H268D/D270E/S298A的鏈進一步導入K326D、A330M、I332E。並且，探討對於已導入D270E/S298A/K326D/K334E的鏈進一步

導入G236A、I332E、I332D、A330M。並且，除了此等FcγR結合增強改變以外，再在ART4、ART5、ART6、ART8、ART10、ART11、ART12的兩鏈中導入WO2013118858所記載之使抗體的穩定性提升之改變亦即T250V、T307P。

【0615】 於此，能使用之各重鏈恆定區的名稱以及與序列識別號的對應係如同以下：G1d（序列識別號：307）、Kn125（序列識別號：308）、Hl076（序列識別號：309）、k0（序列識別號：310）、Kn120（序列識別號：311）、Hl068（序列識別號：312）、Kn443（序列識別號：313）、Hl408（序列識別號：314）、Kn456（序列識別號：315）、Hl446（序列識別號：316）、Kn462（序列識別號：317）、Hl441（序列識別號：318）、Kn462（序列識別號：319）、Hl445（序列識別號：320）、Kn461（序列識別號：321）、Hl443（序列識別號：322）、Kn494（序列識別號：323）、Hl514（序列識別號：324）、Kn496（序列識別號：325）、Hl516（序列識別號：326）、Kn498（序列識別號：327）、Hl518（序列識別號：328）、GASDALIE（序列識別號：329）、Kn032（序列識別號：330）、Hl032（序列識別號：331）、Kn037（序列識別號：332）、Hl036（序列識別號：333）、G4d（序列識別號：334）

【0616】 所製作之Fc區改變體與所導入之改變

[表44]

抗體簡稱	重鏈名稱	序列識別號	已導入G1d的CH2區之改變	已導入G1d的CH3區之改變
EGL-G1d	H240-G1d	279		
EGL-ART1	H240-Kn125	280	L234Y/L235Q/G236W/S239M/H268D/D270E/S298A	Y349C/T366W
	H240-Hl076	281	D270E/K326D/A330M/K334E	D356C/T366S/L368A/Y407V
EGL-ART2	H240-Kn120	283	L234Y/L235Y/G236W/S239M/H268D/S298A/A327D	Y349C/T366W
	H240-Hl068	284	D270E/K326D/A330K/K334E	D356C/T366S/L368A/Y407V
EGL-ART3	H240-Kn443	285	L234F/L235Q/G236W/S239M/H268D/D270E/S298A/K326D	Y349C/T366W
	H240-Hl408	286	G236A/D270E/S298A/K326D/K334E	D356C/T366S/L368A/Y407V
EGL-ART4	H240-Kn456	287	L234F/L235Q/G236W/S239M/T250V/H268D/D270E/S298A/T307P/A330M/I332E	Y349C/T366W
	H240-Hl446	288	G236A/T250V/D270E/S298A/T307P/K326D/A330M/I332E/K334E	D356C/T366S/L368A/Y407V
EGL-ART5	H240-Kn462	289	L234F/L235Q/G236W/S239M/T250V/H268D/D270E/S298A/T307P/K326D	Y349C/T366W
	H240-Hl441	290	G236A/T250V/D270E/S298A/T307P/K326D/K334E	D356C/T366S/L368A/Y407V
EGL-ART6	H240-Kn462	291	L234F/L235Q/G236W/S239M/T250V/H268D/D270E/S298A/T307P/K326D	Y349C/T366W
	H240-Hl445	292	G236A/T250V/D270E/S298A/T307P/K326D/A330K/I332D/K334E	D356C/T366S/L368A/Y407V
EGL-ART8	H240-Kn461	293	L234F/L235Q/G236W/S239M/T250V/H268D/D270E/S298A/T307P/K326D/I332E	Y349C/T366W
	H240-Hl443	294	G236A/T250V/D270E/S298A/T307P/K326D/I332E/K334E	D356C/T366S/L368A/Y407V
EGL-ART10	H240-Kn494	295	L234F/L235Q/G236W/S239M/T250V/H268D/D270E/S298A/T307P/I332E	Y349C/T366W
	H240-Hl514	296	T250V/D270E/S298A/T307P/K326D/I332E/K334E	D356C/T366S/L368A/Y407V
EGL-ART11	H240-Kn496	297	L234F/L235Q/G236W/S239M/T250V/H268D/D270E/S298A/T307P	Y349C/T366W
	H240-Hl516	298	T250V/D270E/S298A/T307P/K326D/K334E	D356C/T366S/L368A/Y407V
EGL-ART12	H240-Kn498	299	L234F/L235Q/G236W/S239M/T250V/H268D/D270E/S298A/T307P/A330M	Y349C/T366W
	H240-Hl518	300	T250V/D270E/S298A/T307P/K326D/A330M/K334E	D356C/T366S/L368A/Y407V

EGL-GASDALIE	H240-GASDALIE	301	G236A/S239D/A330L/I332E	
EGL-SDALIE	H240-Kn032	302	S239D/A330L/I332E	Y349C/T366W
	H240-HI032	303	S239D/A330L/I332E	D356C/T366S/L368A/Y407V
EGL-GASDIE	H240-Kn037	304	G236A/S239D/I332E	Y349C/T366W
	H240-HI036	305	G236A/S239D/I332E	D356C/T366S/L368A/Y407V
EGL-afucosyl	H240-G1d	1		

【0617】 [參考實施例8]Fc區改變體對FcγR的結合評價

FcγR的細胞外區域係由WO2014104165所記載之方法所製備。所製作之抗體與人類FcγR的相互作用分析係使用Biacore 8K+並利用以下的方法實施。電泳緩衝液能使用50 mM Na-Phosphate、150 mM NaCl、0.05% Tween20（pH 7.4），並在25℃實施測量。感測晶片能使用對Series S SA（GE Healthcare）固定有CaptureSelect Human Fab-kappa Kinetics Biotin Conjugate（Thermo Fisher Scientific）而成之晶片。對於此晶片捕捉目標的抗體，使已以電泳緩衝液進行稀釋之各FcγR進行相互作用。晶片係使用10 mM Glycine-HCl（pH 1.5）進行回收再利用，重複捕捉抗體並進行測量。各抗體對於FcγR之解離常數KD（mol/L）係使用Biacore Insight Evaluation Software計算，對於FcγRIIb之解離常數係使用穩定狀態親和模式計算，對於其他FcγR之解離常數係使用1:1 Langmuir binding model計算（表45）。

【0618】 所製作之改變體與人類FcγR的結合測量

[表45]

恆定區簡稱	抗體名	對於hFcγRs之 K_D (M)							G1d與hFcgRs對於 K_D 之相對值							A/1比(將對於FcγRIIb之 K_D 除以對各FcγR的 K_D 之值)				
		hFcγR Ia	hFcγR IIa H	hFcγR IIa R	hFcγR IIb	hFcγR IIIa F	hFcγR IIIa V	hFcγR Ia	hFcγR IIa H	hFcγR IIa R	hFcγR IIb	hFcγR IIIa F	hFcγR IIIa V	hFcγR IIa H	hFcγR IIa R	hFcγR IIIa F	hFcγR IIIa V
G1d	H240-G1d/L73-k0	9.01E-11	1.12E-06	1.66E-06	1.01E-05	2.96E-06	3.58E-07	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	8.9	6.1	3.4	28.1
ART1	H240-Kn125/L73-k0//H240-HI076/L73-k0	3.02E-11	2.64E-07	1.01E-06	1.25E-05	2.53E-09	1.11E-09	3.0	4.3	1.6	0.8	1170.2	322.8	47.4	12.4	4947.2	11261.3
ART2	H240-Kn120/L73-k0//H240-HI068/L73-k0	2.64E-11	7.64E-08	3.38E-08	4.40E-07	6.43E-09	1.67E-09	3.4	14.7	49.0	22.8	459.6	214.6	5.8	13.0	68.4	263.7
ART3	H240-Kn443/L73-k0//H240-HI408/L73-k0	1.72E-10	3.50E-08	1.21E-07	6.33E-06	1.60E-08	3.16E-09	0.5	32.1	13.7	1.6	185.2	113.5	180.7	52.4	396.1	2003.7
ART4	H240-Kn456/L73-k0//H240-HI446/L73-k0	3.05E-11	1.79E-07	5.18E-07	1.17E-05	1.17E-09	7.75E-10	2.9	6.3	3.2	0.9	2519.9	462.2	65.2	22.5	9943.2	15047.3
ART5	H240-Kn462/L73-k0//H240-HI441/L73-k0	1.69E-10	3.32E-08	1.60E-07	7.96E-06	2.00E-08	3.86E-09	0.5	33.9	10.4	1.3	148.1	92.9	240.1	49.9	398.8	2064.8
ART6	H240-Kn462/L73-k0//H240-HI445/L73-k0	7.37E-11	9.52E-09	6.89E-08	2.92E-06	3.00E-09	1.11E-09	1.2	118.0	24.1	3.4	986.7	321.9	307.0	42.4	975.5	2625.7
ART8	H240-Kn461/L73-k0//H240-HI443/L73-k0	2.80E-11	7.49E-08	1.26E-07	3.53E-06	1.50E-09	5.16E-10	3.2	15.0	13.2	2.8	1966.7	694.9	47.2	28.1	2350.3	6852.0
ART10	H240-Kn494/L73-k0//H240-HI514/L73-k0	2.67E-11	4.20E-07	1.10E-06	7.25E-06	2.29E-09	6.34E-10	3.4	2.7	1.5	1.4	1289.2	565.5	17.3	6.6	3159.9	11436.1

ART11	H240-Kn496/L73-k0//H240-Hl516/L73-k0	3.81E-11	2.31E-07	1.27E-06	1.46E-05	2.10E-08	3.67E-09	2.4	4.9	1.3	0.7	140.6	97.5	63.3	11.5	694.1	3974.6
ART12	H240-Kn498/L73-k0//H240-Hl518/L73-k0	2.61E-11	3.66E-07	1.72E-06	2.21E-05	5.12E-09	2.27E-09	3.4	3.1	1.0	0.5	577.5	157.9	60.3	12.8	4309.9	9721.0
GASDALIE	H240-GASDALIE/L73-k0	4.23E-12	1.62E-07	1.61E-07	2.67E-06	2.98E-08	1.52E-08	21.3	6.9	10.3	3.8	99.1	23.6	16.5	16.5	89.3	175.7
SDALIE	H240-Kn032/L73-k0//H240-Hl032/L73-k0	1.66E-12	1.18E-06	9.35E-07	2.59E-06	2.62E-08	9.73E-09	54.3	1.0	1.8	3.9	112.7	36.8	2.2	2.8	98.7	266.1
GASDIE	H240-Kn037/L73-k0//H240-Hl036/L73-k0	1.45E-11	6.86E-08	6.70E-08	1.25E-06	6.61E-08	2.38E-08	6.2	16.4	24.7	8.0	44.7	15.1	18.2	18.6	18.9	52.6
Afucosyl	H240-G1d/L73-k_glycomab	6.51E-11	9.99E-07	9.46E-07	5.65E-06	1.23E-07	1.90E-08	1.4	1.1	1.8	1.8	24.0	18.9	5.7	6.0	46.0	298.1

【0619】 表中的所謂「G1d與hFcγRs對於KD之相對值」，係指將G1d對於各FcγR之KD值除以各抗體對於各FcγR之KD值所得之值，係表示各抗體相對於G1d增強了多少之值。並且，所謂「A／I比」，係指將各抗體對於FcγRIIb之KD除以對各FcγR之KD所得之值，係表示相對於對抑制型FcγR的結合，對活性型FcγR的結合被選擇性地增強了多少之值。

【0620】 本發明中所製作之ART3、ART4、ART5、ART6、ART8、ART10、ART11、ART12對於FcγRIIIaF、FcγRIIIaV皆比G1d更增強。此等改變體，即使相較於已對稱地導入改變之既存的FcγR增強抗體亦即GASDALIE、SDALIE、GASDIE及Afucosyl抗體，對於FcγRIIIaF、FcγRIIIaV雙方的FcγR皆亦更增強。並且，相較於WO2014104165所記載之ART2（459.6倍），ART4（2519.9倍）、ART6（986.7倍）、ART8（1966.7倍）、ART10（1289.2倍）、ART12（577.5倍）對FcγRIIIaF的結合更增強。再者，即使相較於比起ART2對FcγRIIIaF的結合更強之ART1（1170.2倍），ART4、ART8、ART10對FcγRIIIaF的結合亦增強。同樣地，關於FcγRIIIaV，ART4（462.2倍）、ART6（321.9倍）、ART8（694.9倍）、ART10（565.5倍）相較於ART2（214.6倍），結合更增強，ART4、ART8、ART10即使相較於ART1（322.8倍），結合亦進一步增強。ART6對FcγRIIIaV的增強係與ART1同程度。

【0621】 相較於G1d，ART3（32.1倍）、ART4（6.3倍）、ART5（33.9倍）、ART6（118.0倍）、ART8（15.0倍）、ART10（2.7倍）、ART11（4.9倍）、ART12（3.1倍）對於FcγRIIaH皆增強，尤其，即使相較於WO2014104165所記載之將CH2區域進行非對稱地改變之FcγRIIa增強抗體亦即ART2（14.7倍），ART3、ART5、ART6、ART8亦進一步增強。再者，即使相較於既存的對稱地導入改變之FcγRIIa增強抗體亦即GASDIE（16.4倍），ART3、ART5、ART6亦更為增強，被期待表現出比任一既存的改變體更強的ADCP活性。針對對FcγRIIaR的結合，

相較於G1d，ART3（13.7倍）、ART4（3.2倍）、ART5（10.4倍）、ART6（24.1倍）、ART8（13.2倍）、ART10（1.5倍）、ART11（1.3倍）皆增強，但相較於此等改變體，既存的改變體亦即GASDIE（24.7倍）與ART2（49.0倍）更大幅地增強。然而，在此應著眼的是對於活性型FcγR之選擇性。為抑制型受體之FcγRIIb因誘發與活性型FcγR為對照的抑制免疫反應之細胞內訊號，故被預料會抑制來自活性型FcγR的訊號。實際上，已報導在剔除FcγRIIb之小鼠中，抗體的抗腫瘤效果會亢進（Nature Medicine 2000, 6, 443-436）。並且，在小鼠IgG子類的抗腫瘤效果的差異以及對於活性型FcγR與抑制型FcγR的結合的比例（A／I比）之間觀察到相關性（Science 2005, 310, 1510-1512）。因此，為了發揮更強的效應功能，認為需要已減低對FcγRIIb的結合且增強對活性型FcγR的結合之抗體。然而，FcγRIIaR因與FcγRIIb的序列同源性高故難以賦予選擇性，實際上，至今所報導之改變體難以稱為具有優異的選擇性。在本發明中，新製作的改變體ART10（A／I比6.6）、ART11（A／I比11.5）、ART12（A／I比12.8）、ART4（A／I比22.5）、ART8（A／I比28.1）、ART6（A／I比42.4）、ART5（A／I比49.9）、ART3（A／I比52.4），關於FcγRIIaR的A／I比，皆比G1d（A／I比6.1）更優異，其中，ART4、ART8、ART6、ART5、ART3顯示比ART2（A／I比13.0）及GASDIE（A／I比18.6）更優異。同樣地，關於FcγRIIaH的A／I比，ART10（A／I比17.3）、ART8（A／I比47.2）、ART12（A／I比60.3）、ART11（A／I比63.3）、ART4（A／I比65.2）、ART3（A／I比180.7）、ART5（A／I比240.1）、ART6（A／I比307.0）比G1d（A／I比8.9）更優異，其中，ART8、ART12、ART11、ART4、ART3、ART5、ART6顯示比ART2（A／I比5.8）或GASDIE（A／I比18.2）更優異的A／I比。由以上的結果，ART4、ART8、ART3、ART5、ART6可稱為具有比既存的針對FcγRIIaR之增強抗體更優異的A／I比之抗體。並且，ART3、ART5、ART6可稱為具有比既存的針對FcγRIIaH之增強抗體更優異的結合能力

與A／I比之抗體。

【0622】 在FcγRIIIaF的A／I比中，成為ART3（A／I比396.1）、ART5（A／I比398.8）、ART11（A／I比694.1）、ART6（A／I比975.5）、ART8（A／I比2350.3）、ART10（A／I比3159.9）、ART12（A／I比4309.9）、ART4（A／I比9943.2），皆比G1d（A／I比3.4）更優異。其中，ART4顯示比WO2014104165所記載之FcγRIIIa特異性增強改變體亦即ART1（A／I比4947.2）更優異的A／I比。同樣地，在FcγRIIIaV的A／I比中，成為ART3（A／I比2003.7）、ART5（A／I比2064.8）、ART6（A／I比2625.7）、ART11（A／I比3974.6）、ART8（A／I比6852.0）、ART12（A／I比9721.0）、ART10（A／I比11436.1）、ART4（A／I比15047.3），皆比G1d（A／I比28.1）或既存的增強改變體Afucosyl（A／I比298.1）優異。其中，ART4與ART10顯示比WO2014104165所記載之FcγRIIIa特異性增強改變體亦即ART1（A／I比11261.3）更優異的A／I比。由以上的結果，ART4係關於FcγRIIIaF、FcγRIIIaV雙方，可稱為比起既存的增強抗體ART1具有更優異的結合能力與A／I比之抗體。

【0623】 [參考實施例9]具有經改變之Fc區之抗體的由ADCC reporter bioassay所進行之評價

（9－1）人類Epiregulin表現細胞（Hepa1-6/hEREG）的製作

小鼠肝癌株Hepa1-6細胞係由ATCC公司購入，藉由轉染而導入人類EREG（hEREG）基因，選拔恆定表現之殖株。hEREG基因係利用Zeocin選拔。Hepa1-6/hEREG細胞係利用包含10%FBS（SIGMA公司製）、400 μg/mL Zeocin之D-MEM（高葡萄糖）培養基（SIGMA公司製）維持繼代。

【0624】 （9－2）由ADCC Reporter Bioassay所進行之評價

體外 ADCC活性測量中，能使用hFcγRIIIaV ADCC Reporter Bioassay、效應細胞、增殖模式（Promega）。在384孔盤的各孔中，將藉由培養基製備成5×10^5/mL

濃度之Hepa1-6/hEREG細胞作為目標細胞各添加10 μL，培養基係使用分析緩衝液（96% RPMI，4% FBS）。接著，作為由參考實施例7所製作之抗體及陰性對照，將具有人類IgG4的序列之EGL-G4d（重鏈序列識別號：306、輕鏈序列識別號：282）分別以最終濃度成為1 μg/mL至以公比10計為11點之方式以分析緩衝液稀釋後添加10 μL，最後，作為效應細胞溶液，添加10 μL之藉由培養基製備成3×10^6/mL之hFcγRIIIaV表現Jurkat細胞，以合計成為30 μL之進行混合後，在5% CO_2培養箱內以37°C靜置一晚。之後將盤在室溫靜置15分鐘，在各孔中將Bio-Glo試劑各添加30 μL。Bio-Glo試劑係使用Bio-glo螢光素酶分析系統（緩衝液及基質）。之後，以盤式儀測量各孔的發光。

【0625】 將各孔的發光值除以抗體未添加孔的發光值所得之值設為倍性變化，並作為評價各抗體的ADCC之指標。將所得之結果揭示於圖50。並且，各檢體的EC50值係利用JMP 11.2.1（SAS Institute Inc.）計算，並揭示於表46。

【0626】 具有各改變Fc之抗體的透過hFcγRIIIaV之報導基因（reporter gene）誘導活性的EC50值

[表46]

抗體簡稱	EC50值（μg/mL）
EGL-G1d	4.63E-02
EGL-ART1	7.16E-04
EGL-ART2	1.35E-03
EGL-ART3	1.53E-03
EGL-ART4	7.89E-04
EGL-ART5	1.67E-03
EGL-ART6	1.50E-03
EGL-ART8	1.07E-03
EGL-ART10	1.07E-04
EGL-ART11	4.13E-04
EGL-ART12	3.04E-04
EGL-GASDALIE	2.08E-03
EGL-SDALIE	1.78E-03
EGL-GASDIE	3.70E-03
EGL-G4d	N/A
EGL-afucosyl	5.16E-03

【0627】 由此結果顯示，相較於野生型的人類IgG1恆定區，本次所製作之具有改變Fc之抗體對於Hepa1-6/hEREG細胞之報導基因誘導活性具有強的活性。並且，由表46的結果可知，相較於將CH2區域對稱地進行步驟之改變體、藉由糖鏈改變所製作之低海藻糖抗體等，此等改變體皆在更低濃度就顯示活性。相較於ART2，ART3、ART4、ART5、ART6、ART8、ART10、ART11、ART12，本次所製作之改變體顯示在相同程度以下的濃度就具有活性。其中，相較於比起ART2已更進一步增強對hFcγRIIIaV的結合之ART1，ART4、ART10、ART11、

ART12亦在更低濃度就顯示活性。

【0628】 [參考實施例10]具有經改變之Fc區之抗體的由ADCP Reporter Bioassay所進行之評價

體外 ADCP活性測量中，使用hFcγRIIaH ADCP Reporter Bioassay，Core Kit（Promega）。在384孔盤的各孔中，將藉由培養基製備成1×10^6/mL濃度之Hepa1-6/hEREG細胞作為目標細胞各添加10 μL，培養基係使用分析緩衝液（96% RPMI，4% FBS）。接著，將由參考實施例7所製作之抗體分別以最終濃度成為0、0.001、0.01、0.1、1、10 μg/mL之方式以分析緩衝液稀釋後添加10 μL，最後，作為效應細胞溶液，添加10 μL的套組所附的hFcγRIIaH表現Jurkat細胞，以合計成為30 μL之方式進行混合後，在5% CO_2培養箱內以37°C靜置6小時。hFcγRIIaH表現Jurkat細胞的細胞液密度為9.68×10^5/mL。之後，將盤在室溫靜置15分鐘，在各孔中各添加30 μL的Bio-Glo試劑。Bio-Glo試劑係使用Bio-glo螢光素酶分析系統（緩衝液及基質）。之後，利用盤式儀測量各孔的發光。將各孔的發光值抗體除以未添加孔的發光值，將所得的值設為倍性變化，並作為評價各抗體的ADCP之指標。將所得之結果揭示於圖51。並且，各檢體的EC50值係利用JMP 11.2.1（SAS Institute Inc.）計算，並揭示於表47。

【0629】 具有各改變Fc之抗體的透過hFcγRIIaH之報導基因誘導活性的EC50值

[表47]

抗體簡稱	EC50值（μg/mL）
EGL-G1d	N/A
EGL-ART1	3.53E-02
EGL-ART2	2.18E-02
EGL-ART3	1.58E-02
EGL-ART4	4.32E-02
EGL-ART5	2.45E-02
EGL-ART6	1.92E-02
EGL-ART8	1.71E-02
EGL-ART10	4.19E-02
EGL-ART11	3.67E-02
EGL-ART12	8.50E-02
EGL-GASDALIE	3.24E-02
EGL-SDALIE	N/A
EGL-GASDIE	1.49E-02
EGL-G4d	N/A
EGL-afucosyl	N/A

【0630】 由此結果顯示，相較於野生型的人類IgG1恆定區，本次所製作之具有改變Fc之抗體對於Hepa1-6/hEREG細胞之報導基因誘導活性具有強的活性。並且，由表47的結果顯示，相較於將CH2區域對稱地進行步驟之改變體、藉由糖鏈改變所製作之低海藻糖抗體等，在更低的濃度就能顯示活性。再者，本次所製作之改變體中，相較於ART1，ART2、ART3、ART5、ART6、ART8顯示在更低的濃度就具有活性。其中，相較於已進一步增強對hFcγRIIaH的結合之ART2，ART3、ART6、ART8亦在更低的濃度就顯示活性。

【0631】 [參考實施例11]在使用人類FcγR基因轉殖小鼠之同系腫瘤細胞

移植模式中之具有經改變之Fc區之抗體的抗腫瘤效果的評價

（11－1）細胞株

將由參考實施例9－1所製作之Hepa1-6/hEREG細胞，利用包含10%FBS（SIGMA）、400 μg/mL Zeocin之D-MEM（高葡萄糖）培養基（SIGMA）維持繼代。

【0632】　（11－2）同系腫瘤株移植小鼠模式的製作

藥效試驗中，能使用人類FcγR基因轉殖小鼠（Proc Natl Acad Sci U S A. 2012 Apr 17; 109（16）：6181-6186.）。以使16週齡的雄小鼠提升細胞的生長率為目的，將Anti Asialo GM1抗體（aGM1，WAKO）以100 μL/head進行腹腔內投予。aGM1投予隔天，將以1:1的比例混合Hepa1-6/hEREG細胞與Matrigel（CORNING）而成之細胞溶液，以細胞數1×10^7 cells移植至皮下，在移植腫瘤的體積的平均從約300 mm^3成為500 mm^3之時間點，模式成立。

移植腫瘤的體積係利用以下的公式進行計算。

腫瘤體積＝長徑×短徑×短徑/2

【0633】　（11－3）投予藥劑的製備

由本發明所製作之EGL-ART6因參考實施例8的A／I比的結果及參考實施例9、10的報導基因誘導活性強，故被期待有最強的抗腫瘤活性。於是，作為對Hepa1-6/hEREG細胞移植模式的投予藥劑，以與參考實施例7相同方法所製備之抗hEREG控制組抗體（EGL-G1d）及具有已增強FcγR結合之Fc之抗hEREG抗體（EGL-afucosyl、EGL-ART6）分別成為1 mg/mL之方式使用His緩衝液（150 mM NaCl、20 mM His-HCl緩衝液 pH6.0）而製備。

【0634】　（11－4）抗腫瘤效果測量時的藥劑投予

在移植後第7日，以EGL-G1d、EGL-afucosyl、EGL-ART6成為10 mg/kg之方式，由尾靜脈進行投予。

將關於抗腫瘤效果測量時的藥劑處置之詳細內容揭示於表48。

【0635】 Hepa1-6/hEREG細胞移植模式下的抗腫瘤效果測量

[表48]

組	隻數	藥劑	用量	投予法	投予日
1	5	His 緩衝液	-	尾靜脈	移植後７日
2	5	EGL-G1d	10 mg/kg		
3	5	EGL-afucosyl	10 mg/kg		
4	5	EGL-ART6	10 mg/kg		

【0636】 （11－5）抗腫瘤效果的評價

針對抗腫瘤效果，係藉由利用（11－2）所記載之計算式所算出之腫瘤體積而進行評價。

針對TGI（tumor growth inhibition）值，係由以下的計算式進行計算。

TGI＝（1－（測量時的注目組的腫瘤體積的平均值－在抗體投予前的時間點的腫瘤體積的平均值）÷（測量時之control組腫瘤體積的平均值－在抗體投予前的時間點的腫瘤體積的平均值））×100

【0637】 結果，EGL-afucosyl、EGL-ART6的FcγR結合增強兩抗體係雙方皆藉由10 mg/kg的投予而在投予後第19日顯示TGI=80以上的藥效。另一方面，控制組抗體亦即EGL-G1d為TGI=31（圖52）。由此確認到，相對於EGL-afucosyl，由本發明所製作之EGL-ART6的活體內之抗腫瘤效果亦如同期待地被增強。

【0638】 [參考實施例12]具有經改變之Fc區之抗體對於C1q之結合活性評價

抗體的CDC活性有會有利於抗腫瘤效果之報導（Nat. Immunol., 2017, 18, 889），另一方面，已知會引起以輸液相關反應（infusion-related reaction）為代表之源自CDC活性的副作用（J. Immunol. 2008, 180, 2294-2298及Br. J. Haematol. 2001, 115, 807-811）。因此，即使在開發增強ADCC活性或ADCP活性之抗體醫藥品之情形，亦較佳為可依據目標疾病而選擇CDC活性的程度。補體與Fc的相

互作用係藉由C1q而媒介。根據分析C1q與Fc的相互作用之報導（Science, 2018, 359, 794-797及Molecular Immunology 2012, 51, 66-72），Fc區上的FcγR與C1q的相互作用部位被認為局部重複。在此等文獻中，Fc上的位置中，EU編號第329個、第330個、第331個殘基在與C1q的相互作用中是重要的，除此以外，EU編號第268個或第270個、第298個殘基亦被報導有利於與C1q的結合。此等位置及其周邊殘基因在本發明中係為了增強對FcγR的結合而被改變之部位，故所製作之Fc區改變體對C1q的結合被增強或減弱的可能性高，在抗體醫藥品的開發中，有可控制CDC活性之可能性。於是，實施所製作之Fc區改變體對C1q的結合評價。

【0639】 由參考實施例7及參考實施例9所製作之抗人類Epiregulin抗體被供至ELISA。並且，適當製備表49所示之Buffer。作為抗原，能使用人類C1q蛋白質（hC1q）。

【0640】 人類C1q ELISA所使用之緩衝液的組成

[表49]

緩衝液	組成
阻斷/稀釋緩衝液:	TBS, 0.1% Tween20, 0.5%BSA, 1x Block ace powder
清洗緩衝液	PBST, pH7.4
停止緩衝液	0.5 mol/L 硫酸

【0641】 首先，將96孔 maxisorp盤（Thermo fisher）在包含由PBS製備成30、10、3、1、0.3、0.1、0.03 μg/mL之各抗體之50 μL的溶液中，在4℃披覆一晚。利用清洗緩衝液清洗該盤的各孔，去除未與盤結合的各抗體後，利用阻斷/稀釋緩衝液200 μL在室溫將該孔阻斷2小時以上。在已去除阻斷/稀釋緩衝液之各孔中，添加50 μL之利用阻斷/稀釋緩衝液以成為3 μg/mL的終濃度之方式所製備之hC1q（Calbiochem）。將該盤在室溫靜置1小時，藉此使hC1q與存在於各孔之各抗體結合。在利用清洗緩衝液清洗後，將被阻斷/稀釋緩衝液稀釋之HRP結合抗hC1q抗體（AbDSerotec）在各孔添加50 μL，將盤靜置1小時進行培養。利用

清洗緩衝液清洗後，添加TMB single溶液（Invitrogen）。藉由添加停止緩衝液而停止各孔中的溶液的呈色反應後，藉由450 nm及690nM的吸光度而測量該呈色。此外，作為緩衝液，使用包含表49所記載之組成之緩衝液。將所測量之結果揭示於圖53及圖54。

【0642】 如圖53及圖54所示，在被評價之改變體中，ART3、ART5、ART11對C1q的結合能力比起G1d更為增強。並且，Afucosyl及ART8為與G1d同程度的結合能力。並且，ART1、ART2、ART4、ART6、ART10、ART12、GASDALIE、SDALIE、GASDIE對C1q的結合比起G1d更為減低。此等之中，ART1、ART2、ART4、ART6、ART12、GASDALIE、SDALIE、GASDIE對C1q的結合能力被減弱至與具有人類IgG4的序列之G4d同程度。人類IgG4因被認為幾乎不具有CDC活性（J. Immunol. Methods 2005, 306, 151-160），故對C1q的結合被減弱至與G4d同程度。此等改變體被認為與IgG4同樣地幾乎不具有CDC活性。作為此等對於C1q的結合被大幅地減低之改變體所共同之胺基酸改變，可列舉對Ala330的改變或者對Ile332的改變。此等區域，尤其Ala330係在與C1q的相互作用中極為重要的區域，因此觀察到對此部位的改變導入大幅地減低與C1q的結合。另一方面，相較於G1d，對C1q的結合被增強之ART3、ART5、ART11並未導入對330位或332位的改變，並被認為係藉由被認為會提升對C1q的結合之S298A改變或對326位的改變（Science, 2018, 359, 794-797）的效果而增強結合者。

【0643】 前述的發明係基於幫助明確理解之目的而使用實例及例示進行了詳細記載，但本說明書中之記載及例示不應被解釋為限定本發明的範圍。本說明書所引用的所有專利文獻及科學文獻的揭示係藉由參考其整體而明示地併入本說明書。

[產業利用性]

【0644】 本發明的抗CTLA-4抗體及使用其等之方法，能利用於具有免疫

細胞的活化作用、細胞毒性及／或抗腫瘤活性且同時對於正常組織等非腫瘤組織之作用低、副作用少的醫藥的開發、製造、提供、使用等。又，本發明的包含突變Fc區之多肽以及其製造方法及使用方法係與活性型FcγRIIa及FcγRIIIa強力結合，且能壓低對抑制型FcγRIIb的結合，因此能利用於具有高的ADCC/ADCP活性及／或抗腫瘤活性之醫藥的開發、製造、提供、使用等。

【符號說明】

無。

序列表

<110> 日商中外製藥股份有限公司(CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA)

<120> 抗 CTLA-4 抗體之用途

<130> C1-A2111-TW

<140> TW 111123618
<141> 2022-06-24

<150> JP 2021-105823
<151> 2021-06-25

<160> 353

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 188
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CTLA4

<400> 1

Met Ala Cys Leu Gly Phe Gln Arg His Lys Ala Gln Leu Asn Leu Ala
1 5 10 15

Thr Arg Thr Trp Pro Cys Thr Leu Leu Phe Phe Leu Leu Phe Ile Pro
20 25 30

Val Phe Cys Lys Ala Met His Val Ala Gln Pro Ala Val Val Leu Ala
35 40 45

Ser Ser Arg Gly Ile Ala Ser Phe Val Cys Glu Tyr Ala Ser Pro Gly
50 55 60

Lys Ala Thr Glu Val Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln
65 70 75 80

Val Thr Glu Val Cys Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr
85 90 95

Phe Leu Asp Asp Ser Ile Cys Thr Gly Thr Ser Ser Gly Asn Gln Val
100 105 110

Asn Leu Thr Ile Gln Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile
115 120 125

Cys Lys Val Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly
130 135 140

Asn Gly Thr Gln Ile Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser
145 150 155 160

Asp Phe His His His His His His Gly Gly Gly Gly Ser Gly Leu Asn
165 170 175

Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu
180 185

<210> 2
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 引子

<400> 2
cgcaacgcaa ttaatgtgag 20

<210> 3
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 引子

<400> 3
tgagttccac gacaccgtca c 21

<210> 4
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 4

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

1 5 10 15

Gly Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Arg Ser Arg Tyr Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Phe Gly Ile Lys Asn Lys Arg Asn Trp Val Leu Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 5
<211> 110
<212> PRT
<213> 智人

<400> 5

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Thr Asp Val Gly Ala Tyr
20 25 30

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

Met Ile Tyr Gln Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu
65 70 75 80

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

Pro Gln Leu Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 6
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 6

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

Gly Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ser Ser Ile Ser Ser Arg Ser Thr Tyr Ala His Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Phe Gly Gly Arg Gly His Leu Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 7
<211> 110
<212> PRT

<213> 智人

<400> 7

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Thr Asp Val Gly Thr Tyr
20 25 30

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

Met Ile Tyr Gln Gly Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu
65 70 75 80

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

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

<210> 8
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 8

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

Gly Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Arg Ser Arg Tyr Ala Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Phe Gly Ile Lys Asn His Leu Asn Trp Val Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 9

<211> 110
<212> PRT
<213> 智人

<400> 9

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Asp Tyr
20 25 30

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

Met Ile Tyr Gly Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu
65 70 75 80

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

His Ser Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 10
<211> 122

<212> PRT
<213> 智人

<400> 10

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

Gly Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser His
20 25 30

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

Ser Ser Ile Ser Ser Arg Ser Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Tyr Gly Lys Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 11
<211> 110
<212> PRT
<213> 智人

<400> 11

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Thr Asp Val Gly Asp Tyr
20 25 30

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

Met Ile Tyr Glu Thr Ser Lys Lys Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu
65 70 75 80

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

Leu Gly Pro Met Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 12
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 12

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

Gly Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

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

Ser Ser Ile Ser Ser Arg Ser Asn Tyr Ile Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Tyr Gly Ala Leu Asn His Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 13
<211> 110
<212> PRT
<213> 智人

<400> 13

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Thr Asp Val Gly Ala Tyr
20 25 30

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

Met Ile Tyr Ser Thr Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu
65 70 75 80

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

Gln Gly Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 14
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 14

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

Gly Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Arg Ser Gly His Ala His Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Phe Gly Arg Lys Lys Lys Arg Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 15
<211> 110
<212> PRT
<213> 智人

<400> 15

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Thr Asp Val Gly Phe Tyr
20 25 30

