202216771

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202216771 A

(43)公開日： 中華民國 111 (2022) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：110123093 (22)申請日： 中華民國 110 (2021) 年 06 月 24 日

(51)Int. Cl.： *C07K16/28 (2006.01)* *C12N5/10 (2006.01)*
C12N15/13 (2006.01) *C12N15/63 (2006.01)*
A61K39/00 (2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2020/06/26 美國 62/705,434
2020/07/07 美國 62/705,608
2020/11/03 歐洲專利局 20205426.8

(71)申請人：德商拜耳廠股份有限公司 (德國) BAYER AKTIENGESELLSCHAFT (DE)
德國
美商拜耳保健有限責任公司 (美國) BAYER HEALTHCARE LLC (US)
美國
德商拜耳智慧財產有限公司 (德國) BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH (DE)
德國

(72)發明人：菲萊斯基 卡特琳娜 FILARSKY, KATHARINA (DE)；凡亞森 奧利弗 VON AHSEN, OLIVER (DE)；伯恩特 桑德拉 BERNDT, SANDRA (DE)；納德勒 威伯克 NADLER, WIEBKE MARIA (DE)；艾琳格 菲利浦 ELLINGER, PHILIPP (DE)；斯泰爾特 路德維希 碧翠絲 STELTE-LUDWIG, BEATRIX (DE)；霍夫薩賓 HOFF, SABINE (DE)；羅德 海爾格 ROIDER, HELGE (AT)；韋伯 恩斯特 WEBER, ERNST (DE)；特勞特魏因 馬克 TRAUTWEIN, MARK (DE)；沃茨邁爾 克里斯汀安 VOTSMEIER, CHRISTIAN (DE)；帕洛斯基 尼古拉斯 PAWLOWSKI, NIKOLAUS (DE)；格里贊 烏韋 GRITZAN, UWE (DE)；布克曼 帕斯卡 BUCHMANN, PASCALE (DE)；伯特林 克里斯汀娜 BERTLING, CHRISTIAN (DE)；曾 素怡 TSENG, SU-YI (US)；帕茲 佩德羅 PAZ, PEDRO (US)；胡 碧鈴 OH, PHAIK LYN (US)；瓊斯 派翠克 JONES, PATRICK (US)；戈爾賈納茨 馬蒂亞斯 GORJANACZ, MATYAS (HU)

(74)代理人：陳彥希；何愛文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：25 項 圖式數：89 共 1020 頁

(54)名稱

用於治療應用之 CCR8 抗體

(57)摘要

本發明是有關用於生成特異性地結合趨化因子受體(諸如 CC 或 CXC 趨化因子受體)之抗體的工具以及方法。本文提供經分離硫酸化多肽及其結合物，它們可用作為例如抗原或脫靶淘選，以促進生成抗人類，抗食蟹獼猴及/或抗小鼠趨化因子受體抗體，例如用以生成具有完全人類 CDR 及/或其他有利性質的抗體以供治療使用。

本發明進一步是有關可透過運用前述工作與方法獲得的抗體及其結合物。本文提供特異性地結合至人類，食蟹獼猴及/或鼠類 CCR8 的抗體，其具有有利性質供治療使用，諸如交叉反應性抗體、完全人類抗體、低內化(包括非內化)抗體，以及有效在 Treg 細胞中誘發 ADCC 及/或 ADCP 的抗體。亦提供本發明抗體或結合物的醫學用途及/或治療方法，其包含向患者或個體單獨或以組合形式投予此等抗體。最後提供生物標記，分層方法以及診斷方法來預測或評估對抗 CCR8 抗體單一療法或組合療法的反應性。

本發明進一步提供用於生產前述抗體的工具與方法、醫藥組成物、抗體的診斷用途，以及附有使用說明書的套組。

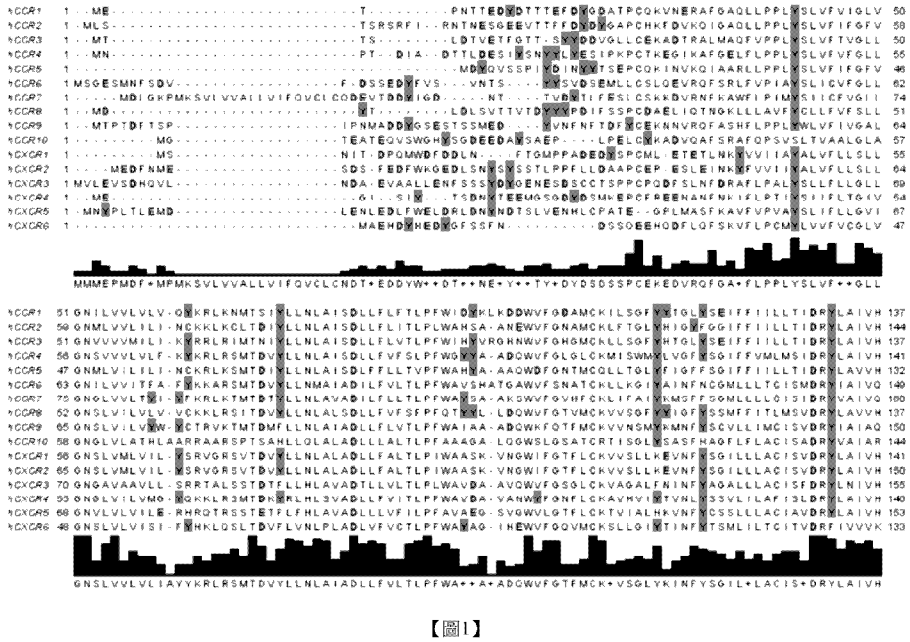
The present invention relates to tools and methods for the generation of antibodies which specifically bind chemokine receptors, such as CC or CXC chemokine receptors. Provided are isolated sulfated polypeptides and conjugates thereof, which can be used for example as antigens or for off target panning to facilitate the generation of anti-human, anti-cynomolgus, and/or anti-mouse chemokine receptor antibodies, e.g. for the generation of antibodies with fully human CDRs and/or other favorable properties for therapeutic use.

The present invention furthermore relates to antibodies and conjugates thereof which can be obtained by applying the aforementioned tools and methods. Provided are antibodies specifically binding to human, cynomolgus and/or murine CCR8 with favorable properties for therapeutic use, such as cross-reactive antibodies, fully human antibodies, low internalizing (including non-internalizing) antibodies, and antibodies efficiently inducing ADCC and/or ADCP in Treg cells.

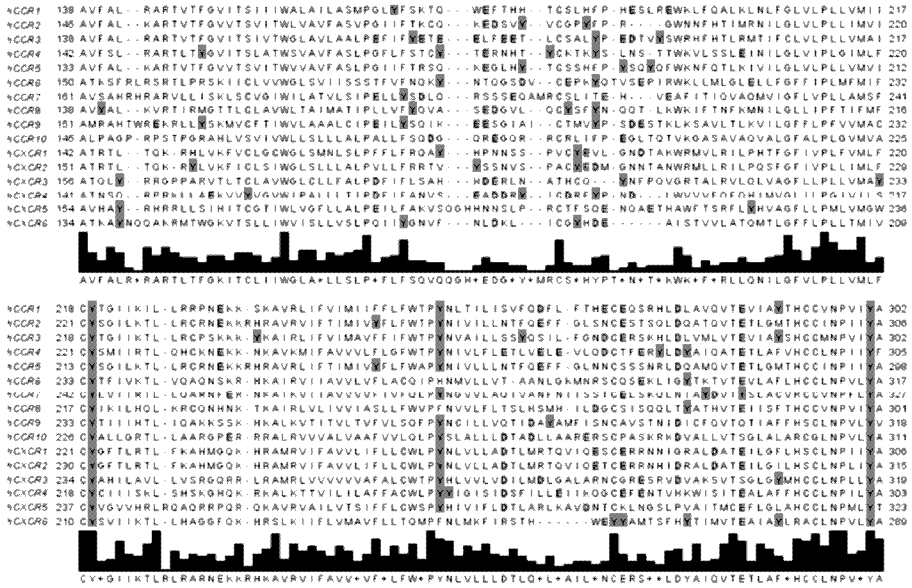
Also provided are medical uses of the inventive antibodies or conjugates and/or treatment methods comprising the administration of these antibodies to a patient or subject, either alone or in combination. Biomarkers, stratification methods and diagnostic methods are finally provided to predict or evaluate responsiveness to anti-CCR8 antibody monotherapy or combination therapy.

The invention furthermore provides tools and methods for producing the foregoing antibodies, pharmaceutical compositions, diagnostic uses of the antibodies, and kits with instructions for use.

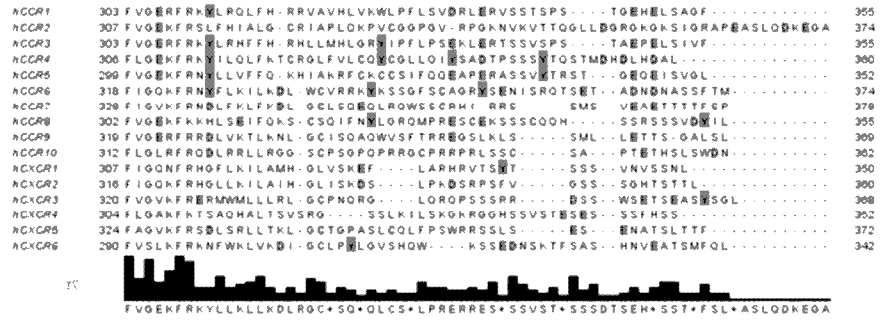
指定代表圖：



【圖1】



【圖 1 續】



【圖 1 續】

【發明摘要】

【中文發明名稱】用於治療應用之CCR8抗體

【英文發明名稱】CCR8 ANTIBODIES FOR THERAPEUTIC APPLICATIONS

【中文】

本發明是有關用於生成特異性地結合趨化因子受體(諸如CC或CXC趨化因子受體)之抗體的工具以及方法。本文提供經分離硫酸化多肽及其結合物，它們可用作為例如抗原或脫靶淘選，以促進生成抗人類，抗食蟹獼猴及/或抗小鼠趨化因子受體抗體，例如用以生成具有完全人類CDR及/或其他有利性質的抗體以供治療使用。

本發明進一步是有關可透過運用前述工作與方法獲得的抗體及其結合物。本文提供特異性地結合至人類，食蟹獼猴及/或鼠類CCR8的抗體，其具有有利性質供治療使用，諸如交叉反應性抗體、完全人類抗體、低內化(包括非內化)抗體，以及有效在Treg細胞中誘發ADCC及/或ADCP的抗體。

亦提供本發明抗體或結合物的醫學用途及/或治療方法，其包含向患者或個體單獨或以組合形式投予此等抗體。最後提供生物標記，分層方法以及診斷方法來預測或評估對抗CCR8抗體單一療法或組合療法的反應性。

本發明進一步提供用於生產前述抗體的工具與方法、醫藥組成物、抗體的診斷用途，以及附有使用說明書的套組。

【英文】

The present invention relates to tools and methods for the generation of antibodies which specifically bind chemokine receptors, such as CC or CXC chemokine receptors. Provided are isolated sulfated polypeptides and conjugates thereof, which can be used for example as antigens or for off target panning to facilitate the generation

of anti-human, anti-cynomolgus, and/or anti-mouse chemokine receptor antibodies, e.g. for the generation of antibodies with fully human CDRs and/or other favorable properties for therapeutic use.

The present invention furthermore relates to antibodies and conjugates thereof which can be obtained by applying the aforementioned tools and methods. Provided are antibodies specifically binding to human, cynomolgus and/or murine CCR8 with favorable properties for therapeutic use, such as cross-reactive antibodies, fully human antibodies, low internalizing (including non-internalizing) antibodies, and antibodies efficiently inducing ADCC and/or ADCP in Treg cells.

Also provided are medical uses of the inventive antibodies or conjugates and/or treatment methods comprising the administration of these antibodies to a patient or subject, either alone or in combination. Biomarkers, stratification methods and diagnostic methods are finally provided to predict or evaluate responsiveness to anti-CCR8 antibody monotherapy or combination therapy.

The invention furthermore provides tools and methods for producing the foregoing antibodies, pharmaceutical compositions, diagnostic uses of the antibodies, and kits with instructions for use.

【指定代表圖】　　圖1

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】無

【發明說明書】

【中文發明名稱】用於治療應用之CCR8抗體

【英文發明名稱】CCR8 ANTIBODIES FOR THERAPEUTIC APPLICATIONS

【技術領域】

【0001】 本發明是有關用於生成特異性地結合趨化因子受體(諸如CC或CXC趨化因子受體)之抗體的工具以及方法。本文提供經分離硫酸化多肽及其結合物，它們可用作為例如抗原或脫靶淘選(off target panning)，以促進生成抗人類，抗食蟹獼猴及/或抗小鼠趨化因子受體抗體，例如用以生成具有完全人類CDR及/或其他有利性質的抗體以供治療使用。

【0002】 本發明進一步是有關可透過運用前述工作與方法獲得的抗體及其結合物。本文提供特異性地結合至人類，食蟹獼猴及/或鼠類CCR8的抗體，其具有有利性質供治療使用，諸如交叉反應性抗體、完全人類抗體、低內化(包括非內化)抗體，以及在Treg細胞中有效誘發ADCC及/或ADCP的抗體。

【0003】 亦提供本發明抗體或結合物的醫學用途及/或治療方法，其包含向患者或個體單獨或以組合形式投予此等抗體。最後提供生物標記，分層方法以及診斷方法來預測或評估對抗CCR8抗體單一療法或組合療法的反應性。

【0004】 本發明進一步提供用於生產前述抗體的工具與方法、醫藥組成物、抗體的診斷用途，以及附有使用說明書的套組。

【先前技術】

技術問題

生成針對CC及CXC趨化因子受體的抗體

【0005】 CXC和CC趨化因子受體是特異性七跨膜G蛋白偶聯受體，其在趨化梯度中媒介細胞遷移。由於趨化因子受體固有的結構、生物物理和生物學性質，其是抗體生成的一個具挑戰性的目標類別。難以獲得針對趨化因子受體的最佳抗體的原因有許多，將以例示方式進行討論，重點擺在人類CCR8。

【0006】 趨化因子受體的特徵在於埋入細胞膜中的七個結構域，因此不容易以其天然構形來進行純化。經純化的天然趨化因子受體將從膜環境被移除，因此很可能在構形上受損。這些受到破壞的結構通常不適於抗體生成，因為需要抗體辨識被呈現在細胞表面處的完整抗原。儘管一些趨化因子受體(諸如CXCR4和CCR5)具有一些固有的穩定性，允許在溫和清潔劑中進行純化，但這並不適用於大多數趨化因子受體(Hutchings, Catherine J., et al. “Opportunities for therapeutic antibodies directed at G-protein-coupled receptors.” Nature reviews Drug discovery 16.11 (2017): 787.)。重點在於，蛋白質數據庫PDB (rcsb.org)中至今還沒有CCR8的X射線結晶結構可供使用。

【0007】 因此，就趨化因子受體來說，針對獲得所需量之呈天然構形並正確定向和折疊的蛋白質來進行增溶以供用作為免疫原有困難(參見Klarenbeek, Alex, et al. “Targeting chemokines and chemokine receptors with antibodies.” Drug Discovery Today: Technologies 9.4 (2012): e237-e244.)。

【0008】 人類CCR8整體結構的示意圖如圖2b中所示。在355個胺基酸中，殘基1-35 (N端)、94-107 (ECL1)、172-202 (ECL2)，和264-280 (ECL3)已被預測為是細胞外結構域(uniprot.org)。假定這些細胞外結構域採取三級結構，受到二硫鍵所穩定。因此平均而言，不到30%的趨化因子受體暴露在細胞表面處。是以，亦如**WO200744756**中所述，趨化因子受體，特別是CCR8不容易被抗體結合。

【0009】 此外，針對與趨化因子受體之細胞外結構域對應的肽所生成的抗體通常無法辨識細胞上的完整受體，可能是由於二級結構上的差異。因此，本

技藝中的研究人員在開發抗體方面的成功率很低(Tschammer, Nuska, ed. Chemokines: chemokines and their receptors in drug discovery. Vol. 14. Springer, 2015, Chapter by J.E. Pease & R. Horuk, section 6, page 12, 2nd para.)。

【0010】 獲得抗鼠類CCR8抗體的抗體生成似乎稍微不那麼困難，且發明人可以再現習知方法，諸如Kremer和Márquez所述的方法(D'Ambrosio, Daniele, and Francesco Sinigaglia. Cell Migration in Inflammation and Immunity. Springer, 2004., Chapter by Kremer and Márquez p. 243 – 260.)。鼠類和人類CCR8具有~70%的序列一致性，細胞外結構域的序列一致性甚至更低，如實例2中更為詳細描述的。然而，Kremer和Márquez討論到，生產抗小鼠趨化因子受體單株抗體是一項艱鉅的挑戰，且儘管距其胺基酸序列首次被報導已經過了一段時間，抗鼠類趨化因子受體的抗體還是相對缺乏。

CCR8的治療性抗體及其醫學用途

【0011】 儘管與靶向CC趨化因子受體的抗體相關的困難，已經提出其在各種疾病中作為有前途的治療工具，例如基於對涉及免疫細胞的疾病或以趨化因子受體異常表現為特徵的各種癌症適應症的機制的見解。

【0012】 在2004年，Curiel等人可證明在104名罹患卵巢癌的個體中的CD4+CD25+FOXP3+調節性T細胞(Treg細胞或Treg)，該等人類腫瘤Treg細胞抑制腫瘤特異性T細胞免疫並在活體內促進人類腫瘤的生長(Curiel, Tyler J., et al. "Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival." Nature medicine 10.9 (2004): 942-949.)。

【0013】 腫瘤細胞和微環境巨噬細胞產生趨化因子，諸如CCL22，它媒介Treg細胞通行至腫瘤。腫瘤微環境中高含量的Treg不僅與許多癌症(諸如卵巢癌、乳癌、腎癌和胰臟癌)的預後不良有關，而且會抑制針對這些癌症的免疫反

應，例如透過抑制免疫系統的效應細胞作用。因此，這種特異性招募Treg細胞代表了腫瘤可能促進免疫豁免(immune privilege)的一種機制。因此，有人建議阻止Treg細胞遷移或發揮功能來擊敗人類癌症。

【0014】 意識到Curiel的發現結果，圍繞著Plitas/Rudensky和De Simone/Abrignani/Pagani的兩個獨立團隊發現到，腫瘤浸潤性Treg細胞的特徵是選擇性表現CCR8。事實上，對腫瘤浸潤性Treg來說，Treg細胞耗竭的選擇性很重要，因為Treg細胞的全身性耗竭可能導致嚴重的自體免疫(Nishikawa, Hiroyoshi, and Shimon Sakaguchi. "Regulatory T cells in tumor immunity." International journal of cancer 127.4 (2010): 759-767.)。由於Treg細胞顯示出類似於效應淋巴細胞的分子模式，因此要尋找特異性Treg標記變得複雜，參見實例11.2。在耗盡腫瘤內Treg期間，周邊Treg和腫瘤特異性效應細胞都不應受到友軍誤擊，因為周邊Treg對避免自體免疫很重要，而腫瘤特異性效應細胞有助於使腫瘤受到控制。

【0015】 基於這些發現結果，不同團隊建議使用CCR8抗體來選擇性耗盡腫瘤浸潤性調節性T細胞。雖然一些已經呈現使用抗人類CCR4或抗鼠類CCR8抗體在腫瘤模型中證實腫瘤減少的數據，從而證實了Treg耗竭的機制概念，但仍需要治療性抗人類CCR8抗體，例如在治療應用方面具有優異性質。

先前技術

1.1 抗原，方法及抗體

【0016】 抗體生成時，選擇抗原對於所得抗體的性質至關重要，並且如本文他處針對趨化因子受體(諸如CCR8)所討論的，可能會造成嚴重的問題。在一些情況下，已經使用全細胞作為抗原來獲得抗體，這些全細胞被改造成過度表現趨化因子受體。至少對於一些趨化因子受體來說，這些方法似乎受到產生的

結合物(binder)量少的影響。此外，用這些抗原獲得的抗體通常特徵為脫靶結合和對趨化因子受體的特異性低。如果使用全細胞作為抗原，免疫顯性表位可能會掩蓋其他抗原性較低的表位，抗原性較低的表位可能會產生所需的選擇性和特異性抗體。

【0017】 就CCR8來說，**WO2007044756** (ICOS)中已描述了一種成功的「全細胞」方法。簡言之，抗CCR8單株抗體是透過用經輻射照射的細胞來免疫Balb/c小鼠開發而成，該等經輻射照射的細胞經CCR8轉染，在細胞表面上表現有高含量CCR8。這些小鼠的脾細胞是藉由標準方法融合而創造出了生產抗體的融合瘤。陽性池是藉由FACS鑑定並透過有限稀釋進行選殖。兩個抗體433H和459M在免疫組織化學方面顯示出對人類CCR8的特異性反應性。抗體433H仍然可用，可以從BD購得。

【0018】 Biolegend分銷純系L263G8，這是一種經純化的小鼠IgG2a抗人類CCR8抗體，其已使用人類CCR8轉染體作為免疫原而生成。

【0019】 Kremer和Márquez已描述過針對鼠類CCR8生成單株抗體(D'Ambrosio, Daniele, and Francesco Sinigaglia. Cell Migration in Inflammation and Immunity. Springer, 2004., Chapter by Kremer and Márquez p. 243 - 260.)。簡言之，Kremer和Márquez描述了使用源自鼠類CCR8細胞外結構域的肽作為免疫原，但並未暗示酪胺酸硫酸化。事實上，發明人發現到，Kremer和Márquez描述的方法可以成功應用於辨識鼠類CCR8的抗體，但辨識人類CCR8的抗體成功率低。

【0020】 Schaerli等人透過用人類CCR8肽結合物免疫兔子而生成抗人類CCR8抗體，該肽結合物對應於偶聯至KLH或BSA的CCR8 N端區的位置1-34，但同樣並未暗示酪胺酸硫酸化(Schaerli, Patrick, et al. "A skin-selective homing mechanism for human immune surveillance T cells." The Journal of experimental medicine 199.9 (2004): 1265-1275.)。

【0021】 Haque等人已描述一種鼠類單株抗體，該抗體結合至CCR8細胞外N端部分之含有26個胺基酸的肽(Haque, Nasreen S., et al. “The chemokine receptor CCR8 mediates human endothelial cell chemotaxis induced by I-309 and Kaposi sarcoma herpesvirus-encoded vMIP-I and by lipoprotein (a)-stimulated endothelial cell conditioned medium.” Blood, The Journal of the American Society of Hematology 97.1 (2001): 39-45.)。

【0022】 這些抗體生成方法都沒有使用到包含趨化因子受體或跨膜蛋白的富含酪胺酸結構域(tyrosine rich domain，TRD)的經分離硫酸化多肽作為抗原。如本文他處所討論的，使用包含趨化因子受體或跨膜蛋白的TRD的經分離硫酸化多肽作為抗原會影響所獲得抗體組的結構和功能特性。

【0023】 因此，推想本發明抗體在結構和功能上背離了上述現有技術抗體，例如至少在它們對硫酸化CCR8的親和力、對未硫酸化CCR8的親和力、調控受體訊號傳導的方式和程度、其內化行為、交叉反應性、廓清和藥物動力學行為，以及最終的Treg耗竭及/或治療應用的功效方面。

【0024】 此外，使用本文揭示的抗原能夠生成完全人類抗體。相比之下，所討論的CCR8的現有技術抗體是非人類來源的，並且至少因為它們不包含人類CDR而不同於本發明的一些抗體。

1.2 醫學用途及作用模式

【0025】 癌症免疫療法涉及到使用個體的免疫系統來治療或預防癌症。免疫療法通常利用癌細胞在其表面上通常具有細微不同的分子(即癌症抗原)，而這些分子可以被免疫系統偵測到。因此，免疫療法涉及激發免疫系統經由這些癌症抗原攻擊腫瘤細胞。然而，一些癌症(諸如實性瘤或血液癌症)可以避開免疫監視。例如，調節性T細胞(Treg細胞或Treg)的腫瘤浸潤，更具體地說，效應T細胞

(Teff)與Treg的低比率已被認為是對免疫系統隱瞞腫瘤的關鍵因素(Smyth, Mark J., Shin Foong Ngiow, and Michele WL Teng. "Targeting regulatory T cells in tumor immunotherapy." Immunology and cell biology 92.6 (2014): 473-474.)。

【0026】 眾所周知，對於預防自體免疫必不可少的表現Foxp3的調節性T細胞可以有效抑制腫瘤免疫。Treg細胞大量浸潤到腫瘤組織中，這通常與癌症患者預後不良有關。移除Treg細胞會提高抗腫瘤免疫反應，但也可能引發自體免疫。訂製Treg靶向性癌症免疫療法的一個關鍵問題在於特異性耗竭浸潤至腫瘤組織中的Treg細胞，但又不影響腫瘤反應性效應T細胞，同時還抑制自體免疫。

【0027】 早在2010年，不同研究小組就已經研究了Treg去除(例如藉由用抗CD25抗體耗竭)可以在小鼠體內增進抗腫瘤免疫。已經證明，在接種腫瘤細胞之前，耗竭Treg會導致它們的有效排斥，而在接種腫瘤的同時或之後發生的Treg耗竭導致無腫瘤消退。此外還提出，這是由於投予的耗竭抗體也去除了表現CD25的效應T細胞，而CD25-Foxp3+ Treg持續存在(Klages, Katjana, et al. "Selective depletion of Foxp3+ regulatory T cells improves effective therapeutic vaccination against established melanoma." Cancer research 70.20 (2010): 7788-7799.)。

【0028】 2015年，在帶有CCR4陽性癌症的患者的臨床研究中評估無岩藻醣基化人類化抗人類CCR4單株抗體莫格利珠單抗(mogamulizumab) (KW-0761) (Kurose, Koji, et al. "Phase Ia study of FoxP3+ CD4 Treg depletion by infusion of a humanized anti-CCR4 antibody, KW-0761, in cancer patients." Clinical Cancer Research 21.19 (2015): 4327-4336.)。CCR4表現在調節性T細胞上。事實上，莫格利珠單抗有效地消耗了Treg細胞，並觀察到增強或誘導對癌症抗原的特異性免疫反應。然而，莫格利珠單抗同時靶向周邊Treg和腫瘤內Treg還有更多效應細胞群，從而導致免疫副作用，諸如皮疹或史蒂文斯-強生症候群(Stevens Johnson syndrome)。

【0029】 因此，儘管Treg耗竭在癌症療法中明顯有巨大潛力，但缺少選擇性靶向Treg並避免明顯自體免疫的概念。這一點隨著Plitas/Rudensky與De Simone/Abrignani/Pagani兩個團隊在2015年和2016年的工作成果而發生改變。

【0030】 Plitas等人證明，CCR8由人類乳癌浸潤性Treg細胞選擇性表現，並立即得出結論，靶向CCR8代表了一種有前景的免疫治療方法，用於治療患有乳癌和其他腫瘤的患者(Plitas, G., et al. “Abstract P4-04-11: Preferential expression of the chemokine receptor 8 (CCR8)on regulatory T cells (Treg)infiltrating human breast cancers represents a novel immunotherapeutic target.” (2016): P4-04.；Plitas, George, et al. “Regulatory T cells exhibit distinct features in human breast cancer.” Immunity 45.5 (2016): 1122-1134.；**US10087259**)。

【0031】 就在Plitas等人的初步工作成果發表後不久，De Simone等人發表了一篇關於腫瘤浸潤性T調節性細胞的轉錄圖譜分析，發現到腫瘤浸潤性Treg細胞具有高度的免疫抑制性，並在其細胞表面表現CCR8作為特異性特徵分子(De Simone, Marco, et al. “Transcriptional landscape of human tissue lymphocytes unveils uniqueness of tumor-infiltrating T regulatory cells.” Immunity 45.5 (2016): 1135-1147., **WO2017198631**)。作者描述了CCR8與預後不良有關，並得出結論，CCR8可能是一個令人感興趣的治療目標，可以抑制Treg細胞通往腫瘤部位，同時不會干擾到其他不表現CCR8的效應T細胞的招募。

【0032】 **WO2018112032**和**WO2018112033**描述了在腫瘤中降低腫瘤浸潤性T調節性細胞(TITR)的數量或活性的方法，包含投予在表現某個基因產物(例如CCR8)的細胞中誘導細胞毒性的藥劑。

【0033】 **WO2018112033**和**EP3431105**描述了一種分子，該分子可以調控至少一個標記的表現及/或功能用於預防及/或治療該腫瘤，該標記在腫瘤浸潤性調節性T細胞中被選擇性地下調。

【0034】 **WO2018181425**是有關具有ADCC活性的抗CCR8抗體，其用於治療癌症的方法，其中抗CCR8抗體是CCR8中和抗體。WO2018181425並未揭示具體的抗體序列，而是指由BioLegend以目錄號150302分銷的大鼠抗小鼠CCR8純系SA214G2。這個抗體被用作為工具抗體來概括先前所描述的小鼠Treg耗竭的抗腫瘤發生作用。

【0035】 根據本發明，提供一種方法，該方法促進抗CCR8抗體的生成並產生具有供治療使用的優異性質的抗體。將本發明抗體與現有技術抗體進行比較，發現其在結構、功能和治療功效上存在不同，如本文他處所討論的。

【發明內容】

問題的解決方案

1.1 針對CC及CXC趨化因子受體的抗體生成

【0036】 因為生成CC趨化因子受體抗體的現有技術方法的成功率低，且所得抗體通常表現出較差的性能(參見例如**實例3**)，發明人開發了一種新方法來生成大體上針對趨化因子受體的抗體，特別是生成抗CCR8抗體。

【0037】 使用特別修飾的經分離多肽作為抗原來篩選人類抗人類CCR8抗體解決了這個問題，提供一種生成針對CC和CXC趨化因子受體的抗體的改良方法，從而可以首次獲得例如完全人類抗CCR8抗體，參見實例6。更詳細地，透過在特定位置處引入硫酸修飾來修飾包含人類CCR8的富含酪胺酸結構域的多肽(視情況包括LID結構域)來形成抗原，參見**實例4**，**表4.1**。視情況將噬菌體展示方法與這個經特別修飾的抗原一起用來篩選完全人類抗人類CCR8抗體。或者，硫酸化抗原可用於各種其他方法，例如習知免疫方法。

【0038】 所得到的抗體對硫酸化抗原與在生理條件下表現的生物目標顯示出極好的結合概況，參見**實例6**、**10.1.1**，但對未經修飾抗原的親和力相對較

低或沒有親和力，參見**實例10.1.2**、**實例10.1.3**，證實硫酸化殘基對抗原抗體結合確實是關鍵的。本發明抗體更顯示出對經工程化成表現人類、食蟹獼猴或鼠類CCR8的細胞株，還有經活化的人類Treg具優異，還有特異性的結合，參見**實例10.1.1**。

【0039】 在抗體的六個CDR環中，H3環顯示出最大的結構多樣性並且位於結合位點的中心。它還透過親和力成熟獲得最多的突變，且與抗原的平均接觸次數最多。是以，它在抗原結合時扮演至關重要的角色。在分析用本發明方法獲得的抗體的具體結構時，出乎意料發現到，HCDR3的組成在結構上不同於平常的人類HCDR3結構域，參見**實例9**。特別是，具有最有益治療性質和與CCR8特異性結合的抗體的HCDR3結構域的特徵在於酪胺酸殘基的平均頻率為約21%而組胺酸平均含量為約10%，凸顯出這些殘基對辨識特定硫酸化抗原的有利影響(參見**表9.2**)。

【0040】 在不受理論囿限的情況下，發明人相信這些結構特性轉化成某些功能特徵，這使得所得到的抗體更適合治療應用。例如，與測試的現有技術抗體相比，本發明的數種抗體阻斷G蛋白依賴性訊號傳導，參見**實例10.4.3**，但不影響G蛋白非依賴路徑，參見**實例10.4**、**10.4.1**、**10.4.2**，且基本上不會內化到內源性表現目標趨化因子受體的細胞中，參見**實例10.5**。此外，本發明的尤佳抗體對目標受體和目標細胞具有特異性，參見**實例10.2**、**11**，尤其適用於/顯示出在癌症治療方法中的優越性質，參見**實例12 ff**。再者，將這些合成多肽用作為抗原或用於為脫靶淘選會促進或能夠生成交叉反應性抗體，諸如特異性地結合至人類CCR8及/或食蟹獼猴CCR8的抗體，參見**實例10.1.1**。

1.2 提供特異性地結合趨化因子受體的治療性抗體

1.2.1 獲得具有人類CDR的趨化因子受體抗體

【0041】 雖然將具有鼠類CDR的抗體人類化可能會增進抗體的免疫原性，但殘留免疫原性存在於CDR區域中(Harding, Fiona A., et al. “The immunogenicity of humanized and fully human antibodies: residual immunogenicity resides in the CDR regions.” MAbs. Vol. 2. No. 3. Taylor & Francis, 2010.)。相較於包含其他物種之CDR的抗體，包含人類CDR的抗體因而被假定為具有優異合適性作為人類用治療劑。

【0042】 例如，可以經由噬菌體展示技術或使用能夠生成完全人類抗體的轉基因動物來生產具有人類CDR的抗體。但是，要獲得完全人類抗體並不總是沒有價值的。雖然理論上HCDR3區域的多樣性幾乎是無限的，但實務上抗體圖譜多樣性的生成似乎受到多種機制仔細調節，這產生了一個在其多樣性方面受到限制並在其抗原結合位點範圍內受到限制的活體內圖譜。這也是人類噬菌體展示庫的情況，其通常被設計成反映活體內圖譜。因此，在一些情況下，嚙齒動物CDR可能滿足「複雜」抗原的結構要求，而相同結構卻無法被人類CDR輕易辨識。基於觀察到人類HCDR3中的酪胺酸表現量平均比鼠類HCDR3中的酪胺酸表現量低約50%，可以假設，在需要酪胺酸和組胺酸的獨有結合能力用於目標結合的情況下，尋找人類抗人類抗體顯然更具挑戰性。事實上，發明人不知道完全人類抗人類CCR8現有技術抗體。根據本發明，提供包含人類衍生之CDR的CCR8抗體，以及完全人類抗體，參見**實例6、7、8**。

1.2.2 獲得交叉反應性趨化因子受體抗體

【0043】 交叉反應性抗趨化因子受體抗體(諸如交叉反應性抗CCR8抗體)有利於治療性抗體的開發，因為它們可用於非人類動物模型中，在藥理學數據和安全性方面對治療劑進行特徵鑑定，然後才將抗體投予給人類。然而，難以生成例如在兩個物種中具有相似結合行為的交叉反應性抗體，且不容易達到親

和力成熟，例如因為趨化因子受體(諸如CCR8)的細胞外部分在物種之間具有低同源性(參見**實例2**)。根據本發明，CCR8的交叉反應性抗體可特別透過使用包含物種間較高度保守性的模體的小型硫酸化酪胺酸而生成，可以藉由簡單方便的方式，獲得例如以相同數量級親和力結合來自兩個或更多個物種的趨化因子受體(諸如CCR8)的交叉反應性抗體，參見**實例6、7、10.1.1**。

1.2.3 獲得用於療法的趨化因子受體抗體

【0044】 為了誘導殺死表現目標趨化因子受體或CCR8的細胞，可以設想多種作用模式。一種作用模式是將靶向趨化因子受體或CCR8的抗體與藥物呈抗體藥物結合物(ADC)形式結合。其他可能的作用模式是誘發抗體依賴性細胞毒性(ADCC)、抗體依賴性細胞吞噬作用(ADCP)，及/或補體依賴性細胞毒性(CDC)。就ADCC，CDC和ADCP來說，涉及了兩步機制：一方面，需要抗體或片段以經由CCR8有效地結合目標細胞(例如Treg)，另一方面，抗體的FC部分(或可結合至本文他處所述的抗體或片段的替代結合部分)必須結合至效應細胞，然後其將媒介殺死目標細胞。就ADCP來說，結合至作為效應細胞的巨噬細胞通常是經由抗體FC部分與巨噬細胞所表現的FcγRIIa (CD32a)交互作用發生的。相反，ADCC是經由抗體或片段與FcγRIIIa交互作用所媒介的。在人類中，FcγRIII以兩種不同的形式存在：FcγRIIIa (CD16a)和FcγRIIIb (CD16b)。儘管FcγRIIIa作為跨膜受體表現在肥大細胞、巨噬細胞和自然殺手細胞上，但FcγRIIIb僅只比現在嗜中性球上。這些受體結合至IgG抗體的Fc部分，然後活化由人類效應細胞媒介的抗體依賴性細胞媒介的細胞毒性(ADCC)。

1.2.4 獲得低內化(包括非內化)趨化因子受體抗體

【0045】 當發明人分析已知的抗人類CCR8現有技術抗體時，他們發現，這些抗體容易被內化到具有內源性目標表現的細胞中，而不會長時間駐留在細胞表面上。抗體的內化行為不僅影響其廓清和藥理學行為，還影響其供治療使用的特定作用模式。

【0046】 雖然就某些抗體藥物結合物的生成來說需要高內化，但對於ADCC誘發的腫瘤細胞或Treg細胞耗竭來說並不樂見的。更詳細地說，需要抗體藥物結合物將藥物轉運到細胞中以便實現目標細胞的有效和特異性耗竭。相比之下，ADCC的作用模式需要將抗體及其Fc結構域暴露在目標細胞外部，免疫效應細胞可以在此處結合FC結構域來溶解目標細胞。低或甚至無內化率從而增加了ADCC/ADCP誘發抗體的作用時間。

【0047】 在對利用新方法獲得的抗體進行特徵鑑定時，發明人意外地發現到，本發明的數個抗體在具有內源性CCR8表現含量的細胞中表現出特別低或甚至無內化概況，**參見實例10.5**，而辨識相同目標的現有技術抗體具有更高的內化率。例如，現有技術抗體433H和L263G8很容易被內化到目標細胞中，而不會長時間駐留在細胞表面上。由於它們的低內化性質，本發明的一些抗體因此特別適用於ADCC、ADCP，CDC或混合型方法，諸如組合型ADCC/ADCP方法。

【0048】 通常，選定目標是強烈影響抗體內化到細胞中的重要因素。根據Islam SA等人，CCL1配體結合會引發Ca2+通量和CCR8的快速受體內化(Islam, Sabina A., et al. “Identification of human CCR8 as a CCL18 receptorCCR8 is a CCL18 receptor.” The Journal of experimental medicine 210.10 (2013): 1889-1898.)。發明人驚訝地發現到，抗體本身能夠以這樣顯著的程度影響內化性質。然而，當它們對本發明抗體調控其目標趨化因子受體的G蛋白非依賴性訊號傳導路徑的能力進行特徵鑑定時，他們發現所有受測試的現有技術抗體不僅阻斷G蛋白依賴性訊號傳導，還調控G蛋白非依賴性訊號傳導，參見**實例10.4 ff**。G蛋白非依賴訊號

傳到先前已與內化行為相關聯，參見Fox, James M., et al. “Structure/function relationships of CCR8 agonists and antagonists: Amino-terminal extension of CCL1 by a single amino acid generates a partial agonist.” Journal of Biological Chemistry 281.48 (2006): 36652-36661。

1.2.5 獲得調控目標受體訊號傳導的趨化因子受體抗體

【0049】 抗體如何調控趨化因子受體的方式有很多種。例如，抗體可以

a) 阻斷G-蛋白非依賴性訊號傳導，

b) 阻斷G-蛋白依賴性訊號傳導，

c) 阻斷G-蛋白依賴性及G-蛋白非依賴性訊號傳導，

d) 增加G-蛋白非依賴性訊號傳導，

e) 增加G-蛋白依賴性訊號傳導，

f) 增加G-蛋白依賴性及G-蛋白非依賴性訊號傳導。

【0050】 在不受到理論囿限的情況下，發明人假設，個別趨化因子受體的硫酸化TRD可能與配體誘導之趨化因子受體訊號傳導相關。有趣的是，大多數本發明抗體有效地阻斷配體誘發的G蛋白依賴性訊號傳導，但卻未影響G蛋白非依賴性訊號傳導，參見**實例10.4 ff**。反之，所有現有技術抗體同樣會阻斷配體誘導的G-蛋白依賴性訊號傳導，但也促進G-蛋白非依賴性訊號傳導。在不受到理論囿限的情況下，這些差異可能導致內化行為的差異。

【0051】 避免治療性抗體誘發G蛋白非依賴性訊號傳導也可能是有利的，因為非特異性訊號傳導可能導致無法控制的下游效應，諸如細胞增殖增加，參見Hutchings, Catherine J., et al. (2017)；Webb, David R., et al. “Opportunities for functional selectivity in GPCR antibodies.” Biochemical pharmacology 85.2 (2013): 147-152.；Fox, James M., et al. (2006)。

1.2.6 獲得誘發ADCC/ADCP的趨化因子受體抗體

【0052】 本發明抗體的特徵在於優異誘發ADCC和ADCP，如**實例10.3.3**、**10.3.4**中所證明。在一些較佳具體例中，藉由消除N297處的岩藻醣(無岩藻醣基化)來改造抗體以獲得高ADCC率，參見**實例10.3.1**。有趣的是，許多本發明抗CCR8抗體似乎是經由使用兩種機制(即ADCC和ADCP)的組合作用模式來誘導目標細胞耗竭。

1.3 治療方法

【0053】 基於機制見解，雖然幾個研究小組已經建議在治療方法中使用結合CCR8的抗體，但提供具有最佳治療性質的抗體的方法一直很單調。透過提供本發明的抗體生成方法，現在可以容易地針對趨化因子受體獲得具有優異治療性質的抗體。根據本發明，揭示了具有有利性質的各種序列限定的抗體，其可用於治療方法中(例如作為結合物的一部分)、基於ADCC的方法、基於ADCP的方法、基於CDC的方法，或在基於混合型ADCC/ADCP的方法中。**實例12 ff**顯示，使用本發明方法所生成的替代抗體在Treg耗竭、整體反應率和腫瘤與對照比方面的功效顯著。

1.4 組合治療

【0054】 儘管在使用本發明抗CCR8抗體的單一療法中獲得了顯著的反應率，但令人驚訝地發現，藉由將抗體與免疫檢查點抑制劑，與更多標靶療法，甚至與非特異性化療劑或放射療法組合，可以進一步增加治療益處。這些組合治療在具有挑戰性的腫瘤模型中特別有益。特別地，發現特定的組合治療方案是有效的，這個方案中僅在抗CCR8抗體已經引起顯著的Treg耗竭之後才投予第

二治療劑或療法(參見**實例12.6 ff)**。此外，觀察到即使是單一抗CCR8抗體治療也顯示出顯著的治療效果(參見**實例12.4.2**)。

1.5 分層方案及診斷方法

【0055】 在評估不同同基因小鼠模型對抗CCR8抗體治療的反應性時，發明人可以發現到數個預測治療功效和整體反應的機制、生物標記和生物標記組合。例如，出乎意料發現，對免疫檢查點抑制劑(諸如PD-1、PD-L1，或CTLA4抗體)的反應程度也可預測對抗CCR8抗體治療的反應。由於PD-L1表現有時被用作為預測免疫檢查點抑制劑反應性的替代標記，因此發明人評估PD-L1是否也可用來預測抗CCR8抗體治療的反應性。這個假設最終可以透過相關性數據獲得證實，參見**實例12.7.1**。在進一步嘗試鑑定出最有可能受益於抗CCR8治療的那些個體時，更多標記基因(諸如免疫細胞和Treg標記)被評估為生物標記(參見**實例12.1.2.、12.7.2、12.8**)。

【圖式簡單說明】

【0056】 圖1：人類CC趨化因子受體和CXC趨化因子受體的比對。

【0057】 圖2：a. 自Uniprot檢索的人類CCR8、食蟹獼猴CCR8和鼠類CCR8序列，並與Clustal Omega進行比對。b. CCR8受體結構示意圖，CCR8受體含有7個跨膜結構域(黑框)、三個細胞外環(ECL)、數個雙硫鍵(SS)，以及一個細胞內C端部分，還有由「LID」結構域和富含酪胺酸結構域(TRD)構成的一個細胞外N端結構域。

【0058】 圖3：藉由FACS染色在CCR8陽性目標細胞中評估三種現有技術抗體。與同型對照相比，現有技術抗體沒有一者顯示FACS染色改變。hAP-0068和MAB1429-100是對用人類CCR8穩定轉染的293T細胞進行測試，而MAB8324是對表現鼠類CCR8的BW5147.3細胞進行測試。

【0059】 圖4：先導發現結果的淘選策略：描述了用於篩選硫酸化肽的兩種主要策略。在所有策略中，於每輪篩選之前，納入對相關或不相關生物素化蛋白質的去除步驟。

【0060】 圖5：獲得抗鼠類CCR8抗體的淘選策略：描述了基於硫酸化/非硫酸化肽混合物的主要篩選策略。於每輪篩選之前，對相關生物素化蛋白質進行去除步驟。

【0061】 圖6：本發明抗體結合至表現人類CCR8的CHO細胞的FACS數據。

【0062】 圖7：本發明抗體結合至表現食蟹獼猴CCR8的CHO細胞的FACS數據。

【0063】 圖8：結合至經活化人類Treg (捐贈者1)的候選物的FACS數據。右側：使用BioLegend純系L263G8測得的CCR8表現百分比。

【0064】 圖9：本發明抗體TPP-21181和TPP-23411結合至表現人類CCR8的CHO細胞的FACS數據。

【0065】 圖10：本發明抗體TPP-21181和TPP-23411結合至表現食蟹獼猴CCR8的CHO細胞的FACS數據。

【0066】 圖11：TPP-21360、L263G8和433H與表現人類CCR8的CHO細胞的結合。

【0067】 圖12：TPP-21360、L263G8和433H與表現食蟹獼猴CCR8的CHO細胞的結合。現有技術抗體與食蟹獼猴CCR8僅顯示出非常低的整體結合(低飽和度)。然而，可以測得每種抗體的EC50值。

【0068】 圖13：用本發明抗體TPP-23411將經活化人類Treg染色，閘選策略。來自周邊血液單核細胞(PBMC)的經CD4+和CD25+分選細胞用抗CD3和抗CD28珠(Treg擴增套組，Miltenyi)活化。中圖：CD4+ CD25+CD127low和Foxp3+的細胞。下圖：用TPP-23411或L263G8染色後，Treg上的CCR8表現。

【0069】 圖14：TPP-21360與具有模擬轉染體的CHO細胞的結合。觀察到沒有非特異性結合。

【0070】 圖15：用人類CCR1暫態轉染的HEK細胞中的脫靶結合。大多數本發明候選物僅顯示出對CCR1的低脫靶結合。

【0071】 圖16：用人類CCR4暫態轉染的HEK細胞中的脫靶結合。大多數本發明候選物僅顯示出對CCR4的低脫靶結合。

【0072】 圖17：對來自健康捐贈者PBMC的不同免疫細胞群(CD4+ T細胞、CD8+ T細胞、以CD19+表現為標記的B細胞、以CD11b+表現為標記的骨髓細胞、經抗CD3和抗CD28珠粒活化持續4天的CD4 T細胞、經抗CD3和抗CD28珠粒活化持續4天的CD8+ T細胞)上的CCR8表現進行染色。

【0073】 圖18：活化後，CCR8在人類Treg上被上調。活化後，CCR8+細胞百分比在經CD4+CD25+純化細胞中顯著增加，其中MFI增加，而CCR8+細胞百分比在PBMC群體中略有增加。來自BioLegend的抗CCR8抗體用於這些實驗。N＝4名捐贈者。

【0074】 圖19：在表現人類CCR8作為目標細胞的HEK細胞中，由野生型或無岩藻醣基化的本發明抗體TPP-19546、TPP-21360或TPP-23411誘導的ADCC。同型對照：TPP-9808。

【0075】 圖20：左：第3天，經活化人類Treg作為目標細胞的CCR8+表現百分比。右：由野生型或無岩藻醣基化的本發明抗體TPP-21360、TPP-23411在作為目標細胞的經活化人類Treg中所誘導的ADCC。同型對照：TPP-9808。結果在不同捐贈者中是可再現的(數據未顯示)。

【0076】 圖21：ADCP分析規程。

【0077】 圖22：本發明抗體的野生型和無岩藻醣基化形式的ADCP分析顯示，在表現人類CCR8作為目標細胞的HEK細胞以及作為效應細胞的經活體外分化M2c巨噬細胞中誘導吞噬作用。本發明抗體TPP-19546、TPP-21360和TPP-23411的野生型和無岩藻醣基化形式誘導ADCP。TPP-9808是同型對照。莫格利珠單抗(mogamulizumab)是一種市售的抗CCR4抗體。

【0078】 圖23：本發明抗體TPP-21360和TPP-23411的野生型和無岩藻醣基化形式的ADCP分析顯示，在來自兩名不同捐贈者之作為目標細胞(上圖或下圖)的經活化人類Treg以及作為效應細胞的M2c巨噬細胞中誘導吞噬作用。TPP-9808是同型對照。

【0079】 圖24：本發明抗體TPP-21360和TPP-23411的野生型和無岩藻醣基化形式的ADCP分析顯示，在作為目標細胞的經活化人類Treg和作為效應細胞的M1巨噬細胞中誘導吞噬作用。

【0080】 圖25：使用DiscoverX分析，在共表現用ProLink和EA標記的人類CCR8的CHO細胞上對CCL1、TPP-23411、L263G8或433H測得的活化β-抑制蛋白訊號傳導。一如預期，CCR8配體CCL1 (人類)誘發β-抑制蛋白訊號傳導。對TPP-23411分析了一個額外的時間點，以確保在較早時間點沒有發生β-抑制蛋白活化。所分析的抗體沒有誘發β-抑制蛋白訊號傳導活化。

【0081】 圖26：使用DiscoverX分析，測量TP-23411、L263G8或433H阻斷CCL1誘發的β-抑制蛋白訊號傳導的評估。CCL1以其EC80 (20ng/ml)使用。現有

技術抗體L263G8和433H在低抗體濃度下均阻斷由CCL1誘發的β-抑制蛋白訊號傳導，而本發明抗體TPP-23411在這些濃度下顯示沒有影響。β-抑制蛋白訊號傳導已被提議在內化中發揮作用。

【0082】 圖27：磷酸Erk1/2 ELISA分析。用CCL1、TPP-23411、Biolegend L263G8或BD抗體433H處理表現人類CCR8的CHO細胞，並在個別的時間點收集細胞溶解產物。

【0083】 圖28：磷酸Erk1/2 ELISA分析。表現CCR8的經活化人類Treg細胞用CCL1、TPP-23411、Biolegend L263G8或BD抗體433H處理，並在個別的時間點收集細胞溶解產物。現有技術抗體Biolegend L263G8和BD抗體433H均誘導磷酸化Erk1/2含量顯著增加，例如在經活化人類Treg中15分鐘後，而本發明抗體則否。

【0084】 圖29：磷酸AKT ELISA分析。用CCL1、TPP-23411、Biolegend L263G8或BD抗體433H處理表現人類CCR8的CHO細胞，並在個別的時間點收集細胞溶解產物。

【0085】 圖30：磷酸AKT ELISA分析。表現CCR8的經活化人類Treg細胞用CCL1、TPP-23411、Biolegend L263G8或BD抗體433H處理，並在個別的時間點收集細胞溶解產物。現有技術抗體Biolegend L263G8和BD 433H均在經活化人類Treg中誘導磷酸AKT含量顯著增加，例如在15分鐘後，而本發明抗體則否。

【0086】 圖31：內化研究。a. 商業抗人類CCR8抗體Biolegend L263G8或BD抗體433H與內源地表現CCR8的細胞株HuT78的FACS分析。b. 基於細胞質-強度斑點，商業抗人類CCR8抗體與內源地表現CCR8之細胞株HuT78的內化研究。TPP-5657：同型對照。

【0087】 圖32：內化研究。a. 商業抗鼠類CCR8抗體SA214G2與鼠類內源地表現CCR8之細胞株BW5147.3的FACS分析。b. 商業抗鼠類CCR8抗體SA214G2

與內源地表現CCR8的細胞株BW5147.3的內化研究。抗鼠類CCR8現有技術抗體SA214G2引發內化。

【0088】 圖33：本發明抗人類CCR8抗體TPP-21360和TPP-23411與內源地表現CCR8之細胞株TALL-1 (a)和HuT78 (b)的內化研究。兩種抗體皆顯示出相同的內化行為，與同型對照TPP-5657相當。

【0089】 圖34：本發明抗人類CCR8抗體TPP-21360和TPP-23411與內源地表現CCR8之細胞株TALL-1 (a)和HuT78 (b)的FACS分析。兩種抗體對細胞株顯示出相同的結合效力。

【0090】 圖35：如藉由affymetrix探針208059_at所測量，代表一組全面人類組織和細胞類型的11642個樣品中的CCR8 mRNA表現。所有樣品均使用refRMA方法共同標準化(Katz, Simon, et al. "A summarization approach for Affymetrix GeneChip data using a reference training set from a large, biologically diverse database." BMC bioinformatics 7.1 (2006): 1-11.)。深灰色框著色表明對應組別中的中值樣品具有顯著高於背景噪音的探針訊號強度(如透過affymetrix的MAS5演算法估計，參見Pepper, Stuart D., et al. "The utility of MAS5 expression summary and detection call algorithms." BMC bioinformatics 8.1 (2007): 1-12.)。僅在經活化調節性T細胞和腫瘤浸潤性淋巴細胞中觀察到明顯高於背景噪音的中值CCR8表現。組別根據遞減的平均表現進行排序。

【0091】 圖36：如藉由RNA-seq所測量的CCR8 mRNA表現，橫跨50種不同的TCGA (https://www.cancer.gov/tcga)腫瘤適應症(深灰色框)、對應正常組織(白色框)，以及CCLE腫瘤細胞株組(Barretina, Jordi, et al. "The Cancer Cell Line Encyclopedia enables predictive modelling of anticancer drug sensitivity." Nature 483.7391 (2012): 603-607.)也按照腫瘤適應症分組(淺灰色框)。組別根據平均表現進行排序。CCR8表現最高的適應症是乳癌、肺腺癌(ADC)和鱗狀細胞癌(SCC)、

頭頸部惡性腫瘤以及食道腫瘤。在除胰腺癌和黑色素瘤之外的所有適應症中，與對應正常組織相比，腫瘤中的表現似乎更高。在上皮來源的對應腫瘤細胞株中幾乎沒有觀察到表現，表明CCR8不由腫瘤細胞表現，而僅由腫瘤浸潤性T細胞表現。原則上，每個具有CCR8+ Treg細胞浸潤的腫瘤適應症都應該符合抗CCR8抗體治療的條件。

【0092】 圖37：免疫組織化學法，對人類非小細胞肺癌組織(NSCLC)或人類黑色素瘤組織中的Treg標記FOXP3和CCR8(純系433H)進行染色。

【0093】 圖38：基於CCR4、CCR8、OX40、GITR和CD25，經FACS分選T細胞群的染色。只有CCR8對經活化Treg具特異性。OX40、GITR和CD25在受刺激的CD8+ Teff細胞和CD4+ T細胞(CD4+CD25+Foxp3-)上顯著表現。深灰色：同型對照，淺灰色：目標染色。

【0094】 圖39：CCR8在從不同腫瘤實體萃取的不同T細胞子集中的表現，如藉由單細胞RNA-seq所測量的。對於這些腫瘤，CCR8 mRNA表現主要侷限於存在腫瘤組織中的調節性T細胞(淺灰色框)，而在來自正常組織的調節性T細胞以及CD4輔助T細胞和CD8細胞毒性T細胞(分別為中等和深灰色框)中基本上不存在。上圖：結腸直腸腫瘤組織(腫瘤)或鄰近的正常組織(正常)。中圖：肝癌組織(腫瘤)或鄰近的正常組織(正常)。下圖：肺癌組織(腫瘤)或鄰近的正常肺組織和周邊血液(正常)。樣本大小N表示每個類別中的細胞數量。根據標記基因FOXP3、CD4 (但沒有FOXP3)和CD8A/B的表現，細胞分別被指定為調節性T細胞、T輔助細胞或細胞毒性T細胞。

【0095】 圖40：來自NSCLC、CRC(結腸直腸癌)或RCC(腎癌)的Treg、巨噬細胞、T 細胞或腫瘤細胞群用抗CCR8抗體或同型對照染色，並藉由流動式細胞測量術進行分析。X軸：對數位移至多105；Y軸：相對於模式進行標準化的

強度。淺灰色：同型對照。深灰色：CCR8。腫瘤內人類Treg上的特異性CCR8表現由箭頭指示。

【0096】 圖41：用不同劑量抗CCR8抗體或抗PDL1抗體治療後的CT26腫瘤生長。

【0097】 圖42：用不同劑量抗CCR8抗體、抗PDL1抗體或同型對照治療後，CT26荷瘤小鼠的蜘蛛圖。

【0098】 圖43：第二次抗體治療後24小時，腫瘤內免疫細胞的ACS分析。腫瘤內Treg的分析。有關10 mg/kg、1 mg/kg或0.1 mg/kg，抗CCR8抗體TPP15285導致腫瘤內Treg平均分別降低至同型對照中Treg的13%、33%或47%。有關10 mg/kg、1 mg/kg或0.1 mg/kg，抗CCR8抗體TPP15286導致腫瘤內Treg平均分別降低至同型對照中Treg的10%、9%或14%，參見表12.2.1。腫瘤內CD8+ T細胞的分析。同型對照的平均增加百分比顯示於表12.2.1。CD8+ T細胞與Treg細胞比例的分析。抗CCR8抗體TPP15286導致CD8+細胞與Treg細胞比例平均增加44 (10 mg/kg)、87 (1 mg/kg)或68 (0.1 mg/kg)。抗CCR8抗體TPP15285導致CD8+細胞與Treg細胞比例平均增加64 (10 mg/kg)，16 (1 mg/kg)或10 (0.1 mg/kg)。CD4+ convT細胞與Treg細胞比例的分析。

【0099】 圖44：用醣基化(TPP-14095、TPP-14099、TPP-15285、TPP-15286)或無醣基化(TPP-18208、TPP-18209)抗CCR8抗體治療後的CT26腫瘤生長。無醣基化大幅消除了抗腫瘤效用。

【0100】 圖45：用醣基化(TPP-14095、TPP-14099、TPP-15285、TPP-15286)或無醣基化(TPP-18208、TPP-18209)抗CCR8抗體治療後，CT26荷瘤小鼠的蜘蛛圖。無醣基化大幅消除了抗腫瘤效用，意味著抗腫瘤功效的ADCC/ADCP依賴性機制。

【0101】 圖46：第二次抗體治療後24小時免疫細胞的FACS分析。腫瘤內CD45+細胞的絕對數量。腫瘤內CD45+CD8+ T細胞的絕對數量。腫瘤內CD8+ T細胞的絕對數量。腫瘤內CD4+ conv細胞的絕對數量。藉由流動式細胞測量術分析腫瘤內Treg耗竭，顯示絕對細胞數量。在投予抗體後，相對於各自同型對照，殘餘Treg的平均百分比就TPP-14095為15.6%，就TPP-14099為28.2%，就TPP-15285為8.7%，而就TPP-15286為36.5%。關於無醣基化抗體，觀察到並無Treg減少。腫瘤內CD45+細胞的CD8+ T細胞%。CD8+ T細胞：Treg比例。CD4+conv：Treg比例。CD4+ T細胞的Treg細胞百分比。腫瘤內4-1BB+ Treg細胞的絕對數量。腫瘤內4-1BB+ CD4+ conv細胞的絕對數量。

【0102】 圖47：用不同劑量抗CCR8抗體TPP-15285治療後的EMT6腫瘤生長。顯著性是在對數變換後，由單因子ANOVA加上Sidak事後檢定來確定。

【0103】 圖48：用不同劑量抗CCR8抗體TPP-15285或抗CTLA4抗體治療後第19天的EMT6腫瘤生長。

【0104】 圖49：用不同劑量抗CCR8抗體TPP-15285或抗CTLA4抗體治療後，EMT6荷瘤小鼠的蜘蛛圖。

【0105】 圖50：在用不同劑量CCR8抗體TPP-15285或抗CTLA4抗體治療後、第二次治療後24小時或研究結束時，EMT6荷瘤小鼠的免疫細胞的FACS分析。腫瘤內Treg細胞的絕對數量。在兩個時間點觀察到例如10 mg/kg抗CCR8抗體的顯著差異性。CD8陽性細胞與Treg比例。CD4+ conv細胞與Treg比例。CD4+ T細胞的Treg細胞百分比。

【0106】 圖51：在用不同劑量抗CCR8抗體TPP-15285或抗CTLA4抗體治療後、第二次治療後24小時或研究結束時，EMT6荷瘤小鼠的免疫細胞的FACS分析。腫瘤內CD45+細胞的絕對數量。腫瘤內CD4+ conv細胞的絕對數量。腫瘤內CD4+ T細胞的絕對數量。腫瘤內經活化CD8+ T細胞的絕對數量。腫瘤內NK

細胞的絕對數量。腫瘤內CD8+ T細胞的絕對數量。在研究結束時觀察到例如10 mg/kg抗CCR8抗體的差異性。

【0107】 圖52：用不同劑量抗CCR8抗體TPP-15285或抗PDL1抗體治療後的F9腫瘤生長。

【0108】 圖53：用不同劑量抗CCR8抗體TPP-15285或抗PDL1抗體開始治療後第16天的F9腫瘤體積。至少就10 mg/kg的抗體劑量觀察到顯著改善。

【0109】 圖54：用不同劑量抗CCR8抗體或抗PDL1抗體治療後，F9荷瘤小鼠的蜘蛛圖。

【0110】 圖55：在第二次抗體治療後24小時，藉由FACS分析F9腫瘤中抗CCR8抗體或抗PDL1抗體對免疫細胞群及其比例的影響。與匹配的同型對照相比，抗CCR8抗體增加了腫瘤內CD45+ T細胞、腫瘤內CD4+ T細胞、腫瘤內CD8+ T細胞、腫瘤內CD4+conv T細胞和腫瘤內NK細胞的絕對數量。10 mg/kg的抗CCR8抗體降低了腫瘤內Treg細胞(CD4+、CD25+、FoxP3+)的絕對數量。

【0111】 圖56：在第二次治療後24小時，藉由FACS分析F9腫瘤中抗CCR8抗體或抗PDL1抗體對免疫細胞群及其比例的影響，繪製為CD8+ T細胞與Treg比例、Treg與CD4+ T細胞的頻率，CD8+ T細胞的4-1BB+細胞頻率、Treg的4-1BB+細胞頻率和常規CD4+ T細胞的4-1BB+細胞頻率。在10 mg/kg抗CCR8抗體下，CD8+細胞與Treg細胞比例增加至約54或更高，參見表12.5.1。

【0112】 圖57：組合治療在C38荷瘤小鼠中的功效。a. 用抗CCR8替代抗體TPP-14099或TPP-15285或抗PD-L1抗體治療後，或與3 mg/kg抗PDL1抗體、10 mg/kg TPP-15285組合治療後的C38腫瘤生長。對數變換後由單因子ANOVA加上Sidak事後檢定來決定顯著性。b. 用抗鼠類CCR8抗體TPP-15285 (10 mg/kg)、抗鼠類PD-L1抗體(PDL1，3 mg/kg)或TPP-15285 (10 mg/kg)和抗鼠類PD-1抗體(3 mg/kg)的組合治療後，C38荷瘤小鼠的存活圖。

【0113】 圖58：藉由流動式細胞測量術分析C38腫瘤中的腫瘤Treg耗竭(第二次抗體治療後24小時採樣)。C38荷瘤小鼠用抗CCR8替代抗體TPP-14099或TPP-15285或抗PD-L1抗體單一療法，或用TPP-15285與抗PD-L1抗體組合治療。絕對Treg耗竭。CD8+ T細胞/Treg細胞比例。

【0114】 圖59：藉由流動式細胞測量術分析C38腫瘤中的CD11+ F4/80+巨噬細胞(研究結束時採樣)。

【0115】 圖60：用TPP-15285、抗CTLA4抗體或兩者治療後的B16F10-OVA腫瘤生長。

【0116】 圖61：用抗鼠類CCR8抗體TPP-15285 (1 mg/kg)、抗鼠類PD-1抗體(CDR：阿替利珠單抗，10mg/kg)或TPP-15285 (1 mg/kg)和抗鼠類PD-1抗體(10 mg/kg)的組合治療(每週兩次i.p.)後的EMT-6腫瘤生長。平均值與標準偏差。

【0117】 圖62：藉由流動式細胞測量術分析EMT-6腫瘤中免疫細胞群的FACS分析，在第二次抗體治療後24小時採樣。CD4+ T細胞、Treg、CD8+ T細胞、NK 細胞、CD8+ T細胞與Treg比例。盒鬚，最小值到最大值加上中位值(GraphPad)。

【0118】 圖63：a. 用抗鼠類CCR8抗體TPP-15285 (5 mg/kg)、抗鼠類PD-1抗體(CDR：阿替利珠單抗，5 mg/kg)或TPP-15285 (5 mg/kg)和抗鼠類PD-1抗體(5 mg/kg)的組合(每週兩次i.p.)治療後的C38荷瘤小鼠的分析。a.腫瘤體積。平均值與標準偏差。b.存活圖。

【0119】 圖64：藉由流動式細胞測量術在C38腫瘤中分析腫瘤CD4+ T細胞、Treg、CD8+ T細胞、NK細胞或CD8+ T細胞與Treg比例(在第二次抗體治療後24小時採樣)。

【0120】 圖65：用單獨抗CCR8抗體 TPP-15285 (10 mg/kg)、單獨抗PD-1抗體(aPD-1，CDR：阿替利珠單抗，10 mg/kg)治療，或TPP-15285 (10 mg/kg)和抗PD-1抗體(10 mg/kg) (均每週兩次i.p.)依序組合治療後的MB49腫瘤生長。

【0121】 圖66：藉由流動式細胞測量術在MB49腫瘤中，腫瘤CD45+細胞、Treg、CD8+ T細胞、NK細胞和CD8與Treg比例的分析(在研究結束時採樣)。

【0122】 圖67：用抗CCR8抗體TPP-15285 (5 mg/kg，q3/4d i.p.)、奧沙利鉑(5 mg/kg，q4d i.p.)、多柔比星(6 mg/kg，i.v. SD)、多西他賽(10 mg/kg，q2dx5，i.v.)，或TPP-15285與奧沙利鉑、多柔比星或多西他賽的組合治療後的EMT-6腫瘤生長。

【0123】 圖68：用抗CCR8抗體TPP-15285、吉西他濱，或TPP-15285與吉西他濱的組合治療後的MB49腫瘤生長。

【0124】 圖69：用單獨抗CCR8抗體TPP-15285 (10 mg/kg)、單獨抗PD-1抗體(aPD-1，CDR：阿替利珠單抗，10 mg/kg)、單獨抗PD-L1抗體(10 mg/kg)、單獨抗CTLA4抗體、TPP-15285 (10 mg/kg)和抗鼠類PD-1抗體(10 mg/kg)組合，或TPP-15285 (10 mg/kg)和抗PD-L1抗體(10 mg/kg)組合治療後的路易斯肺腫瘤生長。

【0125】 圖70：單獨或組合使用抗CCR8抗體TPP-15285 (3 mg/kg)或放射療法(RT，3 x 2 Gy)治療後的EMT-6腫瘤生長。顯著性由對數變換後單因子ANOVA加上Sidak事後檢定來決定。

【0126】 圖71：在用同型對照(TPP-9809)或抗CCR8抗體(TPP-14099)治療的不同同基因腫瘤模型中，不同免疫細胞標記的mRNA表現含量。經同型處理的對照組中的中位值表現設為零。基因表現以RSEM演算法估計的每百萬轉錄本(TPM)為單位來衡量。Treg標記Foxp3。在用TPP-14099治療的CT26、H22、Hepa1-6

和RM1模型中觀察到顯著更高的Foxp3含量，表明在投予至少三劑TPP-14099後，Treg浸潤增加。

【0127】 圖72：發炎標記Ifng。在用TPP-14099治療的H22、CT26和RM1模型中觀察到顯著更高的Ifng含量，表明由TPP-14099誘導了強烈的促發炎活性。

【0128】 圖73：巨噬細胞標記Ms4a7。在用TPP-14099治療的CT26、H22和Hepa1-6模型中觀察到顯著更高的Ms4a7含量，表明由TPP-14099誘導的巨噬細胞浸潤增加。

【0129】 圖74：細胞毒性T細胞標記Cd8a和Cd8b1。在用TPP-14099治療的CT26、H22、RM1和Hepa1-6模型中觀察到顯著更高的細胞毒性T細胞含量，表明由TPP-14099誘導細胞毒性T細胞浸潤及/或增殖。

【0130】 圖75：自然殺手(NK)細胞標記Ncr1。在用TPP-14099治療的CT26、H22和Hepa1-6模型中觀察到顯著更高的NK細胞含量。

【0131】 圖76：泛T細胞標記Cd3e/d/g。在用TPP-14099治療的CT26、H22和Hepa1-6模型中觀察到顯著更高的T細胞含量。

【0132】 圖77：經活化Treg標記和抗體目標Ccr8。在用TPP-14099治療的CT26、H22和Hepa1-6模型中觀察到顯著更高的Ccr8含量。

【0133】 圖78：高度特異性促發炎性M1巨噬細胞標記Acod1 (a)和高特異性抗發炎性M2巨噬細胞標記Mrc1 (b)。在用TPP-14099治療的CT26、4T1、H22、Hepa1-6和RM1模型中觀察到明顯更高的M1巨噬細胞含量，而在用TPP-14099治療的所有模型中未觀察到明顯更高的M2巨噬細胞含量。

【0134】 圖79:高度特異性促發炎性M1巨噬細胞標記Acod1和高度特異性抗發炎性M2巨噬細胞標記Mrc1的比例。總之，多劑抗CCR8抗體TPP-14099在這些腫瘤模型中增加M1/M2巨噬細胞比例。

【0135】 圖80：B細胞標記Cd19和Cd22。在用TPP-14099治療的CT26、H22、RM1和Hepa1-6模型中觀察到明顯更高的B細胞含量。抗CCR8抗體似乎將B細胞招募到腫瘤。在不受到理論囿限的情況下，招募B細胞可能影響由TPP-14099引發的抗腫瘤反應。

【0136】 圖81：LTta/b以及Cxcr5及其配體Cxcl13的表現含量。這些標記對於淋巴結和三級淋巴結構的發育至關重要(參見Cyster, Jason G. "Blown away: the unexpected role of lymphotoxin in lymphoid organ development." The Journal of Immunology 192.5 (2014): 2007-2009.，及Cupedo, Tom, et al. "Induction of secondary and tertiary lymphoid structures in the skin." Immunity 21.5 (2004): 655-667.)，其在人類中是抗腫瘤效用的主要驅動因子(參見Dieu-Nosjean, Marie-Caroline, et al. "Tertiary lymphoid structures, drivers of the anti-tumor responses in human cancers." Immunological reviews 271.1 (2016): 260-275.)。全部三篇出版物均以全文引用的方式併入本文。

【0137】 圖82：就不同腫瘤模型來說，TPP-14099治療組(顯示為三角形)和同型對照治療組(顯示為圓圈)中腫瘤隨時間推移而生長(以mm3為單位測量)的蜘蛛圖。研究結束時的T細胞浸潤程度，由對應大塊腫瘤樣品中的Cd8a mRNA含量判斷，用灰色陰影表示(黑色和淺灰色分別對應最高和最低的Cd8a含量)。在H22和CT26中，腫瘤大小與Cd8a含量顯示出極佳的反相關性。

【0138】 圖83：如透過不同免疫細胞標記的mRNA含量和腫瘤大小判別，不同免疫細胞群的腫瘤浸潤之間的相關性。經TPP-14099治療的腫瘤顯示為三角形，經同型治療的腫瘤顯示為圓圈。腫瘤大小以mm3為單位測量。細胞毒性T細胞浸潤(根據Cd8a+Cd8b1 mRNA含量判別)與CT26腫瘤大小之間存在強烈負相關。相比於對照，經TPP-14099治療的腫瘤體積更小，且顯示Cd8a+Cd8b1 T細胞浸潤程度更高，表明TPP-14099治療後T細胞浸潤增加，導致腫瘤生長減少。在

經TPP-14099治療的腫瘤中，T細胞浸潤(根據Cd3 mRNA含量測量)與CT26腫瘤大小之間存在強烈負相關。經TPP-14099治療的腫瘤體積更小，且顯示T細胞浸潤程度更高，即Cd3 mRNA含量越高，腫瘤越小。NK細胞浸潤(根據NK標記Ncr1表現判定)與CT26腫瘤大小之間呈負相關。經TPP-14099治療的腫瘤體積更小，且顯示出NK細胞浸潤更高。腫瘤大小與NK浸潤呈強烈負相關，NK含量越高，腫瘤越小。在經TPP-14099治療的腫瘤中，由Lta/Ltb/Cxcr5和Cxcl13 mRNA含量所判定的假定誘導三級淋巴結構與CT26腫瘤大小之間的相關性。就四種標記中的每一者來說，TPP-14099治療後的含量都強烈增加，腫瘤大小與表現含量呈強烈負相關，表明TPP-14099治療後三級淋巴結構的形成增加，導致腫瘤生長減少。

【0139】 圖84：就不同腫瘤模型來說，經TPP-14099治療的腫瘤(顯示為三角形)和經同型治療的對照組(顯示為圓圈)中的Cd8a浸潤程度(如根據Cd8a mRNA表現判定)與腫瘤大小之間的相關性。經TPP-14099治療的腫瘤體積更小，且顯示Cd8a浸潤程度更高。腫瘤大小與Cd8a浸潤呈強烈負相關，Cd8a含量越高，腫瘤越小。

【0140】 圖85：CCR8-抗體TPP-15285在用四種不同治療方案治療的EMT6荷瘤小鼠體內的功效：單次治療、兩次BIW治療、三次BIW治療或四次BIW治療。每組用媒劑對照或0.1 mg/kg、1 mg/kg或5 mg/kg的TPP-15285治療。

【0141】 圖86：本發明抗CCR8抗體、抗PD-1抗體、抗PD-L1抗體或紫杉醇在MBT2同基因荷瘤小鼠中單獨或組合測試的治療功效，如表12.6.9.1中所示。

【0142】 圖87：在經白喉毒素處理的DTR小鼠中定量消耗CD8a+表現後，本發明抗CCR8抗體的治療功效。消耗Cd8+ T細胞會消除TPP15825的抗腫瘤生長效用(參見第02b組與第01b組)。

【0143】 圖88：在經白喉毒素處理的DTR小鼠中定量消耗CD19+表現後，本發明抗CCR8抗體的治療功效。消耗Cd19+ B細胞會提高TPP15825的抗腫瘤生長效用(參見第02b組與第01b組)。

【0144】 圖89：在HUVEC細胞中，各種本發明抗CCR8抗體的內化曲線。具有已知內化概況的抗CD71抗體用作為陽性對照。對應數據如表10.5.2中所示。用根據本發明方法獲得的抗體沒有一者顯示出有明顯內化，使得它們對於基於ADCC/ADCP的方法特別有用。

【實施方式】

序列ID的簡要說明

【0145】 經由電子申請隨著申請書提供的序列表以其整體被納入本文中。SEQ ID NO：1至SEQ ID NO：108和SEQ ID NO：157至SEQ ID NO：168是有關可用作為抗原或用於脫靶淘選的經分離多肽。SEQ ID NO：109至SEQ ID NO：156是有關不同物種的趨化因子受體蛋白。SEQ ID NO：201至SEQ ID NO：965是有關本發明抗體。硫酸化的欄位僅為方便起見而提供，無意以任何方式限制對應的序列。

序列名稱	序列區域	類型	SEQ ID	磷酸化
P32246_CCR1_人類_TRD	抗原	PRT	SEQ ID NO:1	Y10, Y18
Q2Y2P0_CCR1_MACFA_TRD	抗原	PRT	SEQ ID NO:2	Y10, Y18
P51675_CCR1_小鼠_TRD	抗原	PRT	SEQ ID NO:3	Y10, Y18
P32246_CCR1_人類_N 端	抗原	PRT	SEQ ID NO:4	Y10, Y18
Q2Y2P0_CCR1_MACFA_N 端	抗原	PRT	SEQ ID NO:5	Y10, Y18
P51675_CCR1_小鼠_N 端	抗原	PRT	SEQ ID NO:6	Y10, Y18
P41597_CCR2_人類_TRD	抗原	PRT	SEQ ID NO:7	**Y26**, Y28
O18793_CCR2_MACMU_TRD	抗原	PRT	SEQ ID NO:8	Y26, Y28
P51683_CCR2_小鼠_TRD	抗原	PRT	SEQ ID NO:9	Y37, Y39
P41597_CCR2_人類_N 端	抗原	PRT	SEQ ID NO:10	**Y26**, Y28
O18793_CCR2_MACMU_N 端	抗原	PRT	SEQ ID NO:11	Y26, Y28
P51683_CCR2_小鼠_N 端	抗原	PRT	SEQ ID NO:12	Y37, Y39
P51677_CCR3_人類_TRD	抗原	PRT	SEQ ID NO:13	Y16, Y17
Q9BDS8_CCR3_MACFA_TRD	抗原	PRT	SEQ ID NO:14	Y16
P51678_CCR3_小鼠_TRD	抗原	PRT	SEQ ID NO:15	Y20, Y22
P51677_CCR3_人類_N 端	抗原	PRT	SEQ ID NO:16	Y16, Y17

Q9BDS8_CCR3_MACFA_N 端	抗原	PRT	SEQ ID NO:17	Y16
P51678_CCR3_小鼠_N 端	抗原	PRT	SEQ ID NO:18	Y20, Y22
P51679_CCR4_人類_TRD	抗原	PRT	SEQ ID NO:19	(Y16, Y19, Y20), Y22
G7NYB7_CCR4_MACFA_TRD	抗原	PRT	SEQ ID NO:20	(Y16, Y19, Y20), Y22
P51680_CCR4_小鼠_TRD	抗原	PRT	SEQ ID NO:21	(Y16, Y19, Y20), Y22
P51679_CCR4_人類_N 端	抗原	PRT	SEQ ID NO:22	(Y16, Y19, Y20), Y22
G7NYB7_CCR4_MACFA_N 端	抗原	PRT	SEQ ID NO:23	(Y16, Y19, Y20), Y22
P51680_CCR4_小鼠_N 端	抗原	PRT	SEQ ID NO:24	(Y16, Y19, Y20), Y22
P51681_CCR5_人類_TRD	抗原	PRT	SEQ ID NO:25	**Y3, Y10, Y14, Y15**
P61814_CCR5_MACFA_TRD	抗原	PRT	SEQ ID NO:26	Y3, Y10, Y14, Y15
P51682_CCR5_小鼠_TRD	抗原	PRT	SEQ ID NO:27	Y10, Y12, Y16
P51681_CCR5_人類_N 端	抗原	PRT	SEQ ID NO:28	**Y3, Y10, Y14, Y15**
P61814_CCR5_MACFA_N 端	抗原	PRT	SEQ ID NO:29	Y3, Y10, Y14, Y15
P51682_CCR5_小鼠_N 端	抗原	PRT	SEQ ID NO:30	Y10, Y12, Y16
P51684_CCR6_人類_TRD	抗原	PRT	SEQ ID NO:31	Y18, Y26, Y27
A0A2K5WY45_CCR6_MACFA_TRD	抗原	PRT	SEQ ID NO:32	Y23, Y31, Y32
O54689_CCR6_小鼠_TRD	抗原	PRT	SEQ ID NO:33	(Y7), Y13, Y18, Y19
P51684_CCR6_人類_N 端	抗原	PRT	SEQ ID NO:34	Y18, Y26, Y27
A0A2K5WY45_CCR6_MACFA_N 端	抗原	PRT	SEQ ID NO:35	Y23, Y31, Y32
O54689_CCR6_小鼠_N 端	抗原	PRT	SEQ ID NO:36	(Y7), Y13, Y18, Y19
P32248_CCR7_人類_TRD	抗原	PRT	SEQ ID NO:37	Y8, Y17
C0ISS3_CCR7_MACFA_TRD	抗原	PRT	SEQ ID NO:38	Y8, Y17
P47774_CCR7_小鼠_TRD	抗原	PRT	SEQ ID NO:39	Y8, Y17, Y20
P32248_CCR7_人類_N 端 (無訊號肽)	抗原	PRT	SEQ ID NO:40	Y8, Y17
C0ISS3_CCR7_MACFA_N 端 (無訊號肽)	抗原	PRT	SEQ ID NO:41	Y8, Y17
P47774_CCR7_小鼠_N 端 (無訊號肽)	抗原	PRT	SEQ ID NO:42	Y8, Y17, Y20
P51685_CCR8_人類_TRD	抗原	PRT	SEQ ID NO:43	Y3, Y15, (16), Y17
G7NYJ2_CCR8_MACFA_TRD	抗原	PRT	SEQ ID NO:44	Y3, Y15, (16), Y17
P56484_CCR8_小鼠_TRD	抗原	PRT	SEQ ID NO:45	Y3, **Y14, Y15**
P51685_CCR8_人類_N 端	抗原	PRT	SEQ ID NO:46	Y3, Y15, (16), Y17
G7NYJ2_CCR8_MACFA_N 端	抗原	PRT	SEQ ID NO:47	Y3, Y15, (16), Y17
P56484_CCR8_小鼠_N 端	抗原	PRT	SEQ ID NO:48	Y3, **Y14, Y15**
P51685_CCR8_人類_LID	抗原	PRT	SEQ ID NO:49	
G7NYJ2_CCR8_MACFA_LID	抗原	PRT	SEQ ID NO:50	
P56484_CCR8_小鼠_LID	抗原	PRT	SEQ ID NO:51	
P51685_CCR8_人類_ECL1	抗原	PRT	SEQ ID NO:52	
G7NYJ2_CCR8_MACFA_ECL1	抗原	PRT	SEQ ID NO:53	
P56484_CCR8_小鼠_ECL1	抗原	PRT	SEQ ID NO:54	
P51685_CCR8_人類_ECL2	抗原	PRT	SEQ ID NO:55	
G7NYJ2_CCR8_MACFA_ECL2	抗原	PRT	SEQ ID NO:56	
P56484_CCR8_小鼠_ECL2	抗原	PRT	SEQ ID NO:57	
P51685_CCR8_人類_ECL3	抗原	PRT	SEQ ID NO:58	
G7NYJ2_CCR8_MACFA_ECL3	抗原	PRT	SEQ ID NO:59	
P56484_CCR8_小鼠_ECL3	抗原	PRT	SEQ ID NO:60	
P51686_CCR9_人類_TRD	抗原	PRT	SEQ ID NO:61	Y17, Y28, Y37
Q0H741_CCR9_MACFA_TRD	抗原	PRT	SEQ ID NO:62	Y17, Y28, Y37
Q9WUT7_CCR9_小鼠_TRD	抗原	PRT	SEQ ID NO:63	Y19, Y28
P51686_CCR9_人類_N 端	抗原	PRT	SEQ ID NO:64	Y17, Y28, Y37
Q0H741_CCR9_MACFA_N 端	抗原	PRT	SEQ ID NO:65	Y17, Y28, Y37
Q9WUT7_CCR9_小鼠_N 端	抗原	PRT	SEQ ID NO:66	Y19, Y28
P46092_CCR10_人類_TRD	抗原	PRT	SEQ ID NO:67	Y14, Y22
A0A2K5UAP1_CCR10_MACFA_TRD	抗原	PRT	SEQ ID NO:68	Y14, Y22
Q9JL21_CCR10_小鼠_TRD	抗原	PRT	SEQ ID NO:69	Y14, Y17, Y22

P46092_CCR10_人類_N 端	抗原	PRT	SEQ ID NO:70	Y14, Y22
A0A2K5UAP1_CCR10_MACFA_N 端	抗原	PRT	SEQ ID NO:71	Y14, Y22
Q9JL21_CCR10_小鼠_N 端	抗原	PRT	SEQ ID NO:72	Y14, Y17, Y22
P25024_CXCR1_人類_TRD	抗原	PRT	SEQ ID NO:73	Y27
A0A2K5X9E4_CXCR1_MACFA_TRD	抗原	PRT	SEQ ID NO:74	Y14, Y28
Q810W6_CXCR1_小鼠_TRD	抗原	PRT	SEQ ID NO:75	Y6, Y32
P25024_CXCR1_人類_N 端	抗原	PRT	SEQ ID NO:76	Y27
A0A2K5X9E4_CXCR1_MACFA_N 端	抗原	PRT	SEQ ID NO:77	Y14, Y28
Q810W6_CXCR1_小鼠_N 端	抗原	PRT	SEQ ID NO:78	Y6, Y32
P25025_CXCR2_人類_TRD	抗原	PRT	SEQ ID NO:79	Y23, Y25
Q28519_CXCR2_MACMU_TRD	抗原	PRT	SEQ ID NO:80	Y20, Y22
P35343_CXCR2_小鼠_TRD	抗原	PRT	SEQ ID NO:81	Y24
P25025_CXCR2_人類_N 端	抗原	PRT	SEQ ID NO:82	Y23, Y25
Q28519_CXCR2_MACMU_N 端	抗原	PRT	SEQ ID NO:83	Y20, Y22
P35343_CXCR2_小鼠_N 端	抗原	PRT	SEQ ID NO:84	Y24
P49682_CXCR3_人類_TRD	抗原	PRT	SEQ ID NO:85	Y27, Y29
A0A2K5UV19_CXCR3_MACFA_TRD	抗原	PRT	SEQ ID NO:86	Y27, Y29
O88410_CXCR3_小鼠_TRD	抗原	PRT	SEQ ID NO:87	Y2, Y27, Y29
P49682_CXCR3_人類_N 端	抗原	PRT	SEQ ID NO:88	Y27, Y29
A0A2K5UV19_CXCR3_MACFA_N 端	抗原	PRT	SEQ ID NO:89	Y27, Y29
O88410_CXCR3_小鼠_N 端	抗原	PRT	SEQ ID NO:90	Y2, Y27, Y29
P61073_CXCR4_人類_TRD	抗原	PRT	SEQ ID NO:91	(Y7), **Y12, Y21**
Q28474_CXCR4_MACFA_TRD	抗原	PRT	SEQ ID NO:92	(Y7), Y12, Y21
P70658_CXCR4_小鼠_TRD	抗原	PRT	SEQ ID NO:93	Y9, Y14, Y23
P61073_CXCR4_人類_N 端	抗原	PRT	SEQ ID NO:94	(Y7), **Y12, Y21**
Q28474_CXCR4_MACFA_N 端	抗原	PRT	SEQ ID NO:95	(Y7), Y12, Y21
P70658_CXCR4_小鼠_N 端	抗原	PRT	SEQ ID NO:96	Y9, Y14, Y23
P32302_CXCR5_人類_TRD	抗原	PRT	SEQ ID NO:97	Y3, Y27
G8F5K4_CXCR5_MACFA_TRD	抗原	PRT	SEQ ID NO:98	Y3, Y27
Q04683_CXCR5_小鼠_TRD	抗原	PRT	SEQ ID NO:99	Y3, Y14, Y20, Y26
P32302_CXCR5_人類_N 端	抗原	PRT	SEQ ID NO:100	Y3, Y27
G8F5K4_CXCR5_MACFA_N 端	抗原	PRT	SEQ ID NO:101	Y3, Y27
Q04683_CXCR5_小鼠_N 端	抗原	PRT	SEQ ID NO:102	Y3, Y14, Y20, Y26
O00574_CXCR6_人類_TRD	抗原	PRT	SEQ ID NO:103	Y6, Y10
Q9BDS6_CXCR6_MACFA_TRD	抗原	PRT	SEQ ID NO:104	Y4, Y7, Y39
Q9EQ16_CXCR6_小鼠_TRD	抗原	PRT	SEQ ID NO:105	Y11, (Y15)
O00574_CXCR6_人類_N 端	抗原	PRT	SEQ ID NO:106	Y6, Y10
Q9BDS6_CXCR6_MACFA_N 端	抗原	PRT	SEQ ID NO:107	Y4, Y7, Y39
Q9EQ16_CXCR6_小鼠_N 端	抗原	PRT	SEQ ID NO:108	Y11, (Y15)
P32246_CCR1_人類	抗原	PRT	SEQ ID NO:109	
Q2Y2P0_CCR1_MACFA	抗原	PRT	SEQ ID NO:110	
P51675_CCR1_小鼠	抗原	PRT	SEQ ID NO:111	
P41597_CCR2_人類	抗原	PRT	SEQ ID NO:112	
O18793_CCR2_MACMU	抗原	PRT	SEQ ID NO:113	
P51683_CCR2_小鼠	抗原	PRT	SEQ ID NO:114	
P51677_CCR3_人類	抗原	PRT	SEQ ID NO:115	
Q9BDS8_CCR3_MACFA	抗原	PRT	SEQ ID NO:116	
P51678_CCR3_小鼠	抗原	PRT	SEQ ID NO:117	
P51679_CCR4_人類	抗原	PRT	SEQ ID NO:118	
G7NYB7_CCR4_MACFA	抗原	PRT	SEQ ID NO:119	
P51680_CCR4_小鼠	抗原	PRT	SEQ ID NO:120	
P51681_CCR5_人類	抗原	PRT	SEQ ID NO:121	
P61814_CCR5_MACFA	抗原	PRT	SEQ ID NO:122	

P51682_CCR5_小鼠	抗原	PRT	SEQ ID NO:123	
P51684_CCR6_人類	抗原	PRT	SEQ ID NO:124	
A0A2K5WY45_CCR6_MACFA	抗原	PRT	SEQ ID NO:125	
O54689_CCR6_小鼠	抗原	PRT	SEQ ID NO:126	
P32248_CCR7_人類	抗原	PRT	SEQ ID NO:127	
C0ISS3_CCR7_MACFA	抗原	PRT	SEQ ID NO:128	
P47774_CCR7_小鼠	抗原	PRT	SEQ ID NO:129	
P51685_CCR8_人類	抗原	PRT	SEQ ID NO:130	
G7NYJ2_CCR8_MACFA	抗原	PRT	SEQ ID NO:131	
P56484_CCR8_小鼠	抗原	PRT	SEQ ID NO:132	
P51686_CCR9_人類	抗原	PRT	SEQ ID NO:133	
Q0H741_CCR9_MACFA	抗原	PRT	SEQ ID NO:134	
Q9WUT7_CCR9_小鼠	抗原	PRT	SEQ ID NO:135	
P46092_CCR10_人類	抗原	PRT	SEQ ID NO:136	
A0A2K5UAP1_CCR10_MACFA	抗原	PRT	SEQ ID NO:137	
Q9JL21_CCR10_小鼠	抗原	PRT	SEQ ID NO:138	
P25024_CXCR1_人類	抗原	PRT	SEQ ID NO:139	
A0A2K5X9E4_CXCR1_MACFA	抗原	PRT	SEQ ID NO:140	
Q810W6_CXCR1_小鼠	抗原	PRT	SEQ ID NO:141	
P25025_CXCR2_人類	抗原	PRT	SEQ ID NO:142	
Q28519_CXCR2_MACMU	抗原	PRT	SEQ ID NO:143	
P35343_CXCR2_小鼠	抗原	PRT	SEQ ID NO:144	
P49682_CXCR3_人類	抗原	PRT	SEQ ID NO:145	
A0A2K5UV19_CXCR3_MACFA	抗原	PRT	SEQ ID NO:146	
O88410_CXCR3_小鼠	抗原	PRT	SEQ ID NO:147	
P61073_CXCR4_人類	抗原	PRT	SEQ ID NO:148	
Q28474_CXCR4_MACFA	抗原	PRT	SEQ ID NO:149	
P70658_CXCR4_小鼠	抗原	PRT	SEQ ID NO:150	
P32302_CXCR5_人類	抗原	PRT	SEQ ID NO:151	
G8F5K4_CXCR5_MACFA	抗原	PRT	SEQ ID NO:152	
Q04683_CXCR5_小鼠	抗原	PRT	SEQ ID NO:153	
O00574_CXCR6_人類	抗原	PRT	SEQ ID NO:154	
Q9BDS6_CXCR6_MACFA	抗原	PRT	SEQ ID NO:155	
Q9EQ16_CXCR6_小鼠	抗原	PRT	SEQ ID NO:156	
P49238_CX3CR1_人類_TRD	抗原	PRT	SEQ ID NO:157	Y14
Q6Y3J6_CX3CR1_MACFA_TRD	抗原	PRT	SEQ ID NO:158	Y20
Q9Z0D9_CX3CR1_小鼠_TRD	抗原	PRT	SEQ ID NO:159	Y15
P49238_CX3CR1_人類_N 端	抗原	PRT	SEQ ID NO:160	Y14, Y22
Q6Y3J6_CX3CR1_MACFA_N 端	抗原	PRT	SEQ ID NO:161	Y20, Y22
Q9Z0D9_CX3CR1_小鼠_N 端	抗原	PRT	SEQ ID NO:162	Y15, Y23
P25024_CXCR1_人類_TRD	抗原	PRT	SEQ ID NO:163	Y27
Q2YEG0_CXCR1_MACMU_TRD	抗原	PRT	SEQ ID NO:164	Y14, Y28
Q810W6_CXCR1_小鼠_TRD	抗原	PRT	SEQ ID NO:165	Y6, Y32
P25024_CXCR1_人類_N 端	抗原	PRT	SEQ ID NO:166	Y27
Q2YEG0_CXCR1_MACMU_N 端	抗原	PRT	SEQ ID NO:167	Y14, Y28, Y41
Q810W6_CXCR1_小鼠_N 端	抗原	PRT	SEQ ID NO:168	Y6, Y32

TPP ID	序列名稱	序列區域	類型	**SEQ ID**
TPP-14095	497A-M005-E07 -hIgG1λ	VH	PRT	SEQ ID NO:201
TPP-14095	497A-M005-E07 -hIgG1λ	HCDR1	PRT	SEQ ID NO:202
TPP-14095	497A-M005-E07 -hIgG1λ	HCDR2	PRT	SEQ ID NO:203
TPP-14095	497A-M005-E07 -hIgG1λ	HCDR3	PRT	SEQ ID NO:204

TPP-14095	497A-M005-E07 -hIgG1λ	VL	PRT	SEQ ID NO:205
TPP-14095	497A-M005-E07 -hIgG1λ	LCDR1	PRT	SEQ ID NO:206
TPP-14095	497A-M005-E07 -hIgG1λ	LCDR2	PRT	SEQ ID NO:207
TPP-14095	497A-M005-E07 -hIgG1λ	LCDR3	PRT	SEQ ID NO:208
TPP-14095	497A-M005-E07 -hIgG1λ	VH	DNA	SEQ ID NO:209
TPP-14095	497A-M005-E07 -hIgG1λ	VL	DNA	SEQ ID NO:210
TPP-14095	497A-M005-E07 -hIgG1λ	HC	PRT	SEQ ID NO:211
TPP-14095	497A-M005-E07 -hIgG1λ	LC	PRT	SEQ ID NO:212
TPP-14095	497A-M005-E07 -hIgG1λ	HC	DNA	SEQ ID NO:213
TPP-14095	497A-M005-E07 -hIgG1λ	LC	DNA	SEQ ID NO:214
TPP-14099	497A-M005-F02 -hIgG1λ	VH	PRT	SEQ ID NO:215
TPP-14099	497A-M005-F02 -hIgG1λ	HCDR1	PRT	SEQ ID NO:216
TPP-14099	497A-M005-F02 -hIgG1λ	HCDR2	PRT	SEQ ID NO:217
TPP-14099	497A-M005-F02 -hIgG1λ	HCDR3	PRT	SEQ ID NO:218
TPP-14099	497A-M005-F02 -hIgG1λ	VL	PRT	SEQ ID NO:219
TPP-14099	497A-M005-F02 -hIgG1λ	LCDR1	PRT	SEQ ID NO:220
TPP-14099	497A-M005-F02 -hIgG1λ	LCDR2	PRT	SEQ ID NO:221
TPP-14099	497A-M005-F02 -hIgG1λ	LCDR3	PRT	SEQ ID NO:222
TPP-14099	497A-M005-F02 -hIgG1λ	VH	DNA	SEQ ID NO:223
TPP-14099	497A-M005-F02 -hIgG1λ	VL	DNA	SEQ ID NO:224
TPP-14099	497A-M005-F02 -hIgG1λ	HC	PRT	SEQ ID NO:225
TPP-14099	497A-M005-F02 -hIgG1λ	LC	PRT	SEQ ID NO:226
TPP-14099	497A-M005-F02 -hIgG1λ	HC	DNA	SEQ ID NO:227
TPP-14099	497A-M005-F02 -hIgG1λ	LC	DNA	SEQ ID NO:228
TPP-15285	497A-M005-F02-mIgG2aλ	VH	PRT	SEQ ID NO:229
TPP-15285	497A-M005-F02-mIgG2aλ	HCDR1	PRT	SEQ ID NO:230
TPP-15285	497A-M005-F02-mIgG2aλ	HCDR2	PRT	SEQ ID NO:231
TPP-15285	497A-M005-F02-mIgG2aλ	HCDR3	PRT	SEQ ID NO:232
TPP-15285	497A-M005-F02-mIgG2aλ	VL	PRT	SEQ ID NO:233
TPP-15285	497A-M005-F02-mIgG2aλ	LCDR1	PRT	SEQ ID NO:234
TPP-15285	497A-M005-F02-mIgG2aλ	LCDR2	PRT	SEQ ID NO:235
TPP-15285	497A-M005-F02-mIgG2aλ	LCDR3	PRT	SEQ ID NO:236
TPP-15285	497A-M005-F02-mIgG2aλ	VH	DNA	SEQ ID NO:237
TPP-15285	497A-M005-F02-mIgG2aλ	VL	DNA	SEQ ID NO:238
TPP-15285	497A-M005-F02-mIgG2aλ	HC	PRT	SEQ ID NO:239
TPP-15285	497A-M005-F02-mIgG2aλ	LC	PRT	SEQ ID NO:240
TPP-15285	497A-M005-F02-mIgG2aλ	HC	DNA	SEQ ID NO:241
TPP-15285	497A-M005-F02-mIgG2aλ	LC	DNA	SEQ ID NO:242
TPP-15286	497A-M005-E07-mIgG2aλ	VH	PRT	SEQ ID NO:243
TPP-15286	497A-M005-E07-mIgG2aλ	HCDR1	PRT	SEQ ID NO:244
TPP-15286	497A-M005-E07-mIgG2aλ	HCDR2	PRT	SEQ ID NO:245
TPP-15286	497A-M005-E07-mIgG2aλ	HCDR3	PRT	SEQ ID NO:246
TPP-15286	497A-M005-E07-mIgG2aλ	VL	PRT	SEQ ID NO:247
TPP-15286	497A-M005-E07-mIgG2aλ	LCDR1	PRT	SEQ ID NO:248
TPP-15286	497A-M005-E07-mIgG2aλ	LCDR2	PRT	SEQ ID NO:249
TPP-15286	497A-M005-E07-mIgG2aλ	LCDR3	PRT	SEQ ID NO:250
TPP-15286	497A-M005-E07-mIgG2aλ	VH	DNA	SEQ ID NO:251
TPP-15286	497A-M005-E07-mIgG2aλ	VL	DNA	SEQ ID NO:252
TPP-15286	497A-M005-E07-mIgG2aλ	HC	PRT	SEQ ID NO:253
TPP-15286	497A-M005-E07-mIgG2aλ	LC	PRT	SEQ ID NO:254
TPP-15286	497A-M005-E07-mIgG2aλ	HC	DNA	SEQ ID NO:255
TPP-15286	497A-M005-E07-mIgG2aλ	LC	DNA	SEQ ID NO:256
TPP-16966	15291-去醣基-hIgG1λ	VH	PRT	SEQ ID NO:257
TPP-16966	15291-去醣基-hIgG1λ	HCDR1	PRT	SEQ ID NO:258
TPP-16966	15291-去醣基-hIgG1λ	HCDR2	PRT	SEQ ID NO:259
TPP-16966	15291-去醣基-hIgG1λ	HCDR3	PRT	SEQ ID NO:260
TPP-16966	15291-去醣基-hIgG1λ	VL	PRT	SEQ ID NO:261
TPP-16966	15291-去醣基-hIgG1λ	LCDR1	PRT	SEQ ID NO:262
TPP-16966	15291-去醣基-hIgG1λ	LCDR2	PRT	SEQ ID NO:263

TPP-16966	15291-去醣基-hIgG1λ	LCDR3	PRT	SEQ ID NO:264
TPP-16966	15291-去醣基-hIgG1λ	VH	DNA	SEQ ID NO:265
TPP-16966	15291-去醣基-hIgG1λ	HCDR1	DNA	SEQ ID NO:266
TPP-16966	15291-去醣基-hIgG1λ	HCDR2	DNA	SEQ ID NO:267
TPP-16966	15291-去醣基-hIgG1λ	HCDR3	DNA	SEQ ID NO:268
TPP-16966	15291-去醣基-hIgG1λ	VL	DNA	SEQ ID NO:269
TPP-16966	15291-去醣基-hIgG1λ	LCDR1	DNA	SEQ ID NO:270
TPP-16966	15291-去醣基-hIgG1λ	LCDR2	DNA	SEQ ID NO:271
TPP-16966	15291-去醣基-hIgG1λ	LCDR3	DNA	SEQ ID NO:272
TPP-16966	15291-去醣基-hIgG1λ	HC	PRT	SEQ ID NO:273
TPP-16966	15291-去醣基-hIgG1λ	LC	PRT	SEQ ID NO:274
TPP-17575	497A-M181-C17-1-hIgG1λ	VH	PRT	SEQ ID NO:275
TPP-17575	497A-M181-C17-1-hIgG1λ	HCDR1	PRT	SEQ ID NO:276
TPP-17575	497A-M181-C17-1-hIgG1λ	HCDR2	PRT	SEQ ID NO:277
TPP-17575	497A-M181-C17-1-hIgG1λ	HCDR3	PRT	SEQ ID NO:278
TPP-17575	497A-M181-C17-1-hIgG1λ	VL	PRT	SEQ ID NO:279
TPP-17575	497A-M181-C17-1-hIgG1λ	LCDR1	PRT	SEQ ID NO:280
TPP-17575	497A-M181-C17-1-hIgG1λ	LCDR2	PRT	SEQ ID NO:281
TPP-17575	497A-M181-C17-1-hIgG1λ	LCDR3	PRT	SEQ ID NO:282
TPP-17575	497A-M181-C17-1-hIgG1λ	VH	DNA	SEQ ID NO:283
TPP-17575	497A-M181-C17-1-hIgG1λ	HCDR1	DNA	SEQ ID NO:284
TPP-17575	497A-M181-C17-1-hIgG1λ	HCDR2	DNA	SEQ ID NO:285
TPP-17575	497A-M181-C17-1-hIgG1λ	HCDR3	DNA	SEQ ID NO:286
TPP-17575	497A-M181-C17-1-hIgG1λ	VL	DNA	SEQ ID NO:287
TPP-17575	497A-M181-C17-1-hIgG1λ	LCDR1	DNA	SEQ ID NO:288
TPP-17575	497A-M181-C17-1-hIgG1λ	LCDR2	DNA	SEQ ID NO:289
TPP-17575	497A-M181-C17-1-hIgG1λ	LCDR3	DNA	SEQ ID NO:290
TPP-17575	497A-M181-C17-1-hIgG1λ	HC	PRT	SEQ ID NO:291
TPP-17575	497A-M181-C17-1-hIgG1λ	LC	PRT	SEQ ID NO:292
TPP-17576	497A-M136-O21-1-hIgG1λ	VH	PRT	SEQ ID NO:293
TPP-17576	497A-M136-O21-1-hIgG1λ	HCDR1	PRT	SEQ ID NO:294
TPP-17576	497A-M136-O21-1-hIgG1λ	HCDR2	PRT	SEQ ID NO:295
TPP-17576	497A-M136-O21-1-hIgG1λ	HCDR3	PRT	SEQ ID NO:296
TPP-17576	497A-M136-O21-1-hIgG1λ	VL	PRT	SEQ ID NO:297
TPP-17576	497A-M136-O21-1-hIgG1λ	LCDR1	PRT	SEQ ID NO:298
TPP-17576	497A-M136-O21-1-hIgG1λ	LCDR2	PRT	SEQ ID NO:299
TPP-17576	497A-M136-O21-1-hIgG1λ	LCDR3	PRT	SEQ ID NO:300
TPP-17576	497A-M136-O21-1-hIgG1λ	VH	DNA	SEQ ID NO:301
TPP-17576	497A-M136-O21-1-hIgG1λ	HCDR1	DNA	SEQ ID NO:302
TPP-17576	497A-M136-O21-1-hIgG1λ	HCDR2	DNA	SEQ ID NO:303
TPP-17576	497A-M136-O21-1-hIgG1λ	HCDR3	DNA	SEQ ID NO:304
TPP-17576	497A-M136-O21-1-hIgG1λ	VL	DNA	SEQ ID NO:305
TPP-17576	497A-M136-O21-1-hIgG1λ	LCDR1	DNA	SEQ ID NO:306
TPP-17576	497A-M136-O21-1-hIgG1λ	LCDR2	DNA	SEQ ID NO:307
TPP-17576	497A-M136-O21-1-hIgG1λ	LCDR3	DNA	SEQ ID NO:308
TPP-17576	497A-M136-O21-1-hIgG1λ	HC	PRT	SEQ ID NO:309
TPP-17576	497A-M136-O21-1-hIgG1λ	LC	PRT	SEQ ID NO:310
TPP-17577	497A-M178-K09-1-hIgG1λ	VH	PRT	SEQ ID NO:311
TPP-17577	497A-M178-K09-1-hIgG1λ	HCDR1	PRT	SEQ ID NO:312
TPP-17577	497A-M178-K09-1-hIgG1λ	HCDR2	PRT	SEQ ID NO:313
TPP-17577	497A-M178-K09-1-hIgG1λ	HCDR3	PRT	SEQ ID NO:314
TPP-17577	497A-M178-K09-1-hIgG1λ	VL	PRT	SEQ ID NO:315
TPP-17577	497A-M178-K09-1-hIgG1λ	LCDR1	PRT	SEQ ID NO:316
TPP-17577	497A-M178-K09-1-hIgG1λ	LCDR2	PRT	SEQ ID NO:317
TPP-17577	497A-M178-K09-1-hIgG1λ	LCDR3	PRT	SEQ ID NO:318
TPP-17577	497A-M178-K09-1-hIgG1λ	VH	DNA	SEQ ID NO:319
TPP-17577	497A-M178-K09-1-hIgG1λ	HCDR1	DNA	SEQ ID NO:320
TPP-17577	497A-M178-K09-1-hIgG1λ	HCDR2	DNA	SEQ ID NO:321

TPP-17577	497A-M178-K09-1-hIgG1λ	HCDR3	DNA	SEQ ID NO:322
TPP-17577	497A-M178-K09-1-hIgG1λ	VL	DNA	SEQ ID NO:323
TPP-17577	497A-M178-K09-1-hIgG1λ	LCDR1	DNA	SEQ ID NO:324
TPP-17577	497A-M178-K09-1-hIgG1λ	LCDR2	DNA	SEQ ID NO:325
TPP-17577	497A-M178-K09-1-hIgG1λ	LCDR3	DNA	SEQ ID NO:326
TPP-17577	497A-M178-K09-1-hIgG1λ	HC	PRT	SEQ ID NO:327
TPP-17577	497A-M178-K09-1-hIgG1λ	LC	PRT	SEQ ID NO:328
TPP-17578	497A-M128-B10-1-hIgG1λ	VH	PRT	SEQ ID NO:329
TPP-17578	497A-M128-B10-1-hIgG1λ	HCDR1	PRT	SEQ ID NO:330
TPP-17578	497A-M128-B10-1-hIgG1λ	HCDR2	PRT	SEQ ID NO:331
TPP-17578	497A-M128-B10-1-hIgG1λ	HCDR3	PRT	SEQ ID NO:332
TPP-17578	497A-M128-B10-1-hIgG1λ	VL	PRT	SEQ ID NO:333
TPP-17578	497A-M128-B10-1-hIgG1λ	LCDR1	PRT	SEQ ID NO:334
TPP-17578	497A-M128-B10-1-hIgG1λ	LCDR2	PRT	SEQ ID NO:335
TPP-17578	497A-M128-B10-1-hIgG1λ	LCDR3	PRT	SEQ ID NO:336
TPP-17578	497A-M128-B10-1-hIgG1λ	VH	DNA	SEQ ID NO:337
TPP-17578	497A-M128-B10-1-hIgG1λ	HCDR1	DNA	SEQ ID NO:338
TPP-17578	497A-M128-B10-1-hIgG1λ	HCDR2	DNA	SEQ ID NO:339
TPP-17578	497A-M128-B10-1-hIgG1λ	HCDR3	DNA	SEQ ID NO:340
TPP-17578	497A-M128-B10-1-hIgG1λ	VL	DNA	SEQ ID NO:341
TPP-17578	497A-M128-B10-1-hIgG1λ	LCDR1	DNA	SEQ ID NO:342
TPP-17578	497A-M128-B10-1-hIgG1λ	LCDR2	DNA	SEQ ID NO:343
TPP-17578	497A-M128-B10-1-hIgG1λ	LCDR3	DNA	SEQ ID NO:344
TPP-17578	497A-M128-B10-1-hIgG1λ	HC	PRT	SEQ ID NO:345
TPP-17578	497A-M128-B10-1-hIgG1λ	LC	PRT	SEQ ID NO:346
TPP-17579	497A-M180-K04-1-hIgG1λ	VH	PRT	SEQ ID NO:347
TPP-17579	497A-M180-K04-1-hIgG1λ	HCDR1	PRT	SEQ ID NO:348
TPP-17579	497A-M180-K04-1-hIgG1λ	HCDR2	PRT	SEQ ID NO:349
TPP-17579	497A-M180-K04-1-hIgG1λ	HCDR3	PRT	SEQ ID NO:350
TPP-17579	497A-M180-K04-1-hIgG1λ	VL	PRT	SEQ ID NO:351
TPP-17579	497A-M180-K04-1-hIgG1λ	LCDR1	PRT	SEQ ID NO:352
TPP-17579	497A-M180-K04-1-hIgG1λ	LCDR2	PRT	SEQ ID NO:353
TPP-17579	497A-M180-K04-1-hIgG1λ	LCDR3	PRT	SEQ ID NO:354
TPP-17579	497A-M180-K04-1-hIgG1λ	VH	DNA	SEQ ID NO:355
TPP-17579	497A-M180-K04-1-hIgG1λ	HCDR1	DNA	SEQ ID NO:356
TPP-17579	497A-M180-K04-1-hIgG1λ	HCDR2	DNA	SEQ ID NO:357
TPP-17579	497A-M180-K04-1-hIgG1λ	HCDR3	DNA	SEQ ID NO:358
TPP-17579	497A-M180-K04-1-hIgG1λ	VL	DNA	SEQ ID NO:359
TPP-17579	497A-M180-K04-1-hIgG1λ	LCDR1	DNA	SEQ ID NO:360
TPP-17579	497A-M180-K04-1-hIgG1λ	LCDR2	DNA	SEQ ID NO:361
TPP-17579	497A-M180-K04-1-hIgG1λ	LCDR3	DNA	SEQ ID NO:362
TPP-17579	497A-M180-K04-1-hIgG1λ	HC	PRT	SEQ ID NO:363
TPP-17579	497A-M180-K04-1-hIgG1λ	LC	PRT	SEQ ID NO:364
TPP-17580	497A-M193-A08-1-hIgG1λ	VH	PRT	SEQ ID NO:365
TPP-17580	497A-M193-A08-1-hIgG1λ	HCDR1	PRT	SEQ ID NO:366
TPP-17580	497A-M193-A08-1-hIgG1λ	HCDR2	PRT	SEQ ID NO:367
TPP-17580	497A-M193-A08-1-hIgG1λ	HCDR3	PRT	SEQ ID NO:368
TPP-17580	497A-M193-A08-1-hIgG1λ	VL	PRT	SEQ ID NO:369
TPP-17580	497A-M193-A08-1-hIgG1λ	LCDR1	PRT	SEQ ID NO:370
TPP-17580	497A-M193-A08-1-hIgG1λ	LCDR2	PRT	SEQ ID NO:371
TPP-17580	497A-M193-A08-1-hIgG1λ	LCDR3	PRT	SEQ ID NO:372
TPP-17580	497A-M193-A08-1-hIgG1λ	VH	DNA	SEQ ID NO:373
TPP-17580	497A-M193-A08-1-hIgG1λ	HCDR1	DNA	SEQ ID NO:374
TPP-17580	497A-M193-A08-1-hIgG1λ	HCDR2	DNA	SEQ ID NO:375
TPP-17580	497A-M193-A08-1-hIgG1λ	HCDR3	DNA	SEQ ID NO:376
TPP-17580	497A-M193-A08-1-hIgG1λ	VL	DNA	SEQ ID NO:377
TPP-17580	497A-M193-A08-1-hIgG1λ	LCDR1	DNA	SEQ ID NO:378
TPP-17580	497A-M193-A08-1-hIgG1λ	LCDR2	DNA	SEQ ID NO:379
TPP-17580	497A-M193-A08-1-hIgG1λ	LCDR3	DNA	SEQ ID NO:380
TPP-17580	497A-M193-A08-1-hIgG1λ	HC	PRT	SEQ ID NO:381

TPP-17580	497A-M193-A08-1-hIgG1λ	LC	PRT	SEQ ID NO:382
TPP-17581	497A-M177-L03-1-hIgG1λ	VH	PRT	SEQ ID NO:383
TPP-17581	497A-M177-L03-1-hIgG1λ	HCDR1	PRT	SEQ ID NO:384
TPP-17581	497A-M177-L03-1-hIgG1λ	HCDR2	PRT	SEQ ID NO:385
TPP-17581	497A-M177-L03-1-hIgG1λ	HCDR3	PRT	SEQ ID NO:386
TPP-17581	497A-M177-L03-1-hIgG1λ	VL	PRT	SEQ ID NO:387
TPP-17581	497A-M177-L03-1-hIgG1λ	LCDR1	PRT	SEQ ID NO:388
TPP-17581	497A-M177-L03-1-hIgG1λ	LCDR2	PRT	SEQ ID NO:389
TPP-17581	497A-M177-L03-1-hIgG1λ	LCDR3	PRT	SEQ ID NO:390
TPP-17581	497A-M177-L03-1-hIgG1λ	VH	DNA	SEQ ID NO:391
TPP-17581	497A-M177-L03-1-hIgG1λ	HCDR1	DNA	SEQ ID NO:392
TPP-17581	497A-M177-L03-1-hIgG1λ	HCDR2	DNA	SEQ ID NO:393
TPP-17581	497A-M177-L03-1-hIgG1λ	HCDR3	DNA	SEQ ID NO:394
TPP-17581	497A-M177-L03-1-hIgG1λ	VL	DNA	SEQ ID NO:395
TPP-17581	497A-M177-L03-1-hIgG1λ	LCDR1	DNA	SEQ ID NO:396
TPP-17581	497A-M177-L03-1-hIgG1λ	LCDR2	DNA	SEQ ID NO:397
TPP-17581	497A-M177-L03-1-hIgG1λ	LCDR3	DNA	SEQ ID NO:398
TPP-17581	497A-M177-L03-1-hIgG1λ	HC	PRT	SEQ ID NO:399
TPP-17581	497A-M177-L03-1-hIgG1λ	LC	PRT	SEQ ID NO:400
TPP-18205	004-F10_497A-M296-L12+497A-M326-O09-hIgG1λ	VH	PRT	SEQ ID NO:401
TPP-18205	004-F10_497A-M296-L12+497A-M326-O09-hIgG1λ	HCDR1	PRT	SEQ ID NO:402
TPP-18205	004-F10_497A-M296-L12+497A-M326-O09-hIgG1λ	HCDR2	PRT	SEQ ID NO:403
TPP-18205	004-F10_497A-M296-L12+497A-M326-O09-hIgG1λ	HCDR3	PRT	SEQ ID NO:404
TPP-18205	004-F10_497A-M296-L12+497A-M326-O09-hIgG1λ	VL	PRT	SEQ ID NO:405
TPP-18205	004-F10_497A-M296-L12+497A-M326-O09-hIgG1λ	LCDR1	PRT	SEQ ID NO:406
TPP-18205	004-F10_497A-M296-L12+497A-M326-O09-hIgG1λ	LCDR2	PRT	SEQ ID NO:407
TPP-18205	004-F10_497A-M296-L12+497A-M326-O09-hIgG1λ	LCDR3	PRT	SEQ ID NO:408
TPP-18205	004-F10_497A-M296-L12+497A-M326-O09-hIgG1λ	VH	DNA	SEQ ID NO:409
TPP-18205	004-F10_497A-M296-L12+497A-M326-O09-hIgG1λ	HCDR1	DNA	SEQ ID NO:410
TPP-18205	004-F10_497A-M296-L12+497A-M326-O09-hIgG1λ	HCDR2	DNA	SEQ ID NO:411
TPP-18205	004-F10_497A-M296-L12+497A-M326-O09-hIgG1λ	HCDR3	DNA	SEQ ID NO:412
TPP-18205	004-F10_497A-M296-L12+497A-M326-O09-hIgG1λ	VL	DNA	SEQ ID NO:413
TPP-18205	004-F10_497A-M296-L12+497A-M326-O09-hIgG1λ	LCDR1	DNA	SEQ ID NO:414
TPP-18205	004-F10_497A-M296-L12+497A-M326-O09-hIgG1λ	LCDR2	DNA	SEQ ID NO:415
TPP-18205	004-F10_497A-M296-L12+497A-M326-O09-hIgG1λ	LCDR3	DNA	SEQ ID NO:416
TPP-18205	004-F10_497A-M296-L12+497A-M326-O09-hIgG1λ	HC	PRT	SEQ ID NO:417
TPP-18205	004-F10_497A-M296-L12+497A-M326-O09-hIgG1λ	LC	PRT	SEQ ID NO:418
TPP-18206	002-F01_497A-M281-P02+497A-M317-O07-hIgG1λ	VH	PRT	SEQ ID NO:419
TPP-18206	002-F01_497A-M281-P02+497A-M317-O07-hIgG1λ	HCDR1	PRT	SEQ ID NO:420
TPP-18206	002-F01_497A-M281-P02+497A-M317-O07-hIgG1λ	HCDR2	PRT	SEQ ID NO:421