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

Met Ile Tyr Gln Asn Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Ser Thr Asn Arg Ala Ala
85 90 95

Arg Ser Val Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 16
<211> 116
<212> PRT
<213> 褐鼠

<400> 16

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

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

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

Ile Gly Phe Ile Tyr Tyr Glu Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Ile
50 55 60

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

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

Ala Arg Gln Thr Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 17
<211> 113
<212> PRT
<213> 褐鼠

<400> 17

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Phe Asn Ser
20 25 30

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

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val
50 55 60

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

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

Trp Tyr Asp Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 18
<211> 330
<212> PRT
<213> 家鼠

<400> 18

Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly
1 5 10 15

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

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

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

Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser Ile
65 70 75 80

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

Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Asp Val Phe Ile Phe Pro Pro
115 120 125

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

Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp
145 150 155 160

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

Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln
180 185 190

His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn
195 200 205

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

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

Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met
245 250 255

Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu
260 265 270

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

Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn
290 295 300

Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr
305 310 315 320

Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys
325 330

<210> 19
<211> 107
<212> PRT
<213> 家鼠

<400> 19

Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu
1 5 10 15

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

Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg
35 40 45

Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

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

Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser
85 90 95

Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
100 105

<210> 20
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 20

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

1 5 10 15

Gly Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Arg
20 25 30

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

Ser Ser Ile Ser Thr Arg Ser Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Tyr Gly Lys Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 21
<211> 110
<212> PRT
<213> 智人

<400> 21

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Ser Cys Asp Gly Pro Ser Thr Gly Val Gly Asp Tyr
20 25 30

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

Met Ile Tyr Phe Thr Ser Lys Lys Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Thr Tyr Ala Ala Pro
85 90 95

Leu Gly Pro Met Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 22
<211> 106
<212> PRT
<213> 家鼠

<400> 22

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

Glu Glu Leu Glu Thr Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Thr Ile Thr Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Val Val Thr Val Asp Trp Lys Val Asp Gly Thr Pro
35 40 45

Val Thr Gln Gly Met Glu Thr Thr Gln Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Met Ala Ser Ser Tyr Leu Thr Leu Thr Ala Arg Ala Trp Glu
65 70 75 80

Arg His Ser Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly His Thr Val
85 90 95

Glu Lys Ser Leu Ser Arg Ala Asp Cys Ser
100 105

<210> 23
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 23

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys
20 25 30

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

Ser Ser Ile Ser Thr Arg Ser Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ala Arg Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Tyr Gly Lys Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 24
<211> 111
<212> PRT
<213> 智人

<400> 24

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Asp Gly Pro Ser Thr Asp Val Gly Asp
20 25 30

Tyr Asn Trp Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg
35 40 45

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

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

Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Thr Tyr Ala Ala
85 90 95

Pro Leu Gly Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 25
<211> 356
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CTLA4

<400> 25

Glu Ala Ile Gln Val Thr Gln Pro Ser Val Val Leu Ala Ser Ser His
1 5 10 15

Gly Val Ala Ser Phe Pro Cys Glu Tyr Ser Pro Ser His Asn Thr Asp
20 25 30

Glu Val Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Thr Asn Asp Gln Met Thr Glu
35 40 45

Val Cys Ala Thr Thr Phe Thr Glu Lys Asn Thr Val Gly Phe Leu Asp
50 55 60

Tyr Pro Phe Cys Ser Gly Thr Phe Asn Glu Ser Arg Val Asn Leu Thr
65 70 75 80

Ile Gln Gly Leu Arg Ala Val Asp Thr Gly Leu Tyr Leu Cys Lys Val
85 90 95

Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Phe Val Gly Met Gly Asn Gly Thr
100 105 110

Gln Ile Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp Phe Asp
115 120 125

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

Glu Val Ser Asp Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu
145 150 155 160

Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser
165 170 175

Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu
180 185 190

Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
195 200 205

Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn
210 215 220

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

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln
245 250 255

Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val
260 265 270

Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val
275 280 285

Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln
290 295 300

Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn
305 310 315 320

Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val
325 330 335

Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His
340 345 350

Ser Pro Gly Lys
355

<210> 26
<211> 118
<212> PRT
<213> 智人

<400> 26

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Thr Phe Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 27
<211> 108
<212> PRT
<213> 智人

<400> 27

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

1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

<210> 28
<211> 127
<212> PRT
<213> 智人

<400> 28

Lys Ala Met His Val Ala Gln Pro Ala Val Val Leu Ala Ser Ser Arg
1 5 10 15

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

Glu Val Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu
35 40 45

Val Cys Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp
50 55 60

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

Ile Gln Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val
85 90 95

Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr
100 105 110

Gln Ile Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp Phe
115 120 125

<210> 29
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 29

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys
20 25 30

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

Ser Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Tyr Gly Lys Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 30
<211> 111
<212> PRT

<213> 智人

<400> 30

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Asp Gly Pro Ser Thr Gly Val Gly Asp
20 25 30

Tyr Asn Tyr Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg
35 40 45

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

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

Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Thr Tyr Ala Ala
85 90 95

Pro Leu Gly Pro Met Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 31
<211> 328
<212> PRT
<213> 智人

<400> 31

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

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

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

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

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

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

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

Pro Ala Pro Glu Tyr Gln Trp Gly Pro Met Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

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

130 135 140

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

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

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

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

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

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

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

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

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

275 280 285

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

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 32
<211> 328
<212> PRT
<213> 智人

<400> 32

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 33
<211> 107

<212> PRT
<213> 智人

<400> 33

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

<210> 34
<211> 111
<212> PRT

<213> 智人

<400> 34

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Gln Gly Pro Ser Thr Gly Val Gly Asp
20 25 30

Tyr Asn Tyr Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg
35 40 45

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

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

Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Thr Tyr Ala Ala
85 90 95

Pro Leu Gly Pro Met Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 35
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 35

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys
20 25 30

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

Ser Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Arg Ser Val
50 55 60

Arg 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 Tyr Gly Lys Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 36

<211> 330
<212> PRT
<213> 家鼠

<400> 36

Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly
1 5 10 15

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

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

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

Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser Ile
65 70 75 80

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

Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Asp Val Phe Ile Phe Pro Pro
115 120 125

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

Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp
145 150 155 160

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

Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln
180 185 190

His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn
195 200 205

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

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

Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met
245 250 255

Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu
260 265 270

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

Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn
290 295 300

Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr
305 310 315 320

Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys
325 330

<210> 37
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 37

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys
20 25 30

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

Ser Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

Arg 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 Tyr Gly Ala Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 38
<211> 330
<212> PRT
<213> 家鼠

<400> 38

Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly
1 5 10 15

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

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

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

Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser Ile
65 70 75 80

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

Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Asp Val Phe Ile Phe Pro Pro
115 120 125

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

Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp
145 150 155 160

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

Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln
180 185 190

His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn
195 200 205

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

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

Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met
245 250 255

Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu
260 265 270

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

Met Tyr Ser Glu Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn
290 295 300

Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr
305 310 315 320

Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys
325 330

<210> 39
<211> 110
<212> PRT
<213> 智人

<400> 39

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Val Thr Ile Ser Cys Glu Gly Pro Ser Thr Gly Val Gly Asp Tyr
20 25 30

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

Met Ile Tyr Phe Thr Ser Lys Lys Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Tyr Ala Ala Pro
85 90 95

Leu Gly Pro Met Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 40
<211> 110
<212> PRT
<213> 智人

<400> 40

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Val Thr Ile Ser Cys Glu Gly Pro Ser Thr Gly Val Gly Asp Tyr
20 25 30

Thr Tyr Val His Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Met Ile Tyr Phe Thr Ser Lys Lys Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Tyr Ala Ala Pro
85 90 95

Leu Gly Pro Met Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 41
<211> 328
<212> PRT
<213> 智人

<400> 41

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 42
<211> 328
<212> PRT
<213> 智人

<400> 42

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 43
<211> 328
<212> PRT
<213> 智人

<400> 43

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

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

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

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

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

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

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Phe Gln Trp Gly Pro Met Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

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

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

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

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

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

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

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

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

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

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

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

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 44
<211> 328
<212> PRT
<213> 智人

<400> 44

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 45
<211> 328
<212> PRT
<213> 智人

<400> 45

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

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

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

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

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

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

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

Pro Ala Pro Glu Phe Gln Trp Gly Pro Met Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 46
<211> 328
<212> PRT
<213> 智人

<400> 46

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 47
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 47

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

Gly Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Ala
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Gly Lys Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 48
<211> 110
<212> PRT
<213> 智人

<400> 48

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Ser Cys Asp Gly Pro Ser Thr Asp Val Gly Asp Tyr
20 25 30

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

Met Ile Tyr Phe Thr Ser Lys Lys Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu
65 70 75 80

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

Leu Gly Pro Met Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 49
<211> 168
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CTLA4

<400> 49

Met Ala Cys Leu Gly Leu Arg Arg Tyr Lys Ala Gln Leu Gln Leu Pro
1 5 10 15

Ser Arg Thr Trp Pro Phe Val Ala Leu Leu Thr Leu Leu Phe Ile Pro
20 25 30

Val Phe Ser Glu Ala Ile Gln Val Thr Gln Pro Ser Val Val Leu Ala
35 40 45

Ser Ser His Gly Val Ala Ser Phe Pro Cys Glu Tyr Ser Pro Ser His
50 55 60

Asn Thr Asp Glu Val Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Thr Asn Asp Gln
65 70 75 80

Met Thr Glu Val Cys Ala Thr Thr Phe Thr Glu Lys Asn Thr Val Gly
85 90 95

Phe Leu Asp Tyr Pro Phe Cys Ser Gly Thr Phe Asn Glu Ser Arg Val
100 105 110

Asn Leu Thr Ile Gln Gly Leu Arg Ala Val Asp Thr Gly Leu Tyr Leu
115 120 125

Cys Lys Val Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Phe Val Gly Met Gly
130 135 140

Asn Gly Thr Gln Ile Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser
145 150 155 160

Asp Phe His His His His His His
165

<210> 50
<211> 188
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CTLA4

<400> 50

Met Ala Cys Leu Gly Phe Gln Arg His Lys Ala Arg Leu Asn Leu Ala
1 5 10 15

Thr Arg Thr Arg Pro Tyr Thr Leu Leu Phe Ser Leu Leu Phe Ile Pro
20 25 30

Val Phe Ser Lys Ala Met His Val Ala Gln Pro Ala Val Val Leu Ala
35 40 45

Asn Ser Arg Gly Ile Ala Ser Phe Val Cys Glu Tyr Ala Ser Pro Gly
50 55 60

Lys Ala Thr Glu Val Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln
65 70 75 80

Val Thr Glu Val Cys Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr
85 90 95

Phe Leu Asp Asp Ser Ile Cys Thr Gly Thr Ser Ser Gly Asn Gln Val
100 105 110

Asn Leu Thr Ile Gln Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile
115 120 125

Cys Lys Val Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Met Gly Ile Gly
130 135 140

Asn Gly Thr Gln Ile Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser
145 150 155 160

Asp Phe His His His His His His Gly Gly Gly Gly Ser Gly Leu Asn
165 170 175

Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu
180 185

<210> 51
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH

<400> 51

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

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

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

Gly Met Ile Asp Pro Ser Tyr Ser Glu Thr Arg Leu 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

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

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

Thr Val Ser Ser
115

<210> 52
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL

<400> 52

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Lys Asp Tyr Thr Leu Ser Ile Thr Ser Leu Gln Thr
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Val Lys
100 105

<210> 53
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CL

<400> 53

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

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

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 54

<400> 54
000

<210> 55

<400> 55
000

<210> 56

<400> 56
000

<210> 57

<400> 57
000

<210> 58

<400> 58
000

<210> 59

<400> 59
000

<210> 60

<400> 60
000

<210> 61

<400> 61
000

<210> 62

<400> 62
000

<210> 63
<211> 107
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> CL

<400> 63

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

<210> 64

<400> 64
000

<210> 65
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CH

<400> 65

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

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

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

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

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

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

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

Pro Ala Pro Glu Phe Gln Trp Gly Pro Met Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 66
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CH

<400> 66

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 67

<400> 67
000

<210> 68

<400> 68
000

<210> 69

<400> 69
000

<210> 70

<400> 70
000

<210> 71

<400> 71
000

<210> 72

<400> 72
000

<210> 73

<400> 73
000

<210> 74

<400> 74
000

<210> 75

<400> 75
000

<210> 76

<400> 76
000

<210> 77

<400> 77
000

<210> 78

<400> 78
000

<210> 79

<400> 79
000

<210> 80

<400> 80
000

<210> 81
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CH

<400> 81

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 82
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CH

<400> 82

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 83
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 83

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

Gly Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Arg
20 25 30

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

Ser Ser Ile Ser Thr Arg Ser Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Tyr Gly Lys Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 84
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 84

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Arg
20 25 30

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

Ser Ser Ile Ser Thr Arg Ser Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Tyr Gly Lys Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 85
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 85

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys

20 25 30

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

Ser Ser Ile Ser Thr Arg Ser Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Tyr Gly Lys Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 86
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 86

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys
20 25 30

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

Ser Ser Ile Ser Thr Arg Ser Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ala Arg Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Tyr Gly Lys Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 87
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> CL

<400> 87

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

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

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 88
<211> 110
<212> PRT
<213> 智人

<400> 88

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Ser Cys Asp Gly Pro Ser Thr Asp Val Gly Asp Tyr
20 25 30

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

Met Ile Tyr Phe Thr Ser Lys Lys Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu
65 70 75 80

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

Leu Gly Pro Met Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 89
<211> 110
<212> PRT
<213> 智人

<400> 89

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Ser Cys Asp Gly Pro Ser Thr Asp Val Gly Asp Tyr
20 25 30

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

Met Ile Tyr Phe Thr Ser Lys Lys Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Thr Tyr Ala Ala Pro
85 90 95

Leu Gly Pro Met Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 90
<211> 110
<212> PRT
<213> 智人

<400> 90

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Ser Cys Asp Gly Pro Ser Thr Gly Val Gly Asp Tyr
20 25 30

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

Met Ile Tyr Phe Thr Ser Lys Lys Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu
65 70 75 80

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

Leu Gly Pro Met Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 91
<211> 110
<212> PRT
<213> 智人

<400> 91

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Ser Cys Asp Gly Pro Ser Thr Asp Val Gly Asp Tyr
20 25 30

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

Met Ile Tyr Phe Thr Ser Lys Lys Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu
65 70 75 80

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

Leu Gly Pro Met Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 92
<211> 110
<212> PRT
<213> 智人

<400> 92

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Ser Cys Asp Gly Pro Ser Thr Asp Val Gly Asp Tyr
20 25 30

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

Met Ile Tyr Phe Thr Ser Lys Lys Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu
65 70 75 80

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

Leu Gly Pro Met Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 93
<211> 110
<212> PRT
<213> 智人

<400> 93

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Ser Cys Asp Gly Pro Ser Thr Gly Val Gly Asp Tyr
20 25 30

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

Met Ile Tyr Phe Thr Ser Lys Lys Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu
65 70 75 80

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

Leu Gly Pro Met Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 94
<211> 110
<212> PRT
<213> 智人

<400> 94

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Ser Cys Asp Gly Pro Ser Thr Asp Val Gly Asp Tyr
20 25 30

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

Met Ile Tyr Phe Thr Ser Lys Lys Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Thr Tyr Ala Ala Pro
85 90 95

Leu Gly Pro Met Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 95
<211> 111
<212> PRT
<213> 智人

<400> 95

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Asp Gly Pro Ser Thr Gly Val Gly Asp
20 25 30

Tyr Asn Tyr Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg
35 40 45

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

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

Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Thr Tyr Ala Ala
85 90 95

Pro Leu Gly Pro Met Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 96
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CL

<400> 96

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

<210> 97
<211> 110
<212> PRT
<213> 智人

<400> 97

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Ser Cys Asp Gly Pro Ser Thr Gly Val Gly Asp Tyr
20 25 30

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

Met Ile Tyr Phe Thr Ser Lys Lys Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Thr Tyr Ala Ala Pro
85 90 95

Leu Gly Pro Met Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 98
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 98

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

Gly Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Ala
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Tyr Gly Lys Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 99
<211> 110
<212> PRT
<213> 智人

<400> 99

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Ser Cys Asp Gly Pro Ser Thr Asp Val Gly Asp Tyr
20 25 30

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

Met Ile Tyr Phe Thr Ser Lys Lys Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu
65 70 75 80

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

Leu Gly Pro Met Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 100
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<400> 100

Ser His Thr Met Asn
1 5

<210> 101
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 101

Ser Ile Ser Ser Arg Ser Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 102
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 102

Tyr Gly Lys Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 103
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<400> 103

Ser Ala Thr Met Asn

1 5

<210> 104
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 104

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

Gly

<210> 105
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<400> 105

Ser Arg Thr Met Asn
1 5

<210> 106
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 106

Ser Ile Ser Thr Arg Ser Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 107
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<400> 107

Ser Lys Thr Met Asn
1 5

<210> 108
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 108

Ser Ile Ser Thr Arg Ser Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ala Arg Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 109
<211> 17

<212> PRT
<213> 智人

<400> 109

Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Arg Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 110
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 110

Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 111
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 111

Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val Arg

1 5 10 15

Gly

<210> 112
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 112

Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Arg Ser Val Arg
1 5 10 15

Gly

<210> 113
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 113

Thr Gly Thr Ser Thr Asp Val Gly Asp Tyr Asn Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 114
<211> 7
<212> PRT

<213> 智人

<400> 114

Glu Thr Ser Lys Lys Pro Ser
1 5

<210> 115
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 115

Ser Thr Tyr Ala Ala Pro Leu Gly Pro Met
1 5 10

<210> 116
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 116

Asp Gly Pro Ser Thr Asp Val Gly Asp Tyr Asn Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 117
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 117

Phe Thr Ser Lys Lys Pro Ser
1 5

<210> 118
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 118

Asp Gly Pro Ser Thr Asp Val Gly Asp Tyr Asn Tyr Val His
1 5 10

<210> 119
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 119

Asp Gly Pro Ser Thr Gly Val Gly Asp Tyr Asn Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 120
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 120

Asp Gly Pro Ser Thr Asp Val Gly Asp Tyr Asn Trp Val Ser
1 5 10

<210> 121
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 121

Asp Gly Pro Ser Thr Asp Val Gly Asp Tyr Asn Trp Val His
1 5 10

<210> 122
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 122

Asp Gly Pro Ser Thr Gly Val Gly Asp Tyr Asn Tyr Val His
1 5 10

<210> 123
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 123

Tyr Thr Ser Ser Lys Pro Glu
1 5

<210> 124

<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 124

Gln Gly Pro Ser Thr Gly Val Gly Asp Tyr Asn Trp Val His
1 5 10

<210> 125
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 125

Phe Thr Ser Lys Lys Pro Lys
1 5

<210> 126
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 126

Gln Gly Pro Ser Thr Gly Val Gly Asp Tyr Thr Trp Val His
1 5 10

<210> 127
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 127

Phe Thr Ile Lys Lys Pro Lys
1 5

<210> 128
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 128

Glu Gly Pro Ser Thr Gly Val Gly Asp Tyr Asn Trp Val His
1 5 10

<210> 129
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 129

Glu Gly Pro Ser Thr Gly Val Gly Asp Tyr Thr Tyr Val His
1 5 10

<210> 130
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 130

Gln Gly Pro Ser Thr Gly Val Gly Asp Tyr Asn Tyr Val His
1 5 10

<210> 131
<211> 374
<212> PRT
<213> 智人

<400> 131

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

Val Asp Thr Thr Lys Ala Val Ile Thr Leu Gln Pro Pro Trp Val Ser
20 25 30

Val Phe Gln Glu Glu Thr Val Thr Leu His Cys Glu Val Leu His Leu
35 40 45

Pro Gly Ser Ser Ser Thr Gln Trp Phe Leu Asn Gly Thr Ala Thr Gln
50 55 60

Thr Ser Thr Pro Ser Tyr Arg Ile Thr Ser Ala Ser Val Asn Asp Ser
65 70 75 80

Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Arg Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Pro Ile
85 90 95

Gln Leu Glu Ile His Arg Gly Trp Leu Leu Leu Gln Val Ser Ser Arg

100 105 110

Val Phe Thr Glu Gly Glu Pro Leu Ala Leu Arg Cys His Ala Trp Lys
115 120 125

Asp Lys Leu Val Tyr Asn Val Leu Tyr Tyr Arg Asn Gly Lys Ala Phe
130 135 140

Lys Phe Phe His Trp Asn Ser Asn Leu Thr Ile Leu Lys Thr Asn Ile
145 150 155 160

Ser His Asn Gly Thr Tyr His Cys Ser Gly Met Gly Lys His Arg Tyr
165 170 175

Thr Ser Ala Gly Ile Ser Val Thr Val Lys Glu Leu Phe Pro Ala Pro
180 185 190

Val Leu Asn Ala Ser Val Thr Ser Pro Leu Leu Glu Gly Asn Leu Val
195 200 205

Thr Leu Ser Cys Glu Thr Lys Leu Leu Leu Gln Arg Pro Gly Leu Gln
210 215 220

Leu Tyr Phe Ser Phe Tyr Met Gly Ser Lys Thr Leu Arg Gly Arg Asn
225 230 235 240

Thr Ser Ser Glu Tyr Gln Ile Leu Thr Ala Arg Arg Glu Asp Ser Gly

245 250 255

Leu Tyr Trp Cys Glu Ala Ala Thr Glu Asp Gly Asn Val Leu Lys Arg
260 265 270

Ser Pro Glu Leu Glu Leu Gln Val Leu Gly Leu Gln Leu Pro Thr Pro
275 280 285

Val Trp Phe His Val Leu Phe Tyr Leu Ala Val Gly Ile Met Phe Leu
290 295 300

Val Asn Thr Val Leu Trp Val Thr Ile Arg Lys Glu Leu Lys Arg Lys
305 310 315 320

Lys Lys Trp Asp Leu Glu Ile Ser Leu Asp Ser Gly His Glu Lys Lys
325 330 335

Val Ile Ser Ser Leu Gln Glu Asp Arg His Leu Glu Glu Glu Leu Lys
340 345 350

Cys Gln Glu Gln Lys Glu Glu Gln Leu Gln Glu Gly Val His Arg Lys
355 360 365

Glu Pro Gln Gly Ala Thr
370

<210> 132

<211> 316
<212> PRT
<213> 智人

<400> 132

Met Thr Met Glu Thr Gln Met Ser Gln Asn Val Cys Pro Arg Asn Leu
1 5 10 15

Trp Leu Leu Gln Pro Leu Thr Val Leu Leu Leu Leu Ala Ser Ala Asp
20 25 30

Ser Gln Ala Ala Pro Pro Lys Ala Val Leu Lys Leu Glu Pro Pro Trp
35 40 45

Ile Asn Val Leu Gln Glu Asp Ser Val Thr Leu Thr Cys Gln Gly Ala
50 55 60

Arg Ser Pro Glu Ser Asp Ser Ile Gln Trp Phe His Asn Gly Asn Leu
65 70 75 80

Ile Pro Thr His Thr Gln Pro Ser Tyr Arg Phe Lys Ala Asn Asn Asn
85 90 95

Asp Ser Gly Glu Tyr Thr Cys Gln Thr Gly Gln Thr Ser Leu Ser Asp
100 105 110

Pro Val His Leu Thr Val Leu Ser Glu Trp Leu Val Leu Gln Thr Pro
115 120 125

His Leu Glu Phe Gln Glu Gly Glu Thr Ile Met Leu Arg Cys His Ser
130 135 140

Trp Lys Asp Lys Pro Leu Val Lys Val Thr Phe Phe Gln Asn Gly Lys
145 150 155 160

Ser Gln Lys Phe Ser His Leu Asp Pro Thr Phe Ser Ile Pro Gln Ala
165 170 175

Asn His Ser His Ser Gly Asp Tyr His Cys Thr Gly Asn Ile Gly Tyr
180 185 190

Thr Leu Phe Ser Ser Lys Pro Val Thr Ile Thr Val Gln Val Pro Ser
195 200 205

Met Gly Ser Ser Ser Pro Met Gly Val Ile Val Ala Val Val Ile Ala
210 215 220

Thr Ala Val Ala Ala Ile Val Ala Ala Val Val Ala Leu Ile Tyr Cys
225 230 235 240

Arg Lys Lys Arg Ile Ser Ala Asn Ser Thr Asp Pro Val Lys Ala Ala
245 250 255

Gln Phe Glu Pro Pro Gly Arg Gln Met Ile Ala Ile Arg Lys Arg Gln
260 265 270

Leu Glu Glu Thr Asn Asn Asp Tyr Glu Thr Ala Asp Gly Gly Tyr Met
275 280 285

Thr Leu Asn Pro Arg Ala Pro Thr Asp Asp Asp Lys Asn Ile Tyr Leu
290 295 300

Thr Leu Pro Pro Asn Asp His Val Asn Ser Asn Asn
305 310 315

<210> 133
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 133

Gln Thr Tyr Ala Ala Pro Leu Gly Pro Met
1 5 10

<210> 134
<211> 111
<212> PRT
<213> 智人

<400> 134

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Asp Gly Pro Ser Thr Asp Val Gly Asp
20 25 30

Tyr Asn Trp Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg
35 40 45

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

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

Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Thr Tyr Ala Ala
85 90 95

Pro Leu Gly Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 135
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 135

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys

20 25 30

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

Ser Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Arg Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Tyr Gly Lys Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 136
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 136

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys
20 25 30

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

Ser Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Tyr Gly Lys Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 137
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 137

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys
20 25 30

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

Ser Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

Arg 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 Tyr Gly Lys Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 138
<211> 122
<212> PRT

<213> 智人

<400> 138

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys
20 25 30

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

Ser Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

Arg 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 Tyr Gly Lys Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 139
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 139

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys
20 25 30

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

Ser Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

Arg 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 Tyr Gly Lys Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 140
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 140

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys
20 25 30

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

Ser Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Arg Ser Val
50 55 60

Arg 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 Tyr Gly Lys Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 141
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 141

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys
20 25 30

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

Ser Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

Arg 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 Tyr Gly Ala Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 142
<211> 317
<212> PRT
<213> 智人

<400> 142

Met Thr Met Glu Thr Gln Met Ser Gln Asn Val Cys Pro Arg Asn Leu
1 5 10 15

Trp Leu Leu Gln Pro Leu Thr Val Leu Leu Leu Leu Ala Ser Ala Asp
20 25 30

Ser Gln Ala Ala Ala Pro Pro Lys Ala Val Leu Lys Leu Glu Pro Pro
35 40 45

Trp Ile Asn Val Leu Gln Glu Asp Ser Val Thr Leu Thr Cys Gln Gly
50 55 60

Ala Arg Ser Pro Glu Ser Asp Ser Ile Gln Trp Phe His Asn Gly Asn
65 70 75 80

Leu Ile Pro Thr His Thr Gln Pro Ser Tyr Arg Phe Lys Ala Asn Asn
85 90 95

Asn Asp Ser Gly Glu Tyr Thr Cys Gln Thr Gly Gln Thr Ser Leu Ser
100 105 110

Asp Pro Val His Leu Thr Val Leu Ser Glu Trp Leu Val Leu Gln Thr
115 120 125

Pro His Leu Glu Phe Gln Glu Gly Glu Thr Ile Met Leu Arg Cys His
130 135 140

Ser Trp Lys Asp Lys Pro Leu Val Lys Val Thr Phe Phe Gln Asn Gly
145 150 155 160

Lys Ser Gln Lys Phe Ser His Leu Asp Pro Thr Phe Ser Ile Pro Gln
165 170 175

Ala Asn His Ser His Ser Gly Asp Tyr His Cys Thr Gly Asn Ile Gly
180 185 190

Tyr Thr Leu Phe Ser Ser Lys Pro Val Thr Ile Thr Val Gln Val Pro
195 200 205

Ser Met Gly Ser Ser Ser Pro Met Gly Ile Ile Val Ala Val Val Ile
210 215 220

Ala Thr Ala Val Ala Ala Ile Val Ala Ala Val Val Ala Leu Ile Tyr
225 230 235 240

Cys Arg Lys Lys Arg Ile Ser Ala Asn Ser Thr Asp Pro Val Lys Ala
245 250 255

Ala Gln Phe Glu Pro Pro Gly Arg Gln Met Ile Ala Ile Arg Lys Arg
260 265 270

Gln Leu Glu Glu Thr Asn Asn Asp Tyr Glu Thr Ala Asp Gly Gly Tyr
275 280 285

Met Thr Leu Asn Pro Arg Ala Pro Thr Asp Asp Asp Lys Asn Ile Tyr
290 295 300

Leu Thr Leu Pro Pro Asn Asp His Val Asn Ser Asn Asn
305 310 315

<210> 143
<211> 218
<212> PRT
<213> 智人

<400> 143

Met Thr Met Glu Thr Gln Met Ser Gln Asn Val Cys Pro Arg Asn Leu
1 5 10 15

Trp Leu Leu Gln Pro Leu Thr Val Leu Leu Leu Leu Ala Ser Ala Asp

20 25 30

Ser Gln Ala Ala Ala Pro Pro Lys Ala Val Leu Lys Leu Glu Pro Pro
35 40 45

Trp Ile Asn Val Leu Gln Glu Asp Ser Val Thr Leu Thr Cys Gln Gly
50 55 60

Ala Arg Ser Pro Glu Ser Asp Ser Ile Gln Trp Phe His Asn Gly Asn
65 70 75 80

Leu Ile Pro Thr His Thr Gln Pro Ser Tyr Arg Phe Lys Ala Asn Asn
85 90 95

Asn Asp Ser Gly Glu Tyr Thr Cys Gln Thr Gly Gln Thr Ser Leu Ser
100 105 110

Asp Pro Val His Leu Thr Val Leu Ser Glu Trp Leu Val Leu Gln Thr
115 120 125

Pro His Leu Glu Phe Gln Glu Gly Glu Thr Ile Met Leu Arg Cys His
130 135 140

Ser Trp Lys Asp Lys Pro Leu Val Lys Val Thr Phe Phe Gln Asn Gly
145 150 155 160

Lys Ser Gln Lys Phe Ser Arg Leu Asp Pro Thr Phe Ser Ile Pro Gln

165 170 175

Ala Asn His Ser His Ser Gly Asp Tyr His Cys Thr Gly Asn Ile Gly
180 185 190

Tyr Thr Leu Phe Ser Ser Lys Pro Val Thr Ile Thr Val Gln Val Pro
195 200 205

Ser Met Gly Ser Ser Ser Pro Met Gly Ile
210 215

<210> 144
<211> 110
<212> PRT
<213> 智人

<400> 144

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Val Thr Ile Ser Cys Gln Gly Pro Ser Thr Gly Val Gly Asp Tyr
20 25 30

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

Met Ile Tyr Phe Thr Ser Lys Lys Pro Lys Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Tyr Ala Ala Pro
85 90 95

Leu Gly Pro Met Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 145
<211> 110
<212> PRT
<213> 智人

<400> 145

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Val Thr Ile Ser Cys Gln Gly Pro Ser Thr Gly Val Gly Asp Tyr
20 25 30

Thr Trp Val His Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Met Ile Tyr Phe Thr Ile Lys Lys Pro Lys Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Tyr Ala Ala Pro
85 90 95

Leu Gly Pro Met Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 146
<211> 110
<212> PRT
<213> 智人

<400> 146

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Val Thr Ile Ser Cys Glu Gly Pro Ser Thr Gly Val Gly Asp Tyr
20 25 30

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

Met Ile Tyr Phe Thr Ser Lys Lys Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Tyr Ala Ala Pro
85 90 95

Leu Gly Pro Met Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 147
<211> 110
<212> PRT
<213> 智人

<400> 147

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Val Thr Ile Ser Cys Glu Gly Pro Ser Thr Gly Val Gly Asp Tyr
20 25 30

Thr Tyr Val His Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Met Ile Tyr Phe Thr Ser Lys Lys Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Tyr Ala Ala Pro
85 90 95

Leu Gly Pro Met Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 148
<211> 110
<212> PRT
<213> 智人

<400> 148

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Val Thr Ile Ser Cys Gln Gly Pro Ser Thr Gly Val Gly Asp Tyr
20 25 30

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

Met Ile Tyr Phe Thr Ser Lys Lys Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Tyr Ala Ala Pro
85 90 95

Leu Gly Pro Met Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 149
<211> 111
<212> PRT
<213> 智人

<400> 149

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Gln Gly Pro Ser Thr Gly Val Gly Asp
20 25 30

Tyr Asn Tyr Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg
35 40 45

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

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

Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Thr Tyr Ala Ala
85 90 95

Pro Leu Gly Pro Met Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 150
<211> 218
<212> PRT
<213> 智人

<400> 150

Met Thr Met Glu Thr Gln Met Ser Gln Asn Val Cys Pro Arg Asn Leu
1 5 10 15

Trp Leu Leu Gln Pro Leu Thr Val Leu Leu Leu Leu Ala Ser Ala Asp
20 25 30

Ser Gln Ala Ala Ala Pro Pro Lys Ala Val Leu Lys Leu Glu Pro Pro
35 40 45

Trp Ile Asn Val Leu Gln Glu Asp Ser Val Thr Leu Thr Cys Gln Gly
50 55 60

Ala Arg Ser Pro Glu Ser Asp Ser Ile Gln Trp Phe His Asn Gly Asn
65 70 75 80

Leu Ile Pro Thr His Thr Gln Pro Ser Tyr Arg Phe Lys Ala Asn Asn
85 90 95

Asn Asp Ser Gly Glu Tyr Thr Cys Gln Thr Gly Gln Thr Ser Leu Ser
100 105 110

Asp Pro Val His Leu Thr Val Leu Ser Glu Trp Leu Val Leu Gln Thr
115 120 125

Pro His Leu Glu Phe Gln Glu Gly Glu Thr Ile Met Leu Arg Cys His
130 135 140

Ser Trp Lys Asp Lys Pro Leu Val Lys Val Thr Phe Phe Gln Asn Gly
145 150 155 160

Lys Ser Gln Lys Phe Ser His Leu Asp Pro Thr Phe Ser Ile Pro Gln
165 170 175

Ala Asn His Ser His Ser Gly Asp Tyr His Cys Thr Gly Asn Ile Gly
180 185 190

Tyr Thr Leu Phe Ser Ser Lys Pro Val Thr Ile Thr Val Gln Val Pro
195 200 205

Ser Met Gly Ser Ser Ser Pro Met Gly Ile
210 215

<210> 151
<211> 291
<212> PRT
<213> 智人

<400> 151

Met Gly Ile Leu Ser Phe Leu Pro Val Leu Ala Thr Glu Ser Asp Trp
1 5 10 15

Ala Asp Cys Lys Ser Pro Gln Pro Trp Gly His Met Leu Leu Trp Thr
20 25 30

Ala Val Leu Phe Leu Ala Pro Val Ala Gly Thr Pro Ala Ala Pro Pro
35 40 45

Lys Ala Val Leu Lys Leu Glu Pro Gln Trp Ile Asn Val Leu Gln Glu
50 55 60

Asp Ser Val Thr Leu Thr Cys Arg Gly Thr His Ser Pro Glu Ser Asp
65 70 75 80

Ser Ile Gln Trp Phe His Asn Gly Asn Leu Ile Pro Thr His Thr Gln
85 90 95

Pro Ser Tyr Arg Phe Lys Ala Asn Asn Asn Asp Ser Gly Glu Tyr Thr
100 105 110

Cys Gln Thr Gly Gln Thr Ser Leu Ser Asp Pro Val His Leu Thr Val

115 120 125

Leu Ser Glu Trp Leu Val Leu Gln Thr Pro His Leu Glu Phe Gln Glu
130 135 140

Gly Glu Thr Ile Val Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asp Lys Pro Leu
145 150 155 160

Val Lys Val Thr Phe Phe Gln Asn Gly Lys Ser Lys Lys Phe Ser Arg
165 170 175

Ser Asp Pro Asn Phe Ser Ile Pro Gln Ala Asn His Ser His Ser Gly
180 185 190

Asp Tyr His Cys Thr Gly Asn Ile Gly Tyr Thr Leu Tyr Ser Ser Lys
195 200 205

Pro Val Thr Ile Thr Val Gln Ala Pro Ser Ser Ser Pro Met Gly Ile
210 215 220

Ile Val Ala Val Val Thr Gly Ile Ala Val Ala Ala Ile Val Ala Ala
225 230 235 240

Val Val Ala Leu Ile Tyr Cys Arg Lys Lys Arg Ile Ser Ala Asn Pro
245 250 255

Thr Asn Pro Asp Glu Ala Asp Lys Val Gly Ala Glu Asn Thr Ile Thr

260 265 270

Tyr Ser Leu Leu Met His Pro Asp Ala Leu Glu Glu Pro Asp Asp Gln
275 280 285

Asn Arg Ile
290

<210> 152
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 152

Tyr Gly Ala Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 153
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 153