TPP-18206	002-F01_497A-M281-P02+497A-M317-O07-hIgG1λ	HCDR3	PRT	SEQ ID NO:422
TPP-18206	002-F01_497A-M281-P02+497A-M317-O07-hIgG1λ	VL	PRT	SEQ ID NO:423
TPP-18206	002-F01_497A-M281-P02+497A-M317-O07-hIgG1λ	LCDR1	PRT	SEQ ID NO:424
TPP-18206	002-F01_497A-M281-P02+497A-M317-O07-hIgG1λ	LCDR2	PRT	SEQ ID NO:425
TPP-18206	002-F01_497A-M281-P02+497A-M317-O07-hIgG1λ	LCDR3	PRT	SEQ ID NO:426
TPP-18206	002-F01_497A-M281-P02+497A-M317-O07-hIgG1λ	VH	DNA	SEQ ID NO:427
TPP-18206	002-F01_497A-M281-P02+497A-M317-O07-hIgG1λ	HCDR1	DNA	SEQ ID NO:428
TPP-18206	002-F01_497A-M281-P02+497A-M317-O07-hIgG1λ	HCDR2	DNA	SEQ ID NO:429
TPP-18206	002-F01_497A-M281-P02+497A-M317-O07-hIgG1λ	HCDR3	DNA	SEQ ID NO:430
TPP-18206	002-F01_497A-M281-P02+497A-M317-O07-hIgG1λ	VL	DNA	SEQ ID NO:431
TPP-18206	002-F01_497A-M281-P02+497A-M317-O07-hIgG1λ	LCDR1	DNA	SEQ ID NO:432
TPP-18206	002-F01_497A-M281-P02+497A-M317-O07-hIgG1λ	LCDR2	DNA	SEQ ID NO:433
TPP-18206	002-F01_497A-M281-P02+497A-M317-O07-hIgG1λ	LCDR3	DNA	SEQ ID NO:434
TPP-18206	002-F01_497A-M281-P02+497A-M317-O07-hIgG1λ	HC	PRT	SEQ ID NO:435
TPP-18206	002-F01_497A-M281-P02+497A-M317-O07-hIgG1λ	LC	PRT	SEQ ID NO:436
TPP-18207	001-B08_497A-M301-B18+497A-M316-D16-hIgG1λ	VH	PRT	SEQ ID NO:437
TPP-18207	001-B08_497A-M301-B18+497A-M316-D16-hIgG1λ	HCDR1	PRT	SEQ ID NO:438
TPP-18207	001-B08_497A-M301-B18+497A-M316-D16-hIgG1λ	HCDR2	PRT	SEQ ID NO:439
TPP-18207	001-B08_497A-M301-B18+497A-M316-D16-hIgG1λ	HCDR3	PRT	SEQ ID NO:440
TPP-18207	001-B08_497A-M301-B18+497A-M316-D16-hIgG1λ	VL	PRT	SEQ ID NO:441
TPP-18207	001-B08_497A-M301-B18+497A-M316-D16-hIgG1λ	LCDR1	PRT	SEQ ID NO:442
TPP-18207	001-B08_497A-M301-B18+497A-M316-D16-hIgG1λ	LCDR2	PRT	SEQ ID NO:443
TPP-18207	001-B08_497A-M301-B18+497A-M316-D16-hIgG1λ	LCDR3	PRT	SEQ ID NO:444
TPP-18207	001-B08_497A-M301-B18+497A-M316-D16-hIgG1λ	VH	DNA	SEQ ID NO:445
TPP-18207	001-B08_497A-M301-B18+497A-M316-D16-hIgG1λ	HCDR1	DNA	SEQ ID NO:446
TPP-18207	001-B08_497A-M301-B18+497A-M316-D16-hIgG1λ	HCDR2	DNA	SEQ ID NO:447
TPP-18207	001-B08_497A-M301-B18+497A-M316-D16-hIgG1λ	HCDR3	DNA	SEQ ID NO:448
TPP-18207	001-B08_497A-M301-B18+497A-M316-D16-hIgG1λ	VL	DNA	SEQ ID NO:449
TPP-18207	001-B08_497A-M301-B18+497A-M316-D16-hIgG1λ	LCDR1	DNA	SEQ ID NO:450
TPP-18207	001-B08_497A-M301-B18+497A-M316-D16-hIgG1λ	LCDR2	DNA	SEQ ID NO:451
TPP-18207	001-B08_497A-M301-B18+497A-M316-D16-hI	LCDR3	DNA	SEQ ID NO:452

	gG1λ			
TPP-18207	001-B08_497A-M301-B18+497A-M316-D16-hIgG1λ	HC	PRT	SEQ ID NO:453
TPP-18207	001-B08_497A-M301-B18+497A-M316-D16-hIgG1λ	LC	PRT	SEQ ID NO:454
TPP-19546	17578-gl33-hIgG1λ	VH	PRT	SEQ ID NO:455
TPP-19546	17578-gl33-hIgG1λ	HCDR1	PRT	SEQ ID NO:456
TPP-19546	17578-gl33-hIgG1λ	HCDR2	PRT	SEQ ID NO:457
TPP-19546	17578-gl33-hIgG1λ	HCDR3	PRT	SEQ ID NO:458
TPP-19546	17578-gl33-hIgG1λ	VL	PRT	SEQ ID NO:459
TPP-19546	17578-gl33-hIgG1λ	LCDR1	PRT	SEQ ID NO:460
TPP-19546	17578-gl33-hIgG1λ	LCDR2	PRT	SEQ ID NO:461
TPP-19546	17578-gl33-hIgG1λ	LCDR3	PRT	SEQ ID NO:462
TPP-19546	17578-gl33-hIgG1λ	VH	DNA	SEQ ID NO:463
TPP-19546	17578-gl33-hIgG1λ	HCDR1	DNA	SEQ ID NO:464
TPP-19546	17578-gl33-hIgG1λ	HCDR2	DNA	SEQ ID NO:465
TPP-19546	17578-gl33-hIgG1λ	HCDR3	DNA	SEQ ID NO:466
TPP-19546	17578-gl33-hIgG1λ	VL	DNA	SEQ ID NO:467
TPP-19546	17578-gl33-hIgG1λ	LCDR1	DNA	SEQ ID NO:468
TPP-19546	17578-gl33-hIgG1λ	LCDR2	DNA	SEQ ID NO:469
TPP-19546	17578-gl33-hIgG1λ	LCDR3	DNA	SEQ ID NO:470
TPP-19546	17578-gl33-hIgG1λ	HC	PRT	SEQ ID NO:471
TPP-19546	17578-gl33-hIgG1λ	LC	PRT	SEQ ID NO:472
TPP-20950	18206-gl-42-hIgG1wt-λ	VH	PRT	SEQ ID NO:473
TPP-20950	18206-gl-42-hIgG1wt-λ	HCDR1	PRT	SEQ ID NO:474
TPP-20950	18206-gl-42-hIgG1wt-λ	HCDR2	PRT	SEQ ID NO:475
TPP-20950	18206-gl-42-hIgG1wt-λ	HCDR3	PRT	SEQ ID NO:476
TPP-20950	18206-gl-42-hIgG1wt-λ	VL	PRT	SEQ ID NO:477
TPP-20950	18206-gl-42-hIgG1wt-λ	LCDR1	PRT	SEQ ID NO:478
TPP-20950	18206-gl-42-hIgG1wt-λ	LCDR2	PRT	SEQ ID NO:479
TPP-20950	18206-gl-42-hIgG1wt-λ	LCDR3	PRT	SEQ ID NO:480
TPP-20950	18206-gl-42-hIgG1wt-λ	VH	DNA	SEQ ID NO:481
TPP-20950	18206-gl-42-hIgG1wt-λ	HCDR1	DNA	SEQ ID NO:482
TPP-20950	18206-gl-42-hIgG1wt-λ	HCDR2	DNA	SEQ ID NO:483
TPP-20950	18206-gl-42-hIgG1wt-λ	HCDR3	DNA	SEQ ID NO:484
TPP-20950	18206-gl-42-hIgG1wt-λ	VL	DNA	SEQ ID NO:485
TPP-20950	18206-gl-42-hIgG1wt-λ	LCDR1	DNA	SEQ ID NO:486
TPP-20950	18206-gl-42-hIgG1wt-λ	LCDR2	DNA	SEQ ID NO:487
TPP-20950	18206-gl-42-hIgG1wt-λ	LCDR3	DNA	SEQ ID NO:488
TPP-20950	18206-gl-42-hIgG1wt-λ	HC	PRT	SEQ ID NO:489
TPP-20950	18206-gl-42-hIgG1wt-λ	LC	PRT	SEQ ID NO:490
TPP-20955	18206-gl-47-hIgG1wt-λ	VH	PRT	SEQ ID NO:491
TPP-20955	18206-gl-47-hIgG1wt-λ	HCDR1	PRT	SEQ ID NO:492
TPP-20955	18206-gl-47-hIgG1wt-λ	HCDR2	PRT	SEQ ID NO:493
TPP-20955	18206-gl-47-hIgG1wt-λ	HCDR3	PRT	SEQ ID NO:494
TPP-20955	18206-gl-47-hIgG1wt-λ	VL	PRT	SEQ ID NO:495
TPP-20955	18206-gl-47-hIgG1wt-λ	LCDR1	PRT	SEQ ID NO:496
TPP-20955	18206-gl-47-hIgG1wt-λ	LCDR2	PRT	SEQ ID NO:497
TPP-20955	18206-gl-47-hIgG1wt-λ	LCDR3	PRT	SEQ ID NO:498
TPP-20955	18206-gl-47-hIgG1wt-λ	VH	DNA	SEQ ID NO:499
TPP-20955	18206-gl-47-hIgG1wt-λ	HCDR1	DNA	SEQ ID NO:500
TPP-20955	18206-gl-47-hIgG1wt-λ	HCDR2	DNA	SEQ ID NO:501
TPP-20955	18206-gl-47-hIgG1wt-λ	HCDR3	DNA	SEQ ID NO:502
TPP-20955	18206-gl-47-hIgG1wt-λ	VL	DNA	SEQ ID NO:503
TPP-20955	18206-gl-47-hIgG1wt-λ	LCDR1	DNA	SEQ ID NO:504
TPP-20955	18206-gl-47-hIgG1wt-λ	LCDR2	DNA	SEQ ID NO:505
TPP-20955	18206-gl-47-hIgG1wt-λ	LCDR3	DNA	SEQ ID NO:506
TPP-20955	18206-gl-47-hIgG1wt-λ	HC	PRT	SEQ ID NO:507
TPP-20955	18206-gl-47-hIgG1wt-λ	LC	PRT	SEQ ID NO:508
TPP-20965	18206-gl-58-hIgG1wt-λ	VH	PRT	SEQ ID NO:509

TPP-20965	18206-gl-58-hIgG1wt-λ	HCDR1	PRT	SEQ ID NO:510
TPP-20965	18206-gl-58-hIgG1wt-λ	HCDR2	PRT	SEQ ID NO:511
TPP-20965	18206-gl-58-hIgG1wt-λ	HCDR3	PRT	SEQ ID NO:512
TPP-20965	18206-gl-58-hIgG1wt-λ	VL	PRT	SEQ ID NO:513
TPP-20965	18206-gl-58-hIgG1wt-λ	LCDR1	PRT	SEQ ID NO:514
TPP-20965	18206-gl-58-hIgG1wt-λ	LCDR2	PRT	SEQ ID NO:515
TPP-20965	18206-gl-58-hIgG1wt-λ	LCDR3	PRT	SEQ ID NO:516
TPP-20965	18206-gl-58-hIgG1wt-λ	VH	DNA	SEQ ID NO:517
TPP-20965	18206-gl-58-hIgG1wt-λ	HCDR1	DNA	SEQ ID NO:518
TPP-20965	18206-gl-58-hIgG1wt-λ	HCDR2	DNA	SEQ ID NO:519
TPP-20965	18206-gl-58-hIgG1wt-λ	HCDR3	DNA	SEQ ID NO:520
TPP-20965	18206-gl-58-hIgG1wt-λ	VL	DNA	SEQ ID NO:521
TPP-20965	18206-gl-58-hIgG1wt-λ	LCDR1	DNA	SEQ ID NO:522
TPP-20965	18206-gl-58-hIgG1wt-λ	LCDR2	DNA	SEQ ID NO:523
TPP-20965	18206-gl-58-hIgG1wt-λ	LCDR3	DNA	SEQ ID NO:524
TPP-20965	18206-gl-58-hIgG1wt-λ	HC	PRT	SEQ ID NO:525
TPP-20965	18206-gl-58-hIgG1wt-λ	LC	PRT	SEQ ID NO:526
TPP-21045	17578-gl79-hIgG1-wt-λ	VH	PRT	SEQ ID NO:527
TPP-21045	17578-gl79-hIgG1-wt-λ	HCDR1	PRT	SEQ ID NO:528
TPP-21045	17578-gl79-hIgG1-wt-λ	HCDR2	PRT	SEQ ID NO:529
TPP-21045	17578-gl79-hIgG1-wt-λ	HCDR3	PRT	SEQ ID NO:530
TPP-21045	17578-gl79-hIgG1-wt-λ	VL	PRT	SEQ ID NO:531
TPP-21045	17578-gl79-hIgG1-wt-λ	LCDR1	PRT	SEQ ID NO:532
TPP-21045	17578-gl79-hIgG1-wt-λ	LCDR2	PRT	SEQ ID NO:533
TPP-21045	17578-gl79-hIgG1-wt-λ	LCDR3	PRT	SEQ ID NO:534
TPP-21045	17578-gl79-hIgG1-wt-λ	VH	DNA	SEQ ID NO:535
TPP-21045	17578-gl79-hIgG1-wt-λ	HCDR1	DNA	SEQ ID NO:536
TPP-21045	17578-gl79-hIgG1-wt-λ	HCDR2	DNA	SEQ ID NO:537
TPP-21045	17578-gl79-hIgG1-wt-λ	HCDR3	DNA	SEQ ID NO:538
TPP-21045	17578-gl79-hIgG1-wt-λ	VL	DNA	SEQ ID NO:539
TPP-21045	17578-gl79-hIgG1-wt-λ	LCDR1	DNA	SEQ ID NO:540
TPP-21045	17578-gl79-hIgG1-wt-λ	LCDR2	DNA	SEQ ID NO:541
TPP-21045	17578-gl79-hIgG1-wt-λ	LCDR3	DNA	SEQ ID NO:542
TPP-21045	17578-gl79-hIgG1-wt-λ	HC	PRT	SEQ ID NO:543
TPP-21045	17578-gl79-hIgG1-wt-λ	LC	PRT	SEQ ID NO:544
TPP-21047	17578-gl81-hIgG1-wt-λ	VH	PRT	SEQ ID NO:545
TPP-21047	17578-gl81-hIgG1-wt-λ	HCDR1	PRT	SEQ ID NO:546
TPP-21047	17578-gl81-hIgG1-wt-λ	HCDR2	PRT	SEQ ID NO:547
TPP-21047	17578-gl81-hIgG1-wt-λ	HCDR3	PRT	SEQ ID NO:548
TPP-21047	17578-gl81-hIgG1-wt-λ	VL	PRT	SEQ ID NO:549
TPP-21047	17578-gl81-hIgG1-wt-λ	LCDR1	PRT	SEQ ID NO:550
TPP-21047	17578-gl81-hIgG1-wt-λ	LCDR2	PRT	SEQ ID NO:551
TPP-21047	17578-gl81-hIgG1-wt-λ	LCDR3	PRT	SEQ ID NO:552
TPP-21047	17578-gl81-hIgG1-wt-λ	VH	DNA	SEQ ID NO:553
TPP-21047	17578-gl81-hIgG1-wt-λ	HCDR1	DNA	SEQ ID NO:554
TPP-21047	17578-gl81-hIgG1-wt-λ	HCDR2	DNA	SEQ ID NO:555
TPP-21047	17578-gl81-hIgG1-wt-λ	HCDR3	DNA	SEQ ID NO:556
TPP-21047	17578-gl81-hIgG1-wt-λ	VL	DNA	SEQ ID NO:557
TPP-21047	17578-gl81-hIgG1-wt-λ	LCDR1	DNA	SEQ ID NO:558
TPP-21047	17578-gl81-hIgG1-wt-λ	LCDR2	DNA	SEQ ID NO:559
TPP-21047	17578-gl81-hIgG1-wt-λ	LCDR3	DNA	SEQ ID NO:560
TPP-21047	17578-gl81-hIgG1-wt-λ	HC	PRT	SEQ ID NO:561
TPP-21047	17578-gl81-hIgG1-wt-λ	LC	PRT	SEQ ID NO:562
TPP-21181	18205-gl46 -hIgG1-wt-λ	VH	PRT	SEQ ID NO:563
TPP-21181	18205-gl46 -hIgG1-wt-λ	HCDR1	PRT	SEQ ID NO:564
TPP-21181	18205-gl46 -hIgG1-wt-λ	HCDR2	PRT	SEQ ID NO:565
TPP-21181	18205-gl46 -hIgG1-wt-λ	HCDR3	PRT	SEQ ID NO:566
TPP-21181	18205-gl46 -hIgG1-wt-λ	VL	PRT	SEQ ID NO:567
TPP-21181	18205-gl46 -hIgG1-wt-λ	LCDR1	PRT	SEQ ID NO:568
TPP-21181	18205-gl46 -hIgG1-wt-λ	LCDR2	PRT	SEQ ID NO:569

TPP-21181	18205-gl46 -hIgG1-wt-λ	LCDR3	PRT	SEQ ID NO:570
TPP-21181	18205-gl46 -hIgG1-wt-λ	VH	DNA	SEQ ID NO:571
TPP-21181	18205-gl46 -hIgG1-wt-λ	HCDR1	DNA	SEQ ID NO:572
TPP-21181	18205-gl46 -hIgG1-wt-λ	HCDR2	DNA	SEQ ID NO:573
TPP-21181	18205-gl46 -hIgG1-wt-λ	HCDR3	DNA	SEQ ID NO:574
TPP-21181	18205-gl46 -hIgG1-wt-λ	VL	DNA	SEQ ID NO:575
TPP-21181	18205-gl46 -hIgG1-wt-λ	LCDR1	DNA	SEQ ID NO:576
TPP-21181	18205-gl46 -hIgG1-wt-λ	LCDR2	DNA	SEQ ID NO:577
TPP-21181	18205-gl46 -hIgG1-wt-λ	LCDR3	DNA	SEQ ID NO:578
TPP-21181	18205-gl46 -hIgG1-wt-λ	HC	PRT	SEQ ID NO:579
TPP-21181	18205-gl46 -hIgG1-wt-λ	LC	PRT	SEQ ID NO:580
TPP-21183	18205-gl48 -hIgG1-wt-λ	VH	PRT	SEQ ID NO:581
TPP-21183	18205-gl48 -hIgG1-wt-λ	HCDR1	PRT	SEQ ID NO:582
TPP-21183	18205-gl48 -hIgG1-wt-λ	HCDR2	PRT	SEQ ID NO:583
TPP-21183	18205-gl48 -hIgG1-wt-λ	HCDR3	PRT	SEQ ID NO:584
TPP-21183	18205-gl48 -hIgG1-wt-λ	VL	PRT	SEQ ID NO:585
TPP-21183	18205-gl48 -hIgG1-wt-λ	LCDR1	PRT	SEQ ID NO:586
TPP-21183	18205-gl48 -hIgG1-wt-λ	LCDR2	PRT	SEQ ID NO:587
TPP-21183	18205-gl48 -hIgG1-wt-λ	LCDR3	PRT	SEQ ID NO:588
TPP-21183	18205-gl48 -hIgG1-wt-λ	VH	DNA	SEQ ID NO:589
TPP-21183	18205-gl48 -hIgG1-wt-λ	HCDR1	DNA	SEQ ID NO:590
TPP-21183	18205-gl48 -hIgG1-wt-λ	HCDR2	DNA	SEQ ID NO:591
TPP-21183	18205-gl48 -hIgG1-wt-λ	HCDR3	DNA	SEQ ID NO:592
TPP-21183	18205-gl48 -hIgG1-wt-λ	VL	DNA	SEQ ID NO:593
TPP-21183	18205-gl48 -hIgG1-wt-λ	LCDR1	DNA	SEQ ID NO:594
TPP-21183	18205-gl48 -hIgG1-wt-λ	LCDR2	DNA	SEQ ID NO:595
TPP-21183	18205-gl48 -hIgG1-wt-λ	LCDR3	DNA	SEQ ID NO:596
TPP-21183	18205-gl48 -hIgG1-wt-λ	HC	PRT	SEQ ID NO:597
TPP-21183	18205-gl48 -hIgG1-wt-λ	LC	PRT	SEQ ID NO:598
TPP-21360	18206-gl25-gl13-hIgG1λ	VH	PRT	SEQ ID NO:599
TPP-21360	18206-gl25-gl13-hIgG1λ	HCDR1	PRT	SEQ ID NO:600
TPP-21360	18206-gl25-gl13-hIgG1λ	HCDR2	PRT	SEQ ID NO:601
TPP-21360	18206-gl25-gl13-hIgG1λ	HCDR3	PRT	SEQ ID NO:602
TPP-21360	18206-gl25-gl13-hIgG1λ	VL	PRT	SEQ ID NO:603
TPP-21360	18206-gl25-gl13-hIgG1λ	LCDR1	PRT	SEQ ID NO:604
TPP-21360	18206-gl25-gl13-hIgG1λ	LCDR2	PRT	SEQ ID NO:605
TPP-21360	18206-gl25-gl13-hIgG1λ	LCDR3	PRT	SEQ ID NO:606
TPP-21360	18206-gl25-gl13-hIgG1λ	VH	DNA	SEQ ID NO:607
TPP-21360	18206-gl25-gl13-hIgG1λ	HCDR1	DNA	SEQ ID NO:608
TPP-21360	18206-gl25-gl13-hIgG1λ	HCDR2	DNA	SEQ ID NO:609
TPP-21360	18206-gl25-gl13-hIgG1λ	HCDR3	DNA	SEQ ID NO:610
TPP-21360	18206-gl25-gl13-hIgG1λ	VL	DNA	SEQ ID NO:611
TPP-21360	18206-gl25-gl13-hIgG1λ	LCDR1	DNA	SEQ ID NO:612
TPP-21360	18206-gl25-gl13-hIgG1λ	LCDR2	DNA	SEQ ID NO:613
TPP-21360	18206-gl25-gl13-hIgG1λ	LCDR3	DNA	SEQ ID NO:614
TPP-21360	18206-gl25-gl13-hIgG1λ	HC	PRT	SEQ ID NO:615
TPP-21360	18206-gl25-gl13-hIgG1λ	LC	PRT	SEQ ID NO:616
TPP-23411	21360-hIgG1wtλ	VH	PRT	SEQ ID NO:617
TPP-23411	21360-hIgG1wtλ	HCDR1	PRT	SEQ ID NO:618
TPP-23411	21360-hIgG1wtλ	HCDR2	PRT	SEQ ID NO:619
TPP-23411	21360-hIgG1wtλ	HCDR3	PRT	SEQ ID NO:620
TPP-23411	21360-hIgG1wtλ	VL	PRT	SEQ ID NO:621
TPP-23411	21360-hIgG1wtλ	LCDR1	PRT	SEQ ID NO:622
TPP-23411	21360-hIgG1wtλ	LCDR2	PRT	SEQ ID NO:623
TPP-23411	21360-hIgG1wtλ	LCDR3	PRT	SEQ ID NO:624
TPP-23411	21360-hIgG1wtλ	VH	DNA	SEQ ID NO:625
TPP-23411	21360-hIgG1wtλ	HCDR1	DNA	SEQ ID NO:626
TPP-23411	21360-hIgG1wtλ	HCDR2	DNA	SEQ ID NO:627
TPP-23411	21360-hIgG1wtλ	HCDR3	DNA	SEQ ID NO:628
TPP-23411	21360-hIgG1wtλ	VL	DNA	SEQ ID NO:629

TPP-23411	21360-hIgG1wtλ	LCDR1	DNA	SEQ ID NO:630
TPP-23411	21360-hIgG1wtλ	LCDR2	DNA	SEQ ID NO:631
TPP-23411	21360-hIgG1wtλ	LCDR3	DNA	SEQ ID NO:632
TPP-23411	21360-hIgG1wtλ	HC	PRT	SEQ ID NO:633
TPP-23411	21360-hIgG1wtλ	LC	PRT	SEQ ID NO:634
TPP-29596	18206-gl13-gl14-hIgG1wtλ	VH	PRT	SEQ ID NO:660
TPP-29596	18206-gl13-gl14-hIgG1wtλ	HCDR1	PRT	SEQ ID NO:661
TPP-29596	18206-gl13-gl14-hIgG1wtλ	HCDR2	PRT	SEQ ID NO:662
TPP-29596	18206-gl13-gl14-hIgG1wtλ	HCDR3	PRT	SEQ ID NO:663
TPP-29596	18206-gl13-gl14-hIgG1wtλ	VL	PRT	SEQ ID NO:664
TPP-29596	18206-gl13-gl14-hIgG1wtλ	LCDR1	PRT	SEQ ID NO:665
TPP-29596	18206-gl13-gl14-hIgG1wtλ	LCDR2	PRT	SEQ ID NO:666
TPP-29596	18206-gl13-gl14-hIgG1wtλ	LCDR3	PRT	SEQ ID NO:667
TPP-29596	18206-gl13-gl14-hIgG1wtλ	VH	DNA	SEQ ID NO:668
TPP-29596	18206-gl13-gl14-hIgG1wtλ	HCDR1	DNA	SEQ ID NO:669
TPP-29596	18206-gl13-gl14-hIgG1wtλ	HCDR2	DNA	SEQ ID NO:670
TPP-29596	18206-gl13-gl14-hIgG1wtλ	HCDR3	DNA	SEQ ID NO:671
TPP-29596	18206-gl13-gl14-hIgG1wtλ	VL	DNA	SEQ ID NO:672
TPP-29596	18206-gl13-gl14-hIgG1wtλ	LCDR1	DNA	SEQ ID NO:673
TPP-29596	18206-gl13-gl14-hIgG1wtλ	LCDR2	DNA	SEQ ID NO:674
TPP-29596	18206-gl13-gl14-hIgG1wtλ	LCDR3	DNA	SEQ ID NO:675
TPP-29596	18206-gl13-gl14-hIgG1wtλ	HC	PRT	SEQ ID NO:676
TPP-29596	18206-gl13-gl14-hIgG1wtλ	LC	PRT	SEQ ID NO:677
TPP-29596	18206-gl13-gl14-hIgG1wtλ	HC	DNA	SEQ ID NO:678
TPP-29596	18206-gl13-gl14-hIgG1wtλ	LC	DNA	SEQ ID NO:679
TPP-29597	18206-gl11-gl25-hIgG1wtλ	VH	PRT	SEQ ID NO:680
TPP-29597	18206-gl11-gl25-hIgG1wtλ	HCDR1	PRT	SEQ ID NO:681
TPP-29597	18206-gl11-gl25-hIgG1wtλ	HCDR2	PRT	SEQ ID NO:682
TPP-29597	18206-gl11-gl25-hIgG1wtλ	HCDR3	PRT	SEQ ID NO:683
TPP-29597	18206-gl11-gl25-hIgG1wtλ	VL	PRT	SEQ ID NO:684
TPP-29597	18206-gl11-gl25-hIgG1wtλ	LCDR1	PRT	SEQ ID NO:685
TPP-29597	18206-gl11-gl25-hIgG1wtλ	LCDR2	PRT	SEQ ID NO:686
TPP-29597	18206-gl11-gl25-hIgG1wtλ	LCDR3	PRT	SEQ ID NO:687
TPP-29597	18206-gl11-gl25-hIgG1wtλ	VH	DNA	SEQ ID NO:688
TPP-29597	18206-gl11-gl25-hIgG1wtλ	HCDR1	DNA	SEQ ID NO:689
TPP-29597	18206-gl11-gl25-hIgG1wtλ	HCDR2	DNA	SEQ ID NO:690
TPP-29597	18206-gl11-gl25-hIgG1wtλ	HCDR3	DNA	SEQ ID NO:691
TPP-29597	18206-gl11-gl25-hIgG1wtλ	VL	DNA	SEQ ID NO:692
TPP-29597	18206-gl11-gl25-hIgG1wtλ	LCDR1	DNA	SEQ ID NO:693
TPP-29597	18206-gl11-gl25-hIgG1wtλ	LCDR2	DNA	SEQ ID NO:694
TPP-29597	18206-gl11-gl25-hIgG1wtλ	LCDR3	DNA	SEQ ID NO:695
TPP-29597	18206-gl11-gl25-hIgG1wtλ	HC	PRT	SEQ ID NO:696
TPP-29597	18206-gl11-gl25-hIgG1wtλ	LC	PRT	SEQ ID NO:697
TPP-29597	18206-gl11-gl25-hIgG1wtλ	HC	DNA	SEQ ID NO:698
TPP-29597	18206-gl11-gl25-hIgG1wtλ	LC	DNA	SEQ ID NO:699
TPP-18206	002-F01_497A-M281-P02+497A-M317-O07-hIgG1λ	HC	DNA	SEQ ID NO:700
TPP-18206	002-F01_497A-M281-P02+497A-M317-O07-hIgG1λ	LC	DNA	SEQ ID NO:701
TPP-18429	18206-gl10-hIgG1λ	VH	PRT	SEQ ID NO:702
TPP-18429	18206-gl10-hIgG1λ	HCDR1	PRT	SEQ ID NO:703
TPP-18429	18206-gl10-hIgG1λ	HCDR2	PRT	SEQ ID NO:704
TPP-18429	18206-gl10-hIgG1λ	HCDR3	PRT	SEQ ID NO:705
TPP-18429	18206-gl10-hIgG1λ	VL	PRT	SEQ ID NO:706
TPP-18429	18206-gl10-hIgG1λ	LCDR1	PRT	SEQ ID NO:707
TPP-18429	18206-gl10-hIgG1λ	LCDR2	PRT	SEQ ID NO:708
TPP-18429	18206-gl10-hIgG1λ	LCDR3	PRT	SEQ ID NO:709
TPP-18429	18206-gl10-hIgG1λ	VH	DNA	SEQ ID NO:710
TPP-18429	18206-gl10-hIgG1λ	HCDR1	DNA	SEQ ID NO:711
TPP-18429	18206-gl10-hIgG1λ	HCDR2	DNA	SEQ ID NO:712

TPP-18429	18206-gl10-hIgG1λ	HCDR3	DNA	SEQ ID NO:713
TPP-18429	18206-gl10-hIgG1λ	VL	DNA	SEQ ID NO:714
TPP-18429	18206-gl10-hIgG1λ	LCDR1	DNA	SEQ ID NO:715
TPP-18429	18206-gl10-hIgG1λ	LCDR2	DNA	SEQ ID NO:716
TPP-18429	18206-gl10-hIgG1λ	LCDR3	DNA	SEQ ID NO:717
TPP-18429	18206-gl10-hIgG1λ	HC	PRT	SEQ ID NO:718
TPP-18429	18206-gl10-hIgG1λ	LC	PRT	SEQ ID NO:719
TPP-18429	18206-gl10-hIgG1λ	HC	DNA	SEQ ID NO:720
TPP-18429	18206-gl10-hIgG1λ	LC	DNA	SEQ ID NO:721
TPP-18430	18206-gl11-hIgG1λ	VH	PRT	SEQ ID NO:722
TPP-18430	18206-gl11-hIgG1λ	HCDR1	PRT	SEQ ID NO:723
TPP-18430	18206-gl11-hIgG1λ	HCDR2	PRT	SEQ ID NO:724
TPP-18430	18206-gl11-hIgG1λ	HCDR3	PRT	SEQ ID NO:725
TPP-18430	18206-gl11-hIgG1λ	VL	PRT	SEQ ID NO:726
TPP-18430	18206-gl11-hIgG1λ	LCDR1	PRT	SEQ ID NO:727
TPP-18430	18206-gl11-hIgG1λ	LCDR2	PRT	SEQ ID NO:728
TPP-18430	18206-gl11-hIgG1λ	LCDR3	PRT	SEQ ID NO:729
TPP-18430	18206-gl11-hIgG1λ	VH	DNA	SEQ ID NO:730
TPP-18430	18206-gl11-hIgG1λ	HCDR1	DNA	SEQ ID NO:731
TPP-18430	18206-gl11-hIgG1λ	HCDR2	DNA	SEQ ID NO:732
TPP-18430	18206-gl11-hIgG1λ	HCDR3	DNA	SEQ ID NO:733
TPP-18430	18206-gl11-hIgG1λ	VL	DNA	SEQ ID NO:734
TPP-18430	18206-gl11-hIgG1λ	LCDR1	DNA	SEQ ID NO:735
TPP-18430	18206-gl11-hIgG1λ	LCDR2	DNA	SEQ ID NO:736
TPP-18430	18206-gl11-hIgG1λ	LCDR3	DNA	SEQ ID NO:737
TPP-18430	18206-gl11-hIgG1λ	HC	PRT	SEQ ID NO:738
TPP-18430	18206-gl11-hIgG1λ	LC	PRT	SEQ ID NO:739
TPP-18430	18206-gl11-hIgG1λ	HC	DNA	SEQ ID NO:740
TPP-18430	18206-gl11-hIgG1λ	LC	DNA	SEQ ID NO:741
TPP-18432	18206-gl13-hIgG1λ	VH	PRT	SEQ ID NO:742
TPP-18432	18206-gl13-hIgG1λ	HCDR1	PRT	SEQ ID NO:743
TPP-18432	18206-gl13-hIgG1λ	HCDR2	PRT	SEQ ID NO:744
TPP-18432	18206-gl13-hIgG1λ	HCDR3	PRT	SEQ ID NO:745
TPP-18432	18206-gl13-hIgG1λ	VL	PRT	SEQ ID NO:746
TPP-18432	18206-gl13-hIgG1λ	LCDR1	PRT	SEQ ID NO:747
TPP-18432	18206-gl13-hIgG1λ	LCDR2	PRT	SEQ ID NO:748
TPP-18432	18206-gl13-hIgG1λ	LCDR3	PRT	SEQ ID NO:749
TPP-18432	18206-gl13-hIgG1λ	VH	DNA	SEQ ID NO:750
TPP-18432	18206-gl13-hIgG1λ	HCDR1	DNA	SEQ ID NO:751
TPP-18432	18206-gl13-hIgG1λ	HCDR2	DNA	SEQ ID NO:752
TPP-18432	18206-gl13-hIgG1λ	HCDR3	DNA	SEQ ID NO:753
TPP-18432	18206-gl13-hIgG1λ	VL	DNA	SEQ ID NO:754
TPP-18432	18206-gl13-hIgG1λ	LCDR1	DNA	SEQ ID NO:755
TPP-18432	18206-gl13-hIgG1λ	LCDR2	DNA	SEQ ID NO:756
TPP-18432	18206-gl13-hIgG1λ	LCDR3	DNA	SEQ ID NO:757
TPP-18432	18206-gl13-hIgG1λ	HC	PRT	SEQ ID NO:758
TPP-18432	18206-gl13-hIgG1λ	LC	PRT	SEQ ID NO:759
TPP-18432	18206-gl13-hIgG1λ	HC	DNA	SEQ ID NO:760
TPP-18432	18206-gl13-hIgG1λ	LC	DNA	SEQ ID NO:761
TPP-18433	18206-gl14-hIgG1λ	VH	PRT	SEQ ID NO:762
TPP-18433	18206-gl14-hIgG1λ	HCDR1	PRT	SEQ ID NO:763
TPP-18433	18206-gl14-hIgG1λ	HCDR2	PRT	SEQ ID NO:764
TPP-18433	18206-gl14-hIgG1λ	HCDR3	PRT	SEQ ID NO:765
TPP-18433	18206-gl14-hIgG1λ	VL	PRT	SEQ ID NO:766
TPP-18433	18206-gl14-hIgG1λ	LCDR1	PRT	SEQ ID NO:767
TPP-18433	18206-gl14-hIgG1λ	LCDR2	PRT	SEQ ID NO:768
TPP-18433	18206-gl14-hIgG1λ	LCDR3	PRT	SEQ ID NO:769
TPP-18433	18206-gl14-hIgG1λ	VH	DNA	SEQ ID NO:770
TPP-18433	18206-gl14-hIgG1λ	HCDR1	DNA	SEQ ID NO:771
TPP-18433	18206-gl14-hIgG1λ	HCDR2	DNA	SEQ ID NO:772

TPP-18433	18206-gl14-hIgG1λ	HCDR3	DNA	SEQ ID NO:773
TPP-18433	18206-gl14-hIgG1λ	VL	DNA	SEQ ID NO:774
TPP-18433	18206-gl14-hIgG1λ	LCDR1	DNA	SEQ ID NO:775
TPP-18433	18206-gl14-hIgG1λ	LCDR2	DNA	SEQ ID NO:776
TPP-18433	18206-gl14-hIgG1λ	LCDR3	DNA	SEQ ID NO:777
TPP-18433	18206-gl14-hIgG1λ	HC	PRT	SEQ ID NO:778
TPP-18433	18206-gl14-hIgG1λ	LC	PRT	SEQ ID NO:779
TPP-18433	18206-gl14-hIgG1λ	HC	DNA	SEQ ID NO:780
TPP-18433	18206-gl14-hIgG1λ	LC	DNA	SEQ ID NO:781
TPP-18436	18206-gl17-hIgG1λ	VH	PRT	SEQ ID NO:782
TPP-18436	18206-gl17-hIgG1λ	HCDR1	PRT	SEQ ID NO:783
TPP-18436	18206-gl17-hIgG1λ	HCDR2	PRT	SEQ ID NO:784
TPP-18436	18206-gl17-hIgG1λ	HCDR3	PRT	SEQ ID NO:785
TPP-18436	18206-gl17-hIgG1λ	VL	PRT	SEQ ID NO:786
TPP-18436	18206-gl17-hIgG1λ	LCDR1	PRT	SEQ ID NO:787
TPP-18436	18206-gl17-hIgG1λ	LCDR2	PRT	SEQ ID NO:788
TPP-18436	18206-gl17-hIgG1λ	LCDR3	PRT	SEQ ID NO:789
TPP-18436	18206-gl17-hIgG1λ	VH	DNA	SEQ ID NO:790
TPP-18436	18206-gl17-hIgG1λ	HCDR1	DNA	SEQ ID NO:791
TPP-18436	18206-gl17-hIgG1λ	HCDR2	DNA	SEQ ID NO:792
TPP-18436	18206-gl17-hIgG1λ	HCDR3	DNA	SEQ ID NO:793
TPP-18436	18206-gl17-hIgG1λ	VL	DNA	SEQ ID NO:794
TPP-18436	18206-gl17-hIgG1λ	LCDR1	DNA	SEQ ID NO:795
TPP-18436	18206-gl17-hIgG1λ	LCDR2	DNA	SEQ ID NO:796
TPP-18436	18206-gl17-hIgG1λ	LCDR3	DNA	SEQ ID NO:797
TPP-18436	18206-gl17-hIgG1λ	HC	PRT	SEQ ID NO:798
TPP-18436	18206-gl17-hIgG1λ	LC	PRT	SEQ ID NO:799
TPP-18436	18206-gl17-hIgG1λ	HC	DNA	SEQ ID NO:800
TPP-18436	18206-gl17-hIgG1λ	LC	DNA	SEQ ID NO:801
TPP-19571	18206-gl25-hIgG1λ	VH	PRT	SEQ ID NO:802
TPP-19571	18206-gl25-hIgG1λ	HCDR1	PRT	SEQ ID NO:803
TPP-19571	18206-gl25-hIgG1λ	HCDR2	PRT	SEQ ID NO:804
TPP-19571	18206-gl25-hIgG1λ	HCDR3	PRT	SEQ ID NO:805
TPP-19571	18206-gl25-hIgG1λ	VL	PRT	SEQ ID NO:806
TPP-19571	18206-gl25-hIgG1λ	LCDR1	PRT	SEQ ID NO:807
TPP-19571	18206-gl25-hIgG1λ	LCDR2	PRT	SEQ ID NO:808
TPP-19571	18206-gl25-hIgG1λ	LCDR3	PRT	SEQ ID NO:809
TPP-19571	18206-gl25-hIgG1λ	VH	DNA	SEQ ID NO:810
TPP-19571	18206-gl25-hIgG1λ	HCDR1	DNA	SEQ ID NO:811
TPP-19571	18206-gl25-hIgG1λ	HCDR2	DNA	SEQ ID NO:812
TPP-19571	18206-gl25-hIgG1λ	HCDR3	DNA	SEQ ID NO:813
TPP-19571	18206-gl25-hIgG1λ	VL	DNA	SEQ ID NO:814
TPP-19571	18206-gl25-hIgG1λ	LCDR1	DNA	SEQ ID NO:815
TPP-19571	18206-gl25-hIgG1λ	LCDR2	DNA	SEQ ID NO:816
TPP-19571	18206-gl25-hIgG1λ	LCDR3	DNA	SEQ ID NO:817
TPP-19571	18206-gl25-hIgG1λ	HC	PRT	SEQ ID NO:818
TPP-19571	18206-gl25-hIgG1λ	LC	PRT	SEQ ID NO:819
TPP-19571	18206-gl25-hIgG1λ	HC	DNA	SEQ ID NO:820
TPP-19571	18206-gl25-hIgG1λ	LC	DNA	SEQ ID NO:821
TPP-21360	18206-gl25-gl13-hIgG1λ	HC	DNA	SEQ ID NO:822
TPP-21360	18206-gl25-gl13-hIgG1λ	LC	DNA	SEQ ID NO:823
TPP-23411	21360-hIgG1λ	HC	DNA	SEQ ID NO:824
TPP-23411	21360-hIgG1λ	LC	DNA	SEQ ID NO:825
TPP-27477	18206-gl10-gl25-hIgG1λ	VH	PRT	SEQ ID NO:826
TPP-27477	18206-gl10-gl25-hIgG1λ	HCDR1	PRT	SEQ ID NO:827
TPP-27477	18206-gl10-gl25-hIgG1λ	HCDR2	PRT	SEQ ID NO:828
TPP-27477	18206-gl10-gl25-hIgG1λ	HCDR3	PRT	SEQ ID NO:829
TPP-27477	18206-gl10-gl25-hIgG1λ	VL	PRT	SEQ ID NO:830
TPP-27477	18206-gl10-gl25-hIgG1λ	LCDR1	PRT	SEQ ID NO:831
TPP-27477	18206-gl10-gl25-hIgG1λ	LCDR2	PRT	SEQ ID NO:832

TPP-27477	18206-gl10-gl25-hIgG1λ	LCDR3	PRT	SEQ ID NO:833
TPP-27477	18206-gl10-gl25-hIgG1λ	VH	DNA	SEQ ID NO:834
TPP-27477	18206-gl10-gl25-hIgG1λ	HCDR1	DNA	SEQ ID NO:835
TPP-27477	18206-gl10-gl25-hIgG1λ	HCDR2	DNA	SEQ ID NO:836
TPP-27477	18206-gl10-gl25-hIgG1λ	HCDR3	DNA	SEQ ID NO:837
TPP-27477	18206-gl10-gl25-hIgG1λ	VL	DNA	SEQ ID NO:838
TPP-27477	18206-gl10-gl25-hIgG1λ	LCDR1	DNA	SEQ ID NO:839
TPP-27477	18206-gl10-gl25-hIgG1λ	LCDR2	DNA	SEQ ID NO:840
TPP-27477	18206-gl10-gl25-hIgG1λ	LCDR3	DNA	SEQ ID NO:841
TPP-27477	18206-gl10-gl25-hIgG1λ	HC	PRT	SEQ ID NO:842
TPP-27477	18206-gl10-gl25-hIgG1λ	LC	PRT	SEQ ID NO:843
TPP-27477	18206-gl10-gl25-hIgG1λ	HC	DNA	SEQ ID NO:844
TPP-27477	18206-gl10-gl25-hIgG1λ	LC	DNA	SEQ ID NO:845
TPP-27478	18206-gl11-gl25-hIgG1λ	VH	PRT	SEQ ID NO:846
TPP-27478	18206-gl11-gl25-hIgG1λ	HCDR1	PRT	SEQ ID NO:847
TPP-27478	18206-gl11-gl25-hIgG1λ	HCDR2	PRT	SEQ ID NO:848
TPP-27478	18206-gl11-gl25-hIgG1λ	HCDR3	PRT	SEQ ID NO:849
TPP-27478	18206-gl11-gl25-hIgG1λ	VL	PRT	SEQ ID NO:850
TPP-27478	18206-gl11-gl25-hIgG1λ	LCDR1	PRT	SEQ ID NO:851
TPP-27478	18206-gl11-gl25-hIgG1λ	LCDR2	PRT	SEQ ID NO:852
TPP-27478	18206-gl11-gl25-hIgG1λ	LCDR3	PRT	SEQ ID NO:853
TPP-27478	18206-gl11-gl25-hIgG1λ	VH	DNA	SEQ ID NO:854
TPP-27478	18206-gl11-gl25-hIgG1λ	HCDR1	DNA	SEQ ID NO:855
TPP-27478	18206-gl11-gl25-hIgG1λ	HCDR2	DNA	SEQ ID NO:856
TPP-27478	18206-gl11-gl25-hIgG1λ	HCDR3	DNA	SEQ ID NO:857
TPP-27478	18206-gl11-gl25-hIgG1λ	VL	DNA	SEQ ID NO:858
TPP-27478	18206-gl11-gl25-hIgG1λ	LCDR1	DNA	SEQ ID NO:859
TPP-27478	18206-gl11-gl25-hIgG1λ	LCDR2	DNA	SEQ ID NO:860
TPP-27478	18206-gl11-gl25-hIgG1λ	LCDR3	DNA	SEQ ID NO:861
TPP-27478	18206-gl11-gl25-hIgG1λ	HC	PRT	SEQ ID NO:862
TPP-27478	18206-gl11-gl25-hIgG1λ	LC	PRT	SEQ ID NO:863
TPP-27478	18206-gl11-gl25-hIgG1λ	HC	DNA	SEQ ID NO:864
TPP-27478	18206-gl11-gl25-hIgG1λ	LC	DNA	SEQ ID NO:865
TPP-27479	18206-gl13-gl14-hIgG1λ	VH	PRT	SEQ ID NO:866
TPP-27479	18206-gl13-gl14-hIgG1λ	HCDR1	PRT	SEQ ID NO:867
TPP-27479	18206-gl13-gl14-hIgG1λ	HCDR2	PRT	SEQ ID NO:868
TPP-27479	18206-gl13-gl14-hIgG1λ	HCDR3	PRT	SEQ ID NO:869
TPP-27479	18206-gl13-gl14-hIgG1λ	VL	PRT	SEQ ID NO:870
TPP-27479	18206-gl13-gl14-hIgG1λ	LCDR1	PRT	SEQ ID NO:871
TPP-27479	18206-gl13-gl14-hIgG1λ	LCDR2	PRT	SEQ ID NO:872
TPP-27479	18206-gl13-gl14-hIgG1λ	LCDR3	PRT	SEQ ID NO:873
TPP-27479	18206-gl13-gl14-hIgG1λ	VH	DNA	SEQ ID NO:874
TPP-27479	18206-gl13-gl14-hIgG1λ	HCDR1	DNA	SEQ ID NO:875
TPP-27479	18206-gl13-gl14-hIgG1λ	HCDR2	DNA	SEQ ID NO:876
TPP-27479	18206-gl13-gl14-hIgG1λ	HCDR3	DNA	SEQ ID NO:877
TPP-27479	18206-gl13-gl14-hIgG1λ	VL	DNA	SEQ ID NO:878
TPP-27479	18206-gl13-gl14-hIgG1λ	LCDR1	DNA	SEQ ID NO:879
TPP-27479	18206-gl13-gl14-hIgG1λ	LCDR2	DNA	SEQ ID NO:880
TPP-27479	18206-gl13-gl14-hIgG1λ	LCDR3	DNA	SEQ ID NO:881
TPP-27479	18206-gl13-gl14-hIgG1λ	HC	PRT	SEQ ID NO:882
TPP-27479	18206-gl13-gl14-hIgG1λ	LC	PRT	SEQ ID NO:883
TPP-27479	18206-gl13-gl14-hIgG1λ	HC	DNA	SEQ ID NO:884
TPP-27479	18206-gl13-gl14-hIgG1λ	LC	DNA	SEQ ID NO:885
TPP-27480	18206-gl13-gl20-hIgG1λ	VH	PRT	SEQ ID NO:886
TPP-27480	18206-gl13-gl20-hIgG1λ	HCDR1	PRT	SEQ ID NO:887
TPP-27480	18206-gl13-gl20-hIgG1λ	HCDR2	PRT	SEQ ID NO:888
TPP-27480	18206-gl13-gl20-hIgG1λ	HCDR3	PRT	SEQ ID NO:889
TPP-27480	18206-gl13-gl20-hIgG1λ	VL	PRT	SEQ ID NO:890
TPP-27480	18206-gl13-gl20-hIgG1λ	LCDR1	PRT	SEQ ID NO:891
TPP-27480	18206-gl13-gl20-hIgG1λ	LCDR2	PRT	SEQ ID NO:892

TPP-27480	18206-gl13-gl20-hIgG1λ	LCDR3	PRT	SEQ ID NO:893
TPP-27480	18206-gl13-gl20-hIgG1λ	VH	DNA	SEQ ID NO:894
TPP-27480	18206-gl13-gl20-hIgG1λ	HCDR1	DNA	SEQ ID NO:895
TPP-27480	18206-gl13-gl20-hIgG1λ	HCDR2	DNA	SEQ ID NO:896
TPP-27480	18206-gl13-gl20-hIgG1λ	HCDR3	DNA	SEQ ID NO:897
TPP-27480	18206-gl13-gl20-hIgG1λ	VL	DNA	SEQ ID NO:898
TPP-27480	18206-gl13-gl20-hIgG1λ	LCDR1	DNA	SEQ ID NO:899
TPP-27480	18206-gl13-gl20-hIgG1λ	LCDR2	DNA	SEQ ID NO:900
TPP-27480	18206-gl13-gl20-hIgG1λ	LCDR3	DNA	SEQ ID NO:901
TPP-27480	18206-gl13-gl20-hIgG1λ	HC	PRT	SEQ ID NO:902
TPP-27480	18206-gl13-gl20-hIgG1λ	LC	PRT	SEQ ID NO:903
TPP-27480	18206-gl13-gl20-hIgG1λ	HC	DNA	SEQ ID NO:904
TPP-27480	18206-gl13-gl20-hIgG1λ	LC	DNA	SEQ ID NO:905
TPP-29367	18206-hIgG1wtλ	VH	PRT	SEQ ID NO:906
TPP-29367	18206-hIgG1wtλ	HCDR1	PRT	SEQ ID NO:907
TPP-29367	18206-hIgG1wtλ	HCDR2	PRT	SEQ ID NO:908
TPP-29367	18206-hIgG1wtλ	HCDR3	PRT	SEQ ID NO:909
TPP-29367	18206-hIgG1wtλ	VL	PRT	SEQ ID NO:910
TPP-29367	18206-hIgG1wtλ	LCDR1	PRT	SEQ ID NO:911
TPP-29367	18206-hIgG1wtλ	LCDR2	PRT	SEQ ID NO:912
TPP-29367	18206-hIgG1wtλ	LCDR3	PRT	SEQ ID NO:913
TPP-29367	18206-hIgG1wtλ	VH	DNA	SEQ ID NO:914
TPP-29367	18206-hIgG1wtλ	HCDR1	DNA	SEQ ID NO:915
TPP-29367	18206-hIgG1wtλ	HCDR2	DNA	SEQ ID NO:916
TPP-29367	18206-hIgG1wtλ	HCDR3	DNA	SEQ ID NO:917
TPP-29367	18206-hIgG1wtλ	VL	DNA	SEQ ID NO:918
TPP-29367	18206-hIgG1wtλ	LCDR1	DNA	SEQ ID NO:919
TPP-29367	18206-hIgG1wtλ	LCDR2	DNA	SEQ ID NO:920
TPP-29367	18206-hIgG1wtλ	LCDR3	DNA	SEQ ID NO:921
TPP-29367	18206-hIgG1wtλ	HC	PRT	SEQ ID NO:922
TPP-29367	18206-hIgG1wtλ	LC	PRT	SEQ ID NO:923
TPP-29367	18206-hIgG1wtλ	HC	DNA	SEQ ID NO:924
TPP-29367	18206-hIgG1wtλ	LC	DNA	SEQ ID NO:925
TPP-29368	18432-hIgG1wtλ	VH	PRT	SEQ ID NO:926
TPP-29368	18432-hIgG1wtλ	HCDR1	PRT	SEQ ID NO:927
TPP-29368	18432-hIgG1wtλ	HCDR2	PRT	SEQ ID NO:928
TPP-29368	18432-hIgG1wtλ	HCDR3	PRT	SEQ ID NO:929
TPP-29368	18432-hIgG1wtλ	VL	PRT	SEQ ID NO:930
TPP-29368	18432-hIgG1wtλ	LCDR1	PRT	SEQ ID NO:931
TPP-29368	18432-hIgG1wtλ	LCDR2	PRT	SEQ ID NO:932
TPP-29368	18432-hIgG1wtλ	LCDR3	PRT	SEQ ID NO:933
TPP-29368	18432-hIgG1wtλ	VH	DNA	SEQ ID NO:934
TPP-29368	18432-hIgG1wtλ	HCDR1	DNA	SEQ ID NO:935
TPP-29368	18432-hIgG1wtλ	HCDR2	DNA	SEQ ID NO:936
TPP-29368	18432-hIgG1wtλ	HCDR3	DNA	SEQ ID NO:937
TPP-29368	18432-hIgG1wtλ	VL	DNA	SEQ ID NO:938
TPP-29368	18432-hIgG1wtλ	LCDR1	DNA	SEQ ID NO:939
TPP-29368	18432-hIgG1wtλ	LCDR2	DNA	SEQ ID NO:940
TPP-29368	18432-hIgG1wtλ	LCDR3	DNA	SEQ ID NO:941
TPP-29368	18432-hIgG1wtλ	HC	PRT	SEQ ID NO:942
TPP-29368	18432-hIgG1wtλ	LC	PRT	SEQ ID NO:943
TPP-29368	18432-hIgG1wtλ	HC	DNA	SEQ ID NO:944
TPP-29368	18432-hIgG1wtλ	LC	DNA	SEQ ID NO:945
TPP-29369	19571-hIgG1wtλ	VH	PRT	SEQ ID NO:946
TPP-29369	19571-hIgG1wtλ	HCDR1	PRT	SEQ ID NO:947
TPP-29369	19571-hIgG1wtλ	HCDR2	PRT	SEQ ID NO:948
TPP-29369	19571-hIgG1wtλ	HCDR3	PRT	SEQ ID NO:949
TPP-29369	19571-hIgG1wtλ	VL	PRT	SEQ ID NO:950
TPP-29369	19571-hIgG1wtλ	LCDR1	PRT	SEQ ID NO:951
TPP-29369	19571-hIgG1wtλ	LCDR2	PRT	SEQ ID NO:952

TPP-29369	19571-hIgG1wtλ	LCDR3	PRT	SEQ ID NO:953
TPP-29369	19571-hIgG1wtλ	VH	DNA	SEQ ID NO:954
TPP-29369	19571-hIgG1wtλ	HCDR1	DNA	SEQ ID NO:955
TPP-29369	19571-hIgG1wtλ	HCDR2	DNA	SEQ ID NO:956
TPP-29369	19571-hIgG1wtλ	HCDR3	DNA	SEQ ID NO:957
TPP-29369	19571-hIgG1wtλ	VL	DNA	SEQ ID NO:958
TPP-29369	19571-hIgG1wtλ	LCDR1	DNA	SEQ ID NO:959
TPP-29369	19571-hIgG1wtλ	LCDR2	DNA	SEQ ID NO:960
TPP-29369	19571-hIgG1wtλ	LCDR3	DNA	SEQ ID NO:961
TPP-29369	19571-hIgG1wtλ	HC	PRT	SEQ ID NO:962
TPP-29369	19571-hIgG1wtλ	LC	PRT	SEQ ID NO:963
TPP-29369	19571-hIgG1wtλ	HC	DNA	SEQ ID NO:964
TPP-29369	19571-hIgG1wtλ	LC	DNA	SEQ ID NO:965

定義

【0146】 除非另有定義，否則說明書、圖式和申請專利範圍中使用的所有科學和技術術語具有本技藝中具有普通技術者通常理解的普遍含義。在此提及的所有出版物、專利申請、專利和其他參考文獻均以全文引用的方式併入。如有衝突，以本說明書(包括定義)為準。如果以引用方式併入的兩份或多份文件包括相互衝突及/或不一致的揭示內容，則以具有較晚生效日期的文件為準。引用數據庫時，則有效數據應為適用26.05.2021的版本號，除非另有說明。材料、方法和實例僅是說明性的而不具限制性。除非另有說明，否則本份文件(包括說明書和申請專利範圍)中使用的下列術語，具有以下提供的定義。

【0147】 如本文所用，詞句「約」或「~」是指某一個值，其經本技藝中具有通常技術者確定在特定值的可接受誤差範圍內，這將部分取決於該值是如何被測量或測定的，即測量系統的局限性。例如，根據本技藝中的實務，「約」可以表示在1個或超過1個標準偏差內。術語「約」還用來表示所討論的數量或值可以是指定的值或大致相同的某個其他值。片語旨在傳達類似的值以促使如本文所述的等效結果或效用。在這個上下文中，「約」可指高出及/或低於至多10%的範圍。無論在何處針對某個分析或具體例指定術語「約」，該定義在特定上下文中佔優勢。

【0148】 術語「包含」、「包括」、「含有」、「具有」等應理解為廣義或開放式且不具限制。使用於說明書中時，術語「包含」包括「由……組成」。

【0149】 單數形式，諸如「一(a、an)」或「該(the)」包括複數個指涉對象，除非上下文另有明確說明。因此，例如提到「單株抗體」包括單個單株抗體以及多個相同或不同的單株抗體。同樣地，提到「細胞」包括單個細胞以及複數個細胞。

【0150】 除非另有說明，否則一系列元件之前的術語「至少」應理解為指該系列中的每個元件。術語「至少一(at least one和at least one of)」包括例如一個、兩個、三個、四個、五個或更多個元件。

【0151】 還理解，在規定範圍之上和之下的些許變化可用於實現與該範圍內的值基本上相同的結果。此外，除非另有指明，否則範圍的揭示旨在作為包括最小值和最大值之間的每個值的連續範圍。

【0152】 如本文所用，術語「胺基酸」或「胺基酸殘基」通常是指天然存在的胺基酸。單字母代碼在本文中用來指對應的胺基酸。如本文所用，「帶電荷胺基酸」是帶負電荷或帶正電荷的胺基酸。「帶負電荷的胺基酸」是天冬胺酸(D)和麩胺酸(E)。「帶正電荷的胺基酸」是精胺酸(R)、離胺酸(K)，和組胺酸(H)。「極性胺基酸」是作為供體或受體形成氫鍵的所有胺基酸。這些都是帶電荷的胺基酸和天冬醯胺酸(N)、麩醯胺酸(Q)、絲胺酸(S)、蘇胺酸(T)、酪胺酸(Y)，和半胱胺酸(C)。「極性不帶電荷的胺基酸」是天冬醯胺酸(N)、麩醯胺酸(Q)、絲胺酸(S)、蘇胺酸(T)、酪胺酸(Y)，和半胱胺酸(C)。「兩親性胺基酸」是色胺酸(W)、酪胺酸(Y)，和甲硫胺酸(M)。「芳族胺基酸」是苯丙胺酸(F)、酪胺酸(Y)，和色胺酸(W)。「疏水性胺基酸」是甘胺酸(G)、丙胺酸(A)、纈胺酸(V)、白胺酸(L)、異白胺酸(I)、脯胺酸(P)、苯丙胺酸(F)、甲硫胺酸(M)，和半胱胺酸。「小

型胺基酸」是甘胺酸(G)、丙胺酸(A)、絲胺酸(S)、脯胺酸(P)、蘇胺酸(T)、天冬胺酸(D)，和天冬醯胺酸(N)。

【0153】 如本文所用，術語「肽」，「多肽」和「蛋白質」可交替使用，並且是指由透過肽鍵共價連接的胺基酸殘基所組成的化合物。蛋白質或肽必須至少含有兩個胺基酸，但對胺基酸的最大數目並沒有限制。多肽包括包含透過肽鍵彼此連接的兩個或更多個胺基酸的任何肽或蛋白質。如本文所用，該術語指的是短鏈，其在本技藝中通常也被稱為例如肽、寡肽，和寡聚物；以及更長的鏈，其在本技藝中通常被稱為蛋白質，其有許多種類。「多肽」包括例如生物活性片段、基本上同源的多肽、寡肽、同二聚體、雜二聚體、多肽的變異體、經修飾的多肽、衍生物、類似物、融合蛋白等。多肽包括天然肽、重組肽、合成肽，或其組合。

【0154】 如果對來自特定物種(諸如小鼠)的基因或蛋白質進行上位引用，如果沒有另外指明或明顯不相容，便同樣指來自人類的類似物。這尤其適用於生物標記的內文中。

【0155】 術語「經分離」當應用於核酸、多肽、蛋白質，或抗體時，表示該核酸、多肽、蛋白質，或抗體在天然狀態下基本上不含與其締合的其他細胞組分。它較佳地處於同質狀態。它可以是乾溶液或水溶液。純度和同質性典型是使用分析化學技術(諸如聚丙烯醯胺凝膠電泳或高效液相層析)來進行測定。作為存在於製劑中的主要物質，蛋白質、多肽或抗體基本上是經純化的。具體而言，經分離的基因與側接該基因並編碼感興趣基因以外的蛋白質的開放閱讀框被分開來。然而，可以將經分離的多肽固定在例如珠粒或顆粒上，例如藉由合適連接子。

【0156】 術語「經純化」表示核酸或蛋白質在電泳凝膠中產生基本上一條帶。特別地，這意味著核酸或蛋白質的純度至少為85%，更佳地純度為至少為95%，且最佳地純度為至少為99%。

【0157】 如本文所用，提到例如合成核酸分子或合成基因或合成肽時，術語「合成」是指藉由重組方法及/或化學合成方法生產的核酸分子或多肽分子。如本文所用，透過使用重組DNA方法藉由重組方式產生表示使用眾所周知的分子生物學方法以供表現由經選殖的DNA所編碼的蛋白質。

【0158】 「轉譯後修飾」(Post-translational modification(s)，PTM)是指肽或蛋白質的共價修飾，在自然條件下於蛋白質生物合成後被引入。該術語包括但不限於醣基化、磷酸化、醯化、腺苷酸化、法呢基化、泛素化，和硫酸化。轉譯後修飾可能會影響肽或蛋白質的活性。在2004年，Gutiérrez等人已經描述過鼠類CCR8趨化因子受體的硫酸化和醣基化狀態，以及這些轉譯後修飾影響CCR8活性的方式。他們提出小鼠CCR8中在位置14和15處的酪胺酸是經硫酸化的胺基酸殘基，而天冬醯胺酸8和蘇胺酸10與12被醣基化。此外，他們證明硫酸化對CCR8的活性來說很重要(Gutiérrez, Julio, et al. “Analysis of post-translational CCR8 modifications and their influence on receptor activity.” Journal of Biological Chemistry 279.15 (2004): 14726-14733.)。

【0159】 「硫酸化」是一種轉譯後修飾，其中硫酸根基團被添加到胺基酸，諸如多肽或蛋白質的酪胺酸殘基。酪胺酸硫酸化發生在所有多細胞生物中。在生理條件下，它受到酪胺醯基蛋白磺基轉移酶(TPST)1和2所催化，TPST是常駐在高基氏體的酶，將硫酸根從輔因子PAPS (3’-磷酸腺苷5’-磷酸硫酸)轉移到蛋白質受質中的背景相關酪胺酸。酪胺酸的合成硫酸化可以用本技藝已知的技術進行，例如如Bunschoten, Anton, et al. “A general sequence independent solid phase method for the site specific synthesis of multiple sulfated-tyrosine containing

peptides.” Chemical Communications 21 (2009): 2999-3001中所述。硫酸化多肽是包含至少一個硫酸化的多肽。非硫酸化多肽是不包含硫酸化的多肽。

【0160】 「富含酪胺酸結構域」(tyrosine rich domain，TRD)是一個保守的結構域，其特徵為七個跨膜蛋白，諸如CXC和CC趨化因子受體。TRD通常位於趨化因子受體的N端處，且通常經由半胱胺酸連接至LID結構域，參見圖2b。因此，如本文所用，術語TRD是指CXC或CC趨化因子受體的胺基酸或蛋白質序列，其位於從N端起算的第一個半胱胺酸的N端。TRD可包含或可不包含訊號肽。TRD可能會也可能不會受到修飾。除了酪胺酸，TRD通常包含帶負電荷的胺基酸殘基，諸如天冬胺酸。已經提出TRD是趨化因子受體與其內源性配體交互作用的重要結構。在生理條件下，TRD中的酪胺酸殘基可被硫酸化、非硫酸化或部分硫酸化。表4.1中提供了各個趨化因子受體的TRD的特定序列。然而，很明顯的是，可以在不改變整體電荷和交互作用模式的情況下在TRD序列中引入突變。較佳地，TRD與如表4.1的至少一個TRD序列具有至少90%、95%，或99%序列一致性或序列相似性。

【0161】 術語趨化因子受體的「N端(N terminus)」或「N端(N term)」如本文中所用是指包括至少該TRD之趨化因子受體的N端胺基酸。當多肽或蛋白質包含訊號肽時，N端也可以指多肽或蛋白質的天然切割位點後面的N端序列。根據一些較佳具體例，N端包含趨化因子受體的LID結構域和TRD結構域，但不包含這兩個結構域之間的天然半胱胺酸。相反地，半胱胺酸可以被去除或可以被不同的胺基酸取代。

【0162】 如本文所用，趨化因子受體的「LID」結構域是指位於趨化因子受體TRD之C端的胺基酸序列。TRD和LID結構域通常被單個半胱胺酸分隔開。

【0163】 「序列一致性」或「一致性百分比」是描述查詢序列與目標序列有多麼相似的數字，更準確來說，每個序列中有多少字符在比對後是相同的。

計算序列一致性最為流行的工具是BLAST（基本局部比對搜尋工具，https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/)，它執行成對序列之間的比較，搜尋具有局部相似性的區域。合適的比對方法是本技藝已知的，例如用於全體-全體比對的Needleman-Wunsch演算法，使用BLOSUM62矩陣，空位開放罰分為11，而空位延伸罰分為1。之後，可以計數對齊的相同殘基對，然後除以比對的總長度(包括空位，內部和外部)以得出一致性數值百分比。

【0164】 有關於「相似性百分比」或「序列相似性」數值，可以使用與一致性數值百分比相同的方法，不同之處在於並不是計算相同殘基對，而是要計算的是具有BLOSUM62值不為負值的殘基對(即≧0)。

【0165】 「七跨膜受體」(7-TM受體)是含有七個跨膜螺旋的完整膜蛋白。如本文所用，7-TM受體是G蛋白偶聯受體。

【0166】 「趨化因子受體」是七跨膜受體。趨化因子受體家族在人類中有24個成員，可以根據它們結合的趨化因子類別被細分為四個亞家族：CX3CR、CXCR、CCR，和XCR，它們全都會活化G蛋白，而ACKR含有6個非典型受體，無法在配體結合後活化G蛋白。

【0167】 「CXC趨化因子受體」(CXCR)是完整的膜蛋白，可特異性地結合CXC趨化因子家族的細胞激素並對其反應。它們代表趨化因子受體的一個亞家族，這是一個大型的G蛋白連接受體家族，被稱為七跨膜(7-TM)蛋白，因為它們跨過細胞膜七次。目前在哺乳動物中有七種已知的CXC趨化因子受體，分別是CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5，和CXCR6。CXCR6在結構上與CC趨化因子受體的關係比與其他CXC趨化因子受體的關係更加密切。

【0168】 「CC趨化因子受體」(CCR，也稱為β趨化因子受體)是完整的膜蛋白，特異性地結合CC趨化因子家族的細胞激素並對其反應。它們代表趨化因子受體的一個亞家族，這是一個大型的G蛋白連接受體家族，被稱為七跨膜

(7-TM)蛋白，因為它們跨過細胞膜七次。CC趨化因子受體亞家族包含CCR1、CCR2、CCR3、CCR4、CCR5、CCR3、CCR7、CCR8、CCR9，和CXCR10。

【0169】 術語「CCR8」是指C-C趨化因子受體第8型。CCR8蛋白是由基因CCR8 (NCBI基因ID 1237)所編碼。CCR8的同義詞尤其是CC-CKR-8、CCR-8、CDw198、CKRL1、CMKBR8、CMKBRL2、GPRCY6、CY6、TER1。CCR8蛋白包含人類、鼠類、大鼠、恆河獼猴和更多哺乳動物與非哺乳動物同源物。人類CCR8的序列可經由UniProt識別號P51685 (CCR8_HUMAN)取得，例如人類同型P51685-1或P51685-2 (UniProt，2019年11月29日)。鼠類CCR8的序列可經由UniProt識別號P56484 (CCR8_MOUSE)取得。恆河獼猴CCR8的序列可經由UniProt識別號O97665 (CCR8_MACMU)取得。不同物種可能存在有不同的同型和變異體，並且都含括在術語CCR8中。還含括成熟之前和之後的CCR8分子，即與一或多個原結構域的切割無關。此外，可以生成CCR8蛋白的合成變異體並含括在術語CCR8中。蛋白質CCR8還可以進行各種修飾，例如合成或天然存在的修飾，諸如轉譯後修飾。重組人類CCR8可商購取得或可如本技藝中已知的那樣製造。CCR8是趨化因子CCL1/SCYA1/I-309的受體。Barington等人已經報導了細胞外環2 (ECL-2)中的保守細胞外二硫橋和芳族殘基對於趨化因子受體CCR8之配體結合和活化的重要性(Barington, Line, et al. “Role of conserved disulfide bridges and aromatic residues in extracellular loop 2 of chemokine receptor CCR8 for chemokine and small molecule binding.” Journal of Biological Chemistry 291.31 (2016): 16208-16220.)。此外，他們發現ECL-2中的兩個不同芳族殘基Tyr184 (Cys＋1)和Tyr187 (Cys＋4)分別對CC趨化因子CCL1(促效劑)和MC148 (拮抗劑)的結合至關重要，而不是對小分子結合。

【0170】 「程序性死亡-1 (PD-1)」是指屬於CD28家族的一個免疫抑制性受體。PD-1在活體內主要表現於先前受到活化的T細胞上，並結合至兩個配體

PD-L1和PD-L2。如本文所用，術語「PD-1」包括但不限於人類PD-1 (hPD-1)、hPD-1的變異體、同型，和物種同源物，以及與hPD-1具有至少一個共同表位的類似物。完整的hPD-1序列可按照GenBank登錄號U64863 (2019年11月29日)找到。

【0171】 「程序性死亡配體1 (PD-L1)」是PD-1的兩個細胞表面醣蛋白配體之一(另一者是PD-L2)，在與PD-1結合後下調T細胞活化和細胞激素分泌。如本文所用，術語「PD-L1」包括但不限於人類PD-L1 (hPDL1)、hPD-L1的變異體、同型，和物種同源物，以及與hPD-L1具有至少一個共同表位的類似物。完整的hPD-L1序列可按照GenBank登錄號Q9NZQ7 (2019年11月29日)找到。

【0172】 「腫瘤比例評分」(Tumor Proportion Score，TPS)是以任何強度表現出部分或完全膜染色的活腫瘤細胞的百分比。例如，若TPS≧1%，則應認為樣本具有PD-L1表現，若TPS≧50%，則應認為具有高PDL1表現。例如，NSCLC中的PD-L1蛋白表現通常是藉由使用腫瘤比例評分(TPS)來確定。

【0173】 「綜合陽性評分」(Combined Positive Score，CPS)是染色細胞(腫瘤細胞、淋巴細胞、巨噬細胞)數量除以活腫瘤細胞總數，再乘以100。例如，若CPS≧1，則一個樣本應該被認為具有PD-L1表現，若CPS≧10，則具有高PD-L1表現。FDA已批准使用PD-L1 IHC 22C3 pharmDx分析來決定患者是否有資格使用治療性抗體派姆單抗(pembrolizumab)。

【0174】 「FOXP3」是一個50至55 kD轉錄因子，也稱為叉頭框蛋白P3 (Forkhead box protein P3)、Scurfin、JM2，或IPEX。它被認為是一個主要調節性基因，並且比大多數細胞表面標記更具特異性的T調節性細胞標記。FOXP3在CD4+/CD25-細胞中的轉導表現已被證明可誘導GITR、CD103和CTLA4，並賦予T調節性細胞表型。Biolegend抗體純系206D和259D在胺基酸105-235區域中辨識

人類FOXP3表位。Poly6238辨識人類和小鼠FOXP3，並針對FOXP3的N端部分而生。

【0175】 術語「調控」是指對現有過程或行為的任何改變，諸如阻斷(拮抗)和誘導(促效)。例如，G蛋白非依賴性訊號傳導的調控是指G蛋白非依賴性訊號的任何顯著改變。

【0176】 術語抗體、片段或結合物的「內化」是指抗體、片段或結合物被攝入到細胞中。較佳地，細胞株有內源性目標表現確定為內化，例如如本文他處針對人類或鼠類CCR8所述的。較佳地，藉由測量每個細胞的總內化螢光強度來測定內化，並相對於同型對照進行定量，例如如實例10.5中所述。簡言之，抗體、片段或結合物和匹配的同型對照用染料予以標記，並且相對於同型對照測定和定量抗體、片段或結合物的內化螢光。「非內化抗體」定義為顯示與對應同型對照基本上相同內化的抗體。「低內化抗體」定義為顯示等於或低於同型對照的內化10倍之內化的抗體，較佳地低於同型對照的內化9-、8-、7-、6-、5-、4-、3-、2-、1.5-、1.4-、1.3-、1.2-或1.1-倍。「中等內化抗體」定義為顯示等於或低於同型對照的內化21倍之內化的抗體。「高內化抗體」定義為顯示高於同型對照的內化21倍之內化的抗體。

【0177】 或者，內化還可以基於t(1/2)，也就是直到半數抗體、片段或結合物被內化的時間來量化。較佳地，本發明抗體的特徵在於直到半數抗體、片段或結合物被內化的時間＞2小時，較佳＞4、＞5、＞6、＞7、＞8、＞9、＞10、＞11、＞12、＞13、＞14、＞15、＞16、＞17、＞18、＞19、＞20、＞21、＞22、＞23、＞24、＞26、＞28、＞30，或＞48小時。最佳地，本發明抗體完全不被內化，即沒有時間可以確定直到半數抗體、片段或結合物已被內化。

【0178】 「同型對照」是不結合目標，但是與辨識目標的參考抗體或片段具有相同類別和類型的抗體或片段。

【0179】 如果抗體或片段結合來自兩個或更多個不同物種的抗原，例如以10-7 M或更小，更佳小於10-8 M，甚至更佳地從10-9 M到10-11 M範圍內的KD值，則抗體或片段被稱為「交叉-反應性」或「交叉反應性」。

【0180】 如本文所用的術語「特異性地結合」就抗體而言是指一種抗體，其辨識特定抗原，但基本上不辨識或結合樣品中的其他分子：特徵在於基本上非特異性結合的抗體將缺乏治療應用性，從而排除這些具體例。然而，如本技藝已知的，抗體或結合物的特異性結合不一定要排除抗體或結合物結合至其他抗原/目標分子。特異性地結合至某一個物種的抗原的抗體也可以結合到一或多個其他物種的抗原。這種跨物種反應性本身不會改變抗體的特異性分類。

【0181】 在一些情況下，術語「特異性結合」或「特異性地結合」可用於指抗體、蛋白質或肽與第二化學物質的交互作用，意指交互作用取決於化學物質上所存在的特定結構(例如，抗原決定子或表位)；例如，抗體辨識並結合至特定的蛋白質結構，而不是廣泛地結合至蛋白質。如果抗體對表位「A」具有特異性，則在含有表位A的分子(或游離，未標記A)存在下，於含有經標記「A」及抗體的反應中，將減少結合至抗體的經標記A的數量。

【0182】 在有疑義的情況下，抗體或結合物的特異性結合較佳地說明抗體、抗體片段或結合物與其抗原/目標的結合，其親和力為至少10-7 M (作為KD值；即較佳那些具有小於10-7 M的KD值者)，其中抗體或結合物對非指定抗原/目標分子或密切相關的抗原/目標分子的非特異性抗原的親和力至少低兩倍。

【0183】 「多特異性」，又稱「多反應性」或「非特異性結合」是指結合物或抗體結合一組特定不相干抗原的能力。如果損及抗體的(治療)應用性，則非特異性結合是實質性的。非蛋白質結構(包括但不限於目標陰性細胞株或組織、桿狀病毒顆粒(BVP)、胰島素或DNA)的多特異性，可以如本技藝中已知與如本文所述進行評估。例如，與目標陰性人類細胞株的非特異性結合可以例如使用

模擬轉染的CHO或HEK細胞藉由FACS分析來測定。在第二個實例中，可以透過對衍生自對應組織的細胞株或一組細胞株進行FACS分析來分析與不同組織的非特異性結合。在第三個實例中，如本技藝中已知的，在分選免疫細胞群之後，可以藉由FACS分析與免疫細胞群的非特異性結合。在第四個實例中，可以使用ELISA來分析與BVP、胰島素或DNA的非特異性結合，例如如Hötzel, Isidro, et al. "A strategy for risk mitigation of antibodies with fast clearance." MAbs. Vol. 4. No. 6. Taylor & Francis, 2012.；Avery, Lindsay B., et al. "Establishing in vitro in vivo correlations to screen monoclonal antibodies for physicochemical properties related to favorable human pharmacokinetics." MAbs. Vol. 10. No. 2. Taylor & Francis, 2018.，及Jain, Tushar, et al. "Biophysical properties of the clinical-stage antibody landscape." Proceedings of the National Academy of Sciences 114.5 (2017): 944-949中所述，其以整體併入本文，特別是關於分析和量化非特異性結合所需的技術細節。不具實質上非特異性結合的抗體較佳地特徵在於非特異性結合低於參考抗體甘特珠單抗(Gantenerumab) (Roche)，且最佳低於參考抗體類克(Remicade) (Janssen Biotech)的非特異性結合的非特異性結合。

【0184】 術語「脫靶結合」是指抗體結合不同於預期目標的個別蛋白質的能力，例如目標蛋白質家族的蛋白質。脫靶結合可以使用本技藝中已知的商業分析來評估，諸如Retogenix脫靶剖繪分析。簡言之，在含有單獨表現數千個人類膜蛋白和分泌型蛋白的HEK293細胞的微陣列上測試抗體。抗體與潛在脫靶的結合必須透過FACS使用過度表現潛在脫靶的細胞來確認。

【0185】 術語「親和力」是本技藝的術語，並且描述結合物、抗體或抗體片段與目標之間結合的強度。抗體及其片段對目標的「親和力」可以使用本技藝中熟知的技術或如本文所述來測定，例如透過ELISA、等溫滴定熱量測定法

(ITC)、表面電漿共振(SPR)，流動式細胞測量術或螢光偏振分析。較佳地，親和力以解離常數KD形式提供。

【0186】 「解離常數」(KD)具有莫耳單位(M)，對應於結合物/抗體的濃度，在該濃度下，半數的目標蛋白處於平衡狀態。解離常數越小，則結合物或抗體與其目標之間的親和力越高。

【0187】 根據本發明，抗體較佳地具有至少10-7 M (作為KD值)、更佳地至少10-8 M、甚至更佳地在10-9 M至10-11 M範圍內的目標親和力。KD值可以較佳地藉由表面電漿共振光譜術來測定，例如如本文他處所述。如果發現分析條件會影響到測定的KD，則應使用具有最小標準偏差的分析設定。

【0188】 「半最大有效濃度」(EC50)是指藥物、抗體、片段、結合物或分子在特定培育時間後，引起基線和最大值之間的一半反應的濃度。在抗體結合的背景下，EC50因此反映了半最大結合所需的抗體濃度。如果可以透過劑量反應曲線的數學建模(例如非線性回歸)來確定拐點，則可以確定EC50，該曲線描述所應用的藥物、抗體、片段、結合物或分子濃度與訊號之間的關係。例如，如果劑量反應曲線遵循S型曲線，則可以確定EC50。當反應是抑制時，EC50被稱為半最大抑制濃度(IC50)。EC80可以比照測定。

【0189】 術語「抗體」(Ab)是指一種免疫球蛋白分子(例如，不限於人類IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgD、IgE、IgA1、IgA2；小鼠IgG1、IgG2a、IgG2b、IgG2c、IgG3、IgA、IgD、IgE或IgM；大鼠IgG1、IgG2a、IgG2b、IgG2c、IgA、IgD、IgE或IgM；兔IgA1、IgA2、IgA3、IgE、IgG、IgM；山羊IgA、IgE、IgG1、IgG2、IgE、IgM或雞IgY)，其特異性地結合至特定抗原或對特定抗原有免疫反應性。抗體或抗體片段在輕鏈和重鏈可變結構域中包含互補決定區(CDR)，也稱為高度變異區。可變結構域的更高度保守的部分稱為框架(FR)。如本技藝中已知的，描繪抗體高度變異區的胺基酸位置/邊界可能會有變化，這取

決於上下文和本技藝中已知的各種定義。如本文所用，免疫球蛋白胺基酸殘基的編號是根據Kabat等人的免疫球蛋白胺基酸殘基編號系統來進行。天然重鏈和輕鏈的可變結構域各自包含四個FR區。每條鏈中的三個CDR由FR區緊密地連接在一起，並且與來自另一條鏈的CDR一起形成抗體的抗原結合位點，參見Kabat, E. A., et al. “Sequences of Proteins of Immunological Interest (Natl. Inst. Health, Bethesda, MD), GPO Publ.” No165-462 (1987)。除非另有明確說明，否則如本文所用的術語抗體還指抗體片段。根據各自的上下文，術語抗體還可指具有免疫球蛋白樣功能的任何蛋白質結合分子。

【0190】 術語「CDR」是指抗體的互補決定區。如本技藝中熟知的，互補決定區(CDR)是抗體中可變鏈和T細胞受體的一部分。一組CDR構成一個互補位(paratope)。CDR對於抗原特異性的多樣性至關重要。有三種CDR (CDR1、CDR2和CDR3)，它們不連續地排列在抗原受體可變結構域的胺基酸序列上。由於抗原受體通常由兩個可變結構域組成(在兩條不同的多肽鏈，重鏈和輕鏈上)，每個抗原受體通常有六個CDR，可以一起與抗原接觸。輕鏈的CDR是LCDR1、LCDR2和LCDR3。重鏈的CDR稱為HCDR1、HCDR2和HCDR3。HCDR3是最為多變的互補決定區(例如，參見Chothia, Cyrus, and Arthur M. Lesk. “Canonical structures for the hypervariable regions of immunoglobulins.” Journal of molecular biology 196.4 (1987): 901-917.；Kabat, E. A., et al. “Sequences of proteins of immunological interest. Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services.” Public Health Service, National Institutes of Health (1991): 103-511.)。

【0191】 「恆定區」是指賦予效應功能的抗體分子部分。重鏈恆定區可選自以下五種同型中的任何一者：α (α)、δ (δ)、ε (ε)、γ (g)或mu (μ)。

【0192】 如本文所用，術語「Fc結構域」、「Fc區」或「Fc部分」是指含有至少一部分恆定區的抗體重鏈的C端區域。該術語包括天然序列Fc區和變異體Fc區。例如，人類IgG重鏈Fc區可以從Cys226或從Pro230延伸到重鏈的羧基端。

【0193】 根據本發明的抗體或結合片段可能已經受到修飾以改變至少一種恆定區所媒介的生物效應功能。例如，在一些具體例中，抗體可以被修飾成相對於未經修飾抗體降低或提高至少一種恆定區所媒介的生物效應功能，例如降低或增進與Fc受體(FcγR)的結合。FcγR例如透過使對於FcγR交互作用必需之特定區域處的抗體之免疫球蛋白恆定區段突變而被降低(參見，例如Canfield, Stephen M., and Sherie L. Morrison. “The binding affinity of human IgG for its high affinity Fc receptor is determined by multiple amino acids in the CH2 domain and is modulated by the hinge region.” The Journal of experimental medicine 173.6 (1991): 1483-1491；與Lund, John, et al. “Human Fc gamma RI and Fc gamma RII interact with distinct but overlapping sites on human IgG.” The Journal of Immunology 147.8 (1991): 2657-2662.)。FcγR結合可以例如透過無岩藻醣基化而被提高。減少FcγR結合也可能減少仰賴FcγR交互作用的其他效應功能，諸如調理作用、吞噬作用和抗原依賴性細胞毒性(antigen-dependent cellular cytotoxicity，「ADCC」)。

【0194】 此外，解決Fc與FcRn的交互作用可以調控抗體在活體內的半衰期。藉由例如引入突變H435A消除交互作用會導致極短的半衰期，因為不再藉由FcRn再循環來保護抗體免於溶酶體降解。在根據所有態樣的一些較佳具體例中，本發明的抗體包含突變H435A或以其他方式進行改造以減少半衰期。

【0195】 相比之下，包含「YTE」突變(M252Y/S254T/T256E)及/或等效突變(諸如「LS」突變(M428L/N434S))的抗體已被證明，在臨床前物種以及人類中透過更有效地從胞內體回收來顯著延長半衰期(Dall’Acqua, William F., et al. “Increasing the affinity of a human IgG1 for the neonatal Fc receptor: biological

consequences.” The Journal of Immunology 169.9 (2002): 5171-5180.；Zalevsky, Jonathan, et al. “Enhanced antibody half-life improves in vivo activity.” Nature biotechnology 28.2 (2010): 157-159.)。在根據所有態樣的一些較佳具體例中，根據本發明的抗體包含YTE突變(M252Y/S254T/T256E)及/或等效突變(諸如LS(M428L/N434S))或以其他方式被改造成增進半衰期。可以在Haraya, Kenta, Tatsuhiko Tachibana, and Tomoyuki Igawa. “Improvement of pharmacokinetic properties of therapeutic antibodies by antibody engineering.” Drug metabolism and pharmacokinetics 34.1 (2019): 25-41.，及/或Lee, Chang-Han, et al. “An engineered human Fc domain that behaves like a pH-toggle switch for ultra-long circulation persistence.” Nature communications 10.1 (2019): 1-11中找到適合延長半衰期的Fc改造方法，兩者均以引用的方式併入本文。

【0196】 「無岩藻醣基化」（afucosylated）抗體是經過改造的抗體，使得抗體Fc區的寡醣不含任何岩藻醣單元。抗體的醣基化可以改變其功能。例如，如果IgG的CH2結構域中，在N297處的醣基化被完全消除，將完全喪失與FcγR的結合。然而，在N297處調控特定的碳水化合物組成可能會產生相反的效果並增強抗體的ADCC活性。簡言之，抗體對活化FcγR的親和力取決於N297 N-連接型寡醣的組成。有32種可能的不同寡醣組合出現在這個位點。天然存在的人類IgG和由融合瘤或其他常見表現系統產生的IgG通常由N-乙醯基葡萄糖胺(GlcNAc)和三個甘露糖殘基組成，這些殘基形成核心碳水化合物。此核心附接到兩個額外的GlcNAc基團以形成雙觸角分支。可以在每個分支上添加半乳糖並將唾液酸末端添加到這些半乳糖分子上。岩藻醣通常是核心GlcNAc的一部分。這個岩藻醣透過空間位阻妨礙抗體與FcγRIIIA的交互作用。因此，消除這個岩藻醣分子會在此位點處維持其他形式的醣基化，同時會增加抗體與活化FcγR的結合，從而提高其誘發ADCC及/或ADCP的能力(Almagro, Juan C., et al. “Progress

and challenges in the design and clinical development of antibodies for cancer therapy." Frontiers in immunology 8 (2018): 1751.)。製備無岩藻醣抗體的方法包括在大鼠骨髓瘤YB2/0細胞(ATCC CRL 1662)中生長。YB2/0細胞表現低含量的FUT8 mRNA，該mRNA編碼α-1,6-岩藻醣基轉移酶，是一種多肽岩藻醣基化所必需的酶。本發明較佳為無岩藻醣基化抗體。

【0197】 「促進Fc結構域的第一次單位和第二次單位締合的修飾」是對肽主鏈的操作或對Fc結構域次單位的轉譯後修飾，其減少或避免包含Fc結構域次單位的多肽與相同的多肽締合而形成同二聚體。包含Fc區的抗體可以包含或不包含促進Fc結構域的第一次單位和第二次單位締合的修飾。如本文所用之促進締合的修飾特別包括對意欲締合的兩個Fc結構域次單位(即Fc結構域的第一和第二次單位)中的每一者所進行的個別修飾，其中修飾彼此互補以促進兩個Fc結構域次單位締合。例如，促進締合的修飾可以改變一個或兩個Fc結構域次單位的結構或電荷，從而使它們的締合在空間上或靜電上有利。因此，(雜)二聚化發生在包含第一Fc結構域次單位的多肽和包含第二Fc結構域次單位的多肽之間，該等多肽可能是不相同的，例如融合到次單位(例如抗原結合部分)中的每一者的更多組分不相同。在一些具體例中，促進締合的修飾包含Fc結構域中的胺基酸突變，特別是胺基酸取代。在一個特定具體例中，促進締合的修飾是在Fc結構域的兩個次單位的每一者中包含一個個別胺基酸突變，特別是胺基酸取代。

【0198】 如本文所用，抗體的「片段」必須實質上保有全長抗體的期望親和力。因此，抗人類CCR8抗體的合適片段將保有結合至目標趨化因子受體的能力，例如結合至人類CCR8受體的能力。抗體的片段包含全長抗體的一部分，通常是其抗原結合區或可變區。抗體片段的實例包括，但不限於Fab、Fab'、F(ab')2和Fv片段、單鏈抗體分子、雙功能抗體和域抗體，參見Holt, Lucy J., et al. "Domain antibodies: proteins for therapy." Trends in biotechnology 21.11 (2003): 484-490。

【0199】 「Fab片段」含有輕鏈的恆定域和重鏈的第一個恆定域(CH2)。

【0200】 「Fab'片段」與Fab片段的不同之處在於，重鏈CH2結構域的羧基端添加了幾個殘基，包括來自抗體鉸鏈區的一或多個半胱胺酸。

【0201】 「F(ab')片段」是藉由在F(ab')2胃蛋白酶消化產物的鉸鏈半胱胺酸處切割二硫鍵所產生的。抗體片段的其他化學偶聯是那些習於技藝者已知的。Fab和F(ab')2片段缺乏完整抗體的Fc片段，更快地從動物循環被廓清，並且可能比完整抗體具有更少的非特異性組織結合，參見例如Wahl, Richard L., Charles W. Parker, and Gordon W. Philpott. "Improved radioimaging and tumor localization with monoclonal F (ab')2." Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine 24.4 (1983): 316-325。

【0202】 「Fv片段」是含有完整目標辨識和結合位點的抗體最小片段。這個區域由一個重鏈可變結構域和一個輕鏈可變結構域以緊密非共價方式締合的二聚體組成(VH-VL二聚體)。正是因為這個配置，每個可變結構域的三個CDR交互作用，在VH-VL二聚體表面上定義出抗原結合位點。通常，六個CDR賦予抗體抗原結合特異性。然而，在一些情況下，即使單個可變結構域(或僅包含三個對目標具特異性的CDR的Fv的半體)也可能具有辨識和結合抗原的能力，儘管親和力比整個結合位點更低。

【0203】 「單鏈Fv」或「scFv」抗體片段在單一條多肽鏈中包含抗體的VH結構域和VL結構域。通常，Fv多肽在VH結構域和VL結構域之間還包含多肽連接子，其使得scFv能夠形成用於抗原結合的所需結構。

【0204】 「單域抗體」是由對目標展現出充分親和力的單個VH結構域或VL結構域所組成。在一個特定具體例中，單域抗體是駱駝化抗體，參見例如Riechmann, Lutz, and Serge Muyldermans. "Single domain antibodies: comparison of

camel VH and camelised human VH domains." Journal of immunological methods 231.1-2 (1999): 25-38。

【0205】 「雙特異性抗體」是對相同或不同抗原上的至少兩個不同表位具有結合特異性的單株抗體。在本發明中，結合特異性之一可以針對目標趨化因子受體(諸如CCR8)，另一者可以針對任何其他抗原，例如但不限於針對細胞表面蛋白、受體、受體次單位、組織特異性抗原、病毒衍生的蛋白質、病毒編碼的套膜蛋白、細菌衍生的蛋白質，或細菌表面蛋白。本發明的雙特異性抗體構建體還含括包含多個結合結構域/結合位點的多特異性抗體構建體，諸如三特異性抗體構建體，其中該構建體包含三個結合結構域。

【0206】 「衍生抗體」通常是透過醣基化、乙醯基化、聚乙二醇化、磷酸化、硫酸化、醯胺化、已知保護/阻斷基團的衍生化、蛋白水解切割、與細胞配體或其他蛋白質的鍵聯來進行修飾。許多化學修飾中的任何一者可以藉由已知技術進行，包括但不限於特異性化學裂解、乙醯基化、甲醯基化、衣黴素(tunicamycin)的代謝合成等。此外，衍生物可含有一或多個非天然胺基酸，例如使用ambrx技術，參見例如Wolfson, Wendy. "Amber codon flashing ambrx augments proteins with unnatural amino acids." Chemistry & biology 13.10 (2006): 1011-1012。本發明的抗體可以被衍生化，例如醣基化或硫酸化。

【0207】 「單株抗體」是結合特定抗原的基本上同質的抗體群。單株免疫球蛋白可以透過習於技藝者熟知的方法獲得(參見例如Köhler, Georges, and Cesar Milstein. "Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity." nature 256.5517 (1975): 495-497.，和美國專利第4,376,110號)。可以從原核或真核生物體中分離、富集或純化具有特異性結合親和力的免疫球蛋白或免疫球蛋白片段。為習於技藝者熟知的常規方法能夠在原核和真核生物體中

產生免疫球蛋白或免疫球蛋白片段，和具有免疫球蛋白樣功能的蛋白質結合分子。本發明的抗體較佳是單株抗體。

【0208】 「人源化抗體」含有源自非人類物種(諸如小鼠)的CDR區，例如，其與任何必要的框架回復突變一起被移植到人類序列衍生的V區。因此，人源化抗體大部分是人類免疫球蛋白(受體抗體)，其中來自受體高度變異區的殘基被來自非人類物種(供體抗體) (諸如具有所需特異性、親和力和能力的小鼠、大鼠、兔或非人類靈長動物)所置換。參見，例如美國專利第5,225,539號；第5,585,089號；第5,693,761號；第5,693,762號；第5,859,205號，每一者以引用的方式併入本文。在一些情況下，人類免疫球蛋白的框架殘基被對應的非人類殘基置換。此外，人源化抗體可包含在受體抗體或供體抗體中未發現到的殘基。進行這些修飾以便進一步增進抗體性能(例如，以獲得所需的親和力)。一般而言，人源化抗體將包含基本上所有的至少一個，通常為兩個可變結構域，其中所有或基本上所有高度變異區對應於非人類免疫球蛋白的高度變異區，且所有或基本上所有框架區是人類免疫球蛋白序列的框架區。人源化抗體視情況包含免疫球蛋白恆定區(Fc)的至少一部分，通常是人類免疫球蛋白的恆定區。更多詳細資訊參見 Jones, Peter T., et al. “Replacing the complementarity-determining regions in a human antibody with those from a mouse.” Nature 321.6069 (1986): 522-525.；Riechmann, Lutz, et al. “Reshaping human antibodies for therapy.” Nature 332.6162 (1988): 323-327.；和Presta, Leonard G. “Antibody engineering.” Current Opinion in Structural Biology 2.4 (1992): 593-596，各自以引用的方式併入本文。

【0209】 完全人類抗體(人類抗體)包含人類衍生的CDR，即人類來源的CDR。較佳地，本發明的完全人類抗體是與最接近的人類VH生殖系基因具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%或100%

序列一致性的抗體(例如從推薦清單中取得並在IMGT/Domain-gap-align中進行分析的序列)。

【0210】 就像諸如在2017年之前有效的INN物種子系統常用命名系統所接受的那樣，與基於IMGT數據庫(http://www.imgt.com，2019年11月29日)確定的最接近的人類生殖系參考相比，完全人類抗體可能包含少量的生殖系偏差。例如，與最接近的人類生殖系參考相比，本發明的完全人類抗體可以在CDR中包含至多1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、13、14或15個生殖系偏差。透過選殖技術結合細胞富集或永生化步驟，可以從人類來源的B細胞開發出完全人類抗體。然而，臨床使用的大多數完全人類抗體是從人類IgG基因座轉基因的免疫小鼠或藉由噬菌體展示從複雜的組合庫中分離出來的(Brüggemann, Marianne, et al. “Human antibody production in transgenic animals.” Archivum immunologiae et therapiae experimentalis 63.2 (2015): 101-108. ; Carter, Paul J. “Potent antibody therapeutics by design.” Nature reviews immunology 6.5 (2006): 343-357. ; Frenzel, André, Thomas Schirrmann, and Michael Hust. “Phage display-derived human antibodies in clinical development and therapy.” MAbs. Vol. 8. No. 7. Taylor & Francis, 2016. ; Nelson, Aaron L., Eugen Dhimolea, and Janice M. Reichert. “Development trends for human monoclonal antibody therapeutics.” Nature reviews drug discovery 9.10 (2010): 767-774)。

【0211】 有幾種技術可用於生成完全人類抗體或生成包含人類來源之CDR的抗體(參見WO2008112640)。Cambridge Antibody Technologies (CAT)和Dyax已從分離自經免疫人類之周邊B細胞獲得了抗體cDNA序列，並設計出噬菌體展示庫以供鑑定具有特定特異性的人類可變區序列。簡言之，抗體可變區序列與M13噬菌體的基因III或基因VIII結構融合。這些抗體可變區序列在攜帶相應序列的噬菌體尖端被表現成Fab或單鏈Fv (scFv)結構。透過使用不同程度的抗原

結合條件(嚴苛性)的多輪淘選過程，可以篩選並分離出表現對感興趣抗原具有特異性的Fab或scFv結構的噬菌體。之後，可以使用標準定序程序闡明所選噬菌體的抗體可變區cDNA序列。接著可利用已建立的抗體工程技術將這些序列用於重建具有所需同型的完整抗體。根據這個方法構建的抗體被認為是完全人類抗體(包括CDR)。為了提高所選抗體的免疫反應性(抗原結合親和力與特異性)，可以引入活體外成熟過程，包括不同重鏈和輕鏈的組合締合、重鏈和輕鏈CDR3處的缺失/添加/突變(模擬V-J和V-D-J重組)，和隨機突變(模擬體細胞超突變)。透過這種方法生成的「完全人類」抗體的一個實例是抗腫瘤壞死因子α抗體Humira (阿達木單抗(adalimumab))。

【0212】 術語「多核苷酸」是指以重組或合成方式產生的聚合去氧核糖核苷酸或其類似物，或經修飾的多核苷酸。該術語包含雙股和單股DNA或RNA。多核苷酸可以被併入到例如小環(minicircle)、質體、黏接質體、袖珍染色體或人工染色體中。多核苷酸可以被分離或併入到另一個核酸分子中，例如併入到表現載體或真核宿主細胞的染色體中。

【0213】 如本文所用，術語「載體」是指能夠增殖與其連接之核酸分子的核酸分子。該術語還包括質體(非病毒)和病毒載體。某些載體能夠指導與它們可操作地連接的核酸或多核苷酸的表現。此類載體在本文中稱為「表現載體」。可透過將編碼至少一個感興趣蛋白質(POI)的多核苷酸序列插入合適的載體骨架中來構建用於真核應用的表現載體。載體骨架可包含必要的元件以確保載體的維持，並且如果需要的話，在宿主內提供擴增。就病毒載體來說(例如慢病毒或逆轉錄病毒載體)，可能需要更多病毒特異性元件，諸如結構元件或其他元件，並且是本技藝中眾所周知的。這些元件可例如以順式(在同一質體上)或以反式(在個別質體上)提供。病毒載體可能需要輔助病毒或包裝株供用於大規模轉染。載體可能含有其他元件，諸如例如強化子元件(例如病毒、真核生物)、內含子和

用於在哺乳動物細胞中複製的質體複製的病毒起點。根據本發明，表現載體通常具有驅動POI表現的啟動子序列。POI及/或選擇性標記蛋白的表現可以是組成性的或受調節的(例如可透過添加或去除小分子誘導物而誘導的)。用於哺乳動物宿主細胞表現的較佳調節性序列包括指導POI在哺乳動物細胞中高含量表現的病毒元件，諸如源自巨細胞病毒(CMV)、猿猴病毒40 (SV40)、腺病毒(例如，腺病毒主要晚期啟動子Ad LP)或多瘤的調節元件，啟動子及/或強化子。有關於病毒調節性元件及其序列的進一步說明，參見例如US 5,168,062、US 4,510,245和US 4,968,615。

【0214】 如本文所用，術語「連接子」或「間隔子」是指能夠在兩個部分之間直接拓樸連接的任何分子。部分尤其可以是多肽、蛋白質、抗體、抗體片段、細胞毒性部分、結合部分、用於偵測的部分(諸如螢光團)、用於固定或檢索的部分(諸如珠粒或磁珠)、反應性部分，或任何其他分子。兩個部分可以是相同類型或不同類型。連接子可能是結合物的一部分，甚至可能有助於其功能。例如，對於包含多肽和生物素的結合物來說，在生物素的羧基和肽的第一個大體積胺基酸之間存在大約4 Å (~5個原子)的間隔子以允許生物素到達(鏈)親和素結合口袋。各種連接子是本技藝已知的並且可以基於應連接的部分來選擇。連接子長度通常介於4個原子和超過200個原子之間。長度超過60個原子的連接子通常包含一群具有平均長度的化合物。

【0215】 「多肽用連接子」可以透過醯胺鍵聯或任何其他功能性殘基附接。多肽用連接子可以附接多肽的N端或C端，或者可以經由反應性官能團或胺基酸側鏈附接。多肽可以偶聯至例如生物素、蛋白質(諸如人類血清白蛋白(HSA)、載體蛋白(諸如鑰孔血藍蛋白(KLH)、卵白蛋白(OVA)或牛血清白蛋白(BSA))、螢光染料、短胺基酸序列(諸如Flag標籤、HA標籤、Myc標籤或His標籤)、反應性標籤(諸如馬來醯亞胺、碘乙醯胺、鹵代烷、3-巯基丙基或4-疊氮丁酸)，

或各種其他合適的部分。合適連接子的非限制性實例，例如用於結合多肽，包括β-丙胺酸、4-胺基丁酸(GABA)、(2-胺基乙氧基)乙酸(AEA)、5-胺基戊酸(Ava)、6-胺基已酸(Ahx)、PEG2間隔子(8-胺基-3,6-二氧雜辛酸)、PEG3間隔子(12-胺基-4,7,10-三氧雜十二酸)、PEG4間隔子(15-胺基-4,7,10,13-四氧雜十五酸)和Ttds (三氧雜十三-琥珀酸)。在一些情況下，連接子可以衍生自反應性部分，例如馬來醯亞胺、碘乙醯胺、鹵代烷、3-巯基丙基或4-疊氮丁酸。在一些情況下，連接子可包含聚乙二醇(PEG)、聚丙二醇、聚氧化烯，或聚乙二醇或聚丙二醇的共聚物。

【0216】 「抗體用連接子」是在不同抗體部分之間建立共價連接的連接子，並包括肽連接子和非蛋白質聚合物，包括但不限於聚乙二醇(PEG)、聚丙二醇、聚氧化烯，或聚乙二醇、聚丙二醇的共聚物。

【0217】 「治療」個體的疾病或「治療」患有疾病的個體是指對個體進行醫藥處理，例如投予藥物，使得疾病的至少一種症狀得以減輕或免於惡化。

【0218】 術語「預防(prevent、preventing、prevention)」與類似用語是指降低沒有罹病但有罹病風險或易罹患疾病、病症或病況的個體罹患疾病、病症或病況的可能性。

【0219】 術語「有效量」或「治療有效量」在本文中可交替使用，並指足以實現特定生物學結果或調控或改善個體的症狀或症狀發作時間的數量，調控或改善通常達至少約10%；通常至少約20%，較佳至少約30%，或更佳至少約50%。可以根據腫瘤負荷的變化來評估在癌症療法中使用抗體的功效。腫瘤縮小(客觀反應)和疾病進展的時間都是癌症臨床試驗的重要評估指標。標準化反應標準，稱為RECIST (實性瘤反應評估標準(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors))，於2000年發布。2009年發布了更新版(RECIST 1.1)。RECIST標準通常用於以客觀反應為主要研究評估的臨床試驗中，還有在評估病情穩定、腫瘤進展或進展時間分析的試驗中，因為這些結果測量是基於對解剖學腫瘤負荷及其

在試驗過程中變化的評估。特定個體的有效量可隨著諸如所治療的病況、個體的整體健康、投藥的方法、路徑和劑量以及副作用的嚴重程度的因素而改變。當呈組合形式時，有效量與組分的組合呈比例且效用不限於單獨的組分。

【0220】 如果沒有另外定義，「完全反應」(Complete Response，CR)被定義為所有目標病灶消失。任何病理學淋巴結(無論是目標還是非目標)的短軸都必須減少到＜10 mm。就「部分反應」(PR)而言，目標病灶的直徑總和必須要至少減少30%，以基線直徑總和作為參考。就「疾病進展」(PD)而言，目標病灶的直徑總和增加至少20%，將研究時的最小總和作為參考(如果其為研究時的最小總和，則包括基線總和)。除了相對增加20%外，總和還必須證實絕對增加至少5 mm。在「病情穩定」(SD)中，以研究時的最小直徑總和作為參考，既沒有觀察縮小到足夠滿足PR要求，也沒有觀察增加到足夠滿足PD要求。

【0221】 可用於確定本文描述的本發明抗體的治療益處的次要結果測量包括以下：「客觀反應率」(ORR)定義為實現完全反應(CR)或部分反應(PR)的個體的比例。「無進展存活期」(PFS)定義為從抗體首次投藥日期到疾病進展或死亡(以先發生者為準)的時間。「總存活期」(OS)定義為從疾病診斷之日或開始治療之日起，診斷出患有該疾病的患者仍然存活的時間長度。「總反應持續時間」(DOR)定義為從參與者的初次CR或PR到疾病進展時間的時間。「反應深度」(DpR)定義為在最大反應點觀察到的腫瘤縮小與基線腫瘤負荷相比的百分比。ORR和PFS的臨床評估指標可以根據上述RECIST 1.1標準來確定。

【0222】 在分析非人類個體的情況下，必須如本文他處所討論的那樣調整上述參數來確定治療功效和益處，參見實例12 ff。

【0223】 根據本發明的典型「個體」包括人類和非人類個體。個體可以是哺乳動物，諸如小鼠、大鼠、貓、狗、靈長動物，及/或人類。

【0224】 抗體、片段或結合物的「醫藥組成物」(也稱為「治療調配物」)可以透過將具有所需純度的抗體與視情況選用的生理學上可接受的載劑、賦形劑或穩定劑混合來製備，例如根據Remington's Pharmaceutical Sciences (18th ed.；Mack Pub. Co.: Eaton, Pa., 1990)，例如呈凍乾調配物或水溶液的形式。可接受的載劑、賦形劑或穩定劑在所採用的劑量和濃度下對受體是無毒的，並且包括緩衝劑，諸如磷酸、檸檬酸和其他有機酸；抗氧化劑，包括抗壞血酸和甲硫胺酸；防腐劑(諸如十八烷基二甲基苄基氯化銨；六甲銨氯化物；苯扎氯銨、苄索氯銨；苯酚、丁醇或苯甲醇；對羥基苯甲酸烷基酯，諸如對羥基苯甲酸甲酯或丙酯；兒茶酚；間苯二酚；環己醇；3-戊醇；和間甲酚)；低分子量(少於約10個殘基)多肽；蛋白質，諸如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白；親水性聚合物，諸如聚乙烯吡咯烷酮；胺基酸，諸如甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺酸、組胺酸、精胺酸或離胺酸；單醣、雙醣和其他碳水化合物，包括葡萄糖、甘露糖或糊精；螯合劑，諸如EDTA；糖，諸如蔗糖、甘露糖醇、海藻糖或山梨糖醇；成鹽相對離子，諸如鈉；金屬複合物(例如，鋅-蛋白質複合物)；及/或非離子表面活性劑，例如Tween®、Pluronic®或聚乙二醇(PEG)。

【0225】 「宿主細胞」是用於接受、維持、繁殖和擴增載體的細胞。宿主細胞也可用來表現多肽，例如由載體編碼的抗體或其片段。當宿主細胞分裂時，載體中所含的核酸被複製，從而擴增核酸。較佳的宿主細胞是哺乳動物細胞，諸如CHO細胞或HEK細胞。更多較佳宿主細胞是大鼠骨髓瘤YB2/0細胞。

【0226】 「具有內源性目標表現的細胞」是以與生理或罹病情況相當的程度來表現目標蛋白的細胞。通常，已被改造成過度表現的細胞以更高程度來表現目標蛋白。

【0227】 在細胞、結構、蛋白質、抗體或標記的上下文中，術語「腫瘤內(intra-tumoral、intratumoral)」、「腫瘤浸潤性」或「腫瘤」是指它們在腫瘤組織內的定位。

【0228】 對某一個標記或蛋白質呈「陽性」或「＋」的細胞是特徵在於實質表現該標記或蛋白質的細胞。可以如技藝中已知的那樣測定和量化標記或蛋白質表現，例如以定義不同的細胞群。對於(免疫)細胞群的特徵鑑定來說，可以藉由FACS或使用本文所述的任何其他技術來測定標記表現。

【0229】 「白血球」是表現CD45的免疫細胞。如本文所用，「CD45+細胞」是指所有白血球。CD45可作為區分免疫細胞和非免疫細胞的標記。

【0230】 術語「淋巴細胞」是指所有未成熟的、成熟的、未分化的和已分化的白血球淋巴細胞群，包括組織特異性和特化變種。作為非限制性實例，它含括B細胞、T細胞、NKT細胞和NK細胞。在一些具體例中，淋巴細胞包括所有B細胞譜系，包括前B細胞、前驅B細胞、早期原B細胞、晚期原B細胞、大前B細胞、小前B細胞、未成熟B細胞、成熟B細胞、漿B細胞、記憶B細胞、B-1細胞、B-2細胞和無反應性AN1/T3細胞群。

【0231】 「T細胞」是表現TCRαβ、CD3和CD8或CD4的免疫細胞。如本文所用，該術語包括幼稚T細胞、CD4+ T細胞、CD8+ T細胞、調節性T細胞、記憶T細胞、經活化T細胞、無反應性T細胞、耐受性T細胞、嵌合B細胞和抗原特異性T細胞和技藝中已知的其他T細胞群。在一些具體例中，細胞表面上T細胞受體(TCR)的存在將T細胞與其他淋巴細胞區分開。

【0232】 「CD8+ T細胞」(也稱為「細胞毒性T細胞」、「TC」、「細胞毒性T淋巴細胞」、「CTL」、「T殺手細胞」、「細胞溶解性T細胞」、「CD8+ T細胞」或「殺手T細胞」)是表現CD3、CD45和CD8的T細胞。CD8+ T細胞可以殺死癌細胞、遭到感染的細胞(尤其是遭到病毒感染的細胞)或其他受損細胞。

【0233】 「CD4+ T細胞」(也稱為「T輔助細胞」、「Th細胞」)是表現CD3、CD4和CD45的免疫細胞。有多種T輔助細胞亞群，諸如但不限於Th1、Th2和Th17。CD4+ T細胞有助於抑制或調節免疫反應。它們在B細胞抗體類別轉換、細胞毒性T細胞的活化和生長，以及使吞噬細胞(諸如巨噬細胞)的殺菌活性最大化中是必不可少的。

【0234】 如本文所用，術語「Treg細胞」(也稱為「Treg」、「調節性T細胞」、「T調節性細胞」、「抑制T細胞」)是指表現CD3、CD4、CD45和FoxP3，並進一步表現高含量CD25和低含量CD127的免疫細胞。Treg細胞的特徵鑑定可以如本文他處所述來進行。Treg細胞通常也表現高含量的CTLA-4、GITR和LAG-3。在文獻中，還根據記憶標記CD45RO對Treg進行分類。

【0235】 在生理學條件下，Treg細胞保有免疫耐受性。於免疫反應期間，Treg細胞會阻止T細胞媒介的免疫，並抑制在胸腺內逃脫負篩選的自體反應性T細胞。Treg細胞還可以抑制其他類型的免疫細胞，諸如NK細胞和B細胞。適應性Treg細胞(稱為Th3或Tr1細胞)被認為是在免疫反應期間生成的。

【0236】 此外，Treg細胞透過抑制抗腫瘤免疫在免疫逃脫中發揮重要作用，從而提供免疫耐受性環境。辨識癌細胞的T細胞通常大量存在於腫瘤中，但它們的細胞毒性功能受到附近的免疫抑制細胞所抑制。Treg在許多不同的癌症中含量豐富，在腫瘤微環境中高度富集，並且因其在腫瘤進展中的作用而聞名。

【0237】 「經活化的Treg細胞」表現CD4、CD45、FoxP3、CD69和CCR8，此外高度表現CD25，並低度表現CD127。CD69是T細胞活化標記。

【0238】 「CCR8陽性調節性T細胞」或「CCR8+調節性T細胞」是表現CCR8的Treg。

【0239】 「CD4conv細胞」是傳統的CD4+、CD25- T細胞。

【0240】 「γδT細胞」是在其表面表現獨特T細胞受體TCRγδ的T細胞。γδT細胞也表現CD3。

【0241】 「B細胞」是表現CD19的免疫細胞，而成熟B細胞表現CD20和CD22。B細胞在活化後經由CD40經歷分化，其中發生體細胞超突變和增強的免疫球蛋白類別轉換，產生(能夠分泌抗體的)成熟B細胞或漿細胞。B細胞參與適應性免疫系統的體液性免疫，且為抗原呈現細胞。

【0242】 「巨噬細胞」是表現低CD14、高CD16、CD11b、CD68、CD163和CD206的免疫細胞。巨噬細胞藉由吞噬作用吞噬和消化細胞碎片、外來物質、微生物，或癌細胞。除了吞噬作用外，巨噬細胞在先天免疫中也扮演至關重要的角色，並且還透過招募其他免疫細胞來幫助啟動適應性免疫。例如，巨噬細胞作為T細胞的抗原呈現者很重要。促進發炎的巨噬細胞稱為M1巨噬細胞，而減少發炎和促進組織修復的巨噬細胞稱為M2巨噬細胞。

【0243】 如本文所用，「M1巨噬細胞」是表現ACOD1的巨噬細胞子集。M1巨噬細胞具有促發炎性、殺菌和吞噬功能。

【0244】 如本文所用，「M2巨噬細胞」是表現MRC1 (CD206)的巨噬細胞子集。M2巨噬細胞分泌抗發炎性介白素，在傷口癒合時發揮作用，且是血管重建和上皮再生所必需的。腫瘤相關巨噬細胞主要是M2表型，似乎積極促進腫瘤生長。

【0245】 「樹突細胞」(DC)是骨髓來源的白血球，是最有效的抗原呈現細胞類型。DC經特化用於捕抓和處理抗原，將蛋白質轉化為肽，這些肽被呈現在受T細胞辨識的主要組織相容性複合體(MHC)分子上。如本文所定義，DC的特徵在於表現CD1c、CD14、CD16、CD141、CD11c和CD123。存在有不同的樹突細胞亞群。在人類中，DC1具有免疫原性，而DC2細胞具有耐受性。成熟DC表現CD83，而漿細胞樣DC表現CD123。

【0246】 「NK細胞」(也稱為自然殺手細胞)是表現CD45、CD16、CD56、NKG2D但CD3陰性的免疫細胞。NK細胞不需要活化就可殺死缺少MHC第1類「自身」標記的細胞。NCR1 (也稱為CD335或NKp46)表現在NK細胞和一個NKT細胞子集上。

【0247】 「自然殺手T (NKT)細胞」是一群異質性T細胞，它們共享T細胞和自然殺手細胞的性質。

【0248】 「iNKT細胞」(也稱為「不變型自然殺手T細胞」)表現不變型αβ TCR (Vα24-Jα18、CD24lo)、CD44hi、NK1.1 (小鼠)和NKG2D。不變型TCR辨識由非多型性MHC第I類分子CD1d所呈現的醣脂質抗原。這些細胞可以透過快速產生大量細胞激素(即IFNg)來影響免疫反應。

【0249】 如本技藝中已知的，「效應細胞」是在刺激後積極支援免疫反應的免疫細胞。如本文所用，效應細胞是指表現Fcγ受體並因此能夠媒介ADCC或ADCP的免疫細胞。效應細胞的非限制性實例是單核細胞、嗜中性球、肥大細胞，並且較佳為巨噬細胞和自然殺手細胞。

【0250】 「三級淋巴結構」是腫瘤內結構，特徵在於LTta、LTtb、Cxcr5和Cxcl13的表現增加。

【0251】 如本文所用，術語「嵌合抗原受體」或「CAR」是指人工T細胞表面受體，其被改造成在免疫效應細胞上表現並特異性地結合抗原。CAR可用作授受性細胞轉移的療法。從患者(血液、腫瘤或腹水)中取出單核細胞並進行修飾，使其表現對特定形式抗原具有特異性的受體。在一些具體例中，CAR表現為對腫瘤相關抗原具特異性的受體。CAR還可以包含細胞內活化結構域、跨膜結構域，和包含腫瘤相關抗原結合區域的細胞外結構域。在一些態樣中，CAR包含單鏈可變片段(scFv)衍生的單株抗體融合到CD3-ζ跨膜和細胞內結構域的融合物。CAR設計的特異性可能源自於受體的配體(例如，肽)。在一些具體例中，

CAR可以藉由重定向表現對腫瘤相關抗原具有特異性的CAR的單核細胞/巨噬細胞來靶向癌症。

【0252】 給藥方案如本技藝已知的那樣縮寫，例如每天(QD)、每2天(Q2D)或每3天(Q3D)。

具體例

抗原及結合趨化因子受體的抗體

態樣1-抗原

【0253】 根據第一態樣，提供一種經分離硫酸化多肽，其包含七跨膜受體的富含酪胺酸結構域(TRD)。富含酪胺酸結構域是一個保守的N端結構域，特徵為七跨膜受體，諸如CXC和CC趨化因子受體，參見實例1。如本文所用，術語TRD是指CXC或CC趨化因子受體的胺基酸或蛋白質序列，其從N端起算位在第一個半胱胺酸的N端。除了酪胺酸外，TRD通常包含帶負電荷的胺基酸殘基，諸如天冬胺酸。小鼠、猴和人類的所有CC和CXC趨化因子受體的TRD列於實例4、表4.1中。

【0254】 酪胺酸硫酸化是一種普遍存在的轉譯後蛋白質修飾，發生在所有多細胞生物體中。它受到酪胺醯基蛋白磺基轉移酶(TPST)1和2所催化，TPST是常駐在高基氏體的酶，將硫酸根從輔因子PAPS (3’-磷酸腺苷5’-磷酸硫酸)轉移到蛋白質受質中的背景相關酪胺酸。目前，只有一小部分硫酸化蛋白質是已知的，對生物學硫酸化機制和特定修飾位置的理解仍在進行中，參見實例4。儘管轉譯後修飾(諸如醣基化、磷酸化、醯基化、腺苷酸化、法呢基化、泛素化和硫酸化)在活系統的蛋白質中很常見，但抗體生成通常是基於未經修飾的目標序列來進行。

【0255】 發明人開發出一種不常見的抗體生成方法，並出乎意料地發現到根據第一態樣的合成硫酸化多肽可用於增加針對趨化因子受體本身的抗體生成成功率，以及如本文它處所討論的，具有優異功能性質的趨化因子受體抗體供治療使用的成功率。高度特異性趨化因子受體抗體的成功率提高尤其出乎意料，因為很少見被設計成用來序列非依賴性偵測硫酸化酪胺酸作為轉譯後修飾的研究抗體。

【0256】 七跨膜受體可以來自表現以TRD為特徵的趨化因子受體的任何物種，例如人類、猴、食蟹獼猴(食蟹獼猴)、恆河獼猴(恆河獼猴)、嚙齒動物、小鼠、大鼠、馬、牛、豬、狗、貓，和駱駝。

【0257】 根據第一態樣的一些第一具體例，提供一種經分離的多肽，其中該經分離的多肽包含七跨膜受體的富含酪胺酸結構域(TRD)，其進一步特徵在於TRD的至少25%、至少50%，或至少75%酪胺酸殘基被硫酸化。

【0258】 例如，在一個非常成功的抗體活動中，人類或食蟹獼猴CCR8的TRD在位置Y3、Y15和Y17處被硫酸化，而Y16被避開，即TRD中有75%酪胺酸被硫酸化(表6.1)。在另一個實例中，人類CCR4的TRD在位置19和22處被硫酸化並用於脫靶結合，即50%酪胺酸被硫酸化(表8.1)。在另一種方法中，鼠類CCR4的TRD在位置22處被硫酸化並用於脫靶結合，即TRD中有25%酪胺酸被硫酸化(表6.1)。

【0259】 表4.1顯示硫酸化肽的列表，包括酪胺酸硫酸化的偏好位置。在不受到理論囿限的情況下，發明人相信以酪胺酸硫酸化的形式引入額外電荷，訂製會辨識特定負電荷模式的抗體。這種辨識似乎需要增加酪胺酸和帶正電荷的胺基酸的百分比，至少是在抗體的HCDR3中，即使用依據本發明的經分離硫酸化多肽也影響到抗體的結構組成，特別是HCDR3的胺基酸組成，參見實例9。

【0260】 根據第一態樣的一些第二具體例，其與根據第一態樣的第一具體例可能相同或可能不相同，提供一種經分離的多肽，其中該七跨膜受體是人類、食蟹獼猴或小鼠的。

【0261】 在這些第二具體例的一些具體例中，七跨膜受體是鼠類的。在這些第二具體例的一些較佳具體例中，七跨膜受體是人類及/或食蟹獼猴的。在這些第二具體例的一些較佳具體例中，七跨膜受體是人類的。在這些第二具體例的一些具體例中，七跨膜受體是食蟹獼猴的。

【0262】 根據第一態樣的一些第三具體例，其與根據第一態樣的第一及/或第二具體例可能相同或可能不相同，提供一種經分離的多肽，其中該七跨膜受體是趨化因子受體，較佳地

a) CC趨化因子受體，諸如CCR1、CCR2、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9，或CCR10，

b) CXC趨化因子受體，諸如CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5，或CXCR6，或

c) CX3CR1或CXCR1。

【0263】 在這些第三具體例的一些具體例中，七跨膜受體是CC趨化因子受體或CXC趨化因子受體。在這些第三具體例的一些具體例中，七跨膜受體是CC趨化因子受體，諸如CCR1、CCR2、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9，或CCR10。在這些第三具體例的一些較佳具體例中，七跨膜受體是CCR8或CCR4。在這些第三具體例的一些極佳具體例中，七跨膜受體是CCR8。在這些第三具體例的一些具體例中，七跨膜受體是CXC趨化因子受體，諸如CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5，或CXCR6。在這些第三具體例的一些具體例中，七跨膜受體是CX3CR1或CXCR1。

【0264】 在第一態樣的一些較佳具體例中，提供一種經分離的多肽，其包含人類或食蟹獼猴七跨膜受體的TRD，其進一步特徵在於TRD的至少25%、至少50%，或至少75%酪胺酸殘基被硫酸化，其中七跨膜受體是CC趨化因子受體或CXC趨化因子受體，且較佳地，其中七跨膜受體是CCR8或CCR4。

【0265】 根據第一態樣的第三具體例的一些具體例A，經分離硫酸化多肽包含根據以下或與以下具有至少90%、95%，或98%序列一致性的序列：

a) SEQ ID NO：1 (CCR1_人類_TRD)，較佳地其中至少Y10及/或Y18已被硫酸化，或

b) SEQ ID NO：7 (CCR2_人類_TRD)，較佳地其中至少Y26已被硫酸化，或

c) SEQ ID NO：13 (CCR3_人類_TRD)，較佳地其中Y16及/或Y17已被硫酸化，或

d) SEQ ID NO：19 (CCR4_人類_TRD)，較佳地其中至少Y22已被硫酸化，並且進一步較佳地Y16，Y19及/或Y20已被硫酸化，或

e) SEQ ID NO：25 (CCR5_人類_TRD)，較佳地其中Y3、Y10、Y14和Y15中的兩者、三者或全部已被硫酸化，或

f) SEQ ID NO：31 (CCR6_人類_TRD)，較佳地其中Y18、Y26和Y27中的至少兩者或三者已被硫酸化，或

g) SEQ ID NO：37 (CCR7_人類_TRD)，較佳地其中Y8和Y17中的一者或兩者已被硫酸化，或

h) SEQ ID NO：43 (CCR8_人類_TRD)，較佳地其中Y3、Y15和Y17中的至少兩者或全部已被硫酸化，或

i) SEQ ID NO：61 (CCR9_人類_TRD)，其中至少Y28且較佳地還有Y17及/或Y37已被硫酸化，或

j) SEQ ID NO：67 (CCR10_人類_TRD)，較佳地其中Y14和Y22中的至少一者或兩者已被硫酸化，或

k) SEQ ID NO：73 (CXCR1_人類_TRD)，較佳地其中Y27已被硫酸化，或

l) SEQ ID NO：79 (CXCR2_人類_TRD)，較佳地其中Y23及/或Y25已被硫酸化，或

m) SEQ ID NO：85 (CXCR3_人類_TRD)，較佳地其中Y27和Y29中的至少一者或兩者已被硫酸化，或

n) SEQ ID NO：91 (CXCR4_人類_TRD)，較佳地其中至少Y12及/或Y21已被硫酸化，或

o) SEQ ID NO：97 (CXCR5_人類_TRD)，較佳地其中Y3和Y27中的至少一者已被硫酸化，或

p) SEQ ID NO：103 (CXCR6_人類_TRD)，較佳地其中Y6和Y10中的至少一者或兩者已被硫酸化，或

q) SEQ ID NO：157 (CX3CR1_人類_TRD)，較佳地其中至少Y14已被硫酸化，或

r) SEQ ID NO：163 (CXCR1_人類_TRD)，較佳地其中至少Y27已被硫酸化。

【0266】 根據第一態樣的第三具體例的一些具體例B，經分離硫酸化多肽包含根據以下或與以下具有至少90%、95%，或98%序列一致性的序列：

a) SEQ ID NO：3 (CCR1_小鼠_TRD)，較佳地其中至少Y10及/或Y18已被硫酸化，或

b) SEQ ID NO：9 (CCR2_小鼠_TRD)，較佳地其中至少Y37及/或Y39已被硫酸化，或

c) SEQ ID NO：15 (CCR3_小鼠_TRD)，較佳地其中Y20及/或Y22已被硫酸化，或

d) SEQ ID NO：21 (CCR4_小鼠_TRD)，較佳地其中至少Y22已被硫酸化，且進一步較佳地Y16、Y19，及/或Y20已被硫酸化，或

e) SEQ ID NO：27 (CCR5_小鼠_TRD)，較佳地其中Y10、Y12和Y16中的兩者或三者已被硫酸化，或

f) SEQ ID NO：33 (CCR6_小鼠_TRD)，較佳地其中Y13、Y18和Y19中的至少兩者或三者已被硫酸化，

g) SEQ ID NO：39 (CCR7_小鼠_TRD)，較佳地其中Y8和Y17中的一者或兩者以及視情況Y20已被硫酸化，或

h) SEQ ID NO：45 (CCR8_小鼠_TRD)，較佳地其中Y3、Y14和Y15中的至少兩者或全部已被硫酸化，或

i) SEQ ID NO：63 (CCR9_小鼠_TRD)，較佳地其中至少Y28已被硫酸化，並且較佳地Y19也已被硫酸化，或

j) SEQ ID NO：69 (CCR10_小鼠_TRD)，較佳地其中Y14、Y17和Y22中的至少一者、兩者或全部已被硫酸化，或

k) SEQ ID NO：75 (CXCR1_小鼠_TRD)，較佳地其中至少Y6已被硫酸化，或

l) SEQ ID NO：81 (CXCR2_小鼠_TRD)，較佳地其中Y24已被硫酸化，或

m) SEQ ID NO：87 (CXCR3_小鼠_TRD)，較佳地其中Y27和Y29中的至少一者或兩者已被硫酸化，或

n) SEQ ID NO：93 (CXCR4_小鼠_TRD)，較佳地其中至少Y23、Y13及/或Y14已被硫酸化，或

o) SEQ ID NO：99 (CXCR5_小鼠_TRD)，較佳地其中至少Y3及/或Y14及/或Y20及/或Y26已被硫酸化，或

p) SEQ ID NO：105 (CXCR6_小鼠_TRD)，較佳地其中Y11和Y15中的至少一者或兩者已被硫酸化，或

q) SEQ ID NO：159 (CX3CR1_小鼠_TRD)，較佳地其中至少Y15已被硫酸化，或

r) SEQ ID NO：165 (CXCR1_小鼠_TRD)，較佳地其中至少Y6已被硫酸化。

【0267】 根據第一態樣的第三具體例的一些具體例C，經分離硫酸化多肽包含根據以下或與以下具有至少90%、95%，或98%序列一致性的序列：

a) SEQ ID NO：2 (CCR1_MACFA_TRD)，較佳地其中至少Y10及/或Y18已被硫酸化，或

b) SEQ ID NO：8 (CCR2_MACMU_TRD)，較佳地其中至少Y26已被硫酸化，或

c) SEQ ID NO：14 (CCR3_MACFA_TRD)，較佳地其中Y16已被硫酸化，或

d) SEQ ID NO：20 (CCR4_MACFA_TRD)，較佳地其中至少Y22已被硫酸化，且進一步較佳地Y16、Y19及/或Y20已被硫酸化，或

e) SEQ ID NO：26 (CCR5_MACMU_TRD)，較佳地其中Y3、Y10、Y14和Y15中的兩者、三者或全部已被硫酸化，或

f) SEQ ID NO：32 (CCR6_MACFA_TRD)，較佳地其中Y23、Y31和Y32中的至少兩者或三者已被硫酸化，或

g) SEQ ID NO：38 (CCR7_MACFA_TRD)，較佳地其中Y8和Y17中的一者或兩者已被硫酸化，或

h) SEQ ID NO：44 (CCR8_MACFA_TRD)，較佳地其中Y3、Y15和Y17中的至少兩者或全部已被硫酸化，或

i) SEQ ID NO：62 (CCR9_MACFA_TRD)，較佳地其中至少Y28，並且較佳地Y17及/或Y37已被硫酸化，或

j) SEQ ID NO：68 (CCR10_MACFA_TRD)，較佳地其中Y14和Y22中的至少一者或兩者已被硫酸化，或

k) SEQ ID NO：74 (CXCR1_MACFA_TRD)，較佳地其中Y14和Y28中的至少一者已被硫酸化，或

l) SEQ ID NO：80 (CXCR2_MACFA_TRD)，較佳地其中Y20及/或Y22已被硫酸化，或

m) SEQ ID NO：86 (CXCR3_MACFA_TRD)，較佳地其中Y27和Y29中的至少一者或兩者已被硫酸化，或

n) SEQ ID NO：92 (CXCR4_MACFA_TRD)，較佳地其中至少Y12及/或Y21已被硫酸化，或

o) SEQ ID NO：98 (CXCR5_MACFA_TRD)，較佳地其中Y3和Y27中的至少一者已被硫酸化，或

p) SEQ ID NO：104 (CXCR6_MACFA_TRD)，較佳地其中Y4、Y7和Y39中的至少兩者或全部已被硫酸化，或

q) SEQ ID NO：158 (CX3CR1_MACFA_TRD)，較佳地其中至少Y20已被硫酸化，或

r) SEQ ID NO：164 (CXCR1_MACMU_TRD)，較佳地其中至少Y14已被硫酸化。

【0268】 在第一態樣的一些第四具體例中，其與根據第一態樣的第一、第二及/或第三具體例可能相同或可能不相同，經分離的多肽包含包括TRD及LID

結構域之七跨膜受體的N端，較佳地其中至少TRD和LID結構域之間的半胱胺酸已被去除或已被改成不同的胺基酸。

【0269】 趨化因子受體的細胞外結構域可分為四個區域：

(i) 一個N端結構域，它可以細分為

(a) 膜遠端富含酪胺酸結構域(TRD)，

(b) 半胱胺酸，和

(c) LID結構域，

(ii) 細胞外結構域1 (ECL1)，

(iii) 細胞外結構域2 (ECL2)，及

(iv) 細胞外結構域3 (ECL3)。

【0270】 例如由於高度的聚集傾向，根據本發明的一些多肽難以處理。在不受到理論囿限的情況下，發明人相信，高「黏性」是因為帶電荷胺基酸和帶電荷硫酸根殘基的數量增加所致。對於包含趨化因子受體N端的多肽來說，可以透過去除TRD和LID結構域之間的半胱胺酸或進行胺基酸交換來改善聚集性質。藉由將半胱胺酸變成絲胺酸獲得最佳結果(實例5，表4.1)。

【0271】 在根據第一態樣的第四具體例的一些具體例中，可以省略半胱胺酸並且直接連結TRD和LID。在根據第一態樣的第四具體例的一些不同具體例中，半胱胺酸可以被不同極性的不帶電荷胺基酸置換。在根據第一態樣的第四具體例的一些較佳具體例中，半胱胺酸被絲胺酸置換(參見表4.1)。在根據第一態樣的第四具體例的一些具體例中，半胱胺酸可以被至少一個不同的胺基酸置換。

【0272】 根據第一態樣的第四具體例的一些具體例A，經分離硫酸化多肽包含以下或與以下具有至少90%、95%，或98%序列一致性的序列：

a) SEQ ID NO：4 (CCR1_人類_N端)，其中至少Y10及/或Y18已被硫酸化，

b) SEQ ID NO：10 (CCR2_人類_N端)，其中至少Y26已被硫酸化，

c) SEQ ID NO：16 (CCR3_人類_N端)，其中Y16及/或Y17已被硫酸化，

d) SEQ ID NO：22 (CCR4_人類_N端)，其中至少Y22已被硫酸化，且進一步較佳地Y16、Y19及/或Y20已被硫酸化，

e) SEQ ID NO：28 (CCR5_人類_N端)，其中Y3、Y10、Y14和Y15中的兩者、三者或全部已被硫酸化，

f) SEQ ID NO：34 (CCR6_人類_N端)，其中Y18、Y26和Y27中的至少兩者或三者已被硫酸化，

g) SEQ ID NO：40 (CCR7_人類_N端)，其中Y8和Y17中的一者或兩者已被硫酸化，

h) SEQ ID NO：46 (CCR8_人類_N端)，其中Y3、Y15和Y17中的至少兩者或全部已被硫酸化，

i) SEQ ID NO：64 (CCR9_人類_N端)，其中至少Y28，較佳地還有Y17及/或Y37已被硫酸化，

j) SEQ ID NO：70 (CCR10_人類_N端)，其中Y14和Y22中的至少一者或兩者已被硫酸化，

k) SEQ ID NO：76 (CXCR1_人類_N端)，其中Y27已被硫酸化，

l) SEQ ID NO：82 (CXCR2_人類_N端)，其中Y23及/或Y25已被硫酸化，

m) SEQ ID NO：88 (CXCR3_人類_N端)，其中Y27和Y29中的至少一者或兩者已被硫酸化，

n) SEQ ID NO：94 (CXCR4_人類_N端)，其中至少Y12及/或Y21已被硫酸化，

o) SEQ ID NO：100 (CXCR5_人類_N端)，其中Y3和Y27中的至少一者已被硫酸化，或

p) SEQ ID NO：106 (CXCR6_人類_N端)，其中Y6和Y10中的至少一者或兩者已被硫酸化，或

q) SEQ ID NO：160 (CX3CR1_人類_N端)，較佳地其中至少Y14已被硫酸化，或

r) SEQ ID NO：166 (CXCR1_人類_N端)，較佳地其中至少Y27已被硫酸化。

【0273】 根據第一態樣的第四具體例的一些具體例B，經分離硫酸化多肽包含以下或與以下具有至少90%、95%，或98%序列一致性的序列：

a) SEQ ID NO：6 (CCR1_小鼠_N端)，較佳地其中至少Y10及/或Y18已被硫酸化，或

b) SEQ ID NO：12 (CCR2_小鼠_N端)，較佳地其中至少Y37及/或Y39已被硫酸化，或

c) SEQ ID NO：18 (CCR3_小鼠_N端)，較佳地其中Y20及/或Y22已被硫酸化，或

d) SEQ ID NO：24 (CCR4_小鼠_N端)，較佳地其中至少Y22已被硫酸化，且進一步較佳地Y16、Y19及/或Y20已被硫酸化，或

e) SEQ ID NO：30 (CCR5_小鼠_N端)，較佳地其中Y10、Y12和Y16中的兩者或三者已被硫酸化，或

f) SEQ ID NO：36 (CCR6_小鼠_N端)，較佳地其中Y13、Y18和Y19中的至少兩者或三者已被硫酸化，

g) SEQ ID NO：42 (CCR7_小鼠_N端)，較佳地其中Y8和Y17中的一者或兩者以及視情況Y20已被硫酸化，或

h) SEQ ID NO：48 (CCR8_小鼠_N端，其中C＝X或S)，較佳地其中Y3、Y14和Y15中的至少兩者或全部已被硫酸化，或

i) SEQ ID NO：66 (CCR9_小鼠_N端)，較佳地其中至少Y28已被硫酸化，並且較佳地Y19也已被硫酸化，或

j) SEQ ID NO：72 (CCR10_小鼠_N端)，較佳地其中Y14、Y17和Y22中的至少一者、兩者或全部已被硫酸化，或

k) SEQ ID NO：78 (CXCR1_小鼠_N端)，較佳地其中至少Y6已被硫酸化，或

l) SEQ ID NO：84 (CXCR2_小鼠_N端)，較佳地其中Y24已被硫酸化，或

m) SEQ ID NO：90 (CXCR3_小鼠_N端)，較佳地其中Y27和Y29中的至少一者或兩者已被硫酸化，或

n) SEQ ID NO：96 (CXCR4_小鼠_N端)，較佳地其中至少Y23及/或Y14已被硫酸化，或

o) SEQ ID NO：102 (CXCR5_小鼠_N端)，較佳地其中至少Y3及/或Y14及/或Y20及/或Y26已被硫酸化，或

p) SEQ ID NO：108 (CXCR6_小鼠_N端)，較佳地其中Y11和Y15中的至少一者或兩者已被硫酸化，或

q) SEQ ID NO：162 (CX3CR1_小鼠_N端)，較佳地其中至少Y15已被硫酸化，或

r) SEQ ID NO：168 (CXCR1_小鼠_N端)，較佳地其中至少Y6已被硫酸化。

【0274】 根據第一態樣的第四具體例的一些具體例C，經分離硫酸化多肽包含以下或與以下具有至少90%、95%，或98%序列一致性的序列：

a) SEQ ID NO：5 (CCR1_MACFA_N端)，較佳地其中至少Y10及/或Y18已被硫酸化，或

b) SEQ ID NO：11 (CCR2_MACMU_N端)，較佳地其中至少Y26已被硫酸化，或

c) SEQ ID NO：17 (CCR3_MACFA_N端)，較佳地其中Y16已被硫酸化，或

d) SEQ ID NO：23 (CCR4_MACFA_N端)，較佳地其中至少Y22已被硫酸化，且進一步較佳地Y16、Y19及/或Y20已被硫酸化，或

e) SEQ ID NO：29 (CCR5_MACMU_N端)，較佳地其中Y3、Y10、Y14和Y15中的兩者、三者或全部已被硫酸化，或

f) SEQ ID NO：35 (CCR6_MACFA_N端)，較佳地其中Y23、Y31和Y32中的至少兩者或三者已被硫酸化，或

g) SEQ ID NO：41 (CCR7_MACFA_N端)，較佳地其中Y8和Y17中的一者或兩者已被硫酸化，或

h) SEQ ID NO：47 (CCR8_MACFA_N端)，較佳地其中Y3、Y15和Y17中的至少兩者或全部已被硫酸化，或

i) SEQ ID NO：65 (CCR9_MACFA_N端)，較佳地其中至少Y28，且較佳地Y17及/或Y37也已被硫酸化，或

j) SEQ ID NO：71 (CCR10_MACFA_N端)，較佳地其中Y14和Y22中的至少一者或兩者已被硫酸化，或

k) SEQ ID NO：77 (CXCR1_MACFA_N端)，較佳地其中Y14和Y28中的至少一者已被硫酸化，或

l) SEQ ID NO：83 (CXCR2_MACFA_N端)，較佳地其中Y20及/或Y22已被硫酸化，或

m) SEQ ID NO：89 (CXCR3_MACFA_N端)，較佳地其中Y27和Y29中的至少一者或兩者已被硫酸化，或

n) SEQ ID NO：95 (CXCR4_MACFA_N端)，較佳地其中至少Y12及/或Y21已被硫酸化，或

o) SEQ ID NO：101 (CXCR5_MACFA_N端)，較佳地其中Y3和Y27中的至少一者已被硫酸化，或

p) SEQ ID NO：107 (CXCR6_MACFA_N端)，較佳地其中Y4、Y7和Y39中的至少兩者或全部已被硫酸化，或

q) SEQ ID NO：161 (CX3CR1_MACFA_N端)，較佳地其中至少Y20或Y22已被硫酸化，或

r) SEQ ID NO：167 (CXCR1_MACMU_N端)，較佳地其中至少Y14或Y28已被硫酸化。

【0275】 在第一態樣的第四具體例的一些具體例中，經分離硫酸化多肽包含以下序列：

a) SEQ ID NO：4 (CCR1_人類_N端)、SEQ ID NO：5 (CCR1_MACFA_N端)或SEQ ID NO：6 (CCR1_小鼠_N端)，較佳地其中至少Y10及/或Y18已被硫酸化，或

b) SEQ ID NO：10 (CCR2_人類_N端)或SEQ ID NO：11 (CCR2_MACMU_N端)，較佳地其中至少Y26已被硫酸化，或

c) SEQ ID NO：12 (CCR2_小鼠_N端)，較佳地其中至少Y37及/或Y39已被硫酸化，或

d) SEQ ID NO：16 (CCR3_人類_N端)，較佳地其中Y16及/或Y17已被硫酸化，或

e) SEQ ID NO：17 (CCR3_MACFA_N端)，較佳地其中Y16已被硫酸化，或

f) SEQ ID NO：18 (CCR3_小鼠_N端)，較佳地其中Y20及/或Y22已被硫酸化，或

g) SEQ ID NO：22 (CCR4_人類_N端)、SEQ ID NO：23 (CCR4_MACFA_N端)，或SEQ ID NO：24 (CCR4_小鼠_N端)，較佳地其中至少Y22已被硫酸化，並且進一步較佳地Y16、Y19及/或Y20已被硫酸化，或

h) SEQ ID NO：28 (CCR5_人類_N端)，或SEQ ID NO：29 (CCR5_MACMU_N端)，較佳地其中Y3、Y10、Y14和Y15中的兩者、三者或全部已被硫酸化，或

i) SEQ ID NO：30 (CCR5_小鼠_N端)，較佳地其中Y10、Y12和Y16中的兩者或三者已被硫酸化，或

j) SEQ ID NO：34 (CCR6_人類_N端)，較佳地其中Y18、Y26和Y27中的至少兩者或三者已被硫酸化，或

k) SEQ ID NO：35 (CCR6_MACFA_N端)，較佳地其中Y23、Y31和Y32中的至少兩者或三者已被硫酸化，或

l) SEQ ID NO：36 (CCR6_小鼠_N端)，較佳地其中Y13、Y18和Y19中的至少兩者或三者已被硫酸化，或

m) SEQ ID NO：40 (CCR7_人類_N端)，或SEQ ID NO：41 (CCR7_MACFA_N端)，較佳地其中Y8和Y17中的一者或兩者已被硫酸化，或

n) SEQ ID NO：42 (CCR7_小鼠_N端)，較佳地其中Y8和Y17中的一者或兩者和視情況Y20已被硫酸化，或

o) SEQ ID NO：46 (CCR8_人類_N端，其中C＝X或S)，或SEQ ID NO：47 (CCR8_MACFA_N端，其中C＝X或S)，較佳地其中Y3、Y15和Y17中的至少兩者或全部已被硫酸化，或

p) SEQ ID NO：48 (CCR8_小鼠_N端，其中C＝X或S)，較佳地其中Y3、Y14和Y15中的至少兩者或全部已被硫酸化，或

q) SEQ ID NO：64 (CCR9_人類_N端)，或SEQ ID NO：65 (CCR9_MACFA_N端)，較佳地其中至少Y28，較佳地Y17及/或Y37也已被硫酸化，或

r) SEQ ID NO：66 (CCR9_小鼠_N端)，較佳地其中至少Y28已被硫酸化，且較佳地Y19也已被硫酸化，或

s) SEQ ID NO：70 (CCR10_人類_N端)，或SEQ ID NO：71 (CCR10_MACFA_N端)，較佳地其中Y14和Y22中的至少一者或兩者已被硫酸化，或

t) SEQ ID NO：72 (CCR10_小鼠_N端)，較佳地其中Y14、Y17和Y22中的至少一者、兩者或全部已被硫酸化，或

u) SEQ ID NO：76 (CXCR1_人類_N端)，較佳地其中Y27已被硫酸化，或

v) SEQ ID NO：77 (CXCR1_MACFA_N端)，較佳地其中Y14和Y28中的至少一者已被硫酸化，或

w) SEQ ID NO：78 (CXCR1_小鼠_N端)，較佳地其中至少Y6已被硫酸化，或

x) SEQ ID NO：82 (CXCR2_人類_N端)，較佳地其中Y23及/或Y25已被硫酸化，或

y) SEQ ID NO：83 (CXCR2_MACFA_N端)，較佳地其中Y20及/或Y22已被硫酸化，或

z) SEQ ID NO：84 (CXCR2_小鼠_N端)，較佳地其中Y24已被硫酸化，或

aa) SEQ ID NO：88 (CXCR3_人類_N端)、SEQ ID NO：89 (CXCR3_MACFA_N端)，或SEQ ID NO：90 (CXCR3_小鼠_N端)，較佳地其中Y27和Y29中的至少一者或兩者已被硫酸化，或

bb) SEQ ID NO：94 (CXCR4_人類_N端)，或SEQ ID NO：95 (CXCR4_MACFA_N端)，較佳地其中至少Y12及/或Y21已被硫酸化，或

cc) SEQ ID NO：96 (CXCR4_小鼠_N端)，較佳地其中至少Y23及/或Y14已被硫酸化，或

dd) SEQ ID NO：100 (CXCR5_人類_N端)，或SEQ ID NO：101 (CXCR5_MACFA_N端)，較佳地其中Y3和Y27中的至少一者已被硫酸化，或

ee) SEQ ID NO：102 (CXCR5_小鼠_N端)，較佳地其中至少Y3及/或Y14及/或Y20及/或Y26已被硫酸化，或

ff) SEQ ID NO：106 (CXCR6_人類_N端)，較佳地其中Y6和Y10中的至少一者或兩者已被硫酸化，或

gg) SEQ ID NO：107 (CXCR6_MACFA_N端)，較佳地其中Y4、Y7和Y39中的至少兩者或全部已被硫酸化，或

hh) SEQ ID NO：108 (CXCR6_小鼠_N端)，較佳地其中Y11和Y15中的至少一者或兩者已被硫酸化，或

ii) SEQ ID NO：160 (CX3CR1_人類_N端)，較佳地其中至少Y14已被硫酸化，或

jj) SEQ ID NO：161 (CX3CR1_MACFA_N端)，較佳地其中至少Y20或Y22已被硫酸化，或

kk) SEQ ID NO：162 (CX3CR1_小鼠_N端)，較佳地其中至少Y15已被硫酸化，或

ll) SEQ ID NO：166 (CXCR1_人類_N端)，較佳地其中至少Y27已被硫酸化，或

mm) SEQ ID NO：167 (CXCR1_MACMU_N端)，較佳地其中至少Y14或Y28已被硫酸化，或

nn) SEQ ID NO：168 (CXCR1_小鼠_N端)，較佳地其中至少Y6已被硫酸化。

【0276】 在第一態樣的第一、第二、第三或第四具體例的一些具體例中，經分離硫酸化多肽包含以下或與以下具有至少90%序列一致性的序列：

a) SEQ ID NO：1 (CCR1_人類_TRD)、SEQ ID NO：4 (CCR1_人類_N端)、SEQ ID NO：2 (CCR1_MACFA_TRD)、SEQ ID NO：5 (CCR1_MACFA_N端)、SEQ ID NO：3 (CCR1_小鼠_TRD)或SEQ ID NO：6 (CCR1_小鼠_N端)，較佳地其中至少Y10及/或Y18已被硫酸化，或

b) SEQ ID NO：7 (CCR2_人類_TRD)、SEQ ID NO：10 (CCR2_人類_N端)、SEQ ID NO：8 (CCR2_MACMU_TRD)或SEQ ID NO：11 (CCR2_MACMU_N端)，較佳地其中至少Y26已被硫酸化，或

c) SEQ ID NO：9 (CCR2_小鼠_TRD)或SEQ ID NO：12 (CCR2_小鼠_N端)，較佳地其中至少Y37及/或Y39已被硫酸化，或

d) SEQ ID NO：13 (CCR3_人類_TRD)或SEQ ID NO：16 (CCR3_人類_N端)，較佳地其中Y16及/或Y17已被硫酸化，或

e) SEQ ID NO：14 (CCR3_MACFA_TRD)或SEQ ID NO：17 (CCR3_MACFA_N端)，較佳地其中Y16已被硫酸化，或

f) SEQ ID NO：15 (CCR3_小鼠_TRD)或SEQ ID NO：18 (CCR3_小鼠_N端)，較佳地其中Y20及/或Y22已被硫酸化，或

g) SEQ ID NO：19 (CCR4_人類_TRD)、SEQ ID NO：22 (CCR4_人類_N端)、SEQ ID NO：20 (CCR4_MACFA_TRD)、SEQ ID NO：23 (CCR4_MACFA_N端)、SEQ ID NO：21 (CCR4_小鼠_TRD)或SEQ ID NO：24 (CCR4_小鼠_N端)，較佳地其中至少Y22已被硫酸化，且進一步較佳地Y16、Y19及/或Y20已被硫酸化，或

h) SEQ ID NO：25 (CCR5_人類_TRD)、SEQ ID NO：28 (CCR5_人類_N端)、SEQ ID NO：26 (CCR5_MACMU_TRD)或SEQ ID NO：29 (CCR5_MACMU_N端)，較佳地其中Y3、Y10、Y14和Y15中的兩者、三者或全部已被硫酸化，或

i) SEQ ID NO：27 (CCR5_小鼠_TRD)或SEQ ID NO：30 (CCR5_小鼠_N端)，較佳地其中Y10、Y12和Y16中的兩者或三者已被硫酸化，或

j) SEQ ID NO：31 (CCR6_人類_TRD)或SEQ ID NO：34 (CCR6_人類_N端)，較佳地其中Y18、Y26和Y27中的至少兩者或三者已被硫酸化，或

k) SEQ ID NO：32 (CCR6_MACFA_TRD)或SEQ ID NO：35 (CCR6_MACFA_N端)，較佳地其中Y23、Y31和Y32中的至少兩者或三者已被硫酸化，或

l) SEQ ID NO：33 (CCR6_小鼠_TRD)或SEQ ID NO：36 (CCR6_小鼠_N端)，較佳地其中Y13、Y18和Y19中的至少兩者或三者已被硫酸化，或

m) SEQ ID NO：37 (CCR7_人類_TRD)、SEQ ID NO：40 (CCR7_人類_N端)、SEQ ID NO：38 (CCR7_MACFA_TRD)或SEQ ID NO：41

(CCR7_MACFA_N端)，較佳地其中Y8和Y17中的一者或兩者已被硫酸化，或

n) SEQ ID NO：39 (CCR7_小鼠_TRD)或SEQ ID NO：42 (CCR7_小鼠_N端)，較佳地其中Y8和Y17中的一者或兩者和視情況Y20已被硫酸化，或

o) SEQ ID NO：43 (CCR8_人類_TRD)、SEQ ID NO：44 (CCR8_MACFA_TRD)、SEQ ID NO：46 (CCR8_人類_N端，其中C＝X或S)，或SEQ ID NO：47 (CCR8_MACFA_N端，其中C＝X或S)，較佳地其中Y3、Y15和Y17中的至少兩者或全部已被硫酸化，或

p) SEQ ID NO：45 (CCR8_小鼠_TRD)或SEQ ID NO：48 (CCR8_小鼠_N端，其中C＝X或S)，較佳地其中Y3、Y14和Y15中的至少兩者或全部已被硫酸化，或

q) SEQ ID NO：61 (CCR9_人類_TRD)、SEQ ID NO：64 (CCR9_人類_N端)、SEQ ID NO：62 (CCR9_MACFA_TRD)或SEQ ID NO：65 (CCR9_MACFA_N端)，較佳地其中至少Y28，較佳地Y17及/或Y37也已被硫酸化，或

r) SEQ ID NO：63 (CCR9_小鼠_TRD)或SEQ ID NO：66 (CCR9_小鼠_N端)，較佳地其中至少Y28已被硫酸化，且較佳地Y19也已被硫酸化，或

s) SEQ ID NO：67 (CCR10_人類_TRD)、SEQ ID NO：70 (CCR10_人類_N端)、SEQ ID NO：68 (CCR10_MACFA_TRD)或SEQ ID NO：71 (CCR10_MACFA_N端)，較佳地其中Y14和Y22中的至少一者或兩者已被硫酸化，或

t) SEQ ID NO：69 (CCR10_小鼠_TRD)或SEQ ID NO：72 (CCR10_小鼠_N端)，較佳地其中Y14、Y17和Y22中的至少一者、兩者或全部已被硫酸化，或

u) SEQ ID NO：73 (CXCR1_人類_TRD)或SEQ ID NO：76 (CXCR1_人類_N端)，較佳地其中Y27已被硫酸化，或

v) SEQ ID NO：74 (CXCR1_MACFA_TRD)或SEQ ID NO：77 (CXCR1_MACFA_N端)，較佳地其中Y14和Y28中的至少一者已被硫酸化，或

w) SEQ ID NO：75 (CXCR1_小鼠_TRD)或SEQ ID NO：78 (CXCR1_小鼠_N端)，較佳地其中至少Y6已被硫酸化，或

x) SEQ ID NO：79 (CXCR2_人類_TRD)或SEQ ID NO：82 (CXCR2_人類_N端)，較佳地其中Y23及/或Y25已被硫酸化，或

y) SEQ ID NO：80 (CXCR2_MACFA_TRD)或SEQ ID NO：83 (CXCR2_MACFA_N端)，較佳地其中Y20及/或Y22已被硫酸化，或

z) SEQ ID NO：81 (CXCR2_小鼠_TRD)或SEQ ID NO：84 (CXCR2_小鼠_N端)，較佳地其中Y24已被硫酸化，或

aa) SEQ ID NO：85 (CXCR3_人類_TRD)，SEQ ID NO：88 (CXCR3_人類_N端)、SEQ ID NO：86 (CXCR3_MACFA_TRD)、SEQ ID NO：89 (CXCR3_MACFA_N端)，SEQ ID NO：87 (CXCR3_小鼠_TRD)或SEQ ID NO：90 (CXCR3_小鼠_N端)，較佳地其中Y27和Y29中的至少一者或兩者已被硫酸化，或

bb) SEQ ID NO：91 (CXCR4_人類_TRD)、SEQ ID NO：94 (CXCR4_人類_N端)、SEQ ID NO：92 (CXCR4_MACFA_TRD)或SEQ ID NO：

95 (CXCR4_MACFA_N端)，較佳地其中至少Y12及/或Y21已被硫酸化，或

cc) SEQ ID NO：93 (CXCR4_小鼠_TRD)或SEQ ID NO：96 (CXCR4_小鼠_N端)，較佳地其中至少Y23及/或Y14已被硫酸化，或

dd) SEQ ID NO：97 (CXCR5_人類_TRD)、SEQ ID NO：100 (CXCR5_人類_N端)、SEQ ID NO：98 (CXCR5_MACFA_TRD)或SEQ ID NO：101 (CXCR5_MACFA_N端)，較佳地其中Y3和Y27中的至少一者已被硫酸化，或

ee) SEQ ID NO：99 (CXCR5_小鼠_TRD)或SEQ ID NO：102 (CXCR5_小鼠_N端)，較佳地其中至少Y3及/或Y14及/或Y20及/或Y26已被硫酸化，或

ff) SEQ ID NO：103 (CXCR6_人類_TRD)或SEQ ID NO：106 (CXCR6_人類_N端)，較佳地其中Y6和Y10中的至少一者或兩者已被硫酸化，或

gg) SEQ ID NO：104 (CXCR6_MACFA_TRD)或SEQ ID NO：107 (CXCR6_MACFA_N端)，較佳地其中Y4、Y7和Y39中的至少兩者或全部已被硫酸化，或

hh) SEQ ID NO：105 (CXCR6_小鼠_TRD)或SEQ ID NO：108 (CXCR6_小鼠_N端)，較佳地其中Y11和Y15中的至少一者或兩者已被硫酸化，或

ii) SEQ ID NO：157 (CX3CR1_人類_TRD)或SEQ ID NO：160 (CX3CR1_人類_N端)，較佳地其中至少Y14已被硫酸化，或

jj) SEQ ID NO：158 (CX3CR1_MACFA_TRD)，較佳地其中至少Y20已被硫酸化，或

kk) SEQ ID NO：161 (CX3CR1_MACFA_N端)，較佳地其中至少Y20或Y22已被硫酸化，或

ll) SEQ ID NO：159 (CX3CR1_小鼠_TRD)或SEQ ID NO：162 (CX3CR1_小鼠_N端)，較佳地其中至少Y15已被硫酸化，或

mm) SEQ ID NO：163 (CXCR1_人類_TRD)或SEQ ID NO：166 (CXCR1_人類_N端)，較佳地其中至少Y27已被硫酸化，或

nn) SEQ ID NO：164 (CXCR1_MACMU_TRD)，較佳地其中至少Y14已被硫酸化，或

oo) SEQ ID NO：167 (CXCR1_MACMU_N端)，較佳地其中至少Y14或Y28已被硫酸化，或

pp) SEQ ID NO：165 (CXCR1_小鼠_TRD)或SEQ ID NO：168 (CXCR1_小鼠_N端)，較佳地其中至少Y6已被硫酸化。

【0277】 較佳地，根據本態樣的經分離多肽例如經由連接子而被固定。固定可以在不限於合適的珠粒、顆粒、蛋白質或固體撐體上發生。

態樣2-包含經分離多肽的結合物

【0278】 根據本發明的第二態樣，提供包含根據第一態樣之經分離硫酸化多肽的結合物。

【0279】 舉例來說，結合物可包含根據第一態樣之第一具體例的多肽。舉例來說，結合物可以包含根據第一態樣之第二具體例的多肽。舉例來說，結合物可包含根據第一態樣之第三具體例的多肽。舉例來說，結合物可以包含根據第一態樣之第三具體例的一些具體例A、B、C的多肽。舉例來說，結合物可包含根據第一態樣之第四具體例的多肽。舉例來說，結合物可包含根據第一態樣之第四具體例的一些具體例A、B、C的多肽。

【0280】 例如，經分離硫酸化多肽可以附接到用於固定或檢索的標籤或連接子。合適的標籤是選自本技藝中已知的標籤，例如有機小分子，如生物素(其與鏈親和素強烈且非共價結合)、其衍生物，或短肽序列(諸如Flag標籤、HA標籤、Myc標籤或His標籤) (參見表4.1或實例10.1.2)。有關於一些應用，標籤可以是蛋白質，諸如人類血清白蛋白(參見表4.1或實例10.1.2)，或載體蛋白(諸如KLH、OVA或BSA)，或更大的結構(諸如珠粒或磁性顆粒)。較佳地，標籤可以經由TRD的C端或N端或趨化因子受體的N端附接，也可以經由反應性殘基或胺基酸側鏈(諸如TRD內的離胺酸)附接。在一些具體例中，標籤經由連接子來附接，連接子可以是本技藝已知的任何連接子。合適的連接子包括三氧雜十三烷-琥珀酸(Ttds)連接子(參見表4.1)、β-丙胺酸、GABA、AEA、Ava、Ahx、PEG2間隔子、PEG3間隔子、PEG4間隔子、O1Pen、O2Oc，或O1Pen-O1。

態樣3-抗原生產方法

【0281】 硫酸化肽可能難以合成，例如因為硫酸根在酸性條件下不穩定(Houben-Weyl, Methods of Organic Chemistry Vol. E 22b, Synthesis of Peptides and Peptidomimetics, 4th Edition, section 6.6.1.2 Synthesis of Sulfated Tyrosine Peptides with Tyrosine O-Sulfate Synthons, p.440 ff. in: Felix, Arthur et al.:2004)。

【0282】 根據第三態樣，提供一種用於生產根據第一態樣之經分離硫酸化多肽或根據第二態樣之結合物的方法，其中該方法包含合成經分離的多肽以及對個別酪胺酸殘基進行硫酸化。

【0283】 根據第一態樣之經分離多肽的合成和個別酪胺酸殘基的硫酸化可以如實例5中所述進行，或可以根據本技藝已知的任何其他方法進行。在第6.6.1章「Methods of Organic Chemistry Vol. E 22b, Synthesis of Peptides and

Peptidomimetics", Houben-Weyl中描述了合成硫酸化酪胺酸肽的各種化學方法。此章節，特別是這些方法，以全文引用的方式併入本文。

【0284】 例如，可以使用先前由Bunschoten等人描述的序列非依賴性固相方法進行合成(Bunschoten, Anton, et al. "A general sequence independent solid phase method for the site specific synthesis of multiple sulfated-tyrosine containing peptides." Chemical communications 21 (2009): 2999-3001.)，其以全文引用的方式併入本文。簡言之，根據Fmoc-tBu策略來合成肽，然後將要被硫酸化的酪胺酸殘基選擇性去除保護基團並引入受保護的硫酸根基團。在硫酸化肽合成完成後，藉由酸解將其從樹脂上切下，除去硫酸根保護基之外的保護基團，從而在這個步驟期間避免不樂見的酸誘導除去硫酸根基團。最後，可以在弱酸性還原步驟中去除硫酸根保護基團，留下未受到破壞的硫酸根基團。

【0285】 Chen等人已經報導過一種短而有效的一步法製備含sY的肽，其中受Fmoc保護的氟硫酸化酪胺酸(Y(OSO2F))透過基於Fmoc的固相合成策略被併入感興趣的肽中(參見Chen, Wentao, et al. "Synthesis of Sulfotyrosine-Containing Peptides by Incorporating Fluorosulfated Tyrosine Using an Fmoc-Based Solid-Phase Strategy." Angewandte Chemie 128.5 (2016): 1867-1870.)，其以全文併入本文。標準的同時肽-樹脂切割和去除酸不穩定側鏈保護基團產生含有氟硫酸化酪胺酸的粗製肽。鹼性乙二醇作為溶劑和反應物，將氟硫酸化酪胺酸肽以高產率轉化為磺基酪胺酸肽。

【0286】 多肽的整體硫酸化同樣是可行的，例如使用三氧化硫-吡啶。根據本發明，如果所有酪胺酸都必須被硫酸化或者如果部分硫酸化多肽的「粗製」混合物將用於進一步的步驟，就可以使用這個路徑。此外，硫酸化可以透過酶促發生，例如在使用天然硫酸化酶或其改造形式的生物轉化反應中。較佳地，

個別酪胺酸的硫酸化可以化學或酶促的方式發生。較佳地，經分離多肽的合成是使用Fmoc-tBu-策略來進行。

【0287】 根據第三態樣的一些具體例，該方法包括純化所得到的多肽。純化可以藉由例如HPLC進行，例如使用C18管柱。根據第三態樣的一些具體例，該方法包括多肽的分析性特徵鑑定。在未受到限制的情況下，可以使用光譜法或質譜法進行分析性特徵鑑定。

態樣4-抗原的用途/包含使用抗原的方法

【0288】 根據第4態樣，提供根據第一態樣之經分離硫酸化多肽或根據第二態樣之結合物供抗體生成，作為抗原或供脫靶淘選，及/或供抗體的特徵鑑定的用途。例如，根據第一態樣的經分離硫酸化多肽或根據第二態樣的結合物可用於生成完全人類抗體或其片段。舉例來說，根據第一態樣的經分離硫酸化多肽或根據第二態樣的結合物可用於生成交叉反應性抗體。

【0289】 根據第4態樣的一些第一具體例，提供根據第一態樣之經分離硫酸化多肽或根據第二態樣之結合物供抗體生成的用途。特別地，如本文他處所述，根據第一態樣的經分離硫酸化多肽可用於促進特異地辨識趨化因子受體的抗體生成。

【0290】 根據第4態樣的一些第二具體例，其與根據第4態樣之第一具體例可能相同或不同，根據第一態樣之經分離硫酸化多肽或根據第二態樣之結合物用作為抗原，例如用來篩選特異性地結合至趨化因子受體的抗體，抗體片段或分子，參見實例6和8。

【0291】 根據第4態樣的一些第三具體例，其與第4態樣的第一及/或第二具體例可能相同或不同，根據第一態樣之經分離硫酸化多肽或根據第二態樣之

結合物用於脫靶淘選以篩選未結合某個七跨膜受體(例如趨化因子受體(脫靶受體))的抗體，參見實例6和8。

【0292】 根據一些第四具體例，根據第4態樣的方法包含使用根據第一態樣之經分離硫酸化多肽或根據第二態樣之結合物以供對抗體進行特徵鑑定。較佳地，抗體是根據本發明的抗體。例如，抗體的特徵鑑定可包含使用ELISA、表面電漿共振、質譜、競爭分析、染色、IHC、FACS，或本技藝中已知的各種更多分析。

態樣5-抗體生產方法

【0293】 根據第5態樣，提供一種用於獲得抗體或結合物的方法，該方法包含使用根據第一態樣之經分離硫酸化多肽或根據第二態樣的結合物。

【0294】 根據一些第一具體例，根據第五態樣的方法包含使用根據第一態樣的經分離硫酸化多肽或根據第二態樣的結合物作為抗原。

【0295】 根據第5態樣的第一具體例的一些較佳具體例，該方法包含使用至少一個其他經分離多肽或其結合物，其中該至少一個其他經分離多肽包含一個TRD，該TRD

a) 是一個與第一個七跨膜受體不同的七跨膜受體，或

b) 衍生自不同物種的第一個七跨膜受體，

較佳地，其中該至少一個其他經分離多肽是根據第一態樣的經分離多肽。

【0296】 根據第5態樣的第一具體例的一些具體例A，該方法包含使用至少一個其他經分離多肽或結合物，較佳地根據第一或第二態樣，較佳地作為抗原或用於脫靶篩選。有關於這些具體例，第一經分離硫酸化多肽包含第一個七跨膜受體(例如趨化因子受體)的TRD，且更多經分離的多肽或結合物包含不同於第一個七跨膜受體的七跨膜受體的TRD。當其他經分離的多肽或結合物用作抗

原時，該方法是用於產生辨識至少兩種不同七跨膜受體(例如兩種不同趨化因子受體家族成員)的抗體或結合物。

【0297】 當其他經分離的多肽或結合物用於脫靶淘選時，該方法是用於產生僅辨識特定七跨膜受體的抗體或結合物的方法，例如以避免脫靶結合至其他趨化因子受體家族成員。

【0298】 根據第5態樣的第一具體例的一些具體例B，該方法包含使用至少一個其他經分離的多肽或結合物，較佳地根據第一或第二態樣，無論是作為抗原或用於脫靶篩選。有關於這些具體例，第一經分離多肽包含第一個物種(例如人類趨化因子受體)的第一個七跨膜受體的TRD，而該其他經分離多肽包含衍生自不同物種(例如食蟹獼猴趨化因子受體)的相同七跨膜受體的TRD。例如，第一多肽可包含人類趨化因子受體的TRD，而第二多肽可包含食蟹獼猴趨化因子受體的TRD。

【0299】 這些具體例B是特別有利的，因為生成對人類和合適模型物種具有交叉反應性的趨化因子受體抗體或結合物對於趨化因子受體，尤其CCR8是有困難的。雖然跨膜結構域之間的整體一致性相對較高，但趨化因子受體的細胞外結構域在不同趨化因子受體家族成員之間以及給定趨化因子受體的物種之間具有較低的一致性(圖1，圖2a)。然而，根據本發明，目前發現到TRD內包含小型硫酸化酪胺酸的模體對於用來獲得大量交叉反應性抗體的給定趨化因子受體是足夠保守的。實例6描述了生成人類和食蟹獼猴的交叉反應性抗體，而實例10.1.1在兩個物種中顯示出根據本發明的各種抗體的優異親和力。與嚙齒動物和小鼠相比，食蟹獼猴是較佳的模型系統，因為小鼠模型無法預測免疫副作用。

【0300】 根據第5態樣的方法可以是本技藝中已知用於生成抗體的任何方法。例如，該方法可以是習知免疫方法，例如其中根據第一態樣的多肽與KLH結合且被投予給合適的動物以進行免疫。

【0301】 例如，在免疫後，經免疫動物的脾細胞可用於生成融合瘤細胞，該等融合瘤細胞產生動物抗體，並在第二步中可以經由本技藝中已知的方法(像是例如ELISA)來篩選特異性地結合至抗原還有結合至脫靶(若適用的話)的抗體。或者，可以在基於液滴的微流體系統或細胞培養分析中直接篩選產生結合至抗原之抗體的脾細胞。之後，僅將選定的脾細胞直接應用於定序，以獲得抗體或融合瘤生成的序列。另一種方法可以包含使用抗原以抗體庫來進行淘選，該抗體庫例如可以是噬菌體展示庫(例如但不限於本文他處所述)，或者哺乳動物庫。在對抗原進行庫淘選後，可以藉由本技藝中已知的方法(例如ELISA或SPR)，針對特異性結合至抗原來篩選富集的抗體，如本文更詳細描述的。

【0302】 根據第5態樣的一些第二具體例，其與第5態樣的第一具體例可能相同或不同，用於獲得根據第5態樣之抗體的方法是包含使用噬菌體展示庫、轉基因動物或本技藝中可用的任何其他技術用以生成包含人類CDR的抗體的方法。

【0303】 在第5態樣的第二具體例的一些具體例A中，該方法包含使用人類噬菌體展示庫，參見實例6和實例8。例如，噬菌體展示庫可以是完全人類抗體噬菌體展示庫，諸如BioInvent n-CoDeR Fab λ庫。在一些較佳具體例中，噬菌體展示庫富含酪胺酸及/或組胺酸含量。在第一步中，可以將包含在其外部展示抗體或抗體片段的噬菌體的噬菌體展示庫與根據第一態樣的固定型經分離多肽或根據第二態樣的結合物組合以允許結合至經分離的多肽或結合物。

【0304】 在可在第一步之前或之後視情況選用的第二去除步驟中，包含在其外部展示抗體或抗體片段的噬菌體的噬菌體展示庫可與不同於第一步的經分離多肽之根據第一態樣的固定型經分離多肽或結合物組合，以消除脫靶結合物。

【0305】 在可在第一步之前或之後，或在第二步之後視情況選用的第三步中，包含在其外部展示抗體或抗體片段的噬菌體的噬菌體展示庫可與不同於第

一步的經分離多肽和視情況第二步的經分離多肽之根據第一態樣的固定型經分離多肽或根據第二態樣的結合物組合，以獲得交叉反應性結合物。

【0306】 每個步驟可以重複多次，例如一、二、三、四、五、六、七、八、九、十或更多次。可以藉由感染合適的細菌宿主來回收結合抗體或片段用於擴增，並且可以如本技藝已知的那樣對DNA進行定序以獲得七跨膜受體抗體或片段的序列。

【0307】 在第5態樣的第二具體例的一些具體例B中，用於獲得根據第五態樣之抗體的方法，是包含如Lonberg所述使用轉基因動物的方法(Lonberg, Nils. "Human antibodies from transgenic animals." Nature biotechnology 23.9 (2005): 1117-1125.)，其以全文併入本文。例如，轉基因動物可以是XenoMouse (Abgenix Inc., Fremont, CA，例如美國專利第5,939,598號)、HuMAb Mouse (GenPharm-Medarex, San Jose, CA)、RenMab Mouse (Biocytogen)，或本技藝中已知用於生成完全人類抗體的任何其他動物。

【0308】 在第5態樣的第二具體例的一些具體例C中，用於獲得根據第五態樣之抗體的方法，是包含使用在活體外受到活化之B細胞的方法(參見，美國專利第5,567,610號和第5,229,275號，其各自以全文引用的方式併入本文)。

【0309】 根據第5態樣的一些第三具體例，提供用於獲得抗體或抗體片段或結合物的方法，該抗體或抗體片段或結合物特異性地結合至人類及/或食蟹獼猴及/或鼠類CC或CXC趨化因子受體，該方法包含

a) (以合成方式)對包含富含酪胺酸結構域(TRD)的多肽進行硫酸化，和

b) 篩選辨識該硫酸化多肽的抗體、抗體片段或結合物，及

c) 視情況產生該抗體、抗體片段或結合物。

【0310】 在一些具體例中，根據第4態樣的用途或根據第5態樣的方法是獲得具有如本文他處所述有利性質之抗體的用途/方法，較佳地其中該抗體

a) 包括人類衍生的CDR，及/或

b) 是人類、大鼠或鼠類IgG抗體，較佳地人類IgG1抗體或鼠類IgG2a抗體，及/或

c) 對兩種不同的七跨膜受體有交叉反應性，及/或

d) 對人類和食蟹獼猴七跨膜受體有交叉反應性，及/或

e) 特徵在於HCDR3區域包含10至34%酪胺酸及/或2至20%組胺酸，較佳地7至20%組胺酸，及/或

f) 不調控趨化因子受體的G蛋白非依賴性訊號傳導，及/或

g) 是一種非內化抗體，或特徵在於內化至具有內源性目標表現的細胞中低於同型對照內化的1.5、2、3、4、5、6、7或10倍。

【0311】 根據本態樣的方法可用於獲得大量結合趨化因子受體的抗體。有趣的是，相當多的這些抗體的特徵在於將它們與用如本文他處所述的常規方法獲得的已知抗體區分開來的特性。

態樣6-由抗原定義的抗體

【0312】 根據本發明，提供一種利用根據先前態樣之方法或用途而獲得的經分離抗體或其抗原結合片段或結合物。

【0313】 如習於技藝者將會理解的，抗體及/或結合片段本質上是「模組化的」。在通篇揭示內容中，描述了構成抗體及/或結合片段的各種「模組」的各樣具體態樣和具體例。作為特定的非限制性實例，描述了VH CDR、VH鏈、VL CDR和VL鏈或功能特性的各種特定具體例。希望所有特定實施例可以彼此組合，就好像每個特定組合被單獨地明確描述那般。作為特定的非限制性實例，描述了各種特定的功能實例。希望所有特定實施例可以彼此組合，就好像每個特定組合被單獨地明確描述那般。

【0314】 根據第6態樣，提供一種經分離抗體或其抗原結合片段，其(特異地)結合至第一經分離硫酸化多肽，該第一經分離硫酸化多肽包含七跨膜受體的富含酪胺酸結構域(TRD)，其中TRD的至少25%、至少50%或至少75%酪胺酸殘基被硫酸化。較佳地，第一經分離硫酸化多肽還包含七跨膜受體的LID結構域。較佳地，TRD結構域和LID結構域之間的半胱胺酸已被去除或已被換成不同的胺基酸。

【0315】 較佳地，第一經分離硫酸化多肽包含七跨膜受體的N端，該七跨膜受體包括其富含酪胺酸結構域(TRD)以及視情況包括其LID結構域，甚至更佳地，TRD的至少25%，至少50%或至少75%酪胺酸殘基被硫酸化。

【0316】 在較佳具體例中，經分離抗體或其抗原結合片段以＜5E-8 M、＜4E-8 M、＜3E-8 M、＜2E-8 M、＜1E-8 M、＜9E-9 M、＜8E-9 M、＜7E-9 M、＜6E-9 M、＜5E-9 M、＜4E-9 M、＜3E-9 M、＜2.5E-9 M、＜2E-9 M、＜1.5E-9 M、＜1E-9 M、＜9E-10 M、＜8E-10 M、＜7E-10 M、＜6E-10 M、＜5E-10 M、＜4E-10 M、＜3E-10 M、＜2.5E-10 M、＜2E-10 M、＜1.5E-10 M、＜1E-10 M，或＜9E-11 M的KD值結合其目標。例如，本發明抗體可以＜8E-9M和＞4E-10M之間的KD值結合其目標。當經分離抗體或其抗原結合片段結合超過一個目標時，最佳地它以相同數量級的親和力結合其目標。

【0317】 根據一些較佳具體例，經分離抗體或其抗原結合片段

a) 包括人類來源的CDR，及/或

b) 對人類和食蟹獼猴有交叉反應性，及/或

c) 特徵在於HCDR3區域包含10至34%酪胺酸及/或7至20%組胺酸，及/或

d) 不調控七跨膜受體的G蛋白非依賴性訊號傳導，及/或

e) 是一種非內化抗體，或特徵在於內化至具有內源性目標表現的細胞中低於同型對照內化的1.5、2、3、4、5、6、7或10倍，及/或

f) 誘發ADCC及/或ADCP，及/或

g) 是人類、大鼠或鼠類IgG抗體，較佳地人類IgG1抗體或鼠類IgG2a抗體，及/或

h) 是scFv、Fab、Fab'或F(ab')2片段。

【0318】 根據第6態樣的一些第一具體例，七跨膜受體是趨化因子受體。在這些第一具體例的一些具體例中，七跨膜受體是CC趨化因子受體或CXC趨化因子受體。在這些第一具體例的一些具體例中，七跨膜受體是CC趨化因子受體，諸如CCR1、CCR2、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9，或CCR10。在這些第一具體例的一些較佳具體例中，七跨膜受體是CCR8或CCR4。在這些第一具體例的一些最佳具體例中，七跨膜受體是CCR8。在第一具體例的一些具體例中，七跨膜受體是CXC趨化因子受體，諸如CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5，或CXCR6。在第一具體例的一些具體例中，七跨膜受體是CX3CR1或CXCR1。

【0319】 根據第6態樣的一些第二具體例，其是與第6態樣的第一具體例可能相同或可能不相同，七跨膜受體可能來自表現特徵在於TRD之趨化因子受體的任何物種，例如人類、猴、食蟹獼猴(食蟹獼猴)、恆河獼猴(恆河獼猴)、嚙齒動物、小鼠、大鼠、馬、牛、豬、狗、貓，和駱駝。在第6態樣的這些第二具體例的一些具體例中，七跨膜受體是鼠類的。在第六態樣的這些第二具體例的一些最佳具體例中，七跨膜受體是人類的。在第六態樣的這些第二具體例的一些具體例中，七跨膜受體是食蟹獼猴的。在這些具體例的一些較佳具體例中，七跨膜受體是人類、食蟹獼猴或小鼠的。在第六態樣的這些較佳第二具體例的一些具體例中，七跨膜受體是人類或食蟹獼猴的。

【0320】 在一些較佳具體例中，七跨膜受體是人類、食蟹獼猴或小鼠的七跨膜受體且七跨膜受體是

a) CC趨化因子受體，較佳地CCR1、CCR2、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9或CCR10，

b) CXC趨化因子受體，較佳地CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5或CXCR6，或

c) CX3CR1或CXCR1。

【0321】 根據第6態樣的第三具體例的一些具體例，其與根據第6態樣之第一及/或第二具體例可能相同或可能不同的，(第一)經分離硫酸化多肽包含以下序列或由以下序列組成：

a) SEQ ID NO：1 (CCR1_人類_TRD)、SEQ ID NO：4 (CCR1_人類_N端)、SEQ ID NO：2 (CCR1_MACFA_TRD)、SEQ ID NO：5 (CCR1_MACFA_N端)、SEQ ID NO：3 (CCR1_小鼠_TRD)或SEQ ID NO：6 (CCR1_小鼠_N端)，較佳地其中至少Y10及/或Y18已被硫酸化，或

b) SEQ ID NO：7 (CCR2_人類_TRD)、SEQ ID NO：10 (CCR2_人類_N端)、SEQ ID NO：8 (CCR2_MACMU_TRD)或SEQ ID NO：11 (CCR2_MACMU_N端)，較佳地其中至少Y26已被硫酸化，或

c) SEQ ID NO：9 (CCR2_小鼠_TRD)或SEQ ID NO：12 (CCR2_小鼠_N端)，較佳地其中至少Y37及/或Y39已被硫酸化，或

d) SEQ ID NO：13 (CCR3_人類_TRD)或SEQ ID NO：16 (CCR3_人類_N端)，較佳地其中Y16及/或Y17已被硫酸化，或

e) SEQ ID NO：14 (CCR3_MACFA_TRD)或SEQ ID NO：17 (CCR3_MACFA_N端)，較佳地其中Y16已被硫酸化，或

f) SEQ ID NO：15 (CCR3_小鼠_TRD)或SEQ ID NO：18 (CCR3_小鼠_N端)，較佳地其中Y20及/或Y22已被硫酸化，或

g) SEQ ID NO：19 (CCR4_人類_TRD)、SEQ ID NO：22 (CCR4_人類_N端)、SEQ ID NO：20 (CCR4_MACFA_TRD)、SEQ ID NO：23 (CCR4_MACFA_N端)、SEQ ID NO：21 (CCR4_小鼠_TRD)或SEQ ID NO：24 (CCR4_小鼠_N端)，較佳地其中至少Y22已被硫酸化，且進一步較佳地Y16、Y19及/或Y20已被硫酸化，或

h) SEQ ID NO：25 (CCR5_人類_TRD)、SEQ ID NO：28 (CCR5_人類_N端)、SEQ ID NO：26 (CCR5_MACMU_TRD)或SEQ ID NO：29 (CCR5_MACMU_N端)，較佳地其中Y3、Y10、Y14和Y15中的兩者、三者或全部已被硫酸化，或

i) SEQ ID NO：27 (CCR5_小鼠_TRD)或SEQ ID NO：30 (CCR5_小鼠_N端)，較佳地其中Y10、Y12和Y16中的兩者或三者已被硫酸化，或

j) SEQ ID NO：31 (CCR6_人類_TRD)或SEQ ID NO：34 (CCR6_人類_N端)，較佳地其中Y18、Y26和Y27中的至少兩者或三者已被硫酸化，或

k) SEQ ID NO：32 (CCR6_MACFA_TRD)或SEQ ID NO：35 (CCR6_MACFA_N端)，較佳地其中Y23、Y31和Y32中的至少兩者或三者已被硫酸化，或

l) SEQ ID NO：33 (CCR6_小鼠_TRD)或SEQ ID NO：36 (CCR6_小鼠_N端)，較佳地其中Y13、Y18和Y19中的至少兩者或三者已被硫酸化，或

m) SEQ ID NO：37 (CCR7_人類_TRD)、SEQ ID NO：40 (CCR7_人類_N端)、SEQ ID NO：38 (CCR7_MACFA_TRD)或SEQ ID NO：41

(CCR7_MACFA_N端)，較佳地其中Y8和Y17中的一者或兩者已被硫酸化，或

n) SEQ ID NO：39 (CCR7_小鼠_TRD)或SEQ ID NO：42 (CCR7_小鼠_N端)，較佳地其中Y8和Y17中的一者或兩者和視情況Y20已被硫酸化，或

o) SEQ ID NO：43 (CCR8_人類_TRD)、SEQ ID NO：44 (CCR8_MACFA_TRD)、SEQ ID NO：46 (CCR8_人類_N端，其中C＝X或S)，或SEQ ID NO：47 (CCR8_MACFA_N端，其中C＝X或S)，較佳地其中Y3、Y15和Y17中的至少兩者或全部已被硫酸化，或

p) SEQ ID NO：45 (CCR8_小鼠_TRD)或SEQ ID NO：48 (CCR8_小鼠_N端，其中C＝X或S)，較佳地其中Y3、Y14和Y15中的至少兩者或全部已被硫酸化，或

q) SEQ ID NO：61 (CCR9_人類_TRD)、SEQ ID NO：64 (CCR9_人類_N端)、SEQ ID NO：62 (CCR9_MACFA_TRD)或SEQ ID NO：65 (CCR9_MACFA_N端)，較佳地其中至少Y28，較佳地還有Y17及/或Y37已被硫酸化，或

r) SEQ ID NO：63 (CCR9_小鼠_TRD)或SEQ ID NO：66 (CCR9_小鼠_N端)，較佳地其中至少Y28已被硫酸化，並且較佳地Y19也已被硫酸化，或

s) SEQ ID NO：67 (CCR10_人類_TRD)、SEQ ID NO：70 (CCR10_人類_N端)、SEQ ID NO：68 (CCR10_MACFA_TRD)或SEQ ID NO：71 (CCR10_MACFA_N端)，較佳地其中Y14和Y22中的至少一者或兩者已被硫酸化，或

t) SEQ ID NO：69 (CCR10_小鼠_TRD)或SEQ ID NO：72 (CCR10_小鼠_N端)，較佳地其中Y14、Y17和Y22中的至少一者、兩者或全部已被硫酸化，或

u) SEQ ID NO：73 (CXCR1_人類_TRD)或SEQ ID NO：76 (CXCR1_人類_N端)，較佳地其中Y27已被硫酸化，或

v) SEQ ID NO：74 (CXCR1_MACFA_TRD)或SEQ ID NO：77 (CXCR1_MACFA_N端)，較佳地其中Y14和Y28中的至少一者已被硫酸化，或

w) SEQ ID NO：75 (CXCR1_小鼠_TRD)或SEQ ID NO：78 (CXCR1_小鼠_N端)，較佳地其中至少Y6已被硫酸化，或

x) SEQ ID NO：79 (CXCR2_人類_TRD)或SEQ ID NO：82 (CXCR2_人類_N端)，較佳地其中Y23及/或Y25已被硫酸化，或

y) SEQ ID NO：80 (CXCR2_MACFA_TRD)或SEQ ID NO：83 (CXCR2_MACFA_N端)，較佳地其中Y20及/或Y22已被硫酸化，或

z) SEQ ID NO：81 (CXCR2_小鼠_TRD)或SEQ ID NO：84 (CXCR2_小鼠_N端)，較佳地其中Y24已被硫酸化，或

aa) SEQ ID NO：85 (CXCR3_人類_TRD)、SEQ ID NO：88 (CXCR3_人類_N端)、SEQ ID NO：86 (CXCR3_MACFA_TRD)、SEQ ID NO：89 (CXCR3_MACFA_N端)，SEQ ID NO：87 (CXCR3_小鼠_TRD)或SEQ ID NO：90 (CXCR3_小鼠_N端)，較佳地其中Y27和Y29中的至少一者或兩者已被硫酸化，或

bb) SEQ ID NO：91 (CXCR4_人類_TRD)、SEQ ID NO：94 (CXCR4_人類_N端)、SEQ ID NO：92 (CXCR4_MACFA_TRD)或SEQ ID NO：

95 (CXCR4_MACFA_N端)，較佳地其中至少Y12及/或Y21已被硫酸化，或

cc) SEQ ID NO：93 (CXCR4_小鼠_TRD)或SEQ ID NO：96 (CXCR4_小鼠_N端)，較佳地其中至少Y23及/或Y14已被硫酸化，或

dd) SEQ ID NO：97 (CXCR5_人類_TRD)、SEQ ID NO：100 (CXCR5_人類_N端)、SEQ ID NO：98 (CXCR5_MACFA_TRD)或SEQ ID NO：101 (CXCR5_MACFA_N端)，較佳地其中Y3和Y27中的至少一者被硫酸化，或

ee) SEQ ID NO：99 (CXCR5_小鼠_TRD)或SEQ ID NO：102 (CXCR5_小鼠_N端)，較佳地其中至少Y3及/或Y14及/或Y20及/或Y26已被硫酸化，或

ff) SEQ ID NO：103 (CXCR6_人類_TRD)或SEQ ID NO：106 (CXCR6_人類_N端)，較佳地其中Y6和Y10中的至少一者或兩者已被硫酸化，或

gg) SEQ ID NO：104 (CXCR6_MACFA_TRD)或SEQ ID NO：107 (CXCR6_MACFA_N端)，較佳地其中Y4、Y7和Y39中的至少兩者或全部已被硫酸化，或

hh) SEQ ID NO：105 (CXCR6_小鼠_TRD)或SEQ ID NO：108 (CXCR6_小鼠_N端)，較佳地其中Y11和Y15中的至少一者或兩者已被硫酸化，或

ii) SEQ ID NO：157 (CX3CR1_人類_TRD)或SEQ ID NO：160 (CX3CR1_人類_N端)，較佳地其中至少Y14已被硫酸化，或

jj) SEQ ID NO：158 (CX3CR1_MACFA_TRD)，較佳地其中至少Y20已被硫酸化，或

kk) SEQ ID NO：161 (CX3CR1_MACFA_N端)，較佳地其中至少Y20或Y22已被硫酸化，或

ll) SEQ ID NO：159 (CX3CR1_小鼠_TRD)或SEQ ID NO：162 (CX3CR1_小鼠_N端)，較佳地其中至少Y15已被硫酸化，或

mm) SEQ ID NO：163 (CXCR1_人類_TRD)或SEQ ID NO：166 (CXCR1_人類_N端)，較佳地其中至少Y27已被硫酸化，或

nn) SEQ ID NO：164 (CXCR1_MACMU_TRD)，較佳地其中至少Y14已被硫酸化，或

oo) SEQ ID NO：167 (CXCR1_MACMU_N端)，較佳地其中至少Y14或Y28已被硫酸化，或

pp) SEQ ID NO：165 (CXCR1_小鼠_TRD)或SEQ ID NO：168 (CXCR1_小鼠_N端)，較佳地其中至少Y6已被硫酸化。

【0322】 根據第6態樣之第三具體例的一些具體例A，(第一)經分離硫酸化多肽包含以下序列或由以下序列組成：

a. SEQ ID NO：1 (CCR1_人類_TRD)，較佳地其中至少Y10及/或Y18已被硫酸化，或

b. SEQ ID NO：7 (CCR2_人類_TRD)，較佳地其中至少Y26已被硫酸化，或

c. SEQ ID NO：13 (CCR3_人類_TRD)，較佳地其中Y16及/或Y17已被硫酸化，或

d. SEQ ID NO：19 (CCR4_人類_TRD)，較佳地其中至少Y22已被硫酸化，並且進一步較佳地Y16、Y19及/或Y20已被硫酸化，或

e. SEQ ID NO：25 (CCR5_人類_TRD)，較佳地其中Y3、Y10、Y14和Y15中的兩者、三者或全部已被硫酸化，或

f. SEQ ID NO：31 (CCR6_人類_TRD)，較佳地其中Y18、Y26和Y27中的至少兩者或三者已被硫酸化，或

g. SEQ ID NO：37 (CCR7_人類_TRD)，較佳地其中Y8和Y17中的一者或兩者已被硫酸化，或

h. SEQ ID NO：43 (CCR8_人類_TRD)，較佳地其中Y3、Y15和Y17中的至少兩者或全部已被硫酸化，或

i. SEQ ID NO：61 (CCR9_人類_TRD)，較佳地Y17及/或Y37也已被硫酸化，或

j. SEQ ID NO：67 (CCR10_人類_TRD)，較佳地其中Y14和Y22中的至少一者或兩者已被硫酸化，或

k. SEQ ID NO：73 (CXCR1_人類_TRD)，較佳地其中Y27已被硫酸化，或

l. SEQ ID NO：79 (CXCR2_人類_TRD)，較佳地其中Y23及/或Y25已被硫酸化，或

m. SEQ ID NO：85 (CXCR3_人類_TRD)，較佳地其中Y27和Y29中的至少一者或兩者已被硫酸化，或

n. SEQ ID NO：91 (CXCR4_人類_TRD)，較佳地其中至少Y12及/或Y21已被硫酸化，或

o. SEQ ID NO：97 (CXCR5_人類_TRD)，較佳地其中Y3和Y27中的至少一者已被硫酸化，或

p. SEQ ID NO：103 (CXCR6_人類_TRD)，較佳地其中Y6和Y10中的至少一者或兩者已被硫酸化，或

q. SEQ ID NO：157 (CX3CR1_人類_TRD)，較佳地其中至少Y14已被硫酸化，或

r. SEQ ID NO：163 (CXCR1_人類_TRD)，較佳地其中至少Y27已被硫酸化。

【0323】 根據第六態樣的第三具體例的一些具體例B，(第一)經分離硫酸化多肽包含以下序列或由以下序列組成：

a) SEQ ID NO：3 (CCR1_小鼠_TRD)，較佳地其中至少Y10及/或Y18已被硫酸化，或

b) SEQ ID NO：9 (CCR2_小鼠_TRD)，較佳地其中至少Y37及/或Y39已被硫酸化，或

c) SEQ ID NO：15 (CCR3_小鼠_TRD)，較佳地其中Y20及/或Y22已被硫酸化，或

d) SEQ ID NO：21 (CCR4_小鼠_TRD)，較佳地其中至少Y22已被硫酸化，並且進一步較佳地Y16、Y19及/或Y20已被硫酸化，或

e) SEQ ID NO：27 (CCR5_小鼠_TRD)，較佳地其中Y10、Y12和Y16中的兩者或三者已被硫酸化，或

f) SEQ ID NO：33 (CCR6_小鼠_TRD)，較佳地其中Y13、Y18和Y19中的至少兩者或三者已被硫酸化，

g) SEQ ID NO：39 (CCR7_小鼠_TRD)，較佳地其中Y8和Y17中的一者或兩者以及視情況Y20已被硫酸化，或

h) SEQ ID NO：45 (CCR8_小鼠_TRD)，較佳地其中Y3、Y14和Y15中的至少兩者或全部已被硫酸化，或

i) SEQ ID NO：63 (CCR9_小鼠_TRD)，較佳地其中至少Y28已被硫酸化，且較佳地Y19也已被硫酸化，或

j) SEQ ID NO：69 (CCR10_小鼠_TRD)，較佳地其中Y14、Y17和Y22中的至少一者、兩者或全部已被硫酸化，或

k) SEQ ID NO：75 (CXCR1_小鼠_TRD)，較佳地其中至少Y6已被硫酸化，或

l) SEQ ID NO：81 (CXCR2_小鼠_TRD)，較佳地其中Y24已被硫酸化，或

m) SEQ ID NO：87 (CXCR3_小鼠_TRD)，較佳地其中Y27和Y29中的至少一者或兩者已被硫酸化，或

n) SEQ ID NO：93 (CXCR4_小鼠_TRD)，較佳地其中至少Y23及/或Y14已被硫酸化，或

o) SEQ ID NO：99 (CXCR5_小鼠_TRD)，較佳地其中至少Y3及/或Y14及/或Y20及/或Y26已被硫酸化，或

p) SEQ ID NO：105 (CXCR6_小鼠_TRD)，較佳地其中Y11和Y15中的至少一者或兩者已被硫酸化，或

q) SEQ ID NO：159 (CX3CR1_小鼠_TRD)，較佳地其中至少Y15已被硫酸化，或

r) SEQ ID NO：165 (CXCR1_小鼠_TRD)，較佳地其中至少Y6已被硫酸化。

【0324】 根據第六態樣的第三具體例的一些具體例C，(第一)經分離硫酸化多肽包含以下序列或由以下序列組成：

a) SEQ ID NO：2 (CCR1_MACFA_TRD)，較佳地其中至少Y10及/或Y18已被硫酸化，或

b) SEQ ID NO：8 (CCR2_MACMU_TRD)，較佳地其中至少Y26已被硫酸化，或

c) SEQ ID NO：14 (CCR3_MACFA_TRD)，較佳地其中Y16已被硫酸化，或

d) SEQ ID NO：20 (CCR4_MACFA_TRD)，較佳地其中至少Y22已被硫酸化，並且進一步較佳地Y16、Y19及/或Y20已被硫酸化，或

e) SEQ ID NO：26 (CCR5_MACMU_TRD)，較佳地其中Y3、Y10、Y14和Y15中的兩者、三者或全部已被硫酸化，或

f) SEQ ID NO：32 (CCR6_MACFA_TRD)，較佳地其中Y23、Y31和Y32中的至少兩者或三者已被硫酸化，或

g) SEQ ID NO：38 (CCR7_MACFA_TRD)，較佳地其中Y8和Y17中的一者或兩者已被硫酸化，或

h) SEQ ID NO：44 (CCR8_MACFA_TRD)，較佳地其中Y3、Y15和Y17中的至少兩者或全部已被硫酸化，或

i) SEQ ID NO：62 (CCR9_MACFA_TRD)，較佳地其中至少Y28，且較佳地還有Y17及/或Y37已被硫酸化，或

j) SEQ ID NO：68 (CCR10_MACFA_TRD)，較佳地其中Y14和Y22中的至少一者或兩者已被硫酸化，或

k) SEQ ID NO：74 (CXCR1_MACFA_TRD)，較佳地其中Y14和Y28中的至少一者已被硫酸化，或

l) SEQ ID NO：80 (CXCR2_MACFA_TRD)，較佳地其中Y20及/或Y22已被硫酸化，或

m) SEQ ID NO：86 (CXCR3_MACFA_TRD)，較佳地其中Y27和Y29中的至少一者或兩者已被硫酸化，或

n) SEQ ID NO：92 (CXCR4_MACFA_TRD)，較佳地其中至少Y12及/或Y21已被硫酸化，或

o) SEQ ID NO：98 (CXCR5_MACFA_TRD)，較佳地其中Y3和Y27中的至少一者已被硫酸化，或

p) SEQ ID NO：104 (CXCR6_MACFA_TRD)，較佳地其中Y4、Y7和Y39中的至少兩者或全部已被硫酸化，或

q) SEQ ID NO：158 (CX3CR1_MACFA_TRD)，較佳地其中至少Y20已被硫酸化，或

r) SEQ ID NO：164 (CXCR1_MACMU_TRD)，較佳地其中至少Y14已被硫酸化。

【0325】 根據第6態樣的一些第四具體例，其與第6態樣的第一，第二及/或第三具體例可能相同或可能不同的，第一經分離硫酸化多肽包含七跨膜受體的N端，該含七跨膜受體包括富含酪胺酸結構域(TRD)和較佳地LID結構域，並且TRD的至少25%、至少50%或至少75%酪胺酸殘基被硫酸化，較佳地其中TRD結構域和LID結構域之間的至少一個/該半胱胺酸已被去除或已被換成不同的胺基酸。

【0326】 根據第六態樣的第四具體例的一些具體例A，(第一)經分離硫酸化多肽包含以下序列或由以下序列組成：

a) SEQ ID NO：4 (CCR1_人類_N端)，較佳地其中至少Y10及/或Y18已被硫酸化，

b) SEQ ID NO：10 (CCR2_人類_N端)，較佳地其中至少Y26已被硫酸化，

c) SEQ ID NO：16 (CCR3_人類_N端)，較佳地其中Y16及/或Y17已被硫酸化，

d) SEQ ID NO：22 (CCR4_人類_N端)，較佳地其中至少Y22已被硫酸化，並且進一步較佳地Y16、Y19及/或Y20已被硫酸化，

e) SEQ ID NO：28 (CCR5_人類_N端)，較佳地其中Y3、Y10、Y14和Y15中的兩者、三者或全部已被硫酸化，

f) SEQ ID NO：34 (CCR6_人類_N端)，較佳地其中Y18、Y26和Y27中的至少兩者或三者已被硫酸化，

g) SEQ ID NO：40 (CCR7_人類_N端)，較佳地其中Y8和Y17中的一者或兩者已被硫酸化，

h) SEQ ID NO：46 (CCR8_人類_N端，其中C＝X或S)，較佳地其中Y3、Y15和Y17中的至少兩者或全部已被硫酸化，

i) SEQ ID NO：64 (CCR9_人類_N端)，較佳地其中至少Y28，且較佳地還有Y17及/或Y37已被硫酸化，

j) SEQ ID NO：70 (CCR10_人類_N端)，較佳地其中Y14和Y22中的至少一者或兩者已被硫酸化，

k) SEQ ID NO：76 (CXCR1_人類_N端)，較佳地其中Y27已被硫酸化，

l) SEQ ID NO：82 (CXCR2_人類_N端)，較佳地其中Y23及/或Y25已被硫酸化，

m) SEQ ID NO：88 (CXCR3_人類_N端)，較佳地其中Y27和Y29中的至少一者或兩者已被硫酸化，

n) SEQ ID NO：94 (CXCR4_人類_N端)，較佳地其中至少Y12及/或Y21已被硫酸化，

o) SEQ ID NO：100 (CXCR5_人類_N端)，較佳地其中Y3和Y27中的至少一者已被硫酸化，或

p) SEQ ID NO：106 (CXCR6_人類_N端)，較佳地其中Y6和Y10中的至少一者或兩者已被硫酸化，

q) SEQ ID NO：160 (CX3CR1_人類_N端)，較佳地其中至少Y14已被硫酸化，或

r) SEQ ID NO：166 (CXCR1_人類_N端)，較佳地其中至少Y27已被硫酸化。

【0327】 根據第六態樣的第四具體例的一些具體例B，(第一)經分離硫酸化多肽包含以下序列或由以下序列組成：

a) SEQ ID NO：6 (CCR1_小鼠_N端)，較佳地其中至少Y10及/或Y18已被硫酸化，或

b) SEQ ID NO：12 (CCR2_小鼠_N端)，較佳地其中至少Y37及/或Y39已被硫酸化，或

c) SEQ ID NO：18 (CCR3_小鼠_N端)，較佳地其中Y20及/或Y22已被硫酸化，或

d) SEQ ID NO：24 (CCR4_小鼠_N端)，較佳地其中至少Y22已被硫酸化，並且進一步較佳地Y16、Y19及/或Y20已被硫酸化，或

e) SEQ ID NO：30 (CCR5_小鼠_N端)，較佳地其中Y10、Y12和Y16中的兩者或三者已被硫酸化，或

f) SEQ ID NO：36 (CCR6_小鼠_N端)，較佳地其中Y13、Y18和Y19中的至少兩者或三者已被硫酸化，

g) SEQ ID NO：42 (CCR7_小鼠_N端)，較佳地其中Y8和Y17中的一者或兩者和視情況Y20已被硫酸化，或

h) SEQ ID NO：48 (CCR8_小鼠_N端，其中C＝X或S)，較佳地其中Y3、Y14和Y15中的至少兩者或全部已被硫酸化，或

i) SEQ ID NO：66 (CCR9_小鼠_N端)，較佳地其中至少Y28已被硫酸化，且較佳地Y19也已被硫酸化，或

j) SEQ ID NO：72 (CCR10_小鼠_N端)，較佳地其中Y14、Y17和Y22中的至少一者、兩者或全部已被硫酸化，或

k) SEQ ID NO：78 (CXCR1_小鼠_N端)，較佳地其中至少Y6已被硫酸化，或

l) SEQ ID NO：84 (CXCR2_小鼠_N端)，較佳地其中Y24已被硫酸化，或

m) SEQ ID NO：90 (CXCR3_小鼠_N端)，較佳地其中Y27和Y29中的至少一者或兩者已被硫酸化，或

n) SEQ ID NO：96 (CXCR4_小鼠_N端)，較佳地其中至少Y13及/或Y14已被硫酸化，或

o) SEQ ID NO：102 (CXCR5_小鼠_N端)，較佳地其中至少Y3及/或Y14及/或Y20及/或Y26已被硫酸化，或

p) SEQ ID NO：108 (CXCR6_小鼠_N端)，較佳地其中Y11和Y15中的至少一者或兩者已被硫酸化，或

q) SEQ ID NO：162 (CX3CR1_小鼠_N端)，較佳地其中至少Y15已被硫酸化，或

r) SEQ ID NO：168 (CXCR1_小鼠_N端)，較佳地其中至少Y6已被硫酸化。

【0328】 根據第6態樣的第四具體例的一些具體例C，(第一)經分離硫酸化多肽包含以下序列或由以下序列組成：

a) SEQ ID NO：5 (CCR1_MACFA_N端)，較佳地其中至少Y10及/或Y18已被硫酸化，或

b) SEQ ID NO：11 (CCR2_MACMU_N端)，較佳地其中至少Y26已被硫酸化，或

c) SEQ ID NO：17 (CCR3_MACFA_N端)，較佳地其中Y16已被硫酸化，或

d) SEQ ID NO：23 (CCR4_MACFA_N端)，較佳地其中至少Y22已被硫酸化，且進一步較佳地Y16、Y19及/或Y20已被硫酸化，或

e) SEQ ID NO：29 (CCR5_MACMU_N端)，較佳地其中Y3、Y10、Y14和Y15中的兩者、三者或全部已被硫酸化，或

f) SEQ ID NO：35 (CCR6_MACFA_N端)，較佳地其中Y23、Y31和Y32中的至少兩者或三者已被硫酸化，或

g) SEQ ID NO：41 (CCR7_MACFA_N端)，較佳地其中Y8和Y17中的一者或兩者已被硫酸化，或

h) SEQ ID NO：47 (CCR8_MACFA_N端，其中C＝X或S)，較佳地其中Y3、Y15和Y17中的至少兩者或全部已被硫酸化，或

i) SEQ ID NO：65 (CCR9_MACFA_N端)，較佳地其中至少Y28，且較佳地還有Y17及/或Y37已被硫酸化，或

j) SEQ ID NO：71 (CCR10_MACFA_N端)，較佳地其中Y14和Y22中的至少一者或兩者已被硫酸化，或

k) SEQ ID NO：77 (CXCR1_MACFA_N端)，較佳地其中Y14和Y28中的至少一者已被硫酸化，或

l) SEQ ID NO：83 (CXCR2_MACFA_N端)，較佳地其中Y20及/或Y22已被硫酸化，或

m) SEQ ID NO：89 (CXCR3_MACFA_N端)，較佳地其中Y27和Y29中的至少一者或兩者已被硫酸化，或

n) SEQ ID NO：95 (CXCR4_MACFA_N端)，較佳地其中至少Y12及/或Y21已被硫酸化，或

o) SEQ ID NO：101 (CXCR5_MACFA_N端)，較佳地其中Y3和Y27中的至少一者已被硫酸化，或

p) SEQ ID NO：107 (CXCR6_MACFA_N端)，較佳地其中Y4、Y7和Y39中的至少兩者或全部已被硫酸化，或

q) SEQ ID NO：161 (CX3CR1_MACFA_N端)，較佳地其中至少Y20或Y22已被硫酸化，或

r) SEQ ID NO：167 (CXCR1_MACMU_N端)，較佳地其中至少Y14或Y28已被硫酸化。

【0329】 根據第6態樣的一些第五具體例，其與第6態樣之第一、第二，第三及/或第四具體例可能相同或可能不同的，經分離抗體或其抗原結合片段(特異地)結合至第二經分離硫酸化多肽，該第二經分離硫酸化多肽包含一個七跨膜受體的富含酪胺酸結構域(TRD)。

【0330】 較佳地，第二經分離硫酸化多肽所含的TRD的七跨膜受體

a) 不同於第一經分離硫酸化多肽所含的TRD的七跨膜受體，或者是

b) 第一經分離硫酸化多肽所含的TRD的對應七跨膜受體來自不同的物種。

【0331】 根據一些較佳具體例，包含七跨膜受體的富含酪胺酸結構域(TRD)的第二經分離硫酸化多肽不同於包含七跨膜受體的富含酪胺酸結構域(TRD)的第一經分離硫酸化多肽，並且具有是根據第6態樣之第三及/或第四具體例之具體例A、B或C中任一者的序列的經分離多肽。例如，第一經分離硫酸化多肽可以包含第一物種的七跨膜受體的TRD，而第二經分離硫酸化多肽可以包含第二物種的七跨膜受體的TRD，較佳地其中該等物種是人類和食蟹獼猴，或人類和小鼠，或人類和大鼠。

【0332】 根據第6態樣的第五具體例的一些具體例A，該抗體或片段特異性地結合至：

a) 包含SEQ ID NO：1 (CCR1_人類_TRD)的第一經分離硫酸化多肽，較佳地其中至少Y10及/或Y18已被硫酸化；以及包含SEQ ID NO：2

(CCR1_MACFA_TRD)的第二經分離硫酸化多肽，較佳地其中至少Y10及/或Y18已被硫酸化，或

b) 包含SEQ ID NO：7 (CCR2_人類_TRD)的第一經分離硫酸化多肽，較佳地其中至少Y26已被硫酸化；以及包含SEQ ID NO：8 (CCR2_MACMU_TRD)的第二經分離硫酸化多肽，較佳地其中至少Y26已被硫酸化，或

c) 包含SEQ ID NO：13 (CCR3_人類_TRD)的第一經分離硫酸化多肽，較佳地其中Y16及/或Y17已被硫酸化；以及包含SEQ ID NO：14 (CCR3_MACFA_TRD)的第二經分離硫酸化多肽，較佳地其中Y16已被硫酸化，或

d) 包含SEQ ID NO：19 (CCR4_人類_TRD)的第一經分離硫酸化多肽，較佳地其中至少Y22已被硫酸化，且進一步較佳地Y16、Y19及/或Y20已被硫酸化；以及包含SEQ ID NO：20 (CCR4_MACFA_TRD)的第二經分離硫酸化多肽，較佳地其中至少Y22已被硫酸化，且進一步較佳地Y16、Y19及/或Y20已被硫酸化，或

e) 包含SEQ ID NO：25 (CCR5_人類_TRD)的第一經分離硫酸化多肽，較佳地其中Y3、Y10、Y14和Y15中的兩者、三者或全部已被硫酸化；以及包含SEQ ID NO：26 (CCR5_MACMU_TRD)的第二經分離硫酸化多肽，較佳地其中Y3、Y10、Y14和Y15中的兩者、三者或全部已被硫酸化，或

f) 包含SEQ ID NO：31 (CCR6_人類_TRD)的第一經分離硫酸化多肽，較佳地其中Y18、Y26和Y27中的至少兩者或三者已被硫酸化；以及包含SEQ ID NO：32 (CCR6_MACFA_TRD)的第二經分離硫酸化多

肽，較佳地其中Y23、Y31和Y32中的至少兩者或三者已被硫酸化，或

g) 包含SEQ ID NO：37 (CCR7_人類_TRD)的第一經分離硫酸化多肽，較佳地其中Y8和Y17中的一者或兩者已被硫酸化；以及包含SEQ ID NO：38 (CCR7_MACFA_TRD)的第二經分離硫酸化多肽，較佳地其中Y8和Y17中的一者或兩者已硫酸化，或

h) 包含SEQ ID NO：43 (CCR8_人類_TRD)的第一經分離硫酸化多肽，較佳地其中Y3、Y15和Y17中的至少兩者或全部已被硫酸化；以及包含SEQ ID NO：44 (CCR8_MACFA_TRD)的第二經分離硫酸化多肽，較佳地其中Y3、Y15和Y17中的至少兩者或全部已被硫酸化，或

i) 包含SEQ ID NO：61 (CCR9_人類_TRD)的第一經分離硫酸化多肽，較佳地Y17及/或Y37也已被硫酸化；以及包含SEQ ID NO：62 (CCR9_MACFA_TRD)的第二經分離硫酸化多肽，較佳地其中至少Y28，並且較佳地還有Y17及/或Y37已被硫酸化，或

j) 包含SEQ ID NO：67 (CCR10_人類_TRD)的第一經分離硫酸化多肽，較佳地其中Y14和Y22中的至少一者或兩者已被硫酸化；以及包含SEQ ID NO：68 (CCR10_MACFA_TRD)的第二經分離硫酸化多肽，較佳地其中Y14和Y22中的至少一者或兩者已被硫酸化，或

k) 包含SEQ ID NO：73 (CXCR1_人類_TRD)的第一經分離硫酸化多肽，較佳地其中Y27已被硫酸化；以及包含SEQ ID NO：74 (CXCR1_MACFA_TRD)的第二經分離硫酸化多肽，較佳地其中Y14和Y28中的至少一者已被硫酸化，或

l) 包含SEQ ID NO：79 (CXCR2_人類_TRD)的第一經分離硫酸化多肽，較佳地其中Y23及/或Y25已被硫酸化；以及包含SEQ ID NO：80

(CXCR2_MACFA_TRD)的第二經分離硫酸化多肽，較佳地其中Y20及/或Y22已被硫酸化，或

m) 包含SEQ ID NO：85 (CXCR3_人類_TRD)的第一經分離硫酸化多肽，較佳地其中Y27和Y29中的至少一者或兩者已被硫酸化；以及包含SEQ ID NO：86 (CXCR3_MACFA_TRD)的第二經分離硫酸化多肽，較佳地其中Y27和Y29中的至少一者或兩者已被硫酸化，或

n) 包含SEQ ID NO：91 (CXCR4_人類_TRD)的第一經分離硫酸化多肽，較佳地其中至少Y12及/或Y21已被硫酸化；以及包含SEQ ID NO：92 (CXCR4_MACFA_TRD)的第二經分離硫酸化多肽，較佳地其中至少Y12及/或Y21已被硫酸化，或

o) 包含SEQ ID NO：97 (CXCR5_人類_TRD)的第一經分離硫酸化多肽，較佳地其中Y3和Y27中的至少一者已被硫酸化；以及包含SEQ ID NO：98 (CXCR5_MACFA_TRD)的第二經分離硫酸化多肽，較佳地其中Y3和Y27中的至少一者已被硫酸化，或

p) 包含SEQ ID NO：103 (CXCR6_人類_TRD)的第一經分離硫酸化多肽，較佳地其中Y6和Y10中的至少一者或兩者已被硫酸化；以及包含SEQ ID NO：104 (CXCR6_MACFA_TRD)的第二經分離硫酸化多肽，較佳地其中Y4、Y7和Y39中的至少兩者或全部已被硫酸化

q) 包含SEQ ID NO：157 (CX3CR1_人類_TRD)的第一經分離硫酸化多肽，較佳地其中至少Y14已被硫酸化；以及包含SEQ ID NO：158 (CX3CR1_MACFA_TRD)的第二經分離硫酸化多肽，較佳地其中至少Y20已被硫酸化，或

r) 包含SEQ ID NO：163 (CXCR1_人類_TRD)的第一經分離硫酸化多肽，較佳地其中至少Y27已被硫酸化；以及包含SEQ ID NO：164

(CXCR1_MACMU_TRD)的第二經分離硫酸化多肽，較佳地其中至少Y14已被硫酸化。

【0333】 根據第6態樣的第五具體例的一些具體例B，該抗體或片段特異性地結合至：

a) 包含SEQ ID NO：4 (CCR1_人類_N端)的第一經分離硫酸化多肽，較佳地其中至少Y10及/或Y18已被硫酸化；以及包含SEQ ID NO：5 (CCR1_MACFA_N端)的第二經分離硫酸化多肽，較佳地其中至少Y10及/或Y18已被硫酸化，

b) 包含SEQ ID NO：10 (CCR2_人類_N端)的第一經分離硫酸化多肽，較佳地其中至少Y26已被硫酸化；以及包含SEQ ID NO：11 (CCR2_MACMU_N端)的第二經分離硫酸化多肽，較佳地其中至少Y26已被硫酸化，

c) 包含SEQ ID NO：16 (CCR3_人類_N端)的第一經分離硫酸化多肽，較佳地其中Y16及/或Y17已被硫酸化；以及包含SEQ ID NO：17 (CCR3_MACFA_N端)的第二經分離硫酸化多肽，較佳地其中Y16已被硫酸化，

d) 包含SEQ ID NO：22 (CCR4_人類_N端)的第一經分離硫酸化多肽，較佳地其中至少Y22已被硫酸化，且進一步較佳地Y16，Y19及/或Y20已被硫酸化；以及包含SEQ ID NO：23 (CCR4_MACFA_N端)的第二經分離硫酸化多肽，較佳地其中至少Y22已被硫酸化，且進一步較佳地Y16、Y19及/或Y20已被硫酸化，

e) 包含SEQ ID NO：28 (CCR5_人類_N端)的第一經分離硫酸化多肽，較佳地其中Y3、Y10、Y14和Y15中的兩者、三者或全部已被硫酸化；以及包含SEQ ID NO：29 (CCR5_MACMU_N端)的第二經分離硫酸

化多肽，較佳地其中Y3、Y10、Y14和Y15中的兩者、三者或全部已被硫酸化，

f) 包含SEQ ID NO：34 (CCR6_人類_N端)的第一經分離硫酸化多肽，較佳地其中Y18、Y26和Y27中的至少兩者或三者已被硫酸化；以及包含SEQ ID NO：35 (CCR6_MACFA_N端)的第二經分離硫酸化多肽，較佳地其中Y23、Y31和Y32中的至少兩者或三者已被硫酸化，

g) 包含SEQ ID NO：40 (CCR7_人類_N端)的第一經分離硫酸化多肽，較佳地其中Y8和Y17中的一者或兩者已被硫酸化；以及包含SEQ ID NO：41 (CCR7_MACFA_N端)的第二經分離硫酸化多肽，較佳地其中Y8和Y17中的一者或兩者已被硫酸化，

h) 包含SEQ ID NO：46 (CCR8_人類_N端，其中C＝X或S)的第一經分離硫酸化多肽，較佳地其中Y3，Y15和Y17中的至少兩者或全部已被硫酸化；以及包含SEQ ID NO：47 (CCR8_MACFA_N端，其中C＝X或S)的第二經分離硫酸化多肽，較佳地其中Y3、Y15和Y17中的至少兩者或全部已被硫酸化，

i) 包含SEQ ID NO：64 (CCR9_人類_N端)的第一經分離硫酸化多肽，較佳地其中至少Y28，並且較佳地還有Y17及/或Y37已被硫酸化；以及包含SEQ ID NO：65 (CCR9_MACFA_N端)的第二經分離硫酸化多肽，較佳地其中至少Y28，較佳地還有Y17及/或Y37已被硫酸化，

j) 包含SEQ ID NO：70 (CCR10_人類_N端)的第一經分離硫酸化多肽，較佳地其中Y14和Y22中的至少一者或兩者已被硫酸化；以及包含SEQ ID NO：71 (CCR10_MACFA_N端)的第二經分離硫酸化多肽，較佳地其中Y14和Y22中的至少一者或兩者已被硫酸化，

k) 包含SEQ ID NO：76 (CXCR1_人類_N端)的第一經分離硫酸化多肽，較佳地其中Y27已被硫酸化；以及包含SEQ ID NO：77 (CXCR1_MACFA_N端)的第二經分離硫酸化多肽，較佳地其中Y14和Y28中的至少一者已被硫酸化，

l) 包含SEQ ID NO：82 (CXCR2_人類_N端)的第一經分離硫酸化多肽，較佳地其中Y23及/或Y25已被硫酸化；以及包含SEQ ID NO：83 (CXCR2_MACFA_N端)的第二經分離硫酸化多肽，較佳地其中Y20及/或Y25已被硫酸化，

m) 包含SEQ ID NO：88 (CXCR3_人類_N端)的第一經分離硫酸化多肽，較佳地其中Y27和Y29中的至少一者或兩者已被硫酸化；以及包含SEQ ID NO：89 (CXCR3_MACFA_N端)的第二經分離硫酸化多肽，較佳地其中Y27和Y29中的至少一者或兩者已被硫酸化，

n) 包含SEQ ID NO：94 (CXCR4_人類_N端)的第一經分離硫酸化多肽，較佳地其中至少Y12及/或Y21已被硫酸化；以及包含SEQ ID NO：95 (CXCR4_MACFA_N端)的第二經分離硫酸化多肽，較佳地其中至少Y12及/或Y21已被硫酸化，

o) 包含SEQ ID NO：100 (CXCR5_人類_N端)的第一經分離硫酸化多肽，較佳地其中Y3和Y27中的至少一者已被硫酸化；以及包含SEQ ID NO：101 (CXCR5_MACFA_N端)的第二經分離硫酸化多肽，較佳地其中Y3和Y27中的至少一者已被硫酸化，或

p) 包含SEQ ID NO：106 (CXCR6_人類_N端)的第一經分離硫酸化多肽，較佳地其中Y6和Y10中的至少一者或兩者已被硫酸化；以及包含SEQ ID NO：107 (CXCR6_MACFA_N端)的第二經分離硫酸化多肽，較佳地其中Y4、Y7和Y39中的至少兩者或全部已被硫酸化，或

q) 包含SEQ ID NO：160 (CX3CR1_人類_N端)的第一經分離硫酸化多肽，較佳地其中至少Y14已被硫酸化；以及包含SEQ ID NO：161 (CX3CR1_MACFA_N端)的第二經分離硫酸化多肽，較佳地其中至少Y20或Y22已被硫酸化，或

r) 包含SEQ ID NO：166 (CXCR1_人類_N端)的第一經分離硫酸化多肽，較佳地其中至少Y27已被硫酸化；以及包含SEQ ID NO：167 (CXCR1_MACMU_N端)的第二經分離硫酸化多肽，較佳地其中至少Y14或Y28已被硫酸化。

【0334】 根據第6態樣的第五具體例的一些具體例C1，抗體或片段特異性地結合至包含根據第6態樣之第三具體例的一些具體例A之序列的第一經分離硫酸化多肽，並結合至包含根據第6態樣之第三具體例的一些具體例B或C之序列的第二經分離硫酸化多肽，其中較佳地該第一和第二多肽包括相同受體但來自不同物種的TRD。

【0335】 根據第6態樣的第五具體例的一些具體例C2，抗體或片段特異性地結合至包含根據第6態樣之第四具體例的一些具體例A之序列的第一經分離硫酸化多肽，並結合至包含根據第6態樣之第四具體例的一些具體例B或C之序列的第二經分離硫酸化多肽，其中較佳地該第一和第二多肽包括相同受體但來自不同物種的TRD。

【0336】 根據第6態樣的一些第六具體例，其與根據第6態樣之第一、第二、第三，第四及/或第五具體例可能相同或可能不同的，抗體或抗原結合片段結合第一經分離硫酸化多肽及/或結合該七跨膜受體的解離常數或EC50低於200 nM、150 nM、100 nM、10 nM、5 nM、2.5 nM、1 nM、0.5 nM，或0.25 nM。

【0337】 根據第6態樣的第六具體例的一些具體例A，抗體或抗原結合片段結合第一經分離硫酸化多肽及/或結合該七跨膜受體的解離常數或EC50低於

200 nM、199 nM、198 nM、197 nM、196 nM、195 nM、194 nM、193 nM、192 nM、191 nM、190 nM、189 nM、188 nM、187 nM、186 nM、185 nM、184 nM、183 nM、182 nM、181 nM、180 nM、179 nM、178 nM、177 nM、176 nM、175 nM、174 nM、173 nM、172 nM、171 nM、170 nM、169 nM、168 nM、167 nM、166 nM、165 nM、164 nM、163 nM、162 nM、161 nM、160 nM、159 nM、158 nM、157 nM、156 nM、155 nM、154 nM、153 nM、152 nM、151 nM、150 nM、149 nM、148 nM、147 nM、146 nM、145 nM、144 nM、143 nM、142 nM、141 nM、140 nM、139 nM、138 nM、137 nM、136 nM、135 nM、134 nM、133 nM,132 nM、131 nM、130 nM、129 nM、128 nM、127 nM、126 nM、125 nM、124 nM、123 nM、122 nM、121 nM、120 nM、119 nM、118 nM、117 nM、116 nM、115 nM、114 nM、113 nM、112 nM、111 nM、110 nM、109 nM、108 nM、107 nM、106 nM、105 nM、104 nM、103 nM、102 nM、101 nM、100 nM、99 nM、98 nM、97 nM、96 nM、95 nM、94 nM、93 nM、92 nM、91 nM、90 nM、89 nM、88 nM、87 nM、86 nM、85 nM、84 nM、83 nM、82 nM、81 nM、80 nM、79 nM、78 nM、77 nM、76 nM、75 nM、74 nM、73 nM、72 nM、71 nM、70 nM、69 nM、68 nM、67 nM、66 nM、65 nM、64 nM、63 nM、62 nM、61 nM、60 nM、59 nM、58 nM、57 nM、56 nM、55 nM、54 nM、53 nM、52 nM、51 nM、50 nM、49 nM、48 nM、47 nM、46 nM、45 nM、44 nM、43 nM、42 nM、41 nM、40 nM、39 nM、38 nM、37 nM、36 nM、35 nM、34 nM、33 nM、32 nM、31 nM、30 nM、29 nM、28 nM、27 nM、26 nM、25 nM、24 nM、23 nM、22 nM、21 nM、20 nM、19 nM、18 nM、17 nM、16 nM、15 nM、14 nM、13 nM、12 nM、11 nM、10 nM、9 nM、8 nM、7 nM、6 nM、5 nM、4 nM、3 nM、2 nM、1 nM、0.9 nM、0.8 nM、0.7 nM、0.6 nM、0.5 nM、0.4 nM、0.3 nM、0.25 nM、0.2 nM、0.15 nM，或0.1 nM。

【0338】 較佳地，抗體或抗原結合片段結合第一經分離硫酸化多肽及/或結合該七跨膜受體的解離常數或EC50低於10 nM、5 nM、2.5 nM、1 nM、0.5 nM、0.25 nM、0.2 nM、0.15 nM，或0.1 nM。

【0339】 較佳地，可以在過度表現目標的CHO細胞中測定EC50。如例如在實例10.1.1中揭示的，用本文揭示之方法所獲得的抗體對它們各自的目標具有極佳親和力。例如，在被改造成過度表現CCR8的CHO細胞中，TPP-21181、TPP-17578、TPP-19546、TPP-18206、TPP-21360和TPP-23411以4.8 nM、1.7 nM、0.8 nM、0.6 nM、~0.9 nM，或1.7 nM的EC50結合人類CCR8。此外，TPP-21181、TPP-17578、TPP-19546、TPP-18206、TPP-21360和TPP-23411以1.8 nM、1 nM、0.5 nM、0.7 nM、~0.55 nM或0.9 nM的EC50結合食蟹獼猴CCR8。此外，TPP-17578、TPP-19546、TPP-18206和TPP-21360以25 nM、15 nM、23 nM或10 nM的EC50結合至人類調節性T細胞。再者，抗鼠類CCR8抗體TPP-14099以3 nM的EC50結合表現鼠類CCR8的CHO細胞，並以13.2 nM的EC50結合鼠類iTreg，參見表10.1.1.5。

【0340】 根據第6態樣的第六具體例的一些具體例B，其與第6態樣之第六具體例的一些具體例A可能相同或可能不同的，抗體或抗原結合片段結合第二經分離硫酸化多肽及/或結合七跨膜受體的解離常數或EC50低於200 nM、199 nM、198 nM、197 nM、196 nM、195 nM、194 nM、193 nM、192 nM、191 nM、190 nM、189 nM、188 nM、187 nM、186 nM、185 nM、184 nM、183 nM、182 nM、181 nM、180 nM、179 nM、178 nM、177 nM、176 nM、175 nM、174 nM、173 nM、172 nM、171 nM、170 nM、169 nM、168 nM、167 nM、166 nM、165 nM、164 nM、163 nM、162 nM、161 nM、160 nM、159 nM、158 nM、157 nM、156 nM、155 nM、154 nM、153 nM、152 nM、151 nM、150 nM、149 nM、148 nM、147 nM、146 nM、145 nM、144 nM、143 nM、142 nM、141 nM、140 nM、139

nM、138 nM、137 nM、136 nM、135 nM、134 nM、133 nM、132 nM、131 nM、130 nM、129 nM、128 nM、127 nM、126 nM、125 nM、124 nM、123 nM、122 nM、121 nM、120 nM、119 nM、118 nM、117 nM、116 nM、115 nM、114 nM、113 nM、112 nM、111 nM、110 nM、109 nM、108 nM、107 nM、106 nM、105 nM、104 nM、103 nM、102 nM、101 nM、100 nM、99 nM、98 nM、97 nM、96 nM、95 nM、94 nM、93 nM、92 nM、91 nM、90 nM、89 nM、88 nM、87 nM、86 nM、85 nM、84 nM、83 nM、82 nM、81 nM、80 nM、79 nM、78 nM、77 nM、76 nM、75 nM、74 nM、73 nM、72 nM、71 nM、70 nM、69 nM、68 nM、67 nM、66 nM、65 nM、64 nM、63 nM、62 nM、61 nM、60 nM、59 nM、58 nM、57 nM、56 nM、55 nM、54 nM、53 nM、52 nM、51 nM、50 nM、49 nM、48 nM、47 nM、46 nM、45 nM、44 nM、43 nM、42 nM、41 nM、40 nM、39 nM、38 nM、37 nM、36 nM、35 nM、34 nM、33 nM、32 nM、31 nM、30 nM、29 nM、28 nM、27 nM、26 nM、25 nM、24 nM、23 nM、22 nM、21 nM、20 nM、19 nM、18 nM、17 nM、16 nM、15 nM、14 nM、13 nM、12 nM、11 nM、10 nM、9 nM、8 nM、7 nM、6 nM、5 nM、4 nM、3 nM、2 nM、1 nM、0.9 nM、0.8 nM、0.7 nM、0.6 nM、0.5 nM、0.4 nM、0.3 nM、0.25 nM、0.2 nM、0.15 nM，或0.1 nM。

【0341】 較佳地，抗體或抗原結合片段結合第二經分離硫酸化多肽及/或結合七跨膜受體的解離常數(KD)或EC50低於10 nM、5 nM、2.5 nM、1 nM，0.5或0.25 nM。

【0342】 根據第6態樣的第六具體例的一些具體例AB，抗體或抗原結合片段結合第一經分離硫酸化多肽及/或結合第一七跨膜受體的解離常數或EC50低於10 nM、5 nM、2.5 nM、1 nM、0.5 nM，或0.25 nM，而抗體或抗原結合片段結合第二經分離硫酸化多肽及/或結合第二七跨膜受體的解離常數(KD)或EC50低於10 nM、5 nM、2.5 nM、1 nM、0.5 nM，或0.25 nM。

【0343】 根據第6態樣的一些第七具體例，其與根據第6態樣之第一，第二、第三、第四，第五及/或第六具體例可能相同或可能不同的，抗體結合第一經分離硫酸化多肽的解離常數(KD)低於抗體結合具有與第一經分離硫酸化多肽相同序列的第一經分離非硫酸化多肽的抗體的解離常數(KD)。較佳地，抗體基本上不結合具有與第一經分離硫酸化多肽相同序列的第一經分離非硫酸化多肽。

【0344】 根據第6態樣的第七具體例的一些具體例A，抗體結合第一經分離非硫酸化多肽的解離常數或EC50高於100 nM、150 nM、200 nM、250 nM、300 nM、350 nM、400 nM、450 nM、500 nM、600 nM、700 nM、800 nM、900 nM、1 μM、1.25 μM、1.5 μM、1.75 μM、2 μM、2.25 μM、2.5 μM、2.75 μM，或3 μM，或無法偵測到。較佳地，抗體結合第一經分離非硫酸化多肽的解離常數或EC50高於100 nM、250 nM、500 nM、1 μM、2 μM，或3 μM，或無法偵測到。

【0345】 根據第6態樣的第七具體例的一些具體例B，其與第6態樣之第七具體例的具體例A可能是相同的，抗體或片段結合第一經分離硫酸化多肽的解離常數或EC50低於10 nM、5 nM、2.5 nM、1 nM、0.5 nM，或0.25 nM，而抗體或片段結合第一經分離非硫酸化多肽的解離常數或EC50高於10 nM、25 nM、50 nM、100 nM、250 nM，或500 nM，或無法偵測到。

【0346】 根據第6態樣的抗體可以包括衍生自人類、猴、食蟹獼猴(食蟹獼猴)、恆河獼猴(恆河獼猴)、嚙齒動物、小鼠、大鼠、馬、牛、豬、狗，貓，和駱駝的CDR。較佳地，根據第6態樣的抗體包含人類，大鼠或小鼠衍生的CDR。

【0347】 根據第6態樣的一些第8具體例，其與第六態樣之第一、第二、第三、第四、第五，第六及/或第七具體例可能且被建議是相同的，經分離抗體或抗原結合片段包含人類來源的CDR。根據一些極佳具體例，人類來源的CDR與最接近的人類生殖系不具偏差或具有少於1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、

12、13、14或15個偏差。最接近的人類生殖系可以如本領域已知的那樣確定，例如使用IgBLAST在計算機中確定(Ye, Jian, et al. “IgBLAST: an immunoglobulin variable domain sequence analysis tool.” Nucleic acids research 41.W1 (2013): W34-W40)，以及從IMGT人類生殖系數據庫中檢索到的數據。根據這些第8具體例的抗體可以如實例6或8中所述或如本文他處所述獲得。

【0348】 根據第6態樣的一些第9具體例，其與第6態樣之第一、第二、第三、第四、第五、第六，第七或第8具體例或可能且被建議組合，經分離抗體或抗原結合片段對人類和食蟹獼猴具有交叉反應性，參見實例10.1.1。較佳地，抗體或抗原結合片段結合人類趨化因子受體的解離常數(KD)或EC50低於200 nM、150 nM、100 nM、10 nM、5 nM、2.5 nM、1 nM，0.5或0.25 nM，諸如低於10 nM、5 nM、2.5 nM、1 nM，0.5或0.25 nM。較佳地，抗體或抗原結合片段結合食蟹獼猴趨化因子受體的解離常數(KD)或EC50低於10 nM、5 nM、2.5 nM、1 nM，0.5或0.25 nM。

【0349】 根據第6態樣的一些第10具體例，其與第6態樣之第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七，第8及/或第9具體例可能且被建議組合，經分離抗體或抗原結合片段的特徵在於HCDR3區域的組成與平均HCDR3區域不同。較佳地，經分離抗體或抗原結合片段的特徵在於HCDR3區域包含10至34%酪胺酸及/或至少一個組胺酸，較佳地2至20%組胺酸，最佳地7至20%組胺酸。

【0350】 在第6態樣的第10具體例的一些具體例A中，經分離抗體或抗原結合片段包含具有以下的HCDR3：

a) ＞0且＜35%，＞8且＜34%，≧10且≦34%，或＞15且＜31%酪胺酸(Y)殘基，及/或

b) ＞0且≦16%，≧2且≦20%或≧7且≦20%組胺酸(H)殘基，及

c) 較佳地＞0且≦18%、≧7且≦10%或≧0且≦7%精胺酸(R)殘基，及/或

d) 較佳地＞0且≦25%、≧7且≤16%或≧7且≦13%天冬胺酸(D)殘基，及/或

e) 較佳地無離胺酸(K)殘基，及/或

f) 較佳地無麩胺酸(E)殘基。

【0351】 在第6態樣的第10具體例的一些具體例B中，其與具體例A可能是相同或不同的，經分離抗體或抗原結合片段包含具有以下的HCDR3：

a) ＞0且＜47%、＞22且＜50%、＞10且＜34%，或＞15且＜47%帶電荷胺基酸，及/或

b) ＞0且＜32%，＞8且＜30%，或＞10且＜37%帶正電荷胺基酸，及/或

c) ＞0且＜26%，≧7且＜16%，或＞7且＜14%帶負電荷胺基酸。

【0352】 在第6態樣的第10具體例的一些實施例C中，其與具體例A及/或B可能是相同或不同的，經分離抗體或抗原結合片段包含總共具有＞0且≦42%，≧10且≦42%，或≧36且≦43%組胺酸和酪胺酸殘基的HCDR3。

【0353】 大體上就趨化因子受體抗體來說，本文揭示根據態樣10針對CCR8所揭示的每一個具體例與發明說明，例如具有必要的改變。發明人相信，經硫酸化的TRD模體而非特定的CCR8序列會促使酪胺酸及/或組胺酸頻率的增加。

【0354】 根據第6態樣的一些第11具體例，其與第6態樣之第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八，第九及/或第10具體例可能且被建議組合，經分離抗體或抗原結合片段至少部分地調控CCR8訊號傳導。

【0355】 例如，根據本發明的抗體可以

a) 阻斷G蛋白非依賴性訊號傳導，及/或

b) 阻斷G蛋白依賴性訊號傳導，及/或

c) 阻斷G蛋白依賴性和G蛋白非依賴性訊號傳導，及/或

d) 增加G蛋白非依賴性訊號，及/或

e) 增加G蛋白依賴性訊號傳導，及/或

f) 增加G蛋白依賴性和G蛋白非依賴性訊號傳導。

【0356】 在特定上下文中，調控是指阻斷配體誘發的G蛋白非依賴性訊號傳導以及誘發G蛋白非依賴性訊號傳導。

【0357】 根據一些較佳具體例，抗體或片段不調控七跨膜受體的G蛋白非依賴性訊號傳導。根據一些較佳具體例，抗體或片段不阻斷目標蛋白的配體誘發的G蛋白非依賴性訊號傳導。根據一些較佳具體例，抗體或片段不誘發G蛋白非依賴性訊號傳導。

【0358】 根據一些較佳具體例，抗體或片段阻斷G蛋白依賴性訊號傳導。G蛋白依賴性訊號傳導可藉由趨化性分析或較佳地藉由鈣通量分析來進行分析，如本文他處所述。

【0359】 根據一些較佳具體例，抗體或片段阻斷趨化因子受體的G蛋白依賴性訊號傳導，但不阻斷趨化因子受體的G蛋白非依賴性訊號傳導，參見實例10.4。趨化因子受體的G蛋白非依賴性訊號傳導是非G蛋白依賴性訊號傳導的任一種訊號傳導活性。

【0360】 根據第6態樣的一些第12具體例，其與第6態樣之第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第8、第9、第10及第11具體例可能且被建議組合，經分離抗體或抗原結合片段是低內化或非內化抗體或抗原結合片段。

【0361】 因為過度表現可能影響到內化行為且不太適合在治療環境中模擬內化，所以較佳地使用具有內源性表現目標趨化因子受體的模型細胞株來測定內化，參見實例10.5。例如，內化可以在一段時間範圍內或特定時間點進行測定。較佳地可以在15分鐘、30分鐘、1小時、2小時、3小時、6小時、12小時、24小時或48小時後，於內源地表現目標的細胞中測定內化。

【0362】 根據第6態樣的第12具體例的一些具體例A，抗體或抗原結合片段的內化率與同型對照的內化率具有相同數量級。

【0363】 根據第6態樣的第12具體例的一些具體例B，抗體或抗原結合片段的特徵在於以低於同型對照內化1.5、2、3、4、5、6、7或10倍內化到具有內源性目標表現的細胞中。可以如本技藝已知的那樣選出抗體的同型對照以盡可能接近地匹配抗體的同型，但不會結合至目標。

【0364】 根據第6態樣的第12具體例的一些具體例C，例如在15分鐘、30分鐘、1小時、2小時、3小時、6小時、12小時、24小時或48小時後，抗體或抗原結合片段的特徵在於以低於同型對照內化的150%、175%、200%、300%、400%，或500%內化到具有內源性目標表現的細胞中。

【0365】 根據第6態樣的一些第13具體例，其與第6態樣的第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第8、第9、第10、第11及/或第12具體例可能且被建議組合，經分離抗體或抗原結合片段誘導表現抗體之目標受體的細胞的ADCC及/或ADCP。

【0366】 在第6態樣的第13具體例的一些較佳具體例中，抗體或抗原結合片段是無岩藻醣基化的。

【0367】 在第6態樣的第13具體例的一些具體例A1中，抗體或抗原結合片段以低於530 nM、500 nM、450 nM、400 nM、300 nM，或200 nM的解離常數(KD)結合至人類Fcγ受體IIIA變異體V176 (CD16A)。較佳地，可以使用表面電漿共振來測定KD。

【0368】 在第6態樣的第13具體例一些具體例B1中，其與具體例A1可能是相同或不同的，抗體或抗原結合片段經由人類效應細胞(諸如人類NK細胞)，在表現目標受體之目標細胞中誘發抗體依賴性細胞媒介的細胞毒性(ADCC)。ADCC誘發可以用本技藝熟知的分析來進行分析，例如根據實例10.3.3 ff或本文

他處所述。較佳地，分析是用Treg細胞進行，其中至少80%或85%的Treg細胞表現CCR8。

【0369】 在第6態樣的第13具體例的一些具體例C1中，其與具體例A1或B1可能是相同或不同的，ADCC誘發表現目標受體的細胞的最大程度耗竭是至少30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、70%、80%、90%、95%、98%，或99%。

【0370】 在第6態樣的第13具體例的一些具體例D1中，其與具體例A1、B1或C1可能是相同或不同的，就ADCC誘發表現目標的細胞的耗竭來說，EC50低於500 pM、400 pM、300 pM、200 pM、100 pM、50 pM、25 pM、20 pM、12.5 pM、10 pM、5 pM，或2.5 pM。

【0371】 在第6態樣的第13具體例的一些具體例A2中，其與具體例A1、B1、C1及/或D1可能相同或可能不同的，抗體或抗原結合片段以低於30 μM、20 μM、10 μM、5 μM，或1 μM的解離常數(KD)結合至人類FcγRIIA (CD32A)。

【0372】 在第6態樣的第13具體例的一些具體例B2中，其與具體例A1、B1、C1及/或D1可能是相同的，且其與具體例A2可能是相同的，抗體或抗原結合片段經由人類效應細胞(諸如人類巨噬細胞)在表現目標受體的細胞中誘發抗體依賴性細胞媒介的吞噬作用(ADCP)。例如，人類巨噬細胞可以是M2或M1巨噬細胞。

【0373】 在第6態樣的第13具體例的一些具體例C2中，其與具體例A1、B1、C1及/或D1可能是相同的，且其與具體例A2及/或B2可能是相同的，ADCP誘發表現目標受體的細胞的最大程度耗竭為至少5、10、15、20、25、30、40，或50%。

【0374】 在第6態樣的第13具體例的一些具體例D2中，其與具體例A1、B1、C1及/或D1可能是相同的，且與具體例A2、B2及/或C2可能是相同的，就ADCP

誘發經活化人類調節性T細胞的耗竭來說，EC50低於1500 pM、1000 pM、500 pM、250 pM、200 pM、150 pM、100 pM、75 pM、50 pM、25 pM，或10 pM。

【0375】 在第6態樣的第13具體例的一些較佳具體例中，提供特異性地結合至趨化因子受體的經分離抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或抗原結合片段：

a) 以低於530 nM、500 nM、450 nM、400 nM、300 nM，或200 nM的解離常數(KD)結合至人類Fcγ受體IIIA變異體V176 (CD16a)，及/或

b) 以低於30 μM、20 μM、10 μM、5 μM，或1 μM的解離常數(KD)結合至人類FcγRIIA (CD32a)。

【0376】 在第6態樣的第13具體例的一些較佳具體例中，提供特異性地結合至趨化因子受體的經分離抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或抗原結合片段：

a) 經由人類效應細胞(諸如人類NK細胞)，在表現人類趨化因子受體的目標細胞中誘發抗體依賴性細胞媒介的細胞毒性(ADCC)，及/或

b) 經由人類效應細胞(諸如人類巨噬細胞)，在表現人類趨化因子受體的目標細胞中誘發抗體依賴性細胞媒介的吞噬作用(ADCP)。

【0377】 在第6態樣的第13具體例的一些較佳具體例中，提供特異性地結合至趨化因子受體的經分離抗體或其抗原結合片段，其中

a) 在表現人類趨化因子受體的目標細胞中，ADCC誘發的最大程度耗竭為至少25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、70%、80%、90%、95%、98%，或99%，及/或

b) 在表現人類趨化因子受體的目標細胞中，ADCP誘發的最大程度耗竭為至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、40%，或50%，及/或

c) 表現人類趨化因子受體的目標細胞的最大程度耗竭為至少30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、70%、80%、90%、95%，或99%。

【0378】 在第6態樣的第13具體例的一些較佳具體例中，提供特異性地結合至趨化因子受體的經分離抗體或其抗原結合片段，其中

a) 就ADCC誘發表現人類趨化因子受體的目標細胞的耗竭來說，EC50低於200 pM、100 pM、50 pM、25 pM、12.5 pM、10 pM，或5 pM及/或

b) 就ADCP誘發表現人類趨化因子受體的目標細胞的耗竭來說，EC50低於500 pM、250 pM、200 pM、150 pM、100 pM、75 pM、50 pM，或25 pM。

【0379】 根據第6態樣的一些第14具體例，其與第6態樣的第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第8、第9、第10、第11、第12及/或第13具體例可能且被建議組合，經分離抗體或抗原結合片段包含人類，大鼠或鼠類IgG抗體，較佳地人類IgG1抗體或鼠類IgG2a抗體，參見實例6和8。

【0380】 根據第6態樣的一些第15具體例，其與第6態樣的第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第8、第9、第10、第11、第12、第13及/或第14具體例可能且被建議組合，經分離抗體或抗原結合片段是scFv、Fab、Fab'，或F(ab')2片段，參見實例6。

【0381】 根據本態樣的抗體可以被結合，例如如本文他處所討論的。根據本態樣的抗體可用於治療腫瘤或特徵在於涉及表現七跨膜受體的細胞的疾病，例如本文他處所討論的。根據本態樣的抗體可在活體內或活體外用作為診斷劑，例如如本文他處所討論的。此外，提供包含根據本態樣的抗體和使用說明書的套組。