Gln Thr Tyr Ala Ala Pro Leu Gly Pro Thr
1 5 10

<210> 154
<211> 118
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> VH

<400> 154

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Thr Phe Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 155
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL

<400> 155

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

<210> 156
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH

<400> 156

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

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

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

Ile Gly Phe Ile Tyr Tyr Glu Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Ile
50 55 60

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

Leu Gln Val Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

Thr Val Ser Ser
115

<210> 157
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL

<400> 157

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Phe Asn Ser
20 25 30

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

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val
50 55 60

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

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

Trp Tyr Asp Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 158
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CH

<400> 158

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

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

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

35 40 45

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

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

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

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

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

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

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

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

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190

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

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

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

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

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

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

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

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

325

<210> 159
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CL

<400> 159

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

<210> 160
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Hch

<400> 160

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys
20 25 30

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

Ser Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

Arg 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 Tyr Gly Lys Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

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

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

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu

225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

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

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

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

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

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

370 375 380

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

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro
450

<210> 161
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Lch

<400> 161

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Val Thr Ile Ser Cys Glu Gly Pro Ser Thr Gly Val Gly Asp Tyr
20 25 30

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

Met Ile Tyr Phe Thr Ser Lys Lys Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Tyr Ala Ala Pro
85 90 95

Leu Gly Pro Met Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
115 120 125

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

Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys
145 150 155 160

Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
165 170 175

Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
180 185 190

Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys
195 200 205

Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 162
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Hch

<400> 162

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys
20 25 30

Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

Arg 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 Tyr Gly Lys Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

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

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

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr

180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Tyr Gln
225 230 235 240

Trp Gly Pro Met Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

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

Asp Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

325 330 335

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

Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

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

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro
450

<210> 163

<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Hch

<400> 163

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys
20 25 30

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

Ser Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

Arg 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 Tyr Gly Lys Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

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

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

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

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

His Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Met Pro
325 330 335

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

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Cys Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

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

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro
450

<210> 164
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Hch

<400> 164

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys
20 25 30

Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

Arg 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 Tyr Gly Lys Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

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

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

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr

180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Gln
225 230 235 240

Trp Gly Pro Met Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu
245 250 255

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

Asp Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Ala Pro

325 330 335

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

Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

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

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro
450

<210> 165

<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Hch

<400> 165

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys
20 25 30

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

Ser Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

Arg 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 Tyr Gly Lys Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

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

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

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225 230 235 240

Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu
245 250 255

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

His Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

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

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Cys Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

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

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro
450

<210> 166
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Hch

<400> 166

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys
20 25 30

Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

Arg 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 Tyr Gly Lys Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

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

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

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr

180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225 230 235 240

Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu
245 250 255

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

His Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Lys Pro

325 330 335

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

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Cys Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

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

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro
450

<210> 167

<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Hch

<400> 167

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys
20 25 30

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

Ser Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

Arg 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 Tyr Gly Lys Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

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

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

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Gln
225 230 235 240

Trp Gly Pro Met Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu
245 250 255

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

Asp Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

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

Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

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

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro
450

<210> 168
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Hch

<400> 168

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys
20 25 30

Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

Arg 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 Tyr Gly Lys Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

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

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

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr

180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225 230 235 240

Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu
245 250 255

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

His Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Ala Pro

325 330 335

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

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Cys Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

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

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro
450

<210> 169

<211> 310
<212> PRT
<213> 智人

<400> 169

Met Gly Ile Leu Ser Phe Leu Pro Val Leu Ala Thr Glu Ser Asp Trp
1 5 10 15

Ala Asp Cys Lys Ser Pro Gln Pro Trp Gly His Met Leu Leu Trp Thr
20 25 30

Ala Val Leu Phe Leu Ala Pro Val Ala Gly Thr Pro Ala Ala Pro Pro
35 40 45

Lys Ala Val Leu Lys Leu Glu Pro Gln Trp Ile Asn Val Leu Gln Glu
50 55 60

Asp Ser Val Thr Leu Thr Cys Arg Gly Thr His Ser Pro Glu Ser Asp
65 70 75 80

Ser Ile Gln Trp Phe His Asn Gly Asn Leu Ile Pro Thr His Thr Gln
85 90 95

Pro Ser Tyr Arg Phe Lys Ala Asn Asn Asn Asp Ser Gly Glu Tyr Thr
100 105 110

Cys Gln Thr Gly Gln Thr Ser Leu Ser Asp Pro Val His Leu Thr Val
115 120 125

Leu Ser Glu Trp Leu Val Leu Gln Thr Pro His Leu Glu Phe Gln Glu
130 135 140

Gly Glu Thr Ile Val Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asp Lys Pro Leu
145 150 155 160

Val Lys Val Thr Phe Phe Gln Asn Gly Lys Ser Lys Lys Phe Ser Arg
165 170 175

Ser Asp Pro Asn Phe Ser Ile Pro Gln Ala Asn His Ser His Ser Gly
180 185 190

Asp Tyr His Cys Thr Gly Asn Ile Gly Tyr Thr Leu Tyr Ser Ser Lys
195 200 205

Pro Val Thr Ile Thr Val Gln Ala Pro Ser Ser Ser Pro Met Gly Ile
210 215 220

Ile Val Ala Val Val Thr Gly Ile Ala Val Ala Ala Ile Val Ala Ala
225 230 235 240

Val Val Ala Leu Ile Tyr Cys Arg Lys Lys Arg Ile Ser Ala Leu Pro
245 250 255

Gly Tyr Pro Glu Cys Arg Glu Met Gly Glu Thr Leu Pro Glu Lys Pro
260 265 270

Ala Asn Pro Thr Asn Pro Asp Glu Ala Asp Lys Val Gly Ala Glu Asn
275 280 285

Thr Ile Thr Tyr Ser Leu Leu Met His Pro Asp Ala Leu Glu Glu Pro
290 295 300

Asp Asp Gln Asn Arg Ile
305 310

<210> 170
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Hch

<400> 170

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys
20 25 30

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

Ser Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

Arg 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 Tyr Gly Ala Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

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

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

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225 230 235 240

Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu
245 250 255

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

His Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

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

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

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

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

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro
450

<210> 171
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Hch

<400> 171

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys
20 25 30

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

Ser Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

Arg 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 Tyr Gly Ala Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

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

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

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225 230 235 240

Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu
245 250 255

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

His Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Lys Pro
325 330 335

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

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

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

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

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro
450

<210> 172
<211> 217
<212> PRT
<213> 智人

<400> 172

Met Gly Ile Leu Ser Phe Leu Pro Val Leu Ala Thr Glu Ser Asp Trp
1 5 10 15

Ala Asp Cys Lys Ser Pro Gln Pro Trp Gly His Met Leu Leu Trp Thr
20 25 30

Ala Val Leu Phe Leu Ala Pro Val Ala Gly Thr Pro Ala Ala Pro Pro
35 40 45

Lys Ala Val Leu Lys Leu Glu Pro Gln Trp Ile Asn Val Leu Gln Glu
50 55 60

Asp Ser Val Thr Leu Thr Cys Arg Gly Thr His Ser Pro Glu Ser Asp
65 70 75 80

Ser Ile Gln Trp Phe His Asn Gly Asn Leu Ile Pro Thr His Thr Gln
85 90 95

Pro Ser Tyr Arg Phe Lys Ala Asn Asn Asn Asp Ser Gly Glu Tyr Thr
100 105 110

Cys Gln Thr Gly Gln Thr Ser Leu Ser Asp Pro Val His Leu Thr Val
115 120 125

Leu Ser Glu Trp Leu Val Leu Gln Thr Pro His Leu Glu Phe Gln Glu
130 135 140

Gly Glu Thr Ile Val Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asp Lys Pro Leu
145 150 155 160

Val Lys Val Thr Phe Phe Gln Asn Gly Lys Ser Lys Lys Phe Ser Arg
165 170 175

Ser Asp Pro Asn Phe Ser Ile Pro Gln Ala Asn His Ser His Ser Gly
180 185 190

Asp Tyr His Cys Thr Gly Asn Ile Gly Tyr Thr Leu Tyr Ser Ser Lys
195 200 205

Pro Val Thr Ile Thr Val Gln Ala Pro
210 215

<210> 173
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Hch

<400> 173

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys
20 25 30

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

Ser Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

Arg 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 Tyr Gly Ala Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

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

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

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu

225 230 235 240

Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu
245 250 255

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

His Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

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

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

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

370 375 380

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

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro
450

<210> 174
<211> 254
<212> PRT
<213> 智人

<400> 174

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

Gly Met Arg Thr Glu Asp Leu Pro Lys Ala Val Val Phe Leu Glu Pro
20 25 30

Gln Trp Tyr Arg Val Leu Glu Lys Asp Ser Val Thr Leu Lys Cys Gln
35 40 45

Gly Ala Tyr Ser Pro Glu Asp Asn Ser Thr Gln Trp Phe His Asn Glu
50 55 60

Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe Ile Asp Ala Ala Thr
65 70 75 80

Val Asp Asp Ser Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Thr Asn Leu Ser Thr Leu
85 90 95

Ser Asp Pro Val Gln Leu Glu Val His Ile Gly Trp Leu Leu Leu Gln
100 105 110

Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Glu Glu Asp Pro Ile His Leu Arg Cys
115 120 125

His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val Thr Tyr Leu Gln Asn
130 135 140

Gly Lys Gly Arg Lys Tyr Phe His His Asn Ser Asp Phe Tyr Ile Pro
145 150 155 160

Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser Gly Ser Tyr Phe Cys Arg Gly Leu Val
165 170 175

Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Glu Thr Val Asn Ile Thr Ile Thr Gln
180 185 190

Gly Leu Ser Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe Pro Pro Gly Tyr Gln
195 200 205

Val Ser Phe Cys Leu Val Met Val Leu Leu Phe Ala Val Asp Thr Gly
210 215 220

Leu Tyr Phe Ser Val Lys Thr Asn Ile Arg Ser Ser Thr Arg Asp Trp
225 230 235 240

Lys Asp His Lys Phe Lys Trp Arg Lys Asp Pro Gln Asp Lys
245 250

<210> 175
<211> 254
<212> PRT
<213> 智人

<400> 175

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

Gly Met Arg Thr Glu Asp Leu Pro Lys Ala Val Val Phe Leu Glu Pro
20 25 30

Gln Trp Tyr Arg Val Leu Glu Lys Asp Ser Val Thr Leu Lys Cys Gln
35 40 45

Gly Ala Tyr Ser Pro Glu Asp Asn Ser Thr Gln Trp Phe His Asn Glu
50 55 60

Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe Ile Asp Ala Ala Thr
65 70 75 80

Val Asp Asp Ser Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Thr Asn Leu Ser Thr Leu
85 90 95

Ser Asp Pro Val Gln Leu Glu Val His Ile Gly Trp Leu Leu Leu Gln
100 105 110

Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Glu Glu Asp Pro Ile His Leu Arg Cys
115 120 125

His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val Thr Tyr Leu Gln Asn
130 135 140

Gly Lys Gly Arg Lys Tyr Phe His His Asn Ser Asp Phe Tyr Ile Pro
145 150 155 160

Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser Gly Ser Tyr Phe Cys Arg Gly Leu Phe
165 170 175

Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Glu Thr Val Asn Ile Thr Ile Thr Gln
180 185 190

Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe Pro Pro Gly Tyr Gln
195 200 205

Val Ser Phe Cys Leu Val Met Val Leu Leu Phe Ala Val Asp Thr Gly
210 215 220

Leu Tyr Phe Ser Val Lys Thr Asn Ile Arg Ser Ser Thr Arg Asp Trp
225 230 235 240

Lys Asp His Lys Phe Lys Trp Arg Lys Asp Pro Gln Asp Lys
245 250

<210> 176
<211> 208
<212> PRT
<213> 智人

<400> 176

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

Gly Met Arg Thr Glu Asp Leu Pro Lys Ala Val Val Phe Leu Glu Pro
20 25 30

Gln Trp Tyr Arg Val Leu Glu Lys Asp Ser Val Thr Leu Lys Cys Gln
35 40 45

Gly Ala Tyr Ser Pro Glu Asp Asn Ser Thr Gln Trp Phe His Asn Glu
50 55 60

Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe Ile Asp Ala Ala Thr
65 70 75 80

Val Asp Asp Ser Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Thr Asn Leu Ser Thr Leu
85 90 95

Ser Asp Pro Val Gln Leu Glu Val His Ile Gly Trp Leu Leu Leu Gln
100 105 110

Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Glu Glu Asp Pro Ile His Leu Arg Cys
115 120 125

His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val Thr Tyr Leu Gln Asn
130 135 140

Gly Lys Gly Arg Lys Tyr Phe His His Asn Ser Asp Phe Tyr Ile Pro
145 150 155 160

Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser Gly Ser Tyr Phe Cys Arg Gly Leu Phe
165 170 175

Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Glu Thr Val Asn Ile Thr Ile Thr Gln
180 185 190

Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe Pro Pro Gly Tyr Gln
195 200 205

<210> 177
<211> 208
<212> PRT
<213> 智人

<400> 177

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

Gly Met Arg Thr Glu Asp Leu Pro Lys Ala Val Val Phe Leu Glu Pro
20 25 30

Gln Trp Tyr Arg Val Leu Glu Lys Asp Ser Val Thr Leu Lys Cys Gln
35 40 45

Gly Ala Tyr Ser Pro Glu Asp Asn Ser Thr Gln Trp Phe His Asn Glu
50 55 60

Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe Ile Asp Ala Ala Thr
65 70 75 80

Val Asp Asp Ser Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Thr Asn Leu Ser Thr Leu

85 90 95

Ser Asp Pro Val Gln Leu Glu Val His Ile Gly Trp Leu Leu Leu Gln
100 105 110

Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Glu Glu Asp Pro Ile His Leu Arg Cys
115 120 125

His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val Thr Tyr Leu Gln Asn
130 135 140

Gly Lys Gly Arg Lys Tyr Phe His His Asn Ser Asp Phe Tyr Ile Pro
145 150 155 160

Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser Gly Ser Tyr Phe Cys Arg Gly Leu Val
165 170 175

Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Glu Thr Val Asn Ile Thr Ile Thr Gln
180 185 190

Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe Pro Pro Gly Tyr Gln
195 200 205

<210> 178
<211> 233
<212> PRT
<213> 智人

<400> 178

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

Gly Met Arg Thr Glu Asp Leu Pro Lys Ala Val Val Phe Leu Glu Pro
20 25 30

Gln Trp Tyr Ser Val Leu Glu Lys Asp Ser Val Thr Leu Lys Cys Gln
35 40 45

Gly Ala Tyr Ser Pro Glu Asp Asn Ser Thr Gln Trp Phe His Asn Glu
50 55 60

Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe Ile Asp Ala Ala Thr
65 70 75 80

Val Asn Asp Ser Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Thr Asn Leu Ser Thr Leu
85 90 95

Ser Asp Pro Val Gln Leu Glu Val His Ile Gly Trp Leu Leu Leu Gln
100 105 110

Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Glu Glu Asp Pro Ile His Leu Arg Cys
115 120 125

His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val Thr Tyr Leu Gln Asn
130 135 140

Gly Lys Asp Arg Lys Tyr Phe His His Asn Ser Asp Phe His Ile Pro
145 150 155 160

Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser Gly Ser Tyr Phe Cys Arg Gly Leu Val
165 170 175

Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Glu Thr Val Asn Ile Thr Ile Thr Gln
180 185 190

Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Ser Pro Pro Gly Tyr Gln
195 200 205

Val Ser Phe Cys Leu Val Met Val Leu Leu Phe Ala Val Asp Thr Gly
210 215 220

Leu Tyr Phe Ser Val Lys Thr Asn Ile
225 230

<210> 179
<211> 365
<212> PRT
<213> 智人

<400> 179

Met Gly Val Pro Arg Pro Gln Pro Trp Ala Leu Gly Leu Leu Leu Phe
1 5 10 15

Leu Leu Pro Gly Ser Leu Gly Ala Glu Ser His Leu Ser Leu Leu Tyr
20 25 30

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

Val Ser Gly Trp Leu Gly Pro Gln Gln Tyr Leu Ser Tyr Asn Ser Leu
50 55 60

Arg Gly Glu Ala Glu Pro Cys Gly Ala Trp Val Trp Glu Asn Gln Val
65 70 75 80

Ser Trp Tyr Trp Glu Lys Glu Thr Thr Asp Leu Arg Ile Lys Glu Lys
85 90 95

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

Leu Gln Gly Leu Leu Gly Cys Glu Leu Gly Pro Asp Asn Thr Ser Val
115 120 125

Pro Thr Ala Lys Phe Ala Leu Asn Gly Glu Glu Phe Met Asn Phe Asp
130 135 140

Leu Lys Gln Gly Thr Trp Gly Gly Asp Trp Pro Glu Ala Leu Ala Ile
145 150 155 160

Ser Gln Arg Trp Gln Gln Gln Asp Lys Ala Ala Asn Lys Glu Leu Thr
165 170 175

Phe Leu Leu Phe Ser Cys Pro His Arg Leu Arg Glu His Leu Glu Arg
180 185 190

Gly Arg Gly Asn Leu Glu Trp Lys Glu Pro Pro Ser Met Arg Leu Lys
195 200 205

Ala Arg Pro Ser Ser Pro Gly Phe Ser Val Leu Thr Cys Ser Ala Phe
210 215 220

Ser Phe Tyr Pro Pro Glu Leu Gln Leu Arg Phe Leu Arg Asn Gly Leu
225 230 235 240

Ala Ala Gly Thr Gly Gln Gly Asp Phe Gly Pro Asn Ser Asp Gly Ser
245 250 255

Phe His Ala Ser Ser Ser Leu Thr Val Lys Ser Gly Asp Glu His His
260 265 270

Tyr Cys Cys Ile Val Gln His Ala Gly Leu Ala Gln Pro Leu Arg Val
275 280 285

Glu Leu Glu Ser Pro Ala Lys Ser Ser Val Leu Val Val Gly Ile Val
290 295 300

Ile Gly Val Leu Leu Leu Thr Ala Ala Ala Val Gly Gly Ala Leu Leu
305 310 315 320

Trp Arg Arg Met Arg Ser Gly Leu Pro Ala Pro Trp Ile Ser Leu Arg
325 330 335

Gly Asp Asp Thr Gly Val Leu Leu Pro Thr Pro Gly Glu Ala Gln Asp
340 345 350

Ala Asp Leu Lys Asp Val Asn Val Ile Pro Ala Thr Ala
355 360 365

<210> 180
<211> 119
<212> PRT
<213> 智人

<400> 180

Met Ser Arg Ser Val Ala Leu Ala Val Leu Ala Leu Leu Ser Leu Ser
1 5 10 15

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

His Pro Ala Glu Asn Gly Lys Ser Asn Phe Leu Asn Cys Tyr Val Ser
35 40 45

Gly Phe His Pro Ser Asp Ile Glu Val Asp Leu Leu Lys Asn Gly Glu
50 55 60

Arg Ile Glu Lys Val Glu His Ser Asp Leu Ser Phe Ser Lys Asp Trp
65 70 75 80

Ser Phe Tyr Leu Leu Tyr Tyr Thr Glu Phe Thr Pro Thr Glu Lys Asp
85 90 95

Glu Tyr Ala Cys Arg Val Asn His Val Thr Leu Ser Gln Pro Lys Ile
100 105 110

Val Lys Trp Asp Arg Asp Met
115

<210> 181
<211> 580
<212> PRT
<213> 智人

<400> 181

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 Leu Val Asn Gly Met Tyr Arg Ile Tyr Asp Met Glu Asn Val Leu
305 310 315 320

Leu Gly Leu Phe Ser Thr Ile His Asp Ser Ile Gln Tyr Val Gln Lys

325 330 335

Asn Ala Gly Lys Leu Thr Thr Thr Ile Gly Lys Leu Cys Ala His Ser
340 345 350

Gln Gln Arg Gln Tyr Arg Ser Ala Tyr Tyr Pro Glu Asp Leu Phe Ile
355 360 365

Asp Lys Lys Val Leu Lys Val Ala His Val Glu His Glu Glu Thr Leu
370 375 380

Ser Ser Arg Arg Arg Glu Leu Ile Gln Lys Leu Lys Ser Phe Ile Ser
385 390 395 400

Phe Tyr Ser Ala Leu Pro Gly Tyr Ile Cys Ser His Ser Pro Val Ala
405 410 415

Glu Asn Asp Thr Leu Cys Trp Asn Gly Gln Glu Leu Val Glu Arg Tyr
420 425 430

Ser Gln Lys Ala Ala Arg Asn Gly Met Lys Asn Gln Phe Asn Leu His
435 440 445

Glu Leu Lys Met Lys Gly Pro Glu Pro Val Val Ser Gln Ile Ile Asp
450 455 460

Lys Leu Lys His Ile Asn Gln Leu Leu Arg Thr Met Ser Met Pro Lys

465 470 475 480

Gly Arg Val Leu Asp Lys Asn Leu Asp Glu Glu Gly Phe Glu Ser Gly
485 490 495

Asp Cys Gly Asp Asp Glu Asp Glu Cys Ile Gly Gly Ser Gly Asp Gly
500 505 510

Met Ile Lys Val Lys Asn Gln Leu Arg Phe Leu Ala Glu Leu Ala Tyr
515 520 525

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> 182
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Hch

<400> 182

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys
20 25 30

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

Ser Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Arg Ser Val
50 55 60

Arg 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 Tyr Gly Lys Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

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

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

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Gln
225 230 235 240

Trp Gly Pro Met Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu
245 250 255

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

Asp Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

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

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

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

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

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro
450

<210> 183
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Hch

<400> 183

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys
20 25 30

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

Ser Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Arg Ser Val

50 55 60

Arg 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 Tyr Gly Lys Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

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

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

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn

195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Gln
225 230 235 240

Trp Gly Pro Met Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu
245 250 255

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

Asp Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

Glu Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

340 345 350

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

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

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

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro
450

<210> 184
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Hch

<400> 184

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys
20 25 30

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

Ser Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Arg Ser Val
50 55 60

Arg 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 Tyr Gly Lys Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

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

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

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Gln
225 230 235 240

Trp Gly Pro Met Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu
245 250 255

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

Asp Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

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

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

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

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

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr Arg Lys Glu Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro
450

<210> 185
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Hch

<400> 185

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys
20 25 30

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

Ser Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val

50 55 60

Arg 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 Tyr Gly Ala Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

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

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

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn

195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225 230 235 240

Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu
245 250 255

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

His Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Lys Pro
325 330 335

Asp Glu Glu Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

340 345 350

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

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

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

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr Arg Glu Glu Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro
450

<210> 186
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Hch

<400> 186

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys
20 25 30

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

Ser Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Arg Ser Val
50 55 60

Arg 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 Tyr Gly Lys Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

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

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

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Gln
225 230 235 240

Trp Gly Pro Met Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu
245 250 255

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

Asp Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

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

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

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

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

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr Arg Lys Glu Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro
450

<210> 187
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Hch

<400> 187

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys
20 25 30

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

Ser Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val

50 55 60

Arg 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 Tyr Gly Ala Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

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

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

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn

195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225 230 235 240

Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu
245 250 255

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

His Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

Glu Glu Glu Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

340 345 350

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

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

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

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr Arg Glu Glu Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro
450

<210> 188
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Lch

<400> 188

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Val Thr Ile Ser Cys Glu Gly Pro Ser Thr Gly Val Gly Asp Tyr
20 25 30

Thr Tyr Val His Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Met Ile Tyr Phe Thr Ser Lys Lys Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Tyr Ala Ala Pro
85 90 95

Leu Gly Pro Met Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
115 120 125

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

Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys
145 150 155 160

Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
165 170 175

Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
180 185 190

Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys
195 200 205

Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 189
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Hch

<400> 189

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys
20 25 30

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

Ser Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Tyr Gly Lys Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

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

145 150 155 160

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

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

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

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr

290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

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

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

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

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

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu

435 440 445

Ser Pro
450

<210> 190
<211> 218
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Lch

<400> 190

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Gln Gly Pro Ser Thr Gly Val Gly Asp
20 25 30

Tyr Asn Tyr Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg
35 40 45

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

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

Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Thr Tyr Ala Ala
85 90 95

Pro Leu Gly Pro Met Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

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

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 191
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Hch

<400> 191

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys
20 25 30

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

Ser Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Tyr Gly Lys Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp

100 105 110

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

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

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

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Gln
225 230 235 240

Trp Gly Pro Met Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu

245 250 255

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

Asp Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

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

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

Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro
450

<210> 192
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Hch

<400> 192

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys
20 25 30

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

Ser Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Tyr Gly Lys Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

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

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

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225 230 235 240

Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu
245 250 255

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

His Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Lys Pro
325 330 335

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

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

Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

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

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro
450

<210> 193
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Hch

<400> 193

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys
20 25 30

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

Ser Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Tyr Gly Lys Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp

100 105 110

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

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

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

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Gln
225 230 235 240

Trp Gly Pro Met Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu

245 250 255

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

Asp Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

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

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

Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro
450

<210> 194
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Hch

<400> 194

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys
20 25 30

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

Ser Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Tyr Gly Lys Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

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

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

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225 230 235 240

Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu
245 250 255

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

His Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

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

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

Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

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

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro
450

<210> 195
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Hch

<400> 195

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys
20 25 30

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

Ser Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Tyr Gly Lys Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp

100 105 110

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

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

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

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Gln
225 230 235 240

Trp Gly Pro Met Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu

245 250 255

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

Asp Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

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

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

Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr Arg Lys Glu Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro
450

<210> 196
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Hch

<400> 196

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys
20 25 30

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

Ser Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Tyr Gly Lys Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

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

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

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225 230 235 240

Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu
245 250 255

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

His Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Lys Pro
325 330 335

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

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

Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

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

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr Arg Lys Glu Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro
450

<210> 197
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Hch

<400> 197

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys
20 25 30

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

Ser Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Tyr Gly Lys Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp

100 105 110

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

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

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

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Gln
225 230 235 240

Trp Gly Pro Met Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu

245 250 255

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

Asp Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

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

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

Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr Arg Lys Glu Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro
450

<210> 198
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Hch

<400> 198

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys
20 25 30

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

Ser Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Tyr Gly Lys Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

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

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

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225 230 235 240

Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu
245 250 255

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

His Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

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

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

Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

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

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr Arg Lys Glu Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro
450

<210> 199
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Hch

<400> 199

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys
20 25 30

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

Ser Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Tyr Gly Lys Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp

100 105 110

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

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

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

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Gln
225 230 235 240

Trp Gly Pro Met Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu

245 250 255

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

Asp Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

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

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

Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro
450

<210> 200
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Hch

<400> 200

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys
20 25 30

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

Ser Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Tyr Gly Lys Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

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

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

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225 230 235 240

Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu
245 250 255

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

His Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Lys Pro
325 330 335

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

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Cys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

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

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro
450

<210> 201
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Hch

<400> 201

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys
20 25 30

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

Ser Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Tyr Gly Lys Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp

100 105 110

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

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

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

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Gln
225 230 235 240

Trp Gly Pro Met Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu

245 250 255

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

Asp Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

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

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

Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro
450

<210> 202
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Hch

<400> 202

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys
20 25 30

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

Ser Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Tyr Gly Lys Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

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

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

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225 230 235 240

Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu
245 250 255

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

His Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

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

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Cys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

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

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro
450

<210> 203
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Hch

<400> 203

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys
20 25 30

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

Ser Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Tyr Gly Lys Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp

100 105 110

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

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

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

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Gln
225 230 235 240

Trp Gly Pro Met Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu

245 250 255

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

Asp Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

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

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

Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr Arg Lys Glu Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro
450

<210> 204
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Hch

<400> 204

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys
20 25 30

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

Ser Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Gly Lys Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225 230 235 240

Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

His Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Lys Pro
325 330 335

Asp Glu Glu Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Cys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr Arg Lys Glu Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro
450

<210> 205
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Hch

<400> 205

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys
20 25 30

Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Gly Lys Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Gln
225 230 235 240

Trp Gly Pro Met Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu

245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

Asp Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

Glu Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr Arg Lys Glu Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro
450

<210> 206
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Hch

<400> 206

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys
20 25 30

Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Gly Lys Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225 230 235 240

Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

His Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

Glu Glu Glu Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Cys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr Arg Lys Glu Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro
450

<210> 207
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CH

<400> 207

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Asp Ala Leu Pro Ala Pro Glu Glu Glu Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Cys Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 208
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Lch

<400> 208

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Ser Cys Asp Gly Pro Ser Thr Asp Val Gly Asp Tyr
20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Met Ile Tyr Phe Thr Ser Lys Lys Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Ser Thr Tyr Ala Ala Pro
85 90 95

Leu Gly Pro Met Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
115 120 125

Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
130 135 140

Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys
145 150 155 160

Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
165 170 175

Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
180 185 190

Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys
195 200 205

Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 209
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Hch

<400> 209

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Gly Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Ala
20 25 30

Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Thr Arg Ser Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Gly Lys Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr

180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro
450

<210> 210

<211> 446
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Hch

<400> 210

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Thr Phe Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Thr Gly Trp Leu Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 211
<211> 215
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Lch

<400> 211

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys

195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 212
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Hch

<400> 212

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Tyr Gly Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Phe Ile Tyr Tyr Glu Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Ile
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80

Leu Gln Val Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gln Thr Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440

<210> 213
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Lch

<400> 213

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Phe Asn Ser

20 25 30

Asn Ala Lys Thr Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Trp Tyr Asp Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp

165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 214
<211> 223
<212> PRT
<213> 智人

<400> 214

Met Ala Cys Leu Gly Phe Gln Arg His Lys Ala Gln Leu Asn Leu Ala
1 5 10 15

Thr Arg Thr Trp Pro Cys Thr Leu Leu Phe Phe Leu Leu Phe Ile Pro
20 25 30

Val Phe Cys Lys Ala Met His Val Ala Gln Pro Ala Val Val Leu Ala
35 40 45

Ser Ser Arg Gly Ile Ala Ser Phe Val Cys Glu Tyr Ala Ser Pro Gly
50 55 60

Lys Ala Thr Glu Val Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln
65 70 75 80

Val Thr Glu Val Cys Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr
85 90 95

Phe Leu Asp Asp Ser Ile Cys Thr Gly Thr Ser Ser Gly Asn Gln Val
100 105 110

Asn Leu Thr Ile Gln Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile
115 120 125

Cys Lys Val Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly
130 135 140

Asn Gly Thr Gln Ile Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser
145 150 155 160

Asp Phe Leu Leu Trp Ile Leu Ala Ala Val Ser Ser Gly Leu Phe Phe
165 170 175

Tyr Ser Phe Leu Leu Thr Ala Val Ser Leu Ser Lys Met Leu Lys Lys
180 185 190

Arg Ser Pro Leu Thr Thr Gly Val Tyr Val Lys Met Pro Pro Thr Glu
195 200 205

Pro Glu Cys Glu Lys Gln Phe Gln Pro Tyr Phe Ile Pro Ile Asn
210 215 220

<210> 215
<211> 446
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Hch

<400> 215

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Thr Phe Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Thr Gly Trp Leu Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Ala Gly Pro Asp
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Glu Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 216
<211> 446
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Hch

<400> 216

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Thr Phe Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Thr Gly Trp Leu Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Ala Gly Pro Asp
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Leu Pro Glu Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 217
<211> 446

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Hch

<400> 217

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Thr Phe Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Thr Gly Trp Leu Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Tyr Gln Trp Gly Pro Met
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Glu Pro
260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 218
<211> 446
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Hch

<400> 218

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Thr Phe Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Thr Gly Trp Leu Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Glu Pro
260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Met Pro Ile Glu Glu Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Cys Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys
355 360 365

Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 219
<211> 446
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Hch

<400> 219

```
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1               5                  10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Thr Phe Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Thr Gly Trp Leu Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
        115                 120                 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140
```

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Gln Trp Gly Pro Met
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Glu Pro
260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Pro Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 220
<211> 446
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Hch

<400> 220

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Thr Phe Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Thr Gly Trp Leu Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Ala Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Glu Pro
260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Pro Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Lys Pro Asp Glu Glu Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Cys Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys
355 360 365

Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 221
<211> 446
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Hch

<400> 221

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Thr Phe Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Thr Gly Trp Leu Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Gln Trp Gly Pro Met
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Glu Pro
260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Pro Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Ala Pro Glu Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 222
<211> 446
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Hch

<400> 222

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Thr Phe Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Thr Gly Trp Leu Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Ala Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Glu Pro
260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Pro Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Ala Pro Glu Glu Glu Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Cys Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys
355 360 365

Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 223
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa is His, Ala, Arg, or Lys

<400> 223

Ser Xaa Thr Met Asn
1 5

<210> 224
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Ser or Thr

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa is Arg or Gln

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa is Gly or His

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (13)..(13)
<223> Xaa is Asp, Glu, or Arg

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(16)
<223> Xaa is Lys or Arg

<400> 224

Ser Ile Ser Xaa Xaa Ser Xaa Tyr Ile Tyr Tyr Ala Xaa Ser Val Xaa
1 5 10 15

Gly

<210> 225
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa is Lys or Ala

<400> 225

Tyr Gly Xaa Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 226
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa is Thr, Asp, Gln, or Glu

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa is Thr or Pro

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa is Asp or Gly

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)
<223> Xaa is Asn or Thr

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(12)
<223> Xaa is Tyr or Trp

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (14)..(14)
<223> Xaa is Ser or His

<400> 226

Xaa Gly Xaa Ser Thr Xaa Val Gly Asp Tyr Xaa Xaa Val Xaa
1 5 10

<210> 227
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa is Glu, Phe, or Tyr

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa is Ser or Ile

<220>

<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa is Lys or Ser

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa is Ser, Glu, or Lys

<400> 227

Xaa Thr Xaa Xaa Lys Pro Xaa
1 5

<210> 228
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa is Ser or Gln

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Xaa is Met or Thr

<400> 228

Xaa Thr Tyr Ala Ala Pro Leu Gly Pro Xaa
1 5 10

<210> 229
<211> 30
<212> PRT
<213> 智人

<400> 229

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Gly Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser
20 25 30

<210> 230
<211> 30
<212> PRT
<213> 智人

<400> 230

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser
20 25 30

<210> 231
<211> 30
<212> PRT
<213> 智人

<400> 231

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser
20 25 30

<210> 232
<211> 30
<212> PRT
<213> 智人

<400> 232

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser
20 25 30

<210> 233
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 233

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
1 5 10

<210> 234
<211> 32
<212> PRT
<213> 智人

<400> 234

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 235
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 235

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 236
<211> 22
<212> PRT
<213> 智人

<400> 236

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Ser Cys
20

<210> 237
<211> 22
<212> PRT
<213> 智人

<400> 237

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Val Thr Ile Ser Cys
20

<210> 238
<211> 23
<212> PRT
<213> 智人

<400> 238

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys
20

<210> 239

<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CH

<400> 239

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Phe Gln Trp Gly Pro Met Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Asp Ala Leu Pro Ala Pro Glu Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 240
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 240

Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 241
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 241

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 242
<211> 32
<212> PRT
<213> 智人

<400> 242

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser
1 5 10 15

Leu Thr Val Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys
20 25 30

<210> 243
<211> 32
<212> PRT
<213> 智人

<400> 243

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser
1 5 10 15

Leu Thr Val Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 244
<211> 32
<212> PRT
<213> 智人

<400> 244

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 245
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 245

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
1 5 10

<210> 246
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 246

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 247
<211> 223
<212> PRT
<213> 家鼠

<400> 247

Met Ala Cys Leu Gly Leu Arg Arg Tyr Lys Ala Gln Leu Gln Leu Pro
1 5 10 15

Ser Arg Thr Trp Pro Phe Val Ala Leu Leu Thr Leu Leu Phe Ile Pro
20 25 30

Val Phe Ser Glu Ala Ile Gln Val Thr Gln Pro Ser Val Val Leu Ala
35 40 45

Ser Ser His Gly Val Ala Ser Phe Pro Cys Glu Tyr Ser Pro Ser His
50 55 60

Asn Thr Asp Glu Val Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Thr Asn Asp Gln
65 70 75 80