根據第6態樣的較佳組合

【0382】 以下具體例揭示了第六態樣的較佳組合，從而凸顯出本發明的模組化性質。若根據較佳具體例I提供經分離抗體或其抗原結合片段，其特異性地

結合至第一經分離硫酸化多肽，該第一經分離硫酸化多肽包含七跨膜受體的富含酪胺酸結構域(TRD)，和視情況選用的其LID結構域，其中TRD的至少25%、至少50%或至少75%酪胺酸殘基被硫酸化。若根據較佳具體例II提供根據較佳具體例I的經分離抗體或抗原結合片段，其中TRD結構域和LID結構域之間的半胱胺酸已被去除或已被換成不同的胺基酸。若根據較佳具體例III提供根據較佳具體例I或II的經分離抗體或抗原結合片段，其中七跨膜受體是人類、食蟹獼猴或小鼠七跨膜受體。若根據較佳具體例IV提供根據較佳具體例I、II或III中任一者的經分離抗體或抗原結合片段，其中七跨膜受體是a) CC趨化因子受體，較佳地CCR1、CCR2、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9，或CCR10；b) CXC趨化因子受體，較佳地CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5，或CXCR6；或c) CX3CR1或CXCR1。若根據較佳具體例V提供根據較佳具體例I、II、III或IV中任一者的經分離抗體或抗原結合片段，該第一經分離硫酸化多肽包含以下序列或由以下序列組成：

a. SEQ ID NO：1、SEQ ID NO：4、SEQ ID NO：2、SEQ ID NO：5、SEQ ID NO：3或SEQ ID NO：6，較佳地其中至少Y10及/或Y18已被硫酸化，或

b. SEQ ID NO：7、SEQ ID NO：10、SEQ ID NO：8或SEQ ID NO：11，較佳地其中至少Y26已被硫酸化，或

c. SEQ ID NO：9或SEQ ID NO：12，較佳地其中至少Y37及/或Y39已被硫酸化，或

d. SEQ ID NO：13或SEQ ID NO：16，較佳地其中Y16及/或Y17已被硫酸化，或

e. SEQ ID NO：14或SEQ ID NO：17，較佳地其中Y16已被硫酸化，或

f. SEQ ID NO：15或SEQ ID NO：18，較佳地其中Y20及/或Y22已被硫酸化，或

g. SEQ ID NO：19、SEQ ID NO：22、SEQ ID NO：20、SEQ ID NO：23、SEQ ID NO：21或SEQ ID NO：24，較佳地其中至少Y22已被硫酸化，且進一步較佳地Y16、Y19及/或Y20已被硫酸化，或

h. SEQ ID NO：25、SEQ ID NO：28、SEQ ID NO：26或SEQ ID NO：29，較佳地其中Y3、Y10、Y14和Y15中的兩者、三者或全部已被硫酸化，或

i. SEQ ID NO：27或SEQ ID NO：30，較佳地其中Y10、Y12和Y16中的兩者或三者已被硫酸化，或

j. SEQ ID NO：31或SEQ ID NO：34，較佳地其中Y18、Y26和Y27中的至少兩者或三者已被硫酸化，或

k. SEQ ID NO：32或SEQ ID NO：35，較佳地其中Y23、Y31和Y32中的至少兩者或三者已被硫酸化，或

l. SEQ ID NO：33或SEQ ID NO：36，較佳地其中Y13、Y18和Y19中的至少兩者或三者已被硫酸化，或

m. SEQ ID NO：37、SEQ ID NO：40、SEQ ID NO：38或SEQ ID NO：41，較佳地其中Y8和Y17中的一者或兩者已被硫酸化，或

n. SEQ ID NO：39或SEQ ID NO：42，較佳地其中Y8和Y17中的一者或兩者和視情況Y20已被硫酸化，或

o. SEQ ID NO：43、SEQ ID NO：44、SEQ ID NO：46或SEQ ID NO：47，較佳地其中Y3、Y15和Y17中的至少兩者或全部已被硫酸化，或

p. SEQ ID NO：45或SEQ ID NO：48，較佳地其中Y3、Y14和Y15中的至少兩者或全部已被硫酸化，或

q. SEQ ID NO：61、SEQ ID NO：64、SEQ ID NO：62或SEQ ID NO：65，較佳地其中至少Y28，較佳地還有Y17及/或Y37已被硫酸化，或

r. SEQ ID NO：63或SEQ ID NO：66，較佳地其中至少Y28已被硫酸化，且較佳地Y19也已被硫酸化，或

s. SEQ ID NO：67、SEQ ID NO：70、SEQ ID NO：68或SEQ ID NO：71，較佳地其中Y14和Y22中的至少一者或兩者已被硫酸化，或

t. SEQ ID NO：69或SEQ ID NO：72，較佳地其中Y14、Y17和Y22中的至少一者、兩者或全部已被硫酸化，或

u. SEQ ID NO：73或SEQ ID NO：76，較佳地其中Y27已被硫酸化，或

v. SEQ ID NO：74或SEQ ID NO：77，較佳地其中Y14和Y28中的至少一者已被硫酸化，或

w. SEQ ID NO：75或SEQ ID NO：78，較佳地其中至少Y6已被硫酸化，或

x. SEQ ID NO：79或SEQ ID NO：82，較佳地其中Y23及/或Y25已被硫酸化，或

y. SEQ ID NO：80或SEQ ID NO：83，較佳地其中Y20及/或Y22已被硫酸化，或

z. SEQ ID NO：81或SEQ ID NO：84，較佳地其中Y24已被硫酸化，或

aa. SEQ ID NO：85、SEQ ID NO：88、SEQ ID NO：86、SEQ ID NO：89、SEQ ID NO：87或SEQ ID NO：90，較佳地其中Y27和Y29中的至少一者或兩者已被硫酸化，或者

bb. SEQ ID NO：91、SEQ ID NO：94、SEQ ID NO：92或SEQ ID NO：95，較佳地其中至少Y12及/或Y21已被硫酸化，或

cc. SEQ ID NO：93或SEQ ID NO：96，較佳地其中至少Y23及/或Y14已被硫酸化，或

dd. SEQ ID NO：97、SEQ ID NO：100、SEQ ID NO：98或SEQ ID NO：101，較佳地其中Y3和Y27中的至少一者已被硫酸化，或

ee. SEQ ID NO：99或SEQ ID NO：102，較佳地其中至少Y3及/或Y14及/或Y20及/或Y26已被硫酸化，或

ff. SEQ ID NO：103或SEQ ID NO：106，較佳地其中Y6和Y10中的至少一者或兩者已被硫酸化，或

gg. SEQ ID NO：104或SEQ ID NO：107，較佳地其中Y4、Y7和Y39中的至少兩者或全部已被硫酸化，或

hh. SEQ ID NO：105或SEQ ID NO：108，較佳地其中Y11和Y15中的至少一者或兩者已被硫酸化，或

ii. SEQ ID NO：157或SEQ ID NO：160，較佳地其中至少Y14已被硫酸化，或

jj. SEQ ID NO：158，較佳地其中至少Y20已被硫酸化，或

kk. SEQ ID NO：161，較佳地其中至少Y20或Y22已被硫酸化，或

ll. SEQ ID NO：159或SEQ ID NO：162，較佳地其中至少Y15已被硫酸化，或

mm. SEQ ID NO：163或SEQ ID NO：166，較佳地其中至少Y27已被硫酸化，或

nn. SEQ ID NO：164，較佳地其中至少Y14已被硫酸化或

oo. SEQ ID NO：167，較佳地其中至少Y14或Y28已被硫酸化，或

pp. SEQ ID NO：165或SEQ ID NO：168，較佳地其中至少Y6已被硫酸化。

【0383】 若根據較佳具體例VI提供根據較佳具體例I、II、III、IV或V中任一者的經分離抗體或抗原結合片段，其中抗體結合第一經分離硫酸化多肽及/或該七跨膜受體的解離常數或EC50低於150 nM、100 nM、10 nM、5 nM、2.5 nM、1 nM，0.5或0.25 nM。若根據較佳具體例VII提供根據較佳具體例I至VI中任一者的經分離抗體或抗原結合片段，其中經分離抗體或抗原結合片段特異性地結合至包含七跨膜受體之TRD的第二經分離硫酸化多肽，較佳地其中第二經分離硫酸化多肽所包含之TRD的七跨膜受體。

a. 不同於第一經分離硫酸化多肽所包含之TRD的七跨膜受體，或
b. 是第一經分離硫酸化多肽所包含之TRD的對應七跨膜受體但來自不同物種。

【0384】 若根據較佳具體例VIII提供根據較佳具體例VII的經分離抗體或抗原結合片段，其中抗體結合第二經分離硫酸化多肽及/或結合第二七跨膜受體的解離常數或EC50低於10 nM、5 nM、2.5 nM、1 nM，0.5或0.25 nM。若根據較佳具體例IX提供根據較佳具體例I至VIII中任一者的經分離抗體或抗原結合片段，其中抗體結合第一經分離硫酸化多肽的解離常數(KD)低於抗體結合具有與第一經分離硫酸化多肽相同序列的第一經分離非硫酸化多肽的解離常數(KD)。若根據較佳具體例X提供根據較佳具體例IX的經分離抗體或抗原結合片段，其中抗體結合第一經分離非硫酸化多肽的解離常數及/或EC50高於150 nM、250 nM、500 nM、1 μM、2 μM，或3 μM，或無法偵測到。若根據較佳具體例XI提供根據較佳具體例IX或X中任一者的經分離抗體或抗原結合片段，其中抗體或片段結合第一經分離硫酸化多肽的解離常數或EC50低於10 nM、5 nM、2.5 nM、1 nM、0.5 nM，或0.25 nM，且其中抗體或片段結合第一經分離非硫酸化多肽的解離常數高於10 nM、25 nM、50 nM、100 nM、250 nM，或500 nM，或無法偵測到。若根據較佳具體例XII提供根據較佳具體例I至XI中任一者的經分離抗體或抗原

結合片段，其中該抗體包含人類、大鼠或小鼠衍生的CDR。若根據較佳具體例XIII提供根據較佳具體例I至XII中任一者的經分離抗體或抗原結合片段，其中該抗體

a. 包括人類衍生的CDR，及/或

b. 對人類和食蟹獼猴有交叉反應性，及/或

c. 特徵在於包含10至34%酪胺酸及/或2至20%組胺酸的HCDR3區域，及/或

d. 不調控七跨膜受體的G蛋白非依賴性訊號傳導，及/或

e. 是非內化抗體，或特徵在於內化至具有內源性目標表現的細胞中低於同型對照內化的1.5、2、3、4、5、6、7或10倍，及/或

f. 誘發ADCC及/或ADCP

g. 是人類、大鼠或鼠IgG抗體，較佳地人類IgG1抗體或鼠類IgG2a抗體，及/或

h. 是scFv、Fab、Fab'或F(ab')2片段。

【0385】 若根據較佳具體例XIV提供包含根據較佳具體例I至XIII中任一者的抗體或抗原結合片段的結合物，較佳地其中該結合物包含

a. 放射性元素，

b. 細胞毒性劑，諸如奧瑞他汀(auristatin)、類美登素(maytansinoid)、驅動蛋白-紡錘體蛋白抑制劑、菸鹼醯胺磷酸核糖基轉移酶抑制劑，或吡咯并苯二氮呼衍生物，

c. 其他抗體或抗原結合片段，或

d. 嵌合抗原受體。

【0386】 若根據較佳具體例XV提供根據較佳具體例I至XIII中任一者的抗體或抗原結合片段或根據較佳具體例XIV的結合物，用於治療特徵在於涉及表現七跨膜受體的細胞的腫瘤或疾病，其視情況與靶向檢查點抑制劑的抗體組合。

若根據較佳具體例XVI提供根據較佳具體例I至XIII中任一者的抗體或抗原結合片段或根據較佳具體例XIV的結合物，在活體內或活體外用作為診斷劑。若根據較佳具體例XVII提供包含根據較佳具體例I至XIII中任一者的抗體或抗原結合片段或根據較佳具體例XIV的結合物，以及使用說明書的套組。

結合CCR8的抗體

【0387】 以下態樣7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17和18是有關特異性地結合至CCR8的抗體。儘管每個態樣都是單獨描述的，但不同的結構或功能態樣可能被組合且被建議要彼此組合，除非明顯不相容。此外，各個態樣的各個具體例可以與相同或不同態樣的各個具體例組合，除非明顯不相容。

【0388】 如果沒有另外明確說明，則CCR8可以來自任何物種，例如人類、猴、食蟹獼猴(食蟹獼猴)、恆河獼猴(恆河獼猴)、嚙齒動物、小鼠、大鼠、馬、牛、豬、狗、貓，和駱駝CCR8。極為偏好結合來自至少兩個物種的CCR8的抗體，其中一個物種是人類，並且建議與針對這些態樣揭示的各個具體例組合。極為偏好具有人類來源之CDR的抗體，並且建議與針對這些態樣揭示的各個具體例組合。根據本態樣，極為偏好具有特徵在於至少21%酪胺酸殘基及/或至少2%，7%或10%組胺酸之頻率的HCDR3結構域的抗體，並建議與本態樣揭示的各個具體例進行組合。根據本態樣，極為偏好誘發ADCC和ADCP兩者的抗體，諸如無岩藻醣基化抗體，並且被建議與這些態樣所揭示的各個具體例組合。根據本態樣，極為偏好低內化或非內化抗體或片段，並建議與這些態樣所揭示的各個具體例組合。在根據「所有態樣」的「較佳」組合段落中描述了適用於每個揭示態樣的一些極為偏好的特徵特性。

態樣7-結合硫酸化TRD的CCR8抗體

【0389】 人類CCR8的細胞外結構域可以分為四個區域：

(i) N端結構域，它可以細分為

a) 膜遠端富含酪胺酸結構域(TRD)，由胺基酸1至24 (SEQ ID NO：43)形成

b) 胺基酸位置25處的半胱胺酸，和

c) LID結構域，由胺基酸26至35 (SEQ ID NO：49)形成

(ii) 根據SEQ ID NO：52的細胞外結構域1 (ECL1)，

(iii) 根據SEQ ID NO：55的細胞外結構域2 (ECL2)，及

(iv) 根據SEQ ID NO：58的細胞外結構域3 (ECL3)。

【0390】 根據第7態樣，其與第6態樣可能相同或可能不同的，提供經分離抗體或其抗原結合片段，其特異性地結合至CCR8的硫酸化富含酪胺酸結構域。

【0391】 例如，抗體或抗原結合片段結合至第一經分離硫酸化多肽，該第一經分離硫酸化多肽包含

a) CCR8的富含酪胺酸結構域(TRD)或

b) CCR8的N端，包括TRD，

視情況其中至少TRD結構域和LID結構域之間的半胱胺酸已被去除或已被換成不同的胺基酸。根據本態樣的硫酸化多肽是其中較佳地TRD的至少25%、至少50%或至少75%酪胺酸殘基被硫酸化的多肽。當多肽包含包括TRD在內的CCR8的N端時，較佳地TRD結構域和LID結構域之間的半胱胺酸已被換成絲胺酸或已被去除。

【0392】 在不受到理論囿限的情況下，所提供的CCR8硫酸化模式的特異性辨識似乎會影響抗體是否與CCL1 (CCR8的天然配體)競爭，還有抗體是否以及如何促進或拮抗CCR8訊號傳導，例如如根據第11態樣所述。

【0393】 在根據本態樣的一些較佳具體例中，本發明抗體以＜5E-8 M、＜4E-8 M、＜3E-8 M、＜2E-8 M、＜1E-8 M、＜9E-9 M、＜8E-9 M、＜7E-9 M、＜6E-9 M、＜5E-9 M、＜4E-9 M、＜3E-9 M、＜2.5E-9 M、＜2E-9 M、＜1.5E-9 M、＜1E-9 M、＜9E-10 M、＜8E-10 M、＜7E-10 M、＜6E-10 M、＜5E-10 M、＜4E-10 M、＜3E-10 M、＜2.5E-10 M、＜2E-10 M、＜1.5E-10 M、＜1E-10 M，或＜9E-11 M的KD值結合人類及/或食蟹獼猴CCR8的硫酸化TRD。例如，本發明的抗體可以＜8E-9 M和＞4E-10 M之間的KD值結合人類及/或食蟹獼猴CCR8的硫酸化TRD。例如，本發明抗體可以＜8E-9 M和＞5.5E-10 M之間的KD值結合人類及/或食蟹獼猴CCR8的硫酸化TRD。在這些具體例的一些進一步較佳具體例中，本發明抗體以基本上相同的KD值結合人類及/或食蟹獼猴CCR8的硫酸化N端(即包含上述硫酸化TRD)。在這些具體例的一些最佳具體例中，本發明抗體基本上不結合人類及/或食蟹獼猴CCR8的非硫酸化TRD。

【0394】 在根據本態樣的一些較佳具體例中，本發明抗體以＜5E-8 M、＜4E-8 M、＜3E-8 M、＜2E-8 M、＜1E-8 M、＜9E-9 M、＜8E-9 M、＜7E-9 M、＜6E-9 M、＜5E-9 M、＜4E-9 M、＜3E-9 M、＜2.5E-9 M、＜2E-9 M、＜1.5E-9 M、＜1E-9 M、＜9E-10 M、＜8E-10 M、＜7E-10 M、＜6E-10 M、＜5E-10 M、＜4E-10 M、＜3E-10 M、＜2.5E-10 M、＜2E-10 M、＜1.5E-10 M、＜1E-10 M、＜9E-11 M、＜8E-11 M、＜7E-11 M、＜6E-11 M，或＜5E-11 M的KD值結合人類及/或食蟹獼猴CCR8的硫酸化N端。例如，本發明抗體可以＜8E-9 M和＞8E-11 M之間的KD值結合人類及/或食蟹獼猴CCR8的硫酸化N端。例如，本發明抗體可以＜8E-9 M和＞7.5E-11 M之間的KD值結合人類及/或食蟹獼猴CCR8的硫酸化N端。在這些具體例中的一些其他較佳具體例中，本發明抗體以基本上相同的KD值或相同數量級內的KD值結合人類及/或食蟹獼猴CCR8的硫酸化TRD (即上述

硫酸化N端的子序列)。在這些具體例的一些最佳具體例中，本發明抗體基本上不結合人類及/或食蟹獼猴CCR8的非硫酸化TRD。

【0395】 根據第7態樣的一些第一具體例，第一經分離硫酸化多肽包含

a) SEQ ID NO：43 (CCR8_人類_TRD)，較佳地其中Y3、Y15和Y17中的至少兩者或全部已被硫酸化，

b) SEQ ID NO：44 (CCR8_MACFA_TRD)，較佳地其中Y3、Y15和Y17中的至少兩者或全部已被硫酸化，及/或

c) SEQ ID NO：45 (CCR8_小鼠_TRD)，較佳地其中Y3、Y14和Y15中的至少兩者或全部已被硫酸化。

【0396】 根據第7態樣的一些第二具體例，第一經分離硫酸化多肽包含

a) SEQ ID NO：46 (CCR8_人類_N端，其中C＝X或S)，較佳地其中Y3、Y15和Y17中的至少兩者或全部已被硫酸化，

b) SEQ ID NO：47 (CCR8_MACFA_N端，其中C＝X或S)，較佳地其中Y3、Y15和Y17中的至少兩者或全部已被硫酸化，及/或

c) SEQ ID NO：48 (CCR8_小鼠_N端，其中C＝X或S)，較佳地其中Y3、Y14和Y15中的至少兩者或全部已被硫酸化。

【0397】 根據第7態樣的一些第三具體例，其與第一及/或第二具體例可能是相同或不同的，抗體或抗原結合片段以＜15 nM、＜10 nM、＜5 nM、＜1 nM，或＜0.6 nM的解離常數或EC50特異性地結合至第一經分離硫酸化多肽。

【0398】 根據這些具體例的一些較佳具體例，經分離抗體或其抗原結合片段以＜15nM、＜10nM、＜5nM、＜1nM，或＜0.6nM的解離常數或EC50特異性地結合至以下：

a) 人類CCR8或根據SEQ ID NO：46的經分離多肽，其中Y3、Y15和Y17中的至少兩者或全部已被硫酸化，

b) 食蟹獼猴CCR8或根據SEQ ID NO：47的經分離多肽，其中Y3、Y15和Y17中的至少兩者或全部已被硫酸化，及/或

c) 鼠類CCR8或根據SEQ ID NO：48的經分離多肽，其中Y3、Y14和Y15中的至少兩者或全部已被硫酸化。

【0399】 根據第7態樣的一些第四具體例，其與第7態樣的第一、第二及/或第三具體例可能且被建議組合，抗體結合第一經分離硫酸化多肽的解離常數(KD)低於抗體結合與第一經分離硫酸化多肽具有相同序列的經分離非硫酸化多肽的解離常數(KD)。

【0400】 根據這些第四具體例的一些具體例A，抗體結合經分離非硫酸化多肽的解離常數或EC50高於1 pM、10 nM、25 nM、50 nM、100 nM、150 nM、200 nM、250 nM、300 nM、350 nM、400 nM、450 nM、500 nM、600 nM、700 nM、800 nM、900 nM、1 μM、1.25 μM、1.5 μM、1.75 μM、2 μM、2.25 μM、2.5 μM、2.75 μM或3 μM、5 μM或無法偵測到。較佳地，抗體結合經分離非硫酸化多肽的解離常數或EC50高於100 nM、250 nM、500 nM、1 μM、2 μM或3 μM，或無法偵測到。

【0401】 根據這些第四具體例的一些具體例B，其與這些第二具體例的具體例A可能是相同的，抗體結合第一經分離硫酸化多肽的解離常數或EC50低於10 nM、5nM、2.5 nM、1nM、0.5 nM，或0.25 nM，且抗體結合經分離非硫酸化多肽的解離常數或EC50高於10 nM、25 nM、50 nM、100 nM、250 nM或500 nM，或無法偵測到。

態樣8-包含人類CDR的CCR8抗體

【0402】 根據第8態樣，其與第6或第7態樣可能相同或可能不同的，提供(特異地)結合至CCR8的經分離抗體或其抗原結合片段，其中該抗體包含人類來

源的CDR。最佳地，抗體或其抗原結合片段(特異地)結合至CCR8的硫酸化TRD。根據一些較佳具體例，單個CDR與最接近的人類生殖系包含少於1、2、3、4、5或6個偏差。根據一些極佳具體例，人類來源的CDR與最接近的人類生殖系不具有偏差或具有少於1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個偏差。最接近的人類生殖系可以如本技藝已知的那樣決定，例如在電腦中使用IgBLAST和從IMGT人類生殖系數據庫檢索到的數據，如本文他處所討論的。

【0403】 雖然具有非人類CDR之抗體的人類化可能會增進免疫原性，但CDR中區域會存在著殘留免疫原性(Harding, Fiona A., et al. “The immunogenicity of人類ized and fully human antibodies: residual immunogenicity resides in the CDR regions.” MAbs. Vol. 2. No. 3. Taylor & Francis, 2010.)。因此，假定根據本態樣的包含人類來源之CDR和少量生殖系偏差的抗體具有優異適用性作為治療劑。

【0404】 可以如本文所述獲得包含人類來源之CDR的抗體，例如透過使用如實例4和6中所述的人類噬菌體展示庫。或者，也可以使用無法表現功能性內源性免疫球蛋白但可以表現人類免疫球蛋白基因的轉基因小鼠來生產帶有人類CDR的抗體。此外，還可以透過使用活體外受活化的B細胞來生成包含人類CDR的抗體(參見美國專利第5,567,610號和第5,229,275號，其各自以全文引用的方式併入本文)。

【0405】 所提供的包含人類來源之CDR的經分離抗體或抗原結合片段較佳也是如態樣9、10、11、12、13、14、15、16、17或18中任一者或其組合的抗體。

態樣9-交叉反應性CCR8抗體

【0406】 根據第9態樣，其與第6、第7及/或第8態樣可能相同或可能不同的，提供特異性地結合至CCR8的經分離抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或

抗原結合片段對來自至少兩個物種的CCR8具有交叉反應性，物種較佳地選自人類、猴、食蟹獼猴(食蟹獼猴)、恆河獼猴(恆河獼猴)、嚙齒動物、小鼠、大鼠、馬、牛、豬、狗、貓，和駱駝，甚至更佳地選自人類、食蟹獼猴和小鼠。根據一些最佳具體例，抗體或抗原結合片段對人類和食蟹獼猴CCR8具有交叉反應性。

【0407】 在較佳具體例中，抗體或抗原結合片段以第一解離常數KD結合第一物種的CCR8，並以第二解離常數KD結合第二物種的CCR8，其中第一和第二解離常數在相同數量級中。正如習於技藝者所理解的，兩個值之間的數量級差異是10的倍數。

【0408】 交叉反應性抗CCR8抗體有利於開發治療性抗體，因為它們可用於非人類動物模型，以便在將抗體投予給人類之前對治療劑的藥理學數據和安全性進行特徵鑑定。然而，在兩個物種中具有相似結合行為的交叉反應性抗體很難生成，因為可用於抗體辨識的CCR8部分在物種之間具有低同源性(見實例2)。根據本發明，CCR8的交叉反應性抗體可以透過使用包含物種間保守性更高之包含小型硫酸化酪胺酸的模體而生成，得以用簡單方便的方式獲得以相同數量級的親和力結合兩個或多個物種的CCR8的交叉反應抗體。更詳細地，抗體特異性地結合硫酸化TRD模體並且可以獲得交叉反應性抗體，因為這些硫酸化TRD模體在物種之間是保守的。

【0409】 在根據本態樣的一些較佳具體例中，本發明抗體以＜5E-8 M、＜4E-8 M、＜3E-8 M、＜2E-8 M、＜1E-8 M、＜9E-9 M、＜8E-9 M、＜7E-9 M、＜6E-9 M、＜5E-9 M、＜4E-9 M、＜3E-9 M、＜2.5E-9 M、＜2E-9 M、＜1.5E-9 M、＜1E-9 M、＜9E-10 M、＜8E-10 M、＜7E-10 M、＜6E-10 M、＜5E-10 M、＜4E-10 M、＜3E-10 M、＜2.5E-10 M、＜2E-10 M、＜1.5E-10 M、＜1E-10 M，或＜9E-11 M的KD值結合人類和食蟹獼猴CCR8的硫酸化TRD。例如，本發明抗

體可以＜8E-9 M和＞4E-10 M之間的KD值結合人類和食蟹獼猴CCR8的硫酸化TRD。例如，本發明抗體可以＜8E-9 M和＞5.5E-10 M之間的KD值結合人類和食蟹獼猴CCR8的硫酸化TRD。在這些具體例的一些其他較佳具體例中，本發明抗體以基本上相同的KD值或在一個數量級內的KD結合人類和食蟹獼猴CCR8的硫酸化N端(即包含上述硫酸化TRD)。在這些具體例的一些最佳具體例中，本發明抗體基本上不結合人類和食蟹獼猴CCR8的非硫酸化TRD。

【0410】 在根據本態樣的一些較佳具體例中，本發明抗體以＜5E-8 M、＜4E-8 M、＜3E-8 M、＜2E-8 M、＜1E-8 M、＜9E-9 M、＜8E-9 M、＜7E-9 M、＜6E-9 M、＜5E-9 M、＜4E-9 M、＜3E-9 M、＜2.5E-9 M、＜2E-9 M、＜1.5E-9 M、＜1E-9 M、＜9E-10 M、＜8E-10 M、＜7E-10 M、＜6E-10 M、＜5E-10 M、＜4E-10 M、＜3E-10 M、＜2.5E-10 M、＜2E-10 M、＜1.5E-10 M、＜1E-10 M、＜9E-11 M、＜8E-11 M、＜7E-11 M、＜6E-11 M，或＜5E-11 M的KD值結合人類和食蟹獼猴CCR8的硫酸化N端。例如，本發明抗體可以＜8E-9 M和＞8E-11 M之間的KD值結合人類和食蟹獼猴CCR8的硫酸化N端。例如，本發明的抗體可以＜8E-9 M和＞7.5E-11 M之間的KD值結合人類和食蟹獼猴CCR8的硫酸化N端。在這些具體例的一些其他較佳具體例中，本發明抗體以基本上相同的KD值或在一個數量級內的數值結合人類和食蟹獼猴CCR8的硫酸化TRD (即上述硫酸化N端的子序列)。在這些具體例的一些最佳具體例中，本發明抗體基本上不結合人類和食蟹獼猴CCR8的非硫酸化TRD。

【0411】 根據第9態樣的一些第一具體例，抗體特異性地結合至：

a) 第一經分離硫酸化多肽，包含SEQ ID NO：46 (CCR8_人類_N端，其中C＝X或S)，較佳地其中Y3，Y15和Y17中的至少兩者或所有已被硫酸化；及第二經分離硫酸化多肽，包含SEQ ID NO：47 (CCR8_MACFA_N端，

其中C＝X或S)，較佳地其中Y3、Y15和Y17中的至少兩者或全部已被硫酸化，或

b) 第一經分離硫酸化多肽，包含SEQ ID NO：43 (CCR8_人類_TRD)，較佳地其中Y3、Y15和Y17中的至少兩者或全部已被硫酸化；以及第二經分離硫酸化多肽，包含SEQ ID NO：44 (CCR8_MACFA_TRD)，較佳地其中Y3、Y15和Y17中的至少兩者或全部已被硫酸化。

【0412】 較佳地，抗體或抗原結合片段結合人類CCR8或結合第一經分離硫酸化多肽的EC50低於200 nM、150 nM、100 nM、10 nM、5 nM、2.5 nM、1 nM，0.5或0.25 nM，諸如低於10 nM、5 nM、2.5 nM、1 nM、0.5或0.25 nM。較佳地，抗體或抗原結合片段結合食蟹獼猴CCR8或結合第二經分離硫酸化多肽的EC50低於10 nM、5 nM、2.5 nM、1 nM、0.5或0.25 nM。在一些較佳具體例中，抗體以基本上相同的親和力結合第一經分離硫酸化多肽和第二經分離硫酸化多肽。

【0413】 根據第9態樣的一些第二具體例，該抗體特異性地結合至：

a) 第一經分離硫酸化多肽，包含SEQ ID NO：46 (CCR8_人類_N端，其中C＝X或S)，較佳地其中Y3，Y15和Y17中的至少兩者或全部已被硫酸化；及第二經分離硫酸化多肽，包含SEQ ID NO：48 (CCR8_小鼠_N端，其中C＝X或S)，較佳地其中Y3、Y14和Y15中的至少兩者或全部已被硫酸化，或

b) 第一經分離硫酸化多肽，包含SEQ ID NO：43 (CCR8_人類_TRD)，較佳地其中Y3、Y15和Y17中的至少兩者或全部已被硫酸化；及第二經分離硫酸化多肽，包含SEQ ID NO：45 (CCR8_小鼠_TRD)，較佳地其中Y3、Y14和Y15中的至少兩者或全部已被硫酸化。

【0414】 較佳地，抗體或抗原結合片段結合人類CCR8或結合第一經分離硫酸化多肽的EC50低於200 nM、150 nM、100 nM、10 nM、5 nM、2.5 nM、1 nM、

0.5或0.25 nM，諸如低於10 nM、5 nM、2.5 nM、1 nM、0.5或0.25 nM。較佳地，抗體或抗原結合片段結合鼠類CCR8或結合第二經分離硫酸化多肽的EC50低於10 nM、5 nM、2.5 nM、1 nM、0.5或0.25 nM。在一些較佳具體例中，抗體以基本上相同的親和力結合第一經分離硫酸化多肽和第二經分離硫酸化多肽。

【0415】 所提供的經分離抗體或抗原結合片段較佳地也是根據態樣7、8、10、11、12、13、14、15、16、17或18中任一者或其組合的抗體。

態樣10-由HCDR3結構定義的CCR8抗體

【0416】 根據第10態樣，其與第6、第7、第8及/或第9態樣可能相同或可能不同的，提供特異性地結合至CCR8的經分離抗體或其抗原結合片段，其中抗體或抗原結合片段的特徵在於具有組胺酸及/或酪胺酸頻率增加的HCDR3區域。正如習於技藝者所理解的，雖然個別討論每個胺基酸的頻率，但對應頻率是相關聯的並且建議要組合，除非習於技藝者立刻認知到它們不相容。有關於CDR區域的測定，本文使用Kabat的免疫球蛋白胺基酸殘基編號系統，如有疑問將具決定性。

【0417】 令人驚訝地發現到，本發明CCR8抗體的特徵在於，HCDR3的酪胺酸殘基頻率顯著高於具有匹配長度的隨機完全人類HCDR3所預期者(~10%，參見Zemlin, Michael, et al. “Expressed murine and human CDR-H3 intervals of equal length exhibit distinct repertoires that differ in their amino acid composition and predicted range of structures.” Journal of molecular biology 334.4 (2003): 733-749.)。平均而言，本發明的初始抗體組包含~20.6%酪胺酸殘基，而經優化的特定人類CCR8結合抗體組在HCDR3中包含平均21%酪胺酸殘基。

【0418】 此外，帶正電荷的胺基酸數量，特別是組胺酸殘基的數量高於預期，特別是在具有經改善治療特性的經優化抗體組中，參見實例9。平均而言，

當加總時，組胺酸殘基和酪胺酸殘基佔經優化CCR8結合抗體組的HCDR3中所有胺基酸的31%。

【0419】 有趣的是，所使用的包含硫酸化TRD的抗原，其特徵在於酪胺酸殘基和特別大量的負電荷，其因為硫酸化而進一步增加了負電荷。在不受理論囿限的情況下，發明人相信本發明抗體的CDRH3中對高酪胺酸和組胺酸含量的偏好是因抗原的特定硫酸化模體所致，且HCDR3中的酪胺酸/組胺酸高含量促進了抗原的特異性辨識。在不受理論囿限的情況下，發明人進一步相信，這種特異性辨識影響所獲得的抗體作為CCR8調控劑的特徵，例如如在態樣11中所討論的。

【0420】 在第10態樣的一些極佳具體例中，提供特異性地結合至CCR8的經分離抗體或抗原結合片段，其中抗體或片段的特徵在於包含10至34%酪胺酸及/或2至20%組胺酸的HCDR3區域。

【0421】 所提供的經分離抗體或抗原結合片段較佳地也是根據態樣7、8、9、11、12、13、14、15、16、17或18中任一者或其組合的抗體。

【0422】 在第10態樣的一些第一具體例中，經分離抗體或抗原結合片段包含具有以下的HCDR3：

a) ＞0且＜35%、＞8且＜34%，≧10且≦34%，或＞15且＜31%酪胺酸(Y)殘基，及/或

b) ＞0且≦16%，≧2且≦20%或≧7且≦20%組胺酸(H)殘基，以及

c) 較佳地＞0且≦18%，≧7且≦10%或≧0且≦7%精胺酸(R)殘基，及/或

d) 較佳地＞0且≦25%，≧7且≤16%或≧7且≦13%天冬胺酸(D)殘基，及/或

e) 較佳地無離胺酸(K)殘基，及/或

f) 較佳地無麩胺酸(E)殘基。

【0423】 在第10態樣的一些第二具體例中，其與第一具體例可能是相同或不同的，經分離抗體或抗原結合片段包括具有以下的HCDR3：

a) ＞0且＜47%、＞22且＜50%、＞10且＜34%，或＞15且＜47%帶電荷胺基酸，及/或

b) ＞0且＜32%、＞8且＜30%，或＞10且＜37%帶正電荷胺基酸，及/或

c) ＞0且＜26%、≧7且＜16%，或＞7且＜14%帶負電荷胺基酸。

【0424】 在第10態樣的一些第三具體例中，其與第一及/或第二具體例可能是相同或不同的，經分離抗體或抗原結合片段包括具有總計＞0且≦42%、≧10且≦42%，或≧36且≦43%組胺酸和酪胺酸殘基的HCDR3。

酪胺酸(Y)

【0425】 在一些較佳具體例中，經分離抗體或抗原結合片段包含具有33%、31%、25%、23%、21%、20%、18%、15%、10%、9%、8%或0%酪胺酸的HCDR3。在一些極佳具體例中，經分離抗體或抗原結合片段包含具有(a)＞0且＜35%，(b)＞8且＜34%，(c)＞10且＜34%，或(d)＞15和＜31%酪胺酸的HCDR3。

【0426】 在一些具體例中，經分離抗體或抗原結合片段包括具有＞8、＞9、＞10、＞11、＞12、＞13、＞14、＞15、＞16、＞17、＞18、＞19、＞20、＞21、＞22、＞23、＞24、＞25、＞26、＞27、＞28、＞29、＞30、＞31、＞32、＞33%酪胺酸殘基的HCDR3。在一些具體例中，經分離抗體或抗原結合片段包含具有＜35、＜34、＜33、＜32、＜31、＜30、＜29、＜28、＜27、＜26、＜25、＜24、＜23、＜22、＜21、＜20、＜19、＜18、＜17、＜16、＜15、＜14、＜13、＜12、＜11、＜10、＜9或＜8%酪胺酸殘基的HCDR3。

【0427】 在一些具體例中，經分離抗體或抗原結合片段包含具有＞0且＜34%、＞1且＜34%、＞2且＜34%、＞3且＜34%、＞4且＜34%、＞5且＜34%、＞6且＜34%、＞7且＜34%、＞8且＜34%、＞9且＜34%、＞10且＜34%、＞11且＜34%、＞12且＜34%、＞13且＜34%、＞14且＜34%、＞15且＜34%、＞16且＜34%、＞17且＜34%、＞18且＜34%、＞19且＜34%、＞20且＜34%、＞21且＜34%、＞22且＜34%、＞23且＜34%、＞24且＜34%、＞25且＜34%、＞26且＜34%、＞27且＜34%、＞28且＜34%、＞29且＜34%，或＞30且＜34%酪胺酸殘基的HCDR3。

【0428】 在一些具體例中，經分離抗體或抗原結合片段包含具有＞0且＜36%、＞0且＜35%、＞0且＜34%、＞0且＜33%、＞0且＜32%、＞0且＜31%、＞0且＜30%、＞0且＜29%、＞0且＜28%、＞0且＜27%、＞0且＜26%、＞0且＜25%、＞0且＜24%、＞0且＜23%、＞0且＜22%、＞0且＜21%、＞0且＜20%、＞0且＜19%、＞0且＜18%、＞0且＜17%、＞0且＜16%、或＞0且＜15%、＞0且＜14%、＞0且＜13%、＞0且＜12%、＞0且＜11%、＞0且＜10%、＞0且＜9%、＞0且＜8%、＞0且＜7%、＞0且＜6%，＞0且＜5%酪胺酸殘基的HCDR3。

帶電荷aa

【0429】 在一些較佳具體例中，經分離抗體或抗原結合片段包含具有47%、39%、31%、28%、27%、25%、23%、20%、18%、17%、16%、15%、9%或0%帶電荷胺基酸的HCDR3。在一些極佳具體例中，經分離抗體或抗原結合片段包含具有(a)＞0且＜47%、(b)＞22且＜50%、(c)＞10且＜34%，或(d)＞15和＜47%帶電荷胺基酸的HCDR3。

帶正電荷aa

【0430】 在一些較佳具體例中，經分離抗體或抗原結合片段包含具有31%、23%、18%、15%、10%、8%、7%或0%帶正電荷胺基酸的HCDR3。在一些極佳具體例中，經分離抗體或抗原結合片段包含具有(a)＞0且＜32%、(b)＞8且＜30%，或(c)＞10且＜37%帶正電荷胺基酸的HCDR3。

帶負電荷aa

【0431】 在一些較佳具體例中，經分離抗體或抗原結合片段包含具有25%、17%、15%、11%、10%、9%、8%、7%或0%帶負電荷胺基酸的HCDR3。在一些極佳具體例中，經分離抗體或抗原結合片段包含具有(a)＞0且＜26%、(b)≧7且＜16%，或(c)＞7且＜14%帶負電荷胺基酸的HCDR3。

組胺酸(H)

【0432】 在一些較佳具體例中，經分離抗體或抗原結合片段包含具有0%、3%、7%、8%、10%或15%組胺酸殘基的HCDR3。較佳地，經分離抗體或抗原結合片段包含具有至少一個組胺酸殘基的HCDR3。在一些極佳具體例中，經分離抗體或抗原結合片段包含具有(a)＞0且≦16%、(b)≧2且≦20%，或(c)≧7且≦20%組胺酸殘基的HCDR3。

【0433】 在一些具體例中，經分離抗體或抗原結合片段包含具有≧0、＞0、＞1、＞2、＞3、＞4、＞5、＞6、＞7、＞8、＞9、＞10、＞11、＞12、＞13、＞14、＞15、＞16、＞17、＞18、＞19，＞20%組胺酸殘基的HCDR3。在一些具體例中，經分離抗體或抗原結合片段包含具有＜20、＜19、＜18、＜17、＜16、＜15、＜14、＜13、＜12、＜11、＜10、＜9、＜8、＜7、＜6、＜5、＜4、＜3、＜2，或＜1%組胺酸殘基的HCDR3。

【0434】 在一些具體例中，經分離抗體或抗原結合片段包含具有＞0且＜24%、＞1且＜24%、＞2且＜24%、＞3且＜24%、＞4且＜24%、＞5且＜24%、＞6且＜24%、＞7且＜24%、＞8且＜24%、＞9且＜24%、＞10且＜24%、＞11且＜24%、＞12且＜24%、＞13且＜24%、＞14且＜24%、＞15且＜24%、＞16且＜24%、＞17且＜24%、＞18且＜24%、＞19且＜24%、＞20且＜24%、＞21且＜24%、＞22且＜24%，或＞23且＜24%組胺酸殘基的HCDR3。

【0435】 在一些具體例中，經分離抗體或抗原結合片段包含具有＞0且＜24%、＞0且＜23%、＞0且＜22%、＞0且＜21%、＞0且＜20%、＞0且＜19%、＞0且＜18%、＞0且＜17%、＞0且＜16%、或＞0且＜15%、＞0且＜14%、＞0且＜13%、＞0且＜12%、＞0且＜11%、＞0且＜10%、＞0且＜9%、＞0且＜8%、＞0且＜7%、＞0且＜6%、＞0且＜5%、＞0且＜4%、＞0且＜3%、＞0且＜2%，或＞0且＜1%組胺酸殘基的HCDR3。

組胺酸＋酪胺酸

【0436】 在一些較佳具體例中，經分離抗體或抗原結合片段包含總計具有42%、38%、33%、31%、30%、24%、23%、18%、15%、10%、9%或0%組胺酸和酪胺酸殘基的HCDR3。較佳地，經分離抗體或抗原結合片段包含具有至少一個組胺酸殘基的HCDR3。在一些極佳具體例中，經分離抗體或抗原結合片段包含總計具有(a)＞0且≦42%、(b)≧10且≦42%，或(c)≧36且≦43%組胺酸和酪胺酸殘基的HCDR3。

精胺酸(R)

【0437】 在一些較佳具體例中，經分離抗體或抗原結合片段包含具有0%、7%、8%、10%、15%或18%精胺酸殘基的HCDR3。在一些極佳具體例中，

經分離抗體或抗原結合片段包含具有(a)＞0且≦18%、(b)≧7且≦10%，或(c)≧0且≦7%精胺酸殘基的HCDR3。

離胺酸(K)

【0438】 在一些具體例中，經分離抗體或抗原結合片段包含具有0%至8%離胺酸殘基的HCDR3。在一些具體例中，經分離抗體或抗原結合片段包含不具有離胺酸殘基的HCDR3。

天冬胺酸(D)

【0439】 在一些較佳具體例中，經分離抗體或抗原結合片段包含具有0%、7%、8%、9%、10%、11%、15%、16%、17%或25%天冬胺酸殘基的HCDR3。在一些極佳具體例中，經分離抗體或抗原結合片段包含具有(a)＞0且≦25%、(b)≧7且≦16%，或(c)≧7且≦13%天冬胺酸殘基的HCDR3。

麩胺酸(E)

【0440】 在一些具體例中，經分離抗體或抗原結合片段包含具有0%、8%或9%麩胺酸殘基的HCDR3。在一些極佳具體例中，經分離抗體或抗原結合片段包含不具有麩胺酸殘基的HCDR3。

長度

【0441】 在一些具體例中，經分離抗體或抗原結合片段包含長度為3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20個胺基酸的HCDR3。較佳地，經分離抗體或抗原結合片段包含長度為10、11、12或13個胺基酸殘基或長度為8至13個胺基酸殘基的HCDR3。

態樣11-阻斷/中和CCR8抗體

【0442】 抗體可調控CCR8訊號傳導的方式有好幾種。例如，抗體可以

a) 阻斷G蛋白非依賴性訊號傳導，

b) 阻斷G蛋白依賴性訊號傳導，

c) 阻斷G蛋白依賴性和G蛋白非依賴性訊號傳導，

d) 增加G蛋白非依賴性訊號傳導，

e) 增加G蛋白依賴性訊號傳導，

f) 增加G蛋白依賴性和G蛋白非依賴性訊號傳導。

【0443】 根據第11態樣，其與第6、第7、第8、第9及/或第10態樣可能是或可以不是相同的，提供特異性地結合至CCR8的經分離抗體或其抗原結合片段，其中抗體或抗原結合片段至少部分調控CCR8訊號傳導。

【0444】 對於CCR8來說，G蛋白非依賴性訊號傳導路徑是β-抑制蛋白訊號傳導(實例10.4.1)、磷酸Erk1/2訊號傳導(Erk1/2的磷酸化)和磷酸Akt訊號傳導(AKT的磷酸化) (實例10.4.2)。可以根據對這三種G蛋白非依賴性訊號傳導路徑的影響來定義拮抗劑或促效劑的其他亞型。

【0445】 根據第11態樣的一些第一具體例，該抗體或抗原結合片段

a) 不阻斷CCL1誘發的β-抑制蛋白訊號傳導，及/或

b) 不誘發ERK1/2磷酸化，及/或

c) 不誘發AKT磷酸化。

【0446】 實例10.4.1顯示習知技藝抗體433H和L268G8有效地阻斷CCL1誘發的β-抑制蛋白訊號傳導，例如IC50值低於20 nM (參見表10.4.1.1)，而本發明抗體(諸如TPP-23411)無法測到IC50值。

【0447】 根據第11態樣的第一具體例的一些具體例A，該抗體或抗原結合片段不阻斷CCL1誘發的β抑制蛋白訊號傳導。如有疑問，若IC50低於100 nM，則抗體會阻斷CCL1誘發的β-抑制蛋白訊號傳導。如有疑問，若IC50≧100 nM，或者無法使用本文所述的分析系統測得IC50，則抗體不會阻斷CCL1誘發的β-抑制蛋白訊號傳導。CCL1誘發的β抑制蛋白訊號傳導已經鏈接到受體內化，如第12態樣所討論的。

【0448】 實例10.4.2、圖27、28顯示，習知技藝抗體在表現人類CCR8的CHO細胞或人類經活化Treg中誘發ERK1/2磷酸化達至少1.5的倍數，例如在15分鐘後。相反，本發明抗體TPP-23411並未誘發ERK1/2的顯著磷酸化。

【0449】 根據第11態樣的第一具體例的一些具體例B，抗體或抗原結合片段不誘發ERK1/2磷酸化。如有疑問，若使用本文所述分析可以偵測到抗體誘導的Erk1/2磷酸化程度比對照Erk1/2磷酸化程度增加至少1.5倍，則抗體會誘發ERK1/2磷酸化。如有疑問，若未偵測到Erk1/2磷酸化程度顯著增加或若增加低於對照的1.5倍，則抗體並未誘發ERK1/2磷酸化。

【0450】 實例10.4.2、圖30顯示習知技藝抗體誘發AKT磷酸化至少1.5的倍數，例如在15分鐘後。相反，本發明抗體TPP-23411並未誘發AKT的顯著磷酸化。

【0451】 根據第11態樣的第一具體例的一些具體例C，抗體或抗原結合片段不誘發AKT磷酸化。如有疑問，若使用本文所述分析可以偵測到抗體誘導的AKT磷酸化程度比對照AKT磷酸化程度增加至少1.5倍，則抗體會誘發AKT磷酸化。如有疑問，若未偵測到AKT磷酸化程度顯著增加或如果增加低於對照的1.5倍，則抗體並未誘發AKT磷酸化。

【0452】 未顯示會誘發G蛋白非依賴性訊號傳導路徑(諸如AKT或ERK1/2磷酸化)的抗體或片段係被假設為在治療中具有優勢，因為誘發G蛋白依賴性訊號傳導可能會導致不樂見的效用和副作用。

【0453】 為了分析G蛋白依賴性訊號傳導，本技藝中已知的和本文所述的Ca通量分析可用作讀數。發現到大多數測試的本發明抗體是G蛋白依賴性Ca訊號傳導的完全有效拮抗劑，然而，可以與習知技藝抗體相比來測定IC50的差異。

【0454】 實例10.4.3顯示幾種測試的抗CCR8抗體例如以在低nM或甚至亞nM範圍內的IC50值阻斷CCL1誘發的G蛋白依賴性Ca訊號傳導。

【0455】 根據第11態樣的一些第二具體例，其與第一具體例可能是相同或不同的，抗體或抗原結合片段阻斷CCL1誘發的鈣訊號傳導。在這些具體例的一些較佳具體例中，抗體或抗原結合片段例如以＜1 nM、＜0.5 nM或＜0.01 nM的IC50阻斷CCL1誘發的鈣訊號傳導。

【0456】 根據第11態樣的一些第三具體例，其與第一具體例可能是相同或不同的，抗體或抗原結合片段並未阻斷CCL1誘發G蛋白依賴性鈣訊號傳導。

態樣12-無及/或低內化CCR8抗體

【0457】 抗CCR8抗體可以是非內化、低內化、中等內化或高內化的抗體或抗原結合片段。

【0458】 根據第12態樣，其與第6、第7、第8、第9、第10及/或第11態樣可能相同或可能不同的，提供特異性地結合至CCR8的經分離抗體或其抗原結合片段，其中抗體或抗原結合片段是非內化或低內化抗體或抗原結合片段。

【0459】 取決於抗體、片段或結合物的特定作用模式，可能需要或必須避免內化到細胞中，如本文他處所討論的。根據第12態樣的抗體特別適用於ADCC/ADCP方法，或任何其他仰賴用於招募效應細胞的抗體或抗原結合片段的作用模式。

【0460】 因為過度表現可能會影響到內化行為且不太適合在治療環境中模擬內化，所以較佳地使用具有內源性目標表現的模型細胞株來測定內化。當

目標為人類CCR8時，內源地表現目標的細胞較佳為HuT78。當目標是鼠類CCR8時，內源地表現目標的細胞較佳為鼠類BW5147.3。HuT78和mBW5147.3可以從ATCC獲得。

【0461】 雖然所有現有技術抗體容易內化到具有內源性目標表現的細胞中，如實例10.5中所示，但測試的抗體TPP-21360、TPP-21047 (數據未顯示)和TPP-23411以及根據本發明的各種其他抗體並無顯著內化。

【0462】 例如，內化可以在一個時間範圍內或特定時間點來進行測定。較佳地，可以在內源地表現目標的細胞中，在15分鐘、30分鐘、1小時、2小時、3小時、6小時、12小時、24小時或48小時後測定內化。

【0463】 根據第12態樣的一些第一具體例，抗體或抗原結合片段特徵在於，內化至具有內源性目標表現的細胞低於同型對照內化的1.5、2、3、4、5、6、7或10倍。可以如本技藝中已知的那樣選定抗體的同型對照以盡可能接近地匹配抗體的同型，但不結合目標。

【0464】 根據這些具體例的一些具體例，抗體或抗原結合片段的特徵在於，內化至具有內源性表現目標的細胞低於同型對照內化的150%、175%、200%、300%、400%，或500%，例如在15分鐘、30分鐘、1小時、2小時、3小時、6小時、12小時、24小時或48小時後，較佳地其中具有內源性目標表現的細胞是HuT78淋巴瘤細胞。

【0465】 根據這些具體例的一些較佳具體例，抗體或抗原結合片段具有與同型對照的內化率處於相同數量級的內化率。

【0466】 根據第12態樣的一些第二具體例，其與第一具體例可能是相同或不同的，抗體或抗原結合片段特異性地結合人類CCR8，且特徵在於直到半數抗體、片段或結合物已在內源性表現目標之細胞中被內化的時間為＞2小時，較佳地＞4、＞5、＞6、＞7、＞8、＞9、＞10、＞11、＞12、＞13、＞14、＞15、

＞16、＞17、＞18、＞19、＞20、＞21、＞22、＞23、＞24、＞26、＞28、＞30或48小時，或完全沒有測定到這樣的時間，較佳地其中內源地表現目標的細胞是HuT78淋巴瘤細胞。例如，抗CCR8抗體的內化率低於抗體433H和L263G8 (BioLegend Cat. No. 360602)。

【0467】 根據第12態樣的一些第三具體例，其與第一或第二具體例可能是相同或不同的，抗體或抗原結合片段特異性地結合鼠類CCR8，且在內源地表現目標的細胞中具有低於抗體SA214G2的內化率，較佳地其中內源地表現目標的細胞是鼠類淋巴瘤細胞株BW5147.3。

【0468】 所提供的經分離抗體或抗原結合片段較佳地也是根據態樣7、8、9、10、11、13、14、15、16、17或18中任一者或其組合的抗體。

態樣13-誘發ADCC/ADCP的CCR8抗體

【0469】 為了誘導殺死表現CCR8之細胞(例如經活化的Treg)，可以設想多種作用模式。一種作用模式是將靶向CCR8的抗體與藥物以抗體藥物結合物(ADC)形式結合。其他可能的作用模式是ADCC、CDC和ADCP。就ADCC、CDC和ADCP來說，涉及兩步機制：一方面，需要抗體或片段經由CCR8有效結合目標細胞(例如Treg)；另一方面，抗體的FC部分(或可與本文他處所述的抗體或片段結合的替代結合部分)必須結合至效應細胞，然後其將媒介殺死目標細胞。就ADCP來說，結合至作為效應細胞的巨噬細胞通常是經由抗體FC部分與巨噬細胞表現的FcγRIIa (CD32a)交互作用而發生的。相反，ADCC是經由抗體或片段與FcγRIIIa交互作用所媒介。在人類中，FcγRIII以兩種不同的形式存在：FcγRIIIa (CD16a)和FcγRIIIb (CD16b)。FcγRIIIa作為跨膜受體表現在肥大細胞、巨噬細胞和自然殺手細胞上，而FcγRIIIb僅表現在嗜中性球上。這些受體結合至IgG抗體

的Fc部分，然後啟動由人類效應細胞媒介的抗體依賴性細胞媒介的細胞毒性(ADCC)。

【0470】 若有疑問，在分析ADCC及/或ADCP誘發時，需要至少80%，較佳地至少85%的目標細胞顯示有CCR8表現。

【0471】 根據第13態樣，其與第6、第7、第8、第9、第10、第11及/或第12態樣可能相同或可能不同的，提供特異性地結合至CCR8的經分離抗體或其抗原結合片段，其中抗體或抗原結合片段誘發ADCC及/或ADCP。

【0472】 例如，提供特異性地結合至CCR8的經分離抗體或其抗原結合片段，其中抗體或抗原結合片段是無岩藻醣基化的，並且a)經由人類效應細胞(諸如人類NK細胞)，在表現人類CCR8的目標細胞中誘發抗體依賴性細胞媒介的細胞毒性(ADCC)，和b)經由人類效應細胞(諸如人類巨噬細胞)，在表現人類CCR8的目標細胞中誘發抗體依賴性細胞媒介的吞噬作用(ADCP)，較佳地其中在活體外ADCC和ADCP誘發表現人類CCR8的目標細胞的最大程度耗竭為至少30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、70%、80%、90%、95%或99%。若有疑問，應使用至少85%細胞表現CCR8的目標細胞來測定ADCC和ADCP。

【0473】 在第13態樣的一些較佳具體例中，抗體或抗原結合片段是岩藻醣基化的。無岩藻醣基化抗體是經過改造的，使得在抗體Fc區中的寡醣沒有任何岩藻醣單元。如在描述的現有技術中已知，例如如實例10.3中所述，可以得到無岩藻醣基化抗體。實例10.3.2證實本發明抗體的無岩藻醣基化形式提高對FcγRIIIa的結合。對FcγRIIa的結合也同樣略有提高。無岩藻醣基化進一步增加了對食蟹獼猴FcγRIII的結合，參見表10.3.2.1。

ADCC

【0474】 在第13態樣的一些第一具體例A中，抗體或抗原結合片段以低於530 nM、500 nM、450 nM、400 nM、300 nM，或200 nM的解離常數(KD)結合至人類FcγRIIIa變異體V176 (CD16a)。

【0475】 在第13態樣的一些第一具體例B中，其與第一具體例A可能是相同或不同的，抗體或抗原結合片段經由人類效應細胞(諸如人類NK細胞)，在表現人類CCR8的目標細胞中誘發抗體依賴性細胞媒介的細胞毒性(ADCC)。ADCC誘發可以用本技藝中已知的分析來進行分析，例如根據實例10.3.3ff所述。

【0476】 在第13態樣的一些第一具體例C中，其與第一具體例A或B可能是相同或不同的，ADCC誘發的經活化人類調節性T細胞的最大程度耗竭為至少25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、70%、80%、90%、95%、98%或99%，較佳地，其中至少85%經活化人類調節性T細胞具有CCR8表現，參見表10.3.3.1.2和表10.3.3.1.3。

【0477】 在第13態樣的一些第一具體例D中，其與第一具體例A、B或C可能是相同或不同的，ADCC誘發的經活化人類調節性T細胞耗竭的EC50低於500 pM、400 pM、300 pM、200 pM、100 pM、50 pM、25 pM、20 pM、12.5 pM、10 pM、5 pM，或2.5 pM。較佳地，至少85%經活化人類調節性T細胞具有CCR8表現。

ADCP

【0478】 在第13態樣的一些第二具體例A中，其與第一具體例A、B、C及/或D可能是相同或不同的，抗體或抗原結合片段以低於30 μM、20 μM、10 μM、5 μM或1 μM的解離常數(KD)結合至人類FcγRIIA (CD32a)。

【0479】 在第13態樣的一些第二具體例B中，其與第一具體例A，B，C及/或D可能是相同的，且其與第二具體例A可能是相同的，抗體或抗原結合片段經

由人類效應細胞(諸如人類巨噬細胞)，在表現人類CCR8的目標細胞中誘發抗體依賴性細胞媒介的吞噬作用(ADCP)。例如，人類巨噬細胞可以是M2c或M1巨噬細胞。

【0480】 在第13態樣的一些第二具體例C中，其與第一具體例A、B、C及/或D可能是相同的，且其與第二具體例A及/或B可能是相同，ADCP誘發經活化人類調節性T細胞的最大程度耗竭為至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、40%或50%。

【0481】 在第13態樣的一些第二具體例D中，其與第一具體例A、B、C及/或D可能是相同的，且與第二具體例A、B及/或C可能是相同，ADCP誘發經活化人類調節性T細胞耗竭的EC50低於1500 pM、1000 pM、500 pM、250 pM、200 pM、150 pM、100 pM、75 pM、50 pM、25 pM，或10 pM。

【0482】 在一些較佳具體例中，提供特異性地結合至CCR8的經分離抗體或其抗原結合片段，其中抗體或抗原結合片段

a) 以低於530 nM、500 nM、450 nM、400 nM、300 nM或200 nM的解離常數(KD)結合至人類Fcγ受體IIIA變異體V176 (CD16a)，及/或

b) 以低於30 μM、20 μM、10 μM、5 μM或1 μM的解離常數(KD)結合至人類FcγRIIA (CD32a)。

【0483】 在一些較佳具體例中，提供特異性地結合至CCR8的經分離抗體或其抗原結合片段，其中抗體或其抗原結合片段

a) 經由人類效應細胞(諸如人類NK細胞)，在表現人類CCR8的目標細胞中誘發抗體依賴性細胞媒介的細胞毒性(ADCC)，及/或

b) 經由人類效應細胞(諸如人類巨噬細胞)，在表現人類CCR8的目標細胞中誘發抗體依賴性細胞媒介的吞噬作用(ADCP)。

【0484】 在一些較佳具體例中，提供特異性地結合至CCR8的經分離抗體或其抗原結合片段，其中

a) ADCC誘發經活化人類調節性T細胞的最大程度耗竭為至少30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%或99%，及/或

b) ADCP誘發經活化人類調節性T細胞的最大程度耗竭為至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、40%或50%，及/或

c) 在活體外或個體體內，腫瘤內調節性T細胞的最大程度耗竭為至少50%、60%、70%、80%、90%、95%或99%。

【0485】 在一些較佳具體例中，提供特異性地結合至CCR8的經分離抗體或其抗原結合片段，其中

a) ADCC誘發經活化人類調節性T細胞耗竭的EC50低於200 pM、100 pM、50 pM、25 pM、12.5 pM、10 pM或5 pM，及/或

b) ADCP誘發經活化人類調節性T細胞耗竭的EC50低於500 pM、250 pM、200 pM、150 pM、100 pM、75 pM、50 pM，或25 pM。

【0486】 抗體或抗原結合片段較佳亦為態樣14、15、16、17或18中任何一者或其組合的抗體。

態樣14-TREG調控性CCR8抗體

【0487】 根據本發明抗體的活體內治療效用顯示在實例12 ff中。抗體調控數種免疫細胞群的絕對數量和相對數量的能力在結構上是藉由目標結合性質和FC受體交互作用的組合來實現，例如第7、第10、第12及/或第13態樣或其組合所述。

【0488】 根據第14態樣，其與第6、第7、第8、第9、第10、第11、第12及/或第13態樣可能相同或可能不同的，提供特異性地結合至CCR8的經分離抗體

或其抗原結合片段，其中抗體或抗原結合片段消耗經活化調節性T細胞，較佳地腫瘤內Treg。實例12.1.1顯示使用本發明抗體在各種小鼠模型中所獲得的調節性Treg耗竭，其中替代抗體的特徵在於與抗人類CCR8抗體所提供可相比擬的功能特性。有趣的是，在Treg耗竭為至少50%的情況下觀察到優異的治療反應。調節性T細胞耗竭可在活體外或活體內進行測量。如習於技藝者所理解，Treg耗竭可能是暫時耗竭。例如，Treg耗竭可在治療後24，48或72小時進行分析。

【0489】 根據第14態樣的一些第一具體例，抗體或抗原結合片段的有效劑量的特徵在於，在活體外或個體體內之腫瘤內調節性T細胞最大程度耗竭為至少45%，50%、55%、60%、70%、80%、90%、95%或99%。

【0490】 活體外或活體內測定為技藝中所熟知的。活體內測定可以如實例12 ff中所述進行。合適的個體包括例如人類和非人類，諸如小鼠(例如CT26模型或EMT-6模型)、嚙齒動物，或食蟹獼猴。

【0491】 根據第14態樣的一些第二具體例，其與第一具體例可能相同或可能不同的，抗體或抗原結合片段的有效劑量在活體外或個體體內將腫瘤內調節性T細胞的數量降至少於55%、50%、40%、30%、25%、20%、10%，5%或1%。降低可能是暫時降低。例如，且在不受理論囿限的情況下，腫瘤內Treg池可以隨後補充。

【0492】 根據第14態樣的一些第三具體例，其與第一及/或第二具體例可能相同或可能不同的，抗體或抗原結合片段的有效劑量在活體外或在個體體內增加腫瘤內CD8+ T細胞與腫瘤內Treg的比例達至少5、10、15、20、25、30、40、50、60、70、80、90、100、150、200，或更高。增加可能是暫時增加。

【0493】 根據第14態樣的一些第四具體例，其與第一、第二及/或第三具體例可能相同或可能不同的，有效劑量的抗體或抗原結合片段在活體外或個體

體內降低腫瘤內CD4+ T細胞之調節性T細胞百分比達＜30%、＜20%、＜10%或＜5%。降低可能是暫時降低。

【0494】 在較佳具體例中，有效劑量的抗體或抗原結合片段

a) 在活體外或個體體內，降低經活化或腫瘤內調節性T細胞的數量達少於30%、25%、20%、10%、5%或1%，及/或

b) 在活體外或個體體內，增加腫瘤內CD8+ T細胞與腫瘤內Treg的比例達至少5、10、15、20、25、30、40、50、60、70、80、90、100、150、200或更高，及/或

c) 在活體外或個體體內，降低腫瘤內CD4+ T細胞的調節性T細胞百分比達＜30%、＜20%、＜10%，或＜5%。

【0495】 根據本態樣的抗體在治療功效方面是優越的，參見實例12 ff。所提供的經分離抗體或抗原結合片段較佳地也是根據態樣15、16、17或18中任一者或其組合的抗體。

態樣15-免疫細胞調控性CCR8抗體

【0496】 根據第15態樣，其與第6、第7、第8、第9、第10、第11、第12、第13及/或第14態樣可能相同或可能不同的，提供特異性地結合至CCR8的經分離抗體或其抗原結合片段，其中有效劑量的抗體或抗原結合片段增加明確腫瘤體積中免疫細胞的絕對數量，例如至少1.5、2、2.5、3、3.5或4的倍數。

【0497】 實例12.8顯示了在研究結束時，於不同個體的反應性腫瘤中的各種整體或特異性免疫細胞標記的mRNA表現含量大幅增加。例如巨噬細胞(特別是M1巨噬細胞)、CD8+ T細胞、NK細胞、CD3+ T細胞、B細胞，和有趣的是還有經活化Treg觀察到增加，暗示在長期治療後，這些免疫細胞群的腫瘤內浸潤增加。也透過FACS確認絕對免疫細胞數量增加，參見實例12.3 (CT26)、實例12.4

(EMT6)、實例12.5 (F9)。合適的個體包括例如人類和非人類個體，諸如小鼠、嚙齒動物，或食蟹獼猴。例如，免疫細胞的增加可以在一個、兩個，三個或四個有效劑量的抗體後和長期治療後(例如在最後一次治療後)進行測定，參見實例12.3、12.4.2。例如，腫瘤可能是特徵在於腫瘤浸潤性淋巴細胞的腫瘤，例如腫瘤的特徵在於腫瘤浸潤性T細胞或腫瘤的特徵在於表現促發炎性細胞激素。

【0498】 根據第15態樣的一些第一具體例，免疫細胞是選自以下的至少一者、兩者、三者、四者、五者、六者、七者、八者或九者：

a) (腫瘤內)CD45+細胞，

b) (腫瘤內)CD8+ T細胞，

c) (腫瘤內)CD4+ T細胞，

d) (腫瘤內)巨噬細胞，諸如M1巨噬細胞或M2巨噬細胞，

e) (腫瘤內)NK細胞，

f) (腫瘤內)B細胞，

g) (腫瘤內)樹突細胞，

h) (腫瘤內)γδT細胞(非常規T細胞)，和

i) iNKT細胞。

【0499】 各個細胞類型和群體如本技藝中已知的那樣定義，特別是如本文他處所定義的。

【0500】 根據這些第一具體例的一些極佳具體例，三個或更多個有效劑量的抗體或抗原結合片段在腫瘤中增加

a) 腫瘤內CD8+ T細胞的數量達至少150%、200%、250%、300%或350%，

b) 腫瘤內CD8+ T細胞與腫瘤內調節性T細胞的比例達4、5、10、15、20、25、30、40、50、60、70、80、90、100、150，200或更高，

c) 腫瘤內巨噬細胞的數量達至少2、3、4或5的倍數，

d) 腫瘤內ACOD1+巨噬細胞(M1巨噬細胞)的數量達至少2、3、4、5、6、7、8、9或10的倍數，

e) ACOD1+巨噬細胞(M1巨噬細胞)與MRC1+巨噬細胞(M2巨噬細胞)的比例達至少1.5、2、3、4、5、10或更高，

f) 腫瘤內NK細胞的數量達至少140%或200%，

g) 腫瘤內CD3+ T細胞的數量達至少150%、200%、300%或400%，

h) 腫瘤內B細胞的數量達至少2、5、10、20、30或40的倍數，

i) 腫瘤內CD45+ T細胞的數量達至少150%、200%或300%，及/或

j) 腫瘤內CD4+ T細胞的數量達至少150%、200%、300%或400%。

【0501】 腫瘤較佳地是特徵在於腫瘤浸潤性淋巴細胞的腫瘤。可以習於技藝者所理解，腫瘤的特徵在於表現本發明抗體或片段之目標CCR8的細胞，例如腫瘤內Treg。較佳地，腫瘤是衍生自BALB/c品系的同基因腫瘤模型的腫瘤。例如，如實例12.1.1中所示，腫瘤可以衍生自CT26模型、EMT-6模型、F9模型、C38、H22或B16F10-OVA模型，其中抗體特異性地結合至鼠類CCR8。例如，在抗體特異性地結合至人類CCR8時，腫瘤可選自腎上腺癌(例如腎上腺皮質癌或嗜鉻細胞瘤)、膀胱癌(例如移行細胞癌、乳頭狀移行細胞癌)、腦癌(例如神經膠質瘤-星形細胞瘤、神經膠質瘤-星形細胞瘤-膠質母細胞瘤、神經膠質瘤-寡星形細胞瘤、神經膠質瘤-寡樹突神經膠質瘤)、乳癌(例如ADC、ADC-乳腺管、ADC-乳腺管-TNBC、ADC-乳腺管-TPBC、ADC-乳葉)、結腸直腸癌(例如ADC)、食道癌(例如ADC)、食道癌(例如SCC)、胃癌(例如ADC、ADC-瀰漫型、ADC-腸、ADC-腸-管)、頭頸癌(例如喉癌-SCC、SCC、口腔癌-SCC)、腎癌(例ccRCC、難染性、乳頭狀、乳頭狀第I型、乳頭狀第II型)、肝癌(例如HCC)、肺癌(例如NSCLC-ADC、NSCLC-ADC混合型、NSCLC-SCC、SCLC)、間皮瘤(例如上皮樣)、卵巢癌(例如ADC-囊腺癌-乳頭狀漿液性)、胰臟癌(例如ADC-胰管)、攝護腺癌(例如ADC-

腺泡型)、肉瘤(例如平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤-去分化、惡性纖維組織細胞瘤)、皮膚癌(例如黑色素瘤)、睪丸癌(例如生殖細胞腫瘤-精原細胞瘤)、胸腺瘤、甲狀腺癌(例如濾泡性癌、乳頭狀癌古典變異體)、子宮癌(例如子宮頸-SCC、子宮頸-SCC-角化、子宮頸-SCC-非角化、子宮內膜-ADC-子宮內膜樣、子宮內膜-ADC-乳頭狀漿液性、子宮內膜-肉瘤-混合型惡性苗勒管腫瘤) (參見表11.1.2)。

【0502】 在這些具體例的一些具體例中，免疫細胞是

a) CD8+ T細胞，CD4+ T細胞和巨噬細胞，

b) CD8+ T細胞、CD4+ T細胞，NK細胞，

c) CD8+ T細胞、CD4+ T細胞，CD45+細胞，

d) CD8+ T細胞、CD4+ T細胞，NK細胞和巨噬細胞，

e) CD8+ T細胞、CD4+ T細胞，NK細胞和巨噬細胞，例如ACOD1+巨噬細胞，

f) CD8+ T細胞、CD4+ T細胞、NK細胞，CD45+細胞，

g) CD8+ T細胞、CD4+ T細胞、NK細胞，CD45+細胞和巨噬細胞，例如ACOD1+巨噬細胞，

h) CD8+ T細胞，ACOD1+巨噬細胞(M1巨噬細胞)和B細胞，

i) CD8+ T細胞，CD4+ T細胞和樹突細胞，其中樹突細胞的特徵在於表現CD1c、CD14、CD16、CD141、CD11c和CD123，或

j) CD8+ T細胞和Acod1+巨噬細胞(M1巨噬細胞)。

【0503】 在這些具體例的一些較佳具體例中，免疫細胞是

a) CD8+ T細胞，CD4+ T細胞和巨噬細胞，或

b) CD8+ T細胞、CD4+ T細胞，NK細胞和巨噬細胞，或

c) CD8+ T細胞，ACOD1+巨噬細胞(M1巨噬細胞)和B細胞。

【0504】 根據一些其他具體例，免疫細胞是CD45+細胞和CD8+ T細胞、CD45+細胞和CD4+ T細胞、CD45 +細胞和巨噬細胞(諸如M1巨噬細胞或M2巨噬細胞)、CD45+細胞和NK細胞、CD45+細胞和B細胞、CD45+細胞和樹突細胞、CD45+細胞和γδT細胞、CD45+細胞和iNKT細胞、CD8+ T細胞和CD4+ T細胞、CD8+ T細胞和巨噬細胞(諸如M1巨噬細胞或M2巨噬細胞)、CD8+ T細胞和NK細胞、CD8+ T細胞和B細胞、CD8+ T細胞和樹突細胞、CD8+ T細胞和γδT細胞、CD8+ T細胞和iNKT細胞、CD4+ T細胞和巨噬細胞(諸如M1巨噬細胞或M2巨噬細胞)、CD4+ T細胞和NK細胞、CD4+ T細胞和B細胞、CD4+ T細胞和樹突細胞、CD4+ T細胞和γδT細胞、CD4+ T細胞和iNKT細胞、巨噬細胞(諸如M1巨噬細胞或M2巨噬細胞)和NK細胞、巨噬細胞(諸如M1巨噬細胞或M2巨噬細胞)和B細胞、巨噬細胞(諸如M1巨噬細胞或M2巨噬細胞)和樹突細胞、巨噬細胞(諸如M1巨噬細胞或M2巨噬細胞)和γδT細胞、巨噬細胞(諸如M1巨噬細胞或M2巨噬細胞)和iNKT細胞、B細胞和樹突細胞、B細胞和γδT細胞、B細胞和iNKT細胞、樹突細胞和γδT細胞、樹突細胞和iNKT細胞，或γδT細胞和iNKT細胞。

【0505】 所提供的經分離抗體或抗原結合片段較佳地也是根據態樣16、17或18中任一者或其組合的抗體。

態樣16-形成三級淋巴結構的CCR8抗體

【0506】 根據第16態樣，其與第6、第7、第8、第9、第10、第11、第12、第13、第14及/或第15態樣可能相同或可能不同的，提供種特異性地結合至CCR8的經分離抗體或其抗原結合片段，其中抗體或抗原結合片段誘導三級淋巴結構的形成。三級淋巴結構是特徵在於LTta、LTtb，CXCR5和其配體Cxcl13的表現增加的腫瘤內結構。三級淋巴結構在人類的抗腫瘤效用中已被描述為是關鍵的驅動者。在不受理論囿限的情況下，發明人相信，這些子結構的形成可能有助

於免疫細胞模式的改變和本發明抗體的抗腫瘤效用，例如在人類體內。正如實例12.8中所討論的，使用本發明抗體長期治療會持續地增加LTta、LTtb以及Cxcr5和其配體Cxcl13的表現含量。

SEQ定義的抗體

【0507】 根據以下兩個態樣17和18的抗體是用根據態樣3或4的方法獲得的。根據態樣17和18所得的抗體特異性地結合至包含人類趨化因子受體之硫酸化TRD (例如其中至少50%酪胺酸殘基已被硫酸化)的多肽。如前所討論的，該方法影響所得抗體的HCDR3的特定結構特性，也可能會影響功能特性，諸如G蛋白非依賴性訊號傳導的調控或內化行為。

【0508】 在揭示了CDR、可變重鏈、可變輕鏈、重鏈或輕鏈的情況下，抗體的模組化性質通常允許它們組合，但也允許與各種功能特性組合，如本文他處所述。

態樣17-抗人類CCR8抗體(SEQ定義的)

【0509】 根據第17態樣，其與第6、第7、第8、第9、第10、第11、第12、第13、第14、第15及/或第16態樣可能是也可能不是相同的，提供種經分離抗CCR8抗體或其抗原結合片段。

【0510】 較佳地，根據本態樣的抗體結合(a)根據SEQ ID NO：43及/或SEQ ID NO：46的經分離多肽，其中Y3、Y15和Y17中的至少兩者或全部已被硫酸化；以及(b)根據SEQ ID NO：44及/或SEQ ID NO：47的經分離多肽，其中Y3、Y15和Y17中的至少兩者或全部已被硫酸化，因此抗體對人類和食蟹獼猴CCR8具有交叉反應性。此外，抗體較佳地特徵在於使它們特別適合治療的性質，例如是根據態樣7、8、9、10、11、12、13、14、15或16中至少一者或多者的抗體。

【0511】 根據一些較佳具體例，經分離抗CCR8抗體或其抗原結合片段包含至少一個、兩個、較佳三個、四個、五個或六個與以下任一者具有至少90%、95%、98%或100%序列一致性的CDR序列：

a) SEQ ID NO：258、SEQ ID NO：259、SEQ ID NO：260、SEQ ID NO：262、SEQ ID NO：263或SEQ ID NO：264 (TPP-16966)，

b) SEQ ID NO：276、SEQ ID NO：277、SEQ ID NO：278、SEQ ID NO：280、SEQ ID NO：281或SEQ ID NO：282 (TPP-17575)，

c) SEQ ID NO：294、SEQ ID NO：295、SEQ ID NO：296、SEQ ID NO：298、SEQ ID NO：299或SEQ ID NO：300 (TPP-17576)，

d) SEQ ID NO：312、SEQ ID NO：313、SEQ ID NO：314、SEQ ID NO：316、SEQ ID NO：317或SEQ ID NO：318 (TPP-17577)，

e) SEQ ID NO：330、SEQ ID NO：331、SEQ ID NO：332、SEQ ID NO：334、SEQ ID NO：335或SEQ ID NO：336 (TPP-17578)，

f) SEQ ID NO：348、SEQ ID NO：349、SEQ ID NO：350、SEQ ID NO：352、SEQ ID NO：353或SEQ ID NO：354 (TPP-17579)，

g) SEQ ID NO：366、SEQ ID NO：367、SEQ ID NO：368、SEQ ID NO：370、SEQ ID NO：371或SEQ ID NO：372 (TPP-17580)，

h) SEQ ID NO：384、SEQ ID NO：385、SEQ ID NO：386、SEQ ID NO：388、SEQ ID NO：389或SEQ ID NO：390 (TPP-17581)，

i) SEQ ID NO：402、SEQ ID NO：403、SEQ ID NO：404、SEQ ID NO：406、SEQ ID NO：407或SEQ ID NO：408 (TPP-18205)，

j) SEQ ID NO：420、SEQ ID NO：421、SEQ ID NO：422、SEQ ID NO：424、SEQ ID NO：425或SEQ ID NO：426 (TPP-18206)，

k) SEQ ID NO：438、SEQ ID NO：439、SEQ ID NO：440、SEQ ID NO：442、SEQ ID NO：443或SEQ ID NO：444 (TPP-18207)，

l) SEQ ID NO：456、SEQ ID NO：457、SEQ ID NO：458、SEQ ID NO：460、SEQ ID NO：461或SEQ ID NO：462 (TPP-19546)，

m) SEQ ID NO：474、SEQ ID NO：475、SEQ ID NO：476、SEQ ID NO：478、SEQ ID NO：479或SEQ ID NO：480 (TPP-20950)，

n) SEQ ID NO：492、SEQ ID NO：493、SEQ ID NO：494、SEQ ID NO：496、SEQ ID NO：497或SEQ ID NO：498 (TPP-20955)，

o) SEQ ID NO：510、SEQ ID NO：511、SEQ ID NO：512、SEQ ID NO：514、SEQ ID NO：515或SEQ ID NO：516 (TPP-20965)，

p) SEQ ID NO：528、SEQ ID NO：529、SEQ ID NO：530、SEQ ID NO：532、SEQ ID NO：533或SEQ ID NO：534 (TPP-21045)，

q) SEQ ID NO：546、SEQ ID NO：547、SEQ ID NO：548、SEQ ID NO：550、SEQ ID NO：551或SEQ ID NO：552 (TPP-21047)，

r) SEQ ID NO：564、SEQ ID NO：565、SEQ ID NO：566、SEQ ID NO：568、SEQ ID NO：569或SEQ ID NO：570 (TPP-21181)，

s) SEQ ID NO：582、SEQ ID NO：583、SEQ ID NO：584、SEQ ID NO：586、SEQ ID NO：587或SEQ ID NO：588 (TPP-21183)，

t) SEQ ID NO：600、SEQ ID NO：601、SEQ ID NO：602、SEQ ID NO：604、SEQ ID NO：605或SEQ ID NO：606 (TPP-21360)，

u) SEQ ID NO：618、SEQ ID NO：619、SEQ ID NO：620、SEQ ID NO：622、SEQ ID NO：623或SEQ ID NO：624 (TPP-23411)，

v) SEQ ID NO：661、SEQ ID NO：662、SEQ ID NO：663、SEQ ID NO：665、SEQ ID NO：666或SEQ ID NO：667 (TPP-29596)，

w) SEQ ID NO：681、SEQ ID NO：682、SEQ ID NO：683、SEQ ID NO：685、SEQ ID NO：686或SEQ ID NO：687 (TPP-29597)，

x) SEQ ID NO：703、SEQ ID NO：704、SEQ ID NO：705、SEQ ID NO：707、SEQ ID NO：708或SEQ ID NO：709 (TPP-18429)，

y) SEQ ID NO：723、SEQ ID NO：724、SEQ ID NO：725、SEQ ID NO：727、SEQ ID NO：728或SEQ ID NO：729 (TPP-18430)，

z) SEQ ID NO：743、SEQ ID NO：744、SEQ ID NO：745、SEQ ID NO：747、SEQ ID NO：748或SEQ ID NO：749 (TPP-18432)，

aa) SEQ ID NO：763、SEQ ID NO：764、SEQ ID NO：765、SEQ ID NO：767、SEQ ID NO：768或SEQ ID NO：769 (TPP-18433)，

bb) SEQ ID NO：783、SEQ ID NO：784、SEQ ID NO：785、SEQ ID NO：787、SEQ ID NO：788或SEQ ID NO：789 (TPP-18436)，

cc) SEQ ID NO：803、SEQ ID NO：804、SEQ ID NO：805、SEQ ID NO：807、SEQ ID NO：808或SEQ ID NO：809 (TPP-19571)，

dd) SEQ ID NO：827、SEQ ID NO：828、SEQ ID NO：829、SEQ ID NO：831、SEQ ID NO：832或SEQ ID NO：833 (TPP-27477)，

ee) SEQ ID NO：847、SEQ ID NO：848、SEQ ID NO：849、SEQ ID NO：851、SEQ ID NO：852或SEQ ID NO：853 (TPP-27478)，

ff) SEQ ID NO：867、SEQ ID NO：868、SEQ ID NO：869、SEQ ID NO：871、SEQ ID NO：872或SEQ ID NO：873 (TPP-27479)，

gg) SEQ ID NO：887、SEQ ID NO：888、SEQ ID NO：889、SEQ ID NO：891、SEQ ID NO：892或SEQ ID NO：893 (TPP-27480)，

hh) SEQ ID NO：907、SEQ ID NO：908、SEQ ID NO：909、SEQ ID NO：911、SEQ ID NO：912或SEQ ID NO：913 (TPP-29367)，

ii) SEQ ID NO：927、SEQ ID NO：928、SEQ ID NO：929、SEQ ID NO：931、SEQ ID NO：932或SEQ ID NO：933 (TPP-29368)，

及/或

jj) SEQ ID NO：947、SEQ ID NO：948、SEQ ID NO：949、SEQ ID NO：951、SEQ ID NO：952或SEQ ID NO：953 (TPP-29369)。

【0512】 根據一些較佳具體例中，經分離抗CCR8抗體或其抗原結合片段包含一個與以下任一者具有至少90%、95%，98%或100%序列一致性的HCDR3序列：SEQ ID NO：260 (TPP-16966)、SEQ ID NO：278 (TPP-17575)、SEQ ID NO：296 (TPP-17576)、SEQ ID NO：314 (TPP-17577)、SEQ ID NO：332 (TPP-17578)、SEQ ID NO：350 (TPP-17579)、SEQ ID NO：368 (TPP-17580)、SEQ ID NO：386 (TPP-17581)、SEQ ID NO：404 (TPP-18205)、SEQ ID NO：422 (TPP-18206)、SEQ ID NO：440 (TPP-18207)、SEQ ID NO：458 (TPP-19546)、SEQ ID NO：476 (TPP-20950)、SEQ ID NO：494 (TPP-20955)、SEQ ID NO：512 (TPP-20965)、SEQ ID NO：530 (TPP-21045)、SEQ ID NO：548 (TPP-21047)、SEQ ID NO：566 (TPP-21181)、SEQ ID NO：584 (TPP-21183)、SEQ ID NO：602 (21360)、或SEQ ID NO：620 (TPP-23411)、SEQ ID NO：663 (TPP-29596)、SEQ ID NO：683 (TPP-29597)、SEQ ID NO：705 (TPP-18429)、SEQ ID NO：725 (TPP-18430)、SEQ ID NO：745 (TPP-18432)、SEQ ID NO：765 (TPP-18433)、SEQ ID NO：785 (TPP-18436)、SEQ ID NO：805 (TPP-19571)、SEQ ID NO：829 (TPP-27477)、SEQ ID NO：849 (TPP-27478)、SEQ ID NO：869 (TPP-27479)、SEQ ID NO：889 (TPP-27480)、SEQ ID NO：909 (TPP-29367)、SEQ ID NO：929 (TPP-29368)，或SEQ ID NO：949 (TPP-29369)。

【0513】 根據一些較佳具體例，經分離抗CCR8抗體或其抗原結合片段包含至少一個、兩個、較佳三個、四個、五個或六個根據以下的CDR序列：

a) SEQ ID NO：258、SEQ ID NO：259、SEQ ID NO：260、SEQ ID NO：262、SEQ ID NO：263和SEQ ID NO：264 (TPP-16966)，

b) SEQ ID NO：276、SEQ ID NO：277、SEQ ID NO：278、SEQ ID NO：280、SEQ ID NO：281和SEQ ID NO：282 (TPP-17575)，

c) SEQ ID NO：294、SEQ ID NO：295、SEQ ID NO：296、SEQ ID NO：298、SEQ ID NO：299和SEQ ID NO：300 (TPP-17576)，

d) SEQ ID NO：312、SEQ ID NO：313、SEQ ID NO：314、SEQ ID NO：316、SEQ ID NO：317和SEQ ID NO：318 (TPP-17577)，

e) SEQ ID NO：330、SEQ ID NO：331、SEQ ID NO：332、SEQ ID NO：334、SEQ ID NO：335和SEQ ID NO：336 (TPP-17578)，

f) SEQ ID NO：348、SEQ ID NO：349、SEQ ID NO：350、SEQ ID NO：352、SEQ ID NO：353和SEQ ID NO：354 (TPP-17579)，

g) SEQ ID NO：366、SEQ ID NO：367、SEQ ID NO：368、SEQ ID NO：370、SEQ ID NO：371和SEQ ID NO：372 (TPP-17580)，

h) SEQ ID NO：384、SEQ ID NO：385、SEQ ID NO：386、SEQ ID NO：388、SEQ ID NO：389和SEQ ID NO：390 (TPP-17581)，

i) SEQ ID NO：402、SEQ ID NO：403、SEQ ID NO：404、SEQ ID NO：406、SEQ ID NO：407和SEQ ID NO：408 (TPP-18205)，

j) SEQ ID NO：420、SEQ ID NO：421、SEQ ID NO：422、SEQ ID NO：424、SEQ ID NO：425和SEQ ID NO：426 (TPP-18206)，

k) SEQ ID NO：438、SEQ ID NO：439、SEQ ID NO：440、SEQ ID NO：442、SEQ ID NO：443和SEQ ID NO：444 (TPP-18207)，

l) SEQ ID NO：456、SEQ ID NO：457、SEQ ID NO：458、SEQ ID NO：460、SEQ ID NO：461和SEQ ID NO：462 (TPP-19546)，

m) SEQ ID NO：474、SEQ ID NO：475、SEQ ID NO：476、SEQ ID NO：478、SEQ ID NO：479和SEQ ID NO：480 (TPP-20950)，

n) SEQ ID NO：492、SEQ ID NO：493、SEQ ID NO：494、SEQ ID NO：496、SEQ ID NO：497和SEQ ID NO：498 (TPP-20955)，

o) SEQ ID NO：510、SEQ ID NO：511、SEQ ID NO：512、SEQ ID NO：514、SEQ ID NO：515和SEQ ID NO：516 (TPP-20965)，

p) SEQ ID NO：528、SEQ ID NO：529、SEQ ID NO：530、SEQ ID NO：532、SEQ ID NO：533和SEQ ID NO：534 (TPP-21045)，

q) SEQ ID NO：546、SEQ ID NO：547、SEQ ID NO：548、SEQ ID NO：550、SEQ ID NO：551和SEQ ID NO：552 (TPP-21047)，

r) SEQ ID NO：564、SEQ ID NO：565、SEQ ID NO：566、SEQ ID NO：568、SEQ ID NO：569和SEQ ID NO：570 (TPP-21181)，

s) SEQ ID NO：582、SEQ ID NO：583、SEQ ID NO：584、SEQ ID NO：586、SEQ ID NO：587和SEQ ID NO：588 (TPP-21183)，

t) SEQ ID NO：600、SEQ ID NO：601、SEQ ID NO：602、SEQ ID NO：604、SEQ ID NO：605或SEQ ID NO：606 (TPP-21360)，

u) SEQ ID NO：618、SEQ ID NO：619、SEQ ID NO：620、SEQ ID NO：622、SEQ ID NO：623或SEQ ID NO：624 (TPP-23411)，

v) SEQ ID NO：661、SEQ ID NO：662、SEQ ID NO：663、SEQ ID NO：665、SEQ ID NO：666或SEQ ID NO：667 (TPP-29596)，

w) SEQ ID NO：681、SEQ ID NO：682、SEQ ID NO：683、SEQ ID NO：685、SEQ ID NO：686或SEQ ID NO：687 (TPP-29597)，

x) SEQ ID NO：703、SEQ ID NO：704、SEQ ID NO：705、SEQ ID NO：707、SEQ ID NO：708或SEQ ID NO：709 (TPP-18429)，

y) SEQ ID NO：723、SEQ ID NO：724、SEQ ID NO：725、SEQ ID NO：727、SEQ ID NO：728或SEQ ID NO：729 (TPP-18430)，

z) SEQ ID NO：743、SEQ ID NO：744、SEQ ID NO：745、SEQ ID NO：747、SEQ ID NO：748或SEQ ID NO：749 (TPP-18432)，

aa) SEQ ID NO：763、SEQ ID NO：764、SEQ ID NO：765、SEQ ID NO：767、SEQ ID NO：768或SEQ ID NO：769 (TPP-18433)，

bb) SEQ ID NO：783、SEQ ID NO：784、SEQ ID NO：785、SEQ ID NO：787、SEQ ID NO：788或SEQ ID NO：789 (TPP-18436)，

cc) SEQ ID NO：803、SEQ ID NO：804、SEQ ID NO：805、SEQ ID NO：807、SEQ ID NO：808或SEQ ID NO：809 (TPP-19571)，

dd) SEQ ID NO：827、SEQ ID NO：828、SEQ ID NO：829、SEQ ID NO：831、SEQ ID NO：832或SEQ ID NO：833 (TPP-27477)，

ee) SEQ ID NO：847、SEQ ID NO：848、SEQ ID NO：849、SEQ ID NO：851、SEQ ID NO：852或SEQ ID NO：853 (TPP-27478)，

ff) SEQ ID NO：867、SEQ ID NO：868、SEQ ID NO：869、SEQ ID NO：871、SEQ ID NO：872或SEQ ID NO：873 (TPP-27479)，

gg) SEQ ID NO：887、SEQ ID NO：888、SEQ ID NO：889、SEQ ID NO：891、SEQ ID NO：892或SEQ ID NO：893 (TPP-27480)，

hh) SEQ ID NO：907、SEQ ID NO：908、SEQ ID NO：909、SEQ ID NO：911、SEQ ID NO：912或SEQ ID NO：913 (TPP-29367)，

ii) SEQ ID NO：927、SEQ ID NO：928、SEQ ID NO：929、SEQ ID NO：931、SEQ ID NO：932或SEQ ID NO：933 (TPP-29368)，

及/或

jj) SEQ ID NO：947、SEQ ID NO：948、SEQ ID NO：949、SEQ ID NO：951、SEQ ID NO：952或SEQ ID NO：953 (TPP-29369)，

情況其中至多一、二、三、四或五個突變已被引入至少一個CDR中。較佳地，HCDR3包含或已經被改造成包含至少一或多個如本文他處所述的組胺酸殘基。

【0514】 例如，酪胺酸可以與帶正電荷的胺基酸(諸如組胺酸)交換，反之亦然。例如，帶正電荷的胺基酸可以與不同的帶正電荷胺基酸交換，帶負電荷的胺基酸可以與不同的帶負電荷胺基酸交換，極性胺基酸可以與不同的極性胺基酸交換，極性不帶電荷胺基酸可與不同的極性不帶電荷胺基酸交換，小型胺基酸可與不同的小型胺基酸交換，兩親性胺基酸可與不同的兩親性胺基酸交換，芳族胺基酸可與不同的芳族胺基酸交換。如習於技藝者所理解的，特別是那些不改變抗體與CCR8之硫酸化TRD之間的特異性交互作用的胺基酸交換是可行的。

【0515】 根據一些較佳具體例，經分離抗CCR8抗體或其抗原結合片段包含與以下具有至少90%、95%、98%或100%序列一致性的可變重鏈序列及/或可變輕鏈序列：

a) 根據SEQ ID NO：257的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：261的可變輕鏈序列(TPP-16966)，

b) 根據SEQ ID NO：275的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：279的可變輕鏈序列(TPP-17575)，

c) 根據SEQ ID NO：293的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：297的可變輕鏈序列(TPP-17576)，

d) 根據SEQ ID NO：311的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：315的可變輕鏈序列(TPP-17577)，

e) 根據SEQ ID NO：329的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：333的可變輕鏈序列(TPP-17578)，

f) 根據SEQ ID NO：347的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：351的可變輕鏈序列(TPP-17579)，

g) 根據SEQ ID NO：365的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：369的可變輕鏈序列(TPP-17580)，

h) 根據SEQ ID NO：383的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：387的可變輕鏈序列(TPP-17581)，

i) 根據SEQ ID NO：401的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：405的可變輕鏈序列(TPP-18205)，

j) 根據SEQ ID NO：419的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：423的可變輕鏈序列(TPP-18206)，

k) 根據SEQ ID NO：437的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：441的可變輕鏈序列(TPP-18207)，

l) 根據SEQ ID NO：455的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：459的可變輕鏈序列(TPP-19546)，

m) 根據SEQ ID NO：473的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：477的可變輕鏈序列(TPP-20950)，

n) 根據SEQ ID NO：491的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：495的可變輕鏈序列(TPP-20955)，

o) 根據SEQ ID NO：509的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：513的可變輕鏈序列(TPP-20965)，

p) 根據SEQ ID NO：527的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：531的可變輕鏈序列(TPP-21045)，

q) 根據SEQ ID NO：545的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：549的可變輕鏈序列(TPP-21047)，

r) 根據SEQ ID NO：563的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：567的可變輕鏈序列(TPP-21181)，

s) 根據SEQ ID NO：581的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：585的可變輕鏈序列(TPP-21183)，

t) 根據SEQ ID NO：599的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：603的可變輕鏈序列(TPP-21360)，

u) 根據SEQ ID NO：617的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：621的可變輕鏈序列(TPP-23411)，

v) 根據SEQ ID NO：660的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：664的可變輕鏈序列(TPP-29596)，

w) 根據SEQ ID NO：680的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：684的可變輕鏈序列(TPP-29597)，

x) 根據SEQ ID NO：702的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：706的可變輕鏈序列(TPP-18429)，

y) 根據SEQ ID NO：722的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：726的可變輕鏈序列(TPP-18430)，

z) 根據SEQ ID NO：742的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：746的可變輕鏈序列(TPP-18432)，

aa) 根據SEQ ID NO：762的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：766的可變輕鏈序列(TPP-18433)，

bb) 根據SEQ ID NO：782的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：786的可變輕鏈序列(TPP-18436)，

cc) 根據SEQ ID NO：802的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：806的可變輕鏈序列(TPP-19571)，

dd) 根據SEQ ID NO：826的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：830的可變輕鏈序列(TPP-27477)，

ee) 根據SEQ ID NO：846的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：850的可變輕鏈序列(TPP-27478)，

ff) 根據SEQ ID NO：866的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：870的可變輕鏈序列(TPP-27479)，

gg) 根據SEQ ID NO：886的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：890的可變輕鏈序列(TPP-27480)，

hh) 根據SEQ ID NO：906的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：910的可變輕鏈序列(TPP-29367)，

ii) 根據SEQ ID NO：926的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：930的可變輕鏈序列(TPP-29368)，或

jj) 根據SEQ ID NO：946的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：950的可變輕鏈序列(TPP-29369)。

【0516】 根據一些較佳具體例，經分離抗CCR8抗體或其抗原結合片段包含：

a) 根據SEQ ID NO：257的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：261的可變輕鏈序列(TPP-16966)，

b) 根據SEQ ID NO：275的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：279的可變輕鏈序列(TPP-17575)，

c) 根據SEQ ID NO：293的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：297的可變輕鏈序列(TPP-17576)，

d) 根據SEQ ID NO：311的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：315的可變輕鏈序列(TPP-17577)，

e) 根據SEQ ID NO：329的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：333的可變輕鏈序列(TPP-17578)，

f) 根據SEQ ID NO：347的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：351的可變輕鏈序列(TPP-17579)，

g) 根據SEQ ID NO：365的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：369的可變輕鏈序列(TPP-17580)，

h) 根據SEQ ID NO：383的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：387的可變輕鏈序列(TPP-17581)，

i) 根據SEQ ID NO：401的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：405的可變輕鏈序列(TPP-18205)，

j) 根據SEQ ID NO：419的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：423的可變輕鏈序列(TPP-18206)，

k) 根據SEQ ID NO：437的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：441的可變輕鏈序列(TPP-18207)，

l) 根據SEQ ID NO：455的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：459的可變輕鏈序列(TPP-19546)，

m) 根據SEQ ID NO：473的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：477的可變輕鏈序列(TPP-20950)，

n) 根據SEQ ID NO：491的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：495的可變輕鏈序列(TPP-20955)，

o) 根據SEQ ID NO：509的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：513的可變輕鏈序列(TPP-20965)，

p) 根據SEQ ID NO：527的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：531的可變輕鏈序列(TPP-21045)，

q) 根據SEQ ID NO：545的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：549的可變輕鏈序列(TPP-21047)，

r) 根據SEQ ID NO：563的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：567的可變輕鏈序列(TPP-21181)，

s) 根據SEQ ID NO：581的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：585的可變輕鏈序列(TPP-21183)，

t) 根據SEQ ID NO：599的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：603的可變輕鏈序列(TPP-21360)，

u) 根據SEQ ID NO：617的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：621的可變輕鏈序列(TPP-23411)，

v) 根據SEQ ID NO：660的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：664的可變輕鏈序列(TPP-29596)，

w) 根據SEQ ID NO：680的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：684的可變輕鏈序列(TPP-29597)，

x) 根據SEQ ID NO：702的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：706的可變輕鏈序列(TPP-18429)，

y) 根據SEQ ID NO：722的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：726的可變輕鏈序列(TPP-18430)，

z) 根據SEQ ID NO：742的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：746的可變輕鏈序列(TPP-18432)，

aa) 根據SEQ ID NO：762的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：766的可變輕鏈序列(TPP-18433)，

bb) 根據SEQ ID NO：782的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：786的可變輕鏈序列(TPP-18436)，

cc) 根據SEQ ID NO：802的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：806的可變輕鏈序列(TPP-19571)，

dd) 根據SEQ ID NO：826的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：830的可變輕鏈序列(TPP-27477)，

ee) 根據SEQ ID NO：846的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：850的可變輕鏈序列(TPP-27478)，

ff) 根據SEQ ID NO：866的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：870的可變輕鏈序列(TPP-27479)，

gg) 根據SEQ ID NO：886的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：890的可變輕鏈序列(TPP-27480)，

hh) 根據SEQ ID NO：906的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：910的可變輕鏈序列(TPP-29367)，

ii) 根據SEQ ID NO：926的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：930的可變輕鏈序列(TPP-29368)，或

jj) 根據SEQ ID NO：946的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：950的可變輕鏈序列(TPP-29369)。

【0517】 根據一些較佳具體例，經分離抗CCR8抗體或其抗原結合片段包含與以下具有至少90%、95%、98%或100%序列一致性的重鏈序列及/或輕鏈序列：

a) 根據SEQ ID NO：273的重鏈和根據SEQ ID NO：274的輕鏈(TPP-16966)，

b) 根據SEQ ID NO：291的重鏈和根據SEQ ID NO：292的輕鏈(TPP-17575)，

c) 根據SEQ ID NO：309的重鏈和根據SEQ ID NO：310的輕鏈(TPP-17576)，

d) 根據SEQ ID NO：327的重鏈和根據SEQ ID NO：328的輕鏈(TPP-17577)，

e) 根據SEQ ID NO：345的重鏈和根據SEQ ID NO：346的輕鏈(TPP-17578)，

f) 根據SEQ ID NO：363的重鏈和根據SEQ ID NO：364的輕鏈(TPP-17579)，

g) 根據SEQ ID NO：381的重鏈和根據SEQ ID NO：382的輕鏈(TPP-17580)，

h) 根據SEQ ID NO：399的重鏈和根據SEQ ID NO：400的輕鏈(TPP-17581)，

i) 根據SEQ ID NO：417的重鏈和根據SEQ ID NO：418的輕鏈(TPP-18205)，

j) 根據SEQ ID NO：435的重鏈和根據SEQ ID NO：436的輕鏈(TPP-18206)，

k) 根據SEQ ID NO：453的重鏈和根據SEQ ID NO：454的輕鏈(TPP-18207)，

l) 根據SEQ ID NO：471的重鏈和根據SEQ ID NO：472的輕鏈(TPP-19546)，

m) 根據SEQ ID NO：489的重鏈和根據SEQ ID NO：490的輕鏈(TPP-20950)，

n) 根據SEQ ID NO：507的重鏈和根據SEQ ID NO：508的輕鏈(TPP-20955)，

o) 根據SEQ ID NO：525的重鏈和根據SEQ ID NO：526的輕鏈(TPP-20965)，

p) 根據SEQ ID NO：543的重鏈和根據SEQ ID NO：544的輕鏈(TPP-21045)，

q) 根據SEQ ID NO：561的重鏈和根據SEQ ID NO：562的輕鏈(TPP-21047)，

r) 根據SEQ ID NO：579的重鏈和根據SEQ ID NO：580的輕鏈(TPP-21181)，

s) 根據SEQ ID NO：597的重鏈和根據SEQ ID NO：598的輕鏈(TPP-21183)，

t) 根據SEQ ID NO：615的重鏈和根據SEQ ID NO：616的輕鏈(TPP-21360)，

u) 根據SEQ ID NO：633的重鏈和根據SEQ ID NO：634的輕鏈(TPP-23411)，

v) 根據SEQ ID NO：676的重鏈和根據SEQ ID NO：677的輕鏈(TPP-29596)，

w) 根據SEQ ID NO：696的重鏈和根據SEQ ID NO：697的輕鏈(TPP-29597)，

x) 根據SEQ ID NO：718的重鏈和根據SEQ ID NO：719的輕鏈(TPP-18429)，

y) 根據SEQ ID NO：738的重鏈和根據SEQ ID NO：739的輕鏈(TPP-18430)，

z) 根據SEQ ID NO：758的重鏈和根據SEQ ID NO：759的輕鏈(TPP-18432)，

aa) 根據SEQ ID NO：778的重鏈和根據SEQ ID NO：779的輕鏈(TPP-18433)，

bb) 根據SEQ ID NO：798的重鏈和根據SEQ ID NO：799的輕鏈(TPP-18436)，

cc) 根據SEQ ID NO：818的重鏈和根據SEQ ID NO：819的輕鏈(TPP-19571)，

dd) 根據SEQ ID NO：842的重鏈和根據SEQ ID NO：843的輕鏈(TPP-27477)，

ee) 根據SEQ ID NO：862的重鏈和根據SEQ ID NO：863的輕鏈(TPP-27478)，

ff) 根據SEQ ID NO：882的重鏈和根據SEQ ID NO：883的輕鏈(TPP-27479)，

gg) 根據SEQ ID NO：902的重鏈和根據SEQ ID NO：903的輕鏈(TPP-27480)，

hh) 根據SEQ ID NO：922的重鏈和根據SEQ ID NO：923的輕鏈(TPP-29367)，

ii) 根據SEQ ID NO：942的重鏈和根據SEQ ID NO：943的輕鏈(TPP-29368)，或

jj) 根據SEQ ID NO：962的重鏈和根據SEQ ID NO：963的輕鏈(TPP-29369)。

【0518】 根據一些較佳具體例，經分離抗CCR8抗體或其抗原結合片段包含：

a) 根據SEQ ID NO：273的重鏈和根據SEQ ID NO：274的輕鏈(TPP-16966)，

b) 根據SEQ ID NO：291的重鏈和根據SEQ ID NO：292的輕鏈(TPP-17575)，

c) 根據SEQ ID NO：309的重鏈和根據SEQ ID NO：310的輕鏈(TPP-17576)，

d) 根據SEQ ID NO：327的重鏈和根據SEQ ID NO：328的輕鏈(TPP-17577)，

e) 根據SEQ ID NO：345的重鏈和根據SEQ ID NO：346的輕鏈(TPP-17578)，

f) 根據SEQ ID NO：363的重鏈和根據SEQ ID NO：364的輕鏈(TPP-17579)，

g) 根據SEQ ID NO：381的重鏈和根據SEQ ID NO：382的輕鏈(TPP-17580)，

h) 根據SEQ ID NO：399的重鏈和根據SEQ ID NO：400的輕鏈(TPP-17581)，

i) 根據SEQ ID NO：417的重鏈和根據SEQ ID NO：418的輕鏈(TPP-18205)，

j) 根據SEQ ID NO：435的重鏈和根據SEQ ID NO：436的輕鏈(TPP-18206)，

k) 根據SEQ ID NO：453的重鏈和根據SEQ ID NO：454的輕鏈(TPP-18207)，

l) 根據SEQ ID NO：471的重鏈和根據SEQ ID NO：472的輕鏈(TPP-19546)，

m) 根據SEQ ID NO：489的重鏈和根據SEQ ID NO：490的輕鏈(TPP-20950)，

n) 根據SEQ ID NO：507的重鏈和根據SEQ ID NO：508的輕鏈(TPP-20955)，

o) 根據SEQ ID NO：525的重鏈和根據SEQ ID NO：526的輕鏈(TPP-20965)，

p) 根據SEQ ID NO：543的重鏈和根據SEQ ID NO：544的輕鏈(TPP-21045)，

q) 根據SEQ ID NO：561的重鏈和根據SEQ ID NO：562的輕鏈(TPP-21047)，

r) 根據SEQ ID NO：579的重鏈和根據SEQ ID NO：580的輕鏈(TPP-21181)，

s) 根據SEQ ID NO：597的重鏈和根據SEQ ID NO：598的輕鏈(TPP-21183)，

t) 根據SEQ ID NO：615的重鏈和根據SEQ ID NO：616的輕鏈(TPP-21360)，

u) 根據SEQ ID NO：633的重鏈和根據SEQ ID NO：634的輕鏈(TPP-23411)，

v) 根據SEQ ID NO：676的重鏈和根據SEQ ID NO：677的輕鏈(TPP-29596)，

w) 根據SEQ ID NO：696的重鏈和根據SEQ ID NO：697的輕鏈(TPP-29597)，

x) 根據SEQ ID NO：718的重鏈和根據SEQ ID NO：719的輕鏈(TPP-18429)，

y) 根據SEQ ID NO：738的重鏈和根據SEQ ID NO：739的輕鏈(TPP-18430)，

z) 根據SEQ ID NO：758的重鏈和根據SEQ ID NO：759的輕鏈(TPP-18432)，

aa) 根據SEQ ID NO：778的重鏈和根據SEQ ID NO：779的輕鏈(TPP-18433)，

bb) 根據SEQ ID NO：798的重鏈和根據SEQ ID NO：799的輕鏈(TPP-18436)，

cc) 根據SEQ ID NO：818的重鏈和根據SEQ ID NO：819的輕鏈(TPP-19571)，

dd) 根據SEQ ID NO：842的重鏈和根據SEQ ID NO：843的輕鏈(TPP-27477)，

ee) 根據SEQ ID NO：862的重鏈和根據SEQ ID NO：863的輕鏈(TPP-27478)，

ff) 根據SEQ ID NO：882的重鏈和根據SEQ ID NO：883的輕鏈(TPP-27479)，

gg) 根據SEQ ID NO：902的重鏈和根據SEQ ID NO：903的輕鏈(TPP-27480)，

hh) 根據SEQ ID NO：922的重鏈和根據SEQ ID NO：923的輕鏈(TPP-29367)，

ii) 根據SEQ ID NO：942的重鏈和根據SEQ ID NO：943的輕鏈(TPP-29368)，或

jj) 根據SEQ ID NO：962的重鏈和根據SEQ ID NO：963的輕鏈(TPP-29369)。

【0519】 根據本態樣還提供了各種抗體，其包含隨序列表提供的抗CCR8抗體的CDR的隨機排列。

【0520】 較佳地，根據本態樣的抗體或抗原結合片段是無岩藻醣基化的，如本文他處所述。較佳地，根據本態樣的抗體或抗原結合片段誘發ADCC及/或ADCP，如本文他處所述。較佳地，根據本態樣的抗體或抗原結合片段是非內化或低內化抗體，如本文他處所述。

態樣18-抗鼠類CCR8抗體(SEQ定義的)

【0521】 根據第18態樣，其與第6、第7、第8、第9、第10、第11、第12、第13、第14、第15及/或第16態樣可能是也可能不是相同的，提供經分離抗CCR8抗體或其抗原結合片段。較佳地，根據本態樣的抗體結合至鼠類CCR8，特別是結合至根據SEQ ID NO：45及/或SEQ ID NO：48的經分離多肽，其中Y3、Y14和Y15中的至少兩者或全部已被硫酸化。根據本態樣的抗體的CDR較佳是人類來源的CDR。此外，抗體的特徵在於使它們特別適用於治療的性質，例如是根據態樣7、8、9、10、11、12、13、14、15或16中的至少一者或多者的抗體。總之，根據本態樣的抗體可用作為辨識鼠類CCR8的替代抗體並且具有如在例如實例12中所討論的優異治療性質。

【0522】 根據一些較佳具體例，經分離抗CCR8抗體或其抗原結合片段包含至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個與以下任一者具有至少90%、95%、98%或100%序列一致性的CDR：

a) SEQ ID NO：202、SEQ ID NO：203、SEQ ID NO：204、SEQ ID NO：206、SEQ ID NO：207和SEQ ID NO：208 (TPP-14095)，

b) SEQ ID NO：216、SEQ ID NO：217、SEQ ID NO：218、SEQ ID NO：220、SEQ ID NO：221或SEQ ID NO：222 (TPP-14099)，

c) SEQ ID NO：230、SEQ ID NO：231、SEQ ID NO：232、SEQ ID NO：234、SEQ ID NO：235和SEQ ID NO：236 (TPP-15285)，或

d) SEQ ID NO：244、SEQ ID NO：245、SEQ ID NO：246、SEQ ID NO：248、SEQ ID NO：249和SEQ ID NO：250 (TPP-15286)。

【0523】 根據一些較佳具體例，經分離抗CCR8抗體或其抗原結合片段包含與SEQ ID NO：204、SEQ ID NO：218、SEQ ID NO：232或SEQ ID NO：246中任一者具有至少90%、95%、98%或100%序列一致性的HCDR3序列。

【0524】 根據一些較佳具體例，經分離抗CCR8抗體或其抗原結合片段包含至少一個、兩個、較佳三個、四個、五個或六個根據以下的CDR序列：

a) SEQ ID NO：202、SEQ ID NO：203、SEQ ID NO：204、SEQ ID NO：206、SEQ ID NO：207和SEQ ID NO：208 (TPP-14095)，

b) SEQ ID NO：216、SEQ ID NO：217、SEQ ID NO：218、SEQ ID NO：220、SEQ ID NO：221或SEQ ID NO：222 (TPP-14099)，

c) SEQ ID NO：230、SEQ ID NO：231、SEQ ID NO：232、SEQ ID NO：234、SEQ ID NO：235和SEQ ID NO：236 (TPP-15285)，或

d) SEQ ID NO：244、SEQ ID NO：245、SEQ ID NO：246、SEQ ID NO：248、SEQ ID NO：249和SEQ ID NO：250 (TPP-15286)，

視情況其中至多一、二、三、四或五個突變已被引入到至少一個CDR中。

【0525】 例如，酪胺酸可以與帶正電荷胺基酸(諸如組胺酸)交換，反之亦然。例如，帶正電荷胺基酸可以與不同的帶正電荷胺基酸交換，帶負電荷胺基酸可以與不同的帶負電荷胺基酸交換，極性胺基酸可以與不同的極性胺基酸交換，極性不帶電荷胺基酸可與不同的極性不帶電荷胺基酸交換，小型胺基酸可與不同的小型胺基酸交換，兩親性胺基酸可與不同的兩親性胺基酸交換，芳族胺基酸可與不同芳族胺基酸交換。如習於技藝者所理解的，特別是那些不改變

抗體與CCR8之硫酸化TRD之間的特異性交互作用的胺基酸交換是可行的。偏好引入組胺酸的胺基酸交換。

【0526】 根據一些較佳具體例，經分離抗CCR8抗體或其抗原結合片段包含與如下具有至少90%、95%、98%或100%序列一致性的可變重鏈序列及/或可變輕鏈序列：

a) 根據SEQ ID NO：201的可變重鏈序列和根據SEQ ID NO：205的可變輕鏈序列(TPP-14095)，

b) 根據SEQ ID NO：215的可變重鏈序列和根據SEQ ID NO：219的可變輕鏈序列(TPP-14099)，

c) 根據SEQ ID NO：229的可變重鏈序列和根據SEQ ID NO：233的可變輕鏈序列(TPP-15285)，或

d) 根據SEQ ID NO：243的可變重鏈序列和根據SEQ ID NO：247的可變輕鏈序列(TPP-15286)。

【0527】 根據一些較佳具體例，抗CCR8抗體或其抗原結合片段包含：

e) 根據SEQ ID NO：201的可變重鏈序列和根據SEQ ID NO：205的可變輕鏈序列(TPP-14095)，

f) 根據SEQ ID NO：215的可變重鏈序列和根據SEQ ID NO：219的可變輕鏈序列(TPP-14099)，

g) 根據SEQ ID NO：229的可變重鏈序列和根據SEQ ID NO：233的可變輕鏈序列(TPP-15285)，或

h) 根據SEQ ID NO：243的可變重鏈序列和根據SEQ ID NO：247的可變輕鏈序列(TPP-15286)。

【0528】 根據一些較佳具體例，經分離抗CCR8抗體或其抗原結合片段包含與以下具有至少90%、95%、98%或100%序列一致性的重鏈序列及/或輕鏈序列：

a) 根據SEQ ID NO：211的重鏈及/或根據SEQ ID NO：212的輕鏈(TPP-14095)，

b) 根據SEQ ID NO：225的重鏈及/或根據SEQ ID NO：226的輕鏈(TPP-14099)，

c) 根據SEQ ID NO：239的重鏈及/或根據SEQ ID NO：240的輕鏈(TPP-15285)，或

d) 根據SEQ ID NO：253的重鏈及/或根據SEQ ID NO：254的輕鏈(TPP-15286)。

【0529】 根據一些較佳具體例，經分離抗CCR8抗體或其抗原結合片段包含：

a) 根據SEQ ID NO：211的重鏈及/或根據SEQ ID NO：212的輕鏈(TPP-14095)，

b) 根據SEQ ID NO：225的重鏈及/或根據SEQ ID NO：226的輕鏈(TPP-14099)，

c) 根據SEQ ID NO：239的重鏈及/或根據SEQ ID NO：240的輕鏈(TPP-15285)，或

d) 根據SEQ ID NO：253的重鏈及/或根據SEQ ID NO：254的輕鏈(TPP-15286)。

根據「所有態樣」的較佳組合

【0530】 以下具體例是態樣6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17和18(根據本節的「所有態樣」)的尤佳具體例。

【0531】 在所有態樣的較佳具體例中，抗體或抗原結合片段、經分離抗體或其抗原結合片段特異性地結合至CCR8的硫酸化富含酪胺酸結構域。在所有態樣的較佳具體例中，抗體或抗原結合片段的特徵在於包含10至34%酪胺酸及/或2至20%組胺酸的HCDR3區域。在所有態樣的較佳具體例中，抗體或抗原結合片段是非內化的，或特徵在於內化至內源表現目標之細胞低於同型對照內化的1.5、2、3、4、5、6、7，或10倍。

【0532】 在所有態樣的較佳具體例中，抗體或抗原結合片段包含人類(來源的) CDR。例如，抗體可以是人類抗人類CCR8抗體。在所有態樣的較佳具體例中，抗體或抗原結合片段對至少兩個物種的CCR8具有交叉反應性，較佳地選自人類、猴、食蟹獼猴(食蟹獼猴)、恆河獼猴(恆河獼猴)、嚙齒動物、小鼠、大鼠、馬、牛、豬、狗、貓，和駱駝，甚至更佳地選自人類、食蟹獼猴和小鼠。根據這些具體例的一些最佳具體例，抗體或抗原結合片段對人類和食蟹獼猴CCR8具有交叉反應性。

【0533】 在所有態樣的較佳具體例中，抗體或抗原結合片段以第一解離常數KD結合第一物種的CCR8，並以第二解離常數KD結合第二物種的CCR8，其中第一和第二解離常數在相同數量級。

【0534】 在所有態樣的較佳具體例中，抗體或抗原結合片段以＜5E-8 M、＜4E-8 M、＜3E-8 M、＜2E-8 M、＜1E-8 M、＜9E-9 M、＜8E-9 M、＜7E-9 M、＜6E-9 M、＜5E-9 M、＜4E-9 M、＜3E-9 M、＜2.5E-9 M、＜2E-9 M、＜1.5E-9 M、＜1E-9 M、＜9E-10 M、＜8E-10 M、＜7E-10 M、＜6E-10 M、＜5E-10 M、＜4E-10 M、＜3E-10 M、＜2.5E-10 M、＜2E-10 M、＜1.5E-10 M、＜1E-10 M，或＜9E-11 M的KD值結合至以下項目：

a) 根據SEQ ID NO：43及/或SEQ ID NO：46的經分離多肽，其中Y3、Y15和Y17中的至少兩者或全部已被硫酸化，及/或

b) 根據SEQ ID NO：44及/或SEQ ID NO：47的經分離多肽，其中Y3、Y15和Y17中的至少兩者或全部已被硫酸化，及/或

c) 根據SEQ ID NO：45及/或SEQ ID NO：48的經分離多肽，其中Y3、Y14和Y15中的至少兩者或全部已被硫酸化。

【0535】 在所有態樣的較佳具體例中，抗體或抗原結合片段以＜15 nM、＜10 nM、＜5 nM、＜1 nM或＜0.6 nM的EC50 (特異性地)結合至以下項目：

a) 人類CCR8及/或根據SEQ ID NO：43及/或SEQ ID NO：46的分離多肽，其中Y3、Y15和Y17中的至少兩者或全部已被硫酸化，及/或

b) 食蟹獼猴CCR8及/或根據SEQ ID NO：44及/或SEQ ID NO：47的經分離多肽，其中Y3、Y15和Y17中的至少兩者或全部已被硫酸化，及/或

c) 鼠類CCR8及/或根據SEQ ID NO：45及/或SEQ ID NO：48的經分離多肽，其中Y3，Y14和Y15中的至少兩者或全部已被硫酸化，

並且視情況以＜50 nM、＜25 nM、＜15 nM或＜10 nM的EC50結合至經活化人類調節性T細胞。

【0536】 根據這些具體例中的一些最佳具體例，抗體或抗原結合片段結合至人類CCR8或根據SEQ ID NO：46的經分離多肽(其中Y3、Y15和Y17中的至少兩者或全部已被硫酸化)的EC50低於10 nM、5 nM、2.5 nM、1 nM、0.5 nM或0.25 nM，而抗體或抗原結合片段結合至食蟹獼猴CCR8或根據SEQ ID NO：47的分離多肽(其中Y3，Y15和Y17中的至少兩者或全部已被硫酸化)的EC50低於10 nM，5 nM、2.5 nM、1 nM，0.5 nM或0.25 nM。

【0537】 如例如在實例10.1.1中所揭示的，根據本發明的抗體對其各自的目標具有極佳親和力。例如，交叉反應性抗體TPP-21181、TPP-17578、TPP-19546、TPP-18206、TPP-21360和TPP-23411以4.8 nM、1.7 nM、0.8 nM、0.6 nM、~0.9 nM或1.7 nM的EC50結合人類CCR8。此外，TPP-21181、TPP-17578、TPP-19546、TPP-18206、TPP-21360和TPP-23411以1.8 nM、1 nM、0.5 nM、0.7 nM、~0.55 nM或0.9 nM的EC50結合食蟹獼猴CCR8。再者，TPP-17578、TPP-19546、TPP-18206和TPP-21360以25 nM、15 nM、23 nM或10 nM的EC50結合人類調節性T細胞。另外，抗鼠類CCR8抗體TPP-14099以3 nM的EC50結合表現鼠類CCR8的CHO細胞，並以13.2 nM的EC50結合鼠類iTreg，參見表10.1.1.5。

【0538】 在所有態樣的較佳具體例中，抗體或抗原結合片段，較佳在10 nM的濃度下：

a) 不或基本上不或以比抗體L263G8和433H更低的程度阻斷CCL1誘發的β-抑制蛋白訊號傳導，及/或

b) 不或基本上不或以比抗體L263G8和433H更低的程度誘發ERK1/2磷酸化及/或

c) 不或基本上不或以比抗體L263G8和433H更低的程度誘發AKT磷酸化。

【0539】 在所有態樣的較佳具體例中，抗體或抗原結合片段阻斷趨化因子受體的G蛋白依賴性訊號傳導。

【0540】 在所有態樣的較佳具體例中，抗體或抗原結合片段是無岩藻醣基化的。

【0541】 在所有態樣的較佳具體例中，抗體或抗原結合片段

a) 以低於530 nM、500 nM、450 nM、400 nM、300 nM或200 nM的解離常數(KD)結合至人類Fcγ受體IIIA變異體V176 (CD16a)，及/或

b) 以低於30 μM、20 μM、10 μM、5 μM或1 μM的解離常數(KD)結合至人類Fcγ RIIA (CD32a)。

【0542】 在所有態樣的較佳具體例中，抗體或抗原結合片段

a) 經由人類效應細胞(諸如人類NK細胞)，在表現人類CCR8的目標細胞中誘發抗體依賴性細胞媒介的細胞毒性(ADCC)，及/或

b) 經由人類效應細胞(諸如人類巨噬細胞)，在表現人類CCR8的目標細胞中誘發抗體依賴性細胞媒介的吞噬作用(ADCP)。

【0543】 在所有態樣的較佳具體例中，抗體或抗原結合片段誘發ADCC及/或ADCP，且

a) ADCC誘發經活化人類調節性T細胞的最大程度耗竭為至少30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%或99%，及/或

b) ADCP誘發經活化人類調節性T細胞的最大程度耗竭為至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、40%或50%，及/或

c) 在活體外或個體體內，腫瘤內調節性T細胞的最大耗竭為至少50%、60%、70%、80%、90%、95%或99%。

【0544】 在所有態樣的較佳具體例中，抗體或抗原結合片段

a) 對ADCC誘發經活化人類調節性T細胞耗竭的EC50低於100 pM、50 pM、25 pM、12.5 pM、10 pM或5 pM及/或

b) 對ADCP誘發經活化人類調節性T細胞耗竭的EC50低於500 pM、250 pM、200 pM、150 pM、100 pM、75 pM、50 pM或25 pM。

【0545】 在所有態樣的較佳具體例中，有效劑量的抗體或抗原結合片段

a) 在活體外或個體體內，將經活化或腫瘤內調節性T細胞的數量減少至低於30%、25%、20%、10%、5%或1%，及/或

b) 在活體外或個體體內，將腫瘤內CD8+ T細胞與腫瘤內Treg的比例增加到至少5、10、15、20、25、30、40、50、60、70、80、90、100、150、200或更高，及/或

c) 在活體外或個體體內，將腫瘤內CD4+ T細胞的調節性T細胞百分比降低至＜30%、＜20%、＜10%或＜5%。

【0546】 在所有態樣的較佳具體例中，抗體或抗原結合片段增加明確腫瘤體積中免疫細胞的絕對數量，至少達1.5、2、2.5、3、3.5或4的倍數，較佳地，其中免疫細胞選自

a) (腫瘤內)CD45+細胞，

b) (腫瘤內)CD8+ T細胞，

c) (腫瘤內)CD4+ T細胞，

d) (腫瘤內)巨噬細胞，諸如M1巨噬細胞或M2巨噬細胞，

e) (腫瘤內)NK細胞，

f) (腫瘤內)B細胞，

g) (腫瘤內)樹突細胞，

h) (腫瘤內)γδT細胞，

i) iNKT細胞，

或其任何組合。

【0547】 例如，免疫細胞是

a) CD8+ T細胞，CD4+ T細胞和巨噬細胞，或

b) CD8+ T細胞、CD4+ T細胞，NK細胞和巨噬細胞，或

c) CD8+ T細胞，ACOD1+巨噬細胞(M1巨噬細胞)和B細胞。

【0548】 在所有態樣的較佳具體例中，三個或更多個有效劑量的抗體或抗原結合片段在腫瘤中

a) 增加腫瘤內CD8+ T細胞的數量達至少150%、200%、250%、300%或350%，

b) 增加腫瘤內CD8+ T細胞與腫瘤內調節性T細胞的比例達至少4、5、10、15、20、25、30、40、50、60、70、80、90、100、150，200或更高，

c) 增加腫瘤內巨噬細胞的數量至少達2、3、4或5的倍數，

d) 增加腫瘤內ACOD1+巨噬細胞(M1巨噬細胞)的數量達至少2、3、4、5、6、7、8、9或10的倍數，

e) 增加ACOD1+巨噬細胞(M1巨噬細胞)與MRC1+巨噬細胞(M2巨噬細胞)的比例達至少1.5、2、3、4、5、10或更高，

f) 增加腫瘤內NK細胞的數量達至少140%或200%，

g) 增加腫瘤內CD3+T細胞的數量達至少為150%、200%、300%或400%，

h) 增加腫瘤內B細胞的數量至少達2、5、10、20、30或40的倍數，

i) 增加腫瘤內CD45+ T細胞的數量達至少150%、200%或300%，及/或

j) 增加腫瘤內CD4+ T細胞的數量達至少150%、200%、300%或400%。

較佳地，其中腫瘤的特徵在於腫瘤浸潤性淋巴細胞，諸如腫瘤浸潤性T細胞。

【0549】 在所有態樣的較佳具體例中，抗體或抗原結合片段誘發三級淋巴結構的形成。

【0550】 在所有態樣的較佳具體例中，抗體是IgG抗體，較佳人類IgG1或鼠類IgG2a。

【0551】 在所有態樣的較佳具體例中，抗體或抗原結合片段以＜15 nM、＜10 nM、＜5 nM、＜1 nM或＜0.6 nM的EC50結合至

a) 人類CCR8或根據SEQ ID NO：46的經分離多肽，其中Y3、Y15和Y17中的至少兩者或全部已被硫酸化，及/或

b) 食蟹獼猴CCR8或根據SEQ ID NO：47的經分離多肽，其中Y3、Y15和Y17中的至少兩者或全部已被硫酸化，及/或

c) 鼠類CCR8或根據SEQ ID NO：48的經分離多肽，其中Y3、Y14和Y15中的至少兩者或全部已被硫酸化。

【0552】 在所有態樣的較佳具體例中，抗體或抗原結合片段結合至人類CCR8或根據SEQ ID NO：46的經分離多肽(其中Y3、Y15和Y17中的至少兩者或全部已被硫酸化)的EC50低於10 nM、5 nM、2.5 nM、1 nM、0.5 nM或0.25 nM，而抗體或抗原結合片段結合至食蟹獼猴CCR8或根據SEQ ID NO：47的經分離多肽(其中Y3、Y15和Y17中的至少兩者或全部已被硫酸化)的EC50低於10 nM、5 nM、2.5 nM、1 nM、0.5 nM或0.25 nM。

【0553】 在所有態樣的較佳具體例中，經分離抗體或抗原結合片段以＜50 nM、＜25 nM、＜15 nM或＜10 nM的EC50結合至經活化人類調節性T細胞。

【0554】 在所有態樣的較佳具體例中，抗體結合第一經分離非硫酸化多肽的解離常數高於100 nM、150 nM、200 nM、250 nM、300 nM、350 nM、400 nM、450 nM、500 nM、600 nM、700 nM、800 nM、900 nM、1 μM、1.25 μM、1.5 μM、1.75 μM、2 μM、2.25 μM、2.5 μM、2.75 μM或3 μM，或無法偵測到。較佳地，抗體結合第一經分離非硫酸化多肽的解離常數高於100 nM、250 nM、500 nM、1 μM、2 μM或3 μM，或者是無法偵測到。

「所有態樣」的最佳組合

【0555】 若根據較佳具體例I，提供特異性地結合至CCR8的經分離抗體或其抗原結合片段，其中抗體或抗原結合片段是非內化的，或特徵在於內化至具有內源性目標表現之細胞低於同型對照內化的1.5、2、3、4、5、6、7，或10倍。

【0556】 若根據較佳具體例II，提供特異性地結合至CCR8的經分離抗體或其抗原結合片段，其中抗體或片段的特徵在於包含10至34%酪胺酸及/或2至20%組胺酸的HCDR3區域。

【0557】 若根據較佳具體例III，提供特異性地結合至CCR8的經分離抗體或其抗原結合片段，其中抗體包含人類來源的CDR。

【0558】 若根據較佳具體例IV，提供特異性地結合至CCR8的經分離抗體或其抗原結合片段，其中抗體或抗原結合片段對至少兩個物種的CCR8具有交叉反應性，較佳選自人類、食蟹獼猴和小鼠，最佳地其中抗體或抗原結合片段對人類和食蟹獼猴CCR8具有交叉反應性。

【0559】 若根據較佳具體例V，提供特異性地結合至CCR8的經分離抗體或其抗原結合片段，其中抗體或抗原結合片段，

a. 不阻斷CCL1誘發的β-抑制蛋白訊號傳導及/或

b. 不誘發ERK1/2磷酸化及/或

c. 不誘發AKT磷酸化。

【0560】 若根據較佳具體例VI，提供特異性地結合至CCR8的經分離抗體或其抗原結合片段，其中抗體或抗原結合片段是無岩藻醣基化的且

a. 經由人類效應細胞(諸如人類NK細胞)，在表現人類CCR8的目標細胞中誘發抗體依賴性細胞媒介的細胞毒性(ADCC)，及

b. 經由人類效應細胞(諸如人類巨噬細胞)，在表現人類CCR8的目標細胞中誘發抗體依賴性細胞媒介的吞噬作用(ADCP)，

c. 其中ADCC及ADCP誘發表現人類CCR8的目標細胞的活體外最大程度耗竭為至少30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、70%、80%、90%、95%或99%。

【0561】 若根據較佳具體例VII，提供根據較佳具體例II至VI中任一者的經分離抗體或抗原結合片段，其中抗體或抗原結合片段是非內化的，或特徵在於內化至具有內源表現目標之細胞低於同型對照內化的1.5、2、3、4、5、6、7，或10倍。

【0562】 若根據較佳具體例VIII，提供根據較佳具體例I或III至VII中任一者的經分離抗體或抗原結合片段，其中抗體或抗原結合片段的特徵在於包含10%至34%酪胺酸及/或2至20%組胺酸的HCDR3區域。

【0563】 若根據較佳具體例IX，提供根據較佳具體例I至II或IV至VIII中任一者的經分離抗體或抗原結合片段，其中抗體包含人類來源的CDR。

【0564】 若根據較佳具體例X，提供根據較佳具體例I至III或V至IX中任一者的經分離抗體或抗原結合片段，其中抗體或抗原結合片段對至少兩個物種的CCR8具有交叉反應性，較佳選自人類、食蟹獼猴和小鼠，最佳地其中抗體或抗原結合片段對人類和食蟹獼猴CCR8具有交叉反應性。

【0565】 若根據較佳具體例XI，提供根據較佳具體例I至X中任一者的經分離抗體或抗原結合片段，其中抗體或抗原結合片段以第一解離常數KD結合第一物種的CCR8，並以第二解離常數KD結合第二物種的CCR8，其中第一和第二解離常數在相同數量級。

【0566】 若根據較佳具體例XII，提供根據較佳具體例I至IV或VI至XI中任一者的經分離抗體或抗原結合片段，其中抗體或抗原結合片段，

a. 不阻斷CCL1誘發的β-抑制蛋白訊號傳導及/或

b. 不誘發ERK1/2磷酸化及/或

c. 不誘發AKT磷酸化。

【0567】 若根據較佳具體例XIII，提供根據較佳具體例I至V或VII至XII中任一者的經分離抗體或抗原結合片段，其中抗體或抗原結合片段

a. 經由人類效應細胞(諸如人類NK細胞)，在表現人類CCR8的目標細胞中誘發抗體依賴性細胞媒介的細胞毒性(ADCC)，及

b. 經由人類效應細胞(諸如人類巨噬細胞)，在表現人類CCR8的目標細胞中誘發抗體依賴性細胞媒介的吞噬作用(ADCP)，且視情況

c. 其中ADCC及ADCP誘發表現人類CCR8的目標細胞的活體外最大程度耗竭為至少30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、70%、80%、90%、95%或99%。

【0568】 若根據較佳具體例XIV，提供根據較佳具體例I至XIII中任一者的經分離抗體或抗原結合片段，其中抗體或抗原結合片段特異性地結合至CCR8的硫酸化富含酪胺酸結構域。

【0569】 若根據較佳具體例XV，提供根據較佳具體例I至XIV中任一者的經分離抗體或抗原結合片段，其中抗體或抗原結合片段(i)以＜15nM、＜10nM、＜5 nM、＜1 nM或＜0.6 nM的EC50特異性地結合至

a. 人類CCR8及/或根據SEQ ID NO：46的經分離多肽，其中Y3、Y15和Y17中的至少兩者或全部已被硫酸化，及/或

b. 食蟹獼猴CCR8及/或根據SEQ ID NO：47的經分離多肽，其中Y3、Y15和Y17中的至少兩者或全部已被硫酸化，及/或

c. 鼠類CCR8及/或根據SEQ ID NO：48的經分離多肽，其中Y3、Y14和Y15中的至少兩者或全部已被硫酸化，

及/或(ii)以＜50 nM、＜25 nM、＜15 nM或＜10 nM的EC50結合至經活化人類調節性T細胞。

【0570】 若根據較佳具體例XVI，提供根據較佳具體例I至XV中任一者的經分離抗體或其抗原結合片段，

a. 其中抗體或抗原結合片段以低於530 nM、500 nM、450 nM、400 nM、300 nM或200 nM的解離常數(KD)結合至人類Fcγ受體IIIA變異體V176 (CD16a)，及/或

b. 其中抗體或抗原結合片段以低於30 μM、20 μM、10 μM、5 μM或1 μM的解離常數(KD)結合至人類FcγRIIA (CD32a)。

【0571】 若根據較佳具體例XVII，提供根據較佳具體例I至XVI中任一者的經分離抗體或其抗原結合片段，其中抗體或抗原結合片段是無岩藻醣基化的。

【0572】 若根據較佳具體例XVIII，提供根據較佳具體例I至XVII中任一者的經分離抗體或其抗原結合片段，其中抗體或抗原結合片段

a. 經由人類效應細胞(諸如人類NK細胞)，在表現人類CCR8的目標細胞中誘發抗體依賴性細胞媒介的細胞毒性(ADCC)，及/或

b. 經由人類效應細胞(諸如人類巨噬細胞)，在表現人類CCR8的目標細胞中誘發抗體依賴性細胞媒介的吞噬作用(ADCP)，

較佳地，其中

c. ADCC誘發經活化人類調節性T細胞的最大程度耗竭為至少25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、70%、80%、90%、95%、98%或99%，及/或

d. ADCP誘發經活化人類調節性T細胞的最大程度耗竭為至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、40%或50%，及/或

e. ADCC及ADCP誘發經活化人類調節性T細胞的活體外最大程度耗竭為至少30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、70%、80%、90%、95%或99%。

【0573】 若根據較佳具體例XIX，提供根據較佳具體例I至XVIII中任一者的經分離抗體或抗原結合片段，其中

a. 就ADCC誘發經活化人類調節性T細胞耗竭來說，抗體或抗原結合片段的EC50低於100 pM、50 pM、25 pM、12.5 pM、10 pM或5 pM及/或

b. 就ADCP誘發經活化人類調節性T細胞耗竭來說，抗體或抗原結合片段的EC50低於500 pM、250 pM、200 pM、150 pM、100 pM、75 pM、50 pM或25 pM。

【0574】 若根據較佳具體例XX，提供根據任何先前較佳具體例的經分離抗體或抗原結合片段，其中有效劑量的抗體或抗原結合片段

a. 在活體外或個體體內，降低經活化或腫瘤內調節性T細胞的數量達少於50%、40%、30%、25%、20%、10%、5%或1%及/或

b. 在活體外或個體體內，增加腫瘤內CD8+ T細胞與腫瘤內Treg的比例達至少5、10、15、20、25、30、40、50、60、70、80、90、100、150、200或更高，及/或

c. 在活體外或個體體內，降低腫瘤內CD4+ T細胞中的調節性T細胞百分比達＜30%、＜20%、＜10%或＜5%。

【0575】 若根據較佳具體例XXI，提供根據任何先前較佳具體例的經分離抗體或抗原結合片段，其中有效劑量的抗體或抗原結合片段在腫瘤中誘導三級淋巴結構的形成。

【0576】 若根據較佳具體例XXII，提供根據任何先前較佳具體例的經分離抗體或抗原結合片段，其中抗體是IgG抗體，較佳人類IgG1或鼠類IgG2a，及/或其中抗原結合片段是scFv、Fab、Fab’或F(ab’)2片段。

【0577】 若根據較佳具體例XXIII，提供包含根據較佳具體例I至XXII中任一者的抗體或抗原結合片段的結合物，較佳地其中該結合物包含

a. 放射性元素，

b. 細胞毒性劑，諸如奧瑞他汀、類美登素、驅動蛋白-紡錘體蛋白抑制劑、菸鹼醯胺磷酸核糖基轉移酶抑制劑，或吡咯并苯二氮呼衍生物，

c. 其他抗體或抗原結合片段，或

d. 嵌合抗原受體。

【0578】 若根據較佳具體例XXIV，提供醫藥組成物，其包含根據較佳具體例I至XXII中任一者的抗體或抗原結合片段或根據較佳具體例XXIII的結合物。

【0579】 若根據較佳具體例XXV，提供根據較佳具體例XXIV的醫藥組成物，其包含一或多個其他治療活性化合物，較佳選自

a. 靶向檢查點蛋白(諸如PD1、PD-L1或CTLA-4)的抗體或化合物，較佳其中靶向檢查點蛋白的抗體或化合物是納武單抗(Nivolumab)、派姆單抗(Pembrolizumab)、阿替利珠單抗(Atezolizumab)、阿維魯單抗(Avelumab)、德瓦魯單抗(Durvalumab)、西米普利單抗(Cemiplimab)，多塔利單抗(Dostarlimab)，或伊匹單抗(Ipilimumab)，

b. 靶向其他趨化因子受體的抗體，其他趨化因子受體為諸如CCR1、CCR2、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR9、CCR10、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5、CXCR6、CX3CR1，或CXCR1，

c. 靶向HER2及/或EGFR的抗體或小分子，

d. 任何用於頭頸癌、乳癌、胃癌、肺癌、鱗狀細胞癌和食道腫瘤、黑色素瘤、膀胱癌、肝癌及/或攝護腺癌的護理標準(standard of care)，

e. 化療劑，較佳紫杉烷(taxane)、紫杉醇(paclitaxel)、多柔比星(doxorubicin)、順鉑(cis-platin)、卡鉑(carboplatin)、奧沙利鉑(oxaliplatin)或吉西他濱(gemcitabine)，

e. B細胞消耗劑，諸如抗CD19抗體或抗CD20抗體及/或

f. 標靶激酶抑制劑，如索拉非尼(Sorafinib)，瑞戈非尼(Regorafenib)或MEKi-1。

【0580】 若根據較佳具體例XXVI，提供根據較佳具體例I至XXII中任一者的抗體或抗原結合片段、或根據較佳具體例XXIII的結合物，或根據較佳具體例XXIV或XXV的醫藥組成物用作為藥劑。

【0581】 若根據較佳具體例XXVII，提供根據較佳具體例I至XXII中任一者的抗體或抗原結合片段、或根據較佳具體例XXIII的結合物，或根據較佳具體例XXIV或XXV的醫藥組成物用於治療特徵在於CCR8陽性細胞(諸如CCR8陽性調節性T細胞)的腫瘤或疾病。

【0582】 若根據較佳具體例XXVIII，提供根據較佳具體例I至XXII中任一者的抗體或抗原結合片段、或根據較佳具體例XXIII的結合物，或根據較佳具體例XXIV或XXV的醫藥組成物用於與下列同時、分開，或依序組合：

(i)一或多種其他治療活性化合物，較佳選自

a. 靶向檢查點蛋白(諸如PD1、PD-L1或CTLA-4)的抗體或小分子，較佳其中靶向檢查點蛋白的抗體或小分子是納武單抗、派姆單抗、阿替利珠單抗、阿維魯單抗、德瓦魯單抗、西米普利單抗、多塔利單抗，或伊匹單抗，

b. 靶向其他趨化因子受體的抗體，其他趨化因子受體為諸如CCR1、CCR2、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR9、CCR10、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5、CXCR6、CX3CR1，或CXCR1，

c. 靶向由腫瘤細胞特異地表現的蛋白質的抗體，

d. 靶向HER2及/或EGFR的抗體或小分子，

e. 任何用於頭頸癌、乳癌、胃癌、肺癌、鱗狀細胞癌、食道腫瘤、黑色素瘤、膀胱癌、肝癌及/或攝護腺癌的護理標準，

f. 化療劑，較佳紫杉烷、紫杉醇、多柔比星、順鉑、卡鉑、奧沙利鉑或吉西他濱及/或

g. 標靶激酶抑制劑，例如索拉非尼，瑞戈非尼或MEKi-1，及/或

(ii)放射療法，及/或(iii)耗竭腫瘤內B細胞，以供治療特徵在於CR8陽性細胞(諸如CCR8陽性調節性T細胞)的腫瘤或疾病。

【0583】 若根據較佳具體例XXIX，提供根據較佳具體例XXVII或XXVIII使用的抗體、片段、結合物或醫藥組成物，其中腫瘤選自T細胞急性淋巴母細胞性白血病、乳癌、三陰性乳癌、三陽性乳癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、小細胞肺癌(SCLC)、睪丸癌、胃癌、頭頸部鱗狀細胞癌、胸腺瘤、食道腺癌、結腸直腸癌、胰腺癌、卵巢癌或子宮頸癌、急性骨髓性白血病、腎癌、膀胱癌、皮膚癌、黑色素瘤、甲狀腺癌、間皮瘤、肉瘤和攝護腺癌、B細胞淋巴瘤、T細胞淋巴瘤或任何其他涉及CCR8表現細胞的癌症，較佳其中腫瘤選自頭頸癌、乳癌、胃癌、肺癌、鱗狀細胞癌、食道腫瘤、黑色素瘤、膀胱癌、肝癌、攝護腺癌、B細胞淋巴瘤和T細胞淋巴瘤。若根據較佳具體例XXX，提供根據較佳具體例XXVI至XXIX使用的抗體、片段、結合物或醫藥組成物，其中使用包含確定

a. 腫瘤浸潤性淋巴細胞的存在或數量，

b. 巨噬細胞及/或NK細胞的存在或數量，

c. CCR8陽性或FOXP3陽性調節性T細胞的存在或數量，

d. 腫瘤突變負荷，

e. 癌症分期，

f. 受干擾素刺激的基因或蛋白質的存在、含量或活化，

g. CCR8表現，

h. 補體因子蛋白、絲胺酸蛋白酶抑制因子(serpin)及/或MHC組分的存在或數量，

i. 細胞激素的存在或數量，細胞激素為諸如發炎性或抑制性細胞激素，

j. 免疫基因表現的活化，及/或

k. 免疫檢查點(蛋白質)表現，諸如PD-(L)1或CTLA4表現，

l. 腫瘤浸潤性CD19+ B細胞的存在或數量，

m. 腫瘤浸潤性CD8+ T細胞的存在或數量；

以便預測或監控治療成功。

【0584】 若根據較佳具體例XXXI，提供編碼根據較佳具體例I至XXII中任一者的抗體或抗原結合片段的多核苷酸。

【0585】 若根據較佳具體例XXXII，提供包含根據較佳具體例XXXI的多核苷酸的載體。

【0586】 若根據較佳具體例XXXIII，提供經分離細胞，其被安排用於生產根據較佳具體例I至XXII中任一者的抗體或抗原結合片段。

【0587】 若根據較佳具體例XXXIV，提供生產根據較佳具體例I至XXII中任一者的抗體或抗原結合片段或根據較佳具體例XXIII的結合物的方法，包含培養根據較佳具體例XXXIII的細胞，以及視情況純化抗體或抗原結合片段。

【0588】 若根據較佳具體例XXXV，提供根據較佳具體例I至XXII中任一者的抗體或抗原結合片段或根據較佳具體例XXIII的結合物在活體內或活體外用作為診斷劑。

【0589】 若根據較佳具體例XXXVI，提供套組，其包含根據較佳具體例I至XXII中任一者的抗體或抗原結合片段或根據較佳具體例XXIII的結合物或根據較佳具體例XXIV或XXV的醫藥組成物以及使用說明書。

態樣19-抗體結合物

【0590】 除了裸抗體之外，還可以使用本文揭示的抗體或抗原結合片段來設計各種其他基於抗體或抗體片段的結合物。這些結合物可以是用於診斷、治療、研究應用和各種其他目的之結合物。提供了例如結合至放射性核種、細胞毒性劑、有機化合物、蛋白質毒素、免疫調節劑(諸如細胞激素)、螢光部分、細胞，其他抗體或其抗原結合片段的抗體或其抗原結合片段。

【0591】 本文揭示的結合物(例如抗體藥物結合物(antibody drug conjugate，ADC)、標靶釷結合物(targeted thorium conjugat，TTC)、雙特異性抗體等)本質上是「模組化的」。在通篇揭示內容中，描述了構成結合物的各種「模組」的不同特定具體例。作為特定非限制性實例，描述了可以構成ADC的抗體或其片段、連接子，和細胞毒性劑及/或細胞生長抑制劑的特定具體例。希望所述的所有特定具體例可以彼此組合，就好像每個特定組合被單獨地明確描述那般。

【0592】 根據第19態樣，提供包含根據第6、第7、第8、第9、第10、第11、第12、第13、第14、第15、第16、第17及/或第18態樣或其組合的抗體或抗原結合片段的結合物。例如，結合物包含根據第6態樣的抗體或抗原結合片段。例如，結合物包含根據第7態樣的抗體或抗原結合片段。例如，結合物包含根據第8態樣的抗體或抗原結合片段。例如，結合物包含根據第9態樣的抗體或抗原結合片段。例如，結合物包含根據第10態樣的抗體或抗原結合片段。例如，結合物包含根據第11態樣的抗體或抗原結合片段。例如，結合物包含根據第12態樣的抗體或抗原結合片段。例如，結合物包含根據第13態樣的抗體或抗原結合片段。例如，結合物包含根據第14態樣的抗體或抗原結合片段。例如，結合物包含根據第15態樣的抗體或抗原結合片段。例如，結合物包含根據第16態樣的抗體或抗原結合片段。例如，結合物包含根據第17態樣的抗體或抗原結合片段。例如，結合物包含根據第18態樣的抗體或抗原結合片段。

【0593】 根據一些較佳具體例，結合物包含(a)放射性元素；(b)細胞毒性劑，諸如奧瑞他汀、類美登素、驅動蛋白-紡錘體蛋白(KSP)抑制劑、菸鹼醯胺磷酸核糖基轉移酶(NAMPT)抑制劑，或吡咯并苯二氮呼衍生物；(c)其他抗體或抗原結合片段；(d)嵌合抗原受體。

放射性結合物

【0594】 根據第19態樣的一些第一具體例，結合物包含或被安排成包含放射性核種，諸如β粒子、α粒子，或奧杰電子發射體(Auger electron emitter)。根據本發明合適的β發射體是例如釔90、碘131、氯化鍶89、鎦177、釤166、銪186、銪188、銅67、鉅149、金-199和銣-105。根據本發明，合適的奧杰電子發射體是例如溴-77、銦-111、碘-123，和碘-125。根據本發明，合適的α發射體是例如釷-227、鉍-213、鐳-223、錒-225，和砸-211。

【0595】 例如，釷-227 (227Th)可以有效地與八牙3,2-羥基吡啶酮(3,2-HOPO)螯合劑複合，這些螯合劑與根據本發明的抗體結合，產生高度穩定的標靶釷-227結合物(TTC)，如實例13中所述。標靶釷結合物(TTC)包含三個主要構建模組。在錒227的β粒子衰變之後，第一個構建模組，發射α粒子的放射性核種227Th藉由離子交換層析而被純化。第二個構建模組是螯合劑，諸如含有HOPO基團的螯鐵蛋白衍生的螯合劑，該基團在對稱多胺支架上帶有四個3-羥基-N-甲基-2-吡啶酮部分，該支架用羧酸連接子予以功能化供用於生物結合。可以透過與離胺酸殘基的ε-胺基形成醯胺鍵來實現與靶向部分的結合。這些八牙3,2-HOPO螯合劑可以用227Th有效標記，在環境條件下具有高產率、純度和穩定性。與通常需要加熱的四氮雜環十二烷-1,4,7,10-四乙酸(DOTA)螯合劑相比，HOPO螯合劑由於在環境溫度下的高效放射性標記和形成複合物的高穩定性而

具有優越性。第三個構建模組是靶向部分，即根據態樣6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17或18中任一者的趨化因子受體抗體或其抗原結合片段。

ADC

【0596】 根據第19態樣的一些第二具體例，結合物包含細胞毒性劑，例如以形成抗體藥物結合物(ADC)。

【0597】 在一些較佳具體例中，細胞毒性劑是奧瑞他汀、類美登素、驅動蛋白-紡錘體蛋白(kinesin-spindle protein，KSP)抑制劑、菸鹼醯胺磷酸核糖基轉移酶(nicotinamide phosphoribosyltransferase，NAMPT)抑制劑，或吡咯并苯二氮呼衍生物。包含類美登素的結合物的生成可如Chari, Ravi VJ, et al. "Immunoconjugates containing novel maytansinoids: promising anticancer drugs." Cancer research 52.1 (1992): 127-131，或EP2424569 B1中所述，兩者均以全文併入本文。包含驅動蛋白-紡錘體蛋白(KSP)抑制劑的結合物的生成可以如WO2019243159 A1中所述發生，其以全文併入本文。包含菸鹼醯胺磷酸核糖基轉移酶(NAMPT)抑制劑的結合物的生成可以如WO2019149637 A1中所述發生，其以全文併入本文。包含吡咯并苯二氮呼衍生物的結合物的生成可以如EP3355935 A1中所述，其以全文入本文。

【0598】 抗趨化因子受體或抗CCR8 ADC的細胞毒性劑及/或細胞生長抑制劑可以是任何已知會抑制細胞生長及/或複製，及/或殺死細胞的藥劑。許多具有細胞毒性及/或細胞生長抑制性質的藥劑在文獻中是已知的。細胞毒性劑及/或細胞生長抑制劑類別的非限制性實例包括，例如但不限於細胞週期調節劑、細胞凋亡調節劑、激酶抑制劑、蛋白質合成抑制劑、烷化劑、DNA交聯劑、嵌入劑、粒線體抑制劑、核輸出抑制劑、拓樸異構酶I抑制劑、拓樸異構酶II抑制劑、RNA/DNA抗代謝物和抗有絲分裂劑。

【0599】 將細胞毒性劑及/或細胞生長抑制劑連接到抗趨化因子受體或抗CCR8 ADC的抗原結合部分的連接子可能是長的、短的、撓性的、剛性的、親水的或疏水的，或者可能包含如下片段：具有不同的特徵，諸如撓性段、剛性段等。連接子可以是對細胞外環境呈化學穩定的，例如在血流中呈化學穩定，或者可以包括不穩定並將細胞毒性劑及/細胞生長抑制劑釋放到細胞外環境中的鍵聯。在一些具體例中，連接子包括被設計成在抗趨化因子受體或抗CCR8 ADC內化後於細胞中釋放出細胞毒性劑及/或細胞生長抑制劑的鍵聯。在一些特定具體例中，連接子包括被設計成在細胞內特異地或非特異地切割及/或分解或以其他方式分解的鍵聯。可用於將藥物連接到抗原結合部分(諸如ADC上下文中的抗體)的多種連接子是本技藝中已知的。這些連接子中的任何一者以及其他連接子可用於將細胞毒性劑及/或細胞生長抑制劑連接到本文所述的抗趨化因子受體或抗CCR8 ADC的抗原結合部分。

【0600】 連接至抗趨化因子受體或抗CCR8 ADC(藥物抗體比：drug-to-antibody ratio，DAR)的抗原結合部分的細胞毒性劑及/或細胞生長抑制劑的數量可能會有所不同，並且僅受到抗原結合部分上的可用附接位點數量和連接到單個連接子的藥劑數量所限制。通常，連接子將單個細胞毒性劑及/或細胞生長抑制劑連接到抗趨化因子受體或抗CCR8 ADC的抗原結合部分。在抗趨化因子受體或抗CCR8 ADC的具體例中，包括多於單一個細胞毒性劑及/或細胞生長抑制劑，每種藥劑可能是相同或不同的。考慮到抗趨化因子受體或抗CCR8 ADC的DAR為二十甚至更高，只要抗趨化因子受體或抗CCR8 ADC在使用及/或儲存條件下未展現出無法接受的聚集程度即可。在一些具體例中，本文所述的抗趨化因子受體或抗CCR8 ADC可具有約1-10、1-8、1-6或1-4範圍內的DAR。在某些特定具體例中，抗趨化因子受體或抗CCR8 ADC的DAR可具有2、3或4的DAR。在一些具體例中，抗趨化因子受體或抗CCR8 ADC是根據結構式(I)的化合物：

[D-L-XY]n-Ab (I)

或其鹽，其中每個「D」獨立於其他者代表細胞毒性劑及/或細胞生長抑制劑；每個「L」獨立於其他者代表連接子；「Ab」代表抗趨化因子受體結合部分，例如根據本發明的抗CCR8抗體；每個「XY」代表在連接子上的官能基團Rx和抗趨化因子受體結合部分上的「互補」官能基團Ry之間形成的鍵聯；而n代表抗趨化因子受體ADC的DAR。

【0601】 在一個特定例示性具體例中，抗趨化因子受體ADC是根據結構式(I)的化合物，其中每個「D」相同並且是細胞滲透性奧瑞他汀(例如，尾海兔素-10或MMAE)或細胞滲透性小溝結合DNA交聯劑；每個「L」是相同的並且是可被溶酶體酶切割的連接子；每個「XY」是馬來醯亞胺和巯基之間形成的鍵聯；「Ab」是包含對應於根據本發明抗趨化因子受體或CCR8抗體的六個CDR的六個CDR的抗體或其片段；而n是2、3或4。在一個特定具體例中，「Ab」是包含人類來源的CDR的完全人類抗體。

【0602】 細胞毒性劑和細胞生長抑制劑已知會抑制細胞生長及/或複製，及/或殺死細胞(特別是腫瘤細胞或腫瘤內Treg細胞)的藥劑。這些化合物可用於與抗趨化因子受體抗體(諸如CCR8抗體)的組合療法法，或作為如本文所述的抗趨化因子受體ADC的一部分：

【0603】 在一些具體例中，抗趨化因子受體或抗CCR8 ADC的藥物部分是選自放射性核種、烷化劑、DNA交聯劑、DNA嵌入劑(例如溝結合劑，諸如小溝結合劑)、細胞週期調節劑、細胞凋亡調節劑、激酶抑制劑、蛋白質合成抑制劑、粒線體抑制劑、核輸出抑制劑、拓樸異構酶I抑制劑、拓樸異構酶II抑制劑、RNA/DNA抗代謝物，和抗有絲分裂劑的細胞生長抑制劑。

【0604】 在一些具體例中，抗趨化因子受體或抗CCR8 ADC的藥物部分是選自以下的烷化劑：asaley (L-白胺酸、N-[N-乙醯基-4-[雙-(2-氯乙基)胺基]-DL-

苯丙胺醯基]-乙酯)；AZQ (1,4-環已二烯-1,4-二胺基甲酸，2,5-雙(1-氮丙啶基)-3,6-二側氧基-二乙酯)；BCNU (N,N'-雙(2-氯乙基)-N-亞硝基脲)；白消安(busulfan) (1,4-丁二醇二甲磺酸鹽)；(羧基鄰苯二甲酸基)鉑；CBDCA (順-(1,1-環丁烷二羧根基)二胺鉑(II)))；CCNU (N-(2-氯乙基)-N'-環已基-N-亞硝基脲)；CHIP (異丙鉑；NSC 256927)；苯丁酸氮芥；氯唑菌素(2-[[[(2-氯乙基)亞硝基胺基]羰基]胺基]-2-去氧-D-吡喃葡萄糖)；順-鉑(順鉑)；氯美松(clomesone)；氰基-N-嗎啉多柔比星；環代松(cyclodisone)；二脫水半乳糖醇(5,6-雙環氧半乳醣醇(5,6-diepoxydulcitol))；氟多潘(fluorodopan) ((5-[(2-氯乙基)-(2-氟乙基)胺基]-6-甲基-尿嘧啶)；庚磺胺(hepsulfam)；塞引酮(hycanthone)；吲哚啉并苯二氮呼二聚體DGN462；黴法蘭(melphalan)；甲基CCNU ((1-(2-氯乙基)-3-(反式-4-甲基環已烷)-1-亞硝基脲)；絲裂黴素C；米托唑胺；氮芥((雙(2-氯乙基)甲胺鹽酸鹽)；PCNU((1-(2-氯乙基)-3-(2,6)-二氧雜-3-哌啶基)-1-亞硝基脲))；哌嗪烷化劑((1-(2-氯乙基)-4-(3-氯丙基)-哌嗪二鹽酸鹽))；哌嗪二酮；雙溴丙基哌嗪(pipobroman) (N,N'-雙(3-溴丙醯基)哌嗪)；卟啉黴素(N-甲基絲裂黴素C)；螺乙內醯脲芥；特羅克酮(異氰脲酸三縮水甘油酯)；四鉑；噻替哌(N,N',N"-三-1,2-乙二硫代磷醯胺)；三乙烯三聚氰胺；尿嘧啶氮芥(去甲基多潘)；Yoshi-864((雙(3-甲磺醯氧基丙基)胺鹽酸鹽)。

【0605】 在一些具體例中，抗趨化因子受體或抗CCR8 ADC的藥物部分是選自以下的DNA烷化樣劑：順鉑；卡鉑；奈達鉑；奧沙利鉑；沙鉑；四硝酸三鉑；丙卡巴肼；氯胺酮；達卡巴嗪；米托唑胺；替莫唑胺。

【0606】 在一些具體例中，抗趨化因子受體或抗CCR8 ADC的藥物部分是選自以下的烷化抗腫瘤劑：卡巴醌(Carboquone)；卡莫司汀(Carmustine)；氯萘嗪(Chlornaphazine)；氯脲佐菌素(Chlorozotocin)；雙卡黴素(Duocarmycin)；依夫磷醯胺(Evofosfamide)；福莫司汀(Fotemustine)；葡磷醯胺(Glufosfamide)；洛莫司

汀(Lomustine)；甘露硫丹(Mannosulfan)；尼莫司汀(Nimustine)；菲鉑(Phenanthriplatin)；匹布羅曼)(Pipobroman)；雷尼莫司汀(Ranimustine)；塞莫斯汀(Semustine)；鏈脲佐菌素(Streptozotocin)；硫代TEPA；硫丹(Treosulfan)；三嗪酮(Triaziquone)；三亞乙基三聚氰胺(Triethylenemelamine)；四硝酸三鉑(Triplatin tetranitrate)。

【0607】 在一些具體例中，抗趨化因子受體或抗CCR8 ADC的藥物部分是選自以下的DNA複製和修復抑制劑：六甲蜜胺(Altretamine)；博萊黴素(Bleomycin)；達卡巴嗪；放線黴素D (Dactinomycin)；米托溴醇(Mitobronitol)；絲裂黴素(Mitomycin)；平陽黴素(Pingyangmycin)；普利黴素(Plicamycin)；丙卡巴肼；替莫唑胺；ABT-888(維利帕利(veliparib))；奧拉帕尼(Olaparib)；KU-59436；AZD-2281；AG-014699；BSI-201；BGP-15；INO-1001；ONO-2231。

【0608】 在一些具體例中，抗趨化因子受體或抗CCR8 ADC的藥物部分是細胞週期調節劑，諸如紫杉醇；Nab-紫杉醇；多西他賽；長春新鹼；長春鹼；ABT-348；AZD-1152；MLN-8054；VX-680；Aurora A特異性激酶抑制劑；Auora B特異性激酶抑制劑和泛Aurora激酶抑制劑；AZD-5438；BMI-1040；BMS-032；BMS-387；CVT-2584；黃酮吡啶醇(flavopyridol)；GPC-286199；MCS-5A；PD0332991；PHA-690509；塞來昔布(seliciclib) (CYC-202、R-含羞草鹼(R-roscovitine))；ZK-304709；AZD4877，ARRY-520：GSK923295A。

【0609】 在一些具體例中，抗趨化因子受體或抗CCR8 ADC的藥物部分是細胞凋亡調節劑，諸如AT-101((-)棉酚)；G3139或奧利默森(oblimersen) (Bcl-2靶向反義寡核苷酸)；IPI-194；IPI-565；N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-聯苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基苯甲醯基)-4-(((1R)-3-(二甲胺基)-1-((苯硫基)甲基)丙基)胺基)-3-硝基苯磺醯胺)；N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基-1-環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲醯基)-4-(((1R)-3-(嗎啉-4-基)-1-((苯硫基)甲基)丙基)胺基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯

磺醯胺；GX-070 (Obatoclax®；1H-吲哚，2-(2-((3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基)亞甲基)-3-甲氧基-2H-吡咯-5-基)-))；HGS1029；GDC-0145；GDC-0152；LCL-161；LBW-242；維奈托克(venetoclax)；靶向TRAIL或死亡受體(例如DR4和DR5)的藥劑，諸如ETR2-ST01、GDC0145、HGS-1029、LBY-135、PRO-1762；靶向凋亡蛋白酶、凋亡蛋白調節劑、BCL-2家族成員、死亡域蛋白、TNF家族成員、鐸家族成員及/或NF-κ-B蛋白的藥物。

【0610】 在一些具體例中，抗趨化因子受體或抗CCR8 ADC的藥物部分是血管生成抑制劑，諸如ABT-869；AEE-788；阿西替尼(axitinib) (AG-13736)；AZD-2171；CP-547,632；IM-862；哌加他米(pegaptamib)；索拉非尼；BAY43-9006；帕唑帕尼(pazopanib) (GW-786034)；瓦他拉尼(vatalanib) (PTK-787、ZK-222584)；舒尼替尼(sunitinib)；SU-11248；VEGF陷阱；凡德他尼(vandetanib)；ABT-165；ZD-6474；DLL4抑制劑。

【0611】 在一些具體例中，抗趨化因子受體或抗CCR8 ADC的藥物部分是蛋白酶體抑制劑，諸如硼替佐米(Bortezomib)；卡非佐米(Carfilzomib)；環氧黴素(Epoxomicin)；伊沙佐米(Ixazomib)；鹽孢菌素A (Salinosporamide A)。

【0612】 在一些具體例中，抗趨化因子受體或抗CCR8 ADC的藥物部分是激酶抑制劑，諸如阿法替尼(Afatinib)；阿西替尼(Axitinib)；博舒替尼(Bosutinib)；克唑替尼(Crizotinib)；達沙替尼(Dasatinib)；厄洛替尼(Erlotinib)；福他替尼(Fostamatinib)；吉非替尼(Gefitinib)；依魯替尼(Ibrutinib)；伊馬替尼(Imatinib)；拉帕替尼(Lapatinib)；樂伐替尼(Lenvatinib)；莫布里替尼(Mubritinib)；尼羅替尼(Nilotinib)；帕唑帕尼(Pazopanib)；哌加他尼(Pegaptanib)；索拉非尼；舒尼替尼；SU6656；凡德他尼(Vandetanib)；威羅非尼(Vemurafenib)；CEP-701(來沙替尼(lesaurtinib))；XL019；INCB018424(魯索替尼(ruxolitinib))；ARRY-142886 (司來替尼(selemetinib))；ARRY-438162(比美替尼(binimetinib))；PD-325901；

PD-98059；AP-23573；CCI-779；依維莫司(everolimus)；RAD-001；雷帕黴素(rapamycin)；替西羅莫司(temsirolimus)；ATP競爭性TORC1/TORC2抑制劑，包括PI-103、PP242、PP30、Torin 1；LY294002；XL-147；CAL-120；ONC-21；AEZS-127；ETP-45658；PX-866；GDC-0941；BGT226；BEZ235；XL765。

【0613】 在一些具體例中，抗趨化因子受體或抗CCR8 ADC的藥物部分是蛋白質合成抑制劑，諸如鏈黴素(Streptomycin)；雙氫鏈黴素(Dihydrostreptomycin)；新黴素(Neomycin)；護樂黴素(Framycetin)；巴龍黴素(Paromomycin)；核糖黴素(Ribostamycin)；卡那黴素(Kanamycin)；阿米卡星(Amikacin)；阿貝卡星(Arbekacin)；貝卡黴素(Bekanamycin)；地貝卡星(Dibekacin)；妥布黴素(Tobramycin)；壯觀黴素(Spectinomycin)；潮黴素B；巴龍黴素；慶大黴素；奈替米星(Netilmicin)；西索米星(Sisomicin)；異帕黴素(Isepamicin)；維達黴素(Verdamicin)；星形黴素(Astromicin)；四環素；去氧羥黴素(Doxycycline)；氯四黴素；氯黴素(Clomocycline)；地美環素(Demeclocycline)；萊美環素(Lymecycline)；甲環素(Meclocycline)；甲環素(Metacycline)；米諾環素(Minocycline)；氧四黴素；青黴素；羅利四環素(Rolitetracycline)；四環素；甘胺醯環素(Glycylcycline)；替加環素(Tigecycline)；噁唑烷酮(Oxazolidinone)；哌替唑胺(Eperezolid)；利奈唑胺(Linezolid)；苯唑胺(Posizolid)；拉德唑胺(Radezolid)；蘭貝唑胺(Ranbezolid)；舒替唑胺(Sutezolid)；替地唑胺(Tedizolid)；肽基轉移酶抑制劑；氯黴素(Chloramphenicol)；阿齊達芬尼考(Azidamfenicol)；噻菌靈(Thiamphenicol)；氟苯尼考(Florfenicol)；短截北風菌素(Pleuromutilin)；瑞他莫林(Retapamulin)；泰妙菌素(Tiamulin)；纈草黴素(Valnemulin)；阿奇黴素(Azithromycin)；克拉黴素(Clarithromycin)；地紅黴素(Dirithromyci)；紅黴素；氟紅黴素(Flurithromycin)；交沙黴素(Josamycin)；麥迪黴素(Midecamycin)；米卡黴素(Miocamycin)；奧連黴素(Oleandomycin)；羅他黴素(Rokitamycin)；羅紅黴素

(Roxithromycin)；螺旋黴素(Spiramycin)；醋竹桃黴素(Troleandomycin)；泰樂菌素(Tylosin)；酮內酯(Ketolide)；泰利黴素(Telithromycin)；塞紅黴素(Cethromycin)；索利黴素(Solithromycin)；克林黴素(Clindamycin)；林可黴素(Lincomycin)；吡利黴素(Pirlimycin)；鏈黴菌素(Streptogramin)；普那黴素(Pristinamycin)；奎奴普汀(Quinupristin)/達福普汀(dalfopristin)；維吉尼亞黴素(Virginiamycin)。

【0614】 在一些具體例中，抗趨化因子受體或抗CCR8 ADC的藥物部分是組蛋白去乙醯酶抑制劑，諸如伏立諾他(Vorinostat)；羅米地辛(Romidepsin)；西達米特(Chidamide)；帕比司他(Panobinostat)；丙戊酸；貝利諾司他(Belinostat)；莫西司他(Mocetinostat)；阿貝司他(Abexinostat)；恩替司他(Entinostat)；SB939(普拉諾司他(pracinostat))；瑞米司他(Resminostat)；吉維司他(Givinostat)；奎西諾司他(Quisinostat)；硫脲基丁腈(Kevetrin™)；CUDC-10；CHR-2845(替非司他(tefinostat))；CHR-3996；4SC-202；CG200745；ACY-1215(羅西司他(rocilinostat))；ME-344；蘿蔔硫素(sulforaphane)。

【0615】 在一些具體例中，抗趨化因子受體或抗CCR8 ADC的藥物部分是拓樸異構酶I抑制劑，諸如喜樹鹼(camptothecin)；各種喜樹鹼衍生物和類似物(例如，NSC 100880、NSC 603071、NSC 107124、NSC 643833、NSC 629971、NSC 295500、NSC 249910、NSC 606985、NSC 74028、NSC 176323、NSC 295501、NSC 606172、NSC 606173、NSC 610458、NSC 618939、NSC 610457、NSC 610459、NSC 606499、NSC 610456，NSC 364830和NSC 606497)；嗎啉異柔比星(morpholinisoxorubicin)；SN-38。

【0616】 在一些具體例中，抗趨化因子受體或抗CCR8 ADC的藥物部分是拓樸異構酶II抑制劑，例如多柔比星；氨萘非特(amonafide) (苯并異喹啉二酮)；m-AMSA (4'-(9-吖啶基胺基)-3'-甲氧基甲磺醯苯胺)；蒽吡唑衍生物((NSC

355644)；依托泊苷(etoposide) (VP-16)；吡唑并吖啶((吡唑并[3,4,5-kl]吖啶-2(6H)-丙胺，9-甲氧基-N,N-二甲基-5-硝基-單甲磺酸鹽)；比生群鹽酸鹽(bisantrene hydrochloride)；柔紅黴素(daunorubicin)；去氧多柔比星；米托蒽醌(mitoxantrone)；美諾立爾(menogaril)；N,N-二苄基道諾黴素；氧蒽唑(oxanthrazole)；魯比達酮(rubidazone)；替尼泊苷(teniposide)。

【0617】 在一些具體例中，抗趨化因子受體或抗CCR8 ADC的藥物部分是DNA嵌入劑，諸如蒽黴素(anthramycin)；卡黴素A (chicamycin A)；番茄黴素(tomaymycin)；DC-81；西伯黴素(sibiromycin)；吡咯并苯二氮呯衍生物；SGD-1882 ((S)-2-(4-胺基苯基)-7-甲氧基-8-(3S)-7-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)-5-側氧基-5,11a-二氫-1H-苯并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呯-8-基)氧基)丙氧基)-1H-苯并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呯-5(11aH)-酮)；SG2000 (SJG-136；(11aS,11a'S)-8,8'-(丙烷-1,3-二基雙(氧基))雙(7-甲氧基-2-亞甲基-2,3-二氫-1H-[苯并[e])吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呯-5(11aH)-酮))。

【0618】 在一些具體例中，抗趨化因子受體或抗CCR8 ADC的藥物部分是RNA/DNA抗代謝物，諸如L-丙胺酸(alanosine)；5-氮雜胞苷；5-氟尿嘧啶；阿維辛(acivicin)；胺基喋呤衍生物N-[2-氯-5[[(2,4-二胺基-5-甲基-6-喹唑啉基)甲基]胺基]苯甲醯基]L-天冬胺酸(NSC 132483)；胺基喋呤衍生物N-[4-[[(2,4-二胺基-5-乙基-6-喹唑啉基)甲基]胺基]苯甲醯基]L-天冬胺酸；胺基喋呤衍生物N-[2-氯-4-[[(2,4-二胺基-6-喋呤基)甲基]胺基]苯甲醯基]L-天冬胺酸單水合物；抗葉酸劑PT523 ((Nα-(4-胺基-4-去氧基喋醯基)-Nγ-半酞醯基-L-鳥胺酸))；貝克氏可溶性抗葉酸(NSC 139105)；二氯烯丙基lawsone ((2-(3,3-二氯烯丙基)-3-羥基-1,4-萘醌)；布喹那(brequinar)；福妥夫(ftorafur) ((前藥；5-氟-1-(四氫-2-呋喃基)-脲嘧啶)；5,6-二氫-5-氮雜胞苷；甲胺喋呤(methotrexate)；甲胺喋呤衍生物(N-[[4-[[(2,4-二胺基

-6-喋啶基)甲基]甲基胺基]-1-萘基]羰基]L-麩胺酸)；PALA ((N-(膦醯基乙醯基)-L-天冬胺酸)；吡唑啉(pyrazofurin)；三甲曲沙(trimetrexate)。

【0619】 在一些具體例中，抗趨化因子受體或抗CCR8 ADC的藥物部分是DNA抗代謝物，諸如3-HP；2'-去氧-5-氟尿苷；5-HP；α-TGDR (α-2'-去氧-6-硫鳥苷)；阿非迪黴素甘胺酸鹽(aphidicolin glycinate)；ara C(阿糖胞苷)；5-氮雜-2'-脫氧胞苷；β-TGDR (β-2'-去氧-6-硫鳥苷)；環胞苷(cyclocytidine)；胍；羥基脲；肌苷糖二醛(inosine glycodialdehyde)；麥貝星(macbecin) II；吡唑并咪唑；硫鳥嘌呤；硫嘌呤。

【0620】 在一些具體例中，抗趨化因子受體或抗CCR8 ADC的藥物部分是粒線體抑制劑，諸如潘克拉汀(pancrastatin)；苯他汀(phenpanstatin)；羅丹明-123；依地福辛(edelfosine)；d-α-生育酚琥珀酸酯；化合物11β；阿司匹靈；玫瑰樹鹼(ellipticine)；黃連素(berberine)；淺藍菌素(cerulenin)；GX015-070 (Obatoclax®；1H-吲哚、2-(2-((3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基)亞甲基)-3-甲氧基-2H-吡咯-5-基)-)；雷公三萜醇(celastrol) (雷公藤紅素(tripterine))；二甲雙胍；孔雀綠(Brilliant green)；ME-344。

【0621】 在一些具體例中，抗趨化因子受體或抗CCR8 ADC的藥物部分是抗有絲分裂劑，諸如別秋水仙鹼；奧瑞他汀，例如MMAE (單甲基奧瑞他汀E)和MMAF (單甲基奧瑞他汀F)；軟海綿素(halichondrin) B；西馬多丁(cemadotin)；秋水仙鹼；膽鹼衍生物(N-苯甲醯基-去乙醯苯甲醯胺)；尾海兔素-10；尾海兔素-15；美登素；類美登素，諸如DM1 (N2'-去乙醯基-N2'-(3-巰基-1-氧基丙基)-美登素)；羅佐辛(rhozoxin)；紫杉醇；紫杉醇衍生物((2'-N-[3-(二甲胺基)丙基]戊二酸紫杉醇)；多西他賽；硫代秋水仙鹼；三苯甲基半胱胺酸；硫酸長春鹼；硫酸長春新鹼。

【0622】 在一些具體例中，抗趨化因子受體或抗CCR8 ADC的藥物部分是核輸出抑制劑，諸如卡拉汀(callystatin) A；德拉克黴素(delactonmycin)；KPT-185(丙-2-基(Z)-3-[3-[3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]-1,2,4-三唑-1-基]丙-2-烯酸酯)；卡祖黴素(kazusamycin) A；立托斯坦汀(leptolstatin)；立托呋汀(leptofuranin) A；來普黴素(leptomycin) B；雷傑酮(ratjadone)；Verdinexor ((Z)-3-[3-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-1,2,4-三唑-1-基]-N-吡啶-2-基丙-2-烯醯肼)。

【0623】 在一些具體例中，抗趨化因子受體或抗CCR8 ADC的藥物部分是荷爾蒙治療劑，諸如阿那曲唑(anastrozole)；依西美坦(exemestane)；阿佐昔芬(arzoxifene)；比卡魯胺(bicalutamide)；西曲瑞克(cetrorelix)；地加瑞克(degarelix)；地洛瑞林(deslorelin)；三氯烷(trilostane)；地塞米松(dexamethasone)；氟他胺(flutamide)；雷洛昔芬(raloxifene)；法屈唑(fadrozole)；托瑞米芬(toremifene)；氟維司群(fulvestrant)；來曲唑(letrozole)；福美烷(formestane)；糖皮質激素；多西骨化醇(doxercalciferol)；司維拉姆碳酸鹽(sevelamer carbonate)；拉索昔芬(lasofoxifene)；醋酸亮丙瑞林(leuprolide acetate)；麥格斯(megesterol)；米非司酮(mifepristone)；尼魯米特(nilutamide)；他莫昔芬檸檬酸鹽(tamoxifen citrate)；阿巴瑞克(abarelix)；強的松；非那雄胺(finasteride)；利洛坦(rilostane)；布舍瑞林(buserelin)；促黃體激素釋放激素(LHRH)；組胺瑞林(Histrelin)；三氯司坦(trilostane)或莫德拉司坦(modrastane)；福瑞林(fosrelin)；戈舍瑞林(goserelin)。

【0624】 包括或可以被修飾成包括與抗體及/或結合片段的附接位點的任何這些試劑可以包括納入抗趨化因子受體ADC中，例如抗CCR8 ADC中。

CAR T細胞

【0625】 根據第19態樣的一些第三具體例，結合物是被設計成用於趨化因子受體或CCR8靶向的CAR T細胞結合物。最近，CAR T細胞因其臨床成功而受

到關注，且加快了FDA的批准，參見WO2020102240，其以全文併入本文。在CAR T細胞方法中，從患者血液中收集T細胞，然後進行基因改造以表現對腫瘤細胞上存在的抗原具有特異性的CAR。接著將這些經工程化T細胞重新投予給同一名患者。注射後，CAR T細胞辨識目標細胞上的目標抗原而誘導目標細胞死亡。因此，表現嵌合抗原受體的T細胞(CAR T細胞)構成了一種新的醫學用途的治療方案，諸如腫瘤治療。嵌合抗原受體(CAR)是一種經基因改造的受體，被設計成靶向特定抗原，例如腫瘤抗原。這種靶向可導致對腫瘤的細胞毒性，例如表現CAR的CAR T細胞可以經由特定腫瘤抗原靶向並殺死腫瘤。

【0626】 根據本發明，針對CCR8或趨化因子受體辨識提供的抗體或抗原結合片段可用於改造CAR T細胞，以供特異性辨識表現CCR8的細胞或表現對應趨化因子受體的細胞。根據本發明的CAR可包含

a) 辨識區，例如源自所提供的抗CCR8或抗趨化因子受體抗體的單鏈片段可變(scFv)區，用於辨識與結合至目標細胞表現的CCR8或趨化因子受體，以及

b) 活化訊號傳導結構域，例如T細胞的CD3鏈，其可作為CAR中的T細胞活化訊號傳導。

【0627】 較佳地，根據本發明的CAR包含共刺激結構域(例如，CD137、CD28或CD134)以在活體內實現T細胞的延長活化。加入共刺激結構域可提高含有CAR的T細胞在活體內增殖與存活，而初步臨床數據已證明，此類構建體是治療疾病(諸如癌症)的有前途的治療劑。根據本發明，CAR T細胞可用於治療任何存在具有表現目標趨化因子受體的細胞(特別是表現CCR8的細胞，諸如Treg細胞)的局部或全身性異常的疾病。

雙特異性

【0628】 根據第19態樣的一些第四具體例，結合物是雙特異性抗體或多特異性抗體。在一些較佳具體例中，雙特異性抗體包含至少一個Fc結構域。

【0629】 在第19態樣的一些較佳具體例中，雙特異性抗體的第一結合部分是根據第6、第7、第8、第9、第10、第11、第12、第13、第14、第15、第16、第17及/或第18態樣的抗體或抗原結合片段。

【0630】 在第19態樣的第四具體例的一些具體例A中，雙特異性抗體的第一結合部分是根據第6、第7、第8、第9、第10、第11、第12、第13、第14、第15、第16、第17及/或第18態樣的抗體或抗原結合片段，而雙特異性抗體的第二結合部分是是根據第6、第7、第8、第9、第10、第11、第12、第13、第14、第15、第16、第17及/或第18態樣的相同或不同抗體或抗原結合片段。

【0631】 在第19態樣的第四具體例的一些具體例B中，雙特異性抗體的第一結合部分是根據第6、第7、第8、第9、第10、第11、第12、第13、第14、第15、第16、第17及/或第18態樣之結合人類CCR8的抗體或抗原結合片段中，而雙特異性抗體的第二結合部分是結合到不同趨化因子受體(諸如如CCR1、CCR2、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CCR10、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5、CXCR6、CX3CR1或CXCR1)的抗體或抗原結合片段。例如，雙特異性抗體的第二結合部分是莫格利珠單抗或其抗原結合片段。

【0632】 在第19態樣的第四具體例的一些具體例C中，雙特異性抗體的第一結合部分是根據第6、第7、第8、第9、第10、第11、第12、第13、第14、第15、第16、第17及/或第18態樣的抗體抗原結合片段，較佳地結合CCR8；而雙特異性抗體的第二結合部分是結合至細胞表面蛋白(諸如在免疫細胞上表現的細胞表面蛋白，或組織或細胞類型特異性抗原)的抗體或抗原結合片段。在這些具體例的一些具體例中，雙特異性抗體的第二結合部分是靶向檢查點蛋白的抗體或抗原結合片段，諸如抗PD1抗體、抗PD-L1抗體或CTLA-4抗體。合適的檢查點

蛋白靶向抗體包括納武單抗、派姆單抗、阿替利珠單抗、阿維魯單抗、德瓦魯單抗、西米普利單抗、多塔利單抗，或伊匹單抗。在這些具體例的一些其他具體例中，雙特異性抗體的第二結合部分是HER2靶向抗體，諸如曲妥珠單抗(Trastuzumab)、帕妥珠單抗(Pertuzumab)，及/或馬格珠單抗(Margetuximab)。

【0633】 在第19態樣的第四具體例的一些具體例D中，雙特異性抗體的第一結合部分是根據第6、第7、第8、第9、第10、第11、第12、第13、第14、第15、第16、第17及/或第18態樣的抗體或抗原結合片段，較佳地結合CCR8；而雙特異性抗體的第二結合部分是結合至與T細胞活化相關的細胞表面分子的抗體或抗原結合片段，與T細胞活化相關的細胞表面分子較佳地選自CD25、CTLA-4、PD-1、LAG3、TIGIT、ICOS和TNF受體超家族成員、4-1BB、OX-40和GITR。

【0634】 用於製造雙特異性或多特異性抗體的技術包括，但不限於：重組共表現具有不同特異性的兩個免疫球蛋白重鏈-輕鏈對(參見Milstein and Cuello. “Hybrid hybridomas and their use in immunohistochemistry.” Nature 305.5934 (1983): 537-540.；WO1993008829 A1，及Traunecker, André, Antonio Lanzavecchia, and Klaus Karjalainen. “Bispecific single chain molecules (Janusins) target cytotoxic lymphocytes on HIV infected cells.” The EMBO Journal 10.12 (1991): 3655-3659.)，以及兩種不同單株抗體的化學結合(參見Staerz, Uwe D., Osami Kanagawa, and Michael J. Bevan. “Hybrid antibodies can target sites for attack by T cells.” Nature 314.6012 (1985): 628-631.)。也可以藉由以下來製造多特異性抗體：將兩個或多個抗體或片段交聯 (參見，例如美國專利第4,676,980號和Brennan, Maureen, Peter F. Davison, and Henry Paulus. “Preparation of bispecific antibodies by chemical recombination of monoclonal immunoglobulin G1 fragments.” Science 229.4708 (1985): 81-83.)；使用白胺酸拉鏈產生雙特異性抗體(參見，例如Kostelny, Sheri A.,

M. S. Cole, and J. Yun Tso. “Formation of a bispecific antibody by the use of leucine zippers.” The Journal of Immunology 148.5 (1992): 1547-1553.)；使用雙功能抗體技術製造雙特異性抗體片段(參見，例如Holliger, Philipp, Terence Prospero, and Greg Winter. “” Diabodies”: small bivalent and bispecific antibody fragments.” Proceedings of the National Academy of Sciences 90.14 (1993): 6444-6448.)；使用單鏈Fv (sFv)二聚體(參見，例如Gruber, Meegan, et al. “Efficient tumor cell lysis mediated by a bispecific single chain antibody expressed in Escherichia coli.” The Journal of immunology 152.11 (1994): 5368-5374.)；透過製備如描述的三特異性抗體(例如Tutt, Alison, G. T. Stevenson, and M. J. Glennie. “Trispecific F (ab’) 3 derivatives that use cooperative signaling via the TCR/CD3 complex and CD2 to activate and redirect resting cytotoxic T cells.” The Journal of Immunology 147.1 (1991): 60-69中)；以及透過根據Labrijn, Aran F., et al. “Efficient generation of stable bispecific IgG1 by controlled Fab-arm exchange.” Proceedings of the National Academy of Sciences 110.13 (2013): 5145-5150的受控Fab臂交換(cFAE)。

用於診斷與研究應用的結合物

【0635】 根據第19態樣的一些第五具體例，結合物包含可偵測部分。可偵測部分的實例包括各種酶、輔基、螢光材料、發光材料、生物發光材料、放射性材料、正電子發射金屬、非放射性順磁性金屬離子，和反應性部分。使用本技藝中已知的技術，可偵測物質可以直接偶聯或結合至抗體或其片段，或間接地例如透過本技藝中已知的連接子或另一個部分偶聯或結合至抗體或其片段。酶標記的實例包括螢光素酶(例如螢火蟲螢光素酶和細菌螢光素酶；美國專利第4,737,456號)、螢光素、2,3-二氫呔嗪二酮、蘋果酸去氫酶、脲酶、過氧化酶(諸如辣根過氧化物酶(HRPO))、鹼性磷酸酶、β-半乳糖苷酶、乙醯膽鹼酯酶、葡萄

糖澱粉酶(glucoamylase)、溶菌酶、醣類氧化酶(例如，葡萄糖氧化酶、半乳糖氧化酶和葡萄糖-6-磷酸去氫酶)、雜環氧化酶(諸如尿酸酶和黃嘌呤氧化酶)、乳過氧化酶，微過氧化酶與類似者。

【0636】 合適輔基複合物的實例包括鏈親和素/生物素和親和素/生物素；合適螢光材料的實例包括繖形酮(umbelliferone)、螢光素、螢光素、異硫氰酸螢光素、玫瑰紅、二氯三嗪基胺螢光素、丹磺醯氯或藻紅素；發光材料的實例包括發光胺(luminol)；生物發光材料的實例包括螢光素酶、螢光素和水母素(aequorin)；以及合適放射性材料的實例包括125I、131I、111In或99mTc。

【0637】 趨化因子受體或CCR8表現的偵測通常涉及使生物樣品(個體的腫瘤、細胞、組織或體液)與一或多種本發明抗體或片段(視情況結合至可偵測部分)接觸，以及偵測樣品是否對趨化因子受體或CCR8呈陽性，或樣品的表現與對照樣品相比是否已改變(例如降低或增加)。

態樣20-醫藥組成物

【0638】 根據第20態樣，提供包含根據第6、第7、第8、第9、第10、第11、第12、第13、第14、第15、第16、第17及/或第18態樣之抗體或抗原結合片段，或根據第19態樣之結合物的醫藥組成物。較佳地，醫藥組成物包含呈治療有效量之根據本文所述任一具體例的抗體或其片段或結合物或其組合，以及醫藥上可接受的載劑、賦形劑或穩定劑。

【0639】 可以透過將具有所需純度的抗體、片段或結合物與視情況選用的生理學上可接受的載劑、賦形劑或穩定劑混合來製備醫藥組成物(Remington, Joseph Price. Remington: The science and practice of pharmacy. Vol. 1. Lippincott Williams & Wilkins, 2006.)。醫藥組成物可以是例如呈凍乾調配物或水溶液的形式。

載劑、賦形劑、穩定劑

【0640】 可接受的載劑、賦形劑或穩定劑在所採用的劑量和濃度下對受體是無毒的，並且包括緩衝劑，諸如磷酸、檸檬酸和其他有機酸；抗氧化劑，包括抗壞血酸和甲硫胺酸；防腐劑(諸如十八烷基二甲基苄基氯化銨；六甲銨氯化物；苯扎氯銨、苄索氯銨；苯酚、丁醇或苯甲醇；對羥基苯甲酸烷基酯，諸如對羥基苯甲酸甲酯或丙酯；兒茶酚；間苯二酚；環己醇；3-戊醇；和間甲酚)；低分子量(少於約10個殘基)多肽；蛋白質，諸如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白；親水性聚合物，諸如聚乙烯吡咯烷酮；胺基酸，諸如甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺酸、組胺酸、精胺酸或離胺酸；單醣、雙醣和其他碳水化合物，包括葡萄糖、甘露糖或糊精；螯合劑，諸如EDTA；糖，諸如蔗糖、甘露糖醇、海藻糖或山梨糖醇；成鹽相對離子，諸如鈉；金屬複合物(例如，鋅-蛋白質複合物)；及/或非離子表面活性劑，例如Tween®、Pluronic®或聚乙二醇(PEG)。

多種治療活性化合物

【0641】 根據本發明，醫藥組成物可包含超過一種活性化合物，例如對於待治療的特定適應症是必要的或有益的。

【0642】 根據第20態樣的一些第一具體例，醫藥組成物包含一或多種其他治療活性化合物。

【0643】 在第20態樣的第一具體例的一些較佳具體例中，醫藥組成物包含根據第6、第7、第8、第9、第10、第11、第12、第13、第14、第15、第16、第17及/或第18態樣的抗體或抗原結合片段，或根據第19態樣的結合物，以及

a) 靶向檢查點蛋白的抗體或小分子，檢查點蛋白為諸如PD1、PD-L1或CTLA-4，及/或

b) 靶向其他趨化因子受體的抗體，其他趨化因子受體為諸如CCR1、CCR2、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CCR10、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5、CXCR6、CX3CR1或CXCR1，或

c) 靶向由腫瘤細胞特異地表現的蛋白質的抗體，及/或

d) 靶向HER2及/或EGFR的抗體或小分子，及/或

e) 任何用於頭頸癌、乳癌、胃癌、肺癌、鱗狀細胞癌、食道腫瘤、黑色素瘤、膀胱癌、肝癌，及/或攝護腺癌的護理標準，及/或

f) 化療劑，較佳紫杉烷、紫杉醇、多柔比星、順鉑、卡鉑、奧沙利鉑，紫杉醇或吉西他濱，及/或

g) 標靶激酶抑制劑，例如索拉非尼，瑞戈非尼或MEKi-1。

與檢查點抑制劑的組合

【0644】 根據第20態樣的第一具體例的一些較佳具體例A，醫藥組成物進一步包含靶向檢查點蛋白的抗體或小分子，檢查點蛋白為諸如PD1，PD-L1或CTLA-4。靶向檢查點的合適抗體包括納武單抗(PD1；人類IgG4)、派姆單抗(PD1；人類化IgG4)、阿替利珠單抗(PD-L1；人類化IgG1)、阿維魯單抗(PD-L1；人類IgG1)、德瓦魯單抗(PD-L1；人類IgG1)、西米普利單抗、西米普利單抗-rwlc(PD-1；人類mAb)、多塔利單抗(TSR-042) (PD-1；人類化IgG4)或伊匹單抗(CTLA-4；人類IgG1)。

【0645】 在一些具體例中，靶向檢查點蛋白的抗體或小分子靶向CTLA-4、PDL1、PDL2、PD1、B7-H3、B7-H4、BTLA、HVEM、TIM3、GAL9、LAG3、VISTA、KIR、2B4、CD160、CGEN-15049、CHK 1、CHK2、A2aR、B-7家族配體或其組合。

與趨化因子受體抗體的組合

【0646】 根據第20態樣的第一具體例的一些較佳具體例B，醫藥組成物進一步包含靶向其他趨化因子受體的抗體或小分子，其他趨化因子受體為諸如CCR1、CCR2、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CCR10、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5、CXCR6、CX3CR1或CXCR1。靶向其他趨化因子受體的合適抗體包括根據第6、第7、第8、第9、第10、第11、第12、第13、第14、第15、第16、第17及/或第18態樣提供的抗體，或莫格利珠單抗。

與靶向HER2或EGFR的抗體或分子的組合

【0647】 根據第20態樣的第一具體例的一些較佳具體例C，醫藥組成物還包含靶向HER2或EGFR的抗體或小分子。靶向HER2的合適抗體是曲妥珠單抗(HER2；人類化IgG1)、帕妥珠單抗(HER2；人類化IgG1)、Ado-曲妥珠單抗emtansine (HER2；人類化IgG1；ADC)、[fam-]曲妥珠單抗、fam-曲妥珠單抗-nxki (HER2；人類化IgG1 ADC)、戈沙妥珠單抗(Sacituzumab govitecan)；戈沙妥珠單抗-hziy (TROP-2；人類化IgG1 ADC)及/或馬格珠單抗(HER2；嵌合IgG1)。靶向EGFR的合適抗體是西妥昔單抗(EGFR；嵌合IgG1)、帕尼單抗(EGFR；人類IgG2)和耐昔妥珠單抗(Necitumumab) (EGFR；人類IgG1)。

與治療性抗體的組合

【0648】 根據第20態樣的第一具體例的一些具體例D，醫藥組成物包含其他選自以下的治療性抗體：莫羅單抗(Muromonab)-CD3 (CD3；鼠類IgG2a)、依法珠單抗(Efalizumab) (CD11a；人類化IgG1)、托西妥單抗(Tositumomab)-I131

(CD20；鼠類IgG2a)、奈巴庫單抗(Nebacumab) (內毒素；人類IgM)、依決洛單抗(Edrecolomab) (EpCAM；鼠類IgG2a)、卡妥索單抗(Catumaxomab) (EPCAM/CD3；大鼠/小鼠雙特異性mAb)、達利珠單抗(Daclizumab) (IL-2R；人類化IgG1)、阿昔單抗(Abciximab) (GPIIb/IIIa；嵌合IgG1 Fab)、利妥昔單抗(CD20；嵌合IgG1)、巴利昔單抗(Basiliximab) (IL-2R；嵌合IgG1)、帕利珠單抗(Palivizumab) (RSV；人類化IgG1)、英夫利昔單抗(Infliximab) (TNF；嵌合IgG1)、曲妥珠單抗(HER2；人類化IgG1)、阿達木單抗(Adalimumab) (TNF；人類化IgG1)、替伊莫單抗(Ibritumomab tiuxetan) (CD20；鼠類IgG1)、奧馬珠單抗(Omalizumab) (IgE；人類化IgG1)、西妥昔單抗(EGFR；嵌合IgG1)、貝伐單抗(Bevacizumab) (VEGF；人類化IgG1)、那他珠單抗(Natalizumab) (a4整合素；人類化IgG4)、帕尼單抗(EGFR人類IgG2)、雷珠單抗(Ranibizumab) (VEGF；人類化IgG1 Fab)、依庫珠單抗(Eculizumab) (C5；人類化IgG2/4)、賽妥珠單抗pegol (Certolizumab) (TNF；人類化Fab、聚乙二醇化)、烏司奴單抗(Ustekinumab) (IL-12/23；人類IgG1)、卡那奴單抗(Canakinumab) (IL-1β；人類IgG1)、戈利木單抗(Golimumab) (TNF；人類IgG1)、奧法木單抗(Ofatumumab) (CD20；人類IgG1)、托珠單抗(Tocilizumab) (IL-6R；人類化IgG1)、地舒單抗(Denosumab) (RANK-L；人類IgG2)、貝利木單抗(Belimumab) (BLyS；人類IgG1)、伊匹單抗(CTLA-4；人類IgG1)、本妥昔單抗(Brentuximab vedotin) (CD30；嵌合IgG1；ADC)、帕妥珠單抗(Pertuzumab) (HER2；人類化IgG1)、Ado-曲妥珠單抗emtansine (HER2；人類化IgG1；ADC)、雷西單抗(Raxibacumab) (炭疽芽孢桿菌PA；人類IgG1)、阿托珠單抗(Obinutuzumab) (CD20；人類化IgG1糖基工程化)、司妥昔單抗(Siltuximab) (IL-6；嵌合IgG1)、雷莫蘆單抗(Ramucirumab) (VEGFR2；人類IgG1)、維多珠單抗(Vedolizumab) (α4β7整合素；人類化IgG1)、納武單抗(PD1；人類IgG4)、派姆單抗(PD1；人類化IgG4)、博納吐單抗(Blinatumomab) (CD19、CD3；鼠類雙特異

性串聯scFv)、阿侖單抗(Alemtuzumab) (CD52；人類化IgG1)、依洛珠單抗(Evolocumab) (PCSK9；人類化IgG2)、伊達魯珠單抗(Idarucizumab) (達比加群、人類化Fab)、耐昔妥珠單抗(Necitumumab) (EGFR；人類IgG1)、達妥昔單抗(Dinutuximab) (GD2；嵌合IgG1)、蘇金單抗(Secukinumab) (IL-17a；人類IgG1)、美泊利單抗(Mepolizumab) (IL-5；人類化IgG1)、阿利珠單抗(Alirocumab) (PCSK9；人類IgG1)、達雷木單抗(Daratumumab) (CD38；人類IgG1)、埃洛妥珠單抗(Elotuzumab) (SLAMF7；人類化IgG1)、依賽珠單抗(Ixekizumab) (IL-17a；人類化IgG4)、瑞麗珠單抗(Reslizumab) (IL-5；人類化IgG4)、奧拉單抗(Olaratumab) (PDGFRα；人類化IgG1)、貝茨羅特斯單抗(Bezlotoxumab) (艱難梭菌腸毒素B；人類化IgG1)、阿替利珠單抗(PD-L1；人類化IgG1)、奧托昔單抗(Obiltoxaximab) (炭疽桿菌PA；嵌合IgG1)、柏達魯單抗(Brodalumab) (IL-17R；人類IgG2)、度匹蘆單抗(Dupilumab) (IL-4Rα；人類IgG4)、依託珠單抗(Inotuzumab ozogamicin) (CD22；人類化IgG4)；ADC)、古塞庫單抗(Guselkumab) (IL-23 p19；人類IgG1)、沙利姆單抗(Sarilumab) (IL-6R；人類IgG1)、阿維魯單抗(Avelumab) (PD-L1；人類IgG1)、艾美賽珠單抗(Emicizumab) (因子Ixa，X；人類化IgG4，雙特異性)、奧美珠單抗(Ocrelizumab) (CD20；人類化IgG1)、貝那利珠單抗(Benralizumab) (IL-5Rα；人類化IgG1)、德瓦魯單抗(Durvalumab) (PD-L1；人類化IgG1)、吉姆單抗奧佐米星(CD33；人類化IgG4；ADC)、依瑞奈單抗(Erenumab)、依瑞奈單抗-aooe (CGRP受體；人類化IgG2)、葛坎珠單抗(Galcanezumab)、葛坎珠單抗-gnlm (CGRP；人類化IgG4)、布羅索尤單抗(Burosumab)、布羅索尤單抗-twza (FGF23；人類IgG1)、拉那利尤單抗(Lanadelumab)、拉那利尤單抗-flyo (血漿激肽釋放素；人類IgG1)、莫格利珠單抗、莫格利珠單抗-kpkc(CCR4；人類化IgG1)、替拉珠單抗(Tildrakizumab)；替拉珠單抗-asmn (IL-23 p19；人類化IgG1)、弗雷曼單抗(Fremanezumab)、弗雷曼單抗-vfrm (CGRP；人類化IgG2)、雷武珠單抗

(Ravulizumab)、雷武珠單抗-cwvz (C5；人類化IgG2/4)、西米普利單抗、西米普利單抗-rwlc (PD-1；人類mAb)、伊巴利珠單抗(Ibalizumab)、伊巴利珠單抗-uiyk (CD4；人類化IgG4)、依帕伐單抗(Emapalumab)、依帕伐單抗-lzsg (IFNg；人類IgG1)、莫西圖單抗(Moxetumomab pasudotox)、莫西圖單抗-tdfk(CD22；鼠類IgG1、dsFv免疫毒素)、卡拉西單抗(Caplacizumab)、卡拉西單抗-yhdp(von Willebrand因子；人類化奈米抗體)、瑞莎珠單抗(Risankizumab)、瑞莎珠單抗-rzaa (IL-23 p19；人類化IgG1)、泊洛妥珠單抗(Polatuzumab vedotin)、泊洛妥珠單抗-piiq (CD79b；人類化IgG1 ADC)、羅莫索單抗(Romosozumab)、羅莫索單抗-aqqzumab (硬化蛋白；人類化IgG2)、溴珠單抗(brolucizumab)、溴珠單抗-dbll (VEGF-A；人類化scFv)、立贊利珠單抗(Crizanlizumab)；立贊利珠單抗-tmca (CD62(又名P-選擇素)；人類化IgG2)、恩諾單抗(Enfortumab vedotin)、恩諾單抗-ejfv (連接蛋白-4；人類IgG1 ADC)、[fam-]曲妥珠單抗、fam-曲妥珠單抗-nxki (HER2；人類化IgG1 ADC)、特普魯單抗(Teprotumumab)、特普魯單抗-trbw (IGF-1R；人類IgG1)、依普珠單抗(Eptinezumab)、依普珠單抗-jjmr (CGRP；人類化IgG1)、伊莎妥昔(Isatuximab)、伊莎妥昔-irfc (CD38；嵌合IgG1)、戈沙妥珠單抗(Sacituzumab govitecan)；戈沙妥珠單抗-hziy (TROP-2；人類化IgG1 ADC)、依那珠單抗(Inebilizumab) (CD19；人類化IgG1)、厄羅尼單抗(Leronlimab) (CCR5；人類化IgG4)、薩特利珠單抗(Satralizumab) (IL-6R；人類化IgG2)、納索普利單抗(Narsoplimab) (MASP-2，人類化IgG4)、坦昔妥單抗(Tafasitamab) (CD19；人類化IgG1)、REGNEB3 (伊波拉病毒；3種人類IgG1的混合物)、納西他單抗(Naxitamab) (GD2；人類化IgG1)、莫妥單抗(Oportuzumab monatox) (EpCAM；人類化scFv免疫毒素)、貝蘭他單抗(Belantamab mafodotin) (B細胞成熟抗原；人類化IgG1 ADC)、馬格妥昔單抗(Margetuximab) (HER2；嵌合IgG1)、他尼珠單抗(Tanezumab) (神經生長因子；人類化IgG2)、多塔利單抗(Dostarlimab) (TSR-042)

(PD-1；人類化IgG4)、特利珠單抗(Teplizumab) (CD3；人類化IgG1)、阿杜卡奴單抗(Aducanumab) (澱粉樣蛋白β；人類化IgG1)、蘇替莫單抗(Sutimlimab) (BIVV009) (C1s；人類化IgG4)、埃維納克單抗(Evinacumab) (血管生成素樣3；人類化IgG4)。

與細胞毒性劑或細胞生長抑制劑的組合

【0649】 根據第20態樣的第一個具體例的一些具體例E，醫藥組成物進一步包含選自以下的細胞生長抑制劑及/或細胞毒性劑：放射性核種、烷化劑、DNA交聯劑、DNA嵌入劑(例如溝結合劑，諸如小溝結合劑)、細胞週期調節劑、細胞凋亡調節劑、激酶抑制劑、蛋白質合成抑制劑、粒線體抑制劑、核輸出抑制劑、拓樸異構酶I抑制劑、拓樸異構酶II抑制劑、RNA/DNA抗代謝物和抗有絲分裂劑，如根據第19態樣的第二具體例所述。

【0650】 在一些較佳具體例中，細胞毒性劑是奧瑞他汀、類美登素、驅動蛋白-紡錘體蛋白(KSP)抑制劑、菸鹼醯胺磷酸核糖基轉移酶(NAMPT)抑制劑，或吡咯并苯二氮呯衍生物。

態樣21-醫學用途/治療方法

【0651】 根據第21態樣，提供根據第6、第7、第8、第9、第10、第11、第12、第13、第14、第15、第16、第17及/或第18態樣所提供的抗體或抗原結合片段、或根據第19態樣的結合物，或根據第20態樣的醫藥組成物供用作為藥劑。

【0652】 另外，還提供根據第6、第7、第8、第9、第10、第11、第12、第13、第14、第15、第16、第17及/或第18態樣的抗體或抗原結合片段、或根據第19態樣的結合物，或根據第20態樣的醫藥組成物供用於製造藥劑，例如用於治療腫瘤或涉及表現趨化因子且特別是CCR8之細胞的疾病。

【0653】 此外，提供治療疾病的方法，該方法包含向有需要的患者投予有效劑量的根據第6、第7、第8、第9、第10、第11、第12、第13、第14、第15、第16、第17及/或第18態樣的抗體或抗原結合片段，或根據第19態樣的結合物或根據第20態樣的醫藥組成物。

【0654】 對於治療應用，本發明抗體或抗原結合片段或結合物或醫藥組成物可以按醫藥上可接受的劑型被投予給於患者或個體，例如人類或非人類個體。例如，投予可以作為推注或連續輸注在一段時間內連續發生，藉由肌肉內、腹膜內、腦脊髓內、皮下、關節內、滑膜內、鞘內、經口、局部或吸入路徑。根據本發明的抗體、片段、結合物和醫藥組成物特別適合藉由腫瘤內、腫瘤周圍、病灶內或病灶周圍路徑投予，以發揮局部和全身性治療效用。

【0655】 可行的投藥途徑包括非經腸(例如，肌肉內、靜脈內、動脈內、腹膜內或皮下)、肺內和鼻內。此外，抗體、片段、結合物和醫藥組成物可以藉由脈衝輸注投予，例如，抗體、片段或結合物的劑量遞減。較佳地，藉由注射投藥，最佳靜脈內或皮下注射，一部分取決於投藥是短暫的還是長期的。投藥量可取決於多種因素，諸如臨床症狀、患者或個體的體重以及是否投予其他藥物。習於技藝者將認知到投藥途徑將根據待治療的病症或病況而不同。

【0656】 抗體的投藥頻率可以從每3至6個月一次到每週、每兩週(BIW)或每天給藥。類似地，劑量含量範圍從低mg固定劑量(每天、每週、每兩週或每月，取決於抗體)到大約1 g劑量。投藥頻率取決於多種因素，包括目標的濃度和周轉率、目標的生物分佈、抗體、片段或結合物的半衰期以及可能增強抗體、片段、結合物和醫藥組成物生物效用的潛在藥效學效應超出其藥理學相關程度中的存在。

【0657】 在一些具體例中，抗CCR8抗體以1 mg/kg的劑量投予，例如每天、每週、q2w、q3w或q4w。在一些具體例中，抗CCR8抗體以1至30 mg/kg、

較佳5至10 mg/kg的劑量投予，例如每天、每週、q2w、q3w或q4w。在一些具體例中，抗CCR8抗體以4至8 mg/kg、較佳5至6 mg/kg的劑量投予，例如每天、每週、q2w、q3w或q4w。

【0658】 有關於疾病的預防或治療，抗體的適當劑量將取決於待治療疾病的類型、疾病的嚴重程度和病程、投予抗體是預防還是治療目的、既往治療、個體的臨床病史和對抗體變異體的反應，以及主治醫生或健康獸醫專家的判斷。將抗體一次或在一系列治療中適當地投予給個體。

【0659】 如實例12.4.2中所示，令人驚訝地觀察到，即使是單次劑量也可能足以建立顯著的治療反應。根據本發明，因此提供了誘發ADCC及/或ADCP以供治療腫瘤的抗CCR8抗體，其中僅向個體投予單劑量的抗CCR8抗體，使得沒有向個體投予更多劑量的相同或不同抗-CCR8抗體。這種方法不僅在後勤上更好且對患者特別方便，還避免了患者順從性問題。

【0660】 當靜脈內投予時，包含抗體、片段或結合物的醫藥組成物可藉由輸注在約0.5至約5小時的一段時間內投予。在一些具體例中，輸注可在約0.5至約2.5小時的一段時間、約0.5至約2.0小時的一段時間、約0.5至約1.5小時的一段時間或約1.5小時的一段時間內發生，取決於要被投予的抗體、片段、結合物和醫藥組成物以及要被投予的抗體、片段或結合物的量。

態樣22-第二醫學用途/治療方法

【0661】 用根據本發明抗CCR8抗體進行治療在各種同基因腫瘤模型中顯示出顯著的功效。在一些情況下，向一組罹病個體投予有效劑量的抗體或抗原結合片段會導致

a. 至少15%、20%或25%個體有完全反應，及/或

b. 至少40%、50%、60%或70%個體有整體反應率。

【0662】 根據第22態樣，提供根據第6、第7、第8、第9、第10、第11、第12、第13、第14、第15、第16、第17及/或第18態樣的抗體或抗原結合片段，或根據第19態樣的結合物或根據第20態樣的醫藥組成物，供用於治療特徵在於趨化因子受體陽性細胞的腫瘤或疾病，趨化因子受體陽性細胞較佳為CCR8陽性細胞，諸如CCR8陽性調節性T細胞。可以如態樣21所討論的那樣進行治療。

【0663】 較佳地，提供根據第6、第7、第8、第9、第10、第11、第12、第13、第14、第15、第16、第17及/或第18態樣的抗體或抗原結合片段，或根據第19態樣的結合物或根據第20態樣的醫藥組成物，供用於治療特徵在於涉及表現目標七跨膜受體或趨化因子受體的細胞的腫瘤或疾病。

【0664】 可以預想本發明抗體、抗原結合片段或結合物的多種作用模式。一種作用模式是將本發明抗趨化因子受體抗體與藥物呈抗體藥物結合物(ADC)形式結合。另一種作用模式是靶向趨化因子受體的抗體誘發ADCC的能力。第三種作用模式在於靶向趨化因子受體的抗體誘導ADCP的能力。

【0665】 尤其是根據第8、第11、第12、第13及第14態樣的特異性CCR8抗體或抗原結合片段，特別適用於基於ADCC/ADCP的方法，例如，因為它們的特徵在特別低的內化或者是非內化抗體，因此駐留於表現CCR8的目標細胞表面上並導致它們的有效殺滅，如在活體外經活化人類Treg中(實例10.3.3 ff，實例10.3.4 ff)或活體內(實例12 ff)所證實。

【0666】 調節性T細胞(Treg)透過抑制效應T細胞(包括腫瘤微環境中的腫瘤反應性T細胞)的功能來促進腫瘤生長。事實上，Treg在許多適應症中是阻礙免疫檢查點抑制劑(immune checkpoint inhibitor，ICI)發揮功效的關鍵抗性機制之一。

【0667】 CCR8是趨化因子受體GPCR家族的一個表面受體，主要在腫瘤中常見的經活化免疫抑制性Treg上表現。與針對這些抑制性T細胞的其他方法不

同，靶向CCR8提供了耗竭腫瘤內Treg的機會，而不會全身性地影響靜止Treg或其他免疫細胞。因此，就療效和安全性來說，靶向CCR8可能更佳。因此，這種作用模式可用於具有腫瘤內Treg的腫瘤，但也可用於以異常出現經活化，即表現CCR8的Treg為特徵的其他疾病。

具體適應症

【0668】 原則上，抗體、片段、結合物和醫藥組成物可用於治療任何涉及表現CCR8的細胞的癌症。例如，癌症可以包含表現CCR8的腫瘤細胞，例如B細胞淋巴瘤和T細胞淋巴瘤。或者，癌症可包含表現CCR8的腫瘤內Treg。如實例11中所示，CCR8在多種腫瘤適應症中被上調，諸如T細胞急性淋巴母細胞性白血病、乳癌、三陰性乳癌、三陽性乳癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、小細胞肺癌(SCLC)、睪丸癌、胃癌、頭頸部鱗狀細胞癌、胸腺瘤、食道腺癌、結腸直腸癌、胰腺癌、卵巢癌或子宮頸癌、急性骨髓性白血病、腎癌、膀胱癌、皮膚癌、黑色素瘤、甲狀腺癌、間皮瘤、肉瘤和攝護腺癌。根據一些較佳具體例，作為藥劑的用途是用於治療頭頸癌、乳癌、胃癌、肺癌、鱗狀細胞癌、食道腫瘤、黑色素瘤、膀胱癌、肝癌及/或攝護腺癌。

【0669】 根據第22態樣的一些第一具體例，腫瘤選自腎上腺癌(例如腎上腺皮質癌或嗜鉻細胞瘤)、膀胱癌(例如移行細胞癌、乳頭狀移行細胞癌)、腦癌(例如神經膠質瘤-星形細胞瘤、神經膠質瘤-星形細胞瘤-膠質母細胞瘤、神經膠質瘤-寡星形細胞瘤、神經膠質瘤-寡樹突神經膠質瘤)、乳癌(例如ADC、ADC-乳腺管、ADC-乳腺管-TNBC、ADC-乳腺管-TPBC、ADC-乳葉)、結腸直腸癌(例如ADC)、食道癌(例如ADC)、食道癌(例如SCC)、胃癌(例如ADC、ADC-瀰漫型、ADC-腸、ADC-腸-管)、頭頸部癌(例如喉癌-SCC、SCC、口腔癌-SCC)、腎癌(例ccRCC、難染性、乳頭狀、乳頭狀第I型、乳頭狀第II型)、肝癌(例如HCC)、肺

癌(例如NSCLC-ADC、NSCLC-ADC混合型、NSCLC-SCC、SCLC)、間皮瘤(例如上皮樣)、卵巢癌(例如ADC-囊腺癌-乳頭狀漿液性)、胰臟癌(例如ADC-胰管)、攝護腺癌(例如ADC-腺泡型)、肉瘤(例如平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤-去分化、惡性纖維組織細胞瘤)、皮膚癌(例如黑色素瘤)、睪丸癌(例如生殖細胞腫瘤-精原細胞瘤)、胸腺瘤、甲狀腺癌(例如濾泡性癌、乳頭狀癌古典變異體)、子宮癌(例如子宮頸-SCC、子宮頸-SCC-角化、子宮頸-SCC-非角化、子宮內膜-ADC-子宮內膜樣、子宮內膜-ADC-乳頭狀漿液性、子宮內膜-肉瘤-混合型惡性苗勒管腫瘤)、B細胞瘤淋巴瘤與T細胞淋巴瘤(參見表11.1.2)。

【0670】 根據第22態樣的一些第二具體例，腫瘤是選自T-細胞急性淋巴母細胞性白血病、乳癌、三陰性乳癌、三陽性乳癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、小細胞肺癌(SCLC)、睪丸癌、胃癌、頭頸部鱗狀細胞癌、胸腺瘤、食道腺癌、結腸直腸癌、胰腺癌、卵巢癌或子宮頸癌、急性骨髓性白血病、腎癌、膀胱癌、皮膚癌、皮膚癌、黑色素瘤、甲狀腺癌、間皮瘤、肉瘤和攝護腺癌，或任何其他涉及表現趨化因子受體或CCR8之細胞的癌症。較佳地，腫瘤選自頭頸癌、乳癌、胃癌、肺癌、鱗狀細胞癌、食道腫瘤、黑色素瘤、膀胱癌、肝癌及/或攝護腺癌。

組合治療

【0671】 根據第22態樣的一些第三具體例，其與根據第22態樣之第一及/或第二具體例的具體例可能且被建議組合，使用是同時、分開，或依序與一或多種其他治療活性化合物組合使用。實例12.6、12.6.1、12.6.2、12.6.3、12.6.4、12.6.5、12.6.6、12.6.7、12.6.8和12.6.9中提供了組合治療的實例，證實了本發明抗-CCR8抗體以及抗-CCR8抗體一般在組合治療中的廣泛適用性。

【0672】 抗趨化因子受體抗體，例如CCR8抗體，或ADC，可以輔助使用，或與其他藥劑或具有抗癌性質的治療一起使用。當輔助使用時，抗體，片段或

結合物和其他藥劑可以調配於在單個，組合醫藥組成物或調配物中，如第20態樣所述；或者可以較佳地分開調配和投予，不論是在一個單一協調給藥方案或不同給藥方案。

依序投藥：抗CCR8抗體治療後的組合伴侶

【0673】 根據本發明，發現到投予抗-CCR8抗體作為第一藥劑並且隨後投予一或多種其他治療活性化合物以無法預見的方式增加功效。

【0674】 根據較佳治療方案，治療始於投予抗CCR8抗體(例如，每天、每週、q2w、q3w或q4w，如上所述)，視情況隨後投予一或多種其他治療活性化合物。如實例12.6 ff中所述，在抗CCR8抗體的初始劑量後開始投予第二治療劑或療法與功效進一步提高有關聯。在不受到理論囿限的情況下，應選擇初始劑量之間的時間以允許腫瘤內Treg耗竭至少30%、40%、50%或60%。一或多種其他治療活性化合物或組合伴侶建議是本文為此目的描述彼等中的任一者。例如，一或多種其他治療活性化合物可包含檢查點抑制劑(例如抗PD1/抗PD-L1/抗CTLA4抗體)、靶向由腫瘤細胞特異地表現的蛋白質的抗體，或本文描述的化療劑。

【0675】 在一個不同的具體例中，治療始於投予化療劑並且隨後投予抗CCR8抗體(例如每週或每兩週排程)。

用於組合治療的其他治療活性劑

【0676】 與抗趨化因子受體抗體或ADC (例如與抗CCR8抗體或ADC)輔助投予的藥劑可能與抗趨化因子受體抗體或ADC具有互補活性，因此抗體/ADC和其他藥劑對彼此不會有不利影響。可與根據本發明的抗趨化因子受體或抗CCR8抗體或ADC輔助使用的藥劑可以是烷化劑、血管生成抑制劑、抗體、抗代

謝物、抗有絲分裂劑、抗增生劑、抗病毒劑、aurora激酶抑制劑、細胞凋亡促進劑(例如，Bcl-2家族抑制劑)、死亡受體路徑活化劑、Bcr-Abl激酶抑制劑、BiTE (雙特異性T細胞接合劑)抗體、抗體藥物結合物、生物反應調節劑、細胞週期蛋白依賴性激酶抑制劑、細胞週期抑制劑、環加氧酶-2抑制劑、DVD、白血病病毒致癌基因同源物(ErbB2)受體抑制劑、生長因子抑制劑、熱休克蛋白(HSP)-90抑制劑、組蛋白去乙醯酶(HDAC)抑制劑、激素療法、免疫劑、細胞凋亡蛋白抑制劑(IAP)的抑制劑、嵌入抗生素、激酶抑制劑、驅動蛋白抑制劑、Jak2抑制劑、哺乳動物雷帕黴素抑制劑標靶、微小RNA、有絲分裂促進劑活化的細胞外訊號調節激酶抑制劑、多價結合蛋白、非類固醇消炎藥(NSAID)、聚ADP (二磷酸腺苷)-核糖聚合酶(PARP)抑制劑、鉑類化療劑、polo樣激酶(Plk)抑制劑、磷酸肌醇-3激酶(PI3K)抑制劑、蛋白酶體抑制劑、嘌呤類似物、嘧啶類似物、受體酪胺酸激酶抑制劑、類視黃醇/三角植物生物鹼、小型抑制性核糖核酸(siRNA)、拓樸異構酶抑制劑、泛素連接酶抑制劑與類似物，以及這些藥劑中一或多者的組合。

【0677】 根據第22態樣的第三具體例的一些極佳具體例，提供根據第6、第7、第8、第9、第10、第11、第12、第13、第14、第15、第16、第17及/或第18態樣的抗體或抗原結合片段，或根據第19態樣的結合物或根據第20態樣的醫藥組成物，供用於同時、分開或依序與以下組合

(i) 一或多種其他治療活性化合物，較佳選自

a) 靶向檢查點蛋白的抗體或小分子，檢查點蛋白為諸如PD1、PD-L1或CTLA-4，

b) 靶向其他趨化因子受體的抗體，其他趨化因子受體為諸如CCR1、CCR2、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CCR10、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5、CXCR6、CX3CR1或CXCR1，

c) 靶向由腫瘤細胞特異地表現的蛋白質的抗體，

d) 靶向HER2及/或EGFR的抗體或小分子，

e) 任何用於頭頸癌、乳癌、胃癌、肺癌、鱗狀細胞癌、食道腫瘤、黑色素瘤、膀胱癌、肝癌及/或攝護腺癌的護理標準，及/或

f) 化療劑，較佳紫杉烷、紫杉醇、多柔比星、順鉑、卡鉑、奧沙利鉑，或吉西他濱，

g) 標靶激酶抑制劑，例如索拉非尼、瑞戈非尼或MEKi-1，及/或

(ii) 放射療法，及或

(iii) 腫瘤內B細胞耗竭，

例如在治療腫瘤或疾病時，較佳其特徵為趨化因子受體陽性細胞，諸如CCR8陽性細胞，諸如CCR8陽性調節性T細胞。

【0678】 合適的紫杉烷可以選自例如紫杉醇、亞伯杉(abraxane)、卡巴他賽(cabazitaxel)或多西他賽(docetaxel)，或其衍生物。

【0679】 其中抗CCR8抗體與多柔比星、紫杉烷、順鉑或卡鉑組合的具體例，其中抗CCR8抗體與曲妥珠單抗或帕妥珠單抗組合的具體例，和其中抗CCR8抗體與PD-L1抗體(諸如阿替利珠單抗)組合的具體例特別適合治療乳癌，例如第IV期乳癌。

【0680】 其中抗CCR8抗體與順鉑/卡鉑、紫杉醇、多西他賽或吉西他濱組合的具體例，其中抗CCR8抗體與阿瓦斯汀(avastin)、EGFR抑制劑(諸如Tarceva或Iressa)、ALK抑制劑、ROS抑制劑、BRAF抑制劑或NTRK抑制劑組合的具體例，和其中抗CCR8抗體與納武單抗、派姆單抗或阿替利珠單抗或任何這些的衍生物組合的具體例，特別適合於治療NSCLC。

【0681】 其中抗CCR8抗體與納武單抗、派姆單抗或伊匹單抗(CTLA4)、抗IL2抗體或任何這些的衍生物組合的具體例，其中抗CCR8抗體與BRAF抑制劑

或MEK抑制劑組合的具體例，和其中抗-CCR8抗體與達卡巴嗪、紫杉醇、卡鉑或順鉑組合的具體例特別適合於治療黑色素瘤。

與檢查點抑制劑的組合

【0682】 如果腫瘤對免疫檢查點抑制有反應，或者如果腫瘤表現出高度或中度免疫浸潤，並且如果存在大量CD8+ T細胞及/或NK細胞或可以被誘導，例如除了高CCR8/FoxP3比例以外，發現到腫瘤對抗CCR8抗體療法尤其有反應(參見實例12.6 ff，參見反應性同基因模型)。

【0683】 根據第22態樣的第三具體例的一些尤佳具體例A，一或多種其他治療活性化合物包含靶向檢查點蛋白(諸如PD1、PD-L1或CTLA-4)的抗體或小分子。合適的檢查點靶向抗體包括納武單抗(PD1；人類IgG4)、派姆單抗(PD1；人類化IgG4)、阿替利珠單抗(PD-L1；人類化IgG1)、阿維魯單抗(PD-L1；人類IgG1)、德瓦魯單抗(PD-L1；人類IgG1)、西米普利單抗、西米普利單抗-rwlc (PD-1；人類單株抗體)、多塔利單抗(TSR-042) (PD-1；人類化IgG4)或伊匹單抗(CTLA-4；人類IgG1)。在一些具體例中，靶向檢查點蛋白的抗體或小分子靶向及/或抑制檢查點蛋白，其可以是CTLA-4、PDL1、PDL2、PD1、B7-H3、B7-H4、BTLA、HVEM、TIM3、GAL9、LAG3、VISTA、KIR、2B4、CD160、CGEN-15049、CHK 1、CHK2、A2aR、B-7家族配體或其組合。實例12.6 ff證實，透過靶向檢查點蛋白PD-L1和根據第6、第7、第8、第9、第10、第11、第12、第13、第14、第15、第16、第17及/或第18態樣的本發明抗體組合，得到優異的治療效用。實例12.6 ff證明根據第6、第7、第8、第9、第10、第11、第12、第13、第14、第15、第16、第17及/或第18態樣的本發明抗體和靶向檢查點蛋白CTLA4的抗體組合在腫瘤模型中顯示出同樣出色的功效。

與趨化因子受體抗體的組合

【0684】 根據第22態樣的第三具體例的一些較佳具體例B，一或多種其他治療活性化合物包含靶向其他趨化因子受體的抗體，趨化因子受體為諸如CCR1、CCR2、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CCR10、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5、CXCR6、CX3CR1或CXCR1。靶向其他趨化因子受體的合適抗體包括根據第6態樣提供的抗體，例如CCR5抗體、CXCR5抗體、CCR4抗體，或莫格利珠單抗。

與靶向HER2或EGFR抗體或分子的組合

【0685】 根據第22態樣的第三具體例的一些較佳具體例C，一或多種其他治療活性化合物包含靶向HER2及/或EGFR的小分子或抗體。靶向HER2的合適抗體是曲妥珠單抗(HER2；人類化IgG1)、帕妥珠單抗(HER2；人類化IgG1)、Ado-曲妥珠單抗emtansine (HER2；人類化IgG1；ADC)、[fam-]曲妥珠單抗、fam-曲妥珠單抗-nxki (HER2；人類化IgG1 ADC)、戈沙妥珠單抗(Sacituzumab govitecan)；戈沙妥珠單抗-hziy (TROP-2；人類化IgG1 ADC)及/或馬格珠單抗(HER2；嵌合IgG1)。靶向EGFR的合適抗體是西妥昔單抗(EGFR；嵌合IgG1)、帕尼單抗(EGFR；人類IgG2)和耐昔妥珠單抗(Necitumumab) (EGFR；人類IgG1)。

與治療性抗體的組合

【0686】 根據第22態樣的第三具體例的一些具體例D，一或多種其他治療活性化合物包含選自以下的更多治療性抗體：莫羅單抗-CD3 (CD3；鼠類IgG2a)、依法珠單抗(CD11a；人類化IgG1)、托西妥單抗-I131 (CD20；鼠類IgG2a)、奈巴庫單抗(內毒素；人類IgM)、依決洛單抗(EpCAM；鼠類IgG2a)、卡妥索單抗(EPCAM/CD3；大鼠/小鼠雙特異性mAb)、達利珠單抗(IL-2R；人類化IgG1)、

阿昔單抗(GPIIb/IIIa；嵌合IgG1 Fab)、利妥昔單抗(CD20；嵌合IgG1)、巴利昔單抗(IL-2R；嵌合IgG1)、帕利珠單抗(RSV；人類化IgG1)、英夫利昔單抗(TNF；嵌合IgG1)、曲妥珠單抗(HER2；人類化IgG1)、阿達木單抗(TNF；人類化IgG1)、替伊莫單抗(CD20；鼠類IgG1)、奧馬珠單抗(IgE；人類化IgG1)、西妥昔單抗(EGFR；嵌合IgG1)、貝伐單抗(VEGF；人類化IgG1)、那他珠單抗(a4整合素；人類化IgG4)、帕尼單抗(EGFR人類IgG2)、雷珠單抗(VEGF；人類化IgG1 Fab)、依庫珠單抗(C5；人類化IgG2/4)、賽妥珠單抗pegol (TNF；人類化Fab、聚乙二醇化)、烏司奴單抗(IL-12/23；人類IgG1)、卡那奴單抗(IL-1β；人類IgG1)、戈利木單抗(TNF；人類IgG1)、奧法木單抗(CD20；人類IgG1)、托珠單抗(IL-6R；人類化IgG1)、地舒單抗(RANK-L；人類IgG2)、貝利木單抗(BLyS；人類IgG1)、伊匹單抗(CTLA-4；人類IgG1)、本妥昔單抗(CD30；嵌合IgG1；ADC)、帕妥珠單抗(HER2；人類化IgG1)、Ado-曲妥珠單抗emtansine (HER2；人類化IgG1；ADC)、雷西單抗(炭疽芽孢桿菌PA；人類IgG1)、阿托珠單抗(CD20；人類化IgG1糖基工程化)、司妥昔單抗(IL-6；嵌合IgG1)、雷莫蘆單抗(VEGFR2；人類IgG1)、維多珠單抗(α4β7整合素；人類化IgG1)、納武單抗(PD1；人類IgG4)、派姆單抗(PD1；人類化IgG4)、博納吐單抗(CD19、CD3；鼠類雙特異性串聯scFv)、阿侖單抗(CD52；人類化IgG1)、依洛珠單(PCSK9；人類化IgG2)、伊達魯珠單抗(達比加群、人類化Fab)、耐昔妥珠單抗(EGFR；人類IgG1)、達妥昔單抗(GD2；嵌合IgG1)、蘇金單抗(IL-17a；人類IgG1)、美泊利單抗(IL-5；人類化IgG1)、阿利珠單抗(PCSK9；人類IgG1)、達雷木單抗(CD38；人類IgG1)、埃洛妥珠單抗 (SLAMF7；人類化IgG1)、依賽珠單抗(IL-17a；人類化IgG4)、瑞麗珠單抗(IL-5；人類化IgG4)、奧拉單抗(PDGFRα；人類化IgG1)、貝茨羅特斯單抗(Bezlotoxumab) (艱難梭菌腸毒素B；人類化IgG1)、阿替利珠單抗(PD-L1；人類化IgG1)、奧托昔單抗(炭疽桿菌PA；嵌合IgG1)、柏達魯單抗(IL-17R；人類IgG2)、度匹蘆單抗(IL-4Rα；人類IgG4)、

依託珠單抗(CD22；人類化IgG4)；ADC)、古塞庫單抗(IL-23 p19；人類IgG1)、沙利姆單抗(IL-6R；人類IgG1)、阿維魯單抗(PD-L1；人類IgG1)、艾美賽珠單抗(因子Ixa，X；人類化IgG4，雙特異性)、奧美珠單抗(CD20；人類化IgG1)、貝那利珠單抗(IL-5Rα；人類化IgG1)、德瓦魯單抗(PD-L1；人類化IgG1)、吉姆單抗奧佐米星(CD33；人類化IgG4；ADC)、依瑞奈單抗、依瑞奈單抗-aooe (CGRP受體；人類化IgG2)、葛坎珠單抗、葛坎珠單抗-gnlm (CGRP；人類化IgG4)、布羅索尤單抗、布羅索尤單抗-twza (FGF23；人類IgG1)、拉那利尤單抗、拉那利尤單抗-flyo (血漿激肽釋放素；人類IgG1)、莫格利珠單抗、莫格利珠單抗-kpkc (CCR4；人類化IgG1)、替拉珠單抗；替拉珠單抗-asmn (IL-23 p19；人類化IgG1)、弗雷曼單抗、弗雷曼單抗-vfrm (CGRP；人類化IgG2)、雷武珠單抗、雷武珠單抗-cwvz (C5；人類化IgG2/4)、西米普利單抗、西米普利單抗-rwlc (PD-1；人類mAb)、伊巴利珠單抗(Ibalizumab)、伊巴利珠單抗-uiyk (CD4；人類化IgG4)、依帕伐單抗、依帕伐單抗-lzsg (IFNg；人類IgG1)、莫西圖單抗、莫西圖單抗-tdfk (CD22；鼠類IgG1、dsFv免疫毒素)、卡拉西單抗、卡拉西單抗-yhdp(von Willebrand因子；人類化奈米抗體)、瑞莎珠單抗、瑞莎珠單抗-rzaa (IL-23 p19；人類化IgG1)、泊洛妥珠單抗、泊洛妥珠單抗-piiq (CD79b；人類化IgG1 ADC)、羅莫索單抗、羅莫索單抗-aqqzumab (硬化蛋白；人類化IgG2)、溴珠單抗、溴珠單抗-dbll (VEGF-A；人類化scFv)、立贊利珠單抗；立贊利珠單抗-tmca (CD62(又名P-選擇素)；人類化IgG2)、恩諾單抗、恩諾單抗-ejfv (連接蛋白-4；人類IgG1 ADC)、[fam-]曲妥珠單抗、fam-曲妥珠單抗-nxki (HER2；人類化IgG1 ADC)、特普魯單抗、特普魯單抗-trbw (IGF-1R；人類IgG1)、依普珠單抗、依普珠單抗-jjmr (CGRP；人類化IgG1)、伊莎妥昔、伊莎妥昔-irfc (CD38；嵌合IgG1)、戈沙妥珠單抗；戈沙妥珠單抗-hziy (TROP-2；人類化IgG1 ADC)、依那珠單抗(CD19；人類化IgG1)、厄羅尼單抗(CCR5；人類化IgG4)、薩特利珠單抗(IL-6R；人類化IgG2)、納索普

利單抗(MASP-2，人類化IgG4)、坦昔妥單抗(CD19；人類化IgG1)、REGNEB3 (伊波拉病毒；3種人類IgG1的混合物)、納西他單抗(GD2；人類化IgG1)、莫妥單抗(EpCAM；人類化scFv免疫毒素)、貝蘭他單抗(B細胞成熟抗原；人類化IgG1 ADC)、馬格妥昔單抗(HER2；嵌合IgG1)、他尼珠單抗(神經生長因子；人類化IgG2)、多塔利單抗(TSR-042) (PD-1；人類化IgG4)、特利珠單抗(CD3；人類化IgG1)、阿杜卡奴單抗(澱粉樣蛋白β；人類化IgG1)、蘇替莫單抗(BIVV009) (C1s；人類化IgG4)、埃維納克單抗(血管生成素樣3；人類化IgG4)。

【0687】 對於特異地表現所選擇的其他治療性抗體的目標的腫瘤，較佳使用這些其他治療性抗體中的任一者進行組合治療。

【0688】 根據第22態樣的第三具體例的一些具體例E，一或多種其他治療活性化合物包含其他靶向CD16a、ILDR2，PSMA或間皮素的治療性抗體。

與細胞毒性劑或細胞生長抑制劑的組合

【0689】 幾種化療劑(諸如多柔比星和奧沙利鉑)誘導免疫原性細胞死亡(ICD)。然而，發現ICD與對抗CCR8抗體的反應有關，因此組合療法可以為單一療法的應用增加更多好處。

【0690】 根據第22態樣的第三具體例的一些具體例F，一或多種其他治療活性化合物包含選自以下的細胞生長抑制劑：放射性核種、烷化劑、DNA交聯劑、DNA嵌入劑(例如，溝結合劑，諸如小溝結合劑)、細胞週期調節劑、細胞凋亡調節劑、激酶抑制劑、蛋白質合成抑制劑、粒線體抑制劑、核輸出抑制劑、拓樸異構酶I抑制劑、拓樸異構酶II抑制劑、RNA/DNA抗代謝物和抗有絲分裂劑。

烷化劑

【0691】 根據第12態樣的第三具體例的一些具體例F1，一或多種其他治療活性化合物包含選自以下的烷化劑：asaley (L-白胺酸、N-[N-乙醯基-4-[雙-(2-氯

乙基)胺基]-DL-苯丙胺醯基]-乙酯)；AZQ (1,4-環己二烯-1,4-二胺基甲酸，2,5-雙(1-氮丙啶基)-3,6-二側氧基-二乙酯)；BCNU (N,N'-雙(2-氯乙基)-N-亞硝基脲)；白消安(1,4-丁二醇二甲磺酸鹽)；(羧基鄰苯二甲酸基)鉑；CBDCA (順-(1,1-環丁烷二羧根基)二胺鉑(II)))；CCNU (N-(2-氯乙基)-N'-環己基-N-亞硝基脲)；CHIP (異丙鉑；NSC 256927)；苯丁酸氮芥；氯唑菌素(2-[[[(2-氯乙基)亞硝基胺基]羰基]胺基]-2-去氧-D-吡喃葡萄糖)；順-鉑(順鉑)；氯美松；氰基-N-嗎啉多柔比星；環代松；二脫水半乳糖醇(5,6-雙環氧半乳醣醇)；氟多潘((5-[(2-氯乙基)-(2-氟乙基)胺基]-6-甲基-尿嘧啶)；庚磺胺；塞引酮；吲哚啉并苯二氮呼二聚體DGN462；黴法蘭；甲基CCNU ((1-(2-氯乙基)-3-(反式-4-甲基環己烷)-1-亞硝基脲)；絲裂黴素C；米托唑胺；氮芥((雙(2-氯乙基)甲胺鹽酸鹽)；PCNU((1-(2-氯乙基)-3-(2,6)-二氧雜-3-哌啶基)-1-亞硝基脲))；哌嗪烷化劑((1-(2-氯乙基)-4-(3-氯丙基)-哌嗪二鹽酸鹽))；哌嗪二酮；雙溴丙基哌嗪(N,N'-雙(3-溴丙醯基)哌嗪)；卟啉黴素(N-甲基絲裂黴素C)；螺乙內醯脲芥；特羅克酮(異氰脲酸三縮水甘油酯)；四鉑；噻替哌(N,N',N''-三-1,2-乙二硫代磷醯胺)；三乙烯三聚氰胺；尿嘧啶氮芥(去甲基多潘)；Yoshi-864((雙(3-甲磺醯氧基丙基)胺鹽酸鹽)。

DNA烷化樣劑

【0692】 根據第22態樣的第三具體例的一些具體例F2，一或多種其他治療活性化合物包含選自以下的DNA烷化樣劑：順鉑；卡鉑；奈達鉑；奧沙利鉑；沙鉑；四硝酸三鉑；丙卡巴肼；氯胺酮；達卡巴嗪；米托唑胺；替莫唑胺。

烷化抗腫瘤劑

【0693】 根據第22態樣的第三個具體例的一些具體例F3，一或多種其他治療活性化合物包含選自以下的烷化抗腫瘤劑：卡巴醌；卡莫司汀；氯萘嗪；氯

脲佐菌素；雙卡黴素；依夫磷醯胺；福莫司汀；葡磷醯胺；洛莫司汀；甘露硫丹；尼莫司汀；菲鉑；匹布羅曼；雷尼莫司汀；塞莫斯汀；鏈脲佐菌素；硫代TEPA；硫丹；三嗪酮；三亞乙基三聚氰胺；四硝酸三鉑。

DNA複製和修復抑制劑

【0694】 根據第22態樣的第三具體例的一些具體例F4，一或多種其他治療活性化合物包含選自以下的DNA複製和修復抑制劑：六甲蜜胺；博萊黴素；達卡巴嗪；放線黴素D；米托溴醇；絲裂黴素；平陽黴素；普利黴素；丙卡巴肼；替莫唑胺；ABT-888(維利帕利)；奧拉帕尼；KU-59436；AZD-2281；AG-014699；BSI-201；BGP-15；INO-1001；ONO-223。

細胞週期調節劑

【0695】 根據第22態樣的第三具體例的一些具體例F5，一或多種其他治療活性化合物包含以下細胞週期調節劑：諸如紫杉醇；Nab-紫杉醇；多西他賽；長春新鹼；長春鹼；ABT-348；AZD-1152；MLN-8054；VX-680；Aurora A特異性激酶抑制劑；Auora B特異性激酶抑制劑和泛Aurora激酶抑制劑；AZD-5438；BMI-1040；BMS-032；BMS-387；CVT-2584；黃酮吡啶醇；GPC-286199；MCS-5A；PD0332991；PHA-690509；塞來昔布(CYC-202、R-含羞草鹼)；ZK-304709；AZD4877，ARRY-520：GSK923295A。

細胞凋亡調節劑

【0696】 根據第22態樣的第三具體例的一些具體例F6，一或多種其他治療活性化合物包含以下細胞凋亡調節劑：諸如AT-101((-)棉酚)；G3139或奧利默森(Bcl-2靶向反義寡核苷酸)；IPI-194；IPI-565；N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-聯苯)-2-基)甲

基)哌嗪-1-基苯甲醯基)-4-(((1R)-3-(二甲胺基)-1-((苯硫基)甲基)丙基)胺基)-3-硝基苯磺醯胺)；N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基-1-環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲醯基)-4-(((1R)-3-(嗎啉-4-基)-1-((苯硫基)甲基)丙基)胺基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯磺醯胺；GX-070 (Obatoclax®；1H-吲哚，2-(2-((3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基)亞甲基)-3-甲氧基-2H-吡咯-5-基)-))；HGS1029；GDC-0145；GDC-0152；LCL-161；LBW-242；維奈托克；靶向TRAIL或死亡受體(例如DR4和DR5)的藥劑，諸如ETR2-ST01、GDC0145、HGS-1029、LBY-135、PRO-1762；靶向凋亡蛋白酶、凋亡蛋白調節劑、BCL-2家族成員、死亡域蛋白、TNF家族成員、鐸家族成員及/或NF-κ-B蛋白的藥物。

血管生成抑制劑

【0697】 根據第22態樣的第三具體例的一些具體例F7，一或多種其他治療活性化合物包括以下血管生成抑制劑：ABT-869；AEE-788；阿西替尼(AG-13736)；AZD-2171；CP-547,632；IM-862；哌加他米；索拉非尼；BAY43-9006；帕唑帕尼(GW-786034)；瓦他拉尼(PTK-787、ZK-222584)；舒尼替尼；SU-11248；VEGF陷阱；凡德他尼；ABT-165；ZD-6474；DLL4抑制劑。

蛋白酶體抑制劑

【0698】 根據第22態樣的第三具體例的一些具體例F8，一或多種其他治療活性化合物包含蛋白酶體抑制劑，諸如硼替佐米；卡非佐米；環氧黴素；伊沙佐米；鹽孢菌素A。

激酶抑制劑

【0699】 根據第22態樣的第三具體例的一些具體例F9，一或多種其他治療活性化合物包含激酶抑制劑，諸如阿法替尼；阿西替尼；博舒替尼；克唑替尼；達沙替尼；厄洛替尼；福他替尼；吉非替尼；依魯替尼；伊馬替尼；拉帕替尼；樂伐替尼；莫布里替尼；尼羅替尼；帕唑帕尼；哌加他尼；索拉非尼；舒尼替尼；SU6656；凡德他尼；威羅非尼；CEP-701(來沙替尼)；XL019；INCB018424(魯索替尼)；ARRY-142886 (司來替尼)；ARRY-438162 (比美替尼)；PD-325901；PD-98059；AP-23573；CCI-779；依維莫司；RAD-001；雷帕黴素；替西羅莫司；ATP競爭性TORC1/TORC2抑制劑，包括PI-103、PP242、PP30、Torin 1；LY294002；XL-147；CAL-120；ONC-21；AEZS-127；ETP-45658；PX-866；GDC-0941；BGT226；BEZ235；XL765、瑞戈非尼和MEKi-1。

蛋白質合成抑制劑

【0700】 根據第22態樣的第三具體例的一些具體例F10，一或多種其他治療活性化合物包含蛋白質合成抑制劑，諸如鏈黴素；雙氫鏈黴素；新黴素；護樂黴素；巴龍黴素；核糖黴素；卡那黴素；阿米卡星；阿貝卡星；貝卡黴素；地貝卡星；妥布黴素；壯觀黴素；潮黴素B；巴龍黴素；慶大黴素；奈替米星；西索米星；異帕黴素；維達黴素；星形黴素；四環素；去氧羥黴素；氯四黴素；氯黴素；地美環素；萊美環素；甲環素；甲環素；米諾環素；氧四黴素；青黴素；羅利四環素；四環素；甘胺醯環素；替加環素；噁唑烷酮；哌替唑胺；利奈唑胺；苯唑胺；拉德唑胺；蘭貝唑胺；舒替唑胺；替地唑胺；肽基轉移酶抑制劑；氯黴素；阿齊達芬尼考；噻菌靈；氟苯尼考；短截北風菌素；瑞他莫林；泰妙菌素；纈草黴素；阿奇黴素；克拉黴素；地紅黴素；紅黴素；氟紅黴素；交沙黴素；麥迪黴素；米卡黴素；奧連黴素；羅他黴素；羅紅黴素；螺旋黴素；醋竹桃黴素；泰樂菌素；酮內酯；泰利黴素；塞紅黴素；索利黴素；克林黴素；

林可黴素；吡利黴素；鏈黴菌素；普那黴素；奎奴普汀/達福普汀；維吉尼亞黴素。

組蛋白去乙醯酶抑制劑

【0701】 根據第22態樣的第三具體例的一些具體例F11，一或多種其他治療活性化合物包含組蛋白去乙醯酶抑制劑，諸如伏立諾他；羅米地辛；西達米特；帕比司他；丙戊酸；貝利諾司他；莫西司他；阿貝司他；恩替司他；SB939(普拉諾司他)；瑞米司他；吉維司他；奎西諾司他；硫脲基丁腈(Kevetrin™)；CUDC-10；CHR-2845(替非司他)；CHR-3996；4SC-202；CG200745；ACY-1215(羅西司他)；ME-344；蘿蔔硫素。