Met Thr Glu Val Cys Ala Thr Thr Phe Thr Glu Lys Asn Thr Val Gly
85 90 95

Phe Leu Asp Tyr Pro Phe Cys Ser Gly Thr Phe Asn Glu Ser Arg Val
100 105 110

Asn Leu Thr Ile Gln Gly Leu Arg Ala Val Asp Thr Gly Leu Tyr Leu
115 120 125

Cys Lys Val Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Phe Val Gly Met Gly
130 135 140

Asn Gly Thr Gln Ile Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser
145 150 155 160

Asp Phe Leu Leu Trp Ile Leu Val Ala Val Ser Leu Gly Leu Phe Phe
165 170 175

Tyr Ser Phe Leu Val Thr Ala Val Ser Leu Ser Lys Met Leu Lys Lys
180 185 190

Arg Ser Pro Leu Thr Thr Gly Val Tyr Val Lys Met Pro Pro Thr Glu
195 200 205

Pro Glu Cys Glu Lys Gln Phe Gln Pro Tyr Phe Ile Pro Ile Asn
210 215 220

<210> 248
<211> 223
<212> PRT
<213> Macaca fascicularis

<400> 248

Met Ala Cys Leu Gly Phe Gln Arg His Lys Ala Arg Leu Asn Leu Ala
1 5 10 15

Thr Arg Thr Arg Pro Tyr Thr Leu Leu Phe Ser Leu Leu Phe Ile Pro
20 25 30

Val Phe Ser Lys Ala Met His Val Ala Gln Pro Ala Val Val Leu Ala
35 40 45

Asn Ser Arg Gly Ile Ala Ser Phe Val Cys Glu Tyr Ala Ser Pro Gly
50 55 60

Lys Ala Thr Glu Val Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln
65 70 75 80

Val Thr Glu Val Cys Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr
85 90 95

Phe Leu Asp Asp Ser Ile Cys Thr Gly Thr Ser Ser Gly Asn Gln Val
100 105 110

Asn Leu Thr Ile Gln Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile
115 120 125

Cys Lys Val Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Met Gly Ile Gly
130 135 140

Asn Gly Thr Gln Ile Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser
145 150 155 160

Asp Phe Leu Leu Trp Ile Leu Ala Ala Val Ser Ser Gly Leu Phe Phe
165 170 175

Tyr Ser Phe Leu Leu Thr Ala Val Ser Leu Ser Lys Met Leu Lys Lys
180 185 190

Arg Ser Pro Leu Thr Thr Gly Val Tyr Val Lys Met Pro Pro Thr Glu
195 200 205

Pro Glu Cys Glu Lys Gln Phe Gln Pro Tyr Phe Ile Pro Ile Asn
210 215 220

<210> 249
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 249

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 250
<211> 326
<212> PRT
<213> 智人

<400> 250

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 251
<211> 377
<212> PRT
<213> 智人

<400> 251

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Cys Pro
100 105 110

Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg
115 120 125

Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys
130 135 140

Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro
145 150 155 160

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
165 170 175

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
180 185 190

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr
195 200 205

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
210 215 220

Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
225 230 235 240

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
245 250 255

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln
260 265 270

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
275 280 285

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
290 295 300

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn
305 310 315 320

Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
325 330 335

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile
340 345 350

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln
355 360 365

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
370 375

<210> 252
<211> 327
<212> PRT
<213> 智人

<400> 252

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 253
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CH

<400> 253

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Asp Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Glu Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Cys Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 254
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CH

<400> 254

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Phe Gln Trp Gly Pro Met Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Asp Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 255
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CH

<400> 255

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Asp Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Glu Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Glu Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 256
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> CH

<400> 256

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Asp Ala Leu Pro Lys Pro Asp Glu Glu Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Glu Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 257
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CH

<400> 257

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Phe Gln Trp Gly Pro Met Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Asp Ala Leu Pro Ala Pro Glu Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 258
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CH

<400> 258

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Asp Ala Leu Pro Ala Pro Glu Glu Glu Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Glu Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 259
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CH

<400> 259

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Phe Gln Trp Gly Pro Met Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Asp Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 260
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CH

<400> 260

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Asp Ala Leu Pro Lys Pro Asp Glu Glu Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305 310 315 320

Arg Glu Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 261
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CH

<400> 261

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Phe Gln Trp Gly Pro Met Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Asp Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 262
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CH

<400> 262

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Phe Gln Trp Gly Pro Met Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Asp Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 263
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CH

<400> 263

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Asp Ala Leu Pro Lys Pro Asp Glu Glu Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 264
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CH

<400> 264

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Asp Ala Leu Pro Lys Pro Asp Glu Glu Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Cys Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 265
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CH

<400> 265

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Phe Gln Trp Gly Pro Met Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Asp Ala Leu Pro Ala Pro Glu Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 266
<211> 328

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CH

<400> 266

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                  10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110
```

Pro Ala Pro Glu Phe Gln Trp Gly Pro Met Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Asp Ala Leu Pro Ala Pro Glu Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 267
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CH

<400> 267

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Asp Ala Leu Pro Ala Pro Glu Glu Glu Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 268
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CH

<400> 268

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Asp Ala Leu Pro Ala Pro Glu Glu Glu Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Cys Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 269
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CH

<400> 269

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Phe Gln Trp Gly Pro Met Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Asp Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 270
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CH

<400> 270

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Asp Ala Leu Pro Lys Pro Asp Glu Glu Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 271
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CH

<400> 271

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Phe Gln Trp Gly Pro Met Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Asp Ala Leu Pro Ala Pro Glu Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 272
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Hch

<400> 272

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys
20 25 30

Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

Arg 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 Tyr Gly Ala Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225 230 235 240

Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

His Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

Ile Glu Glu Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr Arg Glu Glu Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro
450

<210> 273
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Hch

<400> 273

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys
20 25 30

Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Gly Lys Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225 230 235 240

Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

His Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

Ile Glu Glu Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Cys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro
450

<210> 274
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Hch

<400> 274

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys
20 25 30

Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Gly Lys Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225 230 235 240

Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

His Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

Ile Glu Glu Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Cys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr Arg Lys Glu Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro
450

<210> 275
<211> 218
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Lch

<400> 275

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Asp Gly Pro Ser Thr Gly Val Gly Asp
20 25 30

Tyr Asn Tyr Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg
35 40 45

Leu Leu Ile Tyr Phe Thr Ser Lys Lys Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg
50 55 60

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg
65 70 75 80

Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Thr Tyr Ala Ala
85 90 95

Pro Leu Gly Pro Met Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 276
<211> 328

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CH

<400> 276

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                  10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110
```

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Asp Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Glu Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305 310 315 320

Arg Glu Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 277
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CH

<400> 277

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Asp Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Glu Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Cys Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 278
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CH

<400> 278

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Asp Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Glu Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Cys Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 279
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Hch

<400> 279

Gln Asp 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 Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

Tyr Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Leu Arg Lys Gln Thr Lys Tyr Arg Glu Lys Phe
50 55 60

Glu Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Arg Ser Gly Arg Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440

<210> 280
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Hch

<400> 280

Gln Asp 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 Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

Tyr Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Leu Arg Lys Gln Thr Lys Tyr Arg Glu Lys Phe
50 55 60

Glu Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Arg Ser Gly Arg Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Tyr Gln Trp Gly Pro Met Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Glu Pro Glu Val
260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440

<210> 281
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Hch

<400> 281

Gln Asp 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 Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

Tyr Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Leu Arg Lys Gln Thr Lys Tyr Arg Glu Lys Phe
50 55 60

Glu Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Arg Ser Gly Arg Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Glu Pro Glu Val
260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Met Pro Ile Glu Glu Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Cys Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440

<210> 282
<211> 213

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Lch

<400> 282

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile His Lys Tyr
20 25 30

Ile Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Gln Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Glu Gln Leu Arg Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 283
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Hch

<400> 283

Gln Asp 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 Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

Tyr Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Leu Arg Lys Gln Thr Lys Tyr Arg Glu Lys Phe
50 55 60

Glu Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Arg Ser Gly Arg Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Tyr Tyr Trp Gly Pro Met Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440

<210> 284
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Hch

<400> 284

Gln Asp 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 Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

Tyr Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Leu Arg Lys Gln Thr Lys Tyr Arg Glu Lys Phe
50 55 60

Glu Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Arg Ser Gly Arg Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Glu Pro Glu Val
260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Glu Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Cys Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440

<210> 285
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Hch

<400> 285

Gln Asp 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 Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

Tyr Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Leu Arg Lys Gln Thr Lys Tyr Arg Glu Lys Phe
50 55 60

Glu Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Arg Ser Gly Arg Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Gln Trp Gly Pro Met Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Glu Pro Glu Val
260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440

<210> 286
<211> 444

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Hch

<400> 286

Gln Asp 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 Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

Tyr Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Leu Arg Lys Gln Thr Lys Tyr Arg Glu Lys Phe
50 55 60

Glu Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Arg Ser Gly Arg Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Ala Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Glu Pro Glu Val
260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Glu Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Cys Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440

<210> 287
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Hch

<400> 287

Gln Asp 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 Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

Tyr Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Leu Arg Lys Gln Thr Lys Tyr Arg Glu Lys Phe
50 55 60

Glu Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Arg Ser Gly Arg Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Gln Trp Gly Pro Met Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Glu Pro Glu Val
260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Pro Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Met Pro Glu Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440

<210> 288
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Hch

<400> 288

Gln Asp 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 Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

Tyr Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Leu Arg Lys Gln Thr Lys Tyr Arg Glu Lys Phe
50 55 60

Glu Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Arg Ser Gly Arg Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Ala Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Glu Pro Glu Val
260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Pro Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Met Pro Glu Glu Glu Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Cys Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440

<210> 289
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Hch

<400> 289

Gln Asp 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 Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

Tyr Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Leu Arg Lys Gln Thr Lys Tyr Arg Glu Lys Phe
50 55 60

Glu Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Arg Ser Gly Arg Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Gln Trp Gly Pro Met Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Glu Pro Glu Val
260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Pro Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440

<210> 290
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Hch

<400> 290

Gln Asp 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 Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

Tyr Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Leu Arg Lys Gln Thr Lys Tyr Arg Glu Lys Phe
50 55 60

Glu Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Arg Ser Gly Arg Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Ala Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Glu Pro Glu Val
260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Pro Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Glu Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Cys Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440

<210> 291
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Hch

<400> 291

```
Gln Asp 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 Phe Asn Ile Lys Asp Thr
            20                  25                  30

Tyr Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Arg Ile Asp Pro Leu Arg Lys Gln Thr Lys Tyr Arg Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Glu Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Val Arg Ser Gly Arg Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
        115                 120                 125
```

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Gln Trp Gly Pro Met Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Glu Pro Glu Val
260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Pro Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440

<210> 292
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Hch

<400> 292

Gln Asp 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 Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

Tyr Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Leu Arg Lys Gln Thr Lys Tyr Arg Glu Lys Phe
50 55 60

Glu Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Arg Ser Gly Arg Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Ala Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Glu Pro Glu Val
260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Pro Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Lys Pro Asp Glu Glu Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Cys Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440

<210> 293
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Hch

<400> 293

Gln Asp 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 Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

Tyr Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Leu Arg Lys Gln Thr Lys Tyr Arg Glu Lys Phe
50 55 60

Glu Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Arg Ser Gly Arg Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Gln Trp Gly Pro Met Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Glu Pro Glu Val
260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Pro Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Ala Pro Glu Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440

<210> 294
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Hch

<400> 294

Gln Asp 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 Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

Tyr Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Leu Arg Lys Gln Thr Lys Tyr Arg Glu Lys Phe
50 55 60

Glu Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Arg Ser Gly Arg Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Ala Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Glu Pro Glu Val
260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Pro Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Ala Pro Glu Glu Glu Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Cys Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440

<210> 295
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Hch

<400> 295

Gln Asp 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 Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

Tyr Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Leu Arg Lys Gln Thr Lys Tyr Arg Glu Lys Phe
50 55 60

Glu Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Arg Ser Gly Arg Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Gln Trp Gly Pro Met Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Glu Pro Glu Val
260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Pro Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Glu Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440

<210> 296
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> Hch

<400> 296

```
Gln Asp 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 Phe Asn Ile Lys Asp Thr
            20                  25                  30

Tyr Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Arg Ile Asp Pro Leu Arg Lys Gln Thr Lys Tyr Arg Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Glu Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Val Arg Ser Gly Arg Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
        115                 120                 125
```

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Glu Pro Glu Val
260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Pro Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Ala Pro Glu Glu Glu Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Cys Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440

<210> 297
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Hch

<400> 297

Gln Asp 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 Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

Tyr Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Leu Arg Lys Gln Thr Lys Tyr Arg Glu Lys Phe
50 55 60

Glu Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Arg Ser Gly Arg Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Gln Trp Gly Pro Met Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Glu Pro Glu Val
260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Pro Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440

<210> 298
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Hch

<400> 298

Gln Asp 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 Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

Tyr Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Leu Arg Lys Gln Thr Lys Tyr Arg Glu Lys Phe
50 55 60

Glu Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Arg Ser Gly Arg Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Glu Pro Glu Val
260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Pro Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Glu Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Cys Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440

<210> 299
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Hch

<400> 299

Gln Asp 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 Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

Tyr Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Leu Arg Lys Gln Thr Lys Tyr Arg Glu Lys Phe
50 55 60

Glu Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Arg Ser Gly Arg Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Gln Trp Gly Pro Met Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Glu Pro Glu Val
260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Pro Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Met Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440

<210> 300
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Hch

<400> 300

Gln Asp 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 Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

Tyr Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Leu Arg Lys Gln Thr Lys Tyr Arg Glu Lys Phe
50 55 60

Glu Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Arg Ser Gly Arg Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Glu Pro Glu Val
260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Pro Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Met Pro Ile Glu Glu Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Cys Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440

<210> 301
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Hch

<400> 301

Gln Asp 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 Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

Tyr Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Leu Arg Lys Gln Thr Lys Tyr Arg Glu Lys Phe
50 55 60

Glu Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Arg Ser Gly Arg Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Ala Gly Pro Asp Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Leu Pro Glu Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440

<210> 302
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Hch

<400> 302

Gln Asp 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 Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

Tyr Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Leu Arg Lys Gln Thr Lys Tyr Arg Glu Lys Phe
50 55 60

Glu Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Arg Ser Gly Arg Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Asp Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Leu Pro Glu Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440

<210> 303
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Hch

<400> 303

Gln Asp 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 Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

Tyr Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Leu Arg Lys Gln Thr Lys Tyr Arg Glu Lys Phe
50 55 60

Glu Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Arg Ser Gly Arg Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Asp Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Leu Pro Glu Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Cys Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440

<210> 304
<211> 444

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Hch

<400> 304

Gln Asp 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 Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

Tyr Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Leu Arg Lys Gln Thr Lys Tyr Arg Glu Lys Phe
50 55 60

Glu Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Arg Ser Gly Arg Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Ala Gly Pro Asp Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Glu Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440

<210> 305
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Hch

<400> 305

Gln Asp 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 Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

Tyr Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Leu Arg Lys Gln Thr Lys Tyr Arg Glu Lys Phe
50 55 60

Glu Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Arg Ser Gly Arg Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Ala Gly Pro Asp Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Glu Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Cys Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440

<210> 306
<211> 441
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Hch

<400> 306

Gln Asp 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 Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

Tyr Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Leu Arg Lys Gln Thr Lys Tyr Arg Glu Lys Phe
50 55 60

Glu Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Arg Ser Gly Arg Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro
210 215 220

Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
225 230 235 240

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
245 250 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn
260 265 270

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
275 280 285

Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
290 295 300

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
305 310 315 320

Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
325 330 335

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu
340 345 350

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
355 360 365

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
370 375 380

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
385 390 395 400

Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly
405 410 415

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440

<210> 307
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CH

<400> 307

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 308
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CH

<400> 308

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Gln Trp Gly Pro Met Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 309
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CH

<400> 309

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Asp Ala Leu Pro Met Pro Ile Glu Glu Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Cys Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 310
<211> 107

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CL

<400> 310

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 311
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CH

<400> 311

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Tyr Trp Gly Pro Met Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 312
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CH

<400> 312

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Asp Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Glu Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Cys Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 313
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CH

<400> 313

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Phe Gln Trp Gly Pro Met Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Asp Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 314
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> CH

<400> 314

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                  10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125
```

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Asp Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Glu Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Cys Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 315
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CH

<400> 315

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Phe Gln Trp Gly Pro Met Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Met Pro Glu Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 316
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CH

<400> 316

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Asp Ala Leu Pro Met Pro Glu Glu Glu Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Cys Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 317
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CH

<400> 317

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Phe Gln Trp Gly Pro Met Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Asp Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 318
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CH

<400> 318

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Asp Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Glu Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Cys Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 319
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CH

<400> 319

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Phe Gln Trp Gly Pro Met Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Asp Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 320
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CH

<400> 320

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Asp Ala Leu Pro Lys Pro Asp Glu Glu Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Cys Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 321
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CH

<400> 321

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Phe Gln Trp Gly Pro Met Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Asp Ala Leu Pro Ala Pro Glu Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 322
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CH

<400> 322

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Asp Ala Leu Pro Ala Pro Glu Glu Glu Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Cys Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 323
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CH

<400> 323

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Phe Gln Trp Gly Pro Met Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Glu Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 324
<211> 328

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CH

<400> 324

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Asp Ala Leu Pro Ala Pro Glu Glu Glu Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Cys Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 325
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CH

<400> 325

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Phe Gln Trp Gly Pro Met Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 326
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CH

<400> 326

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Asp Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Glu Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Cys Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 327
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CH

<400> 327

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Phe Gln Trp Gly Pro Met Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Met Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 328
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CH

<400> 328

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Asp Ala Leu Pro Met Pro Ile Glu Glu Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Cys Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 329
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CH

<400> 329

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Ala Gly Pro Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Leu Pro Glu Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 330
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CH

<400> 330

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Leu Pro Glu Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 331
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CH

<400> 331

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Leu Pro Glu Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Cys Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 332
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> CH

<400> 332

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                  10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Ala Gly Pro Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125
```

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Glu Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 333
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CH

<400> 333

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Ala Gly Pro Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Glu Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Cys Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 334
<211> 325
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CH

<400> 334

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu
325

<210> 335
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Hch

<400> 335

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys
20 25 30

Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Arg Ser Val
50 55 60

Arg 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 Tyr Gly Lys Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Gln
225 230 235 240

Trp Gly Pro Met Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

Asp Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Met Pro
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro
450

<210> 336
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Hch

<400> 336

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys
20 25 30

Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

Arg 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 Tyr Gly Ala Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

His Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Met Pro
325 330 335

Ile Glu Glu Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro
450

<210> 337
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Hch

<400> 337

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys
20 25 30

Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Gly Lys Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Gln
225 230 235 240

Trp Gly Pro Met Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

Asp Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro
450

<210> 338
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Hch

<400> 338

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys
20 25 30

Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Gly Lys Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Gln
225 230 235 240

Trp Gly Pro Met Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

Asp Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr Arg Lys Glu Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro
450

<210> 339
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Hch

<400> 339

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys
20 25 30

Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Gly Lys Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225 230 235 240

Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

His Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

Ile Glu Glu Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro
450

<210> 340
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Hch

<400> 340

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys
20 25 30

Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Gly Lys Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225 230 235 240

Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

His Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

Ile Glu Glu Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr Arg Lys Glu Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro
450

<210> 341
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Hch

<400> 341

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gln Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Asn Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Met Ile Asp Pro Ser Tyr Ser Glu Thr Arg Leu 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

Met Gln Leu Ser Ser Pro Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Leu Tyr Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440

<210> 342
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Lch

<400> 342

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Ser Ser Ser Phe Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Lys Asp Tyr Thr Leu Ser Ile Thr Ser Leu Gln Thr
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Thr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Val Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 343
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CH

<400> 343

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Phe Gln Trp Gly Pro Met Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Met Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 344
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CH

<400> 344

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Asp Ala Leu Pro Met Pro Ile Glu Glu Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Glu Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 345
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CH

<400> 345

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Phe Gln Trp Gly Pro Met Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Asp Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 346
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CH

<400> 346

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Phe Gln Trp Gly Pro Met Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Asp Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 347
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CH

<400> 347

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Asp Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Glu Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 348
<211> 328

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CH

<400> 348

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Asp Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Glu Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 349
<211> 324
<212> PRT
<213> Gallus gallus

<220>
<221> misc_feature
<222> (92)..(92)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
<221> misc_feature
<222> (111)..(111)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 349

Leu Pro Gly Phe Gly Asp Ser Ile Glu Ala Gln Cys Gly Thr Ser Val
1 5 10 15

Asn Val His Ser Ser Leu Arg Asp Ile Leu Asn Gln Ile Thr Lys Pro
20 25 30

Asn Asp Val Tyr Ser Phe Ser Leu Ala Ser Arg Leu Tyr Ala Glu Glu
35 40 45

Arg Tyr Pro Ile Leu Pro Glu Tyr Leu Gln Cys Val Lys Glu Leu Tyr
50 55 60

Arg Gly Gly Leu Glu Pro Ile Asn Phe Gln Thr Ala Ala Asp Gln Ala
65 70 75 80

Arg Glu Leu Ile Asn Ser Trp Val Glu Ser Gln Xaa Asn Gly Ile Ile
85 90 95

Arg Asn Val Leu Gln Pro Ser Ser Val Asp Ser Gln Thr Ala Xaa Val
100 105 110

Leu Val Asn Ala Ile Val Phe Lys Gly Leu Trp Glu Lys Ala Phe Lys
115 120 125

Asp Glu Asp Thr Gln Ala Met Pro Phe Arg Val Thr Glu Gln Glu Ser
130 135 140

Lys Pro Val Gln Met Met Tyr Gln Ile Gly Leu Phe Arg Val Ala Ser
145 150 155 160

Met Ala Ser Glu Lys Met Lys Ile Leu Glu Leu Pro Phe Ala Ser Gly
165 170 175

Thr Met Ser Met Leu Val Leu Leu Pro Asp Glu Val Ser Gly Leu Glu
180 185 190

Gln Leu Glu Ser Ile Ile Asn Phe Glu Lys Leu Thr Glu Trp Thr Ser
195 200 205

Ser Asn Val Met Glu Glu Arg Lys Ile Lys Val Tyr Phe Pro Arg Met
210 215 220

Lys Met Glu Glu Lys Tyr Asn Leu Thr Ser Val Leu Met Ala Met Gly
225 230 235 240

Ile Thr Asp Val Phe Ser Ser Ser Ala Asn Leu Ser Gly Ile Ser Ser
245 250 255

Ala Glu Ser Leu Lys Ile Ser Gln Ala Val His Ala Ala His Ala Glu
260 265 270

Ile Asn Glu Ala Gly Arg Glu Val Val Gly Ser Ala Glu Ala Gly Val
275 280 285

Asp Ala Ala Ser Val Ser Glu Glu Phe Arg Ala Asp His Pro Phe Leu
290 295 300

Phe Cys Ile Lys His Ile Ala Thr Asn Ala Val Leu Phe Phe Gly Arg
305 310 315 320

Cys Val Ser Pro

<210> 350
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CH

<400> 350

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Phe Gln Trp Gly Pro Met Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Met Pro Glu Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 351
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CH

<400> 351

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Asp Ala Leu Pro Met Pro Glu Glu Glu Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Glu Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 352
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Hch

<400> 352

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys
20 25 30

Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Arg Ser Val
50 55 60

Arg 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 Tyr Gly Lys Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Gln
225 230 235 240

Trp Gly Pro Met Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

Asp Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Met Pro
325 330 335

Glu Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro
450

<210> 353
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Hch

<400> 353

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys
20 25 30

Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

Arg 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 Tyr Gly Ala Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225 230 235 240

Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

His Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Met Pro
325 330 335

Glu Glu Glu Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro
450

【發明申請專利範圍】

【請求項1】　一種抗CTLA-4抗體在製備用於治療腫瘤之醫藥組成物的用途，該抗CTLA-4抗體包含：

（A）一可變區，包含：

(1)（a）包含序列識別號：107的胺基酸序列之HVR-H1；

（b）包含序列識別號：112的胺基酸序列之HVR-H2；

（c）包含序列識別號：102的胺基酸序列之HVR-H3；

（d）包含序列識別號：128的胺基酸序列之HVR-L1；

（e）包含序列識別號：117的胺基酸序列之HVR-L2；及

（f）包含序列識別號：133的胺基酸序列之HVR-L3；

(2)（a）包含序列識別號：107的胺基酸序列之HVR-H1；

（b）包含序列識別號：111的胺基酸序列之HVR-H2；

（c）包含序列識別號：152的胺基酸序列之HVR-H3；

（d）包含序列識別號：128的胺基酸序列之HVR-L1；

（e）包含序列識別號：117的胺基酸序列之HVR-L2；及

（f）包含序列識別號：133的胺基酸序列之HVR-L3；

(3)（a）包含序列識別號：107的胺基酸序列之HVR-H1；

（b）包含序列識別號：112的胺基酸序列之HVR-H2；

（c）包含序列識別號：102的胺基酸序列之HVR-H3；

（d）包含序列識別號：129的胺基酸序列之HVR-L1；

（e）包含序列識別號：117的胺基酸序列之HVR-L2；及

（f）包含序列識別號：133的胺基酸序列之HVR-L3；或

(4)（a）包含序列識別號：107的胺基酸序列之HVR-H1；

（b）包含序列識別號：111的胺基酸序列之HVR-H2；

（c）包含序列識別號：152的胺基酸序列之HVR-H3；

（d）包含序列識別號：129的胺基酸序列之HVR-L1；

（e）包含序列識別號：117的胺基酸序列之HVR-L2；及

（f）包含序列識別號：133的胺基酸序列之HVR-L3

；以及

（B）一突變Fc區，包含：

（i）在由兩條多肽鏈所構成之一親代Fc區的第一多肽中之EU編號所表示之於位置234之成為Phe、於位置235之成為Gln、於位置236之成為Trp、於位置239之成為Met、於位置268之成為Asp、於位置270之成為Glu、於位置298之成為Ala及於位置330之成為Met的胺基酸改變；及

（ii）在該親代Fc區的第二多肽中之EU編號所表示之於位置270之成為Glu、於位置298之成為Ala、於位置326之成為Asp、於位置330之成為Met及於位置334之成為Glu的胺基酸改變，

其中該醫藥組成物包含一藥學上可接受的載體，且

其中該藥學上可接受的載體進一步包含一緩衝液。

【請求項2】如請求項1之用途，其中，抗CTLA-4抗體包含：

（a）與序列識別號：140或141之胺基酸序列具有至少95%的序列一致性之VH序列；

（b）與序列識別號：146或147之胺基酸序列具有至少95%的序列一致性之VL序列；或

（c）具有序列識別號：140或141之胺基酸序列之VH序列及具有序列識別號：146或147之胺基酸序列之VL序列。

【請求項3】如請求項1之用途，其中，抗CTLA-4抗體包含：

（1）序列識別號：140的VH序列及序列識別號：146的VL序列；

（2）序列識別號：141的VH序列及序列識別號：146的VL序列；

（3）序列識別號：140的VH序列及序列識別號：147的VL序列；

（4）序列識別號：141的VH序列及序列識別號：147的VL序列；

（5）包含序列識別號：140的VH序列及序列識別號：146的VL序列之第一可變區、以及包含序列識別號：141的VH序列及序列識別號：146的VL序列之第二可變區；或

（6）包含序列識別號：140的VH序列及序列識別號：147的VL序列之第一可變區、以及包含序列識別號：141的VH序列及序列識別號：147的VL序列之第二可變區。

【請求項4】如請求項1之用途，其中，突變Fc區進一步包含：

(i) 在親代Fc區的第一多肽中之EU編號所表示之於位置250之成為Val及於位置307之成為Pro之胺基酸改變；以及

(ii) 在該親代Fc區的第二多肽中之EU編號所表示之位置於250之成為Val及於位置307之成為Pro之胺基酸改變。

【請求項5】如請求項1之用途，其中，突變Fc區進一步包含以下(a)至(f) 之任一的胺基酸改變：

(a) 在親代Fc區的第一多肽中之EU編號所表示之於位置356之成為Lys的胺基酸改變及在親代Fc區的第二多肽中之EU編號所表示之於位置439之成為Glu的胺基酸改變；

(b) 在親代Fc區的第一多肽中之EU編號所表示之於位置439之成為Glu的胺基酸改變及在親代Fc區的第二多肽中之EU編號所表示之於位置356之成為Lys的胺基酸改變；

(c) 在親代Fc區的第一多肽中之EU編號所表示之於位置366之成為Trp的胺基酸改變及在親代Fc區的第二多肽中之EU編號所表示之於位置366之成為Ser、

於位置368之成為Ala與於位置407之成為Val的胺基酸改變；

(d) 在親代Fc區的第一多肽中之EU編號所表示之於位置366之成為Ser、於位置368之成為Ala與於位置407之成為Val的胺基酸改變及在親代Fc區的第二多肽中之EU編號所表示之於位置366之成為Trp的胺基酸改變；

(e) 在親代Fc區的第一多肽中之EU編號所表示之於位置349之成為Cys與於位置366之成為Trp的胺基酸改變及在親代Fc區的第二多肽中之EU編號所表示之於位置356之成為Cys、於位置366之成為Ser、於位置368之成為Ala與於位置407之成為Val的胺基酸改變；以及

(f) 在親代Fc區的第一多肽中之EU編號所表示之於位置356之成為Cys、於位置366之成為Ser、於位置368之成為Ala與於位置407之成為Val的胺基酸改變及在親代Fc區的第二多肽中之EU編號所表示之於位置349之成為Cys與於位置366之成為Trp的胺基酸改變。

【請求項6】如請求項1之用途，其中，抗CTLA-4抗體包含重鏈恆定區，該重鏈恆定區包含該突變Fc區。

【請求項7】如請求項6所記載之用途，其中，該重鏈恆定區包含：

（1）序列識別號：350的第一多肽及序列識別號：351的第二多肽；或

（2）序列識別號：343的第一多肽及序列識別號：344的第二多肽。

【請求項8】一種抗CTLA-4抗體在製備用於治療腫瘤之醫藥組成物的用途，抗CTLA-4抗體包含：

（1）序列識別號：352的第一H鏈多肽、序列識別號：353的第二H鏈多肽及序列識別號：161的L鏈多肽；或

（2）序列識別號：335的第一H鏈多肽、序列識別號：336的第二H鏈多肽及序列識別號：161的L鏈多肽，

其中該醫藥組成物包含一藥學上可接受的載體，且

其中該藥學上可接受的載體進一步包含一緩衝液。

【請求項9】如請求項1至8之任一項之用途，其中，腫瘤為調節性T（Treg）細胞浸潤的固態腫瘤。

【請求項10】如請求項1至8之任一項之用途，其中，腫瘤為選自由肺癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、肺腺癌、肺鱗狀細胞癌、大腸癌、直腸癌、結腸癌、乳癌、肝癌、胃癌、胰臟癌、腎癌、前列腺癌、卵巢癌、甲狀腺癌、膽管癌、腹膜癌、間皮瘤(mesothelioma)、鱗狀細胞癌、子宮頸癌、子宮內膜癌、膀胱癌、食道癌、頭頸癌、鼻咽癌、唾液腺腫瘤、胸腺瘤、皮膚癌、基底細胞瘤、黑色素瘤、惡性黑色素瘤、肛門癌、陰莖癌、睾丸癌、威爾姆瘤(Wilms's tumor)、腦腫瘤、神經母細胞瘤、視網膜母細胞瘤、骨肉瘤、卡波西氏肉瘤、Ewing氏肉瘤、血管肉瘤與血管外皮細胞瘤所組成之群組的至少一個。

【請求項11】如請求項1至8之任一項之用途，其中，該醫藥組成物與至少1種追加之治療劑組合使用。

【請求項12】如請求項11之用途，其中，追加之治療劑係選自由免疫檢查點抑制劑、EGFR抑制劑、HER2抑制劑與化療劑所組成之群組的至少一個。

【發明圖式】

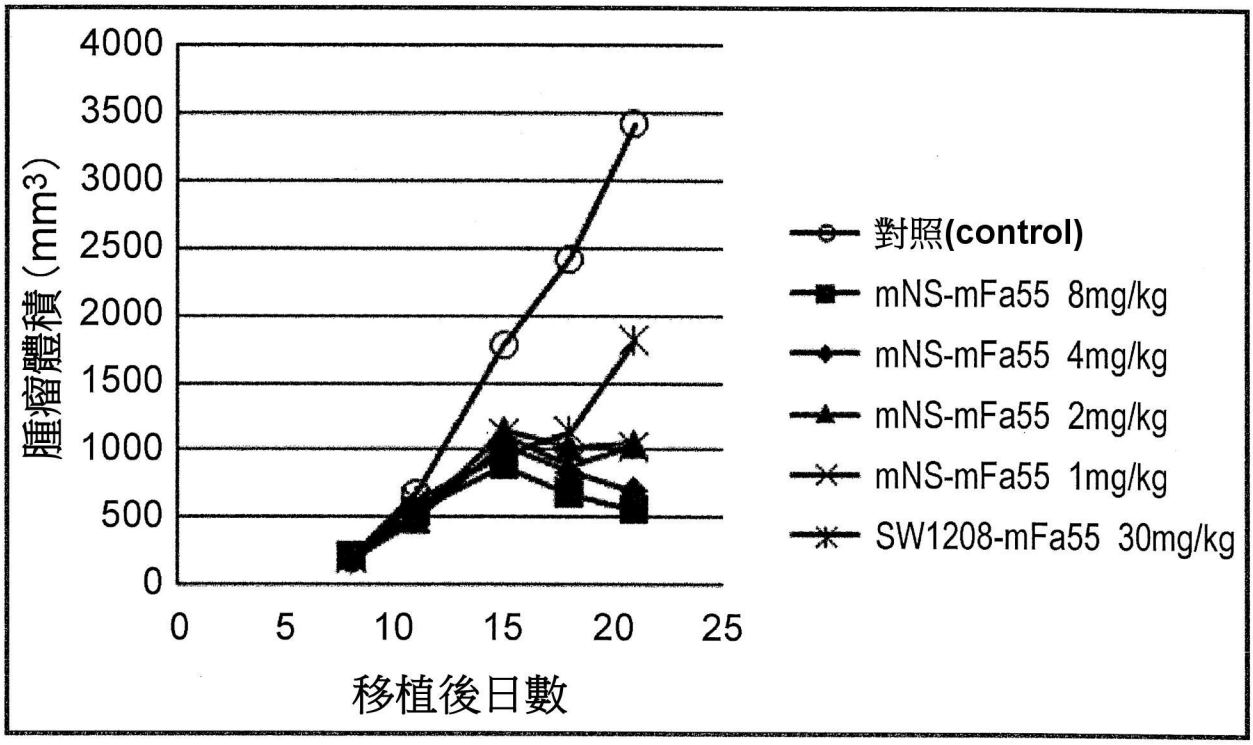

腫瘤體積（mm3）
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
0
5
10
15
20
25
移植後日數
對照(control)
mNS-mFa55 8mg/kg
mNS-mFa55 4mg/kg
mNS-mFa55 2mg/kg
mNS-mFa55 1mg/kg
SW1208-mFa55 30mg/kg

圖1

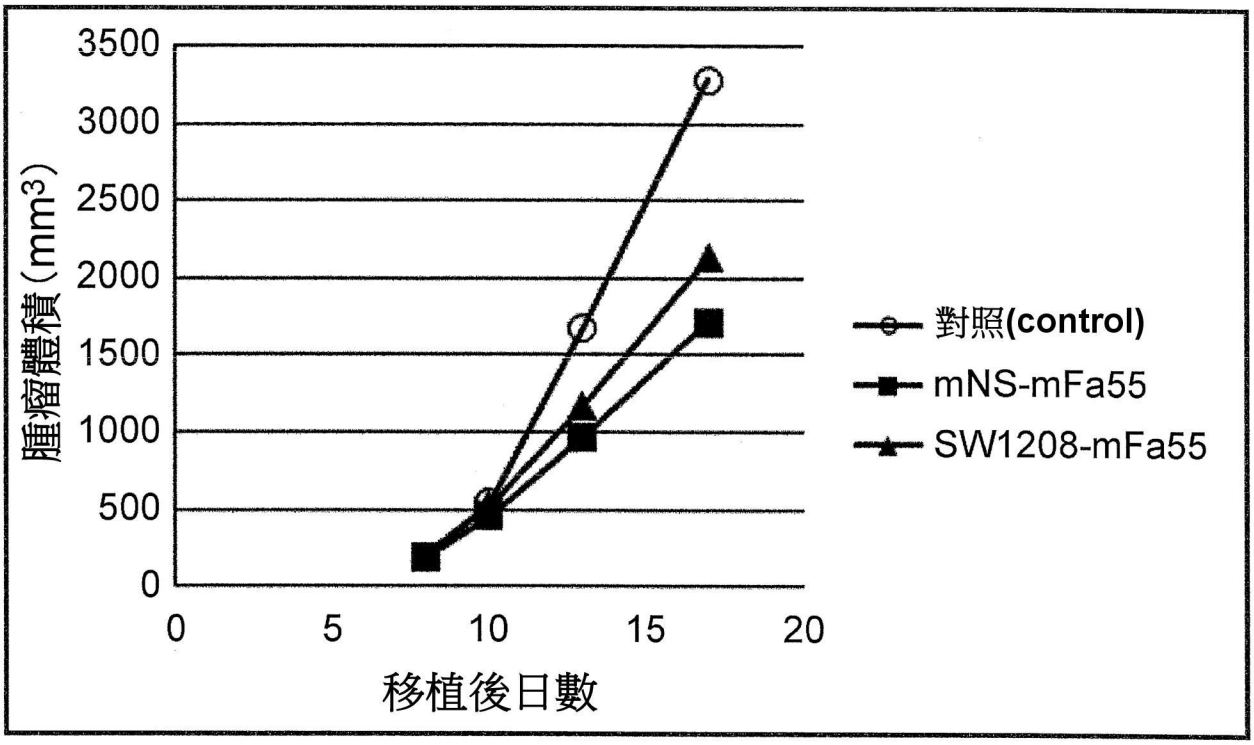

腫瘤體積（mm3）
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
0
5
10
15
20
移植後日數
對照(control)
mNS-mFa55
SW1208-mFa55