拓樸異構酶I抑制劑

【0702】 根據第22態樣的第三具體例的一些具體例F12，一或多種其他治療活性化合物包含拓樸異構酶I抑制劑，諸如喜樹鹼；各種喜樹鹼衍生物和類似物(例如，NSC 100880、NSC 603071、NSC 107124、NSC 643833、NSC 629971、NSC 295500、NSC 249910、NSC 606985、NSC 74028、NSC 176323、NSC 295501、NSC 606172、NSC 606173、NSC 610458、NSC 618939、NSC 610457、NSC 610459、NSC 606499、NSC 610456，NSC 364830和NSC 606497)；嗎啉異柔比星；SN-38。

拓樸異構酶II抑制劑

【0703】 根據第22態樣的第三具體例的一些具體例F13，一或多種其他治療活性化合物包含拓樸異構酶II抑制劑，諸如多柔比星；氨萘非特(苯并異喹啉二酮)；m-AMSA (4'-(9-吖啶基胺基)-3'-甲氧基甲磺醯苯胺)；蒽吡唑衍生物((NSC 355644)；依托泊苷(VP-16)；吡唑并吖啶((吡唑并[3,4,5-kl]吖啶-2(6H)-丙胺，9-

甲氧基-N,N-二甲基-5-硝基-單甲磺酸鹽)；比生群鹽酸鹽；柔紅黴素；去氧多柔比星；米托蒽醌；美諾立爾；N,N-二苄基道諾黴素；氧蒽唑；魯比達酮；替尼泊苷。

DNA嵌入劑

【0704】 根據第22態樣的第三具體例的一些具體例F14，一或多種其他治療活性化合物包含DNA嵌入劑，諸如蒽黴素；卡黴素A；番茄黴素；DC-81；西伯黴素；吡咯并苯二氮呼衍生物；SGD-1882 ((S)-2-(4-胺基苯基)-7-甲氧基-8-(3S)-7-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)-5-側氧基-5,11a-二氫-1H-苯并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呼-8-基)氧基)丙氧基)-1H-苯并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呼-5(11aH)-酮)；SG2000 (SJG-136；(11aS,11a'S)-8,8'-(丙烷-1,3-二基雙(氧基))雙(7-甲氧基-2-亞甲基-2,3-二氫-1H-[苯并[e]]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呼-5(11aH)-酮]]。

RNA/DNA抗代謝物

【0705】 根據第22態樣的第三具體例的一些具體例F15，一或多種其他治療活性化合物包含RNA/DNA抗代謝物，諸如L-丙胺酸(alanosine)；5-氮雜胞苷；5-氟尿嘧啶；阿維辛；胺基喋呤衍生物N-[2-氯-5[[(2,4-二胺基-5-甲基-6-喹唑啉基)甲基]胺基]苯甲醯基]L-天冬胺酸(NSC 132483)；胺基喋呤衍生物N-[4-[[(2,4-二胺基-5-乙基-6-喹唑啉基)甲基]胺基]苯甲醯基]L-天冬胺酸；胺基喋呤衍生物N-[2-氯-4-[[(2,4-二胺基-6-喋呤基)甲基]胺基]苯甲醯基]L-天冬胺酸單水合物；抗葉酸劑PT523 ((Nα-(4-胺基-4-去氧基喋醯基)-Nγ-半酞醯基-L-鳥胺酸))；貝克氏可溶性抗葉酸(NSC 139105)；二氯烯丙基lawsone ((2-(3,3-二氯烯丙基)-3-羥基-1,4-萘醌)；布喹那；福妥夫((前藥；5-氟-1-(四氫-2-呋喃基)-脲嘧啶)；5,6-二氫-5-氮雜胞苷；甲胺喋呤；甲胺喋呤衍生物(N-[[4-[[(2,4-二胺基-6-喋啶基)甲基]甲基胺

基]-1-萘基]羰基]L-麩胺酸)；PALA ((N-(膦醯基乙醯基)-L-天冬胺酸)；吡唑啉；三甲曲沙。

DNA抗代謝物

【0706】 根據第22態樣的第三具體例的一些具體例F16，一或多種其他治療活性化合物包含DNA抗代謝物，諸如3-HP；2'-去氧-5-氟尿苷；5-HP；α-TGDR (α-2'-去氧-6-硫鳥苷)；阿非迪黴素甘胺酸鹽；ara C(阿糖胞苷)；5-氮雜-2'-脫氧胞苷；β-TGDR (β-2'-去氧-6-硫鳥苷)；環胞苷；胍；羥基脲；肌苷糖二醛；麥貝星II；吡唑并咪唑；硫鳥嘌呤；硫嘌呤。

粒線體抑制劑

【0707】 根據第22態樣的第三具體例的一些具體例F17，一或多種其他治療活性化合物包含粒線體抑制劑，諸如潘克拉汀；苯他汀；羅丹明-123；依地福辛；d-α-生育酚琥珀酸酯；化合物11β；阿司匹靈；玫瑰樹鹼；黃連素；淺藍菌素；GX015-070 (Obatoclax®；1H-吲哚、2-(2-((3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基)亞甲基)-3-甲氧基-2H-吡咯-5-基)-)；雷公三萜醇(雷公藤紅素)；二甲雙胍；孔雀綠；ME-344。

抗有絲分裂劑

【0708】 根據第22態樣的第三具體例的一些具體例F18，一或多種其他治療活性化合物包含抗有絲分裂劑，諸如別秋水仙鹼；奧瑞他汀，例如MMAE (單甲基奧瑞他汀E)和MMAF (單甲基奧瑞他汀F)；軟海綿素B；西馬多丁；秋水仙鹼；膽鹼衍生物(N-苯甲醯基-去乙醯苯甲醯胺)；尾海兔素-10；尾海兔素-15；美登素；類美登素，諸如DM1 (N2'-去乙醯基-N2'-(3-巰基-1-氧基丙基)-美登素)；

羅佐辛；紫杉醇；紫杉醇衍生物((2'-N-[3-(二甲胺基)丙基]戊二酸紫杉醇)；多西他賽；硫代秋水仙鹼；三苯甲基半胱胺酸；硫酸長春鹼；硫酸長春新鹼。

核輸出抑制劑

【0709】 根據第22態樣的第三具體例的一些具體例F19，一或多種其他治療活性化合物包含核輸出抑制劑，諸如卡拉汀A；德拉克黴素；KPT-185 (丙-2-基(Z)-3-[3-[3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]-1,2,4-三唑-1-基]丙-2-烯酸酯)；卡祖黴素A；立托斯坦汀；立托呋汀A；來普黴素B；雷傑酮；Verdinexor ((Z)-3-[3-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-1,2,4-三唑-1-基]-N-吡啶-2-基丙-2-烯醯肼)。

荷爾蒙治療劑

【0710】 根據第22態樣的第三具體例的一些具體例F20，一或多種其他治療活性化合物包含荷爾蒙治療劑，諸如阿那曲唑；依西美坦；阿佐昔芬；比卡魯胺；西曲瑞克；地加瑞克；地洛瑞林；三氯烷；地塞米松；氟他胺；雷洛昔芬；法屈唑；托瑞米芬；氟維司群；來曲唑；福美烷；糖皮質激素；多西骨化醇；司維拉姆碳酸鹽；拉索昔芬；醋酸亮丙瑞林；麥格斯；米非司酮；尼魯米特；他莫昔芬檸檬酸鹽；阿巴瑞克；強的松；非那雄胺；利洛坦；布舍瑞林；促黃體激素釋放激素(LHRH)；組胺瑞林；三氯司坦或莫德拉司坦；福瑞林；戈舍瑞林。

【0711】 根據第22態樣的第三具體例的一些具體例G，一或多種其他治療活性化合物包含靶向骨髓性抑制細胞的抗體。

【0712】 根據第22態樣的第三具體例的一些具體例H，一或多種其他治療活性化合物包含引發抗原呈現細胞(APC)的藥劑，這反過來又可以活化T細胞。

【0713】 根據第22態樣的第三具體例的一些具體例I，一或多種其他治療活性化合物包含BiTE抗體。BiTE抗體是雙特異性抗體，可透過同時結合兩個細胞來引導T細胞攻擊癌細胞。然後T細胞攻擊目標細胞，即Treg。例如，BiTE方法與裸CCR8抗體的基於ADCC的方法互補。

標準療法

【0714】 根據第22態樣的第三具體例的一些具體例J，該組合是與特徵在於趨化因子受體陽性(例如CCR8陽性細胞)之腫瘤或疾病的標準護理的組合。護理標準可以是用於T細胞急性淋巴母細胞性白血病、乳癌、三陰性乳癌、三陽性乳癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、睪丸癌、胃癌、頭頸部鱗狀細胞癌、胸腺瘤、食道腺癌、結腸直腸癌、胰腺癌、卵巢癌或子宮頸癌、急性骨髓性白血病、腎癌、膀胱癌、黑色素瘤、甲狀腺癌、間皮瘤、肉瘤和攝護腺癌的任一者。

【0715】 根據一些較佳具體例，護理標準是治療頭頸癌、乳癌、胃癌、肺癌、鱗狀細胞癌、食道腫瘤、黑色素瘤、膀胱癌、肝癌及/或攝護腺癌的護理標準。如有疑問，護理標準是如「S3 Leitlinie」中針對相應腫瘤的定義，例如Leitlinie Analkarzinom、Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut、Chronische Lymphatische Leukämie (CLL)、Endometriumkarzinom、Follikuläres Lymphom、Harnblasenkarzinom、Hautkrebs-Prävention、Hepatozelluläres Karzinom (HCC)、Hodentumoren、Hodgkin-Lymphom、Kolorektales Karzinom、Larynxkarzinom、Lungenkarzinom、Magenkarzinom、Mammakarzinom、Melanom、Mundhoehlenkarzinom、Nierenzellkarzinom、Ovarialkarzinom、Ösophaguskarzinom、Palliativmedizin、Pankreaskarzinom、Peniskarzinom、Prostatakarzinom、Psychoonkologie、Supportive Therapie、Zervixkarzinom，於2020

年6月26日生效，參見https：//www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/，於2021年1月6日以全文引用的方式併入本文。

放射療法

【0716】 根據第22態樣的第三具體例的一些具體例K，其與第22態樣的第一及/或第二具體例的具體例可能且被建議組合，使用是與放射療法同時、單獨或依序組合使用。

【0717】 例如，放射療法可以是涉及本技藝中已知的放射方案的療法，例如包括透過將40 Gy的典型總劑量分成15次每日治療或70 Gy的總劑量分成37次每日治療的X射線外照射療法。例如，放射療法可以是近接治療。實例12.6.8顯示用抗CCR8抗體和放射療法的組合治療。

NK細胞療法

【0718】 根據第22態樣的第三具體例的一些具體例L，其與第22態樣的第一及/或第二具體例的具體例可能並被建議組合，使用是與NK細胞療法同時，單獨或依序組合使用。NK細胞療法可以例如包含使用如EP1771471中所述的經工程化NK細胞株，或可以包含使用經分離初代NK細胞，可能包括修飾，諸如嵌合受體，參見WO2006052534。

靶向與T細胞活化有關的細胞表面分子

【0719】 根據第22態樣的第三具體例的一些具體例M，提供根據第6、第7、第8、第9、第10、第11、第12、第13、第14、第15、第16、第17及/或第18態樣的抗體或抗原結合片段，或根據第19態樣的結合物或根據第20態樣的醫藥組成物，供與一或多種其他靶向與T細胞活化有關的細胞表面分子的治療活性化

合物同時，分別或依序組合使用，與T細胞活化有關的細胞表面分子選自CD25、CTLA-4、PD-1、LAG3、TIGIT、ICOS和TNF受體超家族成員、4-1BB、OX-40、和GITR。

B細胞耗竭

【0720】 根據第22態樣的第三具體例的一些具體例N，其與第22態樣的第一及/或第二具體例的具體例可能並被建議組合，該使用是與腫瘤內B細胞耗竭同時、單獨或依序組合使用。腫瘤內B細胞耗竭可透過透予抗體或其他分子或任何其他特異地靶向腫瘤內B細胞，較佳CD19+ B細胞的治療而發生。實例12.3.2顯示了一種治療，其中投予抗CCR8抗體並且耗竭腫瘤內CD19+ B細胞。雖然CD8+ T細胞耗竭會消除用抗CCR8抗體治療的有益效用，但令人驚訝地發現，B細胞耗竭反而增進了抗CCR8抗體治療的有益效用。在不受到限制的情況下，可以藉由使用靶向CD19或CD20或其他合適B細胞標記的抗體來消除B細胞。

分層/預測和監控方案

【0721】 根據以下具體例描述的分層步驟也作為獨立方法提供，例如用於分層、診斷或監控抗CCR8抗體治療的治療成功。

【0722】 根據第22態樣的一些第四具體例，其與第22態樣的第一、第二及/或第三具體例的具體例可能且被建議組合，使用包含測定某些參數以預測或監控治療成功，例如對一群個體或患者進行分層以預測腫瘤反應或監控治療成功。例如，個體可以是人類或非人類，例如小鼠、嚙齒動物或食蟹獼猴。

【0723】 根據第22態樣的第四具體例的一些具體例A，使用包含測定

a. 腫瘤浸潤性淋巴細胞的存在或數量，

b. 巨噬細胞及/或NK細胞的存在或數量，

c. CCR8陽性或FOXP3陽性調節性T細胞的存在或數量，

d. 腫瘤突變負荷，

e. 癌症分期，

f. 受干擾素刺激的基因或蛋白質的存在、含量或活化，

g. CCR8表現，

h. 補體因子蛋白、絲胺酸蛋白酶抑制因子及/或MHC組分的存在或數量，

i. 細胞激素的存在或數量，細胞激素為諸如發炎性或抑制性細胞激素，

j. 免疫基因表現的活化，

k. 免疫檢查點(蛋白質)表現，諸如PD-(L)1或CTLA4表現，

l. 腫瘤浸潤性CD19+ B細胞的存在或數量，及/或

m. 腫瘤浸潤性CD8+ T細胞的存在或數量，

以便將一群個體或患者分層來預測腫瘤反應，或預測或監控治療成功。

【0724】 根據第22態樣的第四具體例的一些具體例A1，使用包含測定(a)腫瘤浸潤性淋巴細胞、(b)巨噬細胞及/或NK細胞，及/或(c) CCR8陽性或FOXP3陽性調節性T細胞的存在或數量。使用生檢(諸如皮膚生檢、手術生檢、內視鏡生檢或針生檢，諸如細針抽吸、空心針生檢、真空輔助生檢或圖像引導生檢和後續染色)，可以評估細胞類型的存在或數量，諸如(a)腫瘤浸潤性淋巴細胞、(b)巨噬細胞及/或NK細胞，及/或(c) CCR8陽性調節性T細胞。然後可以將(a)腫瘤浸潤性淋巴細胞、(b)巨噬細胞及/或NK細胞，及/或(c) CCR8陽性調節性T細胞的數量或相對量與參考物，例如參考樣品或參考值進行比較。(a)腫瘤浸潤性淋巴細胞、(b)巨噬細胞及/或NK細胞，及/或(c) CCR8陽性調節性T細胞的相對存在或數量可用於預測對用本發明抗體或片段治療的有利反應。或者，可以使用評分系統，諸如Zhang, Dachuan, et al. “Scoring system for tumor-infiltrating lymphocytes

and its prognostic value for gastric cancer." Frontiers in immunology 10 (2019): 71中所述的評分系統，來確定腫瘤浸潤性淋巴細胞的數量或相對量。

【0725】 根據第22態樣的第四具體例的一些具體例A2，使用包含測定腫瘤突變負擔，以供預測和監控腫瘤反應。腫瘤突變負荷(tumor mutational burden，TMB)是一種生物標記，其測量癌症患者腫瘤中存在的體細胞突變數量，並量化為每百萬鹼基的突變(mut/Mb)。該度量可用於對患者進行分層，例如用以預測或監控對用根據本發明的抗體或結合物治療的反應。存在有經FDA核准的測試，例如可以≧10 mut/Mb的參考值來使用。或者，微衛星不穩定性(MSI)可用於分層，這是由DNA錯配修復系統故障引起的。

【0726】 根據第22態樣的第四具體例的一些具體例A3，使用包含確定癌症分期以供預測和監控腫瘤反應。可以如本技藝已知的進行癌症分期，例如使用TNM分類系統或FIGO分期，並且可以用於對患者進行分層，例如以便預測或監控對用根據本發明抗體或結合物治療的反應。

【0727】 根據第22態樣的第四具體例的一些具體例A4，使用包含測定干擾素或受干擾素刺激的基因或蛋白質的存在，含量或活化，以供預測和監控腫瘤反應。受干擾素刺激基因是其表現受干擾素，特別是IFNg所刺激的基因。合適的受干擾素刺激的基因或蛋白質包括，但不限於ACOD1、ACTG1、ACTR2、ACTR3、ADAMTS13、AIF1、AQP4、ASS1、B2M、BST2、C9JQL5、CALCOCO2、CAMK2A、CAMK2B、CAMK2D、CAMK2G、CASP1、CCL1、CCL11、CCL13、CCL14、CCL15、CCL15、CCL14、CCL16、CCL17、CCL18、CCL19、CCL2、CCL20、CCL21、CCL22、CCL23、CCL24、CCL25、CCL26、CCL3、CCL3L1、CCL4、CCL4L1、CCL5、CCL7、CCL8、CD40、CD44、CD58、CDC42EP2、CDC42EP4、CIITA、CITED1、CLDN1、CX3CL1、CXCL16、CYP27B1、DAPK1、DAPK3、EDN1、EPRS、EVL、FCGR1A、FCGR1B、FLNB、GAPDH、GBP1、

GBP2、GBP4、GBP5、GBP6、GCH1、GSN、HCK、HLA-A、HLA-B、HLA-C、HLA-DPA1、HLA-DPB1、HLA-DQA1、HLA-DQA2、HLA-DQB1、HLA-DQB2、HLA-DRA、HLA-DRB1、HLA-DRB3、HLA-DRB4、HLA-DRB5、HLA-E、HLA-F、HLA-G、HLA-H、ICAM1、IFI30、IFITM1、IFITM2、IFITM3、IFNG、IFNGR1、IFNGR2、IL12B、IL12RB1、IL23R、IRF1、IRF2、IRF3、IRF4、IRF5、IRF6、IRF7、IRF8、IRF9、JAK1、JAK2、KIF16B、KIF5B、KYNU、LGALS9、MEFV、MID1、MRC1、MT2A、MYO1C、NCAM1、NMI、NOS2、NUB1、OAS1、OAS2、OAS3、OASL、PDE12、PML、PRKCD、PTAFR、RAB12、RAB20、RAB43、RAB7B、RPL13A、RPS6KB1、RYDEN、SEC61A1、SLC11A1、SLC26A6、SLC30A8、SNCA、SP100、STAR、STAT1、STX4、STX8、STXBP1、STXBP2、STXBP3、STXBP4、SYNCRIP、TDGF1、TLR2、TLR3、TLR4、TRIM21、TRIM22、TRIM25、TRIM26、TRIM31、TRIM34、TRIM38、TRIM5、TRIM62、TRIM68、TRIM8、UBD、VAMP3、VCAM1、VIM、VPS26B、WAS、WNT5A、XCL1、XCL2、ZYX。

【0728】 根據第22態樣的第四具體例的一些具體例A5，使用包含測定CCR8表現以供預測和監控腫瘤反應。可以例如基於生檢樣品，如本技藝中熟知例如使用基於IHC、PCR或ELISA的方法，例如使用本文揭示的抗體、片段或結合物來測定CCR8表現含量。

【0729】 根據第22態樣的第四具體例的一些具體例A6，使用包含測定選自以下基因或蛋白質的存在、含量或活化：(a)補體因子蛋白、(b)絲胺酸蛋白酶抑制因子，(c) MHC組分，或(d) Arg2或(e)本文揭示的另一種生物標記(參見例如實例12.7.1或12.7.2)，供用於預測和監控腫瘤反應。合適的補體因子蛋白包括但不限於用於治療的C1R、C1S、C4A、C5ar2、F12和MASP2，或來自對應物種的其類似物。合適的絲胺酸蛋白酶抑制因子包括但不限於Serpina1a、Serpina1b、

Serpina1d、Serpina3i，或來自其他物種的其類似物。合適的MHC組分包括但不限於H2-K2、H2-T24、H2-Q10、H2-B1、H2-Q1、H2-Q5和H2-DMb2，或來自其他物種的其類似物。

【0730】 如實例12.1.2中所討論的，基於來自同基因小鼠模型的早期腫瘤的全基因體RNA-seq數據，發明人發現以下基因的含量增加與腫瘤反應強烈有關：Eif3j2、Eno1b、Ifi44l、Hist1h2al、Ifi202b、Hmga1b、Amd2、Sycp1、Itln1、Trim34b、Catsperg2、Zfp868、Serpina1b、Prss41、C1rb、Cyld、Ccnb1ip1、Masp2、Acaa1b、C4a、Snord93、Abhd1、Serpina3h、H2-K2、Cd1d2、Hal、Rnf151、Rbm46、Arg2、Mir8099-2、Igsf21、Olfr373、C1s2、Crym、Arv1、Hddc3、Plppr4、Ppp1r11、Rps3a2、Zfp459、Rnd1、Serpina1a、Vcpkmt、Atp10d、Gbp2b、H2-T24、Tlcd2、Ctse、H2-Q10、Cyp2c55、Borcs8、Tpsab1、Trim43b、Cc2d1a、Serpina1d、Cacna1a、Kcnj14、Ttc13、Farsa、Olfr1217、Jaml、H2-Bl、Tnpo2、Rims3、Dock9、Car5b、Atp1a4、H2-Q1、Zfp69、Slpi、Pcdhgb8、Ocel1、Selenbp2、Nsd3、Wt1、Nap1l2、Ranbp9、Gtpbp3、AY761185、Rnaset2a、Serpina3i、Ell2、Gal3st2b、Urb2、F12、Klk1、Ifi214、Cstl1、Agtpbp1、Msh5、Cox18、Zfp330、Ttc37、Klk4、H2-Q5、Cxcl11、Rab39、Pm20d1、Nod2、H2-DMb2。有趣的是，此組極其富含早期補體因子、補體調節因子(如絲胺酸蛋白酶抑制因子)和MHC組分。特別是，存在高含量的補體C1/C4可能有助於Treg溶解。當補體因子的耗竭/消耗降低了Treg耗竭的功效時，補足補體系統(例如在組合治療中)可能是一種選項。

【0731】 根據第22態樣的第四具體例的一些較佳具體例，使用包含測定選自以下基因或蛋白質的存在、含量或活化供用於預測和監控腫瘤反應：Eif3j2、Eno1b、Ifi44l、Hist1h2al、Ifi202b、Hmga1b、Amd2、Sycp1、Itln1、Trim34b、Catsperg2、Zfp868、Serpina1b、Prss41、C1rb、Cyld、Ccnb1ip1、Masp2、Acaa1b、C4a、Snord93、Abhd1、Serpina3h、H2-K2、Cd1d2、Hal、Rnf151、Rbm46、Arg2、

Mir8099-2、Igsf21、Olfr373、C1s2、Crym、Arv1、Hddc3、Plppr4、Ppp1r11、Rps3a2、Zfp459、Rnd1、Serpina1a、Vcpkmt、Atp10d、Gbp2b、H2-T24、Tlcd2、Ctse、H2-Q10、Cyp2c55、Borcs8、Tpsab1、Trim43b、Cc2d1a、Serpina1d、Cacna1a、Kcnj14、Ttc13、Farsa、Olfr1217、Jaml、H2-Bl、Tnpo2、Rims3、Dock9、Car5b、Atp1a4、H2-Q1、Zfp69、Slpi、Pcdhgb8、Ocel1、Selenbp2、Nsd3、Wt1、Nap1l2、Ranbp9、Gtpbp3、AY761185、Rnaset2a、Serpina3i、Ell2、Gal3st2b、Urb2、F12、Klk1、Ifi214、Cstl1、Agtpbp1、Msh5、Cox18、Zfp330、Ttc37、Klk4、H2-Q5、Cxcl11、Rab39、Pm20d1、Nod2、H2-DMb2，或其任何組合。如習於技藝者立即理解的，對於人類個體來說，分層、預測或監控方法包含測定所提供基因或蛋白質的人類對應物的存在、含量或活化。

【0732】 根據第22態樣的第四具體例的一些具體例A7，使用包含測定發炎性或抑制性細胞激素的存在或數量，供用於預測和監控腫瘤反應。可以如習於技藝者已知的那樣評估發炎性或抑制性細胞激素的存在或數量。

【0733】 根據第22態樣的第四具體例的一些具體例A8，用途包含基於免疫基因表現的活化來預測或監控腫瘤反應。可以使用本技藝中已知的方法測量免疫基因表現的活化，例如使用基因組富集分析或使用本技藝中已知的基於標記的分析。此外，可以根據經活化Treg或免疫細胞的基因特徵進行分層、預測或監控。

【0734】 根據第22態樣的第四個具體例的一些具體例A9，使用包含將一群個體或患者分層，以基於免疫檢查點蛋白表現(諸如PD-L1表現、PD-1表現或CTLA4表現)來預測腫瘤反應，或使用包含測定免疫檢查點蛋白表現含量(諸如PD-L1表現、PD-1表現或CTLA4表現)，供用於預測和監控腫瘤反應。

【0735】 程序性死亡配體1 (PD-L1)是一種免疫相關的生物標記，可以在許多組織類型(包括腫瘤細胞)的表面上表現。PD-L1蛋白表現可以藉由使用腫瘤

比例評分(TPS)或綜合陽性評分(CPS)來決定。根據本發明，出乎意料發現到，就具有ICI反應性腫瘤，特別是具有(高)PD-L1表現的腫瘤個體來說，對使用抗CCR8抗體的(單一)療法的反應得到改善(參見實例12.7)。追蹤這個觀察結果，發明人發現到，FoxP3+ Treg細胞的浸潤同樣與PD-L1高表現有關聯。因此，發明人建議將PD-L1作為分層的替代標記，以便克服CCR8難以分析，因而不容易用來選出最有可能受益於抗CCR8抗體治療的個體群體的問題。在尤佳具體例中，基於CPS或TPS確定PD-L1表現。若PD-L1表現存在或表現高，例如由CPS≧1、較佳由CPS≧5、最佳由CPS≧10所示，或如由TPS≧1%，較佳由TPS≧10%，最佳由TPS≧50%所示，則個體或患者被確定為有資格用抗CCR8抗體進行治療。

態樣23-其他以及診斷用途

【0736】 如本文所述抗趨化因子受體或抗CCR8抗體、片段和結合物可用於多種目的，諸如幫助純化或固定表現趨化因子受體或CCR8的細胞(諸如經活化的或腫瘤內Treg)，供用於活體外、活體內和離體應用或診斷。作為特定實例，抗體可用於免疫分析中，以定性及/或定量測量生物樣品中趨化因子受體或表現趨化因子受體的細胞的含量，參見例如Harlow et al., Antibodies: A Laboratory Manual, Second Edition (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1988)。

【0737】 例如，抗趨化因子受體抗體、抗CCR8抗體或其抗原結合片段可用於偵測表現趨化因子受體或CCR8的腫瘤的存在。可以在各種生物樣品(包括血清和組織生檢樣本)中分析表現趨化因子受體或CCR8之細胞或脫落的趨化因子受體或CCR8的存在或含量。此外，抗趨化因子受體或抗CCR8抗體可用於各種成像方法，諸如使用99Tc (或不同同位素)結合抗體進行的免疫閃爍攝影。例如，類似於使用111In結合抗PSMA抗體所描述的成像規程可用於偵測癌症(Sodee, D. Bruce, et al. “Preliminary Imaging Results Using In-111 Labeled CYT-356

(Prostascintst) in the Detection of Recurrent Prostate Cancer." Clinical nuclear medicine 21.10 (1996): 759-767.)。可以使用的另一種偵測方法是正電子發射斷層掃描，例如藉由將本發明抗體與合適同位素結合(參見Herzog, Hans, et al. "Measurement of pharmacokinetics of yttrium-86 radiopharmaceuticals with PET and radiation dose calculation of analogous yttrium-90 radiotherapeutics." Journal of Nuclear Medicine 34.12 (1993): 2222-2226.)。

【0738】 根據第6、第7、第8、第9、第10、第11、第12、第13、第14、第15、第16、第17及/或第18態樣的抗體或抗原結合片段，或根據第19態樣的結合物或根據第20態樣的醫藥組成物，供用於診斷應用或診斷。

【0739】 在第23態樣的一些第一具體例中，提供根據第6、第7、第8、第9、第10、第11、第12、第13、第14、第15、第16、第17及/或第18態樣的抗體或抗原結合片段，或根據第19態樣的結合物或根據第20態樣的醫藥組成物，供用於在活體內的診斷方法中。該用途可以是用於診斷特徵在於趨化因子受體陽性細胞(例如CCR8陽性細胞，諸如CCR8陽性調節性T細胞)的腫瘤或疾病的用途。例如，以趨化因子受體陽性細胞為特徵的腫瘤或疾病是選自T細胞急性淋巴母細胞性白血病、乳癌、三陰性乳癌、三陽性乳癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、小細胞肺癌(SCLC)、睪丸癌、胃癌、頭頸部鱗狀細胞癌、胸腺瘤、食道腺癌、結腸直腸癌、胰腺癌、卵巢癌或子宮頸癌、急性骨髓性白血病、腎癌、膀胱癌、皮膚癌、黑色素瘤、甲狀腺癌、間皮瘤、肉瘤和攝護腺癌。根據一些較佳具體例，在活體內診斷方法中的用途是在頭頸癌、乳癌、胃癌、肺癌、鱗狀細胞癌、食道腫瘤、黑色素瘤、膀胱癌、肝癌及/或攝護腺癌，或本文所述的任何其他腫瘤的診斷方法中的用途。

【0740】 根據一些較佳具體例，根據第6、第7、第8、第9、第10、第11、第12、第13、第14、第15、第16、第17及/或第18態樣的抗體或抗原結合片段，

或根據第19態樣的結合物或根據第20態樣的醫藥組成物是用於將個體或患者分層供進行治療，例如供進行治療本文所述疾病。

態樣24-關於CCR8抗體的DNA/RNA

【0741】 根據第24態樣，提供編碼第6、第7、第8、第9、第10、第11、第12、第13、第14、第15、第16、第17及/或第18態樣的抗體或抗原結合片段的多核苷酸。較佳地，根據此態樣的多核苷酸是根據序列表提供的多核苷酸。

態樣25-關於抗體的載體

【0742】 根據第25態樣，提供包含根據第24態樣的多核苷酸的載體。各種合適的載體系統是本技藝中已知的或本文描述的。

態樣26-關於抗體的生產細胞

【0743】 根據第26態樣，提供了經分離細胞，其被安排用於生產根據第6、第7、第8、第9、第10、第11、第12、第13、第14、第15、第16、第17及/或第18態樣的抗體或抗原結合片段。較佳地，根據本態樣的經分離細胞是真核細胞，諸如CHO或HEK細胞，其包含根據第25態樣的載體。在另一個較佳具體例中，細胞是大鼠骨髓瘤YB2/0細胞。

態樣27-關於抗體的生產方法

【0744】 根據第27態樣，提供生產根據第6、第7、第8、第9、第10、第11、第12、第13、第14、第15、第16、第17及/或第18態樣的抗體或抗原結合片段，或根據第19態樣的結合物的方法，其包含培養根據第26態樣的細胞，以及視情

況純化抗體或抗原結合片段。在一些極佳具體例中，該方法包含如本文他處所述對抗體進行無岩藻醣基化。在一些具體例中，該方法包含抗體的純化。

【0745】 例如，根據本發明的抗體可以藉由以下所述的純化方法進行純化。所述的純化方法適用於廣泛的單株IgG抗體，並針對生物反應器效價進行優化達至高8 g/L，預期收取體積為例如2000 L，來自一次性或不銹鋼生物反應器。在經適當修改的情況下，可以處理具有其他效價範圍的抗體培養物。經由深度過濾及/或帶電荷過濾收集並澄清細胞培養物。經澄清的收取物儲存在一次性袋子或不銹鋼儲罐中，視情況可冷卻。

一般加工條件

【0746】 封閉式加工和一次性系統是較佳的；在有適當清潔和更換程序的情況下，也可以使用不銹鋼撬塊或系統。一次性袋子通常採用低密度或超低密度聚乙烯作為接觸層。除非另有說明，除其他外，可以使用乙酸鈉/乙酸或Tris/Tris-HCl緩衝系統，通常總濃度為50 mM，包括50 mM NaCl。各個單元操作(例如加載、溶離液或流通液)的緩衝液和過程中間物通常是使用0.2 μm在線過濾或使用過濾組件過濾，例如使用PES膜及/或纖維網過濾器。這些溶液通常在環境(例如18-26°C)或2-8°C條件下儲存在一次性袋子或不銹鋼容器中。

捕獲

【0747】 使用基於蛋白A的層析進行抗體捕獲，例如使用Cytiva MabSelect SuRe、MabSelect SuRe LX、Mab Select PrismA或Purolite A50樹脂。在澄清後進行加載，有或沒有透過超濾進行預濃縮。加載密度通常為45-75 g/L，使用單一或可變流速將澄清的收取物施加到管柱上(120-400 cm/h)。層析可以使用一根或多根管柱以分批模式進行，也可以使用最多8根管柱以連續(MCC(多管柱層

析)/SMB(模擬移動床))模式進行。預裝填或自裝填管柱用於批量模式，典型床高為20 cm。關於連續模式，目標是經澄清收取物與樹脂的接觸時間為1-4分鐘。根據抗體效價，在一個或多個循環中進行捕獲。在加載之前，使用Tris緩衝液(例如pH 7)平衡管柱；洗滌進行至少兩次洗滌步驟；第一個洗滌緩衝液中的高NaCl濃度，然後是第二個緩衝液中的低NaCl濃度(例如第1次洗滌：1 M NaCl，pH 5.5；第2次洗滌：50 mM NaCl，pH 6.0)在乙酸鹽緩衝液中。例如，可以藉由含有0-50 mM NaCl的低pH(例如3.5)乙酸鹽緩衝液以通常≦5個管柱體積(CV)和UV或體積控制的溶離液收集來實現溶離。溶離液可在此步驟或病毒不活化後匯集並充分混合。親和力管柱藉由≧3 CV乙酸(例如0.1 M，包括500 mM NaCl)再生、使用0.5-1.0 M NaOH進行消毒(原位清潔，CIP)30分鐘，使用≧4個CV重新平衡。管柱儲存在例如20% EtOH或2% BnOH中。

【0748】 或者，可以使用與上文概述的相同的加載方案和緩衝系統，用纖維素結構(例如Fibro PrismA)上的親和力配體從澄清的收取物中進行親和力捕獲。可以略過再生或CIP塊以獲得最佳處理時間。5-20秒的接觸時間可應用於不同尺寸(例如0.4 mL至2.4 L)的Fibro單元。通常，可以實現25-35 g/L單位體積的加載能力。單個單元可用於處理單個批次或多個批次，取決於Fibro單元和生物反應器的大小以及抗體培養物的效價。親和力加載材料可以在加載前透過帶電荷過濾器以＞300 L/m2流通量進一步澄清，以最大限度地延長使用壽命並最大限度地減少積垢。

低pH病毒不活化

【0749】 捕獲溶離液用HOAc或HCl調整至pH值3.7-3.9，並在≧18°C下在同一個或分開的袋子中保持120-240分鐘，以使得可能存在的病毒不活化。或者，

病毒不活化在pH 3.4-3.6下進行＞30分鐘。然後使用1-2 M Tris/-HCl滴定劑原液將加工中間物調整至儲存或進一步加工條件，例如調整至pH 4-7。

精化1 (polishing 1)

【0750】 抗體透過陰離子交換層析(AEX)而進一步精化，通常以膜膠囊或匣的形式(例如Sartorius Sartobind STIC PA 4 mm或3M MA ST Polisher)在流通模式下，流速≦350 MV/h，用於去除過程相關及/或產品相關的雜質和顆粒。取決於抗體量，可以在一個或多個循環中處理來自一批的整個量。在加載之前，將中間物調整至例如8-20 mS/cm的目標電導度且對於具有鹼性等電點的抗體來說目標pH為例如7.0。對於等電點低於pH 7.0的抗體來說，電導度可為5-20 mS/cm，pH可以在其等電點和pH 5.0之間。膜用pH 7.0的Tris緩衝液或pH 5-6的乙酸鹽緩衝液平衡，並以通常在0.5-10 g抗體/mL膜體積(MV)之間的密度加載。可以使用平衡緩衝液執行追踪並將其與收集的流出物結合，其收集標準由例如UV或體積控制。膜吸附器可以使用一次或多次，為此它會再生(1 M NaCl，25 MV)並重新平衡(Tris緩衝液pH 7.0)。

精化2

【0751】 最終精化可以例如藉由陽離子交換層析(CEX)來實現。原則上，AEX和CEX單元操作的順序可以顛倒。CEX單元操作通常以結合和溶離模式進行，流速在100-200 cm/h之間。可在20 cm床高處使用帶有樹脂的預裝填或自裝填管柱，例如Cytiva Capto S ImpAct或Capto SP ImpRes。精化步驟是根據抗體量在一個或多個循環中進行。如果需要，可以使用HOAc、Tris滴定劑或WFI將加載調整到5-9 mS/cm之間的目標電導度和pH 4.5-7.5。將加載以40-105 g/L之間的典型密度施加到用≧5 CV乙酸鹽緩衝液(pH和電導度與CEX加載匹配)平衡的

CEX管柱上，之後使用≧5 CV的相同緩衝液洗滌。使用具有合適NaCl濃度(＞50 mM；＜500 mM)的乙酸鹽緩衝液溶離抗體，然後藉由UV控制收集溶離液，收集的溶離液體積通常≦10 CV。使用0.5-2 M NaCl乙酸鹽緩衝液對管柱進行再生、重新平衡(≧5 CV，使用CEX平衡緩衝液)、消毒(0.5-1.0 M NaOH持續≧30分鐘)、重新平衡(≧5 CV，使用CEX平衡緩衝液)，最後儲存在例如20% EtOH或2% BnOH中。

額外精化

【0752】 當需要額外精化以去除殘留的產品相關或過程相關的雜質時，可以使用混合模式層析(MMC)來代替CEX步驟，或與CEX步驟一起使用。混合模式層析樹脂的實例是Capto adhere和Capto MMC ImpRes。此單元操作通常以流通模式操作，但也可以採用結合和溶離模式。管柱可以自裝填或預裝填，床高為5-20 cm的各種直徑，並以100-500 cm/h流速的流通模式或100-220 cm/hr的結合和-溶離模式來操作。

【0753】 如果需要，通常使用HOAc、Tris滴定劑或WFI將負載調整到3-12 mS/cm之間的目標電導度和pH 4.2-7.5。將負載以75-300 g/L之間的典型密度施加到用≧5 CV乙酸鹽緩衝液(pH和電導度與MMC負載匹配)平衡的MMC管柱上。可以使用平衡緩衝液執行追踪並將其與收集的流出物結合，其收集標準由例如紫外線或體積控制。MMC管柱可以使用一次或多次，取決於要精化的抗體量。使用0.5-2 M NaCl乙酸鹽緩衝液使管柱再生、重新平衡(≧5 CV，使用平衡緩衝液)、消毒(0.5-1.0 M NaOH持續≧30分鐘)，最後儲存在例如20% EtOH或2% BnOH。

奈米過濾

【0754】 可能殘留的外來病毒是藉由基於PDVF的奈米過濾而被去除，例如使用帶有或不帶有預過濾器的Planova BioEX。負載在恆定壓力(例如2.0-3.4巴)下以1500-5000 g抗體/m²的加載密度施加到預平衡的奈米過濾器(≧5 L/m²乙酸鹽緩衝液，配方例如匹配MA AEX或CEX溶離條件)。可以使用相同的緩衝液追踪過濾器，且通常在使用後測試過濾器的完整性。在完整性測試失敗時，可以重複該步驟。或者，可以藉由使用或不使用預過濾器的纖維素基奈米過濾去除外來病毒。負載在恆定壓力(例如0.8-1.2巴)以500-2000 g抗體/m²的加載密度施加到預平衡的奈米過濾器(≧5 L/m²乙酸鹽緩衝液，配方例如匹配MA AEX或CEX溶離條件)。

濃度及緩衝交換

【0755】 中間物是透過超濾濃縮至15-110 g/L，用≧6個透濾體積對透濾緩衝液(DFB) (例如10 mM組胺酸、10 mM甲硫胺酸、30 mM精胺酸，pH 5.3)進行透濾，如果需要，進一步濃縮至200 g/L。這通常使用切向流過濾裝置和截止值為30-50 kDa的合適膜(例如Millipore Pellicon、Sartorius Hydrosart、Pall Omega)進行，負載通常為300-1000 g抗體/m²。過程通常由進料或滯留液流量(例如2-7 L/min/m²)所控制，或者由進料壓力(2-4巴)和TMP (0.7-2巴)所控制。膜可能會被DFB追踪，並用DFB將合併的滯留液稀釋到目標濃度。TFF系統和膜用0.5 M NaOH消毒，並用乙酸鹽緩衝液或DFB平衡。在使用前測試膜完整性或滲透性。

穩定

【0756】 在視情況選用的穩定步驟中，添加賦形劑濃縮物以產生原料藥(BDS)。使用例如預平衡過濾器(例如在DFB中稀釋的賦形劑濃縮物)進行生物負

載去除過濾(例如0.2 μm)，在使用後對其完整性進行測試。在完整性測試失敗時，可以重複過濾步驟。

填充和冷凍

【0757】 將BDS填充在具有LDPE接觸層(例如5或10 L)的合適袋子中，該袋子具有較佳地無菌連接和斷開的各個i.d.採樣隔室。這些袋子透過視情況選用的真空密封(LDPE外包裝袋)單獨進行保護性包裝，並放置在保護殼中(例如RoSS Shells)。在視情況中間物2-8℃儲存後，將殼袋冷凍(使用板式或被動式冷凍庫)並隨後儲存在≦-30或≦-60℃下，例如+/- 5℃，或者在≦-25或≦-60℃下，例如+/-5℃。

態樣28-具有由抗原定義的抗體的部件套組

【0758】 根據第28態樣，提供包含第6、第7、第8、第9、第10、第11、第12、第13、第14、第15、第16、第17及/或第18態樣的抗體或抗原結合片段，或根據第19態樣的結合物或根據第20態樣的醫藥組成物的套組，加上使用說明書。

【0759】 本發明的抗體、片段、結合物或醫藥組成物可以套組的形式提供，即在一個或多個帶有說明書的容器中以預定量包裝的藥劑組合。例如，當抗體、片段或結合物是治療性抗體、片段或結合物時，使用說明書可包含包裝插頁。例如，包裝插頁可以包含說明有利施用模式或如本文所述組合治療的資訊。

【0760】 例如，當抗體用酶標記時，套組可包括酶所需的受質和輔因子(例如，提供可偵測發色團或螢光團的受質前體)。此外，可以包括其他添加劑，諸如穩定劑、緩衝劑(例如阻斷緩衝劑或溶解緩衝劑)與類似物。各種試劑的相對量可以有很大的變化，以提供試劑溶液中的濃度，從而顯著優化分析的靈敏度。

特別地，試劑可以作為乾粉提供，通常是經凍乾的，包括在溶解時將提供具有適當濃度的試劑溶液的賦形劑。

態樣29-包含抗CCR8抗體的組合治療

【0761】 根據一個態樣，提供用於治療腫瘤的抗CCR8抗體和其他治療活性化合物或療法，其中其他治療活性化合物是

a) 化療劑，較佳紫杉烷、多柔比星、順鉑、卡鉑、奧沙利鉑，或吉西他濱，

b) 靶向其他趨化因子受體的抗體，其他趨化因子受體為諸如CCR1、CCR2、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CCR10、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5、CXCR6、CX3CR1或CXCR1，

c) 靶向由腫瘤細胞特異地表現的蛋白質的抗體，

d) 靶向HER2及/或EGFR的抗體或小分子，

e) 任何用於頭頸癌、乳癌、胃癌、肺癌、鱗狀細胞癌、食道腫瘤、黑色素瘤、膀胱癌、肝癌及/或攝護腺癌的護理標準，

f) 標靶激酶抑制劑，例如索拉非尼、瑞戈非尼或MEKi-1，及/或

g) 放射療法。

【0762】 換言之，提供用於治療腫瘤的抗CCR8抗體，較佳地誘發ADCC及/或ADCP的抗CCR8抗體，如本文他處所述，其中使用包含投予不靶向檢查點蛋白並選自以下的其他治療活性化合物或療法

h) 化療劑，較佳紫杉烷、紫杉醇、多柔比星、順鉑、卡鉑、奧沙利鉑，或吉西他濱，

i) 靶向趨化因子受體的抗體，趨化因子受體為諸如CCR1、CCR2、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CCR10、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5、CXCR6、CX3CR1或CXCR1，

j) 靶向由腫瘤細胞特異地表現的蛋白質的抗體，

k) 靶向HER2及/或EGFR的抗體或小分子，

l) 任何用於頭頸癌、乳癌、胃癌、肺癌、鱗狀細胞癌、食道腫瘤、黑色素瘤、膀胱癌、肝癌及/或攝護腺癌的護理標準，

m) 標靶激酶抑制劑，例如索拉非尼、瑞戈非尼或MEKi-1，

n) 放射療法，及/或

o) 耗竭腫瘤內B細胞，較佳CD19+ B細胞(的化合物或抗體)。

【0763】 抗CCR8抗體可以是如本文所述的本發明抗-CCR8抗體或本技藝中已知的任何其他治療上合適的抗-CCR8抗體。腫瘤可以是本文，例如第22態樣所述的任何腫瘤。較佳地，腫瘤或疾病的特徵在於趨化因子受體陽性細胞，諸如CCR8陽性細胞，諸如CCR8陽性調節性T細胞或CCR8陽性腫瘤細胞。較佳地，腫瘤是ICI反應性腫瘤。基於本文所述的實例(例如實例12.6 ff.，參見反應小鼠模型)，特別是那些對免疫檢查點抑制有反應或最初對免疫檢查點抑制有反應的腫瘤將受益於呈單獨或組合形式的抗CCR8抗體治療。其他治療活性化合物可以是如本文他處所述的治療活性化合物。合適的紫杉烷可以選自例如紫杉醇、亞伯杉、卡巴他賽或多西他賽，或其衍生物。根據較佳具體例，使用進一步包含投予檢查點抑制劑，諸如抗PD-1抗體、抗PD-L1抗體或CTLA4抗體，例如如本文他處所述。

態樣30-包含抗CCR8抗體的三重組合治療

【0764】 根據一個態樣，提供抗CCR8抗體、檢查點抑制劑(諸如抗PD-1抗體、抗PD-L1抗體或CTLA4抗體)，以及其他治療活性化合物或療法，供用於治療腫瘤，其中其他治療活性化合物或療法較佳是

a) 靶向其他趨化因子受體的抗體，其他趨化因子受體為諸如CCR1、CCR2、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CCR10、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5、CXCR6、CX3CR1或CXCR1，

b) 靶向由腫瘤細胞特異地表現的蛋白質的抗體，

c) 靶向HER2及/或EGFR的抗體或小分子，

d) 任何用於頭頸癌、乳癌、胃癌、肺癌、鱗狀細胞癌、食道腫瘤、黑色素瘤、膀胱癌、肝癌及/或攝護腺癌的護理標準，

e) 化療劑，較佳紫杉烷、紫杉醇、多柔比星、順鉑、卡鉑、奧沙利鉑，或吉西他濱，

f) 標靶激酶抑制劑，例如索拉非尼、瑞戈非尼或MEKi-1，及/或

g) 放射療法，

h) 耗竭腫瘤內B細胞，較佳CD19+ B細胞(的化合物或抗體)。

【0765】 換言之，提供用於治療腫瘤的誘發ADCC及/或ADCP的抗CCR8抗體，其中使用包含投予不靶向檢查點蛋白並選自以下的其他治療活性化合物或療法

a) 化療劑，較佳紫杉烷、紫杉醇、多柔比星、順鉑、卡鉑、奧沙利鉑，或吉西他濱，

b) 靶向其他趨化因子受體的抗體，其他趨化因子受體為諸如CCR1、CCR2、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR9、CCR10、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5、CXCR6、CX3CR1或CXCR1

c) 靶向由腫瘤細胞特異地表現的蛋白質的抗體，

d) 靶向HER2及/或EGFR的抗體或小分子，

e) 標靶激酶抑制劑，例如索拉非尼、瑞戈非尼或MEKi-1，

f) 放射療法，及/或

耗竭腫瘤內B細胞，較佳CD19+ B細胞，且使用進一步包含投予檢查點抑制劑，諸如抗PD-1抗體、抗PD-L1抗體或CTLA4抗體，例如如本文他處所述。

態樣31-包含抗CCR8抗體的依序組合治療

【0766】 根據一個態樣，提供用於治療腫瘤的抗CCR8抗體和其他治療活性化合物或療法，其中在第一劑抗CCR8抗體之後投予一劑的其他治療活性化合物或療法，例如

a) 在抗CCR8抗體已使腫瘤內CD8細胞與Treg細胞的比例增加至少達2、3、4或5的倍數後，或

b) 在抗CCR8抗體已耗竭至少40、45、50、55、60、65或70%腫瘤內Treg細胞之後。

【0767】 換言之，提供用於治療腫瘤的抗CCR8抗體，較佳地誘發ADCC及/或ADCP的抗CCR8抗體，如本文他處所述，其中使用包含投予其他治療活性化合物或療法，其中在第一劑抗CCR8抗體之後投予一劑的其他治療活性化合物或療法，較佳地

a) 在抗CCR8抗體已使腫瘤內CD8細胞與Treg細胞的比例增加至少達2、3、4或5的倍數後，或

b) 在抗CCR8抗體已耗竭至少40、45、50、55、60、65或70%腫瘤內Treg細胞之後。

【0768】 根據較佳治療方案，治療始於投予第一劑抗CCR8抗體(例如，每天、每週、q2w、q3w或q4w，如上所述)，隨後投予其他治療活性化合物或療法。在不受到理論囿限的情況下，應選擇抗CCR8抗體的初始劑量與其他治療活性化合物之間的時間以允許腫瘤內Treg耗竭至少40、50或60%。抗CCR8抗體可以是如本文中所述的本發明抗CCR8抗體，但也可以是任何其他治療上合適的抗CCR8抗體。腫瘤可以是本文描述的任何腫瘤，例如第22態樣。較佳地，腫瘤或疾病的特徵在於趨化因子受體陽性細胞，諸如CCR8陽性細胞，諸如CCR8陽性調節性T細胞或CCR8陽性腫瘤細胞。較佳地，腫瘤是或最初是ICI反應性腫瘤。由於對PD(L)-1抗體的後天抗性可能會受到腫瘤內經活化調節性T細胞(以CCR8表現為特徵)強烈影響，因此使用抗CCR8抗體和檢查點抑制劑組合進行依序治療有利於克服這種後天抗性。投予第一劑抗CCR8抗體之後投予其他治療活性化合物或療法被發現到基本上會增進治療功效，即使是對於非常具有挑戰性的腫瘤模型。第一劑抗CCR8抗體和其他治療活性化合物的劑量之間的時間應足以誘導第一抗腫瘤免疫反應。根據本文所提供的數據(參見實例12.6 ff)，這是藉由腫瘤內CD8細胞與調節性T細胞的比例增加至少達2、3、4或5的倍數，或者由腫瘤內Treg細胞(暫時)耗竭至少40、45、50、55、60，65或70%所指示。

【0769】 其他治療活性化合物或療法可以是本文他處揭示的任何化合物或療法。治療活性化合物可以是或可以不是檢查點抑制劑，例如抗PD-L1抗體、抗PD1抗體或抗CTLA4-抗體。儘管第二治療劑可以是非標靶治療劑，但發現為此目的標靶治療劑極佳。如本文定義的標靶治療劑是特異地辨識腫瘤細胞而非所有快速分裂細胞或免疫細胞群的治療活性化合物。儘管靶向所有分裂細胞或影響免疫細胞群的藥劑可以組合使用並且可以提高功效(參見實例12.6.8、12.6.9)，但它們可能會干擾持續免疫腫瘤反應所需的免疫細胞群。這個問題是透

過使用靶向腫瘤細胞所特異地表現的蛋白質的抗體而獲得解決。較佳的標靶治療劑是結合由腫瘤細胞特異地表現的蛋白質的抗體。

【0770】 較佳地，其他治療活性化合物或療法是選自

a) 靶向檢查點蛋白的抗體或小分子，例如PD-(L)1或CTLA-4，

b) 化療劑，較佳紫杉烷、紫杉醇、多柔比星、順鉑、卡鉑、奧沙利鉑，或吉西他濱，

c) 靶向其他趨化因子受體的抗體，其他趨化因子受體為諸如CCR1、CCR2、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CCR10、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5、CXCR6、CX3CR1或CXCR1，

d) 靶向由腫瘤細胞特異地表現的蛋白質的抗體，

e) 靶向HER2及/或EGFR的抗體或小分子，

f) 標靶激酶抑制劑，例如索拉非尼、瑞戈非尼或MEKi-1，

g) 任何用於頭頸癌、乳癌、胃癌、肺癌、鱗狀細胞癌、食道腫瘤、黑色素瘤、膀胱癌、肝癌及/或攝護腺癌的護理標準，

h) 放射療法，及/或

i) 耗竭腫瘤內B細胞，較佳CD19+ B細胞(的化合物或抗體)。

【0771】 合適的紫杉烷可以選自例如紫杉醇、亞伯杉、卡巴他賽或多西他賽，或其衍生物。

【0772】 較佳地，其他治療活性化合物或療法的劑量是所述其他治療活性化合物或療法的第一劑量。

態樣32-分層方法(Stratification method)/診斷方法

【0773】 如本文他處所討論的，根據第22態樣的第四具體例所述的分層步驟可以用作為根據第22態樣的治療方法的一部分，或者如下提供單獨

a) 一種選擇最有可能受益於用抗CCR8抗體治療的個體的方法，

b) 用於診斷對用抗CCR8抗體治療敏感的腫瘤的診斷方法，或

c) 一種監控用抗CCR8抗體治療成功的方法。

【0774】 關於本態樣，抗體可以是根據本發明的抗體，但也可以是任何治療上合適的抗CCR8抗體。

用於抗CCR8抗體治療的生物標記

【0775】 到目前為止，還沒有生物標記可用於預測或監控抗CCR8抗體的治療成功。雖然所證明的作用模式表明CCR8本身可以作為一種可行的生物標記，但發明人發現到CCR8含量在臨床情況或臨床研究中有點難以評估。為了解決這個緊迫的問題，發明人得出了假設並且可以驗證這些中的一些作為具有出色預測能力的合適生物標記，參見例如實例12.7.1和12.7.2。標記表現含量通常用本技藝中已知的分析或方法來測定，隨後將含量與本文他處所述的參考值進行比較，之後用於預測或監控治療反應。

【0776】 提供了用於將個體診斷/分層為患有對用抗CCR8抗體治療敏感的腫瘤的方法中使用的生物標記，該使用包含

a. 測定包含調節性T細胞的腫瘤或腫瘤樣品中的生物標記含量，

b. 將生物標記含量與參考樣品或值進行比較，以及

c. 如果生物標記含量高於或等於參考樣品或值，則將個體診斷/分層為患有對用抗CCR8抗體治療敏感的腫瘤，

其中生物標記是

d. 免疫檢查點蛋白，較佳PD-1、PD-L1或CTLA4，

e. 顆粒酶或免疫細胞標記，較佳淋巴細胞、效應細胞、T細胞、細胞毒性T細胞、巨噬細胞、M1巨噬細胞、M2巨噬細胞、B細胞、NK細胞或其組合的標記，

f. Treg浸潤標記，較佳CCR8、FOXP3、ICOS、CCR4、TIGIT、P2RY10、CD80、TNFRSF9、CD3(G)、SLAMF1、IL7R、IL2RB、CTLA4、CD5、ITK、IL2RA、LAX1、IKZF3、GBP5、CXCR6、SIRPG、CD2、CSF2RB，SLAMF7或CXCL9，

g. T細胞標記或細胞毒性T細胞標記，較佳選自CD3、CD4、CD8、CD25、CXCR3、CCR5、4-1BB、OX-40或GITR，

h. 干擾素或干擾素誘導型蛋白，較佳選自IFNγ、IL10、IL12p70、IL1β、IL2和TNFα，

i. 補體因子，

j. 絲胺酸蛋白酶抑制因子，及/或

k. 源自根據表12.7.2.1、12.7.2.2或12.7.2.3的基因的分子。

【0777】 較佳地，生物標記是免疫檢查點蛋白，最佳PD-1、PD-L1或CTLA4。

【0778】 還提供了生物標記在預測或監控包含投予抗CCR8抗體的療法的治療成功中的用途，該用途包含

a. 測定樣品中的生物標記含量，及

b. 將生物標記含量與參考樣品或值進行比較，

其中生物標記是

c. 免疫檢查點蛋白，較佳PD-1、PD-L1或CTLA4，

d. 顆粒酶或免疫細胞標記，較佳淋巴細胞、效應細胞、T細胞、細胞毒性T細胞、巨噬細胞、M1巨噬細胞、M2巨噬細胞、B細胞、NK細胞或其組合的標記，

e. Treg浸潤標記，較佳選自FOXP3、ICOS、CCR4、TIGIT、P2RY10、CD80、TNFRSF9、CD3(G)、SLAMF1、IL7R、IL2RB、CTLA4、CD5、ITK、IL2RA、LAX1、IKZF3、GBP5、CXCR6、SIRPG、CD2、CSF2RB、SLAMF7、CXCL9，

f. T細胞標記或細胞毒性T細胞標記，較佳選自CD3、CD4、CD8、CD25、CXCR3、CCR5和TNF受體超家族成員，諸如4-1BB、OX-40或GITR，

g. 干擾素誘導型蛋白，較佳選自IFNγ、IL10、IL12p70、IL1β、IL2和TNFα，

h. 補體因子，

i. 絲胺酸蛋白酶抑制因子，及/或

j. 源自根據表12.7.2.1、12.7.2.2或12.7.2.3的基因的分子。

【0779】 較佳地，生物標記是免疫檢查點蛋白，最佳PD-1、PD-L1或CTLA4。

【0780】 此外，還提供了結合生物標記的分子，用於將個體診斷/分層為患有對抗CCR8抗體治療敏感的腫瘤的方法中，使用包含使用結合該生物標記的分子來測定腫瘤或腫瘤樣品中的生物標記含量，其中生物標記(較佳)是

a. 免疫檢查點蛋白，較佳PD-1、PD-L1或CTLA4，

b. 顆粒酶或免疫細胞標記，較佳淋巴細胞、效應細胞、T細胞、細胞毒性T細胞、巨噬細胞、M1巨噬細胞、M2巨噬細胞、B細胞、NK細胞或其組合的標記，

c. Treg浸潤標記，較佳CCR8、FOXP3、ICOS、CCR4、TIGIT、P2RY10、CD80、TNFRSF9、CD3(G)、SLAMF1、IL7R、IL2RB、CTLA4、CD5、ITK、IL2RA、LAX1、IKZF3、GBP5、CXCR6、SIRPG、CD2、CSF2RB，SLAMF7或CXCL9，

d. T細胞標記或細胞毒性T細胞標記，較佳選自CD3、CD4、CD8、CD25、CXCR3、CCR5、4-1BB、OX-40或GITR，

e. 干擾素或干擾素誘導型蛋白，較佳選自IFNγ、IL10、IL12p70、IL1β、IL2和TNFα，

f. 補體因子，

g. 絲胺酸蛋白酶抑制因子，及/或

h. 源自根據表12.7.2.1、12.7.2.2或12.7.2.3的基因的分子。

【0781】 結合生物標記的分子較佳是抗體或抗原結合片段，或其結合物。最佳地，結合生物標記的分子是抗PD-1、PD-L1或CTLA4抗體，諸如納武單抗、派姆單抗、阿替利珠單抗、阿維魯單抗、德瓦魯單抗、西米普利單抗、多塔利單抗或伊匹單抗。

【0782】 此外，還提供了結合生物標記的分子在預測或監控包含投予抗CCR8抗體的療法的治療成功中的用途，該用途包含使用結合生物標記的分子來測定腫瘤或腫瘤樣品中的生物標記含量，其中生物標記(較佳)是

a. 免疫檢查點蛋白，較佳PD-1、PD-L1或CTLA4，

b. 顆粒酶或免疫細胞標記，較佳淋巴細胞、效應細胞、T細胞、細胞毒性T細胞、巨噬細胞、M1巨噬細胞、M2巨噬細胞、B細胞、NK細胞或其組合的標記

c. Treg浸潤標記，較佳CCR8、FOXP3、ICOS、CCR4、TIGIT、P2RY10、CD80、TNFRSF9、CD3(G)、SLAMF1、IL7R、IL2RB、CTLA4、CD5、

ITK、IL2RA、LAX1、IKZF3、GBP5、CXCR6、SIRPG、CD2、CSF2RB、SLAMF7或CXCL9，

d. T細胞標記或細胞毒性T細胞標記，較佳選自CD3、CD4、CD8、CD25、CXCR3、CCR5、4-1BB、OX-40或GITR，

e. 干擾素或干擾素誘導型蛋白，較佳選自IFNγ、IL10、IL12p70、IL1β、IL2和TNFα，

f. 補體因子，

g. 絲胺酸蛋白酶抑制因子，及/或

h. 源自根據表12.7.2.1、12.7.2.2或12.7.2.3的基因的分子，且

其中結合生物標記的分子較佳是抗體或抗原結合片段，或其結合物。最佳地，結合生物標記的分子是抗檢查點、抗PD-1、抗PD-L1或抗CTLA4抗體，諸如納武單抗、派姆單抗、阿替利珠單抗、阿維魯單抗、德瓦魯單抗、西米普利單抗、多塔利單抗或伊匹單抗。

【0783】 在本態樣的較佳具體例中，生物標記是免疫細胞標記，而結合生物標記的分子較佳是結合淋巴細胞、效應細胞、T細胞、細胞毒性T細胞、巨噬細胞、M1巨噬細胞、M2巨噬細胞、B細胞、NK細胞或其組合之標記的抗體。

【0784】 在本態樣的較佳具體例中，結合生物標記的分子是結合Treg浸潤標記的分子，較佳結合CCR8、FOXP3、ICOS、CCR4、TIGIT、P2RY10、CD80、TNFRSF9、CD3(G)、SLAMF1、IL7R、IL2RB、CTLA4、CD5、ITK、IL2RA、LAX1、IKZF3、GBP5、CXCR6、SIRPG、CD2、CSF2RB、SLAMF7或CXCL9的抗體。

【0785】 在本態樣的較佳具體例中，結合生物標記的分子是結合較佳選自CD3、CD4、CD8、CD25、CXCR3、CCR5和TNF受體超家族成員(包括4-1BB、OX-40或GITR)的T細胞標記的抗體。

【0786】 在本態樣的較佳具體例中，結合生物標記的分子是結合較佳選自INFγ、IL10、IL12p70、IL1β、IL2和TNFα的干擾素或干擾素誘導型蛋白的抗體。

作為抗CCR8抗體治療的生物標記的免疫檢查點蛋白

【0787】 根據本發明，意外發現到，就至少最初對ICI治療，特別是對抗PD-(L)1或CTLA4抗體治療有反應的個體來說，用抗CCR8抗體的(單一)療法的反應得到增進，參見例如表12.7.1。因為PD-L1表現是對抗PD-L1抗體治療反應的一個預測因子，發明人假設PD-L1表現和檢查點蛋白表現本身也可能適合直接來預測對抗CCR8抗體治療的反應。這個假設可以透過PD-L1表現和抗CCR8抗體治療反應之間的相關數據得到證實(表12.8.1)。PD-L1表現可以如本技藝中已知的那樣來測定，例如但不限於藉由使用腫瘤比例評分(TPS)、綜合陽性評分(CPS)或mRNA表現。因此，發明人建議使用免疫檢查點標記，特別是PD-L1作為分層的替代標記，以克服CCR8難以分析並因此難以實施以選出最有可能受益於抗CCR8抗體治療的患者群體的問題。

【0788】 因此，提供結合免疫檢查點蛋白的分子，供用於將個體診斷/分層為患有對用抗CCR8抗體治療敏感的腫瘤的方法，該方法包含

a. 測定腫瘤(樣品)中的免疫檢查點蛋白表現含量，

b. 將免疫檢查點蛋白表現含量與參考樣品或值進行比較，以及

c. 如果免疫檢查點蛋白表現含量高於或等於參考樣品或值，則將個體診斷/分層為患有對用抗CCR8抗體治療敏感的腫瘤。

【0789】 此外，提供了結合免疫檢查點蛋白的分子，供用於監控抗CCR8抗體療法的治療成功的用途，該方法包含

a. 測定腫瘤(樣品)/樣品中的免疫檢查點蛋白表現含量，及

b. 將免疫檢查點蛋白表現含量與參考樣品或值進行比較。

【0790】 結合免疫檢查點蛋白的分子較佳是抗體。免疫檢查點蛋白較佳是PD-1，PD-L1或CTLA4。結合免疫檢查點蛋白的分子較佳是結合PD-1，PD-L1或CTLA4的抗體。例如，抗體可以是PD-L1 28-8、PD-L1 22C3、PD-L1 SP142、PD-L1 SP263或本技藝中作為伴隨診斷中已知的任何其他合適抗體。在尤佳具體例中，檢查點蛋白表現含量是基於綜合陽性評分(CPS)或腫瘤比例分數(TPS)來決定。如果免疫檢查點蛋白表現存在或高表現，例如由CPS≧1、較佳由CPS≧5、最佳由CPS≧10所示，或如由TPS≧1%，較佳由TPS≧10%，最佳由TPS≧50%所示，則個體或患者腫瘤被診斷/分層為對用抗CCR8抗體治療敏感。因此，在一些較佳具體例中，參考值是CPS＝1，更佳CPS＝5或最佳CPS＝10。在一些其他的或相同的較佳具體例中，參考值是TPS＝1%，更佳TPS＝10%，或最佳TPS≧50%。

【0791】 在一些較佳具體例中，PD-L1表現由CPS≧1、較佳由CPS≧5、最佳由CPS≧10決定，或由TPS≧1%、較佳由TPS≧10%、最佳TPS≧50%決定。

作為抗CCR8抗體治療的生物標記的Treg浸潤標記

【0792】 提供結合Treg浸潤標記的分子，供用於將個體診斷/分層為患有對用抗CCR8抗體治療敏感的腫瘤的方法，該方法包含

a. 測定腫瘤(樣品)中的Treg浸潤標記表現含量，

b. 將Treg浸潤標記表現含量與參考樣品或值進行比較，以及

c. 如果Treg浸潤標記含量高於或等於參考樣品或值，則將個體診斷/分層為患有對抗CCR8抗體治療敏感的腫瘤。

【0793】 Treg浸潤標記是在經活化Treg細胞上高度表現的標記。較佳地，Treg浸潤標記選自CCR8、FOXP3、ICOS、CCR4、TIGIT、P2RY10、CD80、TNFRSF9、CD3(G)、SLAMF1、IL7R、IL2RB、CTLA4、CD5、ITK、IL2RA、

LAX1、IKZF3、GBP5、CXCR6、SIRPG、CD2、CSF2RB、SLAMF7、CXCL9，參見表11.1.1、表12.8.1。Treg浸潤標記可以不同於CCR8。結合Treg浸潤標記的分子較佳是抗體，例如結合至一或多個Treg浸潤標記的抗體。

【0794】 本文揭示的Treg浸潤標記也可用作為生物標記以控制治療成功，例如如本文他處所述。如果出現(暫時) Treg耗竭至少40%或50%，例如由Treg浸潤標記減少達2的倍數所示，則治療被認為是成功的。

作為抗CCR8抗體治療的生物標記的免疫細胞標記

【0795】 提供結合免疫細胞標記的分子，供用於將個體診斷/分層為患有對用抗CCR8抗體治療敏感的腫瘤的方法，該方法包含

a. 測定腫瘤(樣品)中的免疫細胞標記表現含量，

b. 將免疫細胞標記表現含量與參考樣品或值進行比較，以及

c. 如果免疫細胞標記表量高於或等於參考樣品或值，則將個體診斷/分層為患有對用抗CCR8抗體治療敏感的腫瘤。

【0796】 免疫細胞標記可以是淋巴細胞、效應細胞、T細胞、細胞毒性T細胞、巨噬細胞、M1巨噬細胞、M2巨噬細胞、B細胞、NK細胞或其組合的標記。這些免疫細胞群的合適標記描述於本說明書通篇中。例如，合適的T細胞標記包括CD3 (例如CD3E，D及/或G)。例如，合適的細胞毒性T細胞標記包括CD8 (例如CD8A及/或B)。例如，合適的巨噬細胞標記包括MS4A7。例如，合適的巨噬細胞M1細胞標記包括Acod1。例如，合適的M2巨噬細胞標記包括Mrc1。例如，合適的B細胞標記包括CD19、CD20，CD22及/或MSA41。

【0797】 本文揭示的免疫細胞標記也可用作為生物標記以控制治療成功，例如如本文他處所述。若出現(暫時)免疫細胞增加例如至少50%，例如由免疫細胞浸潤標記增加達至少2的倍數，則治療被認為是成功的。

作為抗CCR8抗體治療的生物標記的T細胞標記

【0798】 提供了結合T細胞標記的分子，供用於將個體診斷/分層為患有對用抗CCR8抗體治療敏感的腫瘤的方法，該方法包含

a. 測定腫瘤(樣品)中的T細胞標記表現含量，

b. 將T細胞標記表現含量與參考樣品或值進行比較，及

c. 如果T細胞標記含量高於或等於參考樣品或值，則將個體診斷/分層為患有對用抗CCR8抗體治療敏感的腫瘤。

【0799】 T細胞標記可以是在T細胞上高度表現的標記，諸如經活化的T細胞。較佳地，T細胞標記是選自CD3、CD4、CD8、CD25、CXCR3，CCR5和TNF受體超家族成員，包括4-1BB、OX-40或GITR。結合T細胞標記的分子較佳是抗體，例如結合本文揭示的一或多種T細胞標記的抗體。

【0800】 本文揭示的T細胞標記也可單獨或與Treg浸潤標記組合用作為生物標記以控制治療成功，例如如本文他處所述。如果出現(暫時) T細胞增加例如至少50%，例如由T細胞標記增加達至少2的倍數，則治療被認為是成功的。

作為抗CCR8抗體治療的生物標記的干擾素或干擾素誘導型蛋白

【0801】 提供干擾素或干擾素誘導型蛋白，供用於將個體診斷/分層為患有對用抗CCR8抗體治療敏感的腫瘤的方法或用於監控治療成功的方法中，該方法包含

a. 測定腫瘤(樣品)中的干擾素或干擾素誘導型蛋白含量，

b. 將干擾素或干擾素誘導型蛋白含量與參考樣品或值進行比較，及

c. 如果干擾素或干擾素誘導型蛋白含量高於或等於參考樣品或值，則將個體診斷/分層為患有對用抗CCR8抗體治療敏感的腫瘤。

【0802】 干擾素或干擾素誘導型蛋白較佳選自IFNγ、IL10、IL12p70、IL1β、IL2和TNFα。根據本發明，發現CCR8 mRNA表現與發炎標記IFNγ的相關性對於50種腫瘤適應症來說是明顯的，參見表11.1.2。由此可以得出結論，IFNγ含量可能適合作為本文揭示的生物標記。這在例如實例12.6.2中得到證實，其中IFNγ和TNFα含量與治療反應相關聯。在不同的實驗(實例12.6.6)中，IFNγ、IL-1b和IL-2含量增加與功效提高相關聯。合適的受干擾素刺激基因或蛋白質包括，但不限於ACOD1、ACTG1、ACTR2、ACTR3、ADAMTS13、AIF1、AQP4、ASS1、B2M、BST2、C9JQL5、CALCOCO2、CAMK2A、CAMK2B、CAMK2D、CAMK2G、CASP1、CCL1、CCL11、CCL13、CCL14、CCL15、CCL15、CCL14、CCL16、CCL17、CCL18、CCL19、CCL2、CCL20、CCL21、CCL22、CCL23、CCL24、CCL25、CCL26、CCL3、CCL3L1、CCL4、CCL4L1、CCL5、CCL7、CCL8、CD40、CD44、CD58、CDC42EP2、CDC42EP4、CIITA、CITED1、CLDN1、CX3CL1、CXCL16、CYP27B1、DAPK1、DAPK3、EDN1、EPRS、EVL、FCGR1A、FCGR1B、FLNB、GAPDH、GBP1、GBP2、GBP4、GBP5、GBP6、GCH1、GSN、HCK、HLA-A、HLA-B、HLA-C、HLA-DPA1、HLA-DPB1、HLA-DQA1、HLA-DQA2、HLA-DQB1、HLA-DQB2、HLA-DRA、HLA-DRB1、HLA-DRB3、HLA-DRB4、HLA-DRB5、HLA-E、HLA-F、HLA-G、HLA-H、ICAM1、IFI30、IFITM1、IFITM2、IFITM3、IFNG、IFNGR1、IFNGR2、IL12B、IL12RB1、IL23R、IRF1、IRF2、IRF3、IRF4、IRF5、IRF6、IRF7、IRF8、IRF9、JAK1、JAK2、KIF16B、KIF5B、KYNU、LGALS9、MEFV、MID1、MRC1、MT2A、MYO1C、NCAM1、NMI、NOS2、NUB1、OAS1、OAS2、OAS3、OASL、PDE12、PML、PRKCD、PTAFR、RAB12、RAB20、RAB43、RAB7B、RPL13A、RPS6KB1、RYDEN、SEC61A1、SLC11A1 SLC26A6、SLC30A8、SNCA、SP100、STAR、STAT1、STX4、STX8、STXBP1、STXBP2、STXBP3、STXBP4、SYNCRIP、

TDGF1、TLR2、TLR3、TLR4、TRIM21、TRIM22、TRIM25、TRIM26、TRIM31、TRIM34、TRIM38、TRIM5、TRIM62、TRIM68、TRIM8、UBD、VAMP3、VCAM1、VIM、VPS26B、WAS、WNT5A、XCL1、XCL2、ZYX。

實例

實例1：比對CC趨化因子受體及CXC趨化因子受體

【0803】 從Uniprot檢索人類CC和CXC趨化因子受體序列，並與Clustal Omega進行比對。將結果輸入Jalview以供可視化(圖1)。強調顯示負電荷胺基酸殘基E和D (灰色)，以及酪胺酸殘基(Y，深灰色)與半胱胺酸殘基(C，淺灰色)。雖然N端結構域在序列上有所不同，但它們的特徵是相對大量的帶負電荷胺基酸和酪胺酸殘基。

實例2：人類、食蟹獼猴和鼠類CCR8的比對

【0804】 從Uniprot檢索人類CCR8、食蟹獼猴CCR8和鼠類CCR8序列，並與Clustal Omega進行比對。將結果輸入Jalview以供可視化，並計算序列一致性，參見圖2a。雖然人類和食蟹獼猴CCR8的成對比對得到94.37%序列一致性，但小鼠和人類CCR8之間的百分比(ID百分比＝70.99)以及小鼠和食蟹獼猴CCR8之間的百分比(ID百分比＝71.55)要低得多。在N端(TRD)區域和C端區域中可以觀察到顯著差異。

【0805】 食蟹獼猴TRD和人類TRD之間的序列同源性是68%，而鼠類TRD和人類TRD之間的序列同源性是52%。但是，酸性和酪胺酸硫酸化的TRD顯示出帶負電荷簇集，該簇集已成功用於生成交叉反應性抗體，參見實例6。發現物種之間至少MDYT和YYPD模體是保守的。

實例3：評估特異性結合至CCR8的現有技術抗體

【0806】 使用表現CCR8的細胞株進行FACS實驗，以便評估商業上銷售的多種現有技術抗體於結合時的特異性和CCR8染色。小鼠T淋巴瘤細胞株BW5147.4表現鼠類CCR8，而人類皮膚T淋巴瘤HuT78表現低含量的人類CCR8。如以下所述，趨化因子受體，特別是針對CCR8的現有技術抗體通常受到低特異性的影響：Xing et al., Appl IHC Mol Morphol (2015): "*We were unable to evaluate CCR8 expression by immunohistochemistry due to lack of specificity of available antibodies in our experience and as previously published by others*."、Chenivesse et al., JI (2012): "*We were unable to evaluate the attraction of CD4$^+$CCR8$^+$ cells by CCL18 because of the lack of specificity of all commercially available anti-CCR8 Abs, which did not allow cell sorting, at least in our hands*."，或Pease, Biochem J (2011): "*The latter has been problematic due to the lack of a seemingly reliable antibody against human CCR8. For example, in one study examining CCR8 expression on a population of CD4+ CD25+ Tregs, CCR8 surface staining was undetectable using a commercially available antibody, although the cells evidently expressed functional CCR8, as assessed by CCL1-driven actin polymerization.*" (參見Xing, Xiaoming, et al. "Expression of the chemokine receptor gene, CCR8, is associated With DUSP22 rearrangements in anaplastic large cell lymphoma." Applied immunohistochemistry & molecular morphology: AIMM/official publication of the Society for Applied Immunohistochemistry 23.8 (2015): 580；Chenivesse, Cécile, et al. "Pulmonary CCL18 recruits human regulatory T cells." The Journal of Immunology 189.1 (2012): 128-137.；及Pease, James E. "Targeting chemokine receptors in allergic disease." Biochemical Journal 434.1 (2011): 11-24.)。

【0807】 表3.1列出了三種經過分析的市售抗體，它們在發明人的手中並未將CCR8特異性染色(參見圖3)。大鼠IgG2B純系#191704 (MAB1429, R&D systems)沒有表現出人類CCR8的特異性結合，這也與WO2007044756實例6中所述的觀察結果相符。Abcam E77顯示出非常微弱的訊號和高背景(數據未顯示)。MM0068-4G19 (Abcam)、191704 (R&D Systems)、4G19 (Biozol (Genetex))和11n24和10k39 (均為antikoerper-online.de)在發明人手中未顯示出人類CCR8的特異性結合。

表3.1：選定的現有技術抗體，參見圖3。

供應商	**Angioproteomie**	**R&D**	**R&D**
品項	大鼠抗人類 CCR8 [MM0068-4G19]	單株大鼠抗人類 CCR8 Ab	重組單株兔 IgG 純系# 1055C
目錄號	hAP-0068	MAB1429-100	MAB8324
免疫原	經人類 CCR8 轉染的 293 細胞	BaF3 小鼠原-B 細胞株，經人類 CCR8 轉染 Met1-Leu355 登錄# P51685	經小鼠 CCR8 轉染的 HEK293 人類胚腎細胞株
反應性	人類	人類	小鼠
抗原	CCR8	CCR8	CCR8
應用	FACS	中和 CCL1-誘導的趨化性 ND_{50} 0.01-0.05 μg/mL	依據 FACS，將小鼠 CCR8 轉染體染色，而非不相干的轉染體
宿主	大鼠	大鼠	兔
同型	大鼠 IgG2	大鼠 IgG_{2B} 純系# 191704	純系# 1055C

【0808】 發明人發現，在現有技術中只有兩個可靠單株抗體特異性地結合至人類CCR8：純系433H，ICOS所開發，且最初揭示於WO2007044756；以及L263G8，由Biolegend提供並銷售。兩種抗體均使用過度表現人類CCR8作為免疫原的細胞來生成。L263G8不與鼠類CCR8交叉反應，且不結合至BW5147.3細胞或經mCCR8轉染的HEK 293T細胞中的鼠類CCR8。

【0809】 單株大鼠IgG2b、κ抗小鼠CCR8純系SA214G2 (Biolegend目錄號150302)對表現小鼠CCR8的BW5147.4細胞呈染色陽性。這個抗體是基於用鼠類CCR8轉染的細胞所生成的。

【0810】 歸納來說，針對這個目標類別的一些成員來說，特異地辨識人類CC趨化因子受體的抗體很少見。低比率與針對人類趨化因子受體出售的其他市售抗體的結果一致。

實例4：CC和CXC趨化因子受體的抗原

【0811】 因為關於酪胺酸硫酸化的文獻不完整且部分相矛盾(例如在物種之間)，發明人使用各種可用工具、文獻檢索和自己的經驗來預測硫酸化位點。表4.1彙整了適合作為抗原的所得多肽，以針對各個趨化因子受體獲得經改良的抗體。這些抗原成功地用於生成抗體，例如如隨後實例中所示，無論是作為抗原或用於脫靶淘選。藉由應用根據Monigatti F.等人的演算法(Monigatti, Flavio, et al. “The Sulfinator: predicting tyrosine sulfation sites in protein sequences.” Bioinformatics 18.5 (2002): 769-770.)，以E-截止值為55來確認標示底線的硫酸化位點。該等序列中沒有一者在先前被納入隱藏式馬可夫模型(hidden markov model)的訓練集中。

【0812】 括號中的酪胺酸硫酸化可以省略。就人類CCR3和人類CCR8，分別預測了Y172和Y353的額外硫酸化位點。就猴CCR3和猴CCR2，分別預測了Y172和Y188的額外硫酸化位點。以粗體顯示的硫酸化位點先前已在文獻中描述過(參見Liu, Justin, et al. “Tyrosine sulfation is prevalent in human chemokine receptors important in lung disease.” American journal of respiratory cell and molecular biology 38.6 (2008): 738-743；Millard; Christopher J., et al. “Structural

basis of receptor sulfotyrosine recognition by a CC chemokine: the N-terminal region of CCR3 bound to CCL11/eotaxin-1." Structure 22.11 (2014): 1571-1581.)。

肽設計

【0813】 CCR8的N端是由人類和食蟹獼猴CCR8全長蛋白的胺基酸1至35和小鼠CCR8全長蛋白的胺基酸1至33所形成。N端由TRD (人類和食蟹獼猴CCR8的胺基酸1-24與小鼠CCR8的胺基酸1至22)，及LID結構域(人類和食蟹獼猴CCR8的胺基酸26-35與小鼠CCR8的胺基酸24至33)組成，它們是由半胱胺酸連接。為了合成包含N端的多肽，半胱胺酸被絲胺酸替代以避免肽聚集。表5.1顯示用於藉由如實例6中所述的噬菌體展示淘選，用於生成抗CCR8抗體的多肽的對應ID。為了測試蛋白質的轉譯後修飾是否會導致抗體生成的困難，使用包含TRD及/或N端序列的肽，它們不是未經修飾就是經硫酸化的。對於食蟹獼猴和人類CCR8的TRD，至少50%酪胺酸(例如在對應肽的位置3、15和17)上引入硫酸化。對於小鼠TRD和N端肽，在對應肽的位置3、14和15的酪胺酸上引入硫酸化(參見表6.1)。此外，包含LID的肽是藉由引入C端生物素化而被改造，C端生物素化是經由TTDS (三氧雜十三烷-琥珀酸)連接子附接。也可以使用其他標籤和連接子。藉由引入經TTDS-離胺酸連接子而附接的N端生物素化修來飾肽的TRD或N端。同樣，其他已知的連接子及/或標籤同樣可以用於促進肽的固定。

表4.1：用於抗原或脫靶淘選以供生成趨化因子受體抗體的多肽。依據本發明，在多肽所列出的酪胺酸位置中的一者處需要至少一個硫酸化，但在兩個、三個或更多個位點處的硫酸化也是可能且可能是有利的。X可以是任何胺基酸或無胺基酸，且較佳是不同於半胱胺酸的胺基酸，諸如絲胺酸。

SEQ ID NO：	抗原	物種	結構域	硫酸化位點	序列	長度	額外修飾(選用)
1	CCR1	人類	TRD	Y10、Y18	METPNTTEDYDTTTEFDYGDATP	23	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)
2	CCR1	MACFA	TRD	Y10、Y18	METPDTTENYDMITEFDYGDATP	23	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)
3	CCR1	小鼠	TRD	Y10、Y18	MEISDFTEAYPTTTEFDYGDSTP	23	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)
4	CCR1	人類	N 端	Y10、Y18	METPNTTEDYDTTTEFDYGDATPXQKVNERAFGA	34	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)；C24S (避免聚集)
5	CCR1	MACFA	N 端	Y10、Y18	METPDTTENYDMITEFDYGDATPXHKVNERAILA	34	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)；C24S (避免聚集)
6	CCR1	小鼠	N 端	Y10、Y18	MEISDFTEAYPTTTEFDYGDSTPXQKTAVRAFGA	34	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)；C24S (避免聚集)
7	CCR2	人類	TRD	**Y26**、Y28	MLSTSRSRFIRNTNESGEEVTTFFDYDYGAP	31	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)
8	CCR2	MACMU	TRD	Y26、Y28	MLSTSRSRFIRNTNGSGEEVTTFFDYDYGAP	31	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)
9	CCR2	小鼠	TRD	Y37、Y39	MEDNNMLPQFIHGILSTSHSLFTRSIQELDEGATTPYDYDDGEP	44	N-端生物素化

							(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)
10	CCR2	人類	N 端	**Y26**、Y28	MLSTSRSRFIRNTNESGEEVTTFF DYDYGAPXHKFDVKQIGA	42	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)；C32S (避免聚集)
11	CCR2	MACMU	N 端	Y26、Y28	MLSTSRSRFIRNTNGSGEEVTTFF DYDYGAPXHKFDVKQIGA	42	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)；C32S (避免聚集)
12	CCR2	小鼠	N 端	Y37、Y39	MEDNNMLPQFIHGILSTSHSLFTR SIQELDEGATTPYDYDDGEPXHK TSVKQIGA	55	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)；C45S (避免聚集)
13	CCR3	人類	TRD	Y16、Y17	MTTSLDTVETFGTTSYYDDVGLL	23	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)
14	CCR3	MACFA	TRD	Y16	MTTSLDTVETFGPTSYDDDMGLL	23	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)
15	CCR3	小鼠	TRD	Y20、Y22	MAFNTDEIKTVVESFETTPYEYE WAPP	27	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)
16	CCR3	人類	N 端	Y16、Y17	MTTSLDTVETFGTTSYYDDVGLL XEKADTRALMA	34	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)；C24S (避免聚集)
17	CCR3	MACFA	N 端	Y16	MTTSLDTVETFGPTSYDDDMGLL XEKADVGALIA	34	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)；C24S (避免聚集)
18	CCR3	小鼠	N 端	**Y20、Y22**	MAFNTDEIKTVVESFETTPYEYE WAPPXEKVRIKELGS	38	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)；C28S (避免聚集)
19	CCR4	人類	TRD	(Y16、Y19、Y20)、Y22	MNPTDIADTTLDESIYSNYYLYES IPKP	28	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)
20	CCR4	MACFA	TRD	(Y16、Y19、Y20)、Y22	MNPTDIADTTLDESIYSNYYLYES IPKP	28	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)
21	CCR4	小鼠	TRD	(Y16、Y19、	MNATEVTDTTQDETVYNSYYFYE SMPKP	28	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)

				Y20)、Y22			
22	CCR4	人類	N 端	(Y16、Y19、Y20)、Y22	MNPTDIADTTLDESIYSNYYLYESIPKPXTKEGIKAFGE	39	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)；C29S (避免聚集)
23	CCR4	MACFA	N 端	(Y16、Y19、Y20)、Y22	MNPTDIADTTLDESIYSNYYLYESIPKPXTKEGIKAFGE	39	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)；C29S (避免聚集)
24	CCR4	小鼠	N 端	(Y16、Y19、Y20)、Y22	MNATEVTDTTQDETVYNSYYFYESSMPKPXTKEGIKAFGE	39	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)；C29S (避免聚集)
25	CCR5	人類	TRD	**Y3、Y10、(Y14、Y15**	MDYQVSSPIYDINYYTSEP	19	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)
26	CCR5	MACFA	TRD	Y3、Y10、Y14、Y15	MDYQVSSPTYDIDYYTSEP	19	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)
27	CCR5	小鼠	TRD	Y10、Y12、Y16	MDFQGSVPTYSYDIDYGMSAP	21	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)
28	CCR5	人類	N 端	**Y3、Y10、Y14、Y15**	MDYQVSSPIYDINYYTSEPXQKINVKQIAA	30	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)；C20S (避免聚集)
29	CCR5	MACFA	N 端	Y3、Y10、Y14、Y15	MDYQVSSPTYDIDYYTSEPXQKINVKQIAA	30	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)；C20S (避免聚集)
30	CCR5	小鼠	N 端	Y10、	MDFQGSVPTYSYDIDYGMSAPXQ	32	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接

				Y12、Y16	KINVKQIAA		子)；C22S (避免聚集)
31	CCR6	人類	TRD	Y18、Y26、Y27	MSGESMNFSDVFDSSEDYFVSVNTSYYSVDSEMLL	35	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)
32	CCR6	MACFA	TRD	Y23、Y31、Y32	MFLPTMSGESMNFSDVFDSSEDYFASVNTSYYTVDSEMLL	40	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)
33	CCR6	小鼠	TRD	(Y7)、Y13、Y18、Y19	MNSTESYFGTDDYDNTEYYSIPPDHGP	27	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)
34	CCR6	人類	N 端	Y18、Y26、Y27	MSGESMNFSDVFDSSEDYFVSVNTSYYSVDSEMLLXSLQEVRQFSRL	47	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)；C36S (避免聚集)
35	CCR6	MACFA	N 端	Y23、Y31、Y32	MFLPTMSGESMNFSDVFDSSEDYFASVNTSYYTVDSEMLLXTLHEVRQFSRL	52	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)；C41S (避免聚集)
36	CCR6	小鼠	N 端	(Y7)、Y13、Y18、Y19	MNSTESYFGTDDYDNTEYYSIPPDHGPXSLEEVRNFTKV	39	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)；C28S (避免聚集)
37	CCR7	人類	TRD	Y8、Y17	QDEVTDDYIGDNTTVDYTLFESL	23	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)
38	CCR7	MACFA	TRD	Y8、Y17	QDEVTDDYIGDNTTVDYTLFESL	23	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)
39	CCR7	小鼠	TRD	Y8、Y17、Y20	QDEVTDDYIGENTTVDYTLYESV	23	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)
40	CCR7	人類	N 端無訊號肽	Y8、Y17	QDEVTDDYIGDNTTVDYTLFESLXSKKDVRNFKAW	35	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)；C24S (避免聚集)
41	CCR7	MACFA	N 端無訊號肽	Y8、Y17	QDEVTDDYIGDNTTVDYTLFESLXSKKDVRNFKAW	35	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)；C24S (避免聚集)
42	CCR7	小鼠	N 端	Y8、	QDEVTDDYIGENTTVDYTLYESV	35	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接

			無訊號肽	Y17、Y20	XFKKDVRNFKAW		子)；C24S (避免聚集)
43	CCR8	人類	TRD	Y3、Y15、(16)、Y17	MDYTLDLSVTTVTDYYYPDIFSSP	24	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)
44	CCR8	MACFA	TRD	Y3、Y15、(16)、Y17	MDYTLDPSMTTMTDYYYPDSLSSP	24	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)
45	CCR8	小鼠	TRD	Y3、**Y14、Y15**	MDYTMEPNVTMTDYYPDFFTAP	22	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)
46	CCR8	人類	N 端	Y3、Y15、(16)、Y17	MDYTLDLSVTTVTDYYYPDIFSSPXDAELIQTNGK	35	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)；C25S (避免聚集)
47	CCR8	MACFA	N 端	Y3、Y15、(16)、Y17	MDYTLDPSMTTMTDYYYPDSLSSPXDGELIQRNDK	35	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)；C25S (避免聚集)
48	CCR8	小鼠	N 端	Y3、**Y14、Y15**	MDYTMEPNVTMTDYYPDFFTAPXDAEFLLRGSM	33	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)；C23S (避免聚集)
49	CCR8	人類	LID		DAELIQTNGK	10	NA
50	CCR8	MACFA	LID		DGELIQRNDK	10	NA
51	CCR8	小鼠	LID		DAEFLLRGSM	10	NA
52	CCR8	人類	ECL1		YLLDQWVFGTVMCK	14	NA
53	CCR8	MACFA	ECL1		YQLDQWVFGTVMCK	14	NA
54	CCR8	小鼠	ECL1		NLLDQWVFGTAMCK	14	NA
55	CCR8	人類	ECL2		YQVASEDGVLQCYSFYNQQTLKWKIFTNFKM	31	NA
56	CCR8	MACFA	ECL2		YQVASEDGVLQCYSFYNQQTLKWKIFTNFEM	31	NA
57	CCR8	小鼠	ECL2		YQVASEDGMLQCFQFYEEQSLRWKLFTHFEI	31	NA

58	CCR8	人類	ECL3		HSMHILDGCSISQQLTY	17	NA
59	CCR8	MACFA	ECL3		HSMHILDGCSISQQLNY	17	NA
60	CCR8	小鼠	ECL3		HDLHILDGCATRQRLAL	17	NA
61	CCR9	人類	TRD	Y17、Y28、Y37	MTPTDFTSPIPNMADDYGSESTSSMEDYVNFNFTDFY	37	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)
62	CCR9	MACFA	TRD	Y17、Y28、Y37	MTPTEFTSPVPNMADDYGSESTSSMEDYVNFNFTDFY	37	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)
63	CCR9	小鼠	TRD	Y19、Y28	MTPTEFTSPVPNMADDYGSESTSSMEDYVNFNFTDFY	37	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)
64	CCR9	人類	N 端	Y17、Y28、Y37	MTPTDFTSPIPNMADDYGSESTSSMEDYVNFNFTDFYXEKNNVRQFAS	48	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)；C38S (避免聚集)
65	CCR9	MACFA	N 端	Y17、Y28、Y37	MTPTEFTSPVPNMADDYGSESTSSMEDYVNFNFTDFYXEKNNVRQFAS	48	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)；C38S (避免聚集)
66	CCR9	小鼠	N 端	Y19、Y28	MTPTEFTSPVPNMADDYGSESTSSMEDYVNFNFTDFYXEKNNVRQFAS	48	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)；C38S (避免聚集)
67	CCR10	人類	TRD	Y14、Y22	MGTEATEQVSWGHYSGDEEDAYSAEPLPEL	30	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)
68	CCR10	MACFA	TRD	Y14、Y22	MGTEATEQVSWGHYSGDEEEAYSAEPLPEL	30	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)
69	CCR10	小鼠	TRD	Y14、Y17、Y22	MGTKPTEQVSWGLYSGYDEEAYSVGPLPEL	30	N-端生物素化 (例如經由 TTDS_離胺酸連接子)
70	CCR10	人類	N 端	Y14、Y22	MGTEATEQVSWGHYSGDEEDAYSAEPLPELXYKADVQAFSRAFQPSVSLTVA	52	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)；C31S (避免聚集)
71	CCR10	MACFA	N 端	Y14、Y22	MGTEATEQVSWGHYSGDEEEAYSAEPLPELXYKADVQAFSRAFQPSVSLTVA	52	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)；C31S (避免聚集)
72	CCR10	小鼠	N 端	Y14、	MGTKPTEQVSWGLYSGYDEEAYSVGPLPELXYKADVQAFSRAFQP	48	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接

				Y17、Y22	SVS		子)；C31S (避免聚集)
73	CXCR1	人類	TRD	Y27	MSNITDPQMWDFDDLNFTGMPPADEDYSP	29	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)
74	CXCR1	MACFA	TRD	Y14、Y28	MSNATDPQMGDDDYDLNFTGMPPTDEDYSP	30	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)
75	CXCR1	小鼠	TRD	Y6、Y32	MAEAEYFIWTNPEGDFEKEFGNITGMLPTGDYFIP	35	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)
76	CXCR1	人類	N 端	Y27	MSNITDPQMWDFDDLNFTGMPPADEDYSPXMLETETLNK	39	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)；C30S (避免聚集)
77	CXCR1	MACFA	N 端	Y14、Y28	MSNATDPQMGDDDYDLNFTGMPPTDEDYSPXRLETQSLNK	40	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)；C31S (避免聚集)
78	CXCR1	小鼠	N 端	Y6、Y32	MAEAEYFIWTNPEGDFEKEFGNITGMLPTGDYFIPXKRVPITNR	44	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)；C36S (避免聚集)
79	CXCR2	人類	TRD	Y23、Y25	MEDFNMESDSFEDFWKGEDLSNYSYSSTLPPFLLDAAP	38	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)
80	CXCR2	MACMU	TRD	Y20、Y22	FNMESDSFEDLWKGEDFSNYSYSSDLPPSLPDVAP	35	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)
81	CXCR2	小鼠	TRD	Y24	MGEFKVDKFNIEDFFSGDLDIFNYSSGMPSILPDAVP	37	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)
82	CXCR2	人類	N 端	Y23、Y25	MEDFNMESDSFEDFWKGEDLSNYSYSSTLPPFLLDAAPXEPESLEINK	48	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)；C39S (避免聚集)
83	CXCR2	MACMU	N 端	Y20、Y22	FNMESDSFEDLWKGEDFSNYSYSSDLPPSLPDVAPXRPESLEINK	45	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)；C36S (避免聚集)
84	CXCR2	小鼠	N 端	Y24	MGEFKVDKFNIEDFFSGDLDIFNYSSGMPSILPDAVPXHSENLEINS	47	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)；C38S (避免聚集)
85	CXCR3	人類	TRD	Y27、Y29	MVLEVSDHQVLNDAEVAALLENFSSSYDYGENESDS	36	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)
86	CXCR3	MACFA	TRD	Y27、Y29	MVLEVSDHQVLNDAEVAALLENFSSSYDYGENESDS	36	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)

87	CXCR3	小鼠	TRD	Y2、Y27、Y29	MYLEVSERQVLDASDFAFLLENSTSPYDYGENESDFSDSPP	41	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)
88	CXCR3	人類	N 端	Y27、Y29	MVLEVSDHQVLNDAEVAALLENFSSSYDYGENESDSXXTSPP	42	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)；C37S, C38S (避免聚集)
89	CXCR3	MACFA	N 端	Y27、Y29	MVLEVSDHQVLNDAEVAALLENFSSSYDYGENESDSXXTSPP	42	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)；C37S, C38S (避免聚集)
90	CXCR3	小鼠	N 端	Y2、Y27、Y29	MYLEVSERQVLDASDFAFLLENSTSPYDYGENESDFSDSPPXPQDFSLNFDR	52	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)；C42S (避免聚集)
91	CXCR4	人類	TRD	(Y7)、**Y12、Y21**	MEGISIYTSDNYTEEMGSGDYDSMKEP	27	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)
92	CXCR4	MACFA	TRD	(Y7)、Y12、Y21	MEGISIYTSDNYTEEMGSGDYDSIKEP	27	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)
93	CXCR4	小鼠	TRD	Y9、Y14、Y23	MEPISVSIYTSDNYSEEVGSGDYDSNKEP	29	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)
94	CXCR4	人類	N 端	(Y7)、**Y12、Y21**	MEGISIYTSDNYTEEMGSGDYDSMKEPXFREENANFNK	38	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)；C28S (避免聚集)
95	CXCR4	MACFA	N 端	(Y7)、Y12、Y21	MEGISIYTSDNYTEEMGSGDYDSIKEPXFREENAHFNR	38	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)；C28S (避免聚集)
96	CXCR4	小鼠	N 端	Y9、Y14、Y23	MEPISVSIYTSDNYSEEVGSGDYDSNKEPXFRDENVHFNR	40	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)；C30S (避免聚集)
97	CXCR5	人類	TRD	Y3、Y27	MNYPLTLEMDLENLEDLFWELDRLDNYNDTSLVENHL	37	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)
98	CXCR5	MACFA	TRD	Y3、Y27	MNYPLMLEMDLENLEDLFLEFDKFDNYNDTSLVENHL	37	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)
99	CXCR5	小鼠	TRD	Y3、Y14、Y20、Y26	MNYPLTLDMGSITYNMDDLYKELAFYSNSTEIPLQDSNF	39	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)
100	CXCR5	人類	N 端	Y3、Y27	MNYPLTLEMDLENLEDLFWELDRLDNYNDTSLVENHLXPATEGPLM	55	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)；C38S (避免聚集)

					ASFKAVFVP		
101	CXCR5	MACFA	N端	Y3、Y27	MNYPLMLEMDLENLEDLFLEFDKFDNYNDTSLVENHLXPATEGPLMASFKAVFVP	55	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)；C38S (避免聚集)
102	CXCR5	小鼠	N端	Y3、Y14、Y20、Y26	MNYPLTLDMGSITYNMDDLYKELAFYSNSTEIPLQDSNFXSTVEGPLLTSFKAVFMP	57	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)；C40S (避免聚集)
103	CXCR6	人類	TRD	Y6、Y10	MAEHDYHEDYGFSSFNDSSQEEHQDFLQFSKV	32	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)
104	CXCR6	MACFA	TRD	Y4、Y7、Y39	MAEYDHYEDDGFLNSFNDSSQEEHQDFLQFRKV	33	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)
105	CXCR6	小鼠	TRD	Y11、(Y15)	MDDGHQESALYDGHYEGDFWLFNNSSDNSQENKRFLKFKEV	41	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)
106	CXCR6	人類	N端	Y6、Y10	MAEHDYHEDYGFSSFNDSSQEEHQDFLQFSKVFLPXMYLVVFV	43	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)；C33S (避免聚集)
107	CXCR6	MACFA	N端	Y4、Y7、Y39	MAEYDHYEDDGFLNSFNDSSQEEHQDFLQFRKVFLPXMYLVVFV	44	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)；C34S (避免聚集)
108	CXCR6	小鼠	N端	Y11、(Y15)	MDDGHQESALYDGHYEGDFWLFNNSSDNSQENKRFLKFKEVFLPX	45	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)；C42S (避免聚集)
157	CX3CR1	人類	TRD	Y14	MDQFPESVTENFEYDDLAEA	20	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)
158	CX3CR1	MACFA	TRD	Y20	LRNVEANFLGFLLPLLIMSY	20	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)
159	CX3CR1	小鼠	TRD	Y15	MSTSFPELDLENFEYDDSAEA	21	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)
160	CX3CR1	人類	N端	Y14、Y22	MDQFPESVTENFEYDDLAEAXYIGDIVVFGT	31	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)；C21S (避免聚集)
161	CX3CR1	MACFA	N端	Y20、Y22	LRNVEANFLGFLLPLLIMSYXYFRIIQTLFS	31	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)；C21S (避免聚集)
162	CX3C	小鼠	N端	Y15、Y23	MSTSFPELDLENFEYDDSAEAXY	32	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接

	R1				LGDIVAFGT		子)；C22S (避免聚集)
163	CXCR1	人類	TRD	Y27	MSNITDPQMWDFDDLNFTGMPPADEDYSP	29	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)
164	CXCR1	MACMU	TRD	Y14、Y28	MSNATDPQMGDDDYDLNFTGMPPTDEDYSP	30	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)
165	CXCR1	小鼠	TRD	Y6、Y32	MAEAEYFIWTNPEGDFEKEFGNITGMLPTGDYFIP	35	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)
166	CXCR1	人類	N 端	Y27	MSNITDPQMWDFDDLNFTGMPPADEDYSPXMLETETLNK	39	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)；C30S (避免聚集)
167	CXCR1	MACMU	N 端	Y14、Y28、Y41	MSNATDPQMGDDDYDLNFTGMPPTDEDYSPXRLETQSLNKYVVIVT	46	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)；C31S (避免聚集)
168	CXCR1	小鼠	N 端	Y6、Y32	MAEAEYFIWTNPEGDFEKEFGNITGMLPTGDYFIPXKRVPITNR	44	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)；C36S (避免聚集)

ID	抗原	物種	結構域	硫酸化	額外修飾
TPP-13798	CCR8	食蟹獼猴	Lid	---	C-端生物素化(例如經由 TTDS 連接子)
TPP-13796	CCR8	人類	Lid	---	C-端生物素化(例如經由 TTDS 連接子)
TPP-13797	CCR8	小鼠	Lid	---	C-端生物素化(例如經由 TTDS 連接子)
TPP-13794	CCR8	食蟹獼猴	TRD	---	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)
TPP-13795	CCR8	食蟹獼猴	TRD	Y3、Y15、Y17	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)
TPP-13791	CCR8	人類	TRD	---	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)
TPP-13792	CCR8	小鼠	TRD	---	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)
TPP-13793	CCR8	小鼠	TRD	Y3、Y14、Y15	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)
TPP-13965	CCR8	食蟹獼猴	N-端	---	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)； C25S (避免聚集)
TPP-14828	CCR8	食蟹獼猴	N 端	Y3、Y15、Y17	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)； C25S (避免聚集)
TPP-13963	CCR8	人類	N 端	---	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)； C25S (避免聚集)
TPP-14827	CCR8	人類	N 端	Y3、Y15、Y17	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)； C25S (避免聚集)
TPP-13964	CCR8	小鼠	N 端	---	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)； C23S (避免聚集)
TPP-14830	CCR8	小鼠	N 端	Y3、Y14、Y15	N-端生物素化(例如經由 TTDS_離胺酸連接子)； C23S (避免聚集)

表5.1：針對CCR8作為目標而合成的多肽

【0814】 為了測試蛋白質的轉譯後修飾是否會導致抗體生成的困難，使用包含TRD及/或N端序列的肽，它們不是未經修飾就是經硫酸化的。對於食蟹獼猴和人類CCR8的TRD，至少50%酪胺酸(例如在對應肽的位置3、15和17)上引入硫酸化。對於小鼠TRD和N端肽，在對應肽的位置3、14和15的酪胺酸上引入硫酸化(參見表6.1)。此外，包含LID的肽是藉由引入C端生物素化而被改造，C端生物素化是經由TTDS (三氧雜十三烷-琥珀酸)連接子附接。也可以使用其他標籤和連接子。藉由引入經TTDS-離胺酸連接子而附接的N端生物素化來修飾肽的TRD或N端。同樣，其他已知的連接子及/或標籤同樣可以用於促進肽的固定。

肽合成

【0815】 肽可以從不同的商業來源獲得且可以如本技藝中已知的那樣製備，例如使用標準的Fmoc固相肽合成(SPPS)化學。硫酸化肽的有效合成在技術上具有挑戰性，因為酪胺酸經硫酸化的肽在鹼性條件下是穩定的，而磺基酪胺酸在酸性條件下經歷脫硫作用，使得將FmocTyr(SO3Na)OH簡單地逐步併入逐漸增長的肽中是不合適的。肽的整體硫酸化是可行的，例如使用三氧化硫-吡啶，但不允許對選定的酪胺酸進行硫酸化。然而，基於Fmoc的SSPS仍可用於合成硫酸化肽。為此，經正交保護的酪胺酸衍生物(像是氟硫酸化酪胺酸、經疊氮甲基保護的酪胺酸或經新戊基保護的酪胺酸)可用於併入。受保護的酪胺酸隨後可以以選擇性和量化的方式被暴露出來。

【0816】 Chen et al., Angew Chem, 2016已報導過Fmoc-氟硫酸化酪胺酸的一步合成。然後引入了一種有效的Fmoc固相肽合成策略，用於將氟硫酸化酪胺酸殘基併入到感興趣的肽中。標準的同時肽-樹脂裂解以及移除酸不穩定側鏈保護基團提供含有氟硫酸化酪胺酸的粗製肽。鹼性乙二醇作為溶劑和反應物，將氟硫酸化酪胺酸肽以高產率轉化成磺基酪胺酸肽。

【0817】 隨後可以如本技藝中已知的，例如藉由HPLC，例如在BEH C-18 (Waters)或Kinetex C-18 (Phenomenex)管柱上純化所生成的肽，並且可以藉由光譜測定法(IonSpray and Positive Ion Detector)進行分析，例如用於品管。

【0818】 在文獻中，已經描述過全長人類CCR8蛋白內的兩個雙硫橋接經由位置106和183上的半胱胺酸連接細胞外環1 (ECL1)和細胞外環2 (ECL2)。半胱胺酸25和272之間的另一個雙硫橋接假設會連接第7個跨膜螺旋與N端。然而，根據實例的肽預期不會在半胱胺酸之間形成任何雙硫橋接。

實例6：噬菌體展示和人類抗CCR8抗體篩選

【0819】 完全人類抗體噬菌體展示庫(BioInvent n-CoDeR Fabλ庫)用於藉由針對可溶性生物素化肽進行篩選來分離人類單株抗體。肽由Pepscan提供。如實例5中所述進行肽的合成。有關淘選程序，應用了以下規程。

表6.1：肽列表，包括用於藉由噬菌體展示和ELISA篩選進行抗體篩選的修飾。

ID	抗原	物種	結構域	硫酸化	額外修飾
TPP-14828	CCR8	食蟹獼猴	N端	Y3、Y15、Y17	經由TTDS_離胺酸連接子的N-端生物素化；C25S (避免聚集)
TPP-14827	CCR8	人類	N端	Y3、Y15、Y17	經由TTDS_離胺酸連接子的N-端生物素化；C25S (避免聚集)
TPP-14829 (脫靶)	CCR4	人類	N端	Y22	經由TTDS_離胺酸連接子的N-端生物素化；C29S (避免聚集)

【0820】 將鏈親和素偶聯的Dynabead M-280 (Invitrogen™)在室溫(RT)下分別用生物素化肽(1管)和生物素化脫靶肽(3管)塗覆一小時。洗滌Dynabead，隨後在室溫下藉由顛倒旋轉（end-over-end rotation）進行阻斷1小時。

【0821】 為了耗竭脫靶結合物，將經阻斷的噬菌體庫添加到經阻斷的加載脫靶的Dynabead，並在室溫下顛倒旋轉培育10分鐘。重複這個消耗步驟2次。將經耗竭的噬菌體庫添加到經阻斷的加載目標的Dynabead，並在室溫下顛倒旋轉培育60分鐘。

【0822】 嚴苛洗滌(3次在阻斷緩衝液(PBS-T，3%奶粉)以及9次在PBS-T(150 mM NaCl；8 mM Na2HPO4；1.5 mM KH2PO4；調整至pH＝7.4-7.6，0.05% Tween-20))後，具有特異性地結合至經塗覆目標的Fab-噬菌體的Dynabead被直接用於感染大腸桿菌菌株HB101。隨後使用M13KO7輔助噬菌體(Invitrogen)在大腸桿菌菌株HB101中擴增噬菌體。

【0823】 在接下來的數輪篩選中，降低目標濃度以加大高親和力結合物的篩選壓力。在庫的淘選期間，進行了兩種不同篩選策略(圖4)。策略被設計成鑑定對含有TRD的人類CCR8 N端區域及/或含有TRD的食蟹獼猴CCR8 N端區域展現出結合活性的抗體。用作抗原或用於脫靶淘選的所有肽在至少一個位置被硫酸化，參見表4.1和表6.1。

【0824】 就這兩個策略來說，包括使用含有TRD的生物素化人類CCR4 N端區域(TPP-14829，SEQ ID NO：22，其中Y22被硫酸化)作為脫靶肽的消耗步驟。

【0825】 策略I包含對人類CCR8 N端硫酸化肽(TPP-14827，SEQ ID NO：46，其中Y3、Y15、Y17被硫酸化)的第一輪淘選，然後是對同一個肽(TPP-14827，SEQ ID NO：46，其中Y3、Y15、Y17被硫酸化)或對食蟹獼猴CCR8 N端硫酸化肽(TPP-14828，SEQ ID NO：47，其中Y3、Y15、Y17被硫酸化)進行3輪淘選。

【0826】 策略II包含對食蟹獼猴CCR8 N端硫酸化肽(TPP-14828，SEQ ID NO：47，其中Y3、Y15、Y17被硫酸化)的第一輪淘選，然後是對同一個肽(TPP-14828，SEQ ID NO：47，其中Y3、Y15、Y17被硫酸化)進行3輪淘選，或

對人類CCR8 N端硫酸化肽(TPP-14827，SEQ ID NO：46，其中Y3、Y15、Y17被硫酸化)進行3輪淘選，如圖4中所示。

【0827】 關於第一次定性評估，對88個隨機挑出的噬菌體上Fab純系進行各個純系池單株培養並表現，隨後測試純系與先前用於淘選之對應目標的結合。此外，透過流動式細胞測量術(FACS)測定與表現人類和食蟹獼猴CCR8之細胞的結合。

【0828】 特異性結合物是在特定上下文中被定義為表現以下的分子：

(i) 在ELISA分析中，目標的訊號強度高於脫靶的訊號強度至少10倍，

(ii) 在FACS分析中，表現CCR8的細胞株的訊號比不表現CCR8的對照細胞株的訊號高至少2倍，及

(iii)在FACS分析中，對照細胞株的訊號小於10000。

【0829】 在兩種分析的至少一者中，將12個池中具有顯著命中率的質體DNA進行基因III去除，並在高通量ELISA和FACS篩選中篩選出所生成的可溶性Fab。

實例7：高通量篩選人類抗人類CCR8抗體

【0830】 從噬菌體展示期間生成的12個純系池中，藉由ELISA (HTS-ELISA)以高通量篩選來篩選出17000個不同的sFab純系，以測定它們與先前用於噬菌體展示淘選的肽的結合，即(i) TPP-14827，SEQ ID NO：46，其中Y3、Y15、Y17被硫酸化；(ii) TPP-14828，SEQ ID NO：47，其中Y3、Y15、Y17被硫酸化；以及(iii)對應的脫靶肽TPP-14829，SEQ ID NO：22，其中Y22被硫酸化。有關於ELISA篩選，將肽固定在經鏈親和素塗佈的盤(Greiner bio-one 781997)上，於4°C下在塗佈緩衝液(Carbonat-Basis, Candor 121125)中的濃度為0.1 µg/ml。用60 µl PBS 0.05% Tween洗滌盤3次並用50 µl Smart Block® (Candor 113500)在

20°C下阻斷1小時後，將10 µl sFab樣品加入盤中並在20°C下培育1小時。繼而用60 µl PBS 0.05% Tween洗滌3次後，加入20 µl抗c-Myc HRP抗體並在20°C下培育1小時，接著用60 µl PBS 0.05% Tween洗滌3次且加入20 µl Amplex Red溶液(Invitrogen A12222，1：1000在NaP緩衝液50 mM pH7.6中，具有1：10000的30% H2O2)。在20°C下最終培育20分鐘後，使用595 nm的發射波長和530 nm的激發波長來測定訊號。關於分析，使用單個sFab純系的訊號與背景比，而背景定義為每個盤上48個孔的平均值，其不包含任何sFab培養物，但包含對應樣品培養基。

【0831】 總共2193個不同的sFab純系顯示出明顯結合至人類和食蟹獼猴N端硫酸化肽TPP-14827 (SEQ ID NO：46，其中Y3、Y15、Y17被硫酸化)和TPP-14828 (SEQ ID NO：47，其中Y3、Y15、Y17被硫酸化)，如訊號與背景比大於5所示，但並未證明與脫靶TPP-14829 (SEQ ID NO：22，其中Y22被硫酸化)有任何明顯結合。這些sFab純系被重新安排為全長人類IgG1抗體，並應用於對表現人類和食蟹獼猴CCR8的細胞株進行的FACS篩選。

【0832】 基於與表現食蟹獼猴還有人類CCR8的細胞的結合以及未證實與不表現CCR8的親代細胞株有任何明顯的非特異性結合，選出十個抗體純系用於生產和進一步特徵鑑定。這些初始命中是TPP-17575到TPP-17581和TPP-18205到TPP-18207，CDR顯示在表7.1中。針對在治療中的適用性，進一步手動優化抗體以產生表7.2a和表7.2b中所示的抗體集，也參見序列表。

【0833】 此外，為了獲得抗體TPP-27495，TPP-23411的序列被改造成包含YTE突變(M252Y、S254T和T256E)。TPP-27495是70%無岩藻醣基化的。

【0834】 此外，為了獲得抗體TPP-27496，TPP-23411的序列被改造成包含LS突變(M428L和N434S)。TPP-27496是70%無岩藻醣基化的。

實例8：生成抗鼠類CCR8抗體

噬菌體展示和抗體篩選

【0835】 完全人類抗體噬菌體展示庫(BioInvent n-CoDeR Fabλ庫)被用於藉由針對可溶性生物素化肽的篩選來分離辨識鼠類CCR8的人類單株抗體。肽由Pepscan提供。如本文他處所述進行肽的合成。有關淘選程序，應用了以下規程。

【0836】 將鏈親和素偶聯的Dynabead M-280 (Invitrogen™)在室溫(RT)下分別用生物素化肽(1管)和生物素化脫靶肽(3管)塗覆一小時。洗滌Dynabead，隨後在室溫下顛倒旋轉阻斷1小時。為了耗竭脫靶結合物，將經阻斷的噬菌體庫添加到經阻斷的加載脫靶的Dynabead，並在室溫下顛倒旋轉培育10分鐘。重複這個消耗步驟2次。將經耗竭的噬菌體庫添加到經阻斷的加載目標的Dynabead，並在室溫下顛倒旋轉培育60分鐘。

【0837】 嚴苛洗滌(3次在阻斷緩衝液(PBS-T，3%奶粉)以及9次在PBS-T (150 mM NaCl；8 mM Na2HPO4；1.5 mM KH2PO4；調整至pH＝7.4-7.6，0.05% Tween-20))後，具有特異性地結合至經塗覆目標的Fab-噬菌體的Dynabead被直接用於感染大腸桿菌菌株HB101。隨後使用M13KO7輔助噬菌體(Invitrogen™)在大腸桿菌菌株HB101中擴增噬菌體。

【0838】 在接下來的數輪篩選中，降低目標濃度以加大高親和力結合物的篩選壓力。

表7.1：使用根據本發明的方法所得到之特異性人類抗人類CCR8候選抗體的CDR。

識別號	LCDR1	LCDR2	LCDR3	HCDR1	HCDR2	HCDR3
TPP-17575	SGSSSNIGNNYVS	GNSNRPS	QTWGTGIRV	SYAMH	LISWDGGSTYYADSVKG	GGIGRRPGLEY
TPP-17576	SGSSSNIGNNAVN	RNNQRSS	QSYDNSLSASV	SYAMS	RIRSKANSYATAYAASVKG	PLDS
TPP-17577	SGSSSNIGSNTVN	RNNQRPS	AAWDDSLKALV	NAWMS	VISYDGRNKYSADSVKG	GLPYGY
TPP-17578	SGSSSNIGSHTVN	RNNQRPS	AAWDDSLNGWV	NAWMS	GINWNGGSTGYADSVKG	TYSGHYGPYFDN
TPP-17579	SGSWSNIGNDNVY	RNNQRPS	QSYDRSLSGSV	TYWMT	GVSWNGSRTHYVDSVKR	YSGYPDYYGMDV
TPP-17580	SGSSSNIGSYPVN	RNNQRPS	SSYSVTDNLI	SYGMH	GVSWNGSRTRYADSVKG	GSYNSGWYAVS
TPP-17581	TGSSSNIGAGYDVH	SHNQRPS	SAWDSSLSAWV	NYRMT	GINWNGGSTGYADSVKG	GRFDTRGFYGFDY
TPP-18205	SGGNSNIGTYFVS	TNNQRPS	ETWDSNTRV	SYAMS	GIRWNSGSKGYAGSVKG	SGNYYVGYHGMDV
TPP-18206	TGSSSNIGAGYNVH	TNNRRPS	AAWDASLSGWV	HYGMH	GINWNGGSTGYADSVKG	GHHSGYDGRFFDY
TPP-18207	TGSSSNIGAGYDVH	KNNQRPS	AAWDDSLRGWV	NAWMS	GINWNGGSTGYADSVKG	TYTGNYGPYFDY

表7.2a：根據本發明之具有優越治療概況的特異性人類抗人類CCR8候選抗體的CDR。

識別號	LCDR1	LCDR2	LCDR3	HCDR1	HCDR2	HCDR3
TPP-16966	SGSSSNIGSHIVN	GNTNRPS	SSYTSISTLV	SYSMN	GVSWAGSRTHYADSVKG	AAAGTRGFDY
TPP-17546	SGSSSNIGSHTVN	RNNQRPS	AAWDDSLNGWV	SAWMS	GISWSGGSTGYADSVKG	TYSGHYGPYFDY
TPP-17578	SGSSSNIGSHTVN	RNNQRPS	AAWDDSLNGWV	NAWMS	GINWNGGSTGYADSVKG	TYSGHYGPYFDN
TPP-18205	SGGNSNIGTYFVS	TNNQRPS	ETWDSNTRV	SYAMS	GIRWNSGSKGYAGSVKG	SGNYYVGYHGMDV
TPP-18206	TGSSSNIGAGYNVH	TNNRRPS	AAWDASLSGWV	HYGMH	GINWNGGSTGYADSVKG	GHHSGYDGRFFDY
TPP-19546	SGSSSNIGSHTVN	RNNQRPS	AAWDDSLNGWV	SAWMS	GISWSGGSTGYADSVKG	TYSGHYGPYFDY
TPP-20950	TGSSSNIGAGYNVH	TNNRRPS	AAWDASLSGWV	SYGMH	AIKWGGGSHGYADSVKG	GHHSGKDGRFFDY
TPP-20955	TGSSSNIGAGYNVH	TNNRRPS	AAWDASLSGWV	SYGMH	AIKWGGGSHGYADSVKG	GHHKGYDGRFFDY
TPP-20965	TGSSSNIGAGYNVH	TNNRRPS	AAWDASLSGWV	SYGMH	AIKWGGGSTGYADSVKG	GHHSGKDGRFFDY
TPP-21045	SGSSSNIGSHTVN	RNNQRPS	AAWDDSLNGWV	SAWMS	GISWSGGSTGYALSVKG	TYSGHYGPFFDY
TPP-21047	SGSSSNIGSHTVN	RNNQRPS	AAWDDSLNGWV	SAWMS	GISWSGGRTGYALSVKG	TYSGHYGPYFDY
TPP-21181	SGGNSNIGTYFVS	TNNQRPS	ETWDSNTRV	SYAMS	GIRWNNGSKGYAGSVKG	SGNYYYGYHGMDV
TPP-21183	SGGNSNIGTYFVS	TNNQRPS	ETWDSNTRV	SYAMS	GIRWNNGSKGYAGSVKG	SGNEYYGYHGMDV
TPP-23411	TGSSSNIGAGYNVH	TNNRRPS	AAWDASLSGWV	SYGMH	AINWNGGSTGYADSVKG	GHHSGYDGRFFDY