圖2

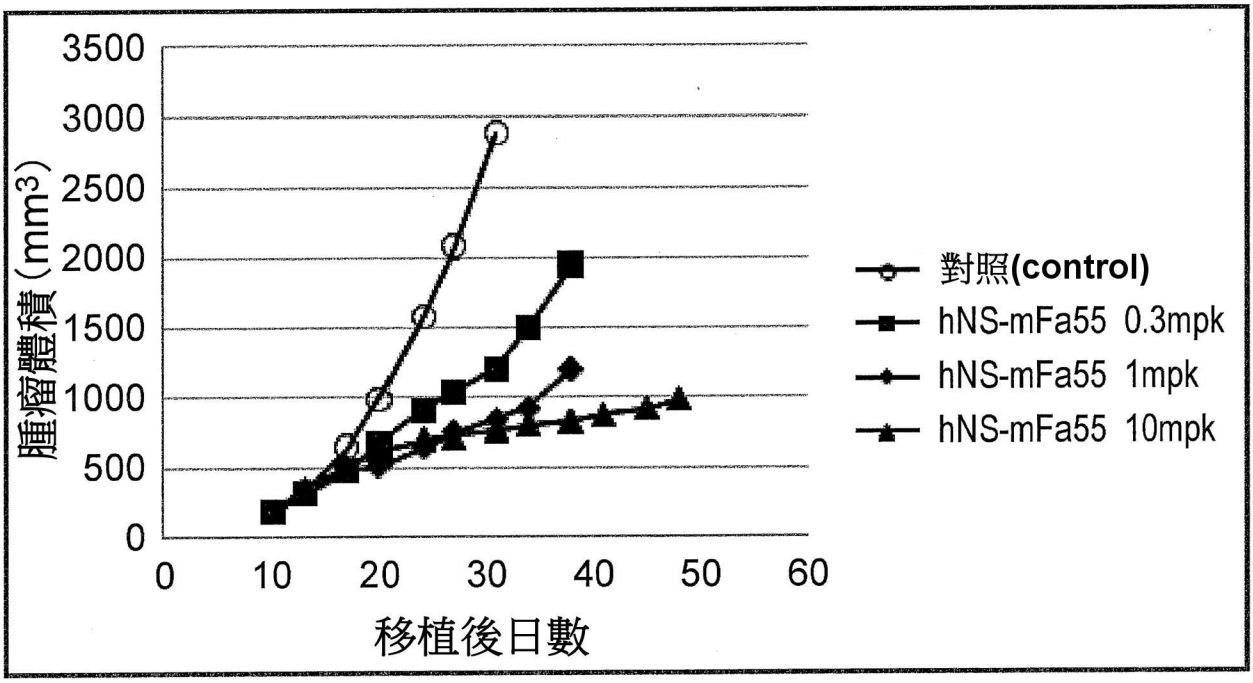

3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
腫瘤體積(mm3)
0
10
20
30
40
50
60
移植後日數
對照(control)
hNS-mFa55 0.3mpk
hNS-mFa55 1mpk
hNS-mFa55 10mpk

圖3

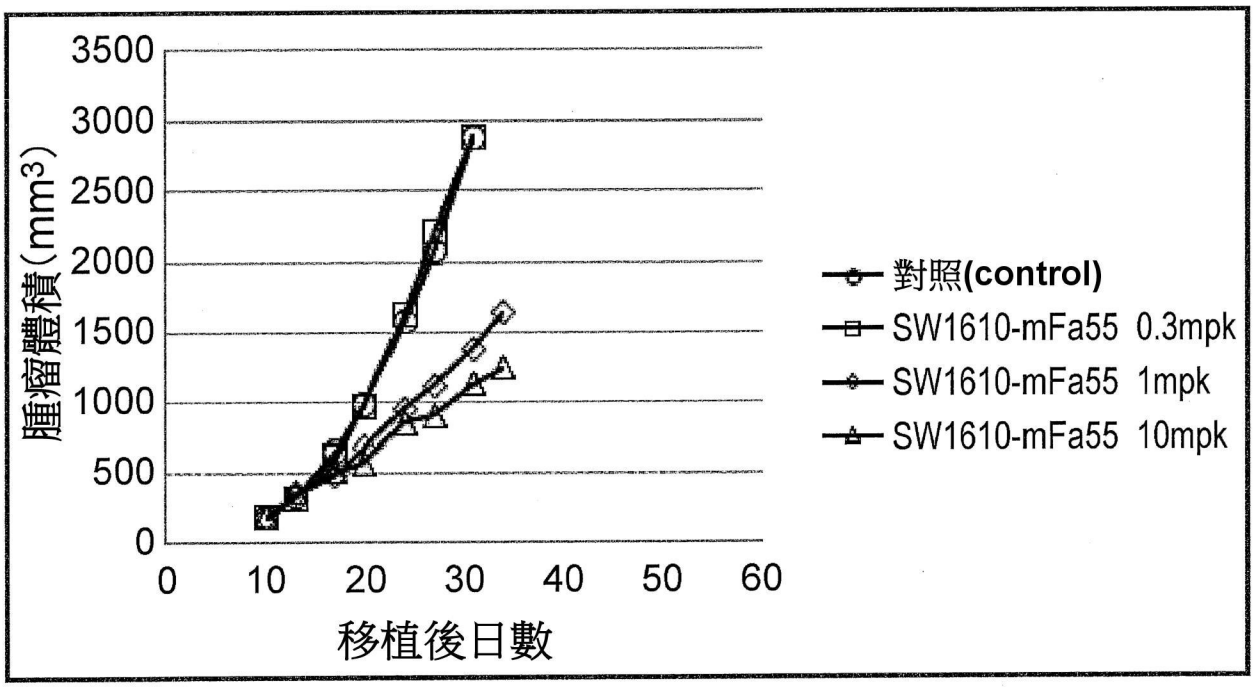

3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
腫瘤體積(mm3)
0
10
20
30
40
50
60
移植後日數
對照(control)
SW1610-mFa55 0.3mpk
SW1610-mFa55 1mpk
SW1610-mFa55 10mpk

圖4

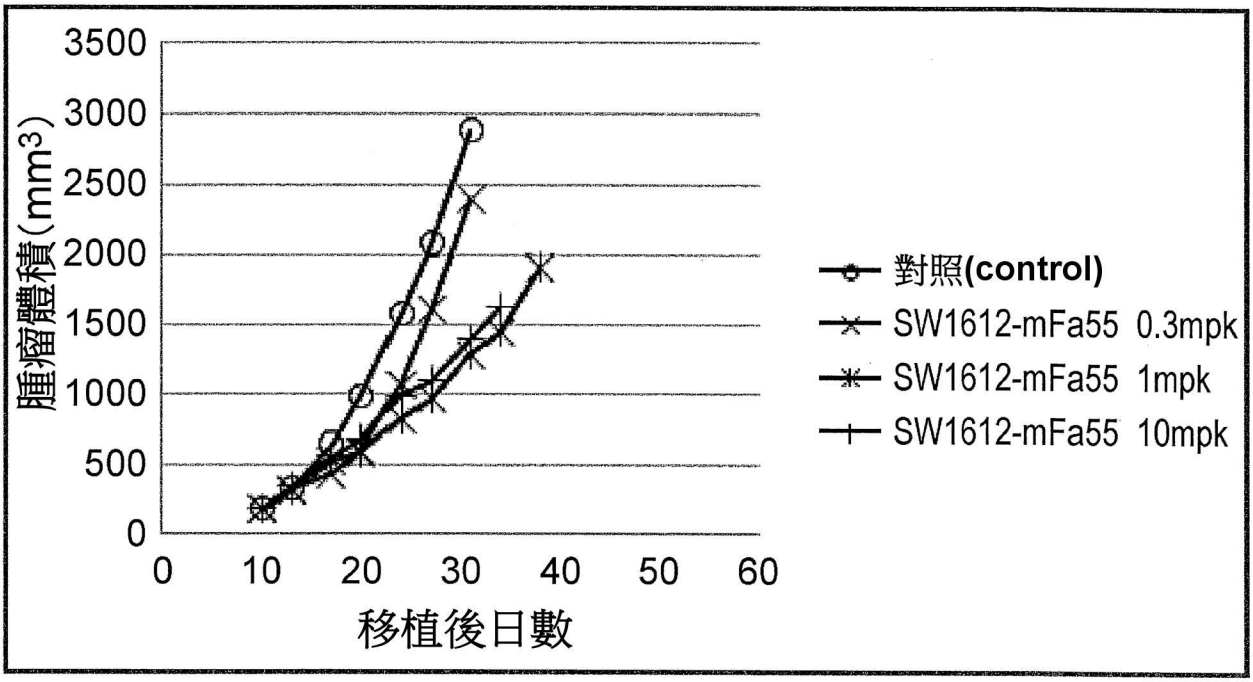

腫瘤體積(mm3)
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
0
10
20
30
40
50
60
移植後日數
對照(control)
SW1612-mFa55 0.3mpk
SW1612-mFa55 1mpk
SW1612-mFa55 10mpk

圖5

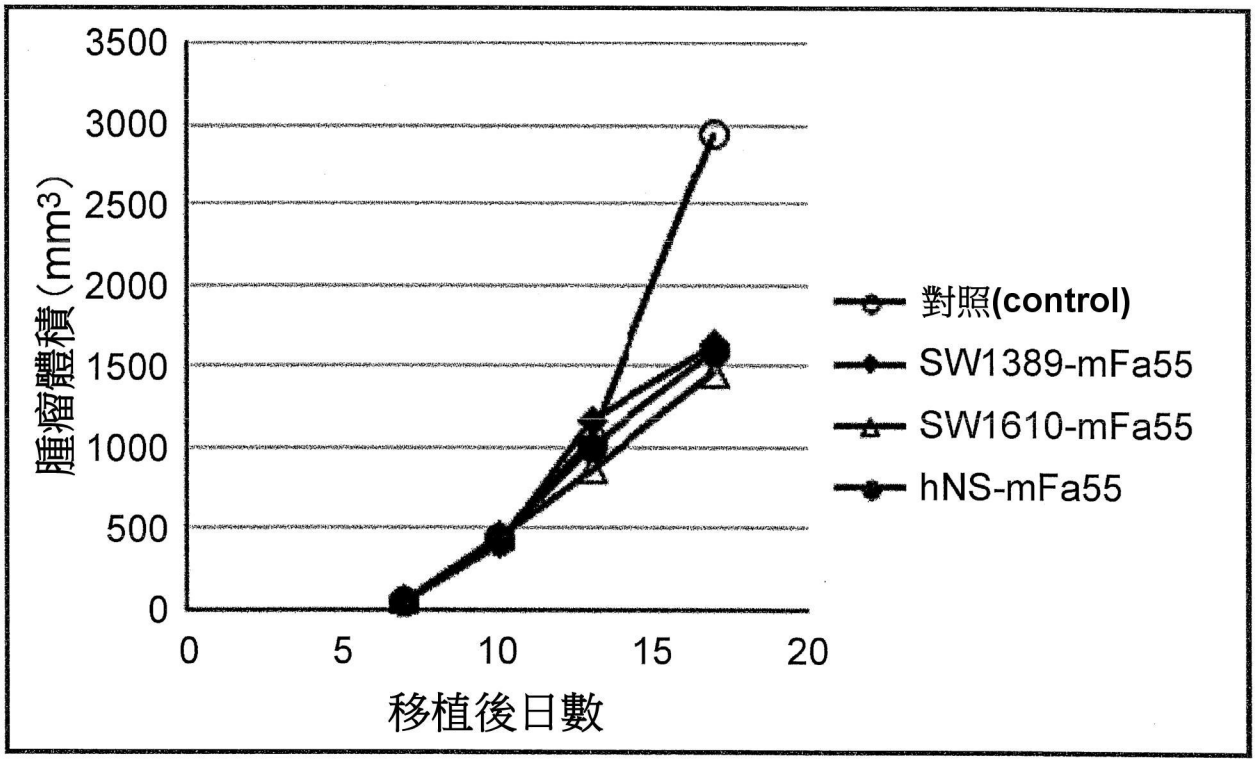

腫瘤體積(mm3)
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
0
5
10
15
20
移植後日數
對照(control)
SW1389-mFa55
SW1610-mFa55
hNS-mFa55

圖6

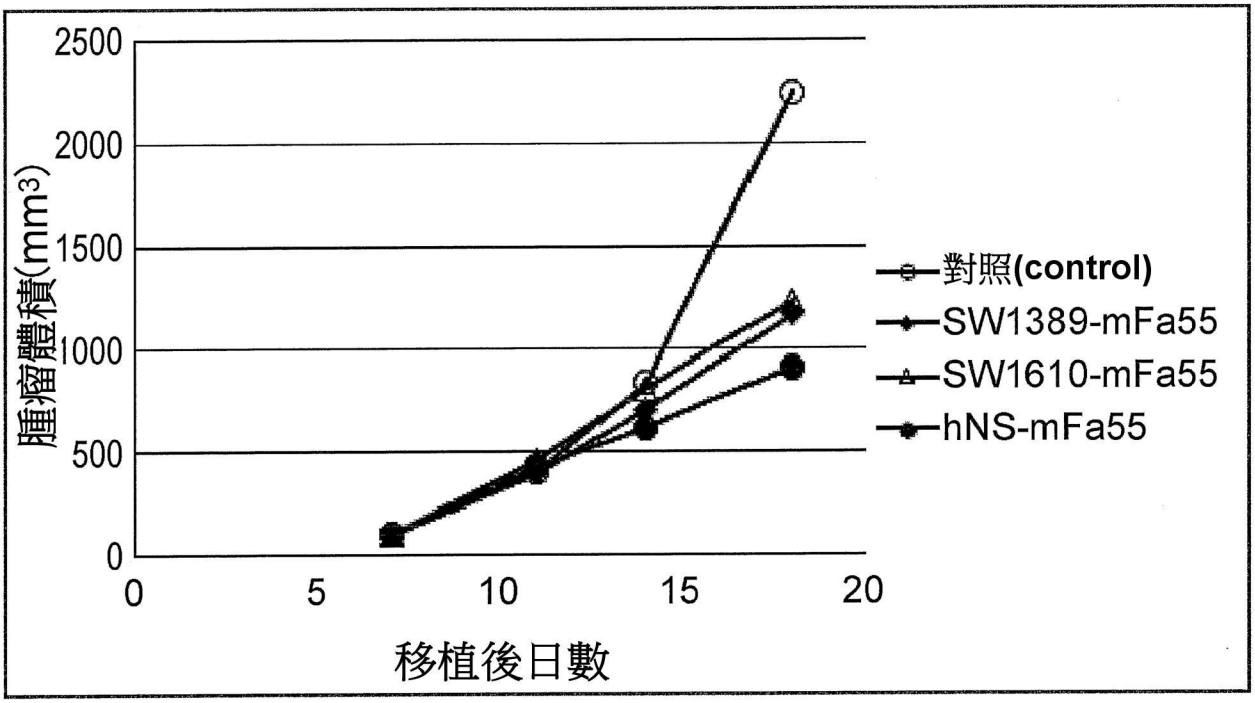

腫瘤體積(mm³)
2500
2000
1500
1000
500
0
0
5
10
15
20
移植後日數
對照(control)
SW1389-mFa55
SW1610-mFa55
hNS-mFa55

圖7

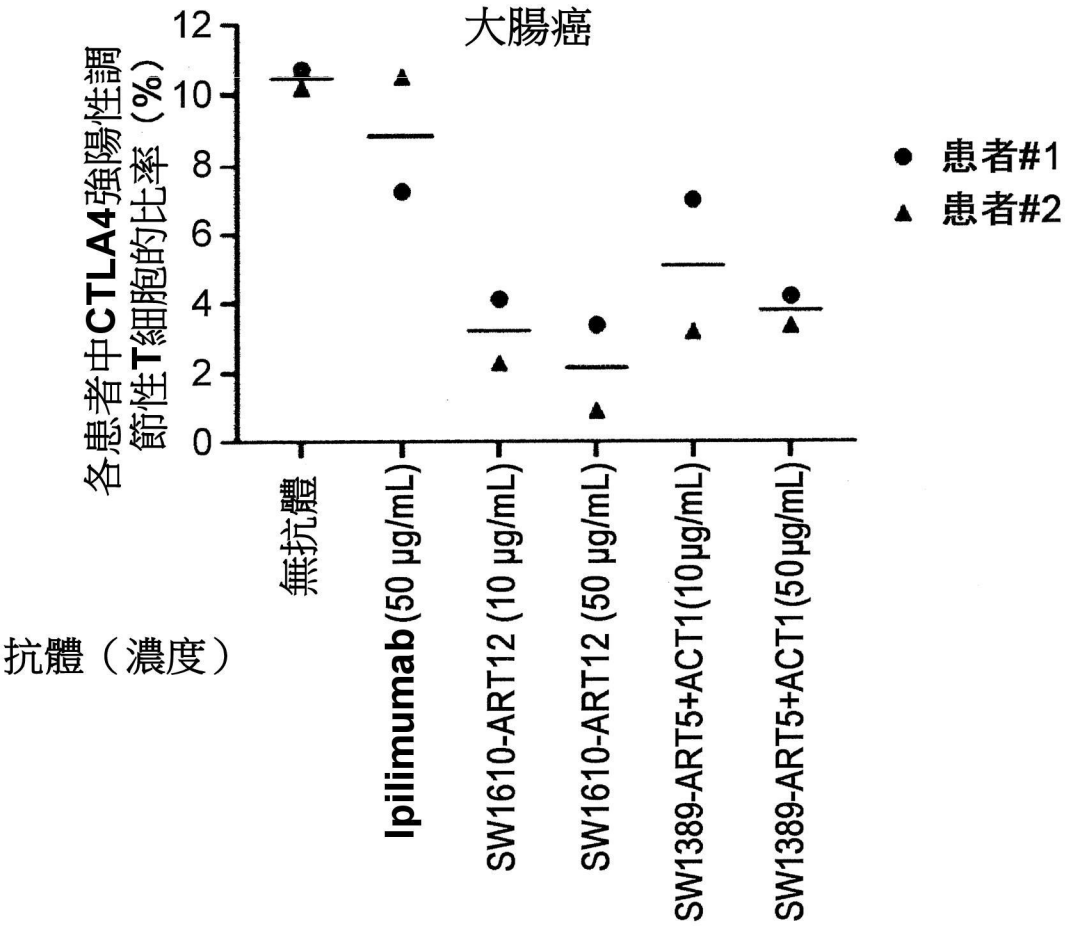

大腸癌
各患者中CTLA4強陽性調節性T細胞的比率（%）
12
10
8
6
4
2
0
患者#1
患者#2
無抗體
Ipilimumab(50 μg/mL)
SW1610-ART12 (10 μg/mL)
SW1610-ART12 (50 μg/mL)
SW1389-ART5+ACT1(10μg/mL)
SW1389-ART5+ACT1(50μg/mL)
抗體（濃度）

圖8

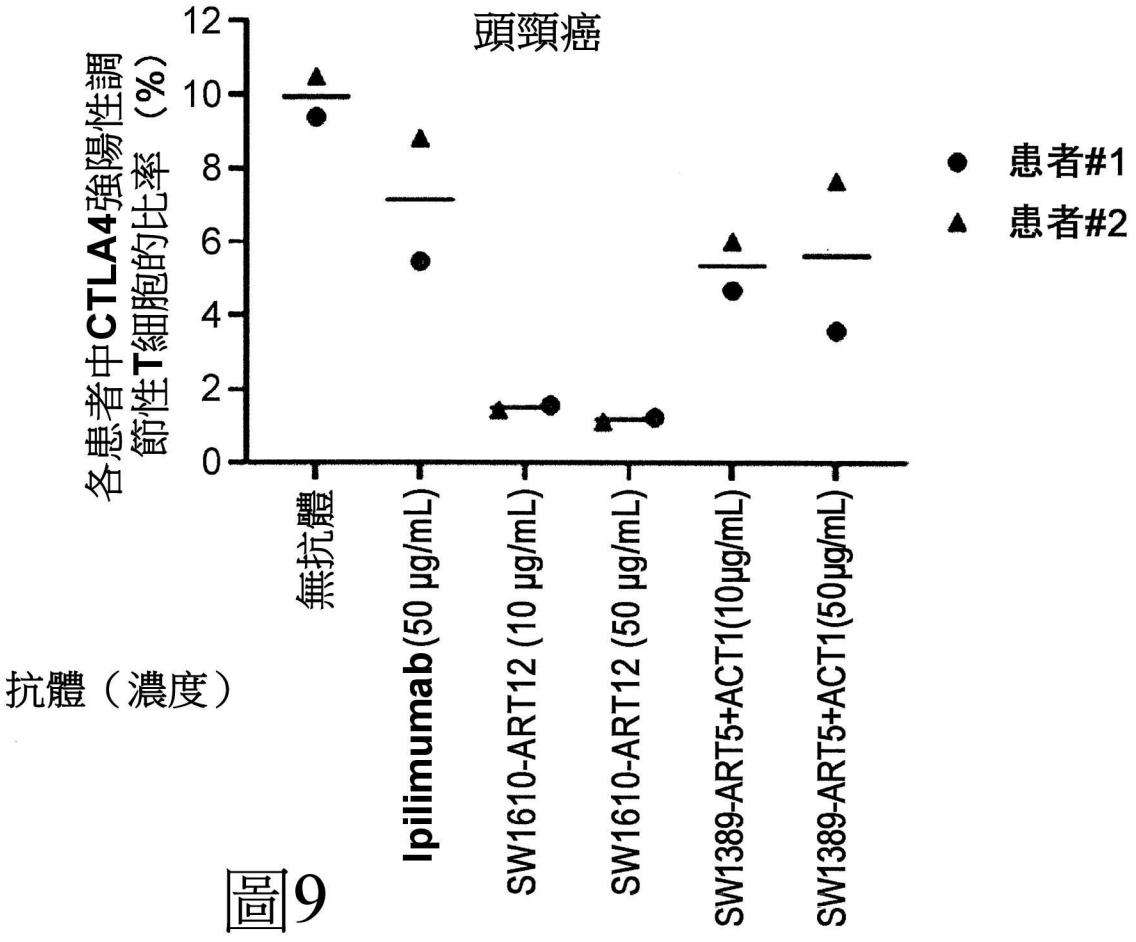

頭頸癌
各患者中CTLA4強陽性調節性T細胞的比率（%）
12
10
8
6
4
2
0
患者#1
患者#2
無抗體
Ipilimumab(50 μg/mL)
SW1610-ART12 (10 μg/mL)
SW1610-ART12 (50 μg/mL)
SW1389-ART5+ACT1(10μg/mL)
SW1389-ART5+ACT1(50μg/mL)
抗體（濃度）

圖9

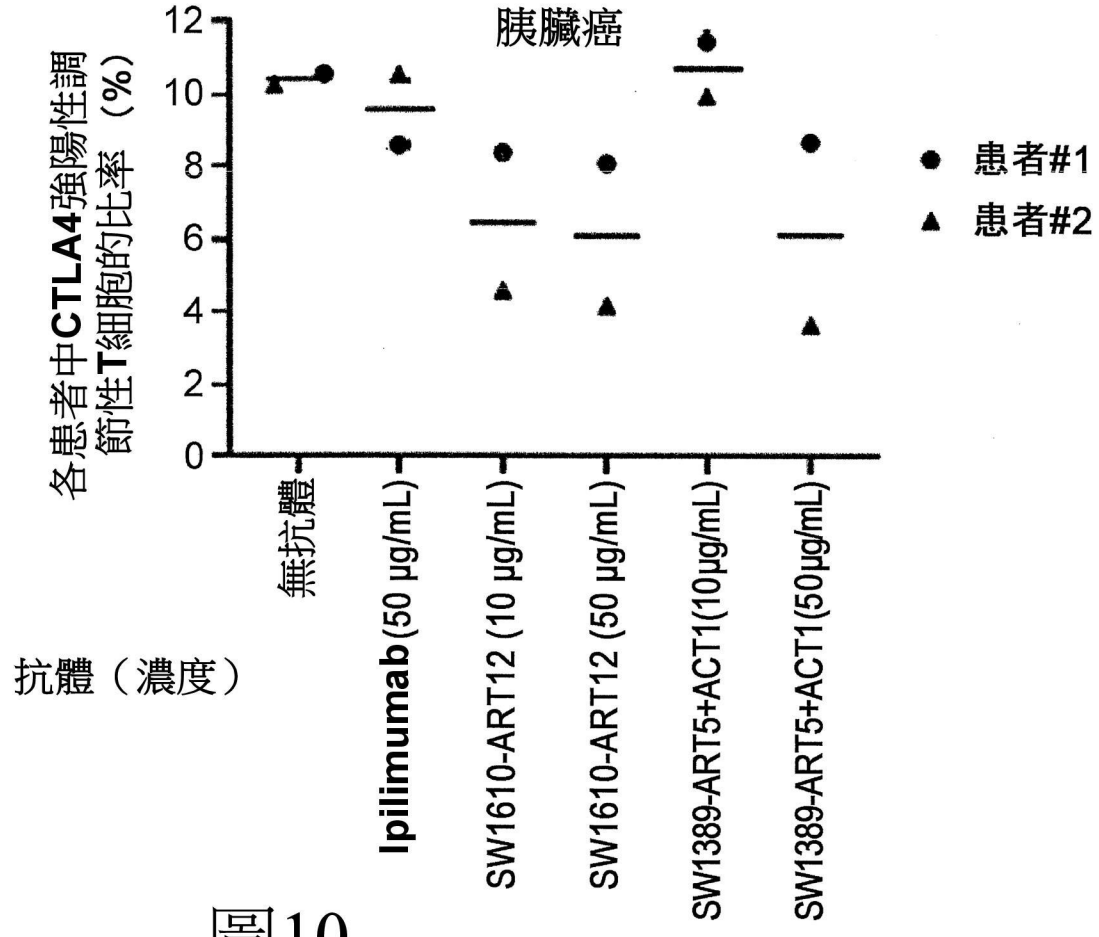

胰臟癌
各患者中CTLA4強陽性調節性T細胞的比率（%）
12
10
8
6
4
2
0
患者#1
患者#2
無抗體
Ipilimumab(50 μg/mL)
SW1610-ART12 (10 μg/mL)
SW1610-ART12 (50 μg/mL)
SW1389-ART5+ACT1(10μg/mL)
SW1389-ART5+ACT1(50μg/mL)
抗體（濃度）

圖10

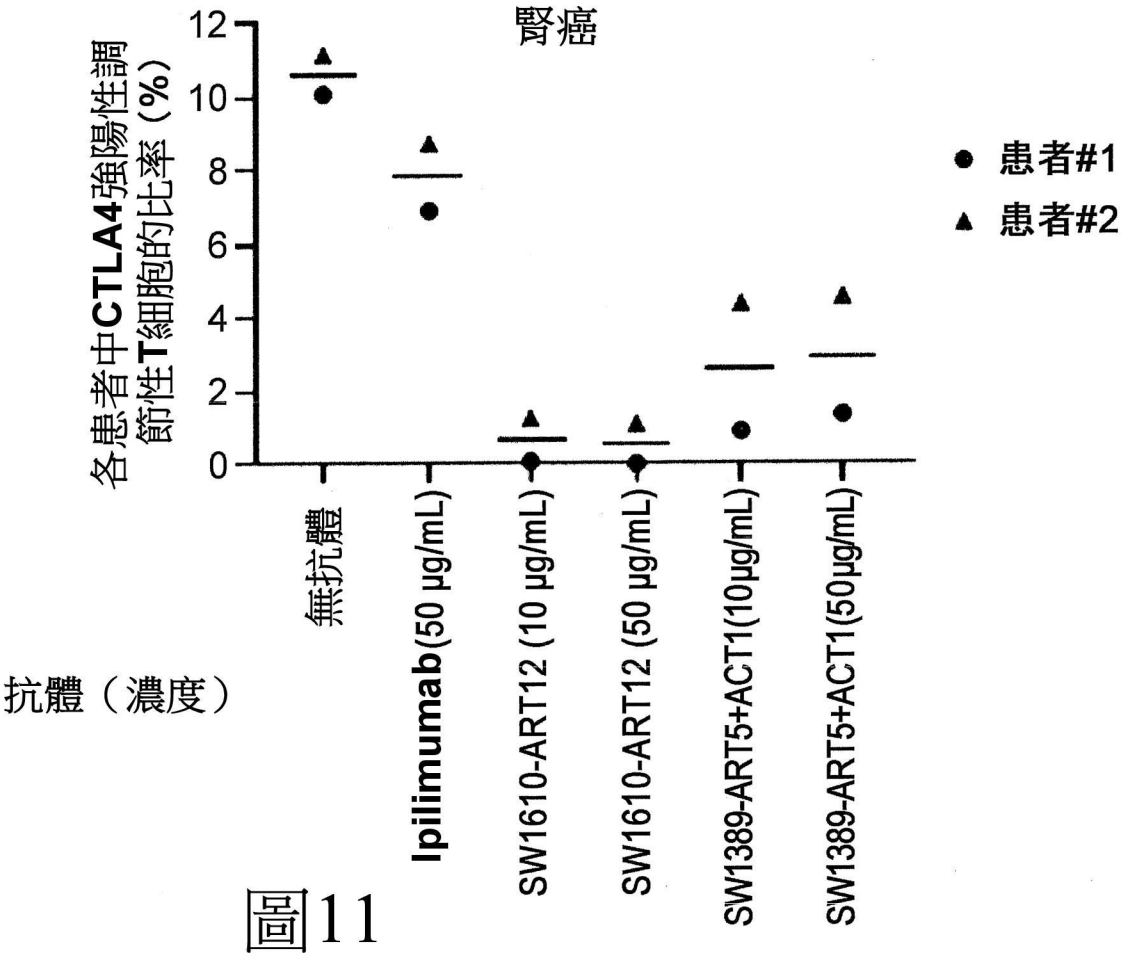

腎癌
各患者中CTLA4強陽性調節性T細胞的比率（%）
12
10
8
6
4
2
0
患者#1
患者#2
無抗體
Ipilimumab(50 μg/mL)
SW1610-ART12 (10 μg/mL)
SW1610-ART12 (50 μg/mL)
SW1389-ART5+ACT1(10μg/mL)
SW1389-ART5+ACT1(50μg/mL)
抗體（濃度）

圖11

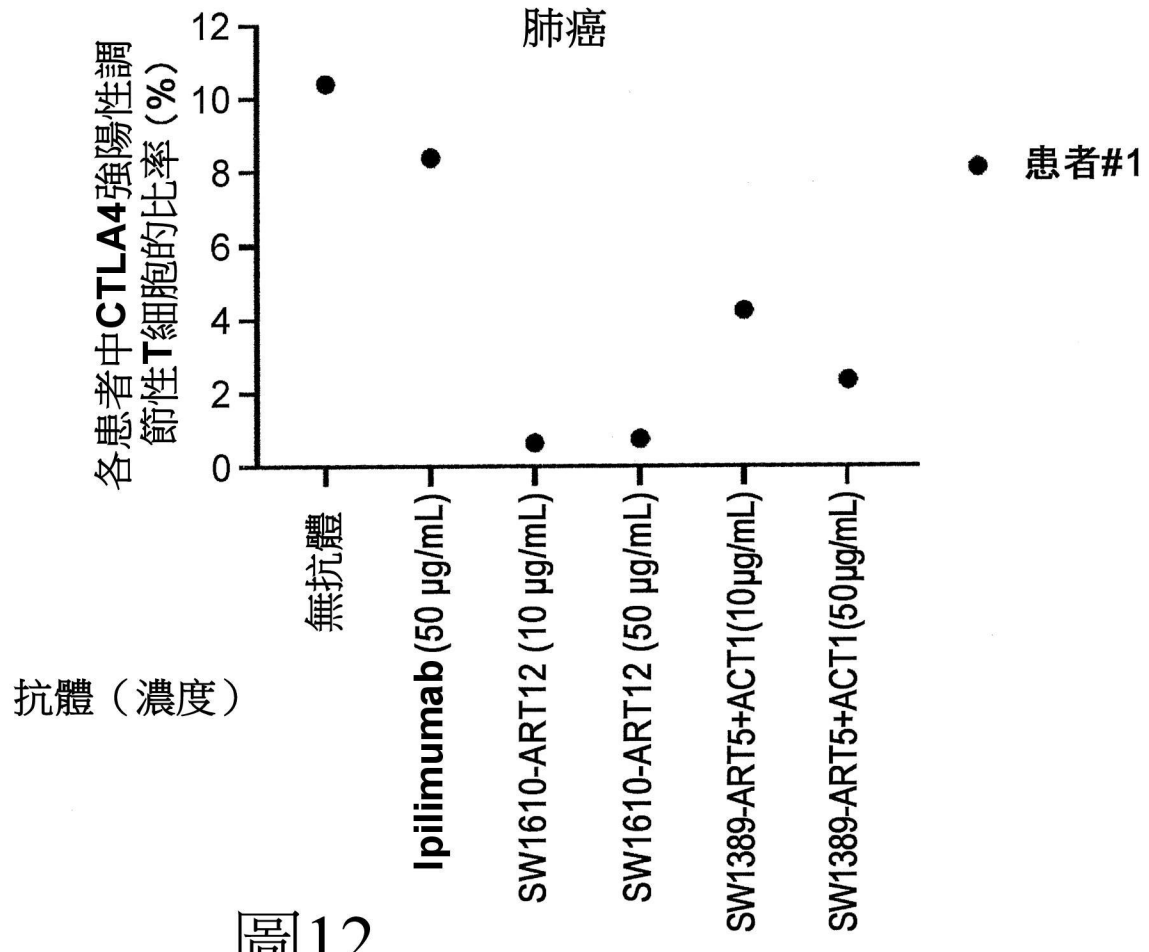

肺癌
各患者中CTLA4強陽性調節性T細胞的比率（%）
12
10
8
6
4
2
0
患者#1
無抗體
Ipilimumab (50 μg/mL)
SW1610-ART12 (10 μg/mL)
SW1610-ART12 (50 μg/mL)
SW1389-ART5+ACT1(10μg/mL)
SW1389-ART5+ACT1(50μg/mL)
抗體（濃度）