表7.2b：衍生自TPP-23411的抗人類CCR8候選抗體的CDR。

識別號	突變	LCDR1	LCDR2	LCDR3	HCDR1	HCDR2	HCDR3
TPP-29596	VL：A10V、T13A； VH：H31S； C-端 K	TGSSSNIGAGYNVH	TNNRRPS	AAWDASLSGWV	SYGMH	GINWNGGSTGYADSVKG	GHHSGYDGRFFDY
TPP-29597	VL：T13； VH：H31S、G50A； C-端 K	TGSSSNIGAGYNVH	TNNRRPS	AAWDASLSGWV	SYGMH	AINWNGGSTGYADSVKG	GHHSGYDGRFFDY
TPP-18429	VL：A10V	TGSSSNIGAGYNVH	TNNRRPS	AAWDASLSGWV	HYGMH	GINWNGGSTGYADSVKG	GHHSGYDGRFFDY
TPP-18430	VL：T13A	TGSSSNIGAGYNVH	TNNRRPS	AAWDASLSGWV	HYGMH	GINWNGGSTGYADSVKG	GHHSGYDGRFFDY
TPP-18432	VL：A10V、T13A	TGSSSNIGAGYNVH	TNNRRPS	AAWDASLSGWV	HYGMH	GINWNGGSTGYADSVKG	GHHSGYDGRFFDY
TPP-18433	VH：H31S	TGSSSNIGAGYNVH	TNNRRPS	AAWDASLSGWV	SYGMH	GINWNGGSTGYADSVKG	GHHSGYDGRFFDY
TPP-18436	VH：G50A	TGSSSNIGAGYNVH	TNNRRPS	AAWDASLSGWV	HYGMH	AINWNGGSTGYADSVKG	GHHSGYDGRFFDY
TPP-19571	VH：H31S、G50A	TGSSSNIGAGYNVH	TNNRRPS	AAWDASLSGWV	SYGMH	AINWNGGSTGYADSVKG	GHHSGYDGRFFDY
TPP-27477	VL：A10V； VH：H31S、G50A	TGSSSNIGAGYNVH	TNNRRPS	AAWDASLSGWV	SYGMH	AINWNGGSTGYADSVKG	GHHSGYDGRFFDY
TPP-27478	VL：T13A； VH：H31S、G50A	TGSSSNIGAGYNVH	TNNRRPS	AAWDASLSGWV	SYGMH	AINWNGGSTGYADSVKG	GHHSGYDGRFFDY
TPP-27479	VL：A10V、T13A； VH：H31S	TGSSSNIGAGYNVH	TNNRRPS	AAWDASLSGWV	SYGMH	GINWNGGSTGYADSVKG	GHHSGYDGRFFDY
TPP-27480	VL：A10V、T13A； VH：G50A	TGSSSNIGAGYNVH	TNNRRPS	AAWDASLSGWV	HYGMH	AINWNGGSTGYADSVKG	GHHSGYDGRFFDY
TPP-29367	C-端 K	TGSSSNIGAGYNVH	TNNRRPS	AAWDASLSGWV	HYGMH	GINWNGGSTGYADSVKG	GHHSGYDGRFFDY
TPP-29368	VL：A10V、T13A； C-端 K	TGSSSNIGAGYNVH	TNNRRPS	AAWDASLSGWV	HYGMH	GINWNGGSTGYADSVKG	GHHSGYDGRFFDY
TPP-29369	VH：H31S、G50A； C-端 K	TGSSSNIGAGYNVH	TNNRRPS	AAWDASLSGWV	SYGMH	AINWNGGSTGYADSVKG	GHHSGYDGRFFDY

表7.3：使用混合型方法衍生的特異性抗鼠類CCR8候選抗體的CDR。

識別號	LCDR1	LCDR2	LCDR3	HCDR1	HCDR2	HCDR3
TPP-14099	SGSSFNIGSHFVY	KNNQRPS	AAWDDSLNGPV	DYGVH	GVSWNGSRTHYADSVKG	RGA
TPP-14095	SGSSSNIGSNYVY	GNNNRPS	AAWDDSLNGWV	SYGMH	AISGSGGSTYYADSVKG	GRQLGS
TPP-15285	SGSSFNIGSHFVY	KNNQRPS	AAWDDSLNGPV	DYGVH	GVSWNGSRTHYADSVKG	RGA
TPP-15286	SGSSSNIGSNYVY	GNNNRPS	AAWDDSLNGWV	SYGMH	AISGSGGSTYYADSVKG	GRQLGS

表8.1：肽列表，用於藉由噬菌體展示和ELISA篩選進行抗體篩選。

ID	抗原	物種	結構域	硫酸化	額外修飾
TPP-13792	CCR8	小鼠	TRD	無	經由 TTDS_離胺酸連接子的 N-端生物素化
TPP-13793	CCR8	小鼠	TRD	Y3、Y14、Y15	經由 TTDS_離胺酸連接子的 N-端生物素化
TPP-13799 (脫靶)	CCR4	人類	TRD	無	經由 TTDS_離胺酸連接子的 N-端生物素化
TPP-13800	CCR4	人類	TRD	Y19、Y22	經由 TTDS_離胺酸連接子的 N-端生物素化

表9.1：根據本發明的方法所得到之特異性人類抗人類CCR8候選抗體的HCDR3結構分析。

識別號	HCDR3	H	K	R	Y	D	E	% H	% K	% R	% Y	% D	% E	% (H + Y)	正%	負%	帶電荷 %	長度
TPP-17575	GGIGRRPGLEY	0,0	0,0	2,0	1,0	0,0	1,0	0,0	0,0	18,2	9,1	0,0	9,1	9,1	18,2	9,1	27,3	11,0
TPP-17576	PLDS	0,0	0,0	0,0	0,0	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	25,0	0,0	0,0	0,0	25,0	25,0	4,0
TPP-17577	GLPYGY	0,0	0,0	0,0	2,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	33,3	0,0	0,0	33,3	0,0	0,0	0,0	6,0
TPP-17578	TYSGHYGPYFDN	1,0	0,0	0,0	3,0	1,0	0,0	8,3	0,0	0,0	25,0	8,3	0,0	33,3	8,3	8,3	16,7	12,0
TPP-17579	YSGYPDYYGMDV	0,0	0,0	0,0	4,0	2,0	0,0	0,0	0,0	0,0	33,3	16,7	0,0	33,3	0,0	16,7	16,7	12,0
TPP-17580	GSYNSGWYAVS	0,0	0,0	0,0	2,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	18,2	0,0	0,0	18,2	0,0	0,0	0,0	11,0
TPP-17581	GRFDTRGFYGFDY	0,0	0,0	2,0	2,0	2,0	0,0	0,0	0,0	15,4	15,4	15,4	0,0	15,4	15,4	15,4	30,8	13,0
TPP-18205	SGNYYVGYHGMDV	1,0	0,0	0,0	3,0	1,0	0,0	7,7	0,0	0,0	23,1	7,7	0,0	30,8	7,7	7,7	15,4	13,0
TPP-18206	GHHSGYDGRFFDY	2,0	0,0	1,0	2,0	2,0	0,0	15,4	0,0	7,7	15,4	15,4	0,0	30,8	23,1	15,4	38,5	13,0
TPP-18207	TYTGNYGPYFDY	0,0	0,0	0,0	4,0	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0	33,3	8,3	0,0	33,3	0,0	8,3	8,3	12,0
平均		**0,4**	**0,0**	**0,5**	**2,3**	**1,0**	**0,1**	3,1	0,0	4,1	20,6	9,7	0,9	23,8	7,3	10,6	17,9	10,7

表9.2：具有優越概況(例如低內化)之特異性人類抗人類CCR8候選抗體的HCDR3結構分析。

識別號	HCDR3	H	K	R	Y	D	E	% H	% K	% R	% Y	% D	% E	% (H + Y)	正%	負%	帶電荷 %	長度
TPP-16966	AAAGTRGFDY	0,0	0,0	1,0	1,0	1,0	0,0	0,0	0,0	10,0	10,0	10,0	0,0	10,0	10,0	10,0	20,0	10,0
TPP-17546	TYSGHYGPYFDY	1,0	0,0	0,0	4,0	1,0	0,0	8,3	0,0	0,0	33,3	8,3	0,0	41,7	8,3	8,3	16,7	12,0
TPP-17578	TYSGHYGPYFDN	1,0	0,0	0,0	3,0	1,0	0,0	8,3	0,0	0,0	25,0	8,3	0,0	33,3	8,3	8,3	16,7	12,0
TPP-18205	SGNYYVGYHGMDV	1,0	0,0	0,0	3,0	1,0	0,0	7,7	0,0	0,0	23,1	7,7	0,0	30,8	7,7	7,7	15,4	13,0
TPP-18206	GHHSGYDGRFFDY	2,0	0,0	1,0	2,0	2,0	0,0	15,4	0,0	7,7	15,4	15,4	0,0	30,8	23,1	15,4	38,5	13,0
TPP-19546	TYSGHYGPYFDY	1,0	0,0	0,0	4,0	1,0	0,0	8,3	0,0	0,0	33,3	8,3	0,0	41,7	8,3	8,3	16,7	12,0
TPP-20950	GHHSGKDGRFFDY	2,0	1,0	1,0	1,0	2,0	0,0	15,4	7,7	7,7	7,7	15,4	0,0	23,1	30,8	15,4	46,2	13,0
TPP-20955	GHHKGYDGRFFDY	2,0	1,0	1,0	2,0	2,0	0,0	15,4	7,7	7,7	15,4	15,4	0,0	30,8	30,8	15,4	46,2	13,0
TPP-20965	GHHSGKDGRFFDY	2,0	1,0	1,0	1,0	2,0	0,0	15,4	7,7	7,7	7,7	15,4	0,0	23,1	30,8	15,4	46,2	13,0
TPP-21045	TYSGHYGPFFDY	1,0	0,0	0,0	3,0	1,0	0,0	8,3	0,0	0,0	25,0	8,3	0,0	33,3	8,3	8,3	16,7	12,0
TPP-21047	TYSGHYGPYFDY	1,0	0,0	0,0	4,0	1,0	0,0	8,3	0,0	0,0	33,3	8,3	0,0	41,7	8,3	8,3	16,7	12,0
TPP-21181	SGNYYYGYHGMDV	1,0	0,0	0,0	4,0	1,0	0,0	7,7	0,0	0,0	30,8	7,7	0,0	38,5	7,7	7,7	15,4	13,0
TPP-21183	SGNEYYGYHGMDV	1,0	0,0	0,0	3,0	1,0	1,0	7,7	0,0	0,0	23,1	7,7	7,7	30,8	7,7	15,4	23,1	13,0
TPP-23411	GHHSGYDGRFFDY	2,0	0,0	1,0	2,0	2,0	0,0	15,4	0,0	7,7	15,4	15,4	0,0	30,8	23,1	15,4	38,5	13,0
平均		**1,3**	**0,2**	**0,4**	**2,6**	**1,4**	**0,1**	10,1	1,6	3,5	21,3	10,8	0,5	31,4	15,2	11,4	26,6	12,4

【0839】 為了生成結合小鼠CCR8的抗體，篩選策略被設計成鑑別對N端區域內的小鼠CCR8富含酪胺酸結構域(TRD)展現出結合活性的抗體。就小鼠CCR8 TRD肽的陽性篩選來說，使用含有50%正常肽和50%硫酸化肽的混合物(Seq ID NO：45非硫酸化(TPP-13792)，或其中Y3、Y14、Y15被硫酸化(TPP-13793))。納入一個消耗步驟，其使用生物素化的脫靶肽作為N端區域內的人類CCR4 TRD。此外，對硫酸化和非硫酸化肽的混合物進行人類CCR4的消耗步驟(Seq ID NO：19非硫酸化(TPP-13799)，或其中Y19和Y22被硫酸化(TPP-13800))。

【0840】 淘選策略總共進行四輪淘選，每輪針對硫酸化和非硫酸化肽的指定混合物，見圖5。

【0841】 對88個隨機挑出的噬菌體上Fab純系進行各個純系池單株培養並表現，隨後測試與先前用於淘選之對應目標的結合。然而，對硫酸化和非硫酸化肽進行了單獨的ELISA測量。

【0842】 此外，藉由流動式細胞測量術(FACS)來測定與表現人類、小鼠和食蟹獼猴CCR8的細胞的結合。

【0843】 特異性結合物是在特定上下文被定義為表現以下的分子：

(i) 在ELISA分析中，目標的訊號強度高於脫靶的訊號強度至少10倍，及

(ii) 在FACS分析中，表現CCR8的細胞株的訊號比不表現CCR8的對照細胞株的訊號高至少10倍。

【0844】 在這些測量中，鑑定出抗體TPP-14095和TPP-14099，證實它們與表現小鼠CCR8的細胞結合，但不與對照細胞、表現人類CCR8的對照細胞或表現食蟹獼猴CCR8的對照細胞結合。此外，發現到抗體與硫酸化TRD肽結合但不與非硫酸化肽結合。

實例9：CCR8抗體的結構特徵鑑定

【0845】 在六個CDR環中，H3環顯示出最高的結構多樣性且位於結合位點的中央。它還透過親和力成熟獲得最多的突變，並與抗原的平均接觸次數最多。因此，它在抗原結合中扮演至關重要的角色。

【0846】 在分析先前實例中獲得的抗體的具體結構時，驚訝地發現HCDR3的組成在結構上不同於平常的人類HCDR3結構域。詳言之，人類抗人類CCR8抗體的HCDR3結構域的酪胺酸殘基數量(初始特異性人類CCR8結合物集為~20%，優化候選物為~21%)比具有匹配長度的隨機完全人類HCDR3預期者更高(~10%，參見Zemlin, Michael, et al. “Expressed murine and human HCDR3 intervals of equal length exhibit distinct repertoires that differ in their amino acid composition and predicted range of structures.” Journal of molecular biology 334.4 (2003): 733-749.)。

【0847】 這些數據透露，存在酪胺酸對於與硫酸化抗原的特異性結合來說有著有益影響。經優化抗體的進一步特徵在於組胺酸頻率明顯增加。就這些抗體而言，組胺酸含量平均為10%。組胺酸在匹配長度的HCDR3中的平均出現率於鼠類HCDR3約為2%，在人類HCDR3中甚至更低，參見Zemlin, Michael, et al. (2003)。

【0848】 因為篩選用抗原的特徵在於以硫酸化酪胺酸和帶負電荷胺基酸形式提供的負電荷，發明人假設HCDR3中出現正電荷會增進與硫酸化抗原的結合，但對於與非硫酸化抗原的結合則不太重要。雖然一開始獲得的抗體集的HCDR3中帶正電荷殘基(H、K、R)的頻率約為7%，但經改良抗體的每個HCDR3平均具有15%正電荷胺基酸(例如至多~31%)。

【0849】 本發明抗體的特徵在於酪胺酸頻率高於通常的完全人類HCDR3。儘管用鼠類CDR更容易獲得這些高酪胺酸頻率，但這可以解釋為什麼

以前嘗試要獲得特異地辨識CC趨化因子受體(諸如CCR8)的人類抗人類抗體並未成功。

實例10：抗CCR8抗體的功能特徵鑑定

細胞株

【0850】 如本技藝中已知的，使用Inscreenex生成表現人類、食蟹獼猴或鼠類CCR8的穩定HEK 293和CHO細胞株。自ATCC取得胸腺瘤細胞株Hut-78和淋巴瘤細胞株TALL-1並證實顯示有內源性CCR8表現。由於CCR8表現可能會有所不同，要監控表現程度。

人類T調節性細胞

【0851】 來自健康捐贈者PBMC的經FACS分選的CD4+和CD25+細胞是購自BioIVT、AllCells或StemCell Technologies。將細胞解凍並在培養物中恢復過夜後，用抗CD3和抗CD28珠粒活化細胞，這些珠粒是針對Miltenyi的Treg擴增所設計的，並按照Treg擴增套組規程的指導補充有IL-2 (R&D Systems)。通常，在活化幼稚PBMC後，CCR8表現在第5-7天之間最高，且細胞可以在初次活化後7-9天進行再刺激。再刺激後，CCR8表現在第2-4天之間最高。

實例10.1.1：評估結合不同物種的CCR8的親和力

FACS實驗

【0852】 抗體對人類、食蟹獼猴和鼠類CCR8與更多趨化因子受體的親和力是藉由如本技藝中已知的FACS來進行測定。簡言之，CHO細胞被改造成表現對應物種的CCR8。或者，來自人類捐贈者的經活化人類Treg用於測定抗體對經活化Treg的親和力。EC50值是由FACS來測定。所有候選抗體不僅對人類CCR8

具有優異的親和力(EC50在低數字奈莫耳範圍內)，對食蟹獼猴CCR8的優異親和力也在相同數量級內。這些物種中相似的親和力對於促進預測人類後期安全性問題的研究很重要。這在免疫腫瘤學中是找尋治療性抗體的一個主要問題，因為小鼠模型在預測人類免疫副作用方面有著重大局限性。就表10.1.1.1中所示的本發明抗體，結合人類Treg所測定的EC50在10和25 nM之間。

【0853】 本發明抗體在表現人類CCR8的CHO細胞、表現食蟹獼猴CCR8的CHO細胞或經活化人類Treg (捐贈者1)中的親和力分別顯示於圖6、7和8中。

表10.1.1.1：本發明抗體的EC50值，以nM為單位。對穩定表現人類CCR8或食蟹獼猴CCR8的CHO細胞，或人類經活化CD4+CD25+ T細胞進行FACS染色。這些細胞用Miltenyi的Treg擴增套組予以活化。

	TPP-17578	TPP-19546	TPP-18206	TPP-21360
具有 hCCR8 的 CHO：EC50，以 nM 為單位	1.66	0.78	0.64	0.40
具有食蟹獼猴 CCR8 的 CHO：EC50，以 nM 為單位	1.04	0.52	0.67	0.34
人類 Treg：EC50，以 nM 為單位	25.12	15.25	23.1	10.35

【0854】 抗體TPP-23411和TPP-21360因為在重鏈C端處添加一個離胺酸殘基而彼此有別，即TPP-23411包含離胺酸。在分開的FACS實驗中測試了TPP-23411和TPP-21360與人類和食蟹獼猴CCR8的結合。結合人類CCR8和食蟹獼猴CCR8的EC50曲線在兩種抗體之間完全對齊(數據未顯示，參見表10.1.1.2的IC50值)。

表10.1.1.2：候選物的EC50值，以nM為單位測量。對穩定表現人類CCR8或食蟹獼猴CCR8的CHO細胞進行染色。

	TPP-21360	TPP-23411
具有 hCCR8 的 CHO：EC50，以 nM 為單位	1.4	1.7
具有食蟹獼猴 CCR8 的 CHO：EC50，以 nM 為單位	0.8	0.9

【0855】 在分開的FACS實驗中測試了TPP-21181和TPP-23411與人類和食蟹獼猴CCR8的結合，參見圖9、10。表10.1.1.3中列出了各自的EC50值。

表10.1.1.3：抗體的EC50值，以nM為單位測量。對穩定表現人類CCR8或食蟹獼猴CCR8的CHO細胞進行染色。

	TPP-21181	TPP-23411
具有 hCCR8 的 CHO：EC50，以 nM 為單位	4.8	4.4
具有食蟹獼猴 CCR8 的 CHO：EC50，以 nM 為單位	1.8	1.3

【0856】 在進一步的FACS實驗中，將現有技術抗體L263G8 (Biolegend)和433H (ICOS, BD)與TPP-21360就與人類和食蟹獼猴CCR8的結合進行了比較，參見圖11、12和表10.1.1.4。現有技術抗體與食蟹獼猴CCR8僅表現出低或基本上沒有整體結合(低飽和，此處MFI＜＜1000)。只有本發明抗體以相同數量級的親和力特異地辨識人類和食蟹獼猴CCR8，即在一些情況下甚至在亞奈莫耳範圍內。

表10.1.1.4：TPP-21360與L263G8和433H相比的EC50值。對穩定表現人類CCR8或食蟹獼猴CCR8的CHO細胞進行染色。

	TPP-21360	L263G8	433H
具有 hCCR8 的 CHO：EC50，以 nM 為單位	0.58	0.31	2.8
具有食蟹獼猴 CCR8 的 CHO：EC50，以 nM 為單位	0.51	132	12.1

【0857】 這些結果證明，就難以處理的目標(諸如CCR8)來說，使用硫酸化抗原促進了交叉反應性(諸如食蟹獼猴/人類)抗體的生成，這些抗體對它們的預期目標具有特異性。作為概念證明，如圖13中所示，用本發明抗體TPP-23411

或現有技術抗體L263G8對經活化人類Treg進行染色。如表10.1.1.5中所示，辨識鼠類CCR8的本發明抗體對其目標具有同樣優異的親和力。

表10.1.1.5：TPP-14095和TPP-14099的EC50值。對表現鼠類CCR8的CHO細胞進行FACS染色。

	TPP-14095	TPP-14099
EC50，以 nM 為單位	0.7	3

【0858】 表10.1.1.6顯示了本發明的各種其他抗人類CCR8抗體與經人類CCR8或食蟹獼猴CCR8轉染的CHO細胞，或與表現內源性人類CCR8的Hut78細胞結合的EC50值。有趣的是，具有G50A突變的抗體對表現食蟹獼猴CCR8的CHO細胞具有更高的結合親和力。因此包含此框架突變的抗CCR8抗體是較佳的。

表10.1.1.6：EC50值，以M為單位，描述本發明抗人類CCR8抗體與經人類CCR8或食蟹獼猴CCR8轉染的CHO細胞的結合，如本文他處所述，或與內源地表現人類CCR8的細胞株HuT78的結合。

抗體	hCCR8：CHO EC50 [M]	食蟹獼猴 CCR8：CHO EC50 [M]	HuT78 EC50 [M]
TPP-17577	1.11E-08	9.81E-09	
TPP-17578	1.15E-08	2.72E-09	1.78E-07
TPP-18205	8.33E-09	8.59E-08	1.41E-07
TPP-18206	2.63E-09	2.23E-09	4.70E-08
TPP-20955	4.69E-10	4.75E-10	4.56E-10
TPP-21047	2.56E-09	3.77E-10	5.02E-09
TPP-23411	1.38E-09	7.76E-10	2.78E-09
TPP-27495	1.32E-09	5.35E-10	3.25E-09
TPP-27496	1.51E-09	4.55E-10	3.68E-09
TPP-18429	1.48E-09	2.25E-09	2.93E-08
TPP-18430	1.69E-09	1.37E-09	5.24E-08
TPP-18432	2.21E-09	3.33E-09	1.91E-08
TPP-18433	1.48E-09	1.92E-09	3.30E-08
TPP-18436	1.12E-09	4.42E-10	3.76E-09
TPP-19571	1.48E-09	8.79E-10	1.49E-09
TPP-27478	2.74E-09	1.02E-09	
TPP-27477	1.01E-09	4.18E-10	2.10E-09

TPP-27479	2.22E-09	5.88E-09	1.31E-08
TPP-27480	1.14E-09	7.70E-10	4.71E-09

實例10.1.2：用於特徵鑑定抗體對不同物種的未經修飾TRD結構域的結合親和力的SPR實驗

【0859】 為了分析抗體對其未經修飾(即非硫酸化)抗原的親和力，在Biacore T200儀器上於25℃下使用分析緩衝液(HBS-EP＋1x，1 mg/ml BSA，300 mM NaCl)進行表面電漿共振(SPR)結合分析。使用與CM5感測晶片共價胺偶聯的抗人類Fc IgG捕獲IgG。N端經His6標記的人類CCR8 TRD (TPP-19950：MDYTLDLSVTTVTDYYYPDIFSSP，SEQ ID NO：43)、食蟹獼猴CCR8 TRD (TPP-19952：MDYTLDPSMTTMTDYYYPDSLSSP，SEQ ID NO：44)或鼠類CCR8 TRD (TPP-19951：MDYTMEPNVTMTDYYPDFFTAP，SEQ ID NO:45)在C端與人類血清白蛋白(HSA)融合，生成CCR8-HSA融合蛋白。對應的CCR8-HSA融合蛋白用作為分析物，濃度範圍為1.56-200 nM，以多循環動力學模式來進行。將獲得的傳感圖擬合到1：1朗繆(Langmuir)結合模型。對於人類抗人類CCR8抗體TPP-23411和TPP-21360，結合低(160 nM)，且與食蟹獼猴CCR8 TRD的結合甚至更低，例如在μM範圍內，支持硫酸化對於本發明抗體辨識的重要性。

表10.1.2.1：藉由SPR測定，本發明抗體對人類、食蟹獼猴或鼠類CCR8的經His6標記的HSA融合TRD的結合親和力。與食蟹獼猴CCR8肽的結合在μM範圍內，並且是一個近似值，因為測到的最高濃度為200 nM。單獨HSA和同型對照沒有顯示任何結合(數據未顯示)。

配體	分析物	k_a [1/Ms]	k_d [1/s]	K_D [M]
TPP-21360	食蟹獼猴	*3.5E+04*	*1.3E-01*	*3.8E-06*
	人類	**1.2E+05**	**1.8E-02**	**1.6E-07**
	小鼠	無結合		
TPP-14099	食蟹獼猴	無結合		

	人類	無結合		
	小鼠	**2.2E+03**	**1.1E-03**	**5.2E-07**
TPP-23411	食蟹獼猴	*6.2E+03*	*1.2E-01*	*2.0E-05*
	人類	**1.1E+05**	**1.7E-02**	**1.6E-07**
	小鼠	無結合		

實例10.1.3：用於系統性特徵鑑定結合親和力的SPR實驗

【0860】 進行SPR結合分析以系統地評估抗體與a)非硫酸化與硫酸化抗原、b) TRD與N端，和c)人類與食蟹獼猴CCR8的結合。SPR結合分析在Biacore T200儀器(Cytiva)上於25°C下使用分析緩衝液1x HBS-EP＋ (訂單號BR100826，Cytiva)進行。肽用作為配體，並使用其C端生物素標記捕獲到經鏈親和素塗覆的感測晶片(「Sensor Chip SA」，訂單號BR100398，Cytiva)上。為此，在每個肽的C端處添加末端離胺酸(K)以進行生物素化。對於CCR8的N端，TRD和LID結構域之間的天然存在半胱胺酸被絲胺酸取代。抗體用作為分析物(TPP-19546、TPP-21181 、 TPP-23411 、 hIgG1 同 型 對 照 TPP-9809 和 mIgG2a 同 型 對 照 TPP-10748)。分析緩衝液中的分析物濃度為0.05-10 nM，測量是在多循環動力學模式下進行的。在每個循環後，感測器表面用甘胺酸pH 2.0再生。獲得的傳感圖進行雙重參考(扣除參考流通槽訊號和緩衝液注射)並擬合到1：1朗繆結合模型，以便使用Biacore T200評估軟體推得動力學數據。

表10.1.3.1：用於特徵鑑定抗體表位之肽列表。包含CCR8的TRD序列(#1至4)或N端(#5至8)的肽，源自食蟹獼猴(#1、2、5、6)或人類(#3、4、7、8) CCR8，經硫酸化(#2、4、6、8)或非硫酸化(#1、3、5、7)。SO3：硫酸根殘基。Biot：用於固定的生物素修飾。

#	類型	肽序列
1	食蟹獼猴_TRD	H-CMD**Y**TLDPSMTTMTD**YYY**PDSLSSPK(Biot)-OH
2	食蟹獼猴_TRD_Ys	H-CMD**Y(SO3)**TLDPSMTTMTD**Y(SO3)YY(SO3)**PDSLSSPK(Biot)-OH
3	人類_TRD	H-CMD**Y**TLDLSVTTVTD**YYY**PDIFSSPK(Biot)-OH

4	人類_TRD_Ys	H-CMD**Y(SO3)**TLDLSVTTVTD**Y(SO3)YY(SO3)**PDIFSSPK(Biot)-OH
5	食蟹獼猴_N端	H-CMD**Y**TLDPSMTTMTD**YYY**PDSLSSPSDGELIQRNDKK(Biot)-OH
6	食蟹獼猴_N端_Ys	H-CMD**Y(SO3)**TLDPSMTTMTD**Y(SO3)YY(SO3)**PDSLSSPSDGELIQRNDKK(Biot)-OH
7	人類_N端	H-CMD**Y**TLDLSVTTVTD**YYY**PDIFSSPSDAELIQTNGKK(Biot)-OH
8	人類_N端_Ys	H-CMD**Y(SO3)**TLDLSVTTVTD**Y(SO3)YY(SO3)**PDIFSSPSDAELIQTNGKK(Biot)-OH

【0861】 對於分析的本發明抗體TPP-19546、TPP-21181和TPP-23411，沒有偵測到與CCR8的非硫酸化TRD或非硫酸化N端結合，與物種無關。相比之下，對於例如食蟹獼猴及/或人類CCR8的硫酸化TRD和硫酸化N端來說，測到K_D值在pM範圍內的優異親和力。在一些情況下，結合至人類CCR8的TRD和N端的K_D值基本上相同，即在誤差範圍內。在其他情況下，對N端的結合略有增進。

【0862】 綜上所述，這些結果證實硫酸化酪胺酸是結合的原因。它們進一步意味著，硫酸化TRD是結合的必要和充分條件，但作為表位存在的完整N端於一些情況下可能會進一步增進結合。最後，這些結果還證實了人類和食蟹獼猴CCR8的交叉反應性。

表10.1.2.3：本發明抗體對食蟹獼猴或人類CCR8的TRD或N端的SPR結合親和力。奇數肽的特徵在於未經修飾的酪胺酸，偶數肽的特徵在於經硫酸化的酪胺酸(Ys)為特徵。同型對照未顯示與任何肽結合(數據未顯示)。1) mp＝多相：近似值。

肽	**#**	**抗體**	**k_a (1/Ms)**	**k_d (1/s)**	**K_D (M)**	**R_{Max} (RU)**	**配體含量(RU)**	**活性，以%為單位**	**1)**
食蟹獼猴_TRD	1	IgG01_TPP-19546		無結合			12		
食蟹獼猴_TRD_Ys	2		4.92E+06	8.44E-04	1.71E-10	46	12.4	81.8	mp
人類_TRD	3			無結合			17		
人類_TRD_Ys	4		6.69E+06	1.62E-03	2.42E-10	36	14.5	54.8	mp
食蟹獼猴_N端	5			無結合			27		
食蟹獼猴_N端_Ys	6		1.67E+07	1.54E-03	9.22E-11	58	12	106.9	mp
人類_N端	7			無結合			14		

人類_N 端_Ys	8		2.61E+07	4.19E-03	1.60E-10	24	21	25.2	mp
食蟹獼猴_TRD	1	IgG02_TPP-21181		無結合			12		
食蟹獼猴_TRD_Ys	2		4.23E+09	5.87E+00	1.39E-09	30	12.4	52.9	mp
人類_TRD	3			無結合			17		
人類_TRD_Ys	4		5.56E+09	1.60E+01	2.87E-09	16	14.5	23.8	mp
食蟹獼猴_N 端	5			無結合			27		
食蟹獼猴_N 端_Ys	6		1.23E+10	1.07E+01	8.68E-10	43	12	78.5	mp
人類_N 端	7			無結合			14		
人類_N 端_Ys	8		7.69E+06	2.22E-02	2.88E-09	16	21	17.0	mp
食蟹獼猴_TRD	1	IgG03_TPP-23411		無結合			12		
食蟹獼猴_TRD_Ys	2		4.38E+06	4.54E-04	1.04E-10	46	12.4	82.1	mp
人類_TRD	3			無結合			17		
人類_TRD_Ys	4		2.86E+06	4.40E-04	1.54E-10	47	14.5	71.0	mp
食蟹獼猴_N 端	5			無結合			27		
食蟹獼猴_N 端_Ys	6		8.21E+06	4.64E-04	5.65E-11	62	12	112.9	mp
人類_N 端	7			無結合			14		
人類_N 端_Ys	8		9.19E+06	8.05E-04	8.76E-11	32	21	33.6	mp

實例10.2：結合特異性

【0863】 如本文他處所述進行FACS分析以測定與目標陰性人類細胞株的非特異性結合。對於具有模擬轉染體的CHO細胞，未觀察到抗人類CCR8抗體TPP-23160的非特異性結合(圖14)。

【0864】 此外，HEK 細胞經人類CCR1或人類CCR4暫態轉染。大多數的本發明抗體的脫靶結合低(圖15、16)。

【0865】 一組具有來自不同腫瘤組織的細胞株的細胞用於對這些組織中的非特異性結合進行特徵鑑定(表10.2.1)。大多數抗體的總體概況是有利的，而一些抗體可以觀察到某個程度的多反應性。總而言之，對於所有本發明抗體的治療應用來說，多反應性程度在可接受的範圍內。然而，TPP-20950、TPP-18206、TPP-18429、TPP-18430和TPP-18433 顯示出更高程度的多反應性，並在以下所示七個細胞株中的至少兩個或三個中顯示出某種程度的結合。

表10.2.1：本發明抗體在一組細胞中的多反應性。如果適用，EC50以M表示。

	肝臟	肝臟	腎臟	腎臟	肺臟	結腸	伯基特淋

							巴瘤
抗體	HepG2	SKHep1	786-O	A498	H292	HT29	Raji
TPP-19546	無	無	無	無	無	無	
TPP-20950	**無**	**無**	**無**	**8,35E-07**	**7,59E-07**	**無**	
TPP-20955	無	無	無	無	無	無	
TPP-21045	1,48E-07	無	無	無	無	無	
TPP-21360	無	無	無	無	無	無	
TPP-5657 (同型)	無	無	無	無	無	無	
TPP-17577	無	無	無	無	無	無	無
TPP-17578	無	無	無	無	無	無	無
TPP-18205	無	無	無	無	結合	無	無
TPP-18206	**結合**	**結合**	**結合**	**無**	**無**	**無**	**無**
TPP-20955	無	無	無	無	無	無	無
TPP-21047	無	無	無	無	無	無	無
TPP-23411	無	無	無	無	無	無	無
TPP-27478	無	無	無	無	無	無	無
TPP-27479	無	無	無	無	無	無	無
TPP-27480	無	無	無	無	無	無	無
TPP-27477	無	無	無	無	無	無	無
TPP-27477	無	無	無	無	無	無	無
TPP-27460	無	無	無	無	無	無	無
TPP-27461	無	無	無	無	無	無	無
TPP-27496	無	無	無	無	無	無	無
TPP-27495	無	無	無	無	無	無	無
TPP-18429	**結合**	**結合**	**結合**	**無**	**無**	**無**	**無**
TPP-18430	**結合**	**結合**	**無**	**無**	**無**	**無**	**無**
TPP-18432	無	無	無	無	無	無	無
TPP-18433	**結合**	**結合**	**無**	**無**	**無**	**無**	**無**
TPP-18436	無	無	無	無	無	無	無
TPP-23411 (無岩藻醣基)	無	無	無	無	無	無	無

【0866】 進行第一個基於ELISA的實驗以分析抗體TPP-18206、TPP-17578、TPP-19546和TPP-23411還有兩種參考抗體與BVP、胰島素或DNA的非特異性結合。本發明抗體對胰島素、DNA及/或BVP的非特異性結合低於第一參考抗體(甘特珠單抗，Roche)對這些抗原的非特異性結合，也低於第二參考抗體(類克(Remicade)，Janssen Biotech)對這些抗原的非特異性結合。在測試的本發明抗體中，TPP-23411對DNA、BVP和胰島素中的每一者表現出最低的多反應性。

【0867】 進行了第二個基於ELISA的實驗以分析抗體TPP-18206 (wt或無岩藻醣)、TPP-21360無岩藻醣、TPP-23411 (wt或無岩藻醣)、TPP-20955、TPP-21047，和參考TPP-9809 (同型對照)、甘特珠單抗(TPP-12151)、藍自盧單抗(Lenzilumab) (TPP-12166)、類克(TPP-12160)和阿瓦斯汀(TPP-17586)與BVP、胰島素或DNA的非特異性結合。測試的本發明抗體對胰島素、DNA以及BVP的非特異性結合低於第一參考抗體(甘特珠單抗，Roche)的非特異性結合。TPP-20955和TPP-21047總體上顯示出比其他本發明抗體更多的非特異性結合(數據未顯示)。整體來說，多反應性的程度在所有本發明抗體治療應用的可接受範圍內，與它們的無岩藻醣基化狀態不相關。

【0868】 進行第三個基於ELISA的實驗以分析抗體TPP-27495 (YTE)、TPP-27496 (LS)、TPP-18429、TPP-18430、TPP-18432、TPP-18433、TPP-18436、TPP-27479、TPP-27480和對照抗體與BVP、胰島素或DNA的非特異性結合。整體來說，多反應性的程度在所有本發明抗體治療應用的可接受範圍內，與YTE或LS突變不相關。

【0869】 藉由對這些細胞群進行染色，分析本發明CCR8抗體與不同於人類Treg的免疫細胞群的不樂見結合，參見圖17。

【0870】 圖18顯示活化後，人類Treg上的CCR8上調。

實例10.3：ADCC和ADCP誘發的評估

實例10.3.1：抗體的無岩藻醣基化

【0871】 根據本發明的抗體是使用GlymaxX技術進行糖工程改造，參見US8642292，以便增進抗體FC區與效應細胞表現的FC受體之間的交互作用。簡言之，該技術基於細菌酶 GDP-6-去氧-D-來蘇-4-己酮糖還原酶的異源細胞溶質共表現，該酶將重新岩藻醣合成途徑重定向至糖核苷酸 GDP-鼠李糖，其無法被

真核細胞代謝。這會耗盡岩藻醣池並導致在N-聚醣的核心部分(無核心岩藻醣)和可變部分(無觸角岩藻醣)上產生無岩藻醣基化抗體。它還抑制O-聚醣的岩藻醣基化和蛋白質-O-岩藻醣基化。從N297上的N-聚醣中去除岩藻醣導致對FcγR的親和力增加，如實例10.3.2中所示。

實例10.3.2：基於SPR的人類Fcγ受體結合分析

【0872】 為了確定本發明抗體及其無岩藻醣基化形式結合參與ADCC或ADCP的人類效應細胞上表現的對應FC受體的能力，在T200儀器上於25°C下使用CM5感測晶片和分析緩衝液HBS-EP＋500 mM NaCl進行SPR結合分析。FcγR變異體是經由胺偶聯的抗His捕獲抗體(ab)捕獲，而IgG用作為分析物，濃度至高為25 μM。KD值衍生自穩態親和力分析或來自擬合至1：1朗繆等溫線的動力學數據。無岩藻醣基化形式的抗體顯示與人類和食蟹獼猴FcgRIIIa兩者的結合增加，暗示著本發明抗體在兩個物種中以其無岩藻醣基化形式增進ADCC誘發，並因此耗竭Treg (表10.3.2.1)。

【0873】 此外，與食蟹獼猴和人類FcγRIII的親和力相當對於在食蟹獼猴動物模型中模擬ADCC功效很重要。這些模型系統在腫瘤免疫學中特別重要，因為嚙齒動物模型通常不適合反映治療性抗體的免疫副作用。本發明無岩藻醣基化抗體在食蟹獼猴和人類中對各自的FC受體顯示出高度相當的親和力。

表10.3.2.1：本發明抗體對不同FC受體的親和力SPR分析。斜體：僅當最高濃度為25 μM時近似且未達到飽和；n.e.：無法評估；n.b.：無結合；res. bdg.：殘餘結合，無法定量評估；KD＞25 μM：飽和曲線外的擬合值。TPP-9809：同型對照。

KD [M]	經工程化	**人類 FcγRI/CD64**	**人類 FcγRIIA/ CD32a (R167)**	**人類 FcγRIIIB/ CD16b**	**人類 FcγRIIB/C (CD32b/c)**	**人類 FcγRIIIA/CD16a (V176)**	**人類 FcγRIIIA / CD16a (F176) (Acro)**	**食蟹獼猴 FcγRIII/CD16**	**食蟹獼猴 FcγRIIA/CD32a**	**食蟹獼猴 FcγRIIB/CD32b**
TPP-19546	無岩藻醣基	1,10E-08	*2,20E-05*	4,30E-06	n.b.	3,40E-07	4,20E-07	1,40E-07	KD > 25 μM	KD > 25 μM
TPP-19546		1,80E-07	n.b.	n.b.	n.b.	4,80E-06	KD > 10 μM	3,10E-06	n.b.	n.b.
TPP-20950	無岩藻醣基	1,10E-07	*1,70E-05*	4,60E-06	KD > 25 μM	2,80E-07	3,70E-07	1,70E-07	KD > 25 μM	KD > 25 μM
TPP-20950		1,80E-07	n.b.	n.b.	n.b.	7,60E-06	KD > 20 μM	5,80E-06	n.b.	n.b.
TPP-20955	無岩藻醣基	1,40E-07	6,20E-06	3,10E-06	*9,80E-06*	3,40E-07	4,20E-07	1,80E-07	KD > 25 μM	KD > 25 μM
TPP-20955		2,80E-07	n.b.	n.b.	n.b.	8,90E-06	KD > 25 μM	5,60E-06	n.b.	n.b.
TPP-20965	無岩藻醣基	1,10E-07	*1,60E-05*	4,60E-06	n.b.	4,30E-07	5,20E-07	1,90E-07	KD > 25 μM	KD > 25 μM
TPP-20965		2,00E-07	KD > 25 μM	n.b.	n.b.	3,10E-06	*7,60E-06*	*2,30E-05*	n.b.	n.b.
TPP-21045	無岩藻醣基	7,95E-09	*1,06E-05*	3,31E-06	n.b.	2,88E-07	3,16E-07	1,17E-07	KD > 25 μM	KD > 25 μM
TPP-21045		7,62E-08	KD > 25 μM	n.b.	n.b.	3,84E-06	KD > 25 μM	2,23E-06	n.b.	n.b.
TPP-21047	無岩藻醣基	7,73E-08	9,00E-06	2,97E-06	KD > 25 μM	2,44E-07	2,68E-07	9,39E-08	KD > 25 μM	KD > 25 μM
TPP-21047		7,26E-08	*1,51E-05*	n.b.	KD > 25 μM	2,79E-06	*1,01E-05*	1,46E-06	KD > 25 μM	KD > 25 μM
TPP-21360	無岩藻醣基	1,32E-07	*1,22E-05*	4,63E-06	KD > 25 μM	4,01E-07	4,78E-07	1,74E-07	KD > 25 μM	KD > 25 μM
TPP-21360		2,72E-07	n.b.	n.b.	n.b.	5,76E-06	KD > 25 μM	3,39E-06	n.b.	n.b.
TPP-9809	無岩藻	1,32E-07	*1,29E-05*	5,03E-06	KD > 25	4,59E-07	5,68E-07	2,13E-07	KD > 25 μM	KD > 25 μM

	醣基				μM					
TPP-9809		1,69E-07	*1,74E-05*	KD > 25 μM	KD > 25 μM	5,43E-06	1,38E-05	4,28E-06	KD > 25 μM	*KD > 25 μM*
TPP-9809	野生型	2,30E-07	*1,77E-05*	*1,96E-05*	KD > 25 μM	5,57E-06	*1,32E-05*	2,26E-06	KD > 25 μM	*1,84E-05*

實例10.3.3：由CCR8抗體媒介的ADCC誘發

實例10.3.3.1：由抗人類CCR8抗體媒介的ADCC誘發

【0874】 關於功能性ADCC分析，表現人類CCR8的HEK細胞或經活化人類Treg用作為目標細胞，而NK92v-GPF-CD16 176V (NantKwest)用作為效應細胞。在96孔經組織培養物處理的盤中，將表現CCR8的各個目標細胞與效應細胞呈4：1比例的共培養物在不同濃度治療性抗體存在下於RPMI 1640中與1%熱不活化FBS、100 U/ml Pen/Strep、1mN丙酮酸鈉和1x NEAA一起培育。毛地黃皂苷用於最大溶解，並在2小時培育結束時將CytoTox-Glo (Promega)添加到分析中。使用CytoTox-glo Promega程式決定原始發光值。平均最大背景MMB＝(目標最大值)－(目標自發性)用於計算溶解%。溶解%＝(原始發光－無抗體)/MMB X 100。

【0875】 關於候選抗體TPP-19546 (上圖)和TPP-21360 (下圖)，在表現人類CCR8的HEK細胞中，無岩藻醣基化將ADCC誘發的細胞毒性分別增加至~50%和~70% (參見圖19)。在具有約85% CCR8表現的經活化人類Treg上，由無岩藻醣基化TPP-21360或TPP-23411產生的ADCC衍生的細胞毒性高達59%或52% (參見圖20，表10.3.3.1.3)。關於無岩藻醣基化TPP-21360，使用NK92v作為效應細胞的具有約85% CCR8表現的經活化人類Treg的細胞毒性%的平均EC50為~20 pM。表10.3.3.1.1至10.3.3.1.6顯示不同的本發明抗體及/或不同捐贈者的結果。

表10.3.3.1.1：ADCC分析彙整：使用經活化Treg作為目標細胞和NK92v細胞株作為效應細胞的EC50和最大反應。

ADCC 效力					
抗體	**同型**	**捐贈者 1730**		**捐贈者 1213**	
		EC_{50} (nM)	最大反應 (%)	EC_{50} (nM)	最大反應(%)
TPP-17577	WT	5.76E+11	13	~7.98e+014	10
	無岩藻醣基	4.57	40	1.85	41
TPP-18342	WT	1.50	15	0.37	25
	無岩藻醣基	0.28	40	0.295	62

TPP-17578	WT	1.97E+05	8		5
	無岩藻醣基	19.0	38	9.2	25
TPP-18205	WT	~1.8e-2	24	~5.58e-3	20
	無岩藻醣基	1.05	58	0.23	52
TPP-18206	WT	4.68	12	8.59E+15	4
	無岩藻醣基	1.68	51	0.23	47
TPP-9809	無岩藻醣基		6		4
莫格利珠單抗		1.09	65	0.31	58

表10.3.3.1.2：ADCC分析彙整：使用經活化Treg作為目標細胞和NK92v細胞株作為效應細胞的EC50和最大反應。本分析中使用的所有TPP均為無岩藻醣基化的。

ADCC 效力(捐贈者 1100)							
	TPP-19546	**TPP-21360**	**TPP-20945**	**TPP-20950**	**TPP-20955**	**同型無岩藻醣基**	**莫格利珠單抗**
hTreg EC_{50} (pM)	8840	4.41	3.2	9.51	5.82	NA	35.2
最大反應(%)	54	98	96	97	91	36	96
R^2	0.75	0.80	0.61	0.89	0.50	NA	0.94

表10.3.3.1.3：ADCC分析彙整：使用經活化Treg作為目標細胞和NK92v細胞株作為效應細胞的EC50和最大反應。本研究中使用的經活化人類Treg具有約85%的CCR8表現。

ADCC 效力(捐贈者 1100)							
	TPP-21360		**TPP-23411**		**TPP-9809**		**莫格利珠單抗**
	WT	**無岩藻醣基**	**WT**	**無岩藻醣基**	**WT**	**無岩藻醣基**	
hTreg EC_{50} (pM)	271	18.5	10763	22.1	NA	NA	193.4
最大反應(%)	26	59	27	52	8	8	74
R2	0.97	0.98	0.61	0.96	NA	NA	0.89

表10.3.3.1.4：ADCC分析彙整：使用經活化Treg作為目標細胞和NK92v細胞株作為效應細胞的EC50和最大反應。本研究中使用的經活化人類Treg僅具有約31%的CCR8表現。

ADCC 效力(捐贈者 1261)							
	TPP-21360		**TPP-23411**		**TPP-9809**		**莫格利珠單抗**
	WT	**無岩藻醣**	**WT**	**無岩藻醣**	**WT**	**無岩藻醣**	

		基		基		基	
hTreg EC_{50} (pM)	81.3	65.6	~157	55.9	NA	NA	86.4
最大反應(%)	13	25	8	24	2	3	71
R^2	0.27	0.90	0.30	0.64	NA	NA	0.97

表10.3.3.1.5：ADCC分析：使用表現人類CCR8 (＞95% CCR8)的HEK細胞作為目標細胞和NK92v細胞株作為效應細胞的EC50和最大反應。

ADCC 效力：HEK-hCCR8＋NK92v				
無岩藻醣基化	**TPP-27479**	**TPP-27478**	**TPP-23411**	**TPP-9809**
EC50 (pM)	363	110	141	N/A
最大反應(%)	32	35	35	17
R^2	0.94	0.82	0.85	N/A
ADCC 效力：HEK-hCCR8＋NK92v				
無岩藻醣基化	**TPP-29369**	**TPP-29367**	**TPP-23411**	**TPP-9809**
EC50 (pM)	26.3	137	68.7	N/A
最大反應(%)	38	22	34	7
R^2	0.65	0.36	0.71	N/A

表10.3.3.1.6：ADCC分析：使用表現人類CCR8 (＞95% CCR8)的HEK細胞作為目標細胞和NK92v細胞株作為效應細胞的EC50和最大反應。

ADCC 效力：HEK-hCCR8＋NK92v					
無岩藻醣基化	**TPP-29369**	**TPP-29367**	**TPP-23411**	**TPP-29368**	**TPP-9809**
EC50 (pM)	99	460	167	2892	N/A
最大反應(%)	36	31	41	25	20
R^2	0,91	0,83	0,89	0,72	N/A
ADCC 效力：HEK-hCCR8＋NK92v					
n=2	**TPP-27479**	**TPP-27478**	**TPP-23411**	**TPP-29368**	**TPP-9809**
EC50 (pM)	823	11	182	2292	N/A
最大反應(%)	25	32	25	26	8
R^2	0,67	0,57	0,66	0,36	N/A

實例10.3.3.2：由抗小鼠CCR8抗體(替代抗體)媒介的ADCC誘發

【0876】 為了比較本發明人類抗人類/食蟹獼猴CCR8抗體與本發明人類抗鼠類CCR8替代抗體的行為，同樣針對ADCC誘發來對後者進行特徵鑑定。替代抗體的功能性ADCC分析是使用初代鼠類NK細胞作為效應細胞和表現鼠類

CCR8的HEK293細胞與BW 5417.3 (數據未顯示)作為目標細胞來進行。在共培養期間使用含有超低IgG的培養基以避免CCR8抗體與血清IgG的非特異性結合。此外，為了更謹慎地反映活體內情況，在添加效應細胞之前，首先將目標細胞與替代CCR8抗體預培育，從而使效應細胞上的FcγRIII更好地叢集，這是ADCC作用模式的早期步驟。使用U型底96孔盤，將效應細胞和目標細胞以10：1比例在含有1% 超低IgG FBS One Shot培養基的RPMI 1640 中共培養20小時。在各種濃縮步驟中使用替代抗鼠類CCR8抗體TPP-15285和同型對照抗體TPP-10748。使用CytoTox-Glo™細胞毒性分析(Promega)來測定細胞毒性(細胞毒性%＝[(實驗值－不含抗體的對照/(目標細胞的最大溶解－目標細胞的自發性溶解)] x 100%)。實驗值是透過在添加替代CCR8抗體後將目標細胞與效應細胞共培養來測定。對照值是透過在不添加本發明抗體的情況下將目標細胞與效應細胞共培養來測定。在分析開始時，對已添加毛地黃皂苷的目標細胞測定最大溶解值。自發性溶解值是透過在不添加任何其他試劑的情況下測量分析培養基中目標細胞的自發性溶解來測定。92%至97%的目標細胞顯示鼠類CCR8的表現(由FACS測定)。TPP-15285的ADCC-相關細胞毒性為~39%，平均EC50為~111 pM (表10.3.3.2.1)。本發明抗體的最高濃度導致鉤狀效應(hook effect)，進一步支持所提議的基於ADCC作用模式。經優化的功能性ADCC分析因此證實ADCC是本發明替代CCR8抗體的活體內功效的相關作用模式，並因此證實抗鼠類CCR8抗體TPP-15285作為抗人類CCR8抗體的替代抗體的適用性。

表10.3.3.2.1：使用岩藻醣基化(野生型)替代CCR8抗體的ADCC分析彙整。

ADCC 效力(野生型)		
	TPP-15285	**TPP-10748**
EC_{50} (pM)	111	NA
最大反應(%)	39	7
R^2	0.89	NA

表10.3.3.2.2：ADCC分析，顯示由野生型替代CCR8抗體TPP-15285 (4重複)誘導的細胞毒性，以%為單位。

ng/ml	TPP-15285				TPP-10748			
10000	15.02	36.48	33.42	20.33	-1.62	5.23	6.95	-8.48
1000	15.04	38.89	39.03	35.56	-0.77	-2.64	3.93	-0.76
100	22.44	29.84	28.11	43.39	3.27	3.99	-0.64	-1.41
10	-2.14	8.68	3.88	35.69	11.76	-1.64	-7.4	1.79
1	-8.82	-7.13	5.02	11.33	5.46	-3.06	-5.7	-0.72
0,1	-8.4	-2.87	5.78	9.85	10.44	-8.69	4.64	-0.8
0,01	-12.68	-2.77	10.75		3.8	1	5.51	

實例10.3.4：由抗CCR8抗體媒介的ADCP誘發

實例10.3.4.1：由抗人類CCR8抗體媒介的ADCP誘發

【0877】 為了生成巨噬細胞(M2c)效應細胞，從健康捐贈者的PBMC (AllCells)中負選擇(Miltenyi) CD14+細胞。M2c巨噬細胞分化是根據StemCell Tech提供的八天分化規程進行(見圖21)。在分析當天，使用FACS對M2c的CD16、CD32、CD64、CD163、CD206、CD11b、CD80和CD14表現進行染色。目標細胞是表現人類CCR8的HEK細胞或經活化人類Treg細胞。簡言之，根據製造商的說明書，用羧基螢光素琥珀醯亞胺酯(CFSE) (ThermoFisher)標記目標細胞。將目標細胞與不同濃度的抗體和效應細胞以4：1的目標與效應比在96孔盤中共培養。在這些分析中，抗CD47 (陽性對照)以1 μg/ml加入；這提供了增強的反應，因為它阻止了不要吃我(not eat me)的訊號。培育3-4小時後，樣品在MACSQuant或Attune流式細胞儀上運行。吞噬作用%是根據CD206+CFSE+雙陽性細胞確定。CD206是在巨噬細胞上表現的標記。

【0878】 以類似方式與來自相同的來源材料(新鮮的PBMC)生成M1巨噬細胞。簡言之，CD14+細胞通過負篩選分離並在含有50 ng/mL M-CSF的無血清培養基(StemCell Tech Immnocult)中培養四天。然而，在第5天，藉由添加10 ng/mL

LPS＋50 ng/mL IFN-g將M1巨噬細胞極化，而添加10 ng/mL IL-10將M2c巨噬細胞極化。

【0879】 圖22顯示了在作為目標細胞的表現人類CCR8的HEK細胞中吞噬作用的誘導，活體外分化的巨噬細胞M2c作為效應細胞。野生型和無岩藻醣基化形式的本發明抗體TPP-19546，TPP-21360和TPP-23411皆誘導ADCP。圖23和24以及表10.3.4.1.1至10.3.4.1.7顯示了ADCP誘發，其特徵在於數個本發明抗體、多種捐贈者和不同巨噬細胞群的EC50和最大反應。對於所有抗體來說，觀察到相當程度的ADCP。

表10.3.4.1.1：ADCP分析彙整：使用經活化Treg作為目標細胞和M2c巨噬細胞作為效應細胞的EC50和最大反應。本分析中使用的所有TPP均是無岩藻醣基化的。TPP-9809是同型對照。關於人類Treg捐贈者1212，CCR8是由40%細胞表現。

ADCP 效力(hTreg 捐贈者 1212＋M2c 捐贈者)						
	TPP-19546	**TPP-21045**	**TPP-21360**	**TPP-20950**	**TPP-20955**	**TPP-9809**
EC50 (pM)	NA	1220	577	128	408	NA
最大反應(%)	20	30	39	32	29	15
R^2	NA	0.49	0.88	0.71	0.83	NA

表10.3.4.1.2：ADCP分析彙整：使用經活化Treg作為目標細胞和M2c巨噬細胞作為效應細胞的EC50和最大反應。TPP-9809是同型對照。關於人類Treg捐贈者1163，CCR8是由67%細胞表現。

ADCP 效力(hTreg 捐贈者 1163＋M2c 捐贈者 1)								
	TPP-19546		**TPP-21045**		**TPP-21360**	**TPP-20965**	**TPP-9809**	
	WT	無岩藻醣基	WT	無岩藻醣基	無岩藻醣基	無岩藻醣基	WT	無岩藻醣基
EC50 (pM)	NA	NA	130	30.1	205	766	NA	NA
最大反應(%)	14	15	27	28	39	44	11	10
R^2	NA	NA	0.95	0.88	0.96	1.0	NA	NA

表10.3.4.1.3：ADCP分析彙整：使用經活化Treg作為目標細胞和M2c巨噬細胞作為效應細胞的EC50和最大反應。TPP-9809是同型對照。關於人類Treg捐贈者1163，CCR8是由67%細胞表現。

ADCP 效力(hTreg 捐贈者 1163＋M2c 捐贈者 2)								
	TPP-19546		TPP-21045		TPP-21360	TPP-20965	TPP-9809	
	WT	無岩藻醣基	WT	無岩藻醣基	無岩藻醣基	無岩藻醣基	WT	無岩藻醣基
EC50 (pM)	~ 1.688e+007	404.4	162	52.9	105	300	NA	NA
最大反應(%)	18	18	27	28	37	36	11	14
R^2	0.94	0.87	0.98	0.95	0.97	0.98	NA	NA

表10.3.4.1.4：ADCP分析彙整：使用經活化Treg作為目標細胞和M2c巨噬細胞作為效應細胞的EC50和最大反應。TPP-9809是同型對照。關於人類Treg捐贈者1212，CCR8是由40%細胞表現。

ADCP 效力(人類 Treg 捐贈者 1212＋M2c 捐贈者 3)						
無岩藻醣基	TPP-20965	TPP-21360	TPP-21045	TPP-20950	TPP-20955	TPP-9809
EC50 (pM)	163	51	9.2	23	14	NA
最大反應(%)	14	14	13	14	13	7
R^2	0.99	0.96	0.79	0.93	0.96	NA

表10.3.4.1.5：ADCP分析彙整：使用經活化Treg作為目標細胞和M2c巨噬細胞作為效應細胞的EC50和最大反應。TPP-9809是同型對照。關於人類Treg捐贈者1212，CCR8是由40%細胞表現。

ADCP 效力(人類 Treg 捐贈者 1212＋M2c 捐贈者 4)						
無岩藻醣基	TPP-20965	TPP-21360	TPP-21045	TPP-20950	TPP-20955	TPP-9809
EC50 (pM)	563	27.5	17.1	10.7	13.2	NA
最大反應(%)	23	23	23	24	23	14
R^2	0.93	0.99	0.99	0.97	0.98	NA

表10.3.4.1.6：ADCP分析彙整：使用經活化Treg作為目標細胞和M2c巨噬細胞作為效應細胞的EC50和最大反應。TPP-9809是同型對照。

ADCP 效力(人類 Treg 捐贈者 1100＋M2c 捐贈者 5)						
	TPP-21360		TPP-23411		TPP-9809	
	WT	無岩藻醣基	WT	無岩藻醣基	WT	無岩藻醣基
EC50 (pM)	1855	2003	1607	2188	NA	NA
最大反應(%)	25	25	26	26	19	21
R^2	0.94	0.90	0.87	0.90	NA	NA

表10.3.4.1.7：ADCP測定彙整：使用經活化Treg作為目標細胞和M2c巨噬細胞作為效應細胞的EC50和最大反應。TPP-9809是同型對照。

ADCP 效力(人類 Treg 捐贈者 1261＋M2c 捐贈者 6)						
	TPP-21360		TPP-23411		TPP-9809	
	WT	無岩藻醣基	WT	無岩藻醣基	WT	無岩藻醣基
EC50 (pM)	870	664	1257	613	NA	NA
最大反應(%)	24	23	23	23	17	18
R^2	0.99	0.97	0.95	0.97	NA	NA

表10.3.4.1.7：使用Incucyte現場成像的ADCP分析彙整：以4：1比例使用巨噬細胞作為效應細胞和表現人類CCR8的HEK細胞作為目標細胞的EC50和最大反應。人類CCR8表現為80%。TPP-9809是同型對照。M2c巨噬細胞被舖盤到超低附著的96孔盤中。添加各種濃度的治療性抗體後，添加經pHrodo紅色染料(Sartorius #4649)標記的目標細胞，並將盤在37°C和5% CO_2下培育。使用Incucyte S3在20x 物鏡下每30分鐘自動擷取和分析位相差和紅色螢光圖像，持續12小時(4張圖片/孔，三重複)。ADCP誘發因測試的治療性野生型抗體而異。

ADCP 效力(人類 CCR8-HEK＋M2c 捐贈者)						
	TPP-23411	TPP-29368	TPP-29369	TPP-27478	TPP-27479	TPP-9809
EC50 (pM)	227	326	102	151	79.5	NA
最大反應(%)	13.7	15.0	13.3	10.9	9.8	6.7
R^2	0.97	0.97	0.96	0.93	0.95	NA

實例10.3.4.2：由抗鼠類CCR8抗體(替代抗體)媒介的ADCP誘發

【0880】 為了比較本發明人類抗人類/食蟹獼猴CCR8抗體與本發明人類抗鼠類CCR8替代抗體的行為，同樣針對ADCP誘發來對後者進行特徵鑑定。功

能性ADCP分析是使用初代鼠類骨髓衍生M2巨噬細胞作為效應細胞和表現鼠類CCR8的HEK293細胞和BW 5417.3 (數據未顯示)作為目標細胞。為了生成效應細胞，鼠類骨髓衍生巨噬細胞被鋪盤在24孔盤中並藉由添加20 ng/ml M-CSF、0.05 μg/ml IL-4與0.05 μg/ml IL-13而被極化成M2巨噬細胞。用羧基螢光素琥珀醯亞胺酯染料(CFSE, ThermoFisher)標記目標細胞，並以2：1的效應與目標比例添加效應細胞。最後，以不同濃度添加替代抗鼠類CCR8抗體TPP-15285與同型對照TPP-10748。共培養2小時後，針對鼠類M2巨噬細胞標記F4/80將細胞染色，並使用流動式細胞測量術測定F4/80+與CFSE+雙陽性巨噬細胞部分的百分比。92%至97%目標細胞顯示表現鼠類CCR8 (如FACS所測定)。由TPP-15282誘導的吞噬作用為~11%，且平均EC50為~402 pM (表10.3.4.2.1)。最高濃度導致鉤狀效應，進一步支持所提議的作用模式。經優化的功能性ADCP分析因此證實ADCP是本發明替代CCR8抗體的活體內功效的相關作用模式，並因此證實抗鼠類CCR8抗體TPP-15285作為抗人類CCR8抗體的替代抗體的適用性。

表10.3.4.2.1：使用岩藻醣基化(野生型)替代CCR8抗體的ADCP分析彙整。

	TPP-15285	**TPP-10748**
EC50 (pM)	**402**	**NA**
最大反應(%)	**11**	**5**
R^2	**0.93**	**NA**

表10.3.4.2.2：使用替代CCR8抗體的ADCP分析。

ng/ml	**TPP-15285**		**TPP-10748**	
10000	9	9.28	4.26	4.47
1000	10.33	11.61	4.96	4.12
100	8.3	8.79	4.93	5.61
10	4.99	4.49	3.6	4.12
1	4.34	4.28	3.59	4.54

實例10.4：CCR8訊號傳導受到CCR8抗體的調控

【0881】 CCL1是CCR8的特異性配體。與CCR8結合後，CCL1可誘導鈣(Ca)通量、趨化性，以及(經由β-抑制蛋白訊號傳導)受體內化，後者可能與G蛋白訊號傳導無關。抗體可以有至少6種不同的方式調控GPCR：

1. 反向促效劑，結合後，使GPCR的內源性潛在活化平靜下來。對於CCR8來說，內源性活化可以是例如~10%。
2. 偏向β-抑制蛋白或G蛋白的拮抗劑會阻斷G蛋白依賴性訊號傳導或β-抑制蛋白訊號傳導，並且對相應的其他途徑沒有影響。
3. 中性拮抗劑可以阻斷G蛋白和β-抑制蛋白訊號傳導路徑。
4. 完全促效劑同時活化G蛋白和β-抑制蛋白訊號傳導路徑。
5. 偏向β-抑制蛋白或G蛋白的促效劑會活化G蛋白訊號傳導或β-抑制蛋白訊號傳導路徑，但不能同時活化兩者。
6. 二聚化促使促效劑交聯兩個GPCR，例如與抗體的不同臂，從而導致各種訊號傳導活性。

【0882】 對於耗竭腫瘤內Treg的基於ADCC和ADCP的方法，理想是排除抗體可能對CCR8產生的任何潛在訊號傳導影響。為了評估這一點，發明人使用Ca通量分析作為G蛋白依賴性訊號傳導的讀數，以及β-抑制蛋白活化和磷酸訊號傳導作為G蛋白非依賴性訊號傳導路徑的讀數。磷酸Erk1/2參與MAP激酶路徑並調節多種細胞反應，而眾所周知磷酸AKT與PI3激酶路徑相關聯，並已證明在CCR8中參與促進趨化性。AKT路徑也參與促進細胞存活和生長，且最近，CCL1已被證明可以促進表現CCR8的細胞存活(Barsheshet, Yiftah, et al. "CCR8+ FOXp3+ Treg cells as master drivers of immune regulation." Proceedings of the National Academy of Sciences 114.23 (2017): 6086-6091.)。

實例10.4.1：用於監控β-抑制蛋白訊號傳導的DiscoverX分析

【0883】 GPCR對刺激(即結合配體-諸如針對CCR8的CCL1)的反應可以活化G-蛋白獨立訊號傳導，諸如β-抑制蛋白訊號傳導。這可能導致趨化因子受體的內化(Fox, James M., et al. "Structure/Function Relationships of CCR8 Agonists and Antagonists. Amino-terminal extension of CCL1 by a single amino acid generates a partial agonist." Journal of Biological Chemistry 281.48 (2006): 36652-36661.)。β-抑制蛋白分析購自DiscoverX。簡言之，CCR8與小酶供體片段ProLink™ (PK)框內融合，並在穩定表現β-抑制蛋白和較大的β-半乳糖苷酶N端缺失突變體(稱為酶受體或EA)的細胞中共表現。CCR8的活化會刺激β-抑制蛋白結合至經PK標記的CCR8，並迫使兩個酶片段互補，從而形成活性β-半乳糖苷酶。這個交互作用導致酶活性增加，可以使用化學發光PathHunter Detection Reagents進行測量。

【0884】 在第一個實驗中，抗體或CCL1與共表現用ProLink和EA標記的人類CCR8的CHO細胞一起培育90分鐘，然後添加偵測劑。現有技術抗體和本發明抗體均未誘發β-抑制蛋白訊號傳導(圖25)。

【0885】 在接下來的實驗中，在EC80下用CCL1刺激細胞以活化β-抑制蛋白訊號傳導，並且添加本發明抗體或現有技術抗體以評估它們阻斷經活化β-抑制蛋白訊號傳導的能力。令人驚訝的是，在至少高達100 nM的濃度下，β-抑制蛋白訊號傳導受到現有技術抗體L263G8和433H所阻斷，而本發明抗體TP-23411對β-抑制蛋白訊號傳導則沒有顯著影響(圖26)。

表10.4.1.1：抑制CCL1誘發的TPP-23411和現有技術抗體L263G8和433H的β-抑制蛋白訊號傳導的IC50值，以nM為單位測量。對穩定表現用ProLink標記的人類CCR8的CHO細胞進行染色。未測得本發明抗體的IC50，意味著TPP-23411不阻斷CCL1誘發的β-抑制蛋白訊號傳導。

	TPP-23411	L263G8	433H
具有 hCCR8 的 CHO：IC50，以	N/A	13.84	0.78

nM 為單位			

實例10.4.2：磷酸ELISA

【0886】 磷酸AKT訊號傳導促進存活和生長，而磷酸Erk1/2訊號調節多種細胞反應。磷酸Erk1/2和磷酸AKT抗體購自CellSignaling，而ELISA分析是根據製造商規程進行。表現人類CCR8的CHO細胞或經活化人類Treg用CCL1、TPP-23411、Biolegend L263G8或BD抗體433H處理，或保持未經處理作為陰性對照。CCL1作為陽性對照。有趣的是，現有技術抗體Biolegend L263G8和BD抗體433H均誘導磷酸化Erk1/2含量(圖27、28)以及磷酸化AKT含量(圖29、30)顯著增加，例如在經活化人類Treg中15分鐘後，而本發明的抗體則否。

【0887】 綜上所述，兩種現有技術抗體都對G蛋白非依賴性路徑(例如AKT磷酸化或ERK1/2磷酸化)具有促效性。

實例10.4.3：鈣通量分析

【0888】 測量細胞內鈣移動是一種穩健的分析，可以高通量方式進行，以便研究化合物或抗體對潛在藥物目標(諸如CCR8)的影響。為此，可以使用基於螢光的FLIPR鈣分析(Molecular Devices, Sunnyvale, CA)來監控透過釋放Ca2+而發出訊號的受體活性。簡言之，將表現人類CCR8的CHO細胞接種到分析盤中並培育過夜。然後用Ca+敏感染料BUV396/496加載細胞。

【0889】 有關拮抗功能的測量，從向細胞添加不同濃度的抗體或參考化合物(MC148)並行開始，經由FLIPR Tera監控Ca通量訊號。將細胞與抗體或參考化合物培育1分鐘後，加入CCL1促效劑，並經由FLIPR Tetra記錄鈣通量訊號又再3分鐘。為了測量促效功能，並行添加抗體/參考化合物以便經由FLIPR監控Ca通量訊號持續3分鐘。

【0890】 表10.4.3.1至10.4.3.4顯示了抗鼠類或抗人類CCR8抗體的鈣通量分析結果。未測到TPP-14099和TPP-21047的IC50。其他本發明抗體的IC50有所不同。一般而言，大多數本發明抗體以及現有技術抗體有效地阻斷了CCL1誘發的G蛋白依賴性訊號傳導。

表10.4.3.1：Ca通量分析。表現鼠類CCR8的CHO細胞用於測試抗體阻斷CCL1誘發的G蛋白依賴性Ca訊號傳導的能力。使用40ng/ml的CCL1進行誘導。TPP-14095和TPP-14099均結合至小鼠CCR8。本發明抗體或現有技術抗體觀察到對G蛋白依賴性Ca訊號傳導並無促效作用(數據未顯示)。

Ca 通量分析，使用表現鼠類 CCR8 的 CHO 細胞		
	TPP-14095	**TPP-14099**
IC50 (nM)	1.65	N/A

表10.4.3.2：Ca通量分析。表現人類CCR8的CHO細胞用於測試抗體阻斷CCL1誘發的G蛋白依賴性Ca訊號傳導的能力。CCL1的使用濃度為80 ng/ml。

	TPP-9809	**TPP-18205**	**TPP-18206**	**TPP-17577**	**TPP-17578**
IC50 (nM)	N/A	1.6	3	93.8	4.53

表10.4.3.3：Ca通量分析。表現人類CCR8的CHO細胞用於測試抗體阻斷CCL1誘發的G蛋白依賴性Ca訊號傳導的能力。CCL1的使用濃度為60 ng/ml。

	TPP-9809	**TPP-20955**	**TPP-21045**	**TPP-21047**	**TPP-21360**
IC50 (nM)	N/A	0.52	0.29	N/A	0.50

表10.4.3.4：Ca通量分析。表現人類CCR8的CHO細胞用於測試抗體阻斷CCL1誘發的G蛋白依賴性Ca訊號傳導的能力。CCL1的使用濃度為60 ng/ml。

	TPP-9809	**TPP-20955**	**TPP-21360**	**TPP-23411**	**443H**	**L263G8**
最大斜率(Hill Slope)	~-1.815e+046	~-0.03928	-2.208	-0.8122	-1.048	-0.6795
IC50 (nM)	N/A	~1.02e-025	0.417	1.22	1.3	1.26
跨距比(從最大至	~93.49	~11357	433.9	400.1	995.9	921.2

最小)						

實例10.5：本發明抗體的內化

【0891】 為了評估CCR8的內化，使用成像技術使這個過程可視。特異性抗CCR8抗體TPP-21360和TPP-23411以及對應同型對照抗體TPP-5657用螢光染料標記。此外，商業抗體L263G8和433H以及鼠類抗體SA214G2 也與永久性染料BODIPY結合。這些抗體在pH 8.3下與二至六莫耳過量的BODIPY® FL染料(酯，D2184，ThermoFisher)進行離胺酸偶聯。結合後，反應混合物藉由層析(PD10脫鹽管柱1-2.5ml；GE Healthcare)純化以除去過量染料並調整pH值。然後，濃縮蛋白質溶液(VIVASPIN 500, Fa.Sartorius stedim biotec)。用分光光度計(NanoDrop)測定抗體的染料載量，並用公式D：$P = A_{染料}\ \varepsilon_{蛋白} : (A_{280} - 0{,}16A_{染料})\ \varepsilon_{染料}$計算。目標特異性抗體TPP-21360和TPP-23411以及同型對照抗體的染料載量顯示在相似範圍內(染料載量/抗體：4.0和4.1)。商業抗體引起3.8和3.9的染料負載/抗體。結合可能會對抗體親和力產生負面影響，因此在細胞結合分析(FACS)中測試結合抗體對於確保標記不會改變與CCR8 (CD198)的結合至關重要(參見圖31a、圖32a、圖34a、b)。然後，結合抗體可用於以人類CCR8陽性細胞株HuT78和鼠類CCR8陽性細胞株BW5147.3進行內化分析。在處理之前，將表現CCR8的細胞株(2×10^4/孔)接種在96-MTP (CellCarrier Ultra, PerkinElmer)的100 µl培養基中。在37°C/5% CO_2下培育18小時後，更換培養基並添加不同濃度的經標記抗體(2.5、1µg/ml；三重複)。對經標記的同型對照抗體(陰性對照)施以相同的處理規程。此外，將親代CHO-K1細胞株(CCR8陰性細胞)作為反篩選(counter screen) (特異性對照)進行同樣處理。目標特異性抗體的內化研究是以動力學方式進行。在不同時間點(0小時、0.5小時、2小時、6小時和24小時)後拍攝圖像，並藉由測量總內化

螢光強度/細胞來確定內化功效。使用Operetta CLS (PerkinElmer)進行測量，並使用Harmony高含量分析軟體(PerkinElmer)進行圖像數據分析。

【0892】 圖31b和32b顯示商業抗人類CCR8抗體433H和L263G8在HuT78細胞中，以及商業抗鼠類CCR8抗體SA214G2在BW5147.3細胞中的顯著內化，而圖33則證實了本發明抗體TPP-21360和TPP-23411的低或無內化，其基本上與同型對照相當。

表10.5.1：本發明抗體和現有技術抗體的內化數據彙整。na：未測試。

抗體	**FACS HuT78** [MFI]	**內化** [同型倍數]	**FACS mBW5147.3** [MFI]	**內化** [同型倍數]
TPP-23411	600	0	n.a.	n.a.
TPP-21360	600	0	n.a.	n.a.
433H	50	22	n.a.	n.a.
L263G8	40	22	n.a.	n.a.
SA214G2 (鼠類)	n.a.	n.a.	48	11

【0893】 為了證實低內化的確是鑑定用如本文所述硫酸化肽抗原獲得的所有本發明抗CCR8抗體的特徵，分析表10.5.2 (也參見圖89)中列出的本發明抗體的內化行為，以囊泡面積/細胞作為讀數。具有已知顯著內化的抗CD71抗體用作為陽性對照。實際上，所有測試的本發明抗人類CCR8抗體都是非內化抗體，即沒有顯示出顯著程度內化的抗體。有趣的是，TPP-17577是唯一一個在HCDR3內不含組胺酸所測試的人類抗人類抗CCR8抗體，顯示出比所有在HCDR3內包含組胺酸的所測試人類抗人類抗CCR8抗體稍高的內化。

表10.5.2：本發明抗體的內化數據彙整。n.a.：未測試。

	內化 HuT78	內化 HUVEC
TPP-17577	n.a.	無
TPP-17578	n.a.	無
TPP-18205	n.a.	無
TPP-18206	n.a.	無

TPP-20955	無	無
TPP-21047	無	無
TPP-23411	無	無
TPP-27495	無	無
TPP-27496	無	無
TPP-18429	無	無
TPP-18430	無	無
TPP-18432	n.a.	無
TPP-18433	n.a.	無
TPP-18436	無	無
TPP-19571	n.a.	無
TPP-27478	無	無
TPP-27477	無	n.a.
TPP-27479	無	無
TPP-27480	無	無

實例10.6.1：抗CCR8抗體的FcRn親和力層析

【0894】 新生兒Fc受體(FcRn)在活體內與IgG抗體代謝過程的調節有關。在血管內皮細胞內體的酸性環境中，與FcRn結合可保護IgG免於溶酶體降解。在生理pH 7.4下，IgG從FcRn釋放到血流中。因此，FcRn在pH＜6.5下結合至IgG，在生理pH 7.4下不結合。IgG和FcRn之間的交互作用對IgG的活體內藥物動力學有影響。經由固定型FcRn模擬抗體再循環交互作用來對pH依賴性IgG與FcRn的結合進行特徵鑑定，可以揭示IgG對其藥物動力學有貢獻的特性。

【0895】 FcRn親和力運行在Äkta Pure 25層析系統上於25°C下進行。FcRn管柱(Roche，訂單號8128057001；預裝填大約1 mL樹脂；結合力：≧100 μg IgG)用運行緩衝液A：20 mM MES/HCl pH 5.5 140 mM NaCl平衡。將30 μL的每種抗體(平衡緩衝液中的1mg/mL)施加到管柱上。經由增加運行緩衝液B 20 mM Tris/HCl pH 8.8 140 mM NaCl的百分比生成線性pH梯度，如下所示：0 min - 20% B，10 min - 20% B，80 min - 100% B，90 min - 100% B，93 min - 20% B，103 min - 20% B。流速為0.5 mL/min。自用Unicorn 7.1生成的層析圖監控並讀取溶離點的pH值。

【0896】 從表10.6.1.1可以看出，現有技術抗體烏司奴單抗(Ustekinumab)用作標準藥物動力學的對照，而現有技術抗體布雷奴單抗(Briakinumab)用作快速藥物動力學的對照(參見Schoch, Angela, et al. "Charge-mediated influence of the antibody variable domain on FcRn-dependent pharmacokinetics." Proceedings of the National Academy of Sciences 112.19 (2015): 5997-6002.)。TPP-17577、TPP-18205、TPP-27495、TPP-21047和TPP-27496顯示出大於pH 7.5的溶離pH，並且可以認為在pH 7.4至pH 7.5下也顯示出與FcRn結合。測得的pH可用於預測抗體的廓清和半衰期。

表10.6.1.1：不同抗體的FcRn親和力層析：溶離時的pH。兩個pH值表示雙峰。

TPP 編號	**溶離時的 pH**
烏司奴單抗	7.22
27478	7.25
27477	7.25
19571	7.25
23411	7.38
20955	7.38
18436	7.38
18432	7.38
27479	7.43
23480	7.5
18433	7.5
18430	7.5
18429	7.5
18206	7.5
17578	7.5
17577	7.50/7.69
18205	7.50/7.77
布雷奴單抗	7.85
27495	7.88
21047	8
27496	8.13

實例10.6.2：基於SPR的FcRn結合力分析

【0897】 為了評估抗CCR8抗體對FcRn的結合親和力，在pH 6.0和pH 7.4下使用SPR來研究結合。結合分析是在Biacore T200儀器上於25°C下使用CM5感測晶片和分析緩衝液PBST來進行。關於FcRn結合分析，人類、小鼠或食蟹獼猴FcRn胺偶聯至CM5感測晶片表面(~300 RU)，並以15.6-2.000 nM濃度範圍於PBST，pH 7.6中注射IgG。使用PBST pH 7.4進行再生。在另一個僅於pH 7.4下的實驗中，IgG以2 μM的一個濃度進行測試，因此僅在發生結合時進行定性評估。KD值衍生自穩態親和力分析以及藉由擬合至1：1結合等溫線的動力學分析。

【0898】 從表10.6.2.1可以看出，並且如前所討論，烏司奴單抗作為陽性對照而布雷奴單抗作為陰性對照，如Schoch et al, 2015中所揭示。這兩個抗體就其對FcRn的親和力並無顯著差異，但它們在pH 7.4下對FcRn的結合反應則有顯著差異。因此，可以假設在pH 7.4下顯示結合反應的抗體可能具有加速的活體內半衰期。

實例10.7：抗CCR8抗體的肝素親和力層析

【0899】 對於辨識人類CCR8的本發明抗體而言，電荷媒介的交互作用是很可能的，因為抗體辨識帶電荷的抗原酪胺酸模體並且具有一定的結構組成，例如關於它們的HCDR3。然而，除了FcRn在pH 7.4下結合之外，電荷媒介的交互作用是IgG降解的一個驅動因素。與單核細胞或巨噬細胞的帶負電荷糖基突(glycocalyx)結合可能導致胞飲作用和隨後的蛋白水解降解。Kraf等人證明，當肝素親和力層析與FcRn層析一起進行時，可以更有效且準確地預測活體內抗體行為(Kraft, Thomas E., et al. "Heparin chromatography as an in vitro predictor for antibody clearance rate through pinocytosis." MAbs. Vol. 12. No. 1. Taylor & Francis, 2020.)。

表10.6.2.1：本發明抗體對不同FCRN受體的親和力SPR分析。結合反應小定義為反應＜30 RU，結合反應定義為＞30 RU。

抗體	配體：FcRn	在 pH 6.0 下結合 [KD，以 M 為單位]	在 pH 7.4 下結合 [KD，以 M 為單位]	配體：FcRn	在 pH 6.0 下結合 [KD，以 M 為單位]	在 pH 7.4 下結合 [KD，以 M 為單位]	配體：FcRn	在 pH 6.0 下結合 [KD，以 M 為單位]	在 pH 7.4 下結合[KD，以 M 為單位]
TPP-27496	人類	1.4E-08	結合反應	食蟹獼猴	8.9E-09	結合反應	小鼠	1.6E-08	結合反應
TPP-27495	人類	2.9E-08	結合反應	食蟹獼猴	3.0E-08	結合反應	小鼠	3.3E-08	結合反應
TPP-27480	人類	6.1E-08	結合反應	食蟹獼猴	6.2E-08	結合反應	小鼠	1.2E-07	結合反應
TPP-27479	人類	8.3E-08	結合反應	食蟹獼猴	9.0E-08	結合反應	小鼠	5.0E-08	結合反應
TPP-27478	人類	9.7E07	無反應	食蟹獼猴	8.5E-07	無反應	小鼠	1.3E-07	無反應
TPP-27477	人類	1.1E-06	結合反應小/無結合反應	食蟹獼猴	1.0E-06	結合反應小/無結合反應	小鼠	1.7E-07	結合反應小/無結合反應
烏司奴單抗	人類	2.0E-07	無反應	食蟹獼猴	2.6E-07	無反應	小鼠	7.1E-08	結合反應小
布雷奴單抗	人類	2.3E-07	結合反應	食蟹獼猴	1.6E-07	結合反應	小鼠	5.6E-07	結合反應
TPP-21047	人類	6.5E-08	結合反應小	食蟹獼猴	4.0E-08	結合反應小	小鼠	1.7E-07	結合反應小
TPP-18436	人類	5.7E-08	結合反應	食蟹獼猴	5.3E-08	結合反應	小鼠	3.3E-08	結合反應
TPP-18433	人類	5.8E-08	結合反應	食蟹獼猴	5.4E-08	結合反應	小鼠	4.2E-08	結合反應
TPP-18432	人類	8.0E-08	結合反應	食蟹獼猴	8.5E-08	結合反應	小鼠	2.7E-08	結合反應
TPP-18430	人類	7.4E-08	結合反應	食蟹獼猴	6.9E-08	結合反應	小鼠	5.2E-08	結合反應
TPP-18429	人類	8.1E-08	結合反應	食蟹獼猴	7.6E-08	結合反應	小鼠	6.1E-08	結合反應
TPP-18205	人類	9.6E-08	無反應	食蟹獼猴	7.9E-08	無反應	小鼠	1.0E-07	無反應
TPP-17577	人類	5.5E-08	結合反應	食蟹獼猴	6.6E-08	結合反應	小鼠	4.3E-08	結合反應
TPP-18206	人類	1.4E-07	結合反應	食蟹獼猴	2.7E-07	結合反應	小鼠	2.1E-07	結合反應
TPP-17578	人類	1.0E-07	結合反應小	食蟹獼猴	1.3E-07	結合反應小	小鼠	3.8E-08	結合反應小
TPP-20955	人類	5.4E-08	結合反應小	食蟹獼猴	4.0E-08	結合反應小	小鼠	5.8E-08	結合反應小
TPP-23411	人類	5.1E-08	結合反應小	食蟹獼猴	7.0E-08	結合反應小	小鼠		
TPP-9809	人類	1.4E-07	無反應	食蟹獼猴	4.0E-07	無反應	小鼠	2.8E-08	無反應
TPP-9809	人類	1.6E-07	無反應	食蟹獼猴	4.1E-07	無反應	小鼠	3.9E-08	無反應
TPP-19571	人類	1.3E-06	結合反應小	食蟹獼猴	1.2E-06	結合反應小	小鼠	1.9E-07	結合反應

【0900】 高親和力、高度的交互作用以及因此高滯留時間可能預示著測試抗體的半衰期更短。肝素親和力運行是在Äkta Pure 2 層析系統上於25°C下進行。用運行緩衝液A：50mM TRIS，pH 7.4平衡乙醯肝素管柱(Tosoh)。將50 µL的每種抗體(1mg/mL，在20mM組胺酸pH 5.5中)施加到管柱。藉由如下增加運行緩衝液B 20 mM Tris pH 7.4 1M NaCl百分比來生成線性鹽梯度：注射後2分鐘 - 0% B，16.5分鐘內0-55% B，0.5分鐘內100%，100% B持續四分鐘。流速為0.8 mL/min。自用Unicorn 7.1生成的層析圖監控並讀取溶離時間。

【0901】 從表10.7.1可以看出，並且如前所討論，烏司奴單抗用作為陽性對照而布雷奴單抗用作為陰性對照。大多數測試的本發明抗體的滯留時間約為15至18分鐘。因此，如果靜電交互作用在活體內發揮作用，那麼這些抗體可能會顯示出半衰期縮短。

表10.7.1：不同抗體的肝素親和力層析：溶離時的pH。

TPP-編號	**滯留時間(分)**
烏司奴單抗	11.95
TPP-17578	13.53
TPP-23411 (無岩藻醣基)	15.02
TPP-27478	15.05
TPP-27495	15.29
TPP-19571	15.29
TPP-27496	15.34
TPP-27477	15.35
布雷奴單抗	15.78
TPP-23411 (wt)	15.86
TPP-18205	16.02
TPP-21047	16.06
TPP-27480	16.09
TPP-18436	16.21
TPP-20955	16.73
TPP-18432	17.01
TPP-18206	17.24
TPP-18206	17.51
TPP-18430	17.54
TPP-18429	17.54
TPP-18433	17.56
TPP-17577	18.06

實例10.8：食蟹獼猴中的毒性(Tox)研究和CCR8耗竭

【0902】 用50 mg/kg TPP-23411治療食蟹獼猴歷時四週。動物沒有表現出毒性跡象。在最後一次治療後一週，使用RNA-seq分析胸腺組織(其在健康組織中具有最高含量的CCR8)。發現到，在用抗CCR8抗體治療的動物體內CCR8 mRNA含量顯著降低。在較低劑量的TPP-23411下未發現CCR8含量顯著降低。

	N	平均 log2 CCR8 表現	SD log2 CCR8 表現	與同型相比 T-檢定 p-值
同型	2	7.386	0.128	-
TPP-23411	2	5.459	0.346	0.0537

實例11：目標的治療適用性

【0903】 有關於免疫腫瘤學中某個目標的治療用途，目標的特異性表現對於將全身性副作用降至最低尤為重要。目標應對目標組織或細胞(例如腫瘤內Treg)具有特異性，且不得在健康組織上表現。此外，某些腫瘤組織中的目標表現增加可能指向該適應症的醫學用途。例如，CCR8也在B細胞淋巴瘤和T細胞淋巴瘤腫瘤細胞株上表現。

【0904】 全身性去除Treg細胞不僅可能激發和增強腫瘤免疫，還可以增強自體免疫，如由患有免疫失調-多內分泌疾病-腸病-X鏈鎖(IPEX)症候群的患者所證明的那樣。在這種疾病中，如果不用適當的免疫抑制進行治療，患者會因為基因改變而缺乏Treg，並且會在生命的前2年內因全身性自體免疫而死亡。因此，假設旨在去除或抑制腫瘤內Treg的目標的高特異性對於避免治療性抗體的副作用非常重要，副作用為諸如針對靶向CCR4的抗體觀察到的副作用。

實例11.1：目標CCR8的特異性

【0905】 在第一個分析中，發明人評估了CCR8 mRNA在不同人類組織和細胞類型中的表現。僅在經活化調節性T細胞以及腫瘤浸潤性淋巴細胞中觀察到CCR8 mRNA顯著表現(圖35)。

【0906】 在第二個分析中，發明人評估了50個不同腫瘤適應症中的CCR8 mRNA表現。CCR8表現最高的適應症是例如乳癌、肺腺癌(ADC)、睪丸癌、胃癌和鱗狀細胞癌(SCC)、頭頸部惡性腫瘤還有食道腫瘤，但在結腸直腸癌、卵巢癌和子宮頸癌中也發現了高表現。在胰腺癌和黑色素瘤以外的所有適應症中，發現到與對應的正常組織相比，腫瘤中的表現更高(圖36)。

【0907】 在第三個分析中，發明人評估了CCR8 mRNA與FOXP3 mRNA在各種腫瘤適應症中的共表現。與Treg標記FOXP3的共表現對於證明CCR8確實主要在Treg上表現很重要，參見表11.1.1。IHC染色證實了這些發現結果，見圖37。

表11.1.1：CCR8和定義調節性T細胞的標記FOXP3是所有9588 TCGA腫瘤樣品(排除胸腺瘤作為適應症)中最為密切相關的基因，指出這些基因在相同細胞類型中共表現。表格顯示了與CCR8和FOXP3 mRNA表現程度最為密切相關的25個基因(在35021個基因中)及其各自的皮爾森(Pearson)相關係數r。

CCR8		**FOXP3**	
CCR8	1.000	FOXP3	1.000
FOXP3	0.828	CCR8	0.828
ICOS	0.814	ICOS	0.821
CCR4	0.813	TIGIT	0.804
TIGIT	0.762	CTLA4	0.766
P2RY10	0.760	SIRPG	0.747
CD80	0.748	SLAMF1	0.741
TNFRSF9	0.746	CCR4	0.737
CD3G	0.741	IL2RB	0.737
SLAMF1	0.726	CD5	0.733
IL7R	0.724	P2RY10	0.727
IL2RB	0.716	CD3G	0.724
CTLA4	0.715	TNFRSF9	0.723

CD5	0.713	CXCL9	0.721
ITK	0.713	CD2	0.720
IL2RA	0.711	GBP5	0.718
LAX1	0.707	UBASH3A	0.714
IKZF3	0.699	CD3E	0.713
GBP5	0.699	CXCR6	0.713
CXCR6	0.693	CXCR3	0.712
SIRPG	0.690	LTA	0.712
CD2	0.689	CD80	0.710
CSF2RB	0.688	CD6	0.708
SLAMF7	0.683	ITK	0.706
CXCL9	0.681	CXCL13	0.704

【0908】 此外，針對50種腫瘤適應症，對CCR8 mRNA與泛T細胞標記CD3、細胞毒性T細胞標記CD8、巨噬細胞標記MS4A7、一般發炎標記IFNg和B細胞標記CD19、CD20、CD22的相關性進行評估，參見表11.1.2。有趣的是，就幾乎所有適應症來說，相關性都非常明顯，表示免疫細胞浸潤(尤其是Treg浸潤)到腫瘤本身時CCR8的表現增加。由此可以預期，免疫細胞浸潤，特別是T細胞浸潤，同樣是用於患者分層的有價值生物標記，以便能辨識更有可能受益於抗CCR8療法的患者。

表11.1.2：CCR與Treg標記FOXP3、泛T細胞標記CD3、細胞毒性T細胞標記CD8、巨噬細胞標記MS4A7、一般發炎標記IFNg或B細胞標記CD19、CD20、CD22的log2 mRNA含量之間的皮爾森相關係數r。結果暗示，在TCGA的50個適應症中有48個，CCR8與免疫細胞，特別是Treg浸潤到腫瘤中具有非常顯著的共表現。因此可以預期，例如T細胞浸潤構成用於鑑別可能受益於抗CCR8療法的患者的有價值分層生物標記。

適應症	**N**	**調節性 T 細胞 (FOXP3)**		**泛 T 細胞 (CD3E+CD3D+CD3G)**		**細胞毒性 T 細胞 (CD8A+CD8B)**	
		r	**pv**	**r**	**pv**	**r**	**pv**
頭頸癌-口腔癌-SCC	79	0.916	1.87E-83	0.791	1.22E-45	0.661	2.51E-27

乳癌-ADC-乳腺管-TPBC	150	0.641	1.70E-09	0.584	8.82E-08	0.448	8.80E-05
頭頸部癌-喉癌-SCC	276	0.928	1.51E-36	0.717	2.42E-14	0.576	1.20E-08
肺癌-NSCLC-ADC-混合型	132	0.901	3.77E-40	0.763	9.07E-22	0.580	4.79E-11
乳癌-ADC-乳腺管-TNBC	197	0.870	1.30E-31	0.729	1.13E-17	0.602	4.20E-11
胃癌-ADC	165	0.853	2.87E-45	0.747	4.64E-29	0.677	3.04E-22
肺癌-NSCLC-ADC	134	0.829	4.51E-82	0.689	2.92E-46	0.486	2.83E-20
胃癌-ADC-腸	198	0.726	1.65E-13	0.684	1.40E-11	0.596	1.70E-08
胃癌-ADC-瀰漫型	63	0.825	2.90E-18	0.665	4.52E-10	0.597	6.23E-08
睪丸癌-生殖細胞腫瘤-精原細胞瘤	619	0.328	4.35E-03	0.367	1.32E-03	0.255	2.85E-02
肺癌-NSCLC-SCC	99	0.895	2.21E-168	0.775	1.43E-96	0.589	6.11E-46
胸腺瘤	71	0.351	8.31E-05	0.372	2.81E-05	0.357	6.14E-05
食道癌-ADC	177	0.909	9.69E-35	0.780	2.17E-19	0.697	3.21E-14
乳癌-ADC-乳腺管	336	0.783	4.02E-129	0.675	1.58E-83	0.570	1.28E-54
胃癌-ADC-腸-管	89	0.895	1.11E-27	0.812	5.44E-19	0.594	1.57E-08
乳癌 ADC-乳葉	96	0.848	3.26E-50	0.730	9.15E-31	0.642	5.98E-22
胰臟癌-ADC-胰管	156	0.864	5.89E-45	0.697	1.14E-22	0.621	4.96E-17
結腸直腸癌-ADC	69	0.902	7.12E-124	0.703	2.54E-51	0.513	6.34E-24
食道癌-SCC	75	0.832	7.93E-26	0.653	5.31E-13	0.578	7.03E-10
頭頸癌-SCC	76	0.836	7.80E-53	0.548	7.42E-17	0.435	1.68E-10
乳癌-ADC	83	0.781	4.14E-14	0.687	5.12E-10	0.549	3.20E-06
子宮癌-子宮頸-SCC-非角化	207	0.809	1.19E-27	0.536	7.66E-10	0.368	5.71E-05
子宮癌-子宮頸-SCC-角化	197	0.853	1.29E-16	0.637	1.75E-07	0.595	1.70E-06
膀胱癌-移行細胞癌	534	0.828	7.54E-71	0.680	7.75E-39	0.501	5.68E-19
卵巢癌-ADC-囊腺癌-乳頭狀漿液性	66	0.545	4.22E-25	0.491	4.53E-20	0.381	5.07E-12
子宮癌-子宮頸-SCC	127	0.804	3.16E-20	0.681	1.02E-12	0.644	3.76E-11
腎癌-ccRCC	77	0.835	5.60E-140	0.655	8.13E-67	0.553	4.86E-44
皮膚癌-黑色素瘤	86	0.797	5.44E-105	0.798	1.66E-105	0.721	7.80E-77
甲狀腺癌-乳頭狀癌古典變異體	356	0.829	3.81E-93	0.610	2.53E-38	0.36	7.48E-1

						5	3
間皮瘤-上皮樣	319	0.843	1.98E-16	0.760	7.00E-12	0.691	2.65E-09
肉瘤-惡性纖維組織細胞瘤	108	0.828	6.76E-14	0.621	1.15E-06	0.569	1.31E-05
攝護腺癌-ADC-腺泡型	477	0.773	7.89E-97	0.708	1.88E-74	0.559	5.85E-41
膀胱癌-移行細胞癌-乳頭狀	57	0.889	6.39E-46	0.743	1.97E-24	0.662	5.43E-18
子宮癌-子宮內膜-ADC-子宮內膜樣	307	0.686	2.58E-16	0.498	4.11E-08	0.381	4.82E-05
子宮癌-子宮內膜-ADC-乳頭狀漿液性	147	0.405	1.60E-03	0.381	3.15E-03	0.301	2.17E-02
肉瘤-脂肪肉瘤-去分化	482	0.799	5.61E-14	0.649	3.66E-08	0.560	4.97E-06
肉瘤-平滑肌肉瘤	106	0.838	4.58E-29	0.754	1.04E-20	0.710	1.53E-17
肝癌-HCC	58	0.405	1.77E-15	0.674	1.52E-48	0.558	1.64E-30
甲狀腺癌-濾泡性癌	51	0.398	3.47E-05	0.251	1.08E-02	0.041	6.80E-01
腦癌-神經膠質瘤-星形細胞瘤-膠質母細胞瘤	472	0.616	1.34E-18	0.612	2.31E-18	0.492	1.86E-11
腎癌-乳頭狀第 II 型	74	0.755	4.86E-17	0.688	2.38E-13	0.648	1.54E-11
腎癌-乳頭狀	120	0.858	4.77E-38	0.618	1.04E-14	0.618	9.58E-15
子宮癌-子宮內膜-肉瘤-混合型惡性苗勒管腫瘤	102	0.716	3.73E-10	0.573	3.20E-06	0.378	3.79E-03
腎癌-乳頭狀第 I 型	363	0.781	5.15E-17	0.460	2.58E-05	0.482	9.16E-06
腎癌-難染性	84	0.227	6.63E-02	0.179	1.50E-01	0.177	1.55E-01
腎上腺癌-腎上腺皮質癌	55	0.176	1.21E-01	0.363	1.01E-03	0.333	2.72E-03
腎上腺癌-嗜鉻細胞瘤	114	0.455	4.92E-09	0.377	1.99E-06	0.340	2.09E-05
腦癌-神經膠質瘤-星形細胞瘤	108	0.620	2.70E-22	0.541	2.29E-16	0.473	2.32E-12
腦癌-神經膠質瘤-寡星形細胞瘤	58	0.479	4.70E-09	0.553	4.19E-12	0.427	2.70E-07
腦癌-神經膠質瘤-寡樹突神經膠質瘤	57	0.217	2.11E-03	0.295	2.46E-05	0.236	7.98E-04

適應症	**N**	**巨噬細胞(MS4A7)**		**M2 巨噬細胞(MRC1)**		**發炎(IFNg)**		**B 細胞(CD19+MS4A1+CD22)**	
		r	**pv**	**r**	**pv**	**r**	**pv**	**r**	**pv**
頭頸癌-口腔癌-SCC	79	0.742	1.62E-37	0.578	7.11E-20	0.505	8.98E-15	0.610	1.82E-22
乳癌-ADC-乳腺管-TPBC	150	0.107	3.75E-01	0.371	1.44E-03	0.552	5.92E-07	0.404	4.78E-04
頭頸部癌-喉癌-SCC	276	0.740	1.40E-	0.687	7.76E-	0.317	3.52E-	0.434	4.20E-

			15		13		03		05
肺癌-NSCLC-ADC-混合型	132	0.534	2.74E-09	0.623	5.84E-13	0.464	4.25E-07	0.520	7.74E-09
乳癌-ADC-乳腺管-TNBC	197	0.622	6.43E-12	0.607	2.82E-11	0.446	3.70E-06	0.563	1.30E-09
胃癌-ADC	165	0.675	4.00E-22	0.704	1.26E-24	0.629	1.52E-18	0.435	1.42E-08
肺癌-NSCLC-ADC	134	0.594	7.28E-32	0.642	1.75E-38	0.415	1.03E-14	0.491	9.47E-21
胃癌-ADC-腸	198	0.531	9.78E-07	0.533	8.65E-07	0.436	9.37E-05	0.501	4.68E-06
胃癌-ADC-瀰漫型	63	0.684	9.45E-11	0.593	7.99E-08	0.403	5.93E-04	0.405	5.55E-04
睪丸癌-生殖細胞腫瘤-精原細胞瘤	619	-0.040	7.37E-01	0.429	1.35E-04	0.203	8.20E-02	0.035	7.67E-01
肺癌-NSCLC-SCC	99	0.658	2.03E-60	0.633	8.10E-55	0.494	1.09E-30	0.574	4.27E-43
胸腺瘤	71	0.147	1.09E-01	0.039	6.69E-01	-0.055	5.47E-01	0.228	1.23E-02
食道癌-ADC	177	0.713	4.46E-15	0.719	2.23E-15	0.598	5.98E-10	0.662	1.61E-12
乳癌-ADC-乳腺管	336	0.232	5.09E-09	0.538	9.58E-48	0.606	3.17E-63	0.465	1.62E-34
胃癌-ADC-腸-管	89	0.703	1.44E-12	0.743	1.50E-14	0.603	7.94E-09	0.596	1.38E-08
乳癌-ADC-乳葉	96	0.264	3.78E-04	0.483	9.41E-12	0.653	7.46E-23	0.495	2.60E-12
胰臟癌-ADC-胰管	156	0.757	1.55E-28	0.766	1.34E-29	0.389	1.13E-06	0.423	9.66E-08
結腸直腸癌-ADC	69	0.752	1.72E-62	0.770	2.78E-67	0.436	5.18E-17	0.479	1.09E-20
食道癌-SCC	75	0.678	3.14E-14	0.431	1.18E-05	0.550	6.51E-09	0.357	3.57E-04
頭頸癌-SCC	76	0.594	3.86E-20	0.516	8.40E-15	0.424	5.27E-10	0.381	3.41E-08
乳癌-ADC	83	0.271	3.15E-02	0.505	2.41E-05	0.603	1.73E-07	0.468	1.11E-04
子宮癌-子宮頸-SCC-非角化	207	0.555	1.54E-10	0.527	1.71E-09	0.346	1.59E-04	0.559	9.91E-11
子宮癌-子宮頸-SCC-角化	197	0.730	2.64E-10	0.498	1.10E-04	0.456	4.65E-04	0.591	2.03E-06
膀胱癌-移行細胞癌	534	0.509	1.36E-19	0.590	2.75E-27	0.427	1.14E-13	0.409	1.53E-12
卵巢癌-ADC-囊腺癌-乳頭狀漿液性	66	0.309	3.22E-08	0.293	1.64E-07	0.410	7.12E-14	0.139	1.49E-02
子宮癌-子宮頸-SCC	127	0.629	1.51E-10	0.577	9.49E-09	0.516	5.17E-07	0.645	3.57E-11
腎癌-ccRCC	77	0.520	2.71E-38	0.245	1.04E-08	0.577	8.41E-49	0.476	1.71E-31
皮膚癌-黑色素瘤	86	0.614	2.96E-50	0.639	1.74E-55	0.665	1.54E-61	0.653	9.36E-59
甲狀腺癌-乳頭狀癌古典變異體	356	0.440	1.41E-18	0.649	7.94E-45	0.446	3.63E-19	0.365	7.05E-13
間皮瘤-上皮樣	319	0.465	2.68E-	0.317	1.64E-	0.596	9.94E-	0.364	5.35E-

			04		02		07		03
肉瘤-惡性纖維組織細胞瘤	108	0.160	2.63E-01	0.125	3.84E-01	0.527	6.99E-05	0.524	8.03E-05
攝護腺癌-ADC-腺泡型	477	0.594	3.24E-47	0.596	1.25E-47	0.528	7.01E-36	0.595	1.78E-47
膀胱癌-移行細胞癌-乳頭狀	57	0.607	1.14E-14	0.709	1.80E-21	0.586	1.57E-13	0.628	7.43E-16
子宮癌-子宮內膜-ADC-子宮內膜樣	307	0.456	7.25E-07	0.422	5.28E-06	0.425	4.61E-06	0.402	1.59E-05
子宮癌-子宮內膜-ADC-乳頭狀漿液性	147	0.369	4.36E-03	0.347	7.66E-03	0.122	3.61E-01	0.044	7.43E-01
肉瘤-脂肪肉瘤-去分化	482	0.206	1.21E-01	0.118	3.79E-01	0.482	1.26E-04	0.526	2.25E-05
肉瘤-平滑肌肉瘤	106	0.569	1.97E-10	0.558	5.09E-10	0.674	2.30E-15	0.491	8.84E-08
肝癌-HCC	58	0.524	1.54E-26	0.263	5.06E-07	0.555	3.42E-30	0.575	1.09E-32
甲狀腺癌-濾泡性癌	51	0.243	1.39E-02	0.334	5.99E-04	0.110	2.69E-01	0.171	8.61E-02
腦癌-神經膠質瘤-星形細胞瘤-膠質母細胞瘤	472	0.418	2.23E-08	0.402	8.97E-08	0.365	1.44E-06	0.312	4.52E-05
腎癌-乳頭狀第 II 型	74	0.443	1.91E-05	0.510	5.24E-07	0.575	6.83E-09	0.451	1.33E-05
腎癌-乳頭狀	120	0.457	6.48E-08	0.492	4.23E-09	0.651	1.13E-16	0.512	7.97E-10
子宮癌-子宮內膜-肉瘤-混合型惡性苗勒管腫瘤	102	0.370	4.58E-03	0.213	1.12E-01	0.519	3.49E-05	0.277	3.69E-02
腎癌-乳頭狀第 I 型	363	0.206	7.19E-02	0.252	2.70E-02	0.609	4.04E-09	0.527	8.67E-07
腎癌-難染性	84	0.326	7.52E-03	0.262	3.36E-02	0.246	4.68E-02	0.165	1.86E-01
腎上腺癌-腎上腺皮質癌	55	0.394	3.32E-04	0.327	3.24E-03	0.273	1.48E-02	0.084	4.59E-01
腎上腺癌-嗜鉻細胞瘤	114	0.221	6.66E-03	0.225	5.71E-03	0.315	8.80E-05	0.191	1.94E-02
腦癌-神經膠質瘤-星形細胞瘤	108	0.348	5.53E-07	-0.023	7.48E-01	0.543	1.57E-16	0.502	6.07E-14
腦癌-神經膠質瘤-寡星形細胞瘤	58	0.212	1.40E-02	0.133	1.26E-01	0.627	5.05E-16	0.214	1.30E-02
腦癌-神經膠質瘤-寡樹突神經膠質瘤	57	0.148	3.77E-02	0.029	6.82E-01	0.338	1.07E-06	0.097	1.76E-01

實例11.2：與T效應細胞相比，CCR8對腫瘤內Treg的特異性

【0909】 關於Treg耗竭用於人類癌症免疫療法，有幾個問題要考慮。Treg和經活化效應T細胞最常共享數個相同類型的細胞表面分子表現，包括CD25和

CTLA-4，使得難以在不影響效應T細胞的情況下，藉由對這些分子具有特異性的抗體選擇性消耗Treg。

【0910】 與淋巴或非淋巴組織或血液中的Treg相比，Foxp3+CD25+CD4+ Treg細胞在腫瘤(腫瘤浸潤性或腫瘤內Treg)中表現更高含量的與T細胞活化相關的細胞表面分子，諸如CD25、CTLA-4、PD-1、LAG3、TIGIT、ICOS、和TNF受體超家族成員，包括4-1BB、OX-40和GITR。此外，腫瘤浸潤性Treg表現高含量特定趨化因子受體，包括CCR4和CCR8。

【0911】 經CD4+ CD25+分選和未經分選的PBMC用抗CD3和抗CD28珠粒＋IL2活化歷時6天。FACS分析顯示，CCR8蛋白偏好在受刺激的Treg (CD4+CD25+FoxP3+CD127dim)上表現，參見圖38。替代目標OX40、GITR和CD25，但不是CCR8，在受刺激CD8+ Teff細胞和CD4+ T細胞(CD4+CD25+Foxp3-)上顯著表現。CCR4顯示出Treg特異性表現，但沒有腫瘤內Treg特異性。這些發現與CCR4抗體已顯示有免疫副作用的觀察結果一致，歸因於Treg的全身性消竭。在特異性方面，CCR8似乎更為支持腫瘤內Treg的特異性消耗。

【0912】 為了證實這些發現，從以下檢索到NSCLC、CRC和肝癌患者的原始數據：Guo, Xinyi, et al. "Global characterization of T cells in non-small-cell lung cancer by single-cell sequencing." Nature medicine 24.7 (2018): 978-985；Zhang, Yuanyuan, et al. "Deep single-cell RNA sequencing data of individual T cells from treatment-naïve colorectal cancer patients." Scientific data 6.1 (2019): 1-15；及Zheng, Chunhong, et al. "Landscape of infiltrating T cells in liver cancer revealed by single-cell sequencing." Cell 169.7 (2017): 1342-1356，分別用於CCR8特異性分析，參見圖39。事實上，對於這些腫瘤來說，CCR8 mRNA表現主要侷限於駐留

在腫瘤組織中的調節性T細胞(淺灰色框)，而在正常組織的調節性T細胞以及CD4輔助T細胞和CD8細胞毒性T細胞中並不存在(分別為中等和深灰色框)。

【0913】 人類腫瘤溶解產物樣品的FACS分析證實，CCR8蛋白在非小細胞肺癌(NSCLC)、結腸直腸癌(CRC)、腎細胞癌(RCC)和淋巴結(LN，數據未顯示)中的人類腫瘤浸潤性Treg上特異地表現，圖40。高達90%腫瘤浸潤性Treg是CCR8陽性，例如在NSCLC中，第II期40-90%+而第I/II期40-70%；在CRC中，第III+期20-40%；在RCC中，第III+期40-50%。基於這些數據，假設根據分期進行分層可以為接受抗CCR8抗體治療的患者帶來進一步的益處。

實例12：活體內實驗

實例12.1.1：替代抗體及和同基因腫瘤模型

【0914】 在小鼠實驗中，結合至小鼠CCR8的替代抗體被用來證明抗腫瘤功效並對作用模式進行特徵鑑定，即取決於ADCC (抗體依賴性細胞毒性)和ADCP (抗體依賴性細胞吞噬作用)效力的腫瘤內Treg耗竭。

表12.1.1.1：用於活體內研究的替代抗小鼠CCR8抗體列表。ADCC是使用過度表現鼠類CCR8的HEK293細胞作為目標細胞和NK92細胞作為效應細胞來進行測定。ADCC活性是藉由乳酸去氫酶(LDH)釋放來測量。

抗-CCR8 抗體	同型	活體外 ADCC 效力
TPP-14095	人類 IgG1	未測得
TPP-14099		EC50：3.14 nM
TPP-18208_無岩藻醣基		EC50：＞98 nM
TPP-18209_無岩藻醣基		未測得
TPP-15285	小鼠 IgG2a	EC50：0.5 nM
TPP-15286		未測得
TPP-9809	人類 IgG1	非結合同型對照
TPP-10748	小鼠 IgG2a	非結合同型對照
TPP-15726	人類 IgG1	無岩藻醣基化同型對照

【0915】 抗鼠類CCR8抗體TPP-14099結合表現鼠類CCR8的CHO細胞，EC50為3 nM，而結合至鼠類iTreg的EC50為13.2 nM，如FACS所測定(數據未顯示)。

【0916】 使用不同的同基因腫瘤模型來模擬高度免疫浸潤的腫瘤以及低度免疫細胞浸潤的腫瘤。此外，所用模型與其對已知檢查點抑制劑治療(例如用抗CTLA4、抗PD1或抗PD-L1抗體治療)的反應不同。表12.1.1.2中顯示了測試的腫瘤模型的概覽以及針對個別本發明抗CCR8抗體的功效數據。值得注意的是，在不同的同基因腫瘤模型中證明了功效。

【0917】 簡言之，將通常含有500.000至1.000.000個腫瘤細胞/100 µl PBS、培養基或50% Matrigel混合物的懸浮液皮下注射到雌性免疫活性小鼠(例如Balb/c、C57Bl6)的側腹。當可觸及腫瘤大小為約60-100 mm^3 (通常為100 mm^3)時，藉由以5-10 ml/kg的體積腹膜內注射典型10 mg/kg而開始投予CCR8-抗體。在劑量滴定研究中，測試了較低的劑量。相應同型的非結合抗體用作對照。組別包括n＝10隻小鼠。每週施予兩次治療，通常為q3/4d排程，每週測量腫瘤大小和體重三次。腫瘤生長數據被繪製為隨著時間的平均體積。

【0918】 在第二次抗體治療後24小時，從經相同處理的衛星動物(每組n＝5)中取出腫瘤和組織樣品，並在解離成單細胞和紅血球溶解後藉由流動式細胞測量術進行分析，特別注意每100 mg組織的調節性T細胞(Treg)絕對數量變化。供決定經活化Treg的所用標記是CD45+CD4+CD25+FoxP3+。其他FACS標記包括CD8、NKp46、4-1BB、F4/80、CD11c、Gr1和MHCII。

表12.1.1.2：具有特徵鑑定治療結果的參數的不同腫瘤模型概述。基於同基因小鼠腫瘤模型中抗CCR8替代抗體的最終腫瘤體積，藉由Treg消耗、整體反應率和腫瘤與對照比例來衡量功效。[1]Treg消耗計算為同型對照中的腫瘤內Treg與用治

療性抗體治療的腫瘤中的腫瘤內Treg之間的差異百分比。[2]整體反應率(ORR)和完全反應(CR)是基於RECIST標準對小鼠模型中快速腫瘤生長的適應(CR：完全反應者(＜初始腫瘤體積的10%)；PR：部分反應者(初始腫瘤體積的最大300%)；NR：無反應者(＞初始腫瘤體積的300%))。[3]T/C指研究結束時的治療腫瘤體積/對照腫瘤體積。n.d.：未測到。[4]此腫瘤模型中多項研究的平均值。

模型	TPP (10 mg/kg)	Treg 消耗(%)[1]	CD8+T 細胞/ Treg 比例	ORR[2] (CR%)	T/C 體積 [3]
CT26[4]	14099	78.3	56	58 (30)	0.15
H22		n.d.	n.d.	0 (0)	0.30
4T1		n.d.	n.d.	20 (0)	0.42
Hepa1-6		n.d.	n.d.	10 (0)	0.45
C38		45.5	17	4.5 (0)	0.55
MC38		n.d.	n.d.	0 (0)	0.78
LL/c		n.d.	n.d.	0 (0)	0.85
MBT2		n.d.	n.d.	10 (10)	0.86
RM-1		n.d.	n.d.	0 (0)	0.99
B16Bl6		n.d.	n.d.	0 (0)	1.06
CT26[4]	15285	82.3	64	72 (30)	0.18
EMT-6		61.6	3	90 (0)	0.28
F9		73.2	54	60 (30)	0.21
C38		68.2	16	40 (30)	0.23
B16F10-OVA		59.0	77	0 (0)	0.37
A20		28.0	3	40 (30)	0.46
4T1		37.1	1	0 (0)	0.90
B16F10		7.5	3	0 (0)	0.95
EG7-ova		n.d.	n.d.	0 (0)	0.86
PANC02		n.d.	n.d.	10 (0)	0.51
MBT2		n.d.	n.d.	30 (20)	0.40
MC38		n.d.	n.d.	30 (0)	0.35
MC38		n.d.	n.d.	0 (0)	0.58
J558		n.d.	n.d.	0 (0)	0.89
RENCA		n.d.	n.d.	0 (0)	0.81
Colon26		n.d.	n.d.	0 (0)	0.50
KLN205		n.d.	n.d.	0 (0)	0.79

【0919】 對於每個同基因小鼠腫瘤模型，在治療週期結束時，即最後一次治療後24小時(每兩週治療一次，直到任一組的腫瘤達到平均體積為3000 mm^3)，

收取同型對照組和抗CCR8治療組的10個腫瘤，並經由RNA-seq測量全基因體mRNA表現。在經由RNA-seq評估的17個模型中，有13個模型顯示，與對照組相比，抗CCR8治療組的CD8 mRNA含量升高，變化倍數如表12.1.1.3中所示。就模型CT26、H22、RM1、MBT2和Hepa1-6來說，根據T檢定統計，CD8含量顯著增加，表明在治療週期結束時細胞毒性T細胞浸潤明顯增加。這些數據強烈暗示CD8+細胞參與影響腫瘤反應。

表12.1.1.3：受到抗CCR8治療所誘導的CD8 mRNA含量變化。

模型	變化倍數	T 檢定 p-值
CT26	8.604	8.7E-08
H22	7.160	1.7E-09
RM1	3.105	3.1E-03
MBT2	2.716	1.3E-09
WEHI-164	1.680	1.4E-01
Hepa1-6	1.621	2.7E-02
LL2	1.315	1.3E-01
PANC02	1.242	5.4E-01
KLN205	1.194	5.2E-01
RENCA	1.188	6.7E-01
Colon26	1.137	7.6E-01
B16BL6	1.022	9.3E-01
J558	0.924	8.6E-01
MC38	0.898	6.2E-01
4T1	0.499	8.8E-02
EG7-OVA	0.449	4.3E-02

實例12.1.2：用於生物標記鑑識的同基因模型特徵鑑定

【0920】 基於來自同基因模型的早期腫瘤的全基因體RNA-seq 數據，發現以下基因含量增加與腫瘤反應強烈有關：Eif3j2、Eno1b、Ifi44l、Hist1h2al、Ifi202b、Hmga1b、Amd2、Sycp1、Itln1、Trim34b、Catsperg2、Zfp868、Serpina1b、Prss41、C1rb、Cyld、Ccnb1ip1、Masp2、Acaa1b、C4a、Snord93、Abhd1、Serpina3h、H2-K2、Cd1d2、Hal、Rnf151、Rbm46、Arg2、Mir8099-2、Igsf21、Olfr373、

C1s2、Crym、Arv1、Hddc3、Plppr4、Ppp1r11、Rps3a2、Zfp459、Rnd1、Serpina1a、Vcpkmt、Atp10d、Gbp2b、H2-T24、Tlcd2、Ctse、H2-Q10、Cyp2c55、Borcs8、Tpsab1、Trim43b、Cc2d1a、Serpina1d、Cacna1a、Kcnj14、Ttc13、Farsa、Olfr1217、Jaml、H2-Bl、Tnpo2、Rims3、Dock9、Car5b、Atp1a4、H2-Q1、Zfp69、Slpi、Pcdhgb8、Ocel1、Selenbp2、Nsd3、Wt1、Nap1l2、Ranbp9、Gtpbp3、AY761185、Rnaset2a、Serpina3i、Ell2、Gal3st2b、Urb2、F12、Klk1、Ifi214、Cstl1、Agtpbp1、Msh5、Cox18、Zfp330、Ttc37、Klk4、H2-Q5、Cxcl11、Rab39、Pm20d1、Nod2、H2-DMb2。有趣的是，此組極其富含早期補體因子、補體調節因子(如絲胺酸蛋白酶抑制因子)和MHC組分。這些標記或其組合可用於分層或預測或監控腫瘤反應。特別是，存在高含量的補體C1/C4可能有助於Treg溶解。當補體因子的耗竭/消耗降低了Treg耗竭的功效時，補足補體系統(例如在組合治療中)可能是一種選項。

【0921】 不同的同基因模型進一步表徵了腫瘤中總CD45+免疫細胞內免疫細胞子集的絕對數量和頻率。對於經由流動式細胞測量術分析的模型(表12.1.2.1)來說，B16F10的特點是免疫細胞數量最少-並且腫瘤體積顯示減少最少，參見表12.1.2.1。因此，免疫細胞浸潤可用於分層以預測對CCR8抗體治療的反應。這個假設稍後可以用B16Bl6來證實。

表12.1.2.1：在早期時間點(第二次治療後24小時)分析的載劑組腫瘤中，總CD45+免疫細胞內免疫細胞子集的絕對數量和頻率的特徵鑑定。T/C體積描述了在研究結束時CCR8抗體治療組(10 mg/kg每週兩次)與對照組的腫瘤體積比例。

絕對免疫細胞數量							
模型	**T/C 體積**	**CD45+**	**CD8+**	**CD4+ conv**	**Treg**	**NK 細胞**	**Mph**
CT26	0.18	1368322	192436	74946	66189	271952	54108
F9	0.21	535626	19741	21068	13965	50021	33206
EMT-6	0.28	1178255	9201	26504	18767	10016	290251