圖12

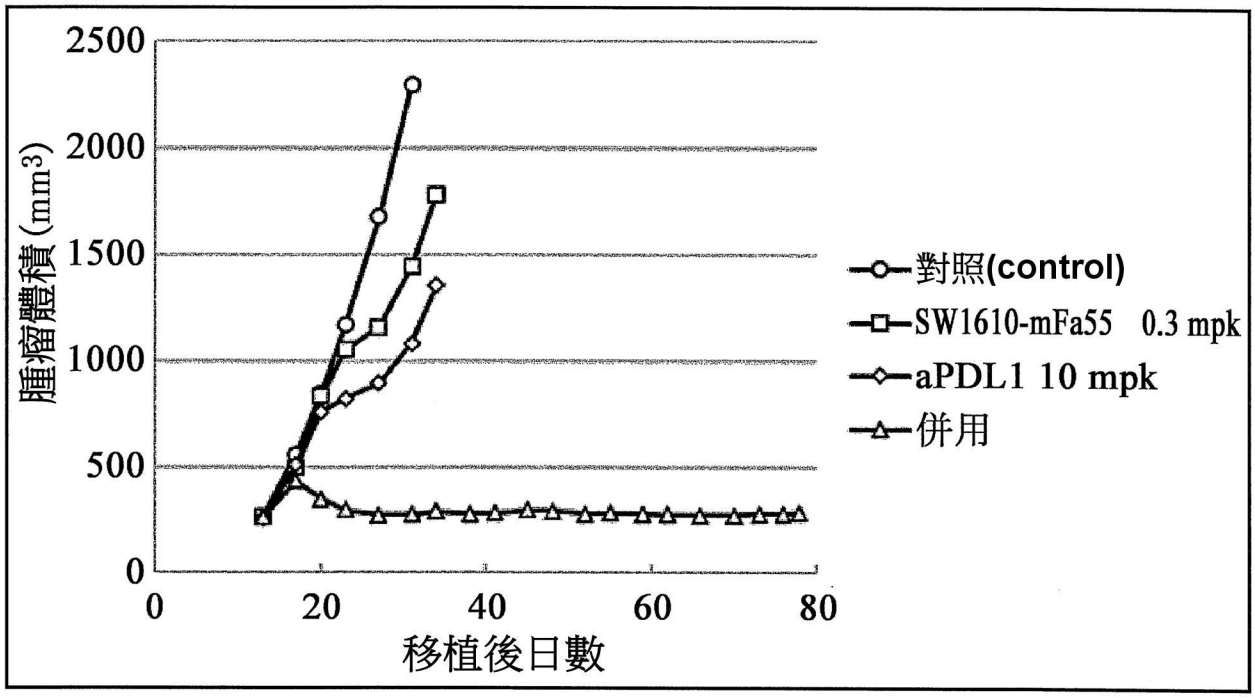

腫瘤體積 (mm3)
2500
2000
1500
1000
500
0
0
20
40
60
80
移植後日數
對照(control)
SW1610-mFa55 0.3 mpk
aPDL1 10 mpk
併用

圖13

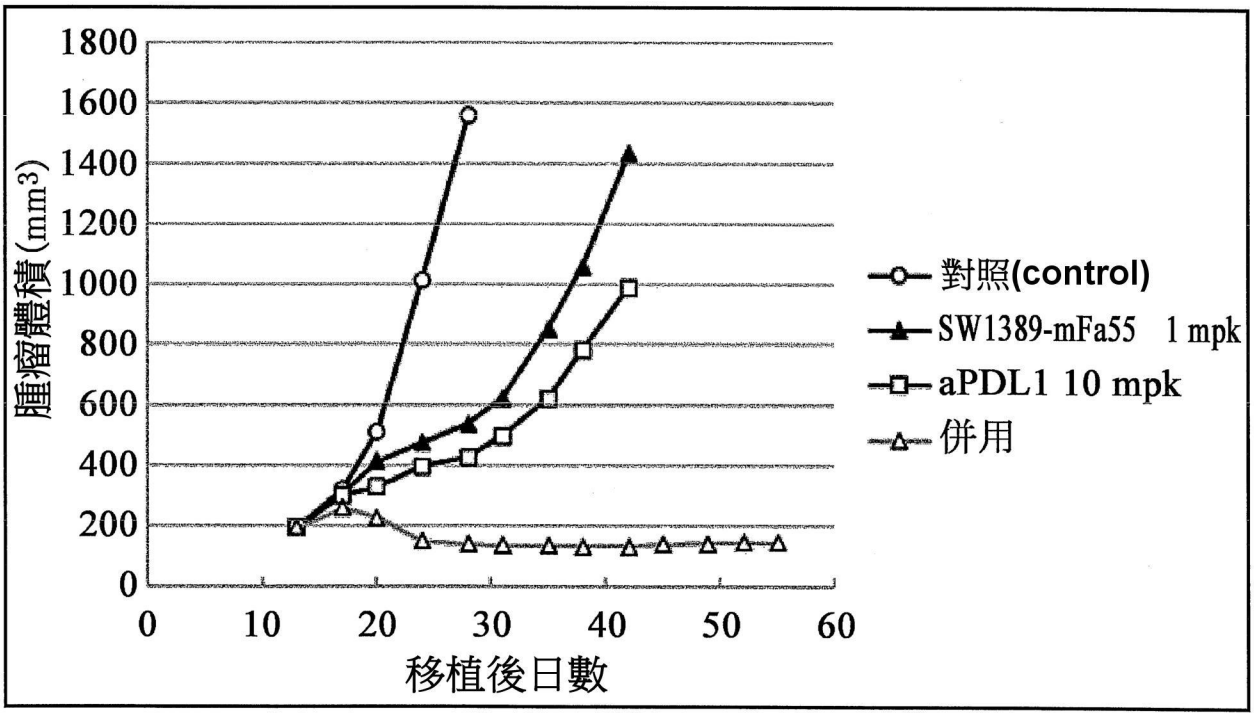

腫瘤體積 (mm3)
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
0
10
20
30
40
50
60
移植後日數
對照(control)
SW1389-mFa55 1 mpk
aPDL1 10 mpk
併用

圖14

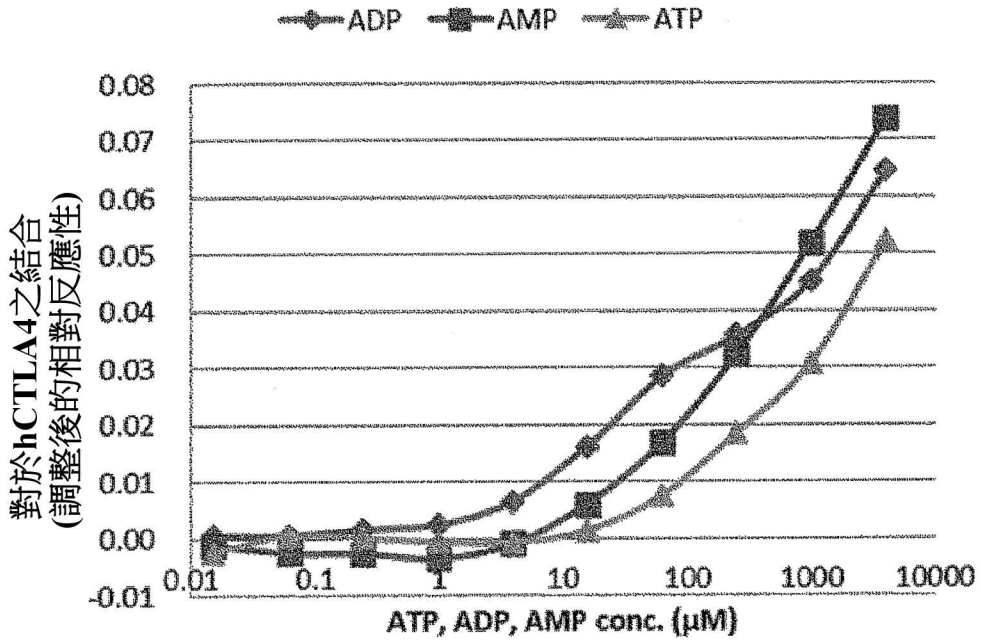

ADP
AMP
ATP
對於hCTLA4之結合
(調整後的相對反應性)
0.08
0.07
0.06
0.05
0.04
0.03
0.02
0.01
0.00
-0.01
0.01
0.1
1
10
100
1000
10000
ATP, ADP, AMP conc. (μM)

圖15

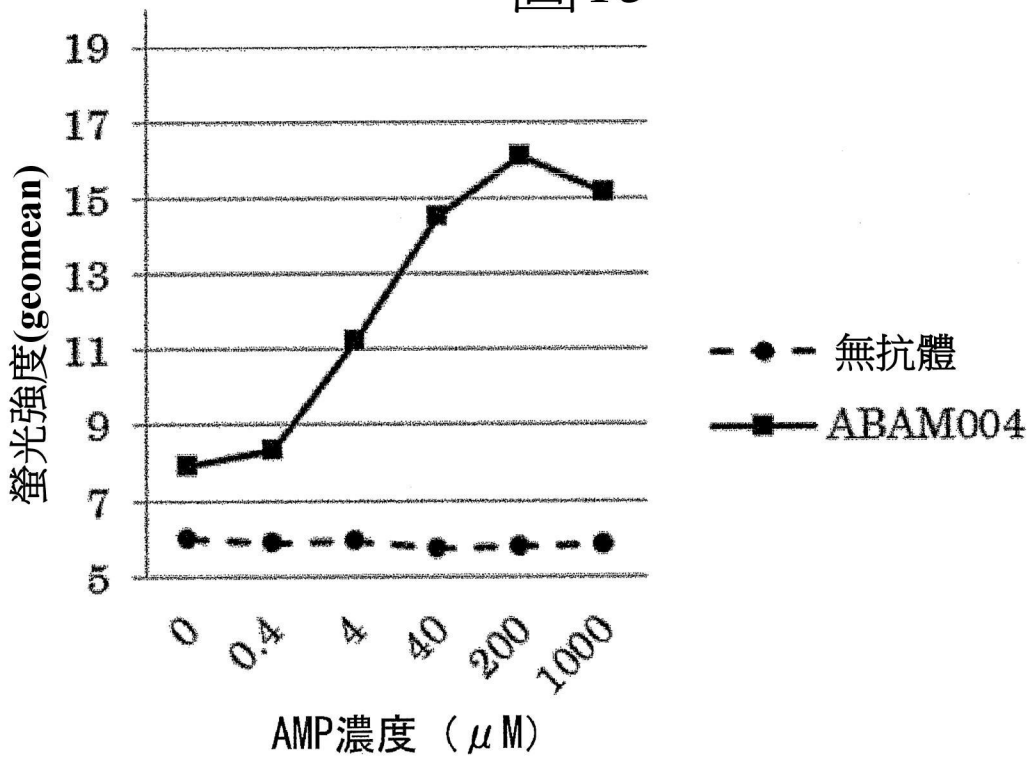

螢光強度(geomean)
19
17
15
13
11
9
7
5
0
0.4
4
40
200
1000
AMP濃度（μM）
無抗體
ABAM004

圖16

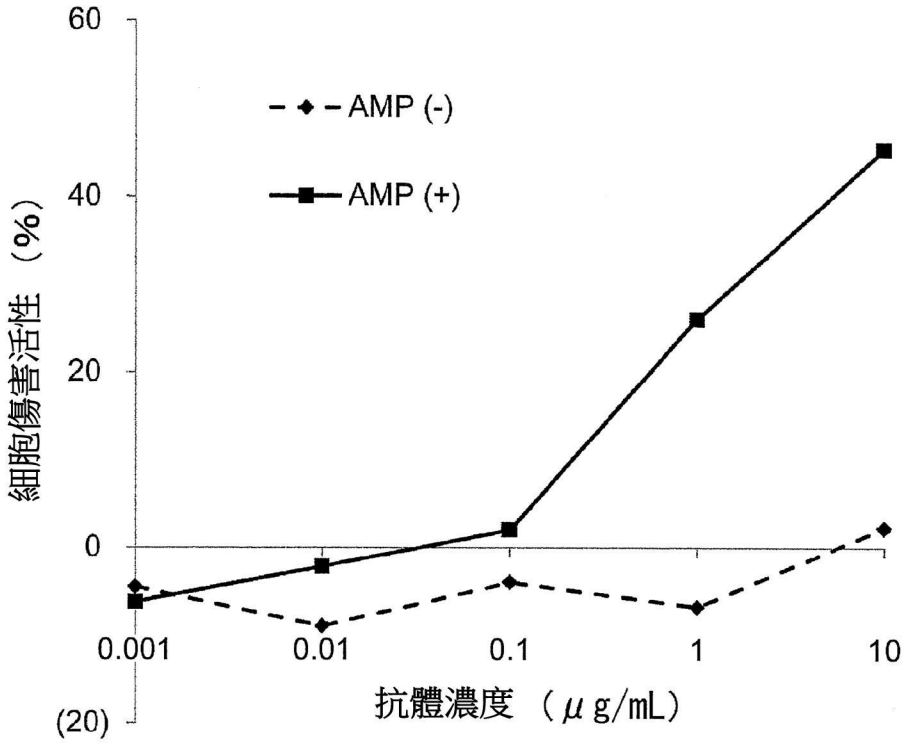

60
40
20
0
(20)
AMP (-)
AMP (+)
細胞傷害活性（%）
0.001
0.01
0.1
1
10
抗體濃度（μg/mL）

圖17

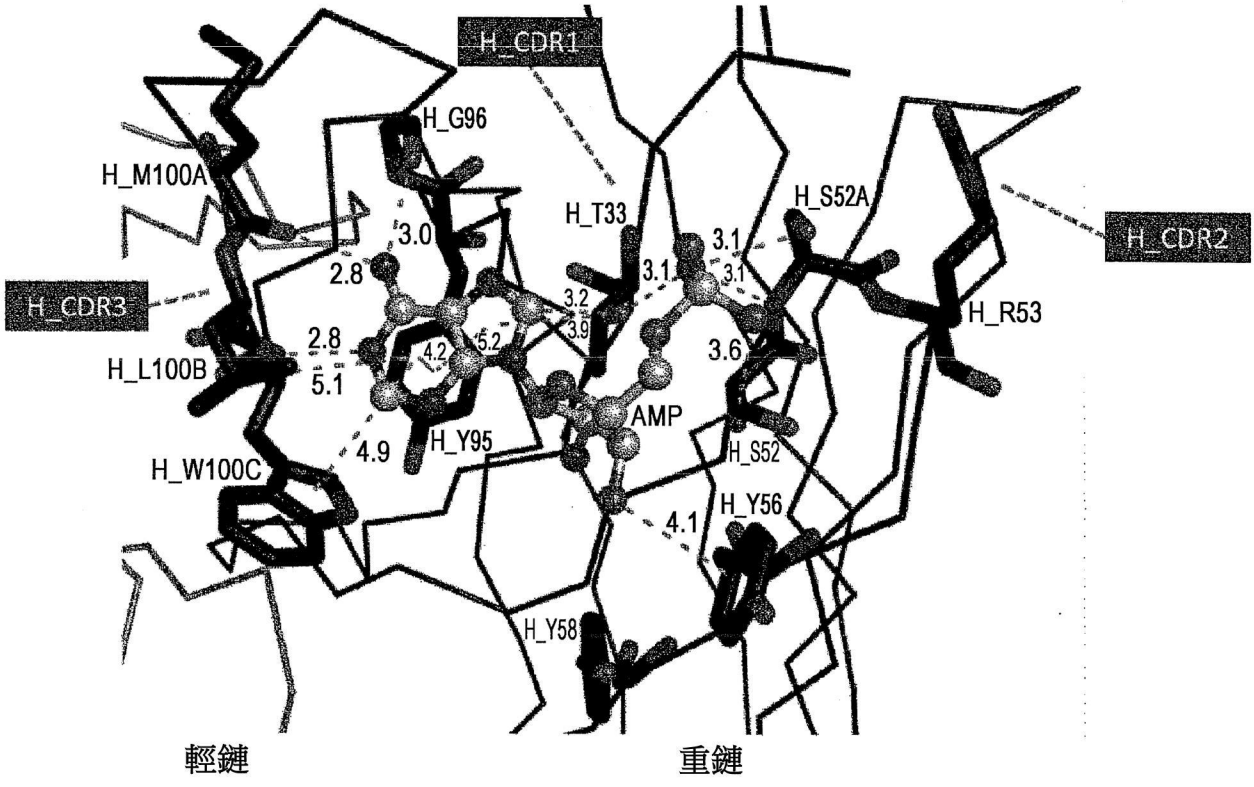

H_CDR1
H_G96
H_M100A
H_T33
H_S52A
H_CDR2
H_CDR3
H_R53
H_L100B
AMP
H_Y95
H_S52
H_W100C
H_Y56
H_Y58
3.0
2.8
3.1
3.1
3.1
3.2
3.9
2.8
5.1
4.2
5.2
3.6
4.9
4.1
輕鏈
重鏈

圖18

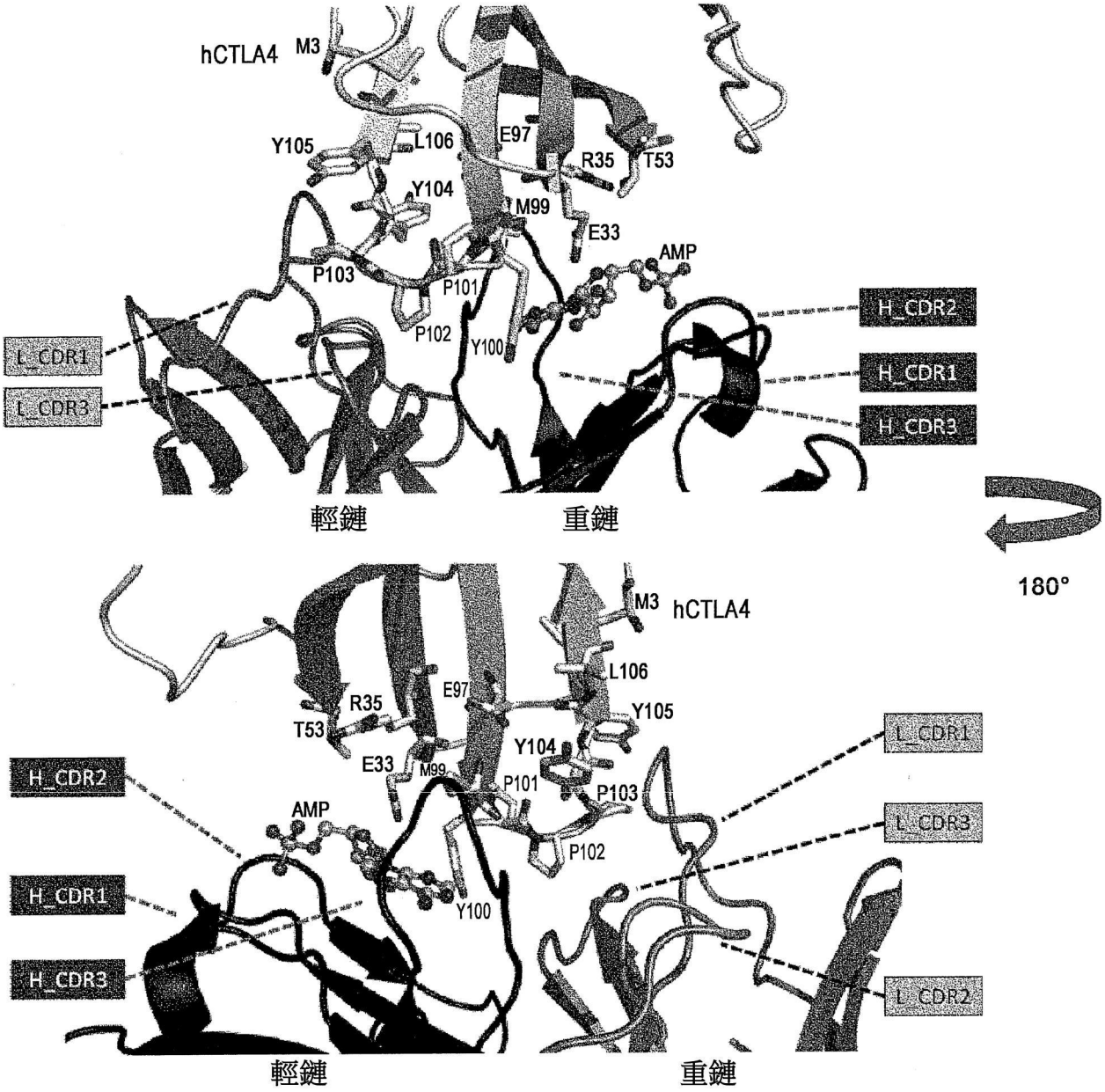

hCTLA4
M3
Y105
L106
E97
R35
T53
Y104
M99
E33
AMP
P103
P101
P102
Y100
L_CDR1
L_CDR3
H_CDR2
H_CDR1
H_CDR3
輕鏈
重鏈
180°
M3
hCTLA4
L106
E97
R35
T53
Y105
Y104
E33
M99
P101
P103
AMP
P102
Y100
H_CDR2
H_CDR1
H_CDR3
L_CDR1
L_CDR3
L_CDR2
輕鏈
重鏈

圖19

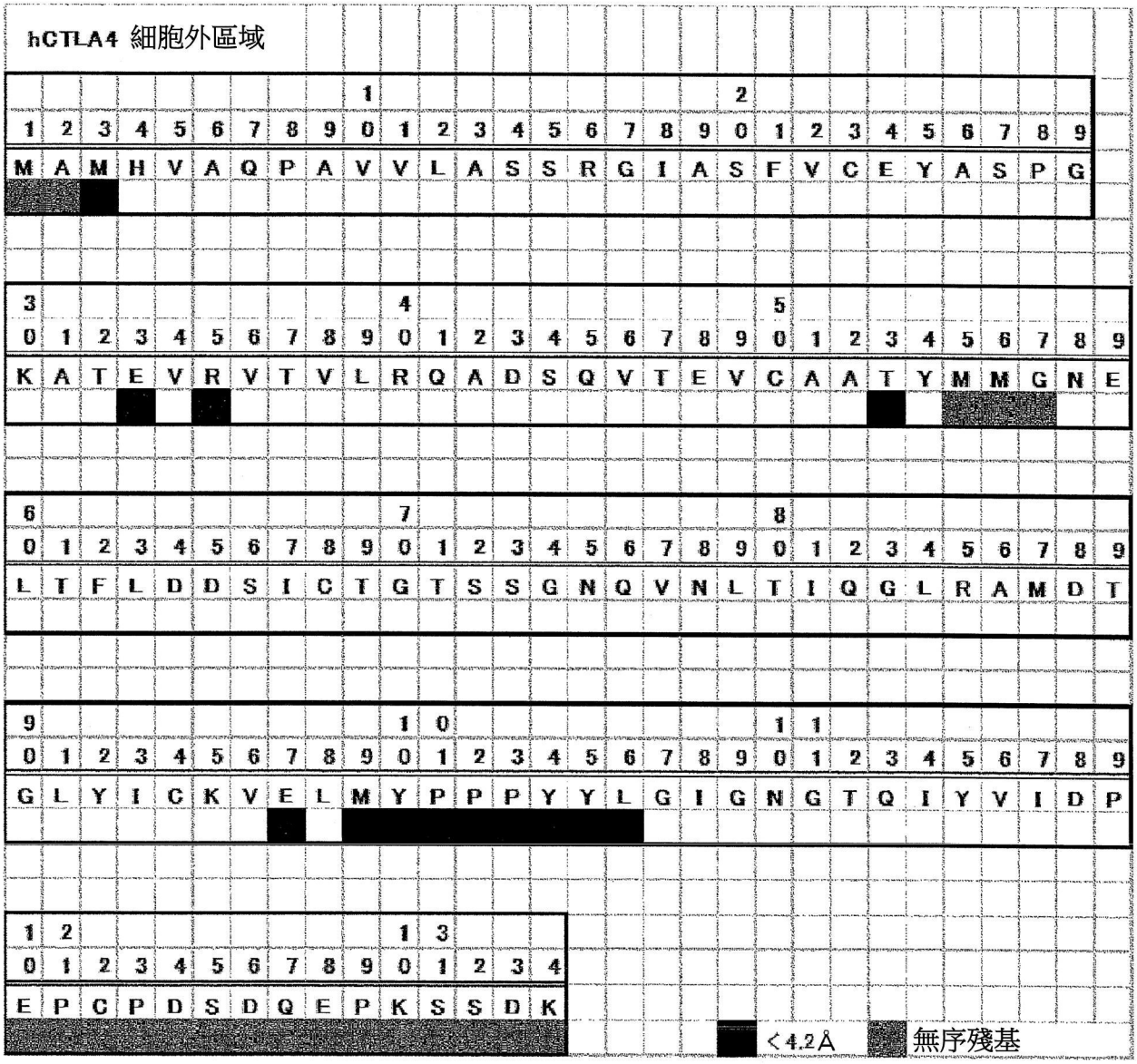

hCTLA4 細胞外區域
MAMHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPG
KATEVRVTVLRQADSQVTEVCAATYMMGNE
LTFLDDSICTGTSSGNQVNLTIQGLRAMDT
GLYICKVELMYPPPYYLGIGNGTQIYVIDP
EPCPDSDQEPKSSDK
< 4.2Å
無序殘基

圖20

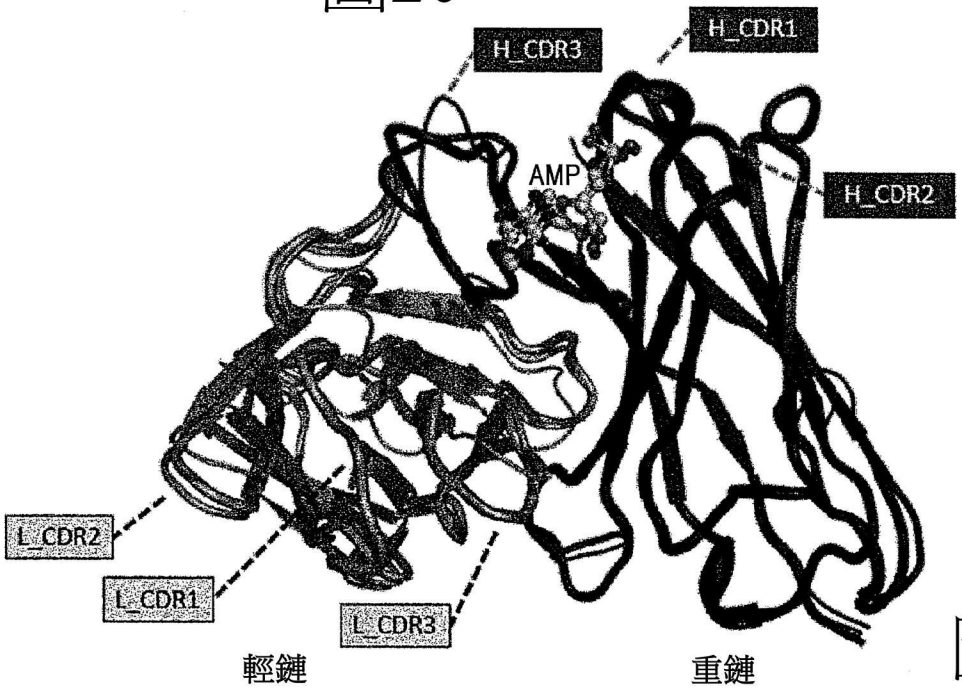

H_CDR3
H_CDR1
AMP
H_CDR2
L_CDR2
L_CDR1
L_CDR3
輕鏈
重鏈

圖21

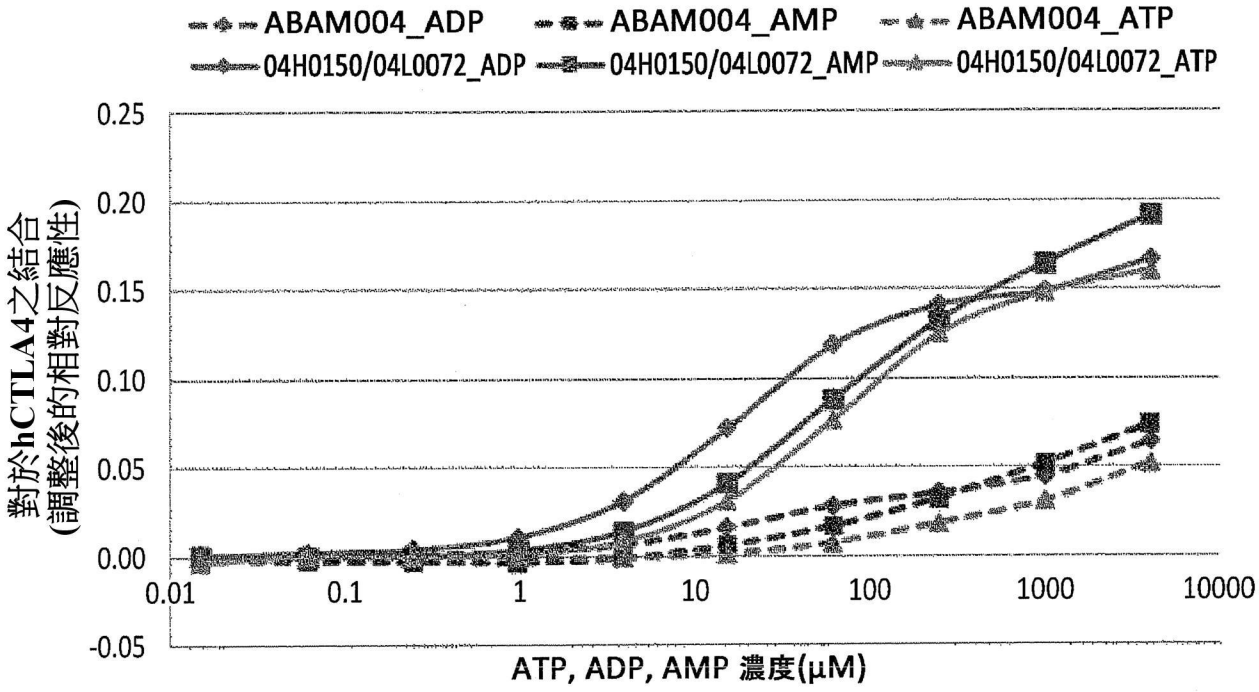

ABAM004_ADP
ABAM004_AMP
ABAM004_ATP
04H0150/04L0072_ADP
04H0150/04L0072_AMP
04H0150/04L0072_ATP
對於hCTLA4之結合
(調整後的相對反應性)
0.25
0.20
0.15
0.10
0.05
0.00
-0.05
0.01
0.1
1
10
100
1000
10000
ATP, ADP, AMP 濃度(μM)

圖22

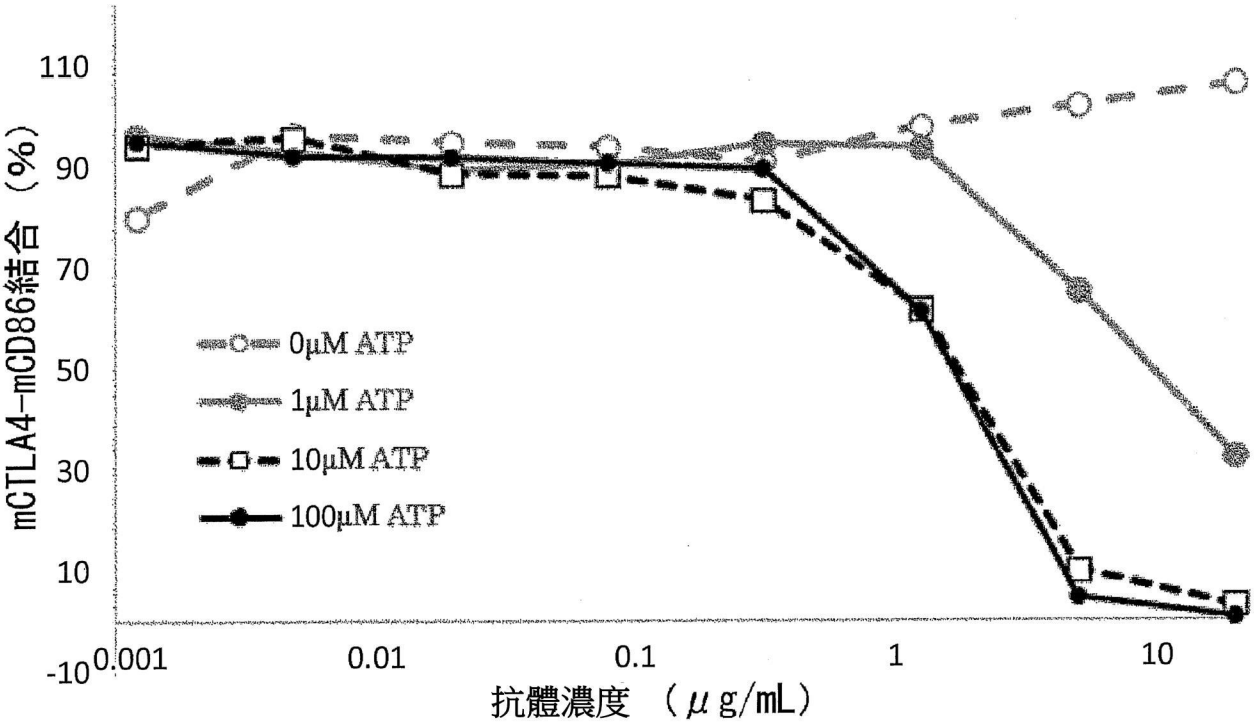

mCTLA4-mCD86結合（%）
110
90
70
50
30
10
-10
0μM ATP
1μM ATP
10μM ATP
100μM ATP
0.001
0.01
0.1
1
10
抗體濃度 （μg/mL）

圖23

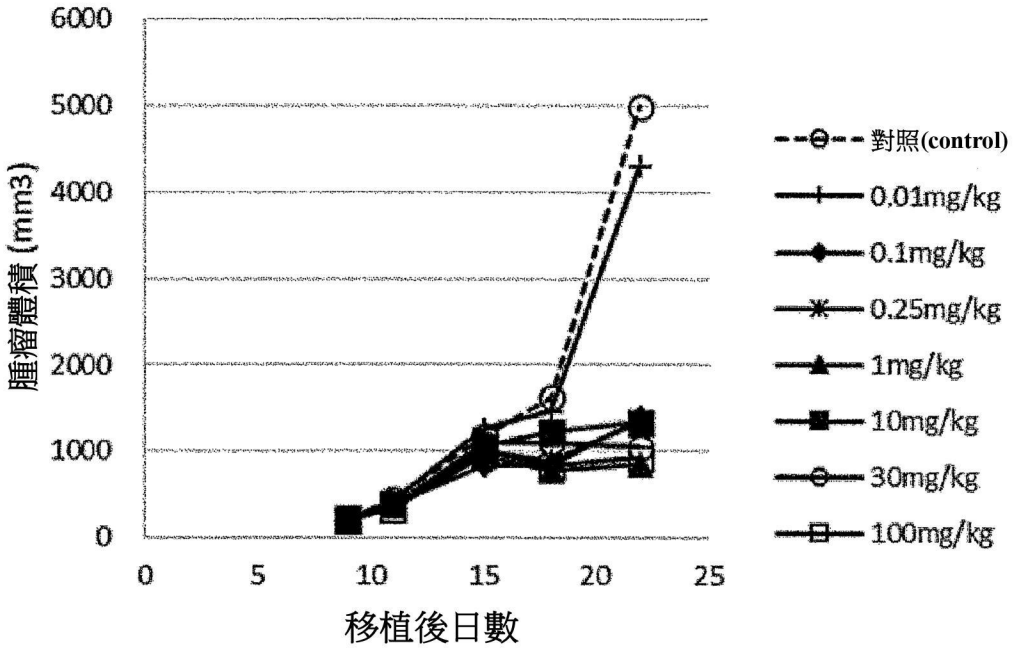

6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
腫瘤體積 (mm3)
0
5
10
15
20
25
移植後日數
對照(control)
0.01mg/kg
0.1mg/kg
0.25mg/kg
1mg/kg
10mg/kg
30mg/kg
100mg/kg

圖24

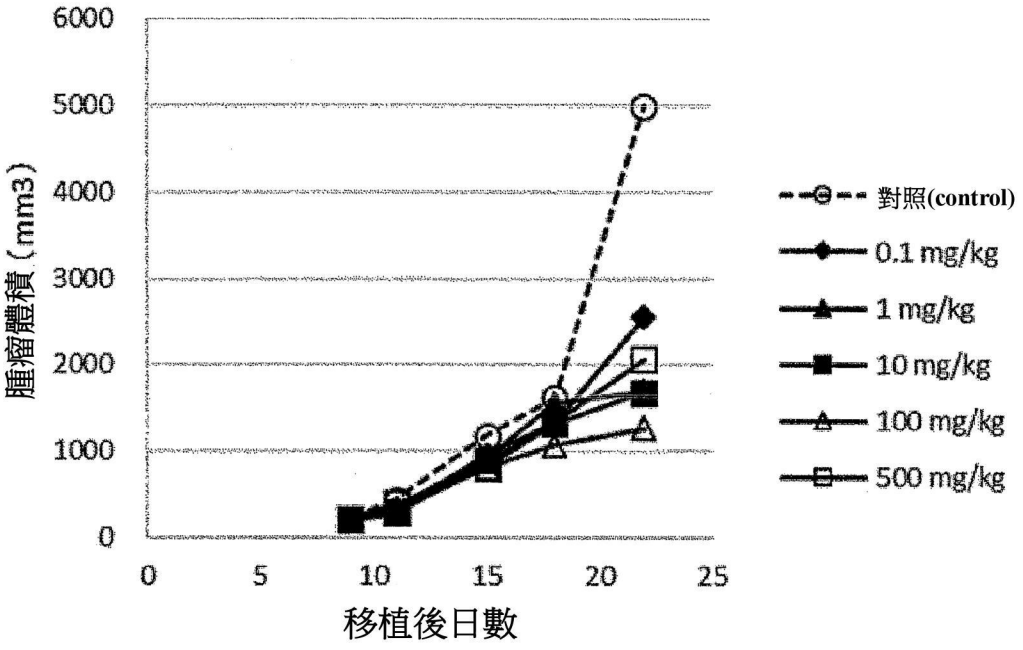

6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
腫瘤體積 (mm3)
0
5
10
15
20
25
移植後日數
對照(control)
0.1 mg/kg
1 mg/kg
10 mg/kg
100 mg/kg
500 mg/kg

圖25

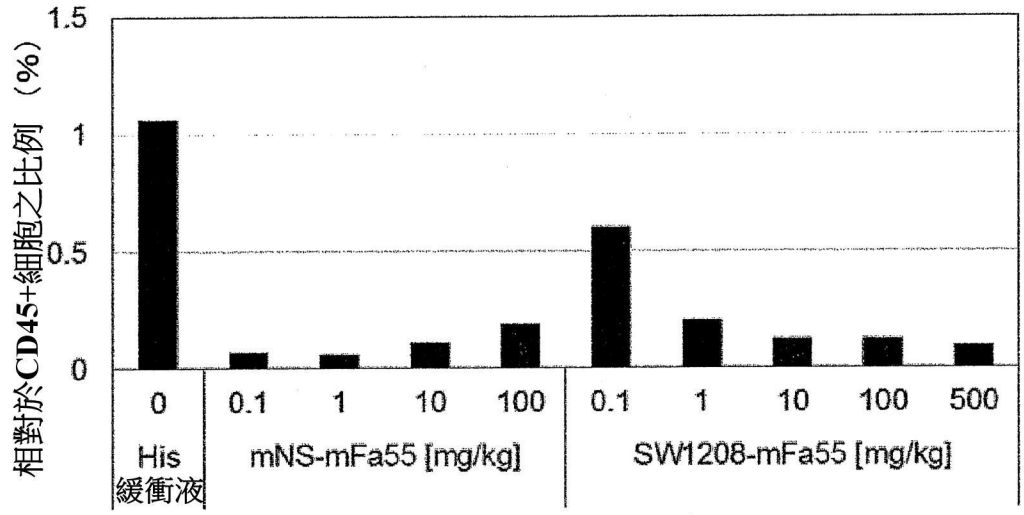

相對於CD45+細胞之比例（%）
1.5
1
0.5
0
0
0.1
1
10
100
0.1
1
10
100
500
His
緩衝液
mNS-mFa55 [mg/kg]
SW1208-mFa55 [mg/kg]

圖26

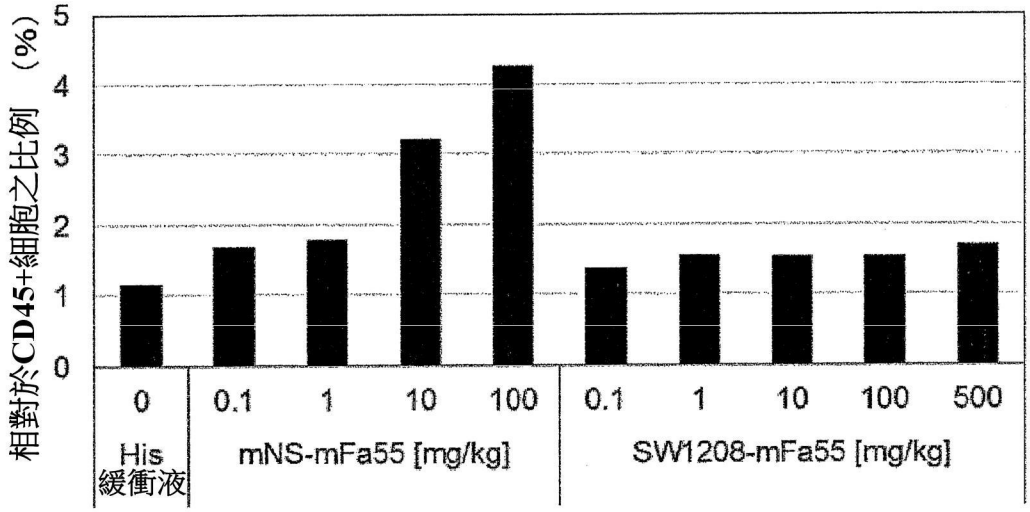

相對於CD45+細胞之比例（%）
5
4
3
2
1
0
0
0.1
1
10
100
0.1
1
10
100
500
His
緩衝液
mNS-mFa55 [mg/kg]
SW1208-mFa55 [mg/kg]

圖27

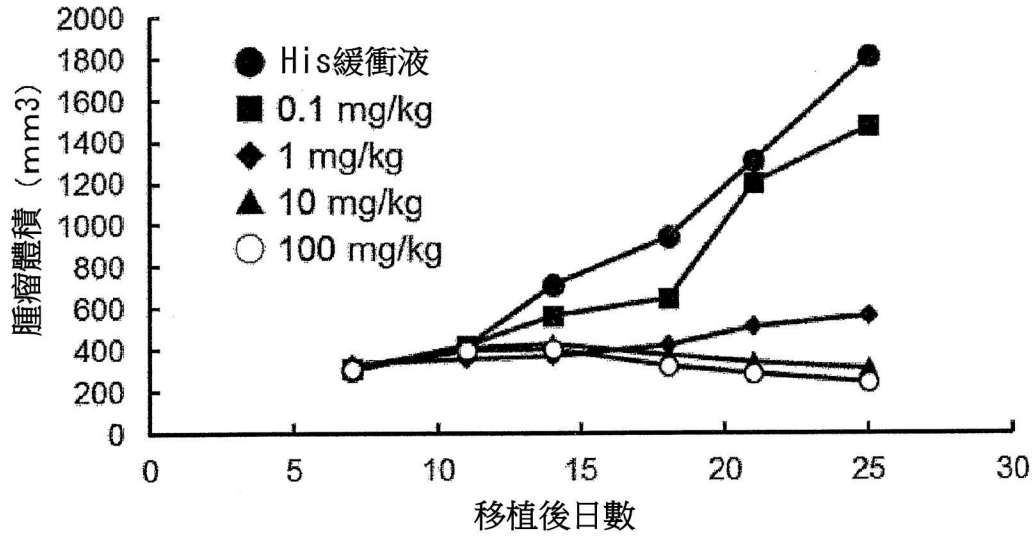

腫瘤體積（mm3）
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
His緩衝液
0.1 mg/kg
1 mg/kg
10 mg/kg
100 mg/kg
0
5
10
15
20
25
30
移植後日數

圖28

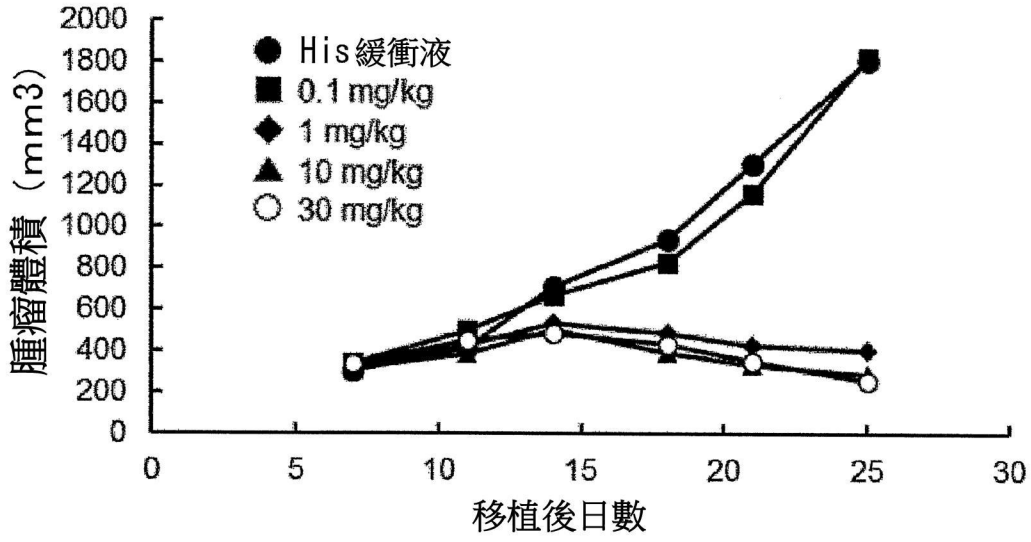

腫瘤體積（mm3）
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
His緩衝液
0.1 mg/kg
1 mg/kg
10 mg/kg
30 mg/kg
0
5
10
15
20
25
30
移植後日數

圖29

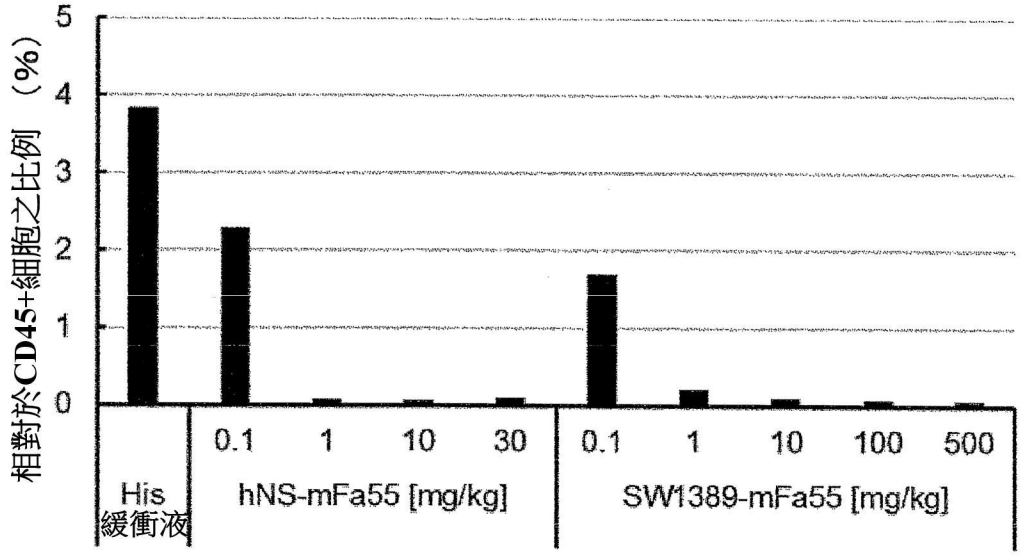

相對於CD45+細胞之比例 （%）
5
4
3
2
1
0
0.1
1
10
30
0.1
1
10
100
500
His
緩衝液
hNS-mFa55 [mg/kg]
SW1389-mFa55 [mg/kg]

圖30

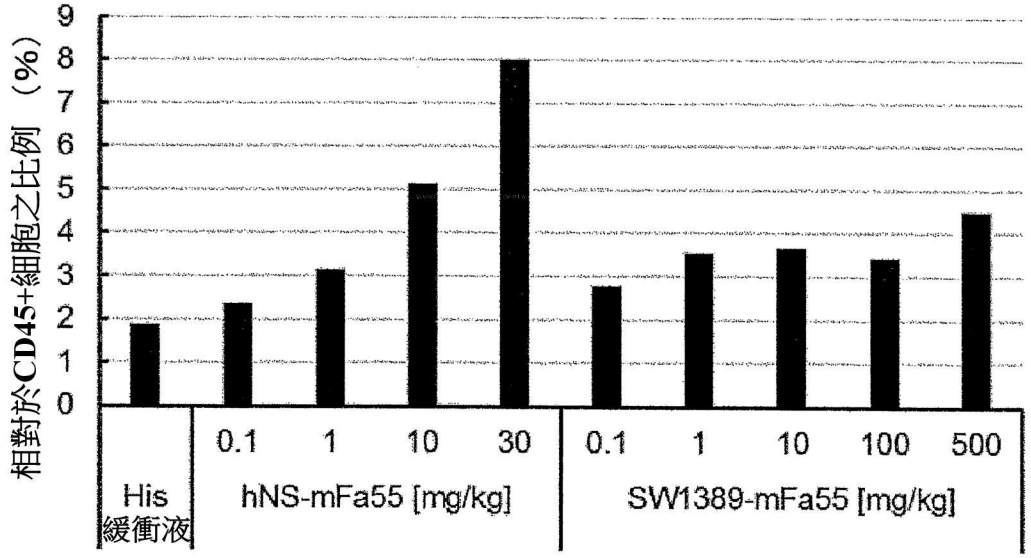

相對於CD45+細胞之比例 （%）
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
0.1
1
10
30
0.1
1
10
100
500
His
緩衝液
hNS-mFa55 [mg/kg]
SW1389-mFa55 [mg/kg]

圖31

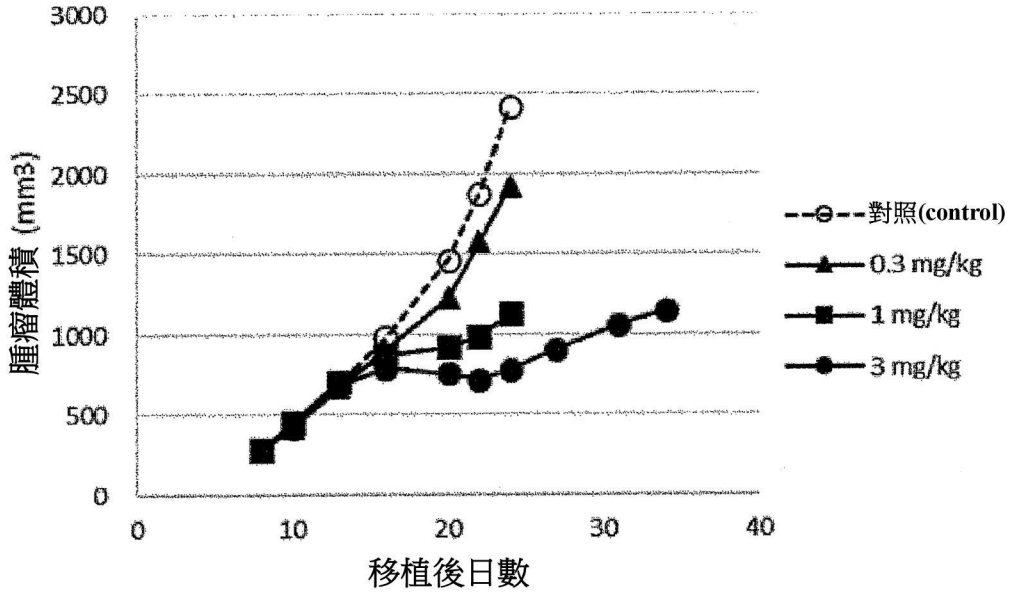

3000
2500
2000
1500
1000
500
0
腫瘤體積 (mm3)
0
10
20
30
40
移植後日數
對照(control)
0.3 mg/kg
1 mg/kg
3 mg/kg

圖32

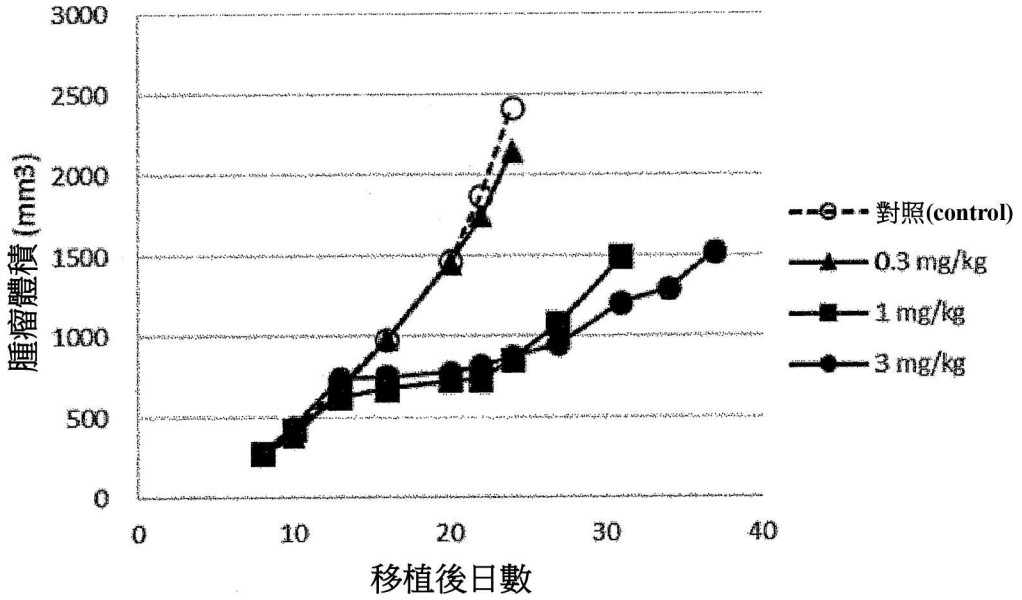

3000
2500
2000
1500
1000
500
0
腫瘤體積 (mm3)
0
10
20
30
40
移植後日數
對照(control)
0.3 mg/kg
1 mg/kg
3 mg/kg

圖33

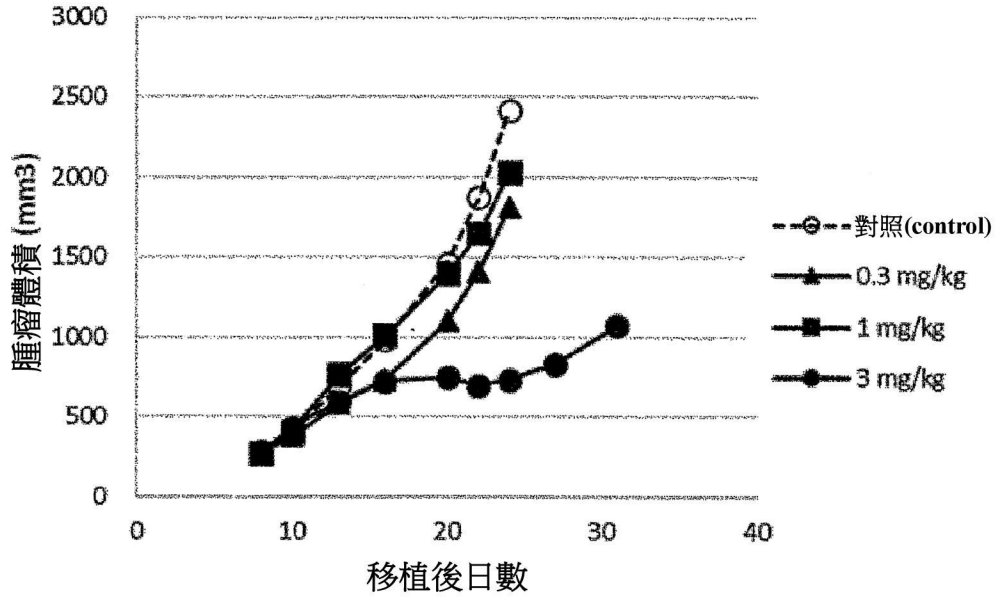

腫瘤體積 (mm3)
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
0
10
20
30
40
移植後日數
對照(control)
0.3 mg/kg
1 mg/kg
3 mg/kg

圖34

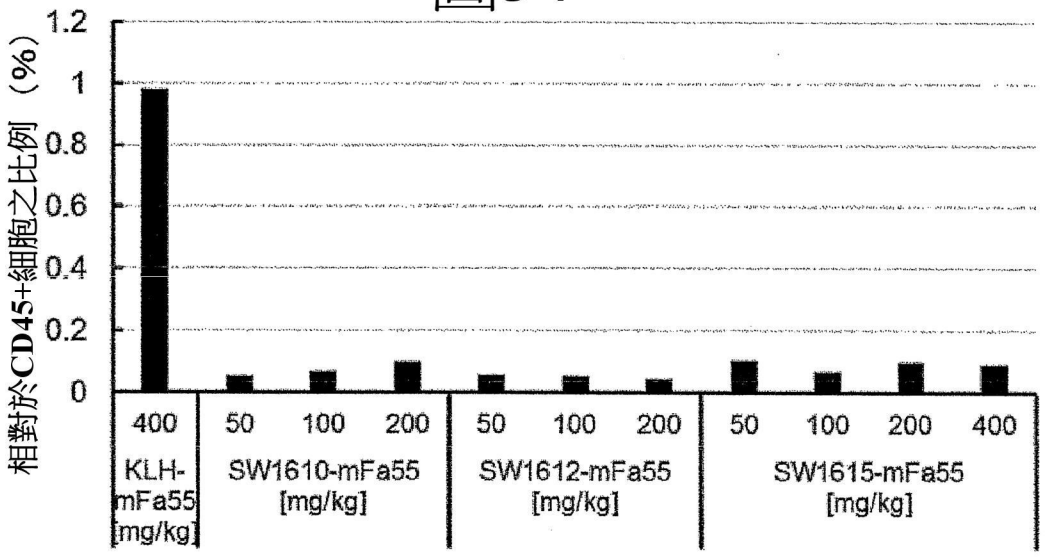

相對於CD45+細胞之比例（%）
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
400
50
100
200
50
100
200
50
100
200
400
KLH-mFa55 [mg/kg]
SW1610-mFa55 [mg/kg]
SW1612-mFa55 [mg/kg]
SW1615-mFa55 [mg/kg]

圖35

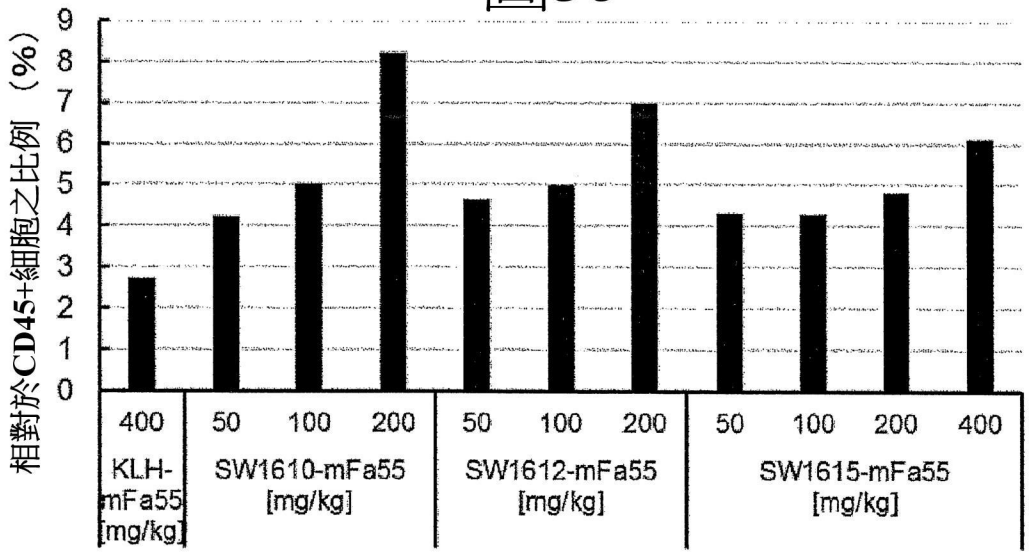

相對於CD45+細胞之比例（%）
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
400
50
100
200
50
100
200
50
100
200
400
KLH-mFa55 [mg/kg]
SW1610-mFa55 [mg/kg]
SW1612-mFa55 [mg/kg]
SW1615-mFa55 [mg/kg]

圖36

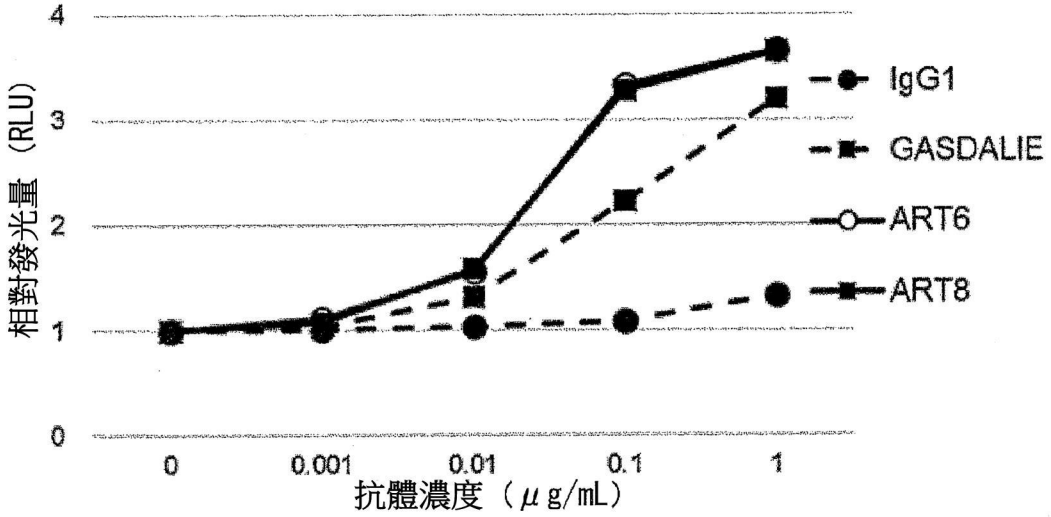

4
3
2
1
0
相對發光量（RLU）
0
0.001
0.01
0.1
1
抗體濃度（μg/mL）
IgG1
GASDALIE
ART6
ART8

圖37

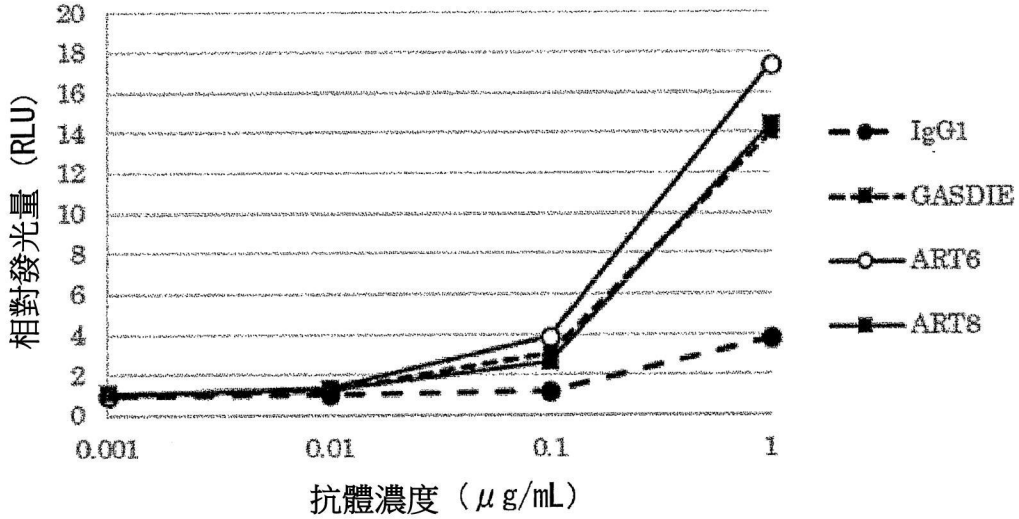

20
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
相對發光量（RLU）
0.001
0.01
0.1
1
抗體濃度（μg/mL）
IgG1
GASDIE
ART6
ART8

圖38

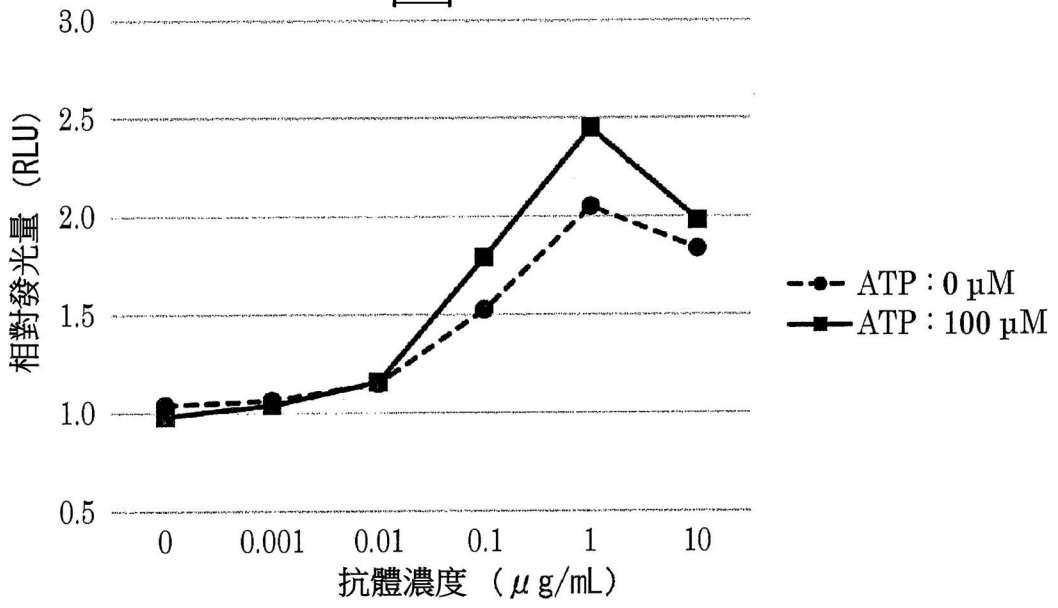

3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
相對發光量（RLU）
0
0.001
0.01
0.1
1
10
抗體濃度（μg/mL）
ATP：0 μM
ATP：100 μM

圖39

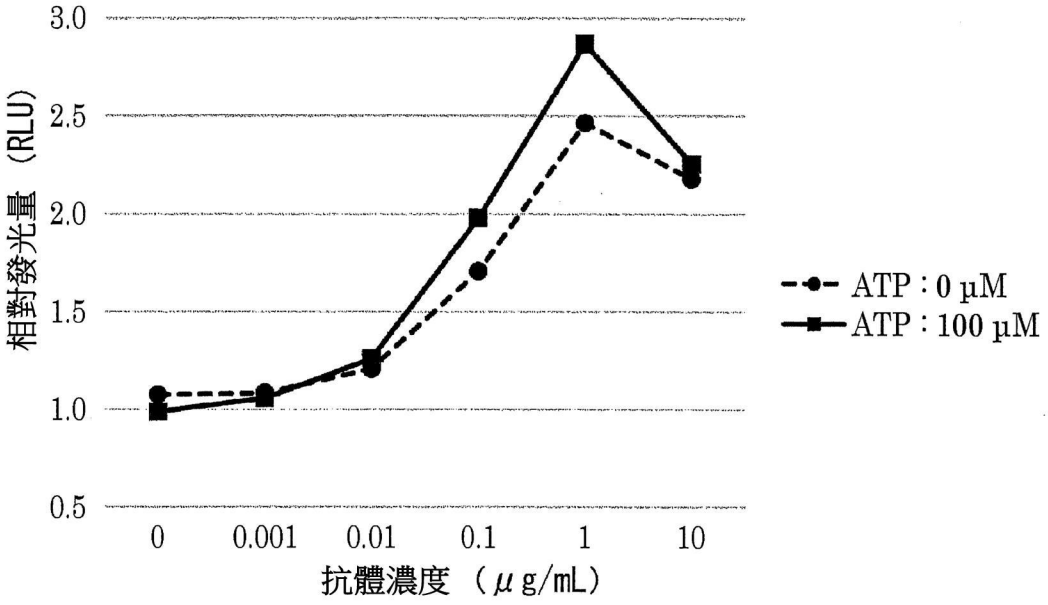

3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
相對發光量（RLU）
0
0.001
0.01
0.1
1
10
抗體濃度（μg/mL）
ATP：0 μM
ATP：100 μM

圖40

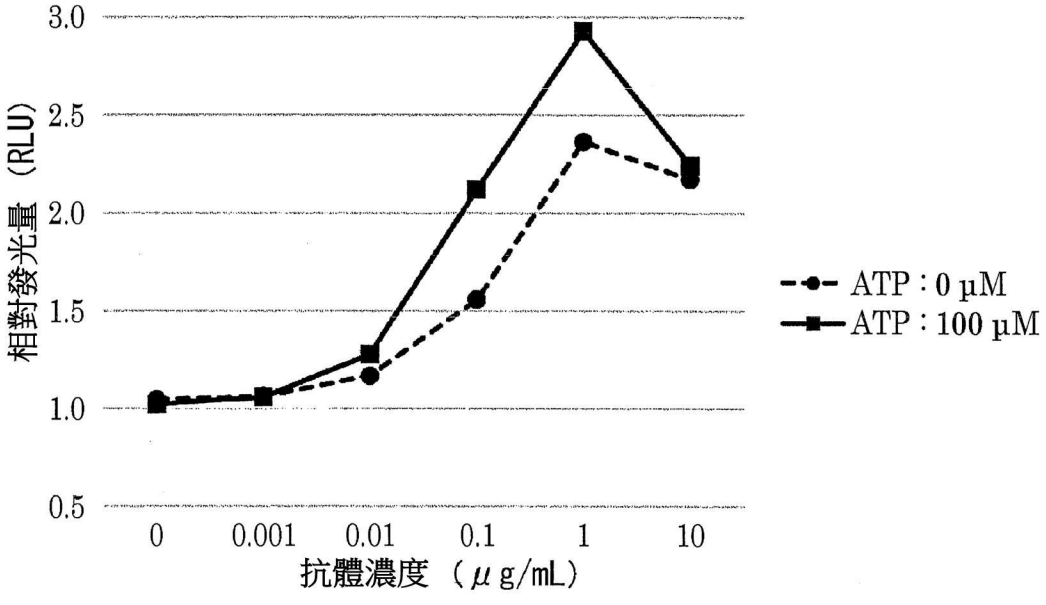

3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
相對發光量（RLU）
0
0.001
0.01
0.1
1
10
抗體濃度（μg/mL）
ATP：0 μM
ATP：100 μM

圖41

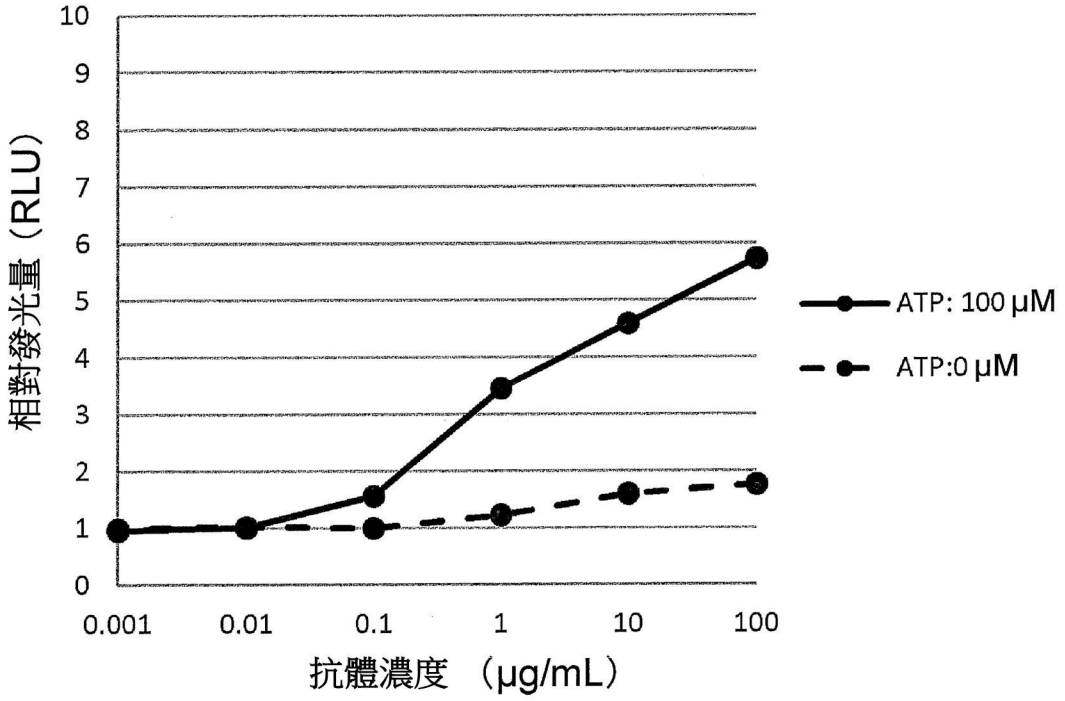

10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
相對發光量（RLU）
0.001
0.01
0.1
1
10
100
抗體濃度 （μg/mL）
ATP: 100 μM
ATP:0 μM