B16F10-OVA	0.37	388299	80015	26337	9948	68771	33597
4T1	0.42	399181	17992	11636	32076	16386	52023
A20	0.46	548792	144609	77894	80907	26629	85936
C38	0.55	525455	176380	57803	37518	36523	17514
B16F10	0.95	57459	2633	3269	653	6558	20057
相對免疫細胞數量							
模型	**T/C 體積 [1]**	**CD45+的 CD8+%**	**CD45+的 CD4+ conv%**	**CD45+的 Treg%**	**CD45+的 NK 細胞%**	**CD45+的 Mph%**	
CT26	0.18	14.1	5.5	4.8	19.9	4.0	
F9	0.21	3.7	3.9	2.6	9.3	6.2	
EMT-6	0.28	0.8	2.2	1.6	0.9	24.6	
B16F10-OVA	0.37	20.6	6.8	2.6	17.7	8.7	
4T1	0.42	4.5	2.9	8.0	4.1	13.0	
A20	0.46	26.4	14.2	14.7	4.9	15.7	
C38	0.55	33.6	11.0	7.1	7.0	3.3	
B16F10	0.95	4.6	5.7	1.1	11.4	34.9	

實例12.2：在CT26荷瘤小鼠體內的功效

【0922】 用抗CCR8抗體TPP-15285和TPP-15286治療在CT26荷瘤小鼠中顯示出很強的抗腫瘤功效(圖41)。TPP-15285在0.1 mg/kg的最低劑量下證明有功效降低，其他劑量依賴性差異並不顯著。一如預期，抗PD-L1抗體(「PDL1」)在模型中表現出中等功效。各個同型的非結合抗體沒有顯示任何功效。

【0923】 相應治療組(個別小鼠隨時間推移的腫瘤生長)的蜘蛛圖(圖42)清楚地證實，在所有使用兩種抗CCR8抗體的劑量組中均發生了完全反應的相似強烈功效。

【0924】 在第二次抗體治療後24小時，藉由流動式細胞測量術對CT26腫瘤樣品的分析顯示，與同型對照組相比，抗CCR8抗體治療組中的Treg數量明顯減少。在TPP-15285的情況下，Treg耗竭明顯是劑量依賴性的(圖43)。

表12.2.1：來自圖43的對應數據。

CT26	Treg 平均#	相對於同型對照的 Treg%	CD8+ Tvu411 平均#	相對於同型對照的 CD8+ T 細胞%	CD8+ T 細胞：Treg 比例	CD4+ conv 細胞：Treg 比例
mIgG2a 同型	162741	100	437223	100	3	1
TPP-15285，10mg/kg	20872	13	1239497	283	64	9

TPP-15285，1mg/kg	53303	33	716253	164	16	4
TPP-15285，0.1mg/kg	76360	47	684058	156	10	2
TPP-15286，10mg/kg	16321	10	624631	143	44	7
TPP-15286，1mg/kg	14349	9	765654	175	87	11
TPP-15286，0.1mg/kg	23202	14	1421674	325	68	11
mIgG1 同型	87365	100	326799	100	4	1
抗-PDL1，10mg/kg	107029	123	313229	96	3	1

實例12.3：作用模式研究

實例12.3.1：CT26荷瘤的小鼠的ADCC/ADCP作用模式研究

【0925】 與醣基化相對物相比，可以在原核宿主中生產的無醣基化抗體顯示出幾乎相同的抗原結合親和力、在生理溫度下的穩定性和活體內血清持久性。然而，N-連結聚醣的不存在幾乎消除了所有FcγR結合親和力和免疫效應功能，這些功能對於經由ADCC或ADCP清除抗體調理的目標細胞來說至關重要。為了提供基於ADCC/ADCP之作用模式的證據，生成抗體的無醣基化形式作為陰性對照。

【0926】 TPP-18208和TPP-18209是抗CCR8替代抗體的無醣基化人類IgG1形式，無法經由Fc-γ受體結合效應細胞，諸如NK細胞及/或巨噬細胞。在CT26荷瘤小鼠中測試這些抗體的抗腫瘤功效，並與包含相同序列的相應野生型/醣基化相對物(TPP-14095、TPP-14099)進行比較。此外，研究中還包括抗CCR8抗體TPP-15285和TPP-15286 (醣基化，mIgG2同型)。

【0927】 野生型抗體顯示出強烈的抗腫瘤功效，而與同型對照相比，無醣基化抗體沒有顯示任何功效(圖44)。蜘蛛圖說明了每個治療組中個別小鼠的結果(圖45)。因此，根據流動式細胞測量術的離體腫瘤分析證明，僅在用野生型(醣基化)抗體處理後有Treg耗竭，而與對應的非結合同型對照相比，無醣基化抗體顯示沒有Treg耗竭(圖46)。

【0928】 這些結果證實，P在CT26腫瘤中，ADCC及/或ADC是抗CCR8抗體消耗Treg的主要作用模式。

實例12.3.2：B細胞或T細胞的參與以及CD8+細胞耗竭或CD19+細胞耗竭對抗CCR8抗體的抗腫瘤功效的影響

【0929】 為了測試腫瘤浸潤性CD8+ T細胞或CD19+ B細胞的存在與抗CCR8抗體的抗腫瘤功效的相關性，發明人使用了在譜系特異性Cd8a+或譜系特異性Cd19+啟動子控制下表現白喉毒素受體(DTR)的經遺傳修飾C57BL6小鼠。在注射喉毒素(DT)後，從小鼠血液(數據未顯示)以及皮下攜帶同基因MC38腫瘤(表12.3.2.1)中定量地消耗CD8+ T細胞或CD19+ B細胞。

【0930】 正如預期的那樣，消耗CD8+ T細胞完全消除了抗CCR8治療的抗腫瘤效用，導致與同型對照組的腫瘤生長相同(圖87)。這些結果證實，本發明抗CCR8抗體的抗腫瘤功效仰賴於CD8+ T細胞的存在。

【0931】 相比之下，相當令人訝異的是，消耗CD19+ B細胞明顯增加了TPP15285的功效(圖88)，使得T/C比例從0.35降低到0.16 (T檢定p-值＝0.032)。因此，建議將抗CCR8治療與B細胞耗竭或B細胞耗竭劑(諸如抗CD19抗體或抗CD20抗體，諸如利妥昔單抗)組合，以便在臨床上進一步改善癌症治療。

表12.3.2.1：經白喉毒素處理的DTR小鼠中，CD8a和CD19表現的耗竭。

治療(每組 N＝10)	平均 log2 Cd8a (mRNA 含量)	平均 log2 Cd19 (mRNA 含量)
DTR 小鼠＋同型[TPP-10748]	6.919	1.333
DTR 小＋抗-CCR8 [TPP-15285，10mg/kg]	7.380	2.002
CD19-DTR＋DT＋同型	7.466	0.406
CD19-DTR＋DT＋抗-CCR8 [TPP-15285，10mg/kg]	9.039	0.000
CD8-DTR＋DT＋同型	0.711	1.766
CD8-DTR＋DT＋抗-CCR8 [TPP-15285，10mg/kg]	2.736	1.592

表12.3.2.2：評估CD19+ B細胞耗竭或CD8+ T細胞耗竭影響的治療組。

組別	治療	劑量	路徑	劑量方案	T/C (CD8 經消耗)	T/C (CD19經消耗)
01a	同型對照	10mg/kg	i.p.	BIW	1	1
01b	抗-CCR8 抗體 TPP15285	10mg/kg	i.p.	BIW	0.58	0.35
02a	同型對照 加上 0.015 mg/kg 白喉毒素	10mg/kg	i.p.	BIW	1.39	0.75
02b	抗-CCR8 抗體 TPP15285 加上 0.015 mg/kg 白喉毒素	10mg/kg	i.p.	BIW	1.01	0.2

實例12.3.3：在CT26同基因荷瘤小鼠中增加CD8/FOXP3比例的時程

【0932】 為了獲得對免疫細胞含量的一些機制見解，在用TPP15285或同型對照治療的CT26同基因荷瘤小鼠中監控CD8和FOXP3的mRNA含量。在第一劑投予前以及第一劑投予後12小時、24小時、36小時、48小時、72小時直接採集10個腫瘤供用於RNA-seq分析。同樣在投予第二、第三和第四劑TPP15285後24小時收取腫瘤。對所有腫瘤進行RNA-seq分析以測量鼠類Foxp3、CD8a和CD8b1 mRNA含量。計算平均Cd8a和Cd8b1與Fopx3比例的比例，並經由T檢定計算對照組和TPP15285治療組之間比例差異的顯著性。

【0933】 CD8與FOXP3 mRNA的比例在同型對照和TPP15285治療後的最早時間點於0.9之值和約2.0之值間變化，但隨後在TPP15285組中，第1劑後72小時、第2劑後24小時與第3劑後24小時分別顯著增加至5.8、3.9和4.4之值，證實TPP15285明顯消耗了調節性T細胞。在投予第4劑後24小時，比例回落至2.6之值。

表12.3.3.1：在投予TPP15285或同型對照後，於不同時間點測得的mRNA含量的CD8/FOXP3比例。

時間點	TPP15285 CD8 / FOXP3 比例	同型 CD8 / FOXP3 比例	T-檢定 p-值
第 11 天，第 1 劑後 0 h	1.433	1.822	4.0E-01
第 11 天，第 1 劑後 12 h	0.900	1.468	1.7E-01
第 12 天，第 1 劑後 24 h	1.589	0.911	2.5E-01

第 12 天，第 1 劑後 36 h	1.965	1.012	1.3E-01
第 13 天，第 1 劑後 48 h	2.386	0.976	5.5E-03
第 14 天，第 1 劑後 72 h	5.755	1.721	4.3E-02
第 15 天，第 2 劑後 24 h	3.882	2.028	9.4E-02
第 18 天，第 3 劑後 24 h	4.424	1.727	3.7E-03
第 22 天，第 4 劑後 24 h	2.579	1.870	1.6E-01

實例12.4：CCR8-抗體TPP-15285在EMT6荷瘤小鼠體內的功效

實例12.4.1：CCR8抗體TPP-15285在EMT6荷瘤小鼠中的功效-不同劑量

【0934】 抗CCR8替代抗體TPP-15285在EMT6荷瘤小鼠中表現出劑量依賴性效用，在10 mg/kg劑量組中效果最強。就這個劑量來說，TPP-15285具有優於抗CTLA4抗體的功效(圖47、圖48)。在1 mg/kg 劑量組中仍觀察到強烈功效，而0.1和0.01 mg/kg劑量組則顯示幾乎沒有功效。蜘蛛圖在個別小鼠層面上說明了這些結果(圖49)。

【0935】 在第二次抗體治療後24小時，藉由流動式細胞測量術對EMT6-腫瘤樣品的Treg分析顯示，與同型對照組相比，在經抗CCR8抗體治療中的Treg數量大幅減少。Treg消耗明顯是劑量依賴性的(圖50)。如先前文獻中所述，還觀察到抗CTLA4的Treg耗竭。此外，就10 mg/kg和1 mg/kg TPP-15285以及抗CTLA4的有效劑量組來說，於研究結束時所採樣的腫瘤中的CD8+ T細胞強烈增加(圖51)。免疫細胞群的進一步變化顯示於表12.4.1.1和表12.4.1.2中。

表12.4.1.1：在用不同劑量的CCR8抗體TPP-15285對EMT6荷瘤小鼠進行第二次治療後24小時，或在研究結束時，根據FACS分析免疫細胞所測定的免疫細胞群相對百分比。

	EMT6	mIgG2a同型	TPP-15285，10mg/kg	TPP-15285，1mg/kg	TPP-15285 0.1mg/kg	TPP-15285，0.01mg/kg	Ham IgG同型	aCTLA4 10mg/kg
第2次治療	CD45+平均值%，相對於同型	100	94	76	93	102	100	87
	CD4conv+平均值%，相對於同型	100	91	120	121	155	100	52

後 24 小時的 FACS	CD4+平均值%，相對於同型	100	59	69	95	135	100	44
	經活化 CD8+平均值%，相對於同型	100	52	93	70	105	100	47
	NK 細胞平均值%，相對於同型	100	95	104	135	134	100	82
	CD8+ T 細胞平均值%相對	100	61	99	90	113	100	48
研究結束時的 FACS	CD45+平均值%，相對於同型	100	153	116	108	107	100	91
	CD4conv+平均值%，相對於同型	100	245	169	115	112	100	262
	CD4+平均值%，相對於同型	100	209	150	121	119	100	152
	經活化 CD8+平均值%，相對於同型	100	532	377	96	67	100	314
	NK 細胞平均值%，相對於同型	100	310	179	100	86	100	158
	CD8+ T 細胞平均值% cell 相對	100	529	406	119	88	100	309

表12.4.1.2:在用不同劑量的CCR8抗體TPP-15285對EMT6荷瘤小鼠進行第二次治療後24小時，或在研究結束時，根據FACS分析免疫細胞所測定的Treg相對百分比、CD8：Treg比例或CD4conv：Treg比例。

	EMT6	mIgG2a 同型	TPP-15285，10mg/kg	TPP-15285，1mg/kg	TPP-15285，0.1mg/kg	TPP-15285，0.01mg/kg	Ham IgG 同型	aCTLA4 10mg/kg
第 2 次治療後 24 小時的 FACS 分析	Treg 平均值% 相對於同型	100	26	22	75	126	100	18
	CD8：Treg 比例	1.1	3.2	4.8	1.4	0.9	1.2	4.1
	CD4conv：Treg 比例	0.9	3.6	4.6	1.4	1	1.6	5.8
研究結束時的 FACS 分析	Treg 平均值% 相對於同型	100	160	125	122	122	100	86
	CD8：Treg 比例	1.3	4.6	4.2	1.2	0.9	1.1	4.3
	CD4conv：Treg 比例	1.2	1	0.6	0.7	0.6	1.7	1.7

實例12.4.2：CCR8抗體TPP-15285在EMT6荷瘤小鼠體內的功效-單次或多次給藥

【0936】 鼠類乳癌模型EMT-6與TPP-15285一起用於測試單次給藥與多次給藥的影響。測試了四種不同的治療方案：單次治療、兩次BIW治療、3次BIW治療或四次BIW治療。每組用媒劑對照或0.1 mg/kg、1 mg/kg或5 mg/kg的TPP-15285治療。除了功效研究外，在治療後24小時、48小時和120小時犧牲衛星動物供用於離體表型分析。抗體投予發生在腹膜內，也可以使用其他路徑。

【0937】 單次治療、兩次BIW治療、三次BIW治療或四次BIW治療的功效數據顯示於圖85中。有趣的是，單次劑量治療適合獲得極好的治療功效。在研究結束時，CD8+腫瘤內T細胞的頻率、絕對數量和活化增加，參見表12.4.2.1。然而，在研究結束時，腫瘤內Treg數量和頻率或CCR8表現並沒有差異，參見表12.4.2.2。此外，在研究結束時或研究期間，腫瘤內NK細胞或巨噬細胞數量沒有差異(數據未顯示)。

【0938】 但是，在時程中，於第1次和第2次治療後，腫瘤內Treg (CD4+CD25+Foxp3+)出現劑量依賴性降低，但在第3次和第4次治療後則不那麼明顯，參見表12.4.2.3。這也在CCR8+ Treg中觀察到(數據未顯示)。此外，CD8+ T細胞的絕對數量隨著時間推移而增加，參見表12.4.2.4。因此，與同型對照相比，CD8與Treg的比例在第一次給藥後增加並維持高直到第四劑後。血液樣品的特徵鑑定並未顯示血液在不同治療排程隨著時間推移而有Treg顯著減少或CD8 T細胞增加(數據未顯示)。再者，未觀察到血液中有NK和巨噬細胞的變化(數據未顯示)。

表12.4.2.1：在研究結束時，根據FACS測定每100mg腫瘤的絕對CD8+細胞。FACS分析揭示了細胞毒性T細胞的頻率、絕對數量和活化狀態增加。

治療	媒劑 (PBS，四次治療)			TPP-15285 0.1mg/kg			TPP-15285 1mg/kg			TPP-15285 5mg/kg		
	平均值	SD	n	平均值	SD	n	平均值	SD	n	平均值	SD	n
單次劑量	1802	1066	4	3793	1300	5	4435	2787	5	17995	1209	3

2次治療				3661	1826	5	6609	3373	5	7752	5470	5
3次治療				7800	8399	5	19189	21883	4	7358	4575	5
4次治療				10569	8227	5	9099	3561	5	17604	10357	4

表12.4.2.2：在研究結束時，根據FACS測定每100mg腫瘤的絕對CD4+ CD25+ FoxP3+ Treg細胞。

治療	媒劑 (PBS，四次治療)			TPP-15285 0.1mg/kg			TPP-15285 1mg/kg			TPP-15285 5mg/kg		
	平均值	SD	n	平均值	SD	n	平均值	SD	n	平均值	SD	n
單次劑量	2751	1624	4	2976	1507	5	2190	892	5	9366	594	3
2次治療				2686	1472	5	5011	3179	5	3413	1855	5
3次治療				3187	2399	5	5517	5406	4	2214	1508	5
4次治療				3041	1449	5	3349	1427	5	7745	6271	5

表12.4.2.3：在衛星動物中，根據FACS測定每100mg腫瘤的絕對CD4+ CD25+ FoxP3+ Treg細胞。

	媒劑			TPP-15285 0.1mg/kg			TPP-15285 1mg/kg			TPP-15285 5mg/kg		
時間 (治療次數後)	平均值	SD	n	平均值	SD	n	平均值	SD	n	平均值	SD	n
24h (1)	13013	2878	4	7526	4116	5	11395	9162	6	10149	8020	5
48h (1)	12187	8549	5	10241	3097	6	4521	2593	6	11149	14745	6
120h (1)	13764	6040	5	9884	5660	6	8975	3810	6	3008	2067	6
24h (2)	14315	11220	3	7836	5964	6	2893	1347	4	1951	1041	6
48h (2)	15022	7702	5	9377	5010	6	3478	2374	6	1540	1495	6
120h (2)	5134	619	5	9567	5948	6	8922	8245	5	3837	2598	6
24h (3)	11789	5191	5	6619	2723	4	4429	3400	6	3462	1954	6
48h (3)	15616	7260	5	7258	3704	4	5879	3175	6	3750	1558	6
120h (3)												
24h (4)												
48h (4)	7011	2911	5	8137	4271	6	12037	7024	5	4293	3191	5

表12.4.2.4：在衛星動物中，根據FACS測定每100mg腫瘤的絕對CD8+細胞。

	媒劑			TPP-15285 0.1mg/kg			TPP-15285 1mg/kg			TPP-15285 5mg/kg		
時間 (治療次數後)	平均值	SD	n	平均值	SD	n	平均值	SD	n	平均值	SD	n
24h (1)	12743	4875	4	7549	4679	5	17691	18215	6	13238	7023	5
48h (1)	9626	4564	5	11880	4806	6	8949	5814	6	16745	15525	6
120h (1)	25694	24727	5	13604	7778	6	56974	26915	6	19107	14265	6
24h (2)	15518	6383	3	19344	10833	6	16597	6630	4	13271	8470	6
48h (2)	18726	8477	4	34655	15707	6	33039	18954	6	14310	7167	6

120h (2)	8122	4436	5	46685	34541	6	38352	38235	5	53765	26430	6
24h (3)	25371	22860	5	18750	8436	4	34955	10345	6	41932	30806	5
48h (3)	32308	23581	5	24993	21998	4	39662	17864	6	69106	23874	6
120h (3)												
24h (4)												
48h (4)	17885	14712	5	32814	19935	6	50298	13584	5	34091	10942	5

實例12.5：抗CCR8抗體TPP-15285在F9荷瘤小鼠體內的功效

【0939】 抗CCR8替代抗體TPP-15285在F9荷瘤小鼠中顯示出劑量依賴性功效，其中在10 mg/kg和1 mg/kg劑量組中有強烈效用，但在0.4 mg/kg劑量組中的功效降低，與抗PD-L1抗體的功效相當(圖52、圖53)。蜘蛛圖說明了基於個別小鼠基礎的這些結果(圖54)。

【0940】 第二次抗體治療後24小時，藉由流動式細胞測量術對F9腫瘤樣品進行Treg分析，並顯示與同型對照組相比，10 mg/kg劑量的抗CCR8抗體治療組中Treg數量大大減少。Treg耗竭明顯是劑量依賴性的(圖55)。在抗PD-L1抗體治療中也觀察到Treg耗竭。此外，就TPP-15285以及抗PD-L1抗體的所有劑量組來說，均證明了腫瘤中CD8+ T細胞有強烈且劑量依賴性增加(圖55)。圖55、圖56和表12.5.1顯示了對各種免疫細胞群的進一步影響。

表12.5.1：在第二次治療後24小時，抗CCR8抗體或抗PDL1抗體對免疫細胞群及其比例的影響。

	mIgG2a 同型	TPP15285，10mg/kg	TPP15285，1mg/kg	TPP15285，0,4mg/kg	mIgG1 同型	PDL1
Treg 平均#	25324	10642	22734	41111	26435	17105
相對於同型對照的 Treg%	100	42	90	162	100	65
CD8+ T 細胞平均#	113947	553074	388731	291603	99850	246400
相對於同型對照的 CD8+ T 細胞%	100	485	341	256	100	247
CD8+ T 細胞：Treg 比例	5.1	54.4	15.9	7.7	3.3	15.1

CD4+ conv 細胞：Treg 比例	2.2	28.5	9.6	4.6	3.0	5.7
CD45+平均#	435118	1191853	1080867	1042860	578616	615440
相對於同型對照的 CD45+細胞%	100	274	248	240	100	106
CD4 conv 細胞平均#	49812	294714	230463	179896	89198	98995
相對於同型對照的 CD4 conv 細胞%	100	592	463	361	100	111
CD4 +細胞平均#	81866	335500	279725	240886	128434	126134
相對於同型對照的 CD4+ T 細胞%	100	410	342	294	100	98
NK 細胞平均#	83353	75576	119531	172201	121590	79803
相對於同型對照的 NK 細胞%	100	91	143	207	100	66

實例12.6：抗CCR8抗體在組合療法中的功效

【0941】 進行各種實驗來分析抗CCR8抗體單獨或與檢查點靶向抗體(諸如抗PD-L1、抗PD1和抗CTLA4抗體)組合的功效。發現到與這些檢查點靶向分子的組合提供額外的功效。此外，還評估了其他組合治療，例如與化療劑(諸如奧沙利鉑、多柔比星、吉西他濱或放射療法)。表12.6.1彙整了不同組合治療的結果。如果僅在開始用抗CCR8抗體治療後才開始用第二治療劑進行治療，觀察到了額外的益處。

表12.6.1：抗CCR8抗體組合治療和結果。

腫瘤模型 [實例]	**組合治療**	**結果**	**其他益處**
C38 [**12.6.1**]	TPP-15285 (10 mg/kg) **抗-PD-L1 抗體**(3 mg/kg)	CR 組合：8/10； CR 抗-CCR8 抗體單一：3/10； CR 抗-PD-L1 抗體單一：0/10	++
CT26 (大型腫瘤) [數據未顯示]	TPP-15285 (10 mg/kg) **抗-PD-L1 抗體**(10 mg/kg)	T/C 組合： 0.45； T/C 抗-CCR8 抗體單一：0.57； T/C 抗-PD-L1 抗體單一：0.79	+
B16F10-OVA [**12.6.2**]	TPP-15285 (10 mg/kg) **抗-CTLA4 抗體**(10 mg/kg)	T/C 組合：0.13； T/C 抗-CCR8 抗體單一：0.37； T/C 抗-CTLA4 抗體單一：0.30	++

EMT-6 [**12.6.3**]	TPP-15285 (1 mg/kg) **抗-PD-1 抗體**(10 mg/kg)	呈組合的協同功效； 呈單一療法，無功效	++
C38 (存活) [**12.6.4**]	TPP-15285 (5 mg/kg) **抗-PD-1 抗體**(5 mg/kg)	CR 組合：10/10； CR 抗-CCR8 抗體單一：9/10； CR 抗-PD-1 抗體單一：4/10	++
MB49 [**12.6.5**]	TPP-15285 (10 mg/kg) **抗-PD-1 抗體(10 mg/kg)** **在 CCR8 治療之後開始組合**	T/C 組合：0.16； T/C 抗-CCR8 抗體單一：0.37； T/C 抗-PD1 抗體單一：0.63	++
EMT-6 [**12.6.6**]	TPP-15285 (5 mg/kg) **奧沙利鉑**(5 mg/kg) **多柔比星**(6 mg/kg) **多西他賽**(10 mg/kg)	T/C (第 19 天) 抗 CCR8 抗體單一：0.20 奧沙利鉑單一：0.61 多柔比星單一：0.43 多西他賽單一：0.50 與奧沙利鉑組合：0.26 與多柔比星組合：0.19 與多西他賽組合：0.20 組合：在最終腫瘤內 CDR/Treg 比例以及血液中的經活化 CD8+CD25+ T 細胞頻率的比率有協同效用	+
路易斯肺癌 [**12.6.7**]	TPP-15285 (10 mg/kg) **抗-PD-1 抗體**(10 mg/kg) **抗-PD-L1 抗體**(10 mg/kg) **抗-CTLA4 抗體**(10 mg/kg) **在 CCR8 抗體治療之後開始組合**	T/C (第 25 天) 與 aPD-1 組合：0.67* 與 aPD-L1 組合：0.93 抗-CCR8 抗體單一：0.78 抗-PD-1 單一：0.91 抗-PD-L1 單一：0.96 抗-CTLA4 單一：1.10 *研究結束時，CD8+頻率及 CD8/Treg 比例增加	+
MB49 [**Fig. 68**]	TPP-15285 (10 mg/kg) **抗-PD-L1 抗體**(10 mg/kg) **抗-PD-1 抗體**(10 mg/kg) **吉西他濱**(100 mg/kg) **在 CCR8 治療之後開始組合**	T/C (第 14 天) 與 aPD-L1 組合：0.35 與 aPD-1 組合：0.37 與吉西他濱組合：0.56 抗-CCR8 抗體單一：0.61 抗-PD-L1 抗體單一：0.67 抗-PD-1 抗體單一：0.79 吉西他濱單一：0.73	++
EMT-6 [**12.6.8**]	TPP-15285 (3 mg/kg) **3 x 2 Gy 放射療法**	組合：0.42 單獨 3 x 2 Gy：0.80 抗-CCR8 抗體單一： 0.54	++
MBT2 [**12.6.9**]	TPP-15285 (10 mg/kg) **抗-PD-L1 抗體**(10 mg/kg) **抗-PD-1 抗體**(10 mg/kg) **紫杉醇**(10 mg/kg，q4d。i.v.)	T/C (第 24 天) 與 aPD-L1 抗體組合：0.41 與 aPD-1 抗體組合：0.15 與紫杉醇組合：0.39 抗-CCR8 抗體單一：0.5	++

		抗-PD-L1 抗體單一：0.89 抗-PD-1 抗體單一： 0.66 紫杉醇單一：0.83	

【0942】 這些結果證明，將抗CCR8抗體治療與其他治療活性劑組合的有益影響。發明人還得出結論，如果先投予抗CCR8抗體並且如果僅在Treg細胞初始減少(例如至少50%)之後才投予其他治療劑，則依序投予治療劑增加了額外的益處，例如如實例12.6.5和12.6.7中所證實。

【0943】 鑑於這些實驗和結果，發明人確信三重組合，例如利用抗CCR8抗體、靶向檢查點蛋白的抗體和標靶治療劑(小分子以及抗體)的三重組合由於這些治療的作用模式不同而在存活方面提供更多益處。是以，建議將抗CCR8抗體與靶向檢查點的抗體和靶向腫細胞的抗體或藥劑組合用於腫瘤治療。在一個較佳具體例中，組合是CCR8抗體、抗PD(L)-1抗體和紫杉醇的組合。

實例12.6.1：抗CCR8抗體在C38荷瘤小鼠中的功效以及與抗PD-L1抗體的組合療法

【0944】 抗CCR8替代抗體TPP-14099和TPP-15285在C38荷瘤小鼠中顯示出強大的功效，與抗PD-L1抗體的功效相當(圖57a)。TPP-15285與3 mg/kg抗PD-L1抗體的組合顯示出進一步提高的功效。兩種抗體分別調配在磷酸鹽緩衝鹽水中，並作為總共四次單獨腹膜內注射每週施用兩次，與同時治療開始同一天開始組合治療。

【0945】 在存活研究中監控小鼠超過94天(圖57b)。值得注意的是，用抗CCR8抗體和抗PD-L1抗體組合治療的10隻小鼠中有8隻在第94天存活下來，用單獨CCR8抗體TPP-15285治療的10隻小鼠中有4隻在第94天存活下來，而用單獨抗PD-L1抗體治療的小鼠沒有一隻在第94天存活下來，證明抗CCR8抗體和PD-L1

抗體的協同功效。C38是一種低浸潤同基因小鼠模型，它使用C38結腸癌細胞進行腫瘤誘導。該模型通常被認為對抗PD-L1抗體治療有反應。鑑於本文所述的可用數據，建議基於T細胞浸潤及/或對PD-L1療法的反應來對患者進行分層以提供額外益處。

【0946】 第二次抗體治療後24小時，藉由流動式細胞測量術對C38腫瘤樣品的Treg分析顯示，與同型對照組相比，經抗CCR8抗體治療組中的Treg數量明顯減少(圖58)。就TPP-15285與抗PD-L1抗體的組合來說，觀察到最為強烈的Treg耗竭。此外，在TPP-15285與抗PD-L1抗體的組合中觀察到最高的CD8+/Treg比例。有趣的是，巨噬細胞分析在研究的第24天顯示增加(圖59)。

實例12.6.2：抗CCR8抗體在B16F10-OVA荷瘤小鼠體內的功效以及與抗CTLA4抗體的組合療法

【0947】 抗CCR8抗體TPP-15285 (10 mg/kg)在B16F10-OVA荷瘤小鼠中顯示出與抗CTLA4抗體(10 mg/kg)的功效相當的強烈功效(圖60)。TPP-15285與抗CTLA4抗體的組合顯示出協同功效，與CD8+ T細胞和IFNg/TNFa含量的增加有關聯。

【0948】 兩種抗體分別調配在磷酸鹽緩衝鹽水中，並作為總共三次單獨腹膜內注射每週施用兩次，與同時治療開始同一天開始組合治療。

【0949】 第二次抗體治療(第12天)後24小時，藉由流動式細胞測量術對B16F10-OVA腫瘤樣品的Treg分析顯示，與同型對照組相比，經抗CCR8抗體治療組中的Treg數量明顯減少(表12.6.2.1)。就TPP-15285與抗CTLA4抗體的組合來說，觀察到最為強烈的Treg耗竭。此外，在TPP-15285與抗PD-L1抗體的組合中觀察到最為強烈的CD8+ T細胞增加。

【0950】 第二次抗體治療後24小時，用TPP-15285＋同型對照、抗CTLA4抗體＋同型對照，或TPP-15285＋抗CTLA4抗體的B16F10-OVA-腫瘤的FACS分析證實，腫瘤內Treg頻率降低且CD8+ T細胞絕對數量增加。

表12.6.2.1：研究結束時，根據FACS測定的腫瘤內細胞群和根據ELISA測定的IFNg。*n＝5個樣品的平均值。

	mulgG2a+hulgG1 同型	**TPP15285+hulgG1 同型**	**aCTLA4+mulgG2a 同型**	**TPP15285+aCTLA4**
絕對 CD45	199442.1	437004.9	611423.6	717324.5
絕對 CD8	25327.0	155532.5	220147.5	312653.9
絕對 Treg	6261.1	9148.6	15413.2	11448.3
絕對 NK+	11066.6	36950.0	65954.0	57789.1
NK+%	5.9	8.1	10.1	7.6
CD8%	14.6	34.8	36.5	42.7
Treg%	31.58	18.86	23.2	8.98
IFNg (pg/ml 每 mg 蛋白質)	3.80	28.83	18.40	35.70

實例12.6.3：用抗PD-1抗體和抗CCR8抗體在EMT-6荷瘤小鼠體內的組合治療：協同功效

【0951】 在EMT-6荷瘤小鼠體內評估單獨抗鼠類CCR8抗體TPP-15285 (1 mg/kg)、單獨抗鼠類PD-1抗體(CDR：阿替利珠單抗，10 mg/kg)，或TPP-15285 (1 mg/kg)與抗鼠類PD-1抗體(10 mg/kg)組合的治療功效。兩種抗體均調配在PBS中，並作為總共四次單獨腹膜內注射每週施用兩次，與同時治療開始同一天開始組合治療。

【0952】 在1 mg/kg的低劑量下，抗CCR8抗體TPP-15285於帶有EMT-6的小鼠體內表現出微弱功效，與10 mg/kg的抗PD-1抗體的微弱功效相當(圖61)。1 mg/kg TPP-15285與10 mg/kg抗PD-1的組合顯示出協同功效。

【0953】 第二次抗體治療後24小時，藉由流動式細胞測量術對EMT-6腫瘤樣品的Treg分析顯示，與同型對照組或抗PD-1單一療法相比，經CCR8抗體治療組中的Treg數量明顯減少(圖62)。

表12.6.3.1：研究結束時，根據FACS在EMT-6腫瘤中測定的腫瘤內細胞群。*n＝5個樣品的平均值，細胞/100mg腫瘤。

腫瘤內免疫細胞	同型對照	TPP15285＋同型對照	抗 PD1 抗體＋同型對照	TPP15285＋抗 PD1 抗體
CD4+ (*)	48583.4	27646.1	54791.8	42312.3
Treg (CD4+CD25+FoxP3+) (*)	30686.4	7998.8	28781.7	11506.9
CD8+ T-細胞(*)	13825.7	16398.8	19233.3	23132.7
NK 細胞(CD45+CD3+NKp46+) (*)	29119.6	44152.1	51372.0	67155.1
CD8：Treg 比例	0.5	2.1	0.7	2.0

實例12.6.4：抗PD-1抗體和抗CCR8抗體在C38荷瘤小鼠體內的組合治療

【0954】 在C38荷瘤小鼠體內評估單獨抗鼠CCR8抗體TPP-15285 (5 mg/kg)、單獨抗鼠類PD-1抗體(aPD-1，CDR：阿替利珠單抗，5 mg/kg)，或TPP-15285 (5 mg/kg)和抗鼠類PD-1抗體(5 mg/kg)的組合的治療功效。兩種抗體均調配在PBS中，並作為總共四次單獨腹膜內注射每週施用兩次，與同時治療開始同一天開始組合治療。

【0955】 抗CCR8抗體TPP-15285在C38荷瘤小鼠中表現出強烈的功效，高於以相同劑量投予的抗PD-1抗體的功效(圖63a)。64天後，5 mg/kg TPP-15285與5 mg/kg抗PD-1抗體的組合顯示出存活功效有所增進，其中10/10完全反應者相較於抗CCR8單一療法的9/10和抗PD1單一療法的4/10 (圖63b)。

【0956】 第二次抗體治療後24小時，藉由流動式細胞測量術對C38腫瘤樣品的Treg分析顯示於圖64，表12.6.4.1中。

表12.6.4.1：第二次抗體治療後24小時，根據FACS在C38腫瘤中測定的腫瘤內細胞群。*n=5個樣品的平均值，細胞/100mg腫瘤。

腫瘤內免疫細胞	同型對照	TPP15285＋同型對照	抗PD1抗體＋同型對照	TPP15285＋抗PD1抗體
CD4+ (*)	79735.2	109508.8	97352.8	189350.0
Treg (CD4+CD25+FoxP3+) (*)	27132.4	24495.8	32360.0	48581.6
CD8+ T-細胞(*)	44063.8	151644.0	160225.4	291992.8
NK細胞(CD45+CD3+NKp46+) (*)	124067.0	173865.5	115642.8	295252.5
CD8：Treg比例	1.7	6.0	4.7	10.2

實例12.6.5：抗CCR8抗體與抗PD-1抗體在MB49荷瘤小鼠體內的依序組合治療

【0957】 在MB49荷瘤小鼠體內評估單獨抗鼠類CCR8抗體TPP-15285(10 mg/kg)、單獨抗鼠類PD-1抗體(CDR：阿替利珠單抗，10 mg/kg)，及TPP-15285 (10 mg/kg)與抗PD-1抗體(10 mg/kg)組合的治療功效。在本研究中，僅在抗CCR8抗體之後，即在允許抗CCR8抗體對Treg產生影響導致CD8+ T細胞與Treg比例增加之後，投予第一劑抗PD1抗體。更具體地說，在第二次抗CCR8抗體治療後24小時開始用抗PD1抗體進行治療。

【0958】 在MB49荷瘤小鼠體內，抗CCR8抗體TPP-15285顯示出強烈功效，也高於抗PD1抗體(圖65)。10 mg/kg TPP-15285與10 mg/kg抗PD-1的組合顯示出功效進一步獲得增進。

【0959】 在研究結束時，MB49來源腫瘤樣品的FACS分析顯示，與媒劑對照組或抗PD-1抗體單一療法相比，經抗CCR8抗體治療組的CD45+細胞、CD8+細胞和NK細胞頻率增加，而Treg頻率降低(圖66，表12.6.5.1)。

【0960】 MB49是一種使用膀胱癌細胞的中等浸潤同基因模型，它對免疫檢查點抑制劑(ICI)療法有反應。鑑於這些數據，建議針對低免疫浸潤及/或對ICI療法有反應的個體進行分層，從而為這種組合療法提供額外的好處。

【0961】 特別是，發現到在抗CCR8抗體治療後開始組合治療提供了益處。在不受到理論囿限的情況下，發明人假設CCR8抗體對Treg的初始消耗會增強抗原呈現細胞的活性並引發腫瘤T細胞，從而增進檢查點抑制劑(諸如PD-(L)1)的敏感性，因為Treg作為腫瘤細胞外在因子於癌症患者中對檢查點抑制劑的原發性和適應性抗性中發揮作用。

表12.6.5.1：研究結束時，根據FACS在MB49腫瘤中測定的腫瘤內細胞群。*n＝5個樣品的平均值，細胞/100mg腫瘤。

腫瘤內免疫細胞	**同型對照**	**TPP15285**	**抗 PD1 抗體**	**TPP15285＋抗 PD1 抗體**
CD45+細胞(以活細胞%為單位	30.1	53.2	40.9	72.7
Treg (以 CD4+細胞%中的 CD4+CD25+FoxP3+細胞為單位) (*)	27.6	17.7	20.6	18.6
CD8+細胞(以 CD45+%為單位)	6.3	8.4	8.3	16.3
NK 細胞(以 CD45+細胞%中的 NKp46+細胞%為單位)	4.0	5.6	3.7	6.4
CD8：Treg 比例	11.0	10.9	12.7	20.8

實例12.6.6：抗CCR8抗體和化學療法在EMT-6荷瘤小鼠體內的組合治療

【0962】 在EMT-6荷瘤小鼠體內評估單獨抗CCR8抗體TPP-15285 (5 mg/kg，q3/4d i.p.)、單獨奧沙利鉑(5 mg/kg，q3d i.p.)、單獨多柔比星(6 mg/kg，i.v. SD)、單獨多西他賽(10 mg/kg，q2dx5，i.v.)，或TPP-15285與奧沙利鉑、多柔比星或多西他賽的組合的治療功效。治療劑調配在PBS中，與同時治療開始同一天開始組合治療。

【0963】 雖然抗CCR8抗體與每種化療劑的組合提供優於使用化療劑的單一療法的益處，但該組合並未優於抗CCR8單一療法(圖67)。發明人確信，治療

劑的依序投予是有益的，使得抗CCR8抗體在施用化療劑來消耗快速分裂細胞之前有效地消耗Treg。

【0964】 在研究結束時，藉由流動式細胞測量術分析腫瘤和血液中的免疫細胞群，參見表12.6.6.1和表12.6.6.2。關於組合治療，與每種單一療法和對照相比，腫瘤內CD8/Treg比例和血液中經活化CD8+CD25+ T細胞的頻率增加。

【0965】 此外，分析了IFNγ、IL10、IL12p70、IL1β、IL2和TNFα。在單一組與組合組中觀察到IFN γ、IL-1b和IL-2的含量增加。僅在組合組中觀察到TNFα增加(數據未顯示)。

表12.6.6.1：研究結束時，根據FACS測定的腫瘤內細胞群。*如果沒有特別說明，n＝5個樣品的平均值，細胞/100mg腫瘤。

EMT-6，腫瘤								
	媒劑(PBS)	TPP15285	奧沙利鉑	多柔比星	多西他賽	TPP15285+奧沙利鉑	TPP15285+多柔比星	TPP15285+多西他賽
絕對 CD8+細胞	19215.4	106043.2	42872.6	43123.8	62549.6	107959.2	61187.0	56554.2
絕對 Treg	7397.0	12816.0	7075.2	12995.4	20688.0	6358.0	4363.0	4693.8
CD8+細胞/Treg 比例	2.9	11.1	7.3	2.7	3.1	22.3	15.9	13.0
CD45+細胞的 CD8+細胞%	1.8	14.0	5.9	5.6	5.4	13.1	14.6	9.4
CD8+細胞的經活化 CD8+細胞%	37.7	13.9	26.8	22.0	17.9	17.1	21.4	23.1
CD45+細胞的 NK 細胞%	5.3	7.9	4.2	5.0	4.8	4.8	8.6	6.5

表12.6.6.2：研究結束時，根據FACS測定的血液免疫細胞群。*n＝5個樣品的平均值，細胞/100μl血液。

EMT-6，血液								
	媒劑(PBS)	TPP15285	奧沙利鉑	多柔比星	多西他賽	TPP15285+奧沙利鉑	TPP15285+多柔比星	TPP15285+多西他賽
絕對 CD8+細胞	13599.6	12491.2	5208.8	5502.0	9840.2	4094.8	4139.8	7000.8
絕對 Treg	1333.2	807.8	511.8	549.2	833.8	390.8	364.8	709.2
絕對 CD45+	188940	166472	120713	104991	105002	47850	65061	121155

細胞								
CD8+細胞/Treg比例	12.4	15.6	13.8	12.6	12.2	10.0	13.2	10.2
CD45+細胞的CD8+細胞%	7.1	6.9	5.4	5.6	9.5	8.2	6.7	6.3
CD8+細胞的經活化CD8%	1.6	3.1	2.0	3.5	4.2	6.7	10.7	10.3

實例12.6.7：抗PD-(L)1抗體和抗CCR8抗體在帶有路易斯肺癌(Lewis lung carcinoma)的小鼠體內的依序組合治療

【0966】 在帶有路易斯肺腫瘤的小鼠體內評估單獨抗CCR8抗體TPP-15285 (10 mg/kg)、單獨抗PD-1抗體(aPD-1，CDR：阿替利珠單抗，10mg/kg)、單獨抗PD-L1抗體(10 mg/kg)、單獨抗CTLA4抗體、TPP-15285 (10 mg/kg)和抗PD-1抗體(10 mg/kg)組合，或TPP-15285 (10 mg/kg)和抗PD-L1抗體(10 mg/kg)組合的治療功效(圖69)。抗體調配在PBS中。對於抗CCR8抗體來說，在腫瘤接種後第11、14、18和22天投以劑量。對於組合治療來說，在第2劑抗CCR8抗體後24小時開始投予抗PD-(L)1抗體。在這個時間點，FACS分析顯示TPP-15285單一組的腫瘤內Treg耗竭為60% (相對於同型對照) (數據未顯示)。

【0967】 路易斯肺癌被用作具有抑制性腫瘤微環境的同基因模型，並且已知對抗PD-(L)1治療和抗CTLA4治療沒有反應。儘管在第2次治療後24小時測得Treg有效耗竭，但未觀察到TPP-15285的單一治療功效。然而，在抗CCR8抗體之後與抗鼠類PD-1抗體的組合治療顯示出功效有所改善，這也與研究結束時的CD8/Treg比例增加有關聯(表12.6.7.1)。

表12.6.7.1：研究結束時，根據FACS測定的腫瘤內細胞群。*n＝5個樣品的平均值。

腫瘤內細胞	媒劑 (PBS)	TPP15285	抗 PD-1 抗體	TPP15285+抗 PD-1 抗體	抗 PD-L1 抗體	TPP15285+抗 PD-L1 抗體
絕對 CD8+	4682.4	7617.0	4593.8	6162.2	5684.4	7769.4
絕對 Treg	1202.6	1452.0	1207.0	805.8	1480.6	1355.0
CD8/Treg 比例	4.0	7.9	6.0	7.3	4.7	5.1
CD8%	0.7	0.8	0.6	1.5	0.8	0.9
經活化 CD8%	19.8	14.9	11.9	12.2	24.5	18.6

實例12.6.8：包含抗CCR8抗體和放射療法在EMT-6荷瘤小鼠體內的組合治療

【0968】 在EMT-6荷瘤小鼠體內評估抗CCR8抗體TPP-15285 (3 mg/kg)或放射療法(RT，3 × 2 Gy)單獨或組合的治療功效(圖70)。組合治療從 3 × 2 Gy分次照射開始，然後是3 mg/kg biw × 2。單獨放射療法僅和緩地延遲腫瘤生長。抗CCR8抗體和放射療法的組合僅顯示出輕微的功效改善，但在研究結束時Treg耗竭比各單一療法更為明顯(數據未顯示)。

實例12.6.9：包含抗CCR8抗體和投予PD-1抗體、PD-L1抗體或紫杉醇在MBT2荷瘤小鼠體內的組合治療

【0969】 在MBT2同基因荷瘤小鼠體內，測試本發明抗CCR8抗體、抗PD-1抗體、抗PD-L1抗體或紫杉醇單獨或組合的治療功效，如表12.6.9.1所示。每組包括10隻荷瘤小鼠，在接種後第10天開始治療，此時腫瘤已達到約100mm^{3}的大小。在單一治療組中，抗CCR8顯示出最強和明顯的抗腫瘤效用。透過將這些治療與抗CCR8療法組合，抗PD-1抗體、抗PD-L1抗體或紫杉醇的抗腫瘤效用顯著增加。抗體調配在PBS中。每兩週治療三週後分析T/C比例。

表12.6.9.1：在第24天，治療組和相對於同型對照的T/C比例。

組別	治療	劑量	路徑	劑量方案	T/C
01	同型對照	10mg/kg	i.p.	BIW	1
02	抗 CCR8 抗體 TPP15285	10mg/kg	i.p.	BIW	0.50
03	抗 PDL1 抗體	10mg/kg	i.p.	BIW	0.89

04	抗 PD1 抗體	10mg/kg	i.p.	BIW	0.66
05	紫杉醇	10mg/kg	i.v.	Q4D	0.83
06	組合：TPP15285+抗 PDL1 抗體	10mg/kg	i.p.+i.p.	BIW+BIW	0.41
07	TPP15285+抗 PD1 抗體的組合	10mg/kg	i.p.+i.p.	BIW+BIW	0.15
08	TPP15285+紫杉醇的組合	10mg/kg	i.p.+i.v.	BIW+Q4D	0.39

表12.6.9.2：抗CCR8組合治療後，CD8 mRNA含量增加。CD8 mRNA含量是經由對治療週期結束後24小時獲得的MBT2腫瘤進行RNA-seq獲得的。計算每個治療組的10個腫瘤的平均CD8表現含量。與同型相比，單獨抗CCR8治療顯著增加了CD8含量，而PD1、PDL1和紫杉醇則沒有顯著影響。藉由將抗CCR8治療與其他三種治療組合，CD8含量進一步增加。藉由抗CCR8與抗PD1治療組合獲得了超過8倍的最顯著和最強烈增加。

治療	平均 CD8 表現	標準偏差	相對於同型的變化倍數	T-檢定 p-值
同型[TPP10748]	7.493	1.378	1.000	1.0E+00
抗 CCR8 [TPP15285，10mg/kg，BIW]	9.308	1.282	3.518	2.5E-04
抗 PD-L1 [10mg/kg，BIW]	7.929	1.448	1.353	3.6E-01
抗 PD1 [10mg/kg，BIW]	8.156	0.915	1.583	1.1E-01
紫杉醇[10mg/kg，Q4D]	8.260	1.197	1.702	9.2E-02
抗 CCR8+PDL1	9.805	0.984	4.966	2.3E-06
抗 CCR8+PD1	10.524	1.078	8.171	9.4E-08
抗 CCR8+紫杉醇	9.018	1.088	2.876	6.9E-04

表12.6.9.3：在第24天，腫瘤大小因為抗CCR8治療而顯著減小，並因為將抗CCR8與 PD1 抗體 (CrownVivoPremium，目錄號 RMP1-14)、PDL1 抗體 (CrownVivoPremium，目錄號CVP034)，或紫杉醇組合而進一步減小。與同型對照相比，腫瘤大小的最大和最顯著減少是由於抗CCR8與抗PD1抗體的組合而實現的。

組別	治療	平均腫瘤大小 [mm3]	SD 腫瘤大小 [mm3]	T/C 比例	T-檢定 p-值
1	同型[TPP10748]	3108,8	697,9	1	1,00E+00
2	抗 CCR8 [TPP15285，10mg/kg，BIW]	1539,9	1431,4	0.50	1,38E-02
3	抗 PD-L1 [10mg/kg，BIW]	2758,1	972,3	0.89	4,33E-01
4	抗 PD1 [10mg/kg，BIW]	2051,7	1491,6	0.66	1,03E-01
5	紫杉醇[10mg/kg，Q4D]	2566,2	963,7	0.83	2,53E-01

6	抗 CCR8+PDL1	1274,9	1159,0	0.41	1,68E-03
7	抗 CCR8+PD1	473,1	571,7	0.15	4,12E-06
8	抗 CCR8+紫杉醇	1197,1	826,4	0.39	3,14E-04

實例12.7.1：抗PD-L1抗體反應和抗CCR8抗體反應之間的相關性

【0970】 為了以抗CCR8抗體治療與抗PD-L1抗體治療的療效為基準來進行比較，彙整了不同同基因腫瘤模型的結果，見表12.7.1.1。出乎意料的是，對抗PD-L1抗體治療的良好反應-如由T/C體積所測量-也預示著對抗CCR8抗體治療的良好反應。PD-L1表現是挑選抗PD-L1治療反應者的已知預測因子。根據這些觀察結果，發明人假設PD-L1表現可能同樣適用於對個體進行分層，以鑑定出彼等最有可能得益於抗CCR8抗體治療者。透過PD-L1表現含量與腫瘤體積相關聯，可以追溯驗證這個假設。

表12.7.1.1 就不同同基因模型而言，對抗PD-L1抗體與抗CCR8抗體的反應比較。

	腫瘤模型	**整體免疫細胞浸潤**	**T/C** 體積 (實驗結束)		**Treg** 消耗 %[1]	腫瘤 CD8+變化 *	ORR # (CR%)
			aCCR8	aPDL1	aCCR8	aCCR8	aCCR8
反應模型	**CT26**	**高**	0.18	0.68	82.3	2.84 [1]	72 (30)
	EMT-6	**中**	0.28	0.68	61.6	5.89	90 (0)
	F9	**中**	0.21	0.25	73.2	4.85 [1]	60 (30)
	C38	低	0.23	*0.58*[+]	68.2	1.32 [1]	40 (30)
	B16F10-OVA	**低**	0.37	n.d.	59.0	6.14	0 (0)
非反應模型	**4T1**	**中**	0.90	>0.9**	37.1	2.37	0 (0)
	B16F10	**低**	0.95	>0.9**	7.5	1.39	0 (0)

實例12.7.2：抗腫瘤反應和用於分層或疾病控制的mRNA生物標記之間的相關性

【0971】 未接受治療的早期腫瘤(大小為100至200 mm^3，每個模型N＝10)、未接受治療的較大腫瘤(500和1000 mm^3)或研究結束時的平均基因表現(RNA-seq)與21個同基因小鼠模型的T/C比例相關聯，該等同基因小鼠模型如本文他處所述經TPP-14099或TPP-15285治療。

【0972】 發現最為相關的基因顯著富含T細胞和發炎標記(皮爾森相關數值)，參見表12.7.2.1。發炎標記IFNg和IFNg反應基因(例如Gbp3/4/5/8/9、Cxcl9、Acod1)、PDL1 (CD276)、C1補體因子、T細胞基因(諸如Klra3/5和Trav)，以及Treg標記CD25 (IL2RA)、FOXP3和CTLA4是與反應最為相關的基因。

【0973】 表12.7.2.2顯示了未接受治療的早期腫瘤在反應者細胞株(T/C＜0.6)與非反應者細胞株(T/C＞0.6)中的表現變化倍數。列出了反應者細胞株和非反應者細胞株之間具有最大表現變化倍數的100個基因。IFNg和IFNg反應基因(例如Gbp2/3/4/8/10/11、Cxcl9/11、Ubd)、細胞毒性T細胞標記(例如顆粒酶、Prf1)以及肥大細胞標記(Tpsab1、Cma1、Tpsb2)和C1補體因子是最能預測反應的基因。

【0974】 表12.7.2.3顯示了未受治療的較大腫瘤(500和1000 mm^3)在反應者細胞株(T/C＜0.6)與非反應者細胞株(T/C＞0.6)中的表現變化倍數。

【0975】 候選生物標記列於表12.7.2.1，12.7.2.2和12.7.2.3中。因此，可以預期具有這些基因的人類對應物或這些基因的人類對應物的組合或特徵的高表現的患者在臨床上對抗CCR8治療有反應。此外，這些標記或其組合也可用於監控治療成功。源自呈斜體/粗體的基因的生物標記是尤佳的。

表12.7.2.1 與用本發明抗CCR8抗體實現的抗腫瘤反應相關聯的合適生物標記。這些生物標記在未經治療的早期腫瘤中被發現上調，並與治療反應相關聯。源自呈斜體/粗體的基因的生物標記尤佳。列出了表現和T/C比例之間具有最大負相關係數(顯示r值)的100個基因。

基因	R	基因	R	基因	R	基因	R
Grin2d	-0.658	Fkbp15	-0.583	Cfb	-0.558	Dnah7a	-0.539
Olfr1395	-0.656	***Irf1***	-0.582	Prm1	-0.556	Yipf4	-0.538
Olfr1122	-0.655	Eif3h	-0.579	***Gbp5***	-0.556	***C1ra***	-0.538
Gbp8	-0.638	Rab8a	-0.578	Stat1	-0.556	***Trav9n-1***	-0.534
Mir8098	-0.626	Xpa	-0.578	Nfkbiz	-0.554	Ccdc9	-0.533
Ifng	-0.62	Suox	-0.578	***Klra5***	-0.553	***Gbp3***	-0.533
Eny2	-0.618	Scgb1b30	-0.578	Ano8	-0.552	***Foxp3***	-0.533

Hebp1	-0.614	Rarres2	-0.574	Slc12a9	-0.552	Epb41l4a	-0.533
Cd274	-0.614	Ywhag	-0.573	Nr1h2	-0.552	***Klra3***	-0.533
Gbp10	-0.613	Fgl2	-0.573	Aip	-0.552	***Il15***	-0.532
Esyt2	-0.611	Wdtc1	-0.572	Shisa5	-0.551	Myo1e	-0.529
Clic6	-0.607	***Ctla4***	-0.571	Bcl2a1c	-0.55	Wdr60	-0.529
Greb1l	-0.606	Batf2	-0.571	Fam32a	-0.548	Trim56	-0.528
Trav7d-3	-0.604	Olfr56	-0.571	Tatdn1	-0.547	Ppp1r15a	-0.526
Pinc	-0.603	Cnep1r1	-0.571	Cd200r4	-0.547	Iigp1	-0.526
Cenpt	-0.602	Emp1	-0.57	***Gbp4***	-0.546	Fes	-0.524
Cxcl9	-0.601	Klf4	-0.567	***Ccl8***	-0.545	Trim12c	-0.523
Fam26f	-0.6	Hrh4	-0.566	Ttc39c	-0.544	Psmg4	-0.523
Il2ra	-0.6	***Gbp9***	-0.566	Klk10	-0.544	Igfbp5	-0.521
Hectd2	-0.596	Nlrp9c	-0.565	Crybg1	-0.543	Itgb1	-0.52
Chmp5	-0.593	Fam129b	-0.564	Gnb2	-0.542	Klf9	-0.518
Pcdhb22	-0.59	***Tlr6***	-0.562	Ctsg	-0.542	Actr1a	-0.518
Slitrk4	-0.589	***Icos***	-0.562	Olfr1396	-0.542	***Sh2d1a***	-0.517
Il18bp	-0.586	Tmsb15a	-0.56	***Acod1***	-0.54	Siah1a	-0.516
Cyth2	-0.585	Pla2g15	-0.559	ENS87554	-0.54	***Ccl11***	-0.516

表12.7.2.2 與用本發明抗CCR8抗體實現的抗腫瘤反應相關聯的合適生物標記。反應者細胞株(T/C＜0.6)與非反應者細胞株(T/C＞0.6)中的表現變化倍數。發現最為相關(皮爾森)的基因顯著富含T細胞和發炎標記。

基因	Log 變化倍數	基因	Log 變化倍數	基因	Log 變化倍數	基因	Log 變化倍數
Gbp2b	4.6	Serpinb9b	2.6	Prkg2	2.2	Pak3	2.0
Msln	4.4	***Gbp4***	2.5	Batf2	2.2	***C1rb***	2.0
Klk10	4.2	Itgb4	2.5	Nppb	2.2	Itgbl1	2.0
Mcpt2	3.5	***Gzmf***	2.5	***C1s2***	2.2	Serpina3g	2.0
Gbp10	3.4	***Gzmd***	2.5	Dio2	2.2	Itih2	2.0
Foxg1	3.2	AW112010	2.5	Bdnf	2.2	***Tpsb2***	2.0
Tpsab1	3.2	***Ido2***	2.5	Itgb6	2.2	Phex	2.0
Ifi44l	3.1	***Gbp2***	2.4	Ar	2.2	Hal	2.0
Syt8	3.1	Iigp1	2.4	Tgtp2	2.2	Clcf1	2.0
Cxcl9	3.0	Notum	2.4	Tnni2	2.2	***Ifi47***	2.0
Hectd2	2.9	***Gbp3***	2.4	Styk1	2.1	Fam26f	2.0
Lgals7	2.9	Tgtp1	2.4	H19	2.1	***Trbc1***	2.0
Ido1	2.8	***Cxcl11***	2.4	Rpl39l	2.1	Il34	2.0
Zfpm2	2.8	Irx2	2.3	Inhba	2.1	Serpina3f	2.0
Dynap	2.7	Tmem200a	2.3	Zfp985	2.1	Grem1	2.0
Cdh17	2.7	***Ifng***	2.3	S100a7a	2.1	Btc	2.0
Gzmb	2.7	Klhdc8a	2.3	Olfr56	2.1	Sox9	2.0
Ubd	2.7	Fst	2.3	Gjb4	2.1	Klf4	1.9
Gbp11	2.6	Trpm6	2.3	***Nkg7***	2.1	Pi15	1.9
Mcpt1	2.6	Syt12	2.3	Ankrd1	2.1	Slit2	1.9
Gzmg	2.6	***Gbp5***	2.3	Rab27b	2.0	Gprc5a	1.9
Ifi202b	2.6	Cntnap4	2.3	Klf5	2.0	***Gbp8***	1.9
Greb1l	2.6	***Gzmc***	2.3	Eps8l2	2.0	***Cma1***	1.9
Brinp3	2.6	***Prf1***	2.3	Epb41l4a	2.0	Mgp	1.9

表12.7.2.3 基於未接受治療的大型腫瘤(500mm^{3}和1000mm^3)的反應者和非反應者之間具有最大變化倍數的基因的合適生物標記。顆粒酶和其他免疫細胞標記在反應者中的表現高於非反應者模型。源自呈斜體/粗體的基因的生物標記尤佳。

基因	Log 變化倍數	基因	Log 變化倍數	基因	Log 變化倍數	基因	Log 變化倍數	基因	Log 變化倍數
Foxg1	4.6	Itgb4	2.9	Sorcs2	2.5	Aicda	2.3	Fas	2.0
Msln	4.5	Rarres1	2.9	***Gzmc***	2.5	Lhx2	2.3	Klk4	2.0
Zfpm2	4.3	Dcn	2.9	Prrx2	2.5	Dpep1	2.3	Sema5a	2.0
Klk10	4.2	Osr1	2.8	Lef1	2.5	Lancl3	2.3	Lrch2	2.0
Dynap	4.0	Inhba	2.8	Ighg1	2.5	Ereg	2.2	Fam189a1	2.0
Ar	3.8	Greb1l	2.8	Chrna1	2.5	Foxa1	2.2	***Tpsb2***	2.0
Fst	3.6	Bdnf	2.8	Ighg2b	2.5	Ighg2c	2.2	Shank1	2.0
Syt8	3.5	Wnt10a	2.7	Omd	2.5	Dmrta1	2.2	Dsc2	2.0
Hectd2	3.4	Prkg2	2.7	Sema3c	2.5	Cavin2	2.2	Gpm6b	2.0
Pi15	3.4	Slc24a3	2.7	Epb41l4a	2.5	Grem1	2.2	Slc12a1	2.0
Foxd1	3.4	Ptgs2	2.7	***Gzme***	2.5	Fam83f	2.2	Plut	2.0
Gzmf	3.3	Arsj	2.7	Ngef	2.5	Pak3	2.2	***Gzmb***	2.0
Zic5	3.2	Itgb8	2.7	Trp63	2.4	H19	2.2	Prelp	2.0
Igf2	3.1	Sh3rf3	2.7	Klhdc8a	2.4	Slit2	2.2	***Gbp4***	2.0
Gzmg	3.1	Medag	2.7	Slurp1	2.4	Bmp4	2.1	Rnf165	2.0
Itgbl1	3.1	Tnni2	2.7	Tpsab1	2.4	Grin2d	2.1	Syt12	2.0
Tmem200a	3.1	Cntnap4	2.7	Pdx1	2.4	Ifi202b	2.1	Btc	2.0
Dio2	3.0	Sema3a	2.6	Pdgfra	2.4	Kirrel3	2.1	Tssk6	2.0
Gzmd	3.0	Ptgs2os2	2.6	Dkk2	2.4	Podnl1	2.1	Slit3	2.0
Aldh3a1	3.0	Anxa8	2.6	Cavin4	2.4	***Prf1***	2.1	Gcsam	2.0
Scara3	3.0	Rpl39l	2.6	Kcnu1	2.4	Lgals7	2.1	***Il11***	2.0
Il33	2.9	Pcdh19	2.6	Xlr	2.4	***Gbp10***	2.1	Sybu	2.0
Brinp3	2.9	Ltbp1	2.6	Cdh17	2.3	***Gbp8***	2.1	Mrgprf	2.0
Pcdhgb1	2.9	***Gbp2b***	2.5	Ighg3	2.3	Cdyl2	2.1	Irx2	2.0

實例12.8：投予抗CCR8抗體後，同基因腫瘤模型中的mRNA表現有變

【0976】 對於每個同基因腫瘤模型來說，在最終治療過去24小時犧牲用抗CCR8抗體TPP-14099治療的10隻小鼠以及用同型對照治療的10隻小鼠。將腫瘤切成小塊並在4℃下浸入RNAlater中。萃取聚-A mRNA並根據Illumina的Hi-seq規程生成cDNA庫，用於隨後的RNA定序。樣本被定序到約40百萬個150bp長配對末端讀數/樣本的深度。

【0977】 圖63至73顯示了在不同同基因腫瘤模型中，使用同型對照(TPP-9809)或抗CCR8抗體(TPP-14099)治療對不同免疫細胞標記的mRNA表現含量的影響。治療增加了發炎標記Ifng、巨噬細胞標記Ms4a7、Acod1和Mrc1、細胞毒性T細胞標記Cd8a和Cd8b1、自然殺手(NK)細胞標記Ncr1、泛T細胞標記Cd3e/d/g和B細胞標記Cd19和Cd22。

【0978】 值得注意的是，發明人在CT26、MBT2和H22腫瘤模型中觀察到LTta/b與Cxcr5及其配體Cxcl13的顯著誘導，以及在包括RM1、Hepa1-6和4T1的數個其他模型中有這些基因的整體上調。在不受到理論囿限的情況下，抗CCR8抗體TPP-14099或TPP-15285對三級淋巴結構的誘導可能有助於這些抗體所引發的抗腫瘤反應。

表12.8.1：T細胞標記、檢查點蛋白、Treg標記、NK細胞標記、巨噬細胞標記、B細胞標記和干擾素γ與抗CCR8抗體治療反應的反相關。

		Cd8a	Cd274 [PD-L1]	Pdcd1 [PD-1]	Ctla4	Ccr4	Ccr8	Foxp3	Ncr1	Ms4a7	Fcgr2b	Ifng
CT26	r	-0.693	-0.630	-0.600	-0.654	-0.612	-0.664	-0.531	-0.775	-0.626	-0.496	-0.606
	p 值	0.026	0.051	0.067	0.040	0.060	0.036	0.114	0.008	0.053	0.145	0.063
H22	r	-0.791	-0.782	-0.852	-0.804	-0.779	-0.888	-0.828	-0.738	-0.686	-0.710	-0.896
	p 值	0.011	0.013	0.004	0.009	0.013	0.001	0.006	0.023	0.041	0.032	0.001

實例13：包含抗CCR8抗體的標靶釷結合物(TTC)的製備

【0979】 WO2016096843的揭示內容以全文引用的方式併入本文，特別是關於如本實例中所述的結合物生產。

【0980】 3,2-羥基吡啶酮(3,2-HOPO)螯合劑或任何其他合適螯合劑與抗體TPP-23411、TPP-21360或任何其他所述抗CCR8抗體的結合可以如先前在專利申請WO2016096843中所述進行。簡言之，為了活化螯合劑，以1:1比例溶解在DMA中的3,2-HOPO 螯合劑與0.1 M MES緩衝液pH 5.4、NHS和EDC (均溶解在0.1 M

MES緩衝液pH 5.4中)以1/1/3的比例混合。為了與抗體結合，可以將莫耳比為7.5/7.5/22.5/1 (螯合劑/NHS/EDC/mAb)的經活化螯合劑加入到mAb中。20-60分鐘後，用12% v/v 0.3 M檸檬酸淬滅反應以將pH調整至5.5。蛋白質濃度由HPLC測定，在280 nm吸光度下對峰面積進行積分。然後藉由切向流過濾(TFF)以恆定體積將溶液緩衝交換至30 mM檸檬酸鹽、50 mg/mlx M蔗糖、2mM EDTA、0.5 mg/ml pABA，pH 5.5。在透濾結束時，將溶液排到製劑容器中。將產物與TFF緩衝液(30 mM檸檬酸鹽，x 50 mg/ml M蔗糖，2 mM EDTA，0.5 mg/ml pABA，pH 5.5)和7% w/v聚山梨醇酯80一起調配，獲得2.5 mg/ml的對應CCR8抗體螯合劑結合物(CCR8-ACC)。CCR8-ACC可以通過0.2 μm過濾器被過濾到無菌小瓶中。

【0981】 如WO2016096843中所述，CCR8-ACC用鈰-227進行放射性標記。簡言之，將5 μl CCR8-ACC與32 μl的鈰-227 (活性為3.875 MBq/ml)和13 μl檸檬酸鹽緩衝液混合，產生比活性為10 kBq/μg的靶向CCR8鈰-227結合物(CCR8-TTC)。樣品可以在室溫下培育60分鐘，以便將鈰-227穩定地放射性標記到3,2-HOPO螯合劑中。可以透過即時薄層層析(iTLC)分析樣品的等分試樣。

抗體序列

SEQ ID	序列
201	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGRQLGSWGQGTLVTVSS
202	SYGMH
203	AISGSGGSTYYADSVKG
204	GRQLGS
205	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNYVYWYQQLPGTAPKLLIYGNNNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLNGWVFGGGTKLTVL
206	SGSSSNIGSNYVY
207	GNNNRPS
208	AAWDDSLNGWV
209	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTTAGCAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGACAGGCCCCTGGCAAAGGACTTGAATGGGTGTCCGCCATCTCTGGCAGCGG

	CGGCAGCACATATTACGCCGATTCTGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGA CAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACAC CGCCGTGTACTATTGTGCCAGAGGCAGACAGCTCGGCTCTTGGGGACAGGGAAC ACTGGTTACAGTGTCCTCA
210	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACAGAGAGTGA CCATCAGCTGTAGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAGCAACTACGTGTACTGGT ATCAGCAGCTGCCCGGCACAGCCCCTAAACTGCTGATCTACGGCAACAACAACA GACCCAGCGGCGTGCCCGATAGATTCAGCGGCTCTAAGTCTGGCACAAGCGCCA GCCTGGCCATCTCTGGACTGAGATCTGAGGACGAGGCCGACTACTATTGCGCCGC CTGGGACGATTCTCTGAACGGCTGGGTTTTCGGCGGAGGCACCAAACTGACAGT GCTA
211	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVSAISGSGG STYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGRQLGSWGQGTLVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
212	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNYVYWYQQLPGTAPKLLIYGNNNRPSG VPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLNGWVFGGGTKLTVLGQPK AAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQS NNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
213	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGA GACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTTAGCAGCTATGGCATGCACTGGGT CCGACAGGCCCCTGGCAAAGGACTTGAATGGGTGTCCGCCATCTCTGGCAGCGG CGGCAGCACATATTACGCCGATTCTGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGA CAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACAC CGCCGTGTACTATTGTGCCAGAGGCAGACAGCTCGGCTCTTGGGGACAGGGAAC ACTGGTTACAGTGTCCTCAGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCTCTGGCC CCTAGCAGCAAGAGCACATCTGGCGGAACAGCCGCCCTGGGCTGCCTCGTGAAG GACTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGCGCTCTGACAAGCG GCGTGCACACCTTTCCAGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACTCTCTGAGCAG CGTCGTGACAGTGCCCAGCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTG AACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGAGCTG CGACAAGACCCACACCTGTCCCCCTTGTCCTGCCCCCGAACTGCTGGGAGGCCCT TCCGTGTTCCTGTTCCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGGACCC CCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGACCCTGAAGTGAAGT TCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAG AGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACAGTGCTGCACC AGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGC CTGCCCCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAACCCC AGGTGTACACACTGCCCCCAAGCAGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCC TGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAG CAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCTGTGCTGGACAGCGA CGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAG GGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACC CAGAAGTCCCTGAGCCTGAGCCCTGGC
214	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACAGAGAGTGA CCATCAGCTGTAGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAGCAACTACGTGTACTGGT ATCAGCAGCTGCCCGGCACAGCCCCTAAACTGCTGATCTACGGCAACAACAACA GACCCAGCGGCGTGCCCGATAGATTCAGCGGCTCTAAGTCTGGCACAAGCGCCA

	GCCTGGCCATCTCTGGACTGAGATCTGAGGACGAGGCCGACTACTATTGCGCCGC CTGGGACGATTCTCTGAACGGCTGGGTTTTCGGCGGAGGCACCAAACTGACAGT GCTAGGCCAGCCTAAAGCCGCCCCTAGCGTGACCCTGTTCCCTCCAAGCAGCGA GGAACTGCAGGCCAACAAGGCCACCCTCGTGTGCCTGATCAGCGACTTCTATCCT GGCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGATAGCTCTCCTGTGAAGGCCGGCGTG GAAACCACCACCCCTAGCAAGCAGAGCAACAACAAATACGCCGCCAGCAGCTAC CTGAGCCTGACCCCCGAGCAGTGGAAGTCCCACAGATCCTACAGCTGCCAAGTG ACCCACGAGGGCAGCACCGTGGAAAAGACAGTGGCCCCTACCGAGTGCAGC
215	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYGVHWVRQAPGKGLEWVSGVSWNG SRTHYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVTRGAWGQGTLVTVS S
216	DYGVH
217	GVSWNGSRTHYADSVKG
218	RGA
219	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSFNIGSHFVYWYQQLPGTAPKLLIYKNNQRPSG VPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLNGPVFGGGTKLTVL
220	SGSSFNIGSHFVY
221	KNNQRPS
222	AAWDDSLNGPV
223	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGA GACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTTAGCGATTATGGCGTGCACTGGGT CCGACAGGCCCCTGGAAAAGGACTGGAATGGGTTTCAGGCGTGTCCTGGAACGG CAGCAGAACCCACTATGCCGACAGCGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGA CAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACAC CGCCGTGTACTACTGTGTGACAAGAGGCGCTTGGGGCCAGGGCACACTGGTCAC AGTTTCTTCA
224	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACAGAGAGTGA CCATCAGCTGTAGCGGCAGCAGCTTCAACATCGGCAGCCACTTCGTGTACTGGTA TCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCCTAAACTGCTGATCTACAAGAACAACCAGCG GCCTAGCGGCGTGCCCGATAGATTTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACAAGCGCCAG CCTGGCTATCTCTGGACTGAGATCTGAGGACGAGGCCGACTACTATTGCGCCGCC TGGGACGATTCTCTGAACGGCCCTGTTTTTGGCGGAGGCACCAAGCTGACAGTGC TA
225	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYGVHWVRQAPGKGLEWVSGVSWNG SRTHYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVTRGAWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
226	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSFNIGSHFVYWYQQLPGTAPKLLIYKNNQRPSG VPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLNGPVFGGGTKLTVLGQPKA APSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSN NKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
227	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGA GACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTTAGCGATTATGGCGTGCACTGGGT CCGACAGGCCCCTGGAAAAGGACTGGAATGGGTTTCAGGCGTGTCCTGGAACGG CAGCAGAACCCACTATGCCGACAGCGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGA CAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACAC CGCCGTGTACTACTGTGTGACAAGAGGCGCTTGGGGCCAGGGCACACTGGTCAC

	AGTTTCTTCAGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCTCTGGCCCCTAGCAGC AAGAGCACATCTGGCGGAACAGCCGCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTT CCCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGCAC ACCTTTCCAGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACTCTCTGAGCAGCGTCGTGA CAGTGCCCAGCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACA AGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGAGCTGCGACAAG ACCCACACCTGTCCCCCTTGTCCTGCCCCCGAACTGCTGGGAGGCCCTTCCGTGT TCCTGTTCCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGGACCCCCGAAGT GACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATTG GTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAAC AGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACAGTGCTGCACCAGGACT GGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCC CCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAACCCCAGGTGT ACACACTGCCCCCAAGCAGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCT GTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACG GCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCT CATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCA ACGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGA AGTCCCTGAGCCTGAGCCCTGGC
228	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACAGAGAGTGA CCATCAGCTGTAGCGGCAGCAGCTTCAACATCGGCAGCCACTTCGTGTACTGGTA TCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCCTAAACTGCTGATCTACAAGAACAACCAGCG GCCTAGCGGCGTGCCCGATAGATTTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACAAGCGCCAG CCTGGCTATCTCTGGACTGAGATCTGAGGACGAGGCCGACTACTATTGCGCCGCC TGGGACGATTCTCTGAACGGCCCTGTTTTTGGCGGAGGCACCAAGCTGACAGTGC TAGGCCAGCCTAAAGCCGCCCCTAGCGTGACCCTGTTCCCTCCAAGCAGCGAGG AACTGCAGGCCAACAAGGCCACCCTCGTGTGCCTGATCAGCGACTTCTATCCTGG CGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGATAGCTCTCCTGTGAAGGCCGGCGTGGA AACCACCACCCCTAGCAAGCAGAGCAACAACAAATACGCCGCCAGCAGCTACCT GAGCCTGACCCCCGAGCAGTGGAAGTCCCACAGATCCTACAGCTGCCAAGTGAC CCACGAGGGCAGCACCGTGGAAAAGACAGTGGCCCCTACCGAGTGCAGC
229	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYGVHWVRQAPGKGLEWVSGVSWNG SRTHYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVTRGAWGQGTLVTVS S
230	DYGVH
231	GVSWNGSRTHYADSVKG
232	RGA
233	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSFNIGSHFVYWYQQLPGTAPKLLIYKNNQRPSG VPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLNGPVFGGGTKLTVL
234	SGSSFNIGSHFVY
235	KNNQRPS
236	AAWDDSLNGPV
237	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGA GACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTTAGCGATTATGGCGTGCACTGGGT CCGACAGGCCCCTGGAAAAGGACTGGAATGGGTTTCAGGCGTGTCCTGGAACGG CAGCAGAACCCACTATGCCGACAGCGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGA CAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACAC CGCCGTGTACTACTGTGTGACAAGAGGCGCTTGGGGCCAGGGCACACTGGTCAC AGTTTCTTCA
238	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACAGAGAGTGA CCATCAGCTGTAGCGGCAGCAGCTTCAACATCGGCAGCCACTTCGTGTACTGGTA

	TCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCCTAAACTGCTGATCTACAAGAACAACCAGCG GCCTAGCGGCGTGCCCGATAGATTTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACAAGCGCCAG CCTGGCTATCTCTGGACTGAGATCTGAGGACGAGGCCGACTACTATTGCGCCGCC TGGGACGATTCTCTGAACGGCCCTGTTTTTGGCGGAGGCACCAAGCTGACAGTGC TA
239	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYGVHWVRQAPGKGLEWVSGVSWNG SRTHYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVTRGAWGQGTLVTVS SAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAV LQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAP NLLGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQ THREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLPAPIERTISKPKGSVRAPQ VYVLPPPEEEMTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGS YFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK
240	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSFNIGSHFVYWYQQLPGTAPKLLIYKNNQRPSG VPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLNGPVFGGGTKLTVLGQPKS SPSVTLFPPSSEELETNKATLVCTITDFYPGVVTVDWKVDGTPVTQGMETTQPSKQS NNKYMASSYLTLTARAWERHSSYSCQVTHEGHTVEKSLSRADCS
241	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGA GACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTTAGCGATTATGGCGTGCACTGGGT CCGACAGGCCCCTGGAAAAGGACTGGAATGGGTTTCAGGCGTGTCCTGGAACGG CAGCAGAACCCACTATGCCGACAGCGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGA CAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACAC CGCCGTGTACTACTGTGTGACAAGAGGCGCTTGGGGCCAGGGCACACTGGTCAC AGTTTCTTCAGCCAAGACCACCGCCCCCAGCGTGTACCCTCTGGCTCCTGTGTGT GGCGATACCACCGGCAGCTCTGTGACCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGGCTACTTCC CTGAGCCAGTGACCCTGACCTGGAACAGCGGCTCTCTGTCTAGCGGCGTGCACAC CTTTCCAGCCGTGCTGCAGAGCGACCTGTACACCCTGAGCAGCAGCGTGACCGTG ACCAGCAGCACATGGCCCAGCCAGAGCATCACCTGTAACGTGGCCCACCCTGCC AGCTCCACCAAGGTGGACAAGAAGATCGAGCCCAGAGGCCCCACCATCAAGCCT TGCCCCCCTTGCAAATGCCCTGCCCCCAATCTGCTGGGCGGACCCTCCGTGTTCA TCTTCCCACCCAAGATCAAGGACGTGCTGATGATCAGCCTGAGCCCCATCGTGAC CTGCGTGGTGGTGGACGTGTCCGAGGACGACCCCGATGTGCAGATCAGTTGGTTC GTGAACAACGTGGAAGTGCACACCGCCCAGACCCAGACACACAGAGAGGACTA CAACAGCACCCTGAGAGTGGTGTCCGCCCTGCCCATCCAGCACCAGGATTGGAT GAGCGGCAAAGAGTTCAAGTGCAAAGTGAACAACAAGGACCTGCCAGCCCCCAT CGAGCGGACCATCTCTAAGCCTAAGGGCAGCGTGCGGGCTCCCCAGGTGTACGT GCTGCCTCCTCCAGAGGAAGAGATGACCAAGAAACAAGTGACACTGACATGCAT GGTCACCGACTTCATGCCCGAGGACATCTACGTGGAATGGACCAACAACGGCAA GACCGAGCTGAACTACAAGAACACCGAGCCCGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTA CTTCATGTACAGCAAGCTGCGGGTGGAAAAGAAAAACTGGGTGGAACGGAACAG CTACAGCTGCAGCGTGGTGCACGAGGGCCTGCACAATCACCACACCACCAAGAG CTTCAGCCGGACCCCTGGCAAG
242	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACAGAGAGTGA CCATCAGCTGTAGCGGCAGCAGCTTCAACATCGGCAGCCACTTCGTGTACTGGTA TCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCCTAAACTGCTGATCTACAAGAACAACCAGCG GCCTAGCGGCGTGCCCGATAGATTTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACAAGCGCCAG CCTGGCTATCTCTGGACTGAGATCTGAGGACGAGGCCGACTACTATTGCGCCGCC TGGGACGATTCTCTGAACGGCCCTGTTTTTGGCGGAGGCACCAAGCTGACAGTGC TAGGCCAGCCCAAGAGCAGCCCTAGCGTGACCCTGTTCCCTCCAAGCAGCGAGG AACTGGAAACAAACAAGGCCACCCTCGTGTGCACCATCACCGACTTCTACCCCG GCGTCGTGACCGTGGACTGGAAGGTGGACGGCACCCCAGTGACCCAGGGCATGG AAACCACCCAGCCCAGCAAGCAGAGCAACAACAAGTACATGGCCAGCAGCTACC

	TGACCCTGACCGCCAGAGCCTGGGAGAGACACAGCTCCTACAGCTGCCAAGTGA CCCACGAGGGCCACACCGTGGAAAAGAGCCTGAGCAGAGCCGACTGCAGC
243	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVSAISGSGG STYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGRQLGSWGQGTLVT VSS
244	SYGMH
245	AISGSGGSTYYADSVKG
246	GRQLGS
247	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNYVYWYQQLPGTAPKLLIYGNNNRPSG VPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLNGWVFGGGTKLTVL
248	SGSSSNIGSNYVY
249	GNNNRPS
250	AAWDDSLNGWV
251	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGA GACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTTAGCAGCTATGGCATGCACTGGGT CCGACAGGCCCCTGGCAAAGGACTTGAATGGGTGTCCGCCATCTCTGGCAGCGG CGGCAGCACATATTACGCCGATTCTGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGA CAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACAC CGCCGTGTACTATTGTGCCAGAGGCAGACAGCTCGGCTCTTGGGGACAGGGAAC ACTGGTTACAGTGTCCTCA
252	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACAGAGAGTGA CCATCAGCTGTAGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAGCAACTACGTGTACTGGT ATCAGCAGCTGCCCGGCACAGCCCCTAAACTGCTGATCTACGGCAACAACAACA GACCCAGCGGCGTGCCCGATAGATTCAGCGGCTCTAAGTCTGGCACAAGCGCCA GCCTGGCCATCTCTGGACTGAGATCTGAGGACGAGGCCGACTACTATTGCGCCGC CTGGGACGATTCTCTGAACGGCTGGGTTTTCGGCGGAGGCACCAAACTGACAGT GCTA
253	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVSAISGSGG STYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGRQLGSWGQGTLVT VSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFP AVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCP APNLLGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQ TQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLPAPIERTISKPKGSVRA PQVYVLPPPEEEMTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSD GSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK
254	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNYVYWYQQLPGTAPKLLIYGNNNRPSG VPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLNGWVFGGGTKLTVLGQPK SSPSVTLFPPSSEELETNKATLVCTITDFYPGVVTVDWKVDGTPVTQGMETTQPSKQS NNKYMASSYLTLTARAWERHSSYSCQVTHEGHTVEKSLSRADCS
255	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGA GACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTTAGCAGCTATGGCATGCACTGGGT CCGACAGGCCCCTGGCAAAGGACTTGAATGGGTGTCCGCCATCTCTGGCAGCGG CGGCAGCACATATTACGCCGATTCTGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGA CAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACAC CGCCGTGTACTATTGTGCCAGAGGCAGACAGCTCGGCTCTTGGGGACAGGGAAC ACTGGTTACAGTGTCCTCAGCCAAGACCACCGCCCCCAGCGTGTACCCTCTGGCT CCTGTGTGTGGCGATACCACCGGCAGCTCTGTGACCCTGGGCTGCCTCGTGAAGG GCTACTTCCCTGAGCCAGTGACCCTGACCTGGAACAGCGGCTCTCTGTCTAGCGG CGTGCACACCTTTCCAGCCGTGCTGCAGAGCGACCTGTACACCCTGAGCAGCAGC GTGACCGTGACCAGCAGCACATGGCCCAGCCAGAGCATCACCTGTAACGTGGCC CACCCTGCCAGCTCCACCAAGGTGGACAAGAAGATCGAGCCCAGAGGCCCCACC

	ATCAAGCCTTGCCCCCCTTGCAAATGCCCTGCCCCCAATCTGCTGGGCGGACCCT CCGTGTTCATCTTCCCACCCAAGATCAAGGACGTGCTGATGATCAGCCTGAGCCC CATCGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGTCCGAGGACGACCCCGATGTGCAGAT CAGTTGGTTCGTGAACAACGTGGAAGTGCACACCGCCCAGACCCAGACACACAG AGAGGACTACAACAGCACCCTGAGAGTGGTGTCCGCCCTGCCCATCCAGCACCA GGATTGGATGAGCGGCAAAGAGTTCAAGTGCAAAGTGAACAACAAGGACCTGCC AGCCCCCATCGAGCGGACCATCTCTAAGCCTAAGGGCAGCGTGCGGGCTCCCCA GGTGTACGTGCTGCCTCCTCCAGAGGAAGAGATGACCAAGAAACAAGTGACACT GACATGCATGGTCACCGACTTCATGCCCGAGGACATCTACGTGGAATGGACCAA CAACGGCAAGACCGAGCTGAACTACAAGAACACCGAGCCCGTGCTGGACAGCG ACGGCAGCTACTTCATGTACAGCAAGCTGCGGGTGGAAAAGAAAAACTGGGTGG AACGGAACAGCTACAGCTGCAGCGTGGTGCACGAGGGCCTGCACAATCACCACA CCACCAAGAGCTTCAGCCGGACCCCTGGCAAG
256	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACAGAGAGTGA CCATCAGCTGTAGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAGCAACTACGTGTACTGGT ATCAGCAGCTGCCCGGCACAGCCCCTAAACTGCTGATCTACGGCAACAACAACA GACCCAGCGGCGTGCCCGATAGATTCAGCGGCTCTAAGTCTGGCACAAGCGCCA GCCTGGCCATCTCTGGACTGAGATCTGAGGACGAGGCCGACTACTATTGCGCCGC CTGGGACGATTCTCTGAACGGCTGGGTTTTCGGCGGAGGCACCAAACTGACAGT GCTAGGCCAGCCCAAGAGCAGCCCTAGCGTGACCCTGTTCCCTCCAAGCAGCGA GGAACTGGAAACAAACAAGGCCACCCTCGTGTGCACCATCACCGACTTCTACCC CGGCGTCGTGACCGTGGACTGGAAGGTGGACGGCACCCCAGTGACCCAGGGCAT GGAAACCACCCAGCCCAGCAAGCAGAGCAACAACAAGTACATGGCCAGCAGCT ACCTGACCCTGACCGCCAGAGCCTGGGAGAGACACAGCTCCTACAGCTGCCAAG TGACCCACGAGGGCCACACCGTGGAAAAGAGCCTGAGCAGAGCCGACTGCAGC
257	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSGVSWAG SRTHYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAAAGTRGFDYWG QGTLVTVSS
258	SYSMN
259	GVSWAGSRTHYADSVKG
260	AAAGTRGFDY
261	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSHIVNWYQQLPGTAPKLLIYGNTNRPSGV PDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCSSYTSISTLVFGGGTKLTVL
262	SGSSSNIGSHIVN
263	GNTNRPS
264	SSYTSISTLV
265	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGA GACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTTAGCAGCTACAGCATGAACTGGGT CCGACAGGCCCCTGGCAAAGGCCTTGAATGGGTTTCAGGCGTGTCCTGGGCCGG CAGCAGAACCCACTATGCCGACAGCGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGA CAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACAC CGCCGTGTACTATTGTGCCAGAGCTGCCGCCGGAACCAGAGGCTTTGATTATTGG GGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTTTCTTCA
266	AGCTACAGCATGAAC
267	GGCGTGTCCTGGGCCGGCAGCAGAACCCACTATGCCGACAGCGTGAAGGGC
268	GCTGCCGCCGGAACCAGAGGCTTTGATTAT
269	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACAGAGAGTGA CCATCAGCTGTAGCGGCAGCAGCTCCAATATCGGCAGCCACATCGTGAACTGGT ATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCCTAAACTGCTGATCTACGGCAACACCAACA GACCCAGCGGCGTGCCCGATAGATTTTCCGGCTCTAAGAGCGGCACAAGCGCCA GCCTGGCTATCTCTGGACTGAGATCTGAGGACGAGGCCGACTACTACTGCAGCA

	GCTACACCAGCATCAGCACCCTGGTTTTTGGCGGAGGCACCAAGCTGACAGTGCTA
270	AGCGGCAGCAGCTCCAATATCGGCAGCCACATCGTGAAC
271	GGCAACACCAACAGACCCAGC
272	AGCAGCTACACCAGCATCAGCACCCTGGTT
273	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSGVSWAG SRTHYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAAAGTRGFDYWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
274	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSHIVNWYQQLPGTAPKLLIYGNTNRPSGV PDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCSSYTSISTLVFGGGTKLTVLGQPKAAPSV TLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKY AASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
275	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSYAMHWVRQAPGKGLEWVSLISWDG GSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGIGRRPGLEYWG QGTLVTVSS
276	SYAMH
277	LISWDGGSTYYADSVKG
278	GGIGRRPGLEY
279	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSG VPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCQTWGTGIRVFGGGTKLTVL
280	SGSSSNIGNNYVS
281	GNSNRPS
282	QTWGTGIRV
283	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTG AGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGGAGCTATGCTATGCACTGGG TCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCTCTTATTAGTTGGGATGG TGGTAGCACCTACTATGCAGACTCTGTGAAGGGTCGATTCACCATCTCCAGAGAC AATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACT GCCGTGTATTACTGTGCGAGAGGGGGTATAGGGCGTCGTCCTGGGCTTGAGTACT GGGGCCAAGGTACCCTGGTCACCGTGAGTTCA
284	AGCTATGCTATGCAC
285	CTTATTAGTTGGGATGGTGGTAGCACCTACTATGCAGACTCTGTGAAGGGT
286	GGGGGTATAGGGCGTCGTCCTGGGCTTGAGTAC
287	CAGTCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGCAGAGGGTC ACCATCTCCTGCTCTGGAAGCAGCTCCAACATTGGAAATAATTATGTTTCCTGGT ATCAGCAGCTCCCAGGAACGGCCCCCAAACTCCTCATCTATGGTAACAGCAATC GGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTC CCTGGCCATCAGTGGGCTCCGGTCCGAGGATGAGGCTGATTATTACTGTCAGACC TGGGGCACTGGCATTCGGGTGTTCGGCGGAGGAACCAAGCTGACGGTCCTA
288	TCTGGAAGCAGCTCCAACATTGGAAATAATTATGTTTCC
289	GGTAACAGCAATCGGCCCTCA
290	CAGACCTGGGGCACTGGCATTCGGGTG
291	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSYAMHWVRQAPGKGLEWVSLISWDG GSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGIGRRPGLEYWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDK

	THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
292	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSG VPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCQTWGTGIRVFGGGTKLTVLGQPKAAP SVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNN KYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
293	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVGRIRSKAN SYATAYAASVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRPLDSWGQGTLVT VSS
294	SYAMS
295	RIRSKANSYATAYAASVKG
296	PLDS
297	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGNNAVNWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRSSG VPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCQSYDNSLSASVFGGGTKLTVL
298	SGSSSNIGNNAVN
299	RNNQRSS
300	QSYDNSLSASV
301	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTG AGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGG TCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTGGCCGTATTAGAAGCAAAG CTAACAGTTACGCGACAGCATATGCTGCGTCGGTGAAAGGCAGGTTCACCATCTC CAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACTGCCGTGTATTACTGTACGAGGCCCTTGGACTCCTGGGGCCAAGGTACC CTGGTCACCGTGAGTTCA
302	AGCTATGCCATGAGC
303	CGTATTAGAAGCAAAGCTAACAGTTACGCGACAGCATATGCTGCGTCGGTGAAA GGC
304	CCCTTGGACTCC
305	CAGTCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGCAGAGGGTC ACCATCTCCTGTTCTGGAAGCAGCTCCAACATCGGAAATAATGCTGTAAACTGGT ATCAGCAGCTCCCAGGAACGGCCCCCAAACTCCTCATCTATAGAAATAATCAGC GGTCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTC CCTGGCCATCAGTGGGCTCCGGTCCGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCCAGTCC TATGACAACAGCCTGAGTGCTTCGGTGTTCGGCGGAGGAACCAAGCTGACGGTC CTA
306	TCTGGAAGCAGCTCCAACATCGGAAATAATGCTGTAAAC
307	AGAAATAATCAGCGGTCCTCA
308	CAGTCCTATGACAACAGCCTGAGTGCTTCGGTG
309	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVGRIRSKAN SYATAYAASVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRPLDSWGQGTLVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
310	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGNNAVNWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRSSG VPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCQSYDNSLSASVFGGGTKLTVLGQPKA APSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSN

	NKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
311	EVQLLESGGGLLQPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPGKGLEWVAVISYDG RNKYSADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGLPYGYWGQGTL VTVSS
312	NAWMS
313	VISYDGRNKYSADSVKG
314	GLPYGY
315	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSG VPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLKALVFGGGTKLTVL
316	SGSSSNIGSNTVN
317	RNNQRPS
318	AAWDDSLKALV
319	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGTTACAGCCTGGGGGGTCCCTG AGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAACGCCTGGATGAGCTGGG TCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATG GAAGAAATAAATACTCTGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAG ACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACA CTGCCGTGTATTACTGTGCGAGGGGCCTCCCTTATGGCTACTGGGGCCAAGGTAC CCTGGTCACCGTGAGTTCA
320	AACGCCTGGATGAGC
321	GTTATATCATATGATGGAAGAAATAAATACTCTGCAGACTCCGTGAAGGGC
322	GGCCTCCCTTATGGCTAC
323	CAGTCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGCAGAGGGTC ACCATCTCTTGTTCTGGAAGCAGCTCCAACATCGGAAGTAATACTGTAAACTGGT ATCAGCAGCTCCCAGGAACGGCCCCCAAACTCCTCATCTATAGGAATAATCAGC GGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTC CCTGGCCATCAGTGGGCTCCGGTCCGAGGATGAGGCTGATTATTACTGTGCTGCA TGGGATGACAGTCTGAAGGCTCTGGTATTCGGCGGAGGAACCAAGCTGACGGTC CTA
324	TCTGGAAGCAGCTCCAACATCGGAAGTAATACTGTAAAC
325	AGGAATAATCAGCGGCCCTCA
326	GCTGCATGGGATGACAGTCTGAAGGCTCTGGTA
327	EVQLLESGGGLLQPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPGKGLEWVAVISYDG RNKYSADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGLPYGYWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
328	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSG VPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLKALVFGGGTKLTVLGQPK AAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQS NNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
329	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPGKGLEWVSGINWNG GSTGYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRTYSGHYGPYFDN WGQGTLVTVSS
330	NAWMS
331	GINWNGGSTGYADSVKG
332	TYSGHYGPYFDN
333	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSHTVNWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSG

	VPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLNGWVFGGGTKLTVL
334	SGSSSNIGSHTVN
335	RNNQRPS
336	AAWDDSLNGWV
337	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTG AGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAACGCCTGGATGAGCTGGG TCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCTGGTATTAATTGGAATG GTGGTAGCACAGGTTATGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAG ACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACA CTGCCGTGTATTACTGTGTTAGGACGTATAGTGGGCACTACGGACCCTACTTTGA CAACTGGGGCCAAGGTACCCTGGTCACCGTGAGTTCA
338	AACGCCTGGATGAGC
339	GGTATTAATTGGAATGGTGGTAGCACAGGTTATGCAGACTCTGTGAAGGGC
340	ACGTATAGTGGGCACTACGGACCCTACTTTGACAAC
341	CAGTCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGCAGAGGGTC ACCATCTCTTGTTCTGGAAGCAGCTCCAACATCGGAAGTCATACTGTAAACTGGT ATCAGCAGCTCCCAGGAACGGCCCCCAAACTCCTCATCTATAGGAATAATCAGC GGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTC CCTGGCCATCAGTGGGCTCCGGTCCGAGGATGAGGCTGATTATTACTGTGCAGCA TGGGATGACAGCCTGAATGGTTGGGTGTTCGGCGGAGGAACCAAGCTGACGGTC CTA
342	TCTGGAAGCAGCTCCAACATCGGAAGTCATACTGTAAAC
343	AGGAATAATCAGCGGCCCTCA
344	GCAGCATGGGATGACAGCCTGAATGGTTGGGTG
345	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPGKGLEWVSGINWNG GSTGYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRTYSGHYGPYFDN WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
346	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSHTVNWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSG VPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLNGWVFGGGTKLTVLGQPK AAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQS NNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
347	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVTYWMTWVRQAPGKGLEWVSGVSWNG SRTHYVDSVKRRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYSGYPDYYGMDV WGQGTLVTVSS
348	TYWMT
349	GVSWNGSRTHYVDSVKR
350	YSGYPDYYGMDV
351	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSWSNIGNDNVYWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPS GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCQSYDRSLSGSVFGGGTKLTVL
352	SGSWSNIGNDNVY
353	RNNQRPS
354	QSYDRSLSGSV
355	GAGGTGCAACTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTG AGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTGTTACATATTGGATGACCTGGGT CCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTATCGGGTGTTAGTTGGAATGG CAGTAGGACGCACTATGTGGACTCCGTGAAGCGCCGATTCACCATCTCCAGAGA

	CAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACAC TGCCGTGTATTACTGTGCGAGATATAGTGGCTACCCTGACTACTACGGTATGGAC GTCTGGGGCCAAGGTACCCTGGTCACCGTGAGTTCA
356	ACATATTGGATGACC
357	GGTGTTAGTTGGAATGGCAGTAGGACGCACTATGTGGACTCCGTGAAGCGC
358	TATAGTGGCTACCCTGACTACTACGGTATGGACGTC
359	CAGTCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGCAGAGGGTC ACCATCTCTTGTTCTGGAAGCTGGTCCAACATCGGAAATGATAATGTATACTGGT ATCAGCAGCTCCCAGGAACGGCCCCCAAACTCCTCATCTATAGGAATAATCAGC GGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTC CCTGGCCATCAGTGGGCTCCGGTCCGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCCAGTCT TATGACAGGAGCCTGAGTGGTTCGGTGTTCGGCGGAGGAACCAAGCTGACGGTC CTA
360	TCTGGAAGCTGGTCCAACATCGGAAATGATAATGTATAC
361	AGGAATAATCAGCGGCCCTCA
362	CAGTCTTATGACAGGAGCCTGAGTGGTTCGGTG
363	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVTYWMTWVRQAPGKGLEWVSGVSWNG SRTHYVDSVKRRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYSGYPDYYGMDV WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
364	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSWSNIGNDNVYWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPS GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCQSYDRSLSGSVFGGGTKLTVLGQPK AAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQS NNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
365	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVSGVSWNG SRTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRGSYNSGWYAVSW GQGTLVTVSS
366	SYGMH
367	GVSWNGSRTRYADSVKG
368	GSYNSGWYAVS
369	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSYPVNWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSG VPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCSSYSVTDNLIFGGGTKLTVL
370	SGSSSNIGSYPVN
371	RNNQRPS
372	SSYSVTDNLI
373	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTG AGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGG TCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTATCGGGTGTTAGTTGGAATG GCAGTAGGACGCGCTATGCGGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAG ACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACA CTGCCGTGTATTACTGTACTAGAGGGTCATATAATAGTGGCTGGTACGCGGTCTC CTGGGGCCAAGGTACCCTGGTCACCGTGAGTTCA
374	AGCTATGGCATGCAC
375	GGTGTTAGTTGGAATGGCAGTAGGACGCGCTATGCGGACTCTGTGAAGGGC
376	GGGTCATATAATAGTGGCTGGTACGCGGTCTCC
377	CAGTCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCTGGGCAGAGGGTCA CCATCTCTTGTTCTGGAAGCAGTTCCAACATCGGGAGTTATCCTGTAAACTGGTA

	TCAGCAGCTCCCAGGAACGGCCCCCAAACTCCTCATCTATAGGAATAATCAGCG GCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCC CTGGCCATCAGTGGGCTCCGGTCCGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCAGCTCAT ATTCTGTCACCGACAATTTGATATTCGGCGGAGGAACCAAGCTGACGGTCCTA
378	TCTGGAAGCAGTTCCAACATCGGGAGTTATCCTGTAAAC
379	AGGAATAATCAGCGGCCCTCA
380	AGCTCATATTCTGTCACCGACAATTTGATA
381	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVSGVSWNG SRTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRGSYNSGWYAVSW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
382	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSYPVNWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSG VPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCSSYSVTDNLIFGGGTKLTVLGQPKAAP SVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNN KYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
383	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYRMTWVRQAPGKGLEWVSGINWNG GSTGYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGRFDTRGFYGFDY WGQGTLVTVSS
384	NYRMT
385	GINWNGGSTGYADSVKG
386	GRFDTRGFYGFDY
387	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYSHNQRPS GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCSAWDSSLSAWVFGGGTKLTVL
388	TGSSSNIGAGYDVH
389	SHNQRPS
390	SAWDSSLSAWV
391	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTG AGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAATTATAGGATGACCTGGG TCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCTGGTATTAATTGGAATG GTGGTAGCACAGGTTATGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAG ACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACA CTGCCGTGTATTACTGTGCCAGAGGGCGCTTTGATACTAGGGGTTTTTACGGCTTT GACTACTGGGGCCAAGGTACCCTGGTCACCGTGAGTTCA
392	AATTATAGGATGACC
393	GGTATTAATTGGAATGGTGGTAGCACAGGTTATGCAGACTCTGTGAAGGGC
394	GGGCGCTTTGATACTAGGGGTTTTTACGGCTTTGACTAC
395	CAGTCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGCAGAGGGTC ACCATCTCCTGCACTGGGAGCAGCTCCAACATCGGGGCAGGTTATGATGTACACT GGTATCAGCAGCTCCCAGGAACGGCCCCCAAACTCCTCATCTATAGTCATAATCA GCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCC TCCCTGGCCATCAGTGGGCTCCGGTCCGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCTCAG CATGGGACAGCAGCCTCAGTGCTTGGGTGTTCGGCGGAGGAACCAAGCTGACGG TCCTA
396	ACTGGGAGCAGCTCCAACATCGGGGCAGGTTATGATGTACAC
397	AGTCATAATCAGCGGCCCTCA
398	TCAGCATGGGACAGCAGCCTCAGTGCTTGGGTG
399	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYRMTWVRQAPGKGLEWVSGINWNG

	GSTGYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGRFDTRGFYGFDY WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
400	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYSHNQRPS GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCSAWDSSLSAWVFGGGTKLTVLGQPK AAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQS NNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
401	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSGIRWNSG SKGYAGSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRSGNYYVGYHGMDV WGQGTLVTVSS
402	SYAMS
403	GIRWNSGSKGYAGSVKG
404	SGNYYVGYHGMDV
405	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGGNSNIGTYFVSWYQQLPGTAPKLLIYTNNQRPSG VPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCETWDSNTRVFGGGTKLTVL
406	SGGNSNIGTYFVS
407	TNNQRPS
408	ETWDSNTRV
409	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGA GACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTTAGCAGCTACGCCATGAGCTGGGT CCGACAGGCTCCTGGCAAAGGCCTTGAATGGGTGTCCGGCATCAGATGGAACAG CGGCTCTAAGGGCTATGCCGGCTCTGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGA CAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACAC CGCCGTGTACTACTGTGTGCGGAGCGGCAATTACTACGTGGGCTACCACGGCATG GATGTGTGGGGACAGGGAACCCTGGTTACCGTTTCTTCA
410	AGCTACGCCATGAGC
411	GGCATCAGATGGAACAGCGGCTCTAAGGGCTATGCCGGCTCTGTGAAGGGC
412	AGCGGCAATTACTACGTGGGCTACCACGGCATGGATGTG
413	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACAGAGAGTGA CCATCAGCTGTAGCGGCGGCAACAGCAACATCGGCACCTACTTCGTGTCCTGGTA TCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCCTAAACTGCTGATCTACACCAACAACCAGCG GCCTAGCGGCGTGCCCGATAGATTTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACAAGCGCCAG CCTGGCTATCTCTGGACTGAGATCTGAGGACGAGGCCGACTACTACTGCGAGAC ATGGGACAGCAACACCAGAGTGTTTGGCGGAGGCACCAAGCTGACAGTGCTA
414	AGCGGCGGCAACAGCAACATCGGCACCTACTTCGTGTCC
415	ACCAACAACCAGCGGCCTAGC
416	GAGACATGGGACAGCAACACCAGAGTG
417	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSGIRWNSG SKGYAGSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRSGNYYVGYHGMDV WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
418	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGGNSNIGTYFVSWYQQLPGTAPKLLIYTNNQRPSG VPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCETWDSNTRVFGGGTKLTVLGQPKAAP

	SVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNN KYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
419	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYGMHWVRQAPGKGLEWVSGINWNG GSTGYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGHHSGYDGRFFDY WGQGTLVTVSS
420	HYGMH
421	GINWNGGSTGYADSVKG
422	GHHSGYDGRFFDY
423	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCTGSSSNIGAGYNVHWYQQLPGTAPKLLIYTNNRRPS GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDASLSGWVFGGGTKLTVL
424	TGSSSNIGAGYNVH
425	TNNRRPS
426	AAWDASLSGWV
427	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGA GACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTTAGCCACTATGGCATGCACTGGGT CCGACAGGCCCCTGGCAAAGGACTTGAATGGGTGTCCGGCATCAACTGGAATGG CGGCTCTACAGGCTACGCCGACTCTGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGA CAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGAGCCGAGGACAC CGCCGTGTACTATTGTGCCAGAGGCCACCACAGCGGCTACGACGGCAGATTCTTT GACTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACAGTTTCTTCA
428	CACTATGGCATGCAC
429	GGCATCAACTGGAATGGCGGCTCTACAGGCTACGCCGACTCTGTGAAGGGC
430	GGCCACCACAGCGGCTACGACGGCAGATTCTTTGACTAT
431	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACAGAGAGTGA CCATCAGCTGTACCGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTACAACGTGCACT GGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCCTAAACTGCTGATCTACACCAACAACA GACGGCCCAGCGGCGTGCCCGATAGATTTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACAAGCG CCAGCCTGGCTATCTCTGGACTGAGATCTGAGGACGAGGCCGACTACTATTGCGC CGCCTGGGATGCTTCTCTGAGCGGATGGGTTTTCGGCGGAGGCACCAAACTGACA GTGCTA
432	ACCGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTACAACGTGCAC
433	ACCAACAACAGACGGCCCAGC
434	GCCGCCTGGGATGCTTCTCTGAGCGGATGGGTT
435	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYGMHWVRQAPGKGLEWVSGINWNG GSTGYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGHHSGYDGRFFDY WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
436	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCTGSSSNIGAGYNVHWYQQLPGTAPKLLIYTNNRRPS GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDASLSGWVFGGGTKLTVLGQP KAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSK QSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
437	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPGKGLEWVSGINWNG GSTGYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARTYTGNYGPYFDY WGQGTLVTVSS
438	NAWMS
439	GINWNGGSTGYADSVKG
440	TYTGNYGPYFDY

441	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYKNNQRPS GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLRGWVFGGGTKLTVL
442	TGSSSNIGAGYDVH
443	KNNQRPS
444	AAWDDSLRGWV
445	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGA GACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTTAGCAATGCCTGGATGAGCTGGGT CCGACAGGCCCCTGGAAAAGGCCTTGAATGGGTGTCCGGCATCAACTGGAATGG CGGCTCTACAGGCTACGCCGACTCTGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGA CAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGAGCCGAGGACAC CGCCGTGTACTACTGTGCCAGAACCTACACCGGCAACTACGGCCCCTACTTCGAT TATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACCGTTTCTTCA
446	AATGCCTGGATGAGC
447	GGCATCAACTGGAATGGCGGCTCTACAGGCTACGCCGACTCTGTGAAGGGC
448	ACCTACACCGGCAACTACGGCCCCTACTTCGATTAT
449	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACAGAGAGTGA CCATCAGCTGTACCGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTATGACGTGCACT GGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCCTAAACTGCTGATCTACAAGAACAACC AGCGGCCTAGCGGCGTGCCCGATAGATTTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACAAGCG CCAGCCTGGCTATCTCTGGACTGAGATCTGAGGACGAGGCCGACTACTATTGCGC CGCCTGGGATGATTCTCTGAGAGGCTGGGTTTTCGGCGGAGGCACCAAACTGAC AGTGCTA
450	ACCGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTATGACGTGCAC
451	AAGAACAACCAGCGGCCTAGC
452	GCCGCCTGGGATGATTCTCTGAGAGGCTGGGTT
453	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPGKGLEWVSGINWNG GSTGYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARTYTGNYGPYFDY WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
454	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYKNNQRPS GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLRGWVFGGGTKLTVLGQP KAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSK QSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
455	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSAWMSWVRQAPGKGLEWVSGISWSGG STGYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARTYSGHYGPYFDYW GQGTLVTVSS
456	SAWMS
457	GISWSGGSTGYADSVKG
458	TYSGHYGPYFDY
459	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSHTVNWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSG VPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLNGWVFGGGTKLTVL
460	SGSSSNIGSHTVN
461	RNNQRPS
462	AAWDDSLNGWV
463	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGA GACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACATTTTCTAGCGCCTGGATGAGCTGGGT CCGACAGGCTCCTGGAAAAGGCCTGGAATGGGTGTCCGGCATCTCTTGGAGCGG

	CGGCTCTACAGGCTATGCCGATTCTGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGAC AACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGAGCCGAGGACACC GCCGTGTACTACTGTGCCAGAACATACAGCGGCCACTACGGCCCCTACTTCGATT ATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACCGTTTCTTCA
464	AGCGCCTGGATGAGC
465	GGCATCTCTTGGAGCGGCGGCTCTACAGGCTATGCCGATTCTGTGAAGGGC
466	ACATACAGCGGCCACTACGGCCCCTACTTCGATTAT
467	CAGTCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGCAGAGGGTC ACCATCTCTTGTTCTGGAAGCAGCTCCAACATCGGAAGTCATACTGTAAACTGGT ATCAGCAGCTCCCAGGAACGGCCCCCAAACTCCTCATCTATAGGAATAATCAGC GGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTC CCTGGCCATCAGTGGGCTCCGGTCCGAGGATGAGGCTGATTATTACTGTGCAGCA TGGGATGACAGCCTGAATGGTTGGGTGTTCGGCGGAGGAACCAAGCTGACGGTC CTA
468	TCTGGAAGCAGCTCCAACATCGGAAGTCATACTGTAAAC
469	AGGAATAATCAGCGGCCCTCA
470	GCAGCATGGGATGACAGCCTGAATGGTTGGGTG
471	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSAWMSWVRQAPGKGLEWVSGISWSGG STGYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARTYSGHYGPYFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
472	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSHTVNWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSG VPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLNGWVFGGGTKLTVLGQPK AAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQS NNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
473	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVSAIKWGG GSHGYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGHHSGKDGRFFD YWGQGTLVTVSS
474	SYGMH
475	AIKWGGGSHGYADSVKG
476	GHHSGKDGRFFDY
477	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYNVHWYQQLPGTAPKLLIYTNNRRPS GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDASLSGWVFGGGTKLTVL
478	TGSSSNIGAGYNVH
479	TNNRRPS
480	AAWDASLSGWV
481	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGA GACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTTAGCAGCTATGGCATGCACTGGGT CCGACAGGCCCCTGGCAAAGGACTTGAATGGGTGTCCGCCATTAAGTGGGGCGG AGGCTCTCACGGCTATGCCGATTCTGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGAC AACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACC GCCGTGTACTATTGTGCCAGAGGCCACCACTCTGGCAAGGACGGCAGATTCTTCG ACTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACAGTTTCTTCA
482	AGCTATGGCATGCAC
483	GCCATTAAGTGGGGCGGAGGCTCTCACGGCTATGCCGATTCTGTGAAGGGC
484	GGCCACCACTCTGGCAAGGACGGCAGATTCTTCGACTAT
485	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCATCTGTGTCTGGCGCCCCTGGACAGAGAGTGA

	CCATCAGCTGTACAGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTACAACGTGCACT GGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCCTAAACTGCTGATCTACACCAACAACA GACGGCCCAGCGGCGTGCCCGATAGATTTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACAAGCG CCAGCCTGGCTATCTCTGGACTGAGATCTGAGGACGAGGCCGACTACTATTGCGC CGCCTGGGATGCTTCTCTGAGCGGATGGGTTTTCGGCGGAGGCACCAAACTGACA GTGCTA
486	ACAGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTACAACGTGCAC
487	ACCAACAACAGACGGCCCAGC
488	GCCGCCTGGGATGCTTCTCTGAGCGGATGGGTT
489	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVSAIKWGG GSHGYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGHHSGKDGRFFD YWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K
490	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYNVHWYQQLPGTAPKLLIYTNNRRPS GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDASLSGWVFGGGTKLTVLGQP KAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSK QSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
491	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVSAIKWGG GSHGYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGHHKGYDGRFFD YWGQGTLVTVSS
492	SYGMH
493	AIKWGGGSHGYADSVKG
494	GHHKGYDGRFFDY
495	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYNVHWYQQLPGTAPKLLIYTNNRRPS GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDASLSGWVFGGGTKLTVL
496	TGSSSNIGAGYNVH
497	TNNRRPS
498	AAWDASLSGWV
499	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGA GACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTTAGCAGCTATGGCATGCACTGGGT CCGACAGGCCCCTGGCAAAGGACTTGAATGGGTGTCCGCCATTAAGTGGGGCGG AGGCTCTCACGGCTATGCCGATTCTGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGAC AACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACC GCCGTGTACTATTGTGCCAGAGGCCACCACAAGGGCTACGACGGCAGATTCTTCG ACTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACAGTTTCTTCA
500	AGCTATGGCATGCAC
501	GCCATTAAGTGGGGCGGAGGCTCTCACGGCTATGCCGATTCTGTGAAGGGC
502	GGCCACCACAAGGGCTACGACGGCAGATTCTTCGACTAT
503	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCATCTGTGTCTGGCGCCCCTGGACAGAGAGTGA CCATCAGCTGTACAGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTACAACGTGCACT GGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCCTAAACTGCTGATCTACACCAACAACA GACGGCCCAGCGGCGTGCCCGATAGATTTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACAAGCG CCAGCCTGGCTATCTCTGGACTGAGATCTGAGGACGAGGCCGACTACTATTGCGC CGCCTGGGATGCTTCTCTGAGCGGATGGGTTTTCGGCGGAGGCACCAAACTGACA GTGCTA
504	ACAGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTACAACGTGCAC

505	ACCAACAACAGACGGCCCAGC
506	GCCGCCTGGGATGCTTCTCTGAGCGGATGGGTT
507	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVSAIKWGG GSHGYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGHHKGYDGRFFD YWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K
508	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYNVHWYQQLPGTAPKLLIYTNNRRPS GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDASLSGWVFGGGTKLTVLGQP KAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSK QSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
509	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVSAIKWGG GSTGYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGHHSGKDGRFFDY WGQGTLVTVSS
510	SYGMH
511	AIKWGGGSTGYADSVKG
512	GHHSGKDGRFFDY
513	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYNVHWYQQLPGTAPKLLIYTNNRRPS GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDASLSGWVFGGGTKLTVL
514	TGSSSNIGAGYNVH
515	TNNRRPS
516	AAWDASLSGWV
517	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGA GACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTTAGCAGCTATGGCATGCACTGGGT CCGACAGGCCCCTGGCAAAGGACTTGAATGGGTGTCCGCCATTAAGTGGGGCGG AGGCTCTACAGGCTACGCCGATTCTGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGA CAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACAC CGCCGTGTACTATTGTGCCAGAGGCCACCACTCTGGCAAGGACGGCAGATTCTTC GACTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACAGTTTCTTCA
518	AGCTATGGCATGCAC
519	GCCATTAAGTGGGGCGGAGGCTCTACAGGCTACGCCGATTCTGTGAAGGGC
520	GGCCACCACTCTGGCAAGGACGGCAGATTCTTCGACTAT
521	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCATCTGTGTCTGGCGCCCCTGGACAGAGAGTGA CCATCAGCTGTACAGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTACAACGTGCACT GGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCCTAAACTGCTGATCTACACCAACAACA GACGGCCCAGCGGCGTGCCCGATAGATTTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACAAGCG CCAGCCTGGCTATCTCTGGACTGAGATCTGAGGACGAGGCCGACTACTATTGCGC CGCCTGGGATGCTTCTCTGAGCGGATGGGTTTTCGGCGGAGGCACCAAACTGACA GTGCTA
522	ACAGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTACAACGTGCAC
523	ACCAACAACAGACGGCCCAGC
524	GCCGCCTGGGATGCTTCTCTGAGCGGATGGGTT
525	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVSAIKWGG GSTGYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGHHSGKDGRFFDY WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV

	DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
526	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYNVHWYQQLPGTAPKLLIYTNNRRPS GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDASLSGWVFGGGTKLTVLGQP KAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSK QSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
527	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSAWMSWVRQAPGKGLEWVSGISWSGG STGYALSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARTYSGHYGPFFDYWG QGTLVTVSS
528	SAWMS
529	GISWSGGSTGYALSVKG
530	TYSGHYGPFFDY
531	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSHTVNWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSG VPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLNGWVFGGGTKLTVL
532	SGSSSNIGSHTVN
533	RNNQRPS
534	AAWDDSLNGWV
535	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGA GACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACATTTTCTAGCGCCTGGATGAGCTGGGT CCGACAGGCTCCTGGAAAAGGCCTGGAATGGGTGTCCGGCATCTCTTGGAGCGG CGGCTCTACAGGATATGCCCTGTCTGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGAC AACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACC GCCGTGTACTACTGTGCCAGAACATACAGCGGCCACTACGGCCCTTTCTTCGACT ATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACAGTCTCTTCA
536	AGCGCCTGGATGAGC
537	GGCATCTCTTGGAGCGGCGGCTCTACAGGATATGCCCTGTCTGTGAAGGGC
538	ACATACAGCGGCCACTACGGCCCTTTCTTCGACTAT
539	CAGTCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGCAGAGGGTC ACCATCTCTTGTTCTGGAAGCAGCTCCAACATCGGAAGTCATACTGTAAACTGGT ATCAGCAGCTCCCAGGAACGGCCCCCAAACTCCTCATCTATAGGAATAATCAGC GGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTC CCTGGCCATCAGTGGGCTCCGGTCCGAGGATGAGGCTGATTATTACTGTGCAGCA TGGGATGACAGCCTGAATGGTTGGGTGTTCGGCGGAGGAACCAAGCTGACGGTC CTA
540	TCTGGAAGCAGCTCCAACATCGGAAGTCATACTGTAAAC
541	AGGAATAATCAGCGGCCCTCA
542	GCAGCATGGGATGACAGCCTGAATGGTTGGGTG
543	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSAWMSWVRQAPGKGLEWVSGISWSGG STGYALSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARTYSGHYGPFFDYWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
544	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSHTVNWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSG VPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLNGWVFGGGTKLTVLGQPK AAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQS NNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
545	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSAWMSWVRQAPGKGLEWVSGISWSGG

	RTGYALSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARTYSGHYGPYFDYW GQGTLVTVSS
546	SAWMS
547	GISWSGGRTGYALSVKG
548	TYSGHYGPYFDY
549	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSHTVNWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSG VPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLNGWVFGGGTKLTVL
550	SGSSSNIGSHTVN
551	RNNQRPS
552	AAWDDSLNGWV
553	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGA GACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACATTTTCTAGCGCCTGGATGAGCTGGGT CCGACAGGCTCCTGGAAAAGGCCTGGAATGGGTGTCCGGCATCTCTTGGAGCGG CGGCAGAACAGGATATGCCCTGTCTGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGA CAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACAC CGCCGTGTACTACTGTGCCAGAACATACAGCGGCCACTACGGCCCCTACTTCGAT TATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACCGTTTCTTCA
554	AGCGCCTGGATGAGC
555	GGCATCTCTTGGAGCGGCGGCAGAACAGGATATGCCCTGTCTGTGAAGGGC
556	ACATACAGCGGCCACTACGGCCCCTACTTCGATTAT
557	CAGTCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGCAGAGGGTC ACCATCTCTTGTTCTGGAAGCAGCTCCAACATCGGAAGTCATACTGTAAACTGGT ATCAGCAGCTCCCAGGAACGGCCCCCAAACTCCTCATCTATAGGAATAATCAGC GGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTC CCTGGCCATCAGTGGGCTCCGGTCCGAGGATGAGGCTGATTATTACTGTGCAGCA TGGGATGACAGCCTGAATGGTTGGGTGTTCGGCGGAGGAACCAAGCTGACGGTC CTA
558	TCTGGAAGCAGCTCCAACATCGGAAGTCATACTGTAAAC
559	AGGAATAATCAGCGGCCCTCA
560	GCAGCATGGGATGACAGCCTGAATGGTTGGGTG
561	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSAWMSWVRQAPGKGLEWVSGISWSGG RTGYALSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARTYSGHYGPYFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
562	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSHTVNWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSG VPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLNGWVFGGGTKLTVLGQPK AAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQS NNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
563	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSGIRWNNG SKGYAGSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSGNYYYGYHGMDV WGQGTLVTVSS
564	SYAMS
565	GIRWNNGSKGYAGSVKG
566	SGNYYYGYHGMDV
567	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGGNSNIGTYFVSWYQQLPGTAPKLLIYTNNQRPSG VPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCETWDSNTRVFGGGTKLTVL
568