圖42

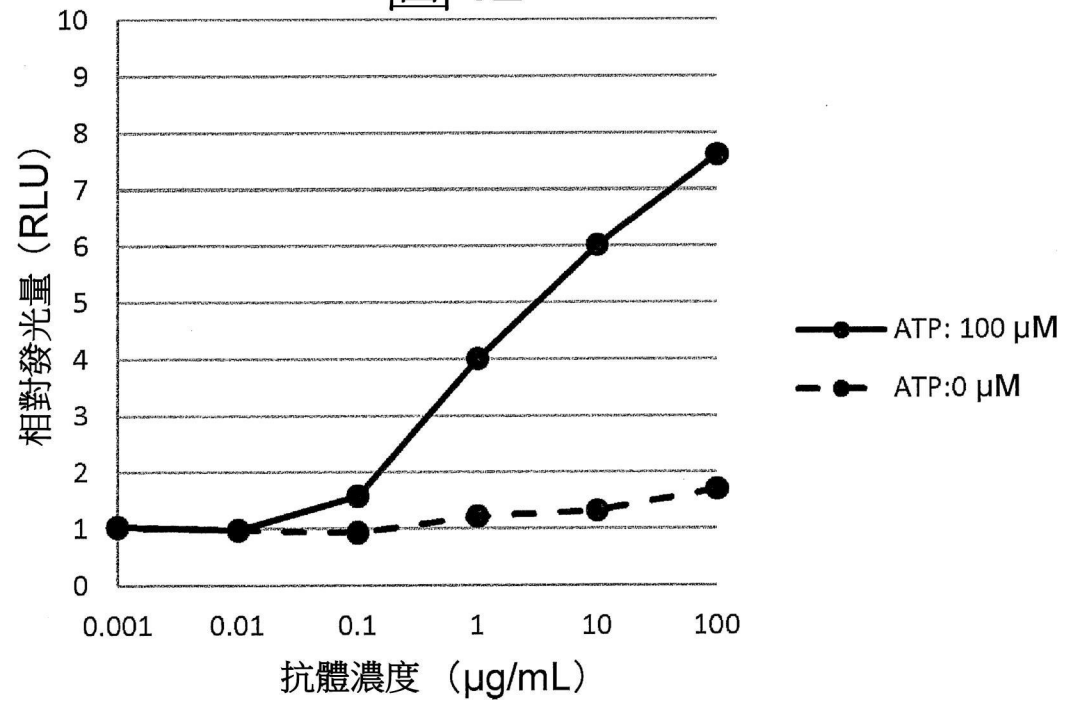

10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
相對發光量（RLU）
0.001
0.01
0.1
1
10
100
抗體濃度 （μg/mL）
ATP: 100 μM
ATP:0 μM

圖43

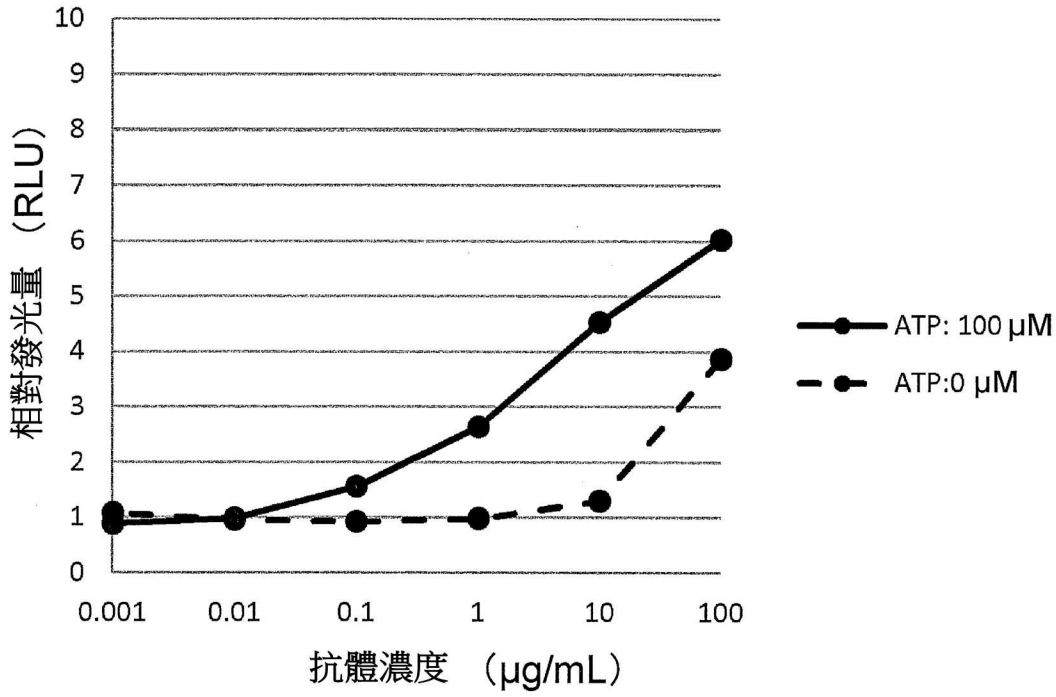

10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
相對發光量（RLU）
0.001
0.01
0.1
1
10
100
抗體濃度（μg/mL）
ATP: 100 μM
ATP:0 μM

圖44

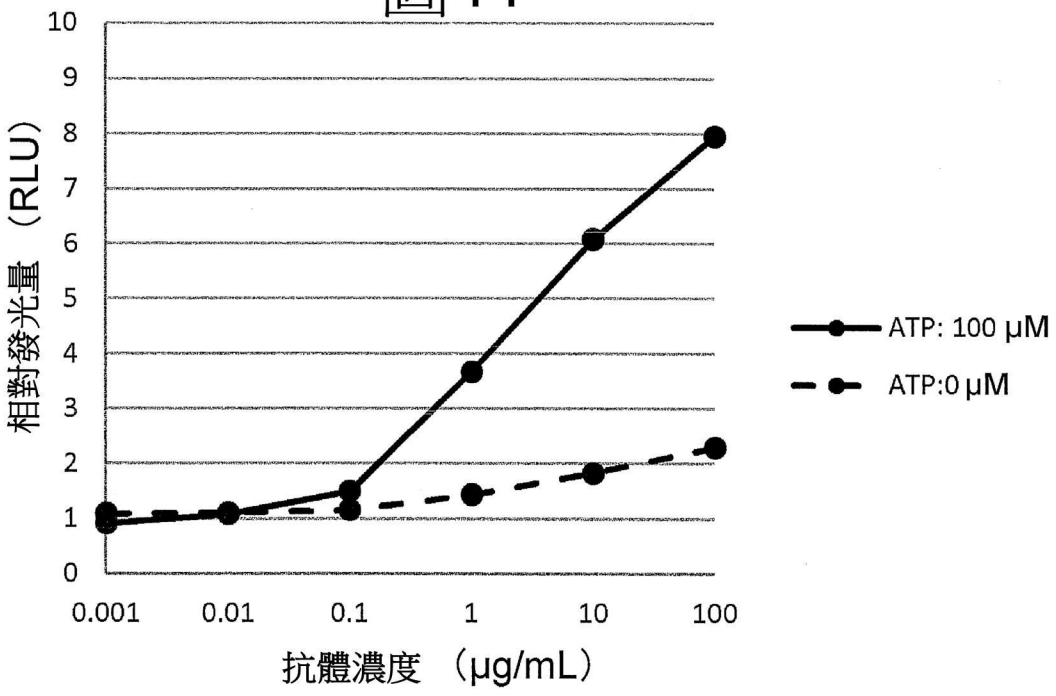

10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
相對發光量（RLU）
0.001
0.01
0.1
1
10
100
抗體濃度（μg/mL）
ATP: 100 μM
ATP:0 μM

圖45

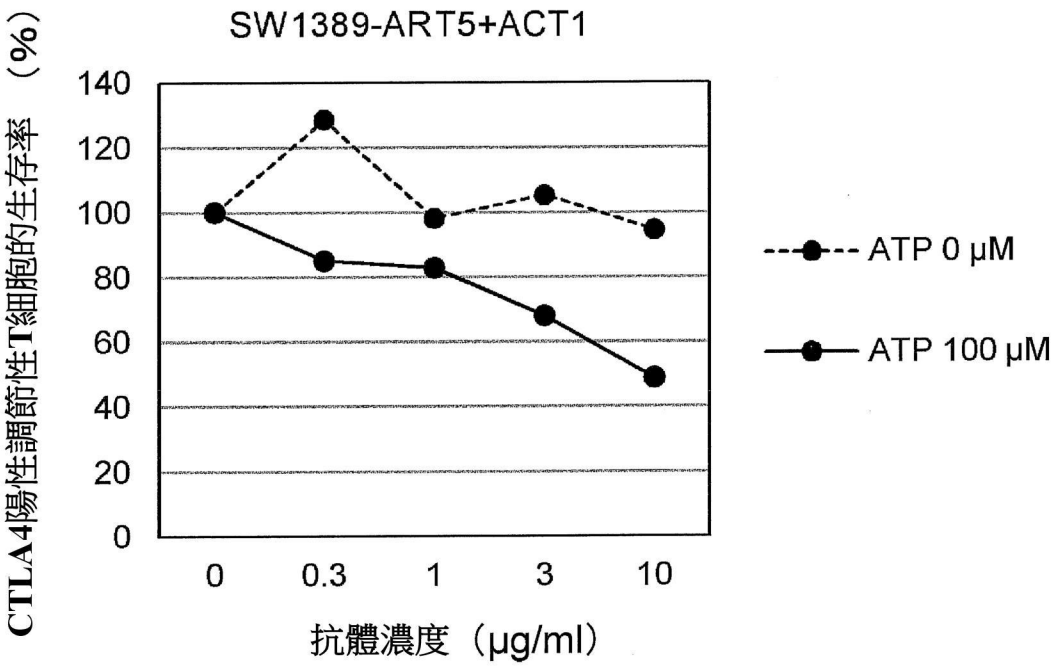

SW1389-ART5+ACT1
CTLA4陽性調節性T細胞的生存率（%）
140
120
100
80
60
40
20
0
0
0.3
1
3
10
抗體濃度（μg/ml）
ATP 0 μM
ATP 100 μM

圖46

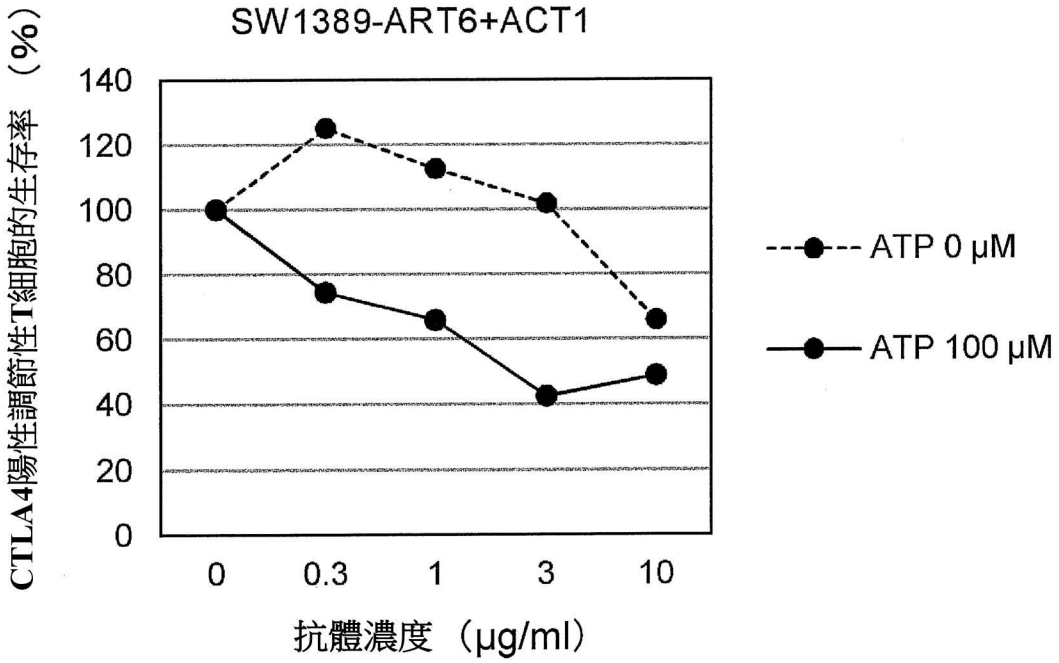

SW1389-ART6+ACT1
CTLA4陽性調節性T細胞的生存率（%）
140
120
100
80
60
40
20
0
0
0.3
1
3
10
抗體濃度（μg/ml）
ATP 0 μM
ATP 100 μM

圖47

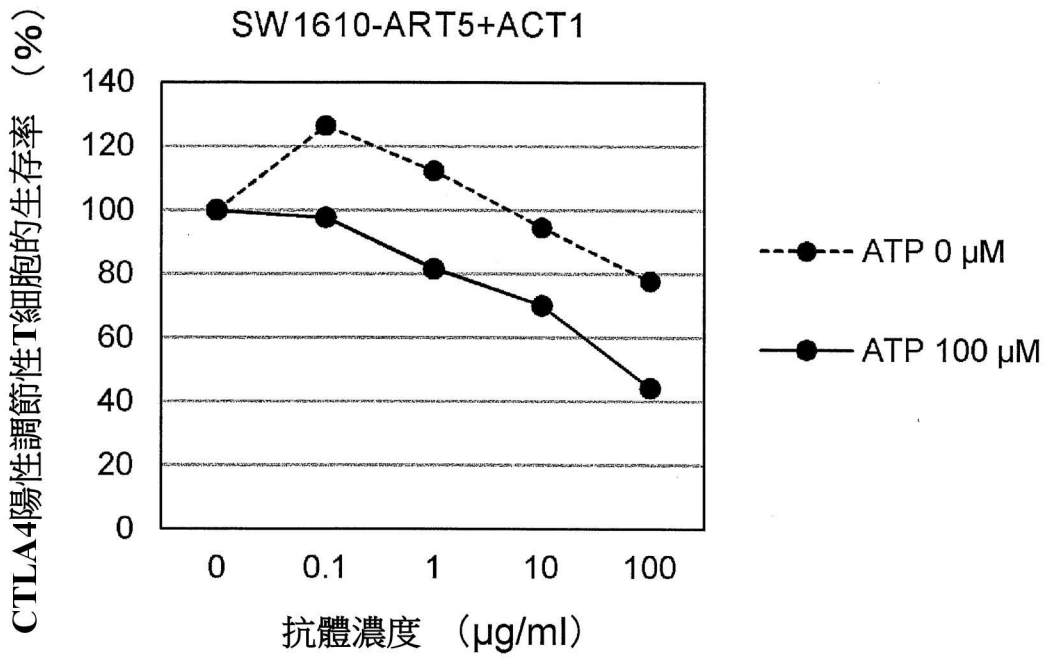

SW1610-ART5+ACT1
CTLA4陽性調節性T細胞的生存率（%）
140
120
100
80
60
40
20
0
0
0.1
1
10
100
抗體濃度（μg/ml）
ATP 0 μM
ATP 100 μM

圖48

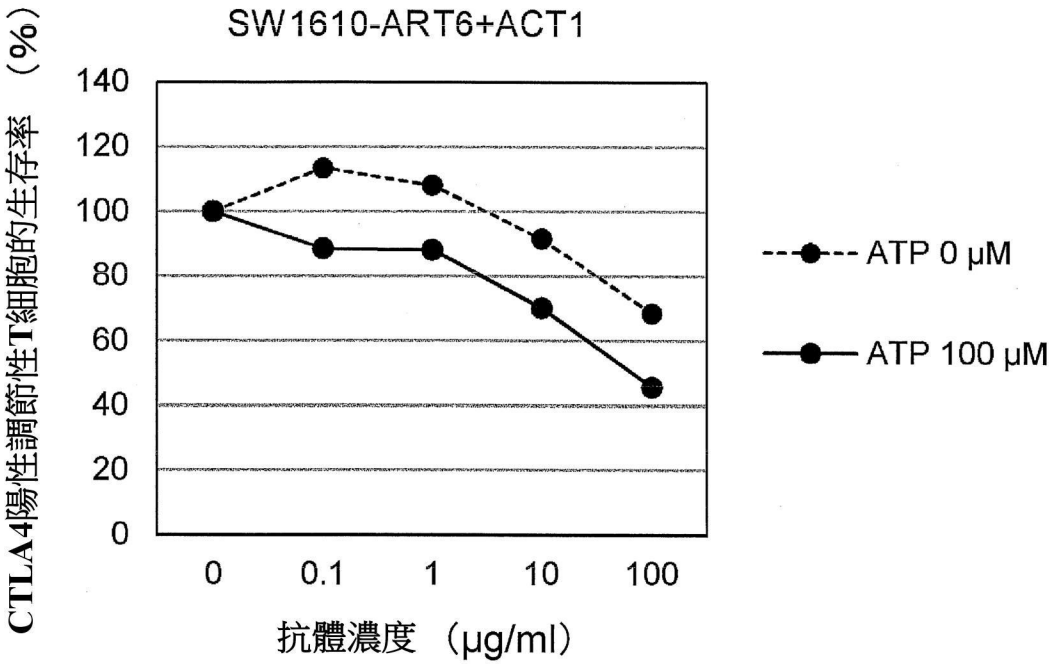

SW1610-ART6+ACT1
CTLA4陽性調節性T細胞的生存率（%）
140
120
100
80
60
40
20
0
0
0.1
1
10
100
抗體濃度（μg/ml）
ATP 0 μM
ATP 100 μM

圖49

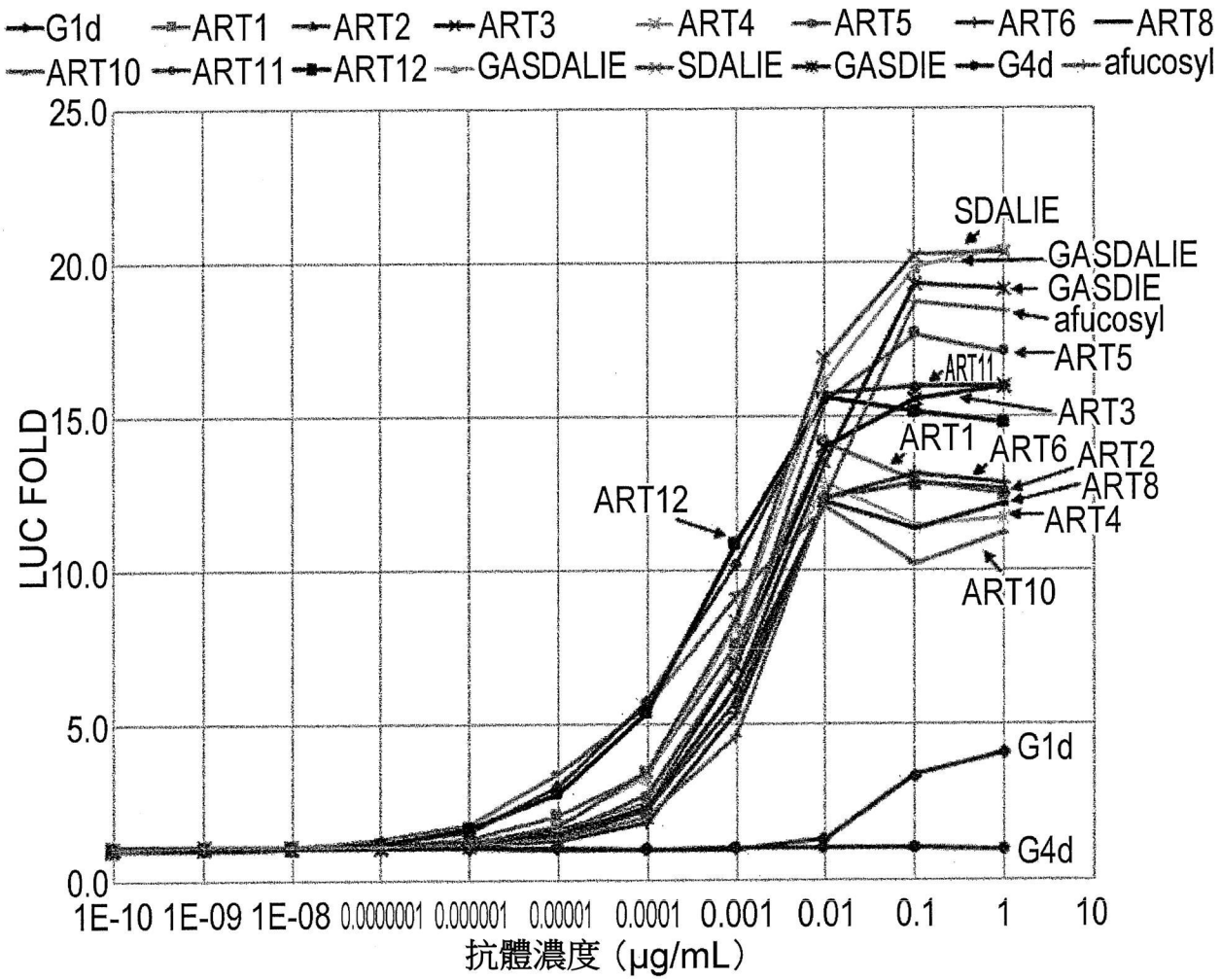

G1d
ART1
ART2
ART3
ART4
ART5
ART6
ART8
ART10
ART11
ART12
GASDALIE
SDALIE
GASDIE
G4d
afucosyl
LUC FOLD
25.0
20.0
15.0
10.0
5.0
0.0
1E-10 1E-09 1E-08 0.0000001 0.000001 0.00001 0.0001 0.001 0.01 0.1 1 10
抗體濃度（μg/mL）
SDALIE
GASDALIE
GASDIE
afucosyl
ART5
ART11
ART3
ART1
ART6
ART2
ART8
ART4
ART12
ART10
G1d
G4d

圖50

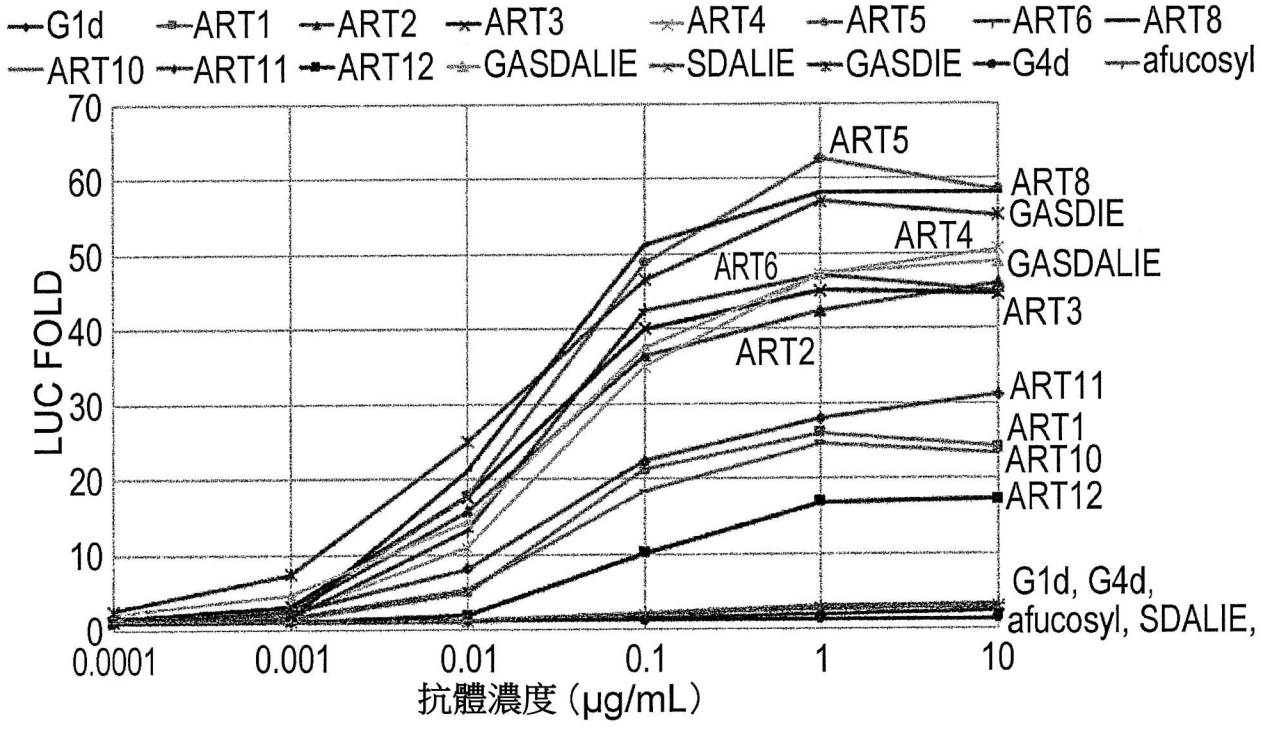

G1d
ART1
ART2
ART3
ART4
ART5
ART6
ART8
ART10
ART11
ART12
GASDALIE
SDALIE
GASDIE
G4d
afucosyl
LUC FOLD
70
60
50
40
30
20
10
0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
抗體濃度（μg/mL）
ART5
ART8
GASDIE
ART4
GASDALIE
ART6
ART3
ART2
ART11
ART1
ART10
ART12
G1d, G4d,
afucosyl, SDALIE,

圖51

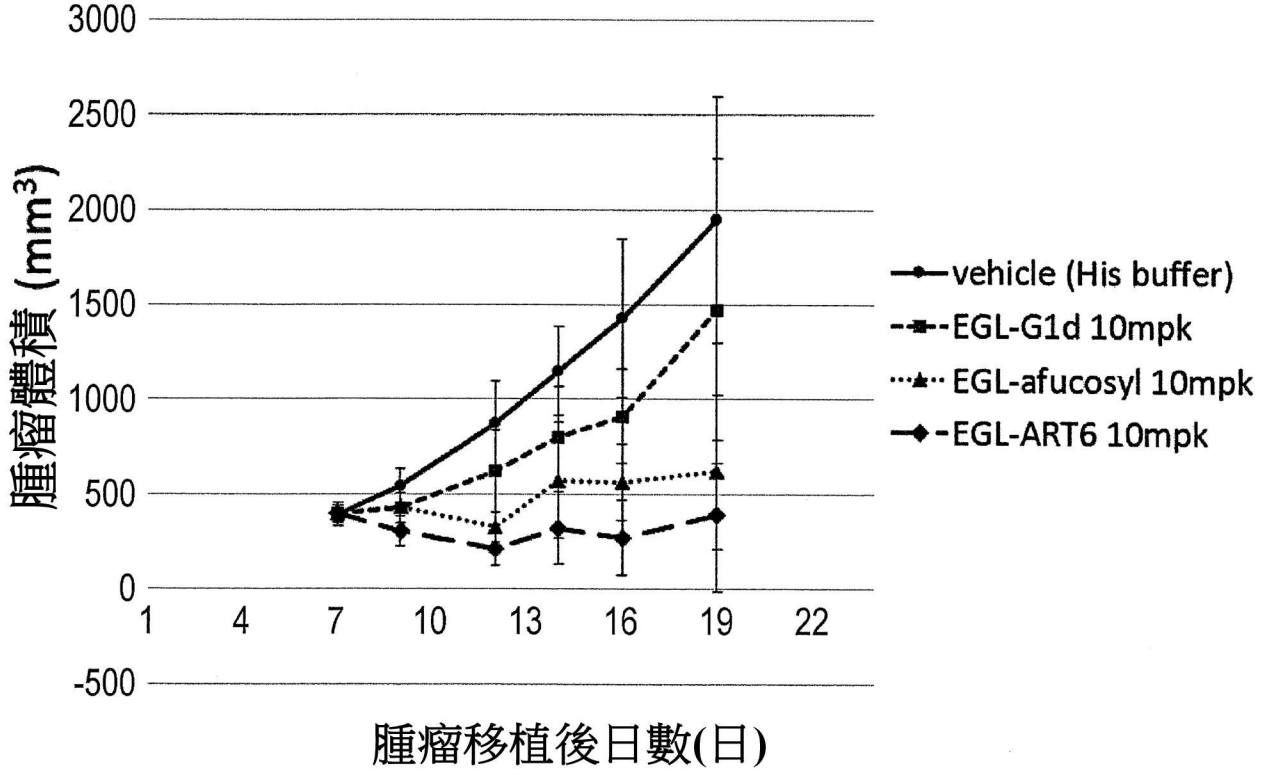

3000
2500
2000
1500
1000
500
0
-500
1
4
7
10
13
16
19
22
腫瘤體積 (mm³)
vehicle (His buffer)
EGL-G1d 10mpk
EGL-afucosyl 10mpk
EGL-ART6 10mpk
腫瘤移植後日數(日)

圖52

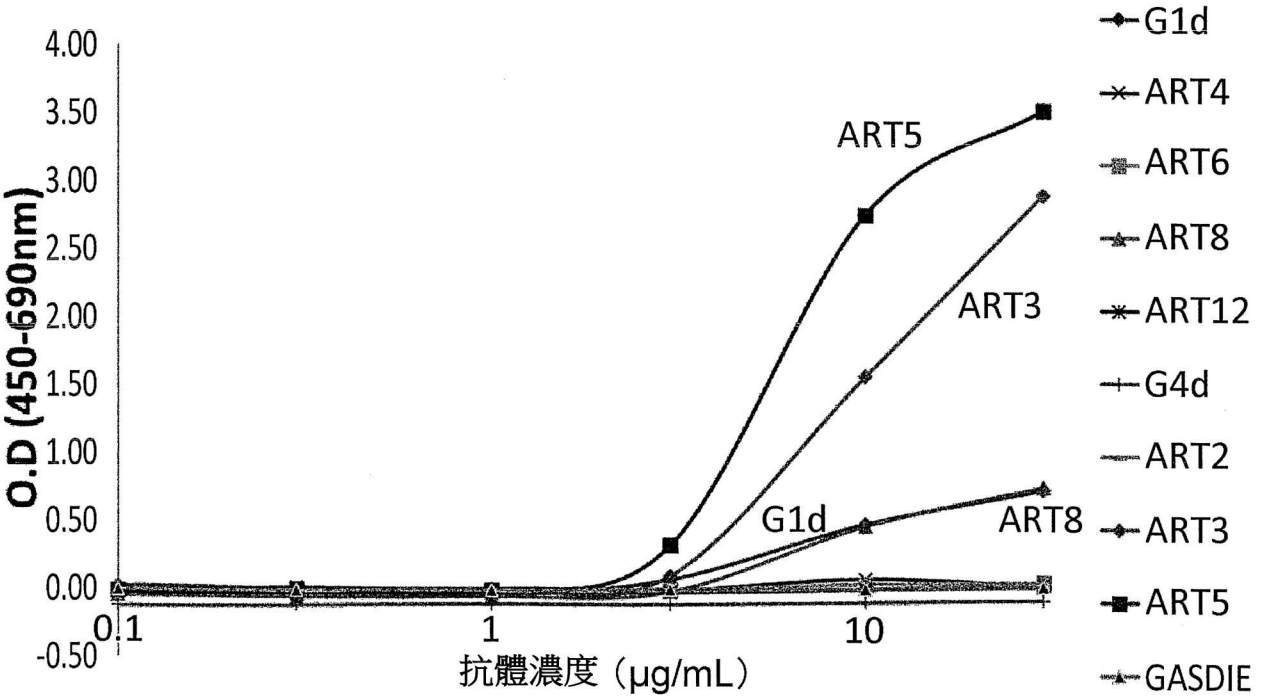

4.00
3.50
3.00
2.50
2.00
1.50
1.00
0.50
0.00
-0.50
0.1
1
10
O.D (450-690nm)
抗體濃度（μg/mL）
ART5
ART3
G1d
ART8
G1d
ART4
ART6
ART8
ART12
G4d
ART2
ART3
ART5
GASDIE

圖53

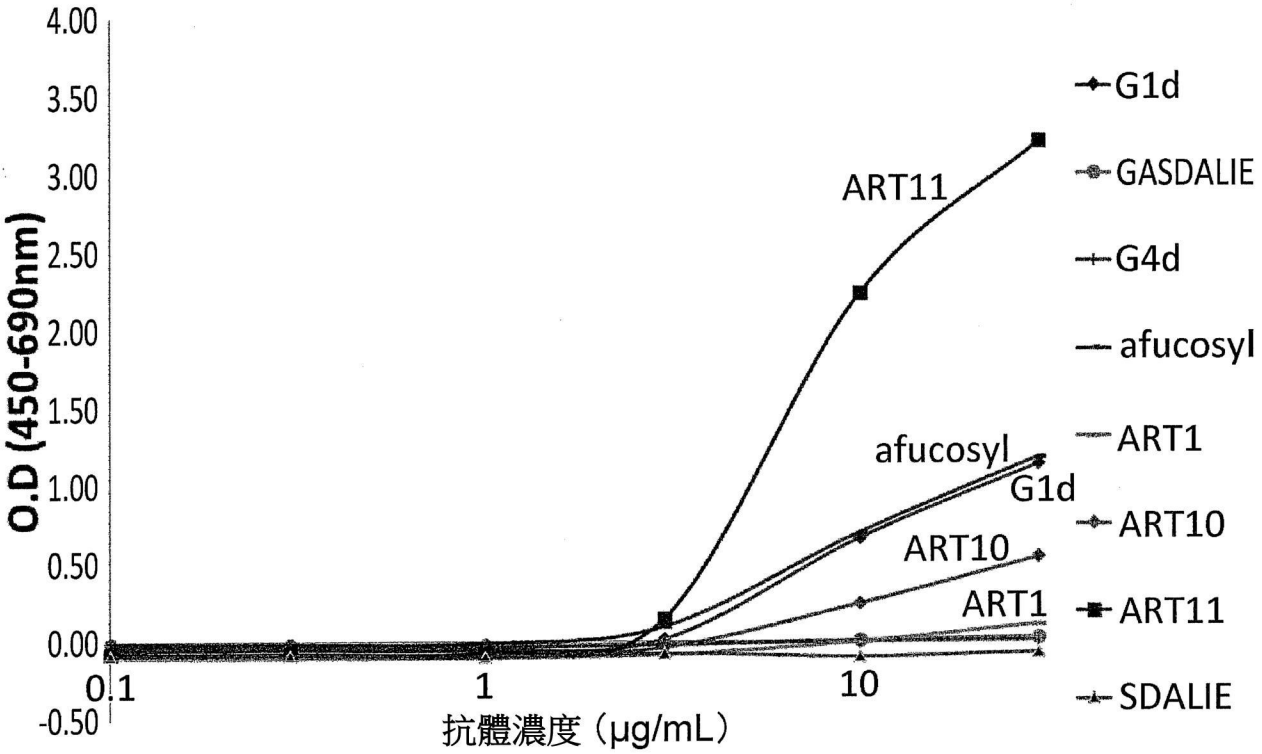

4.00
3.50
3.00
2.50
2.00
1.50
1.00
0.50
0.00
-0.50
O.D (450-690nm)
0.1
1
10
抗體濃度（μg/mL）
ART11
afucosyl
G1d
ART10
ART1
G1d
GASDALIE
G4d
afucosyl
ART1
ART10
ART11
SDALIE

圖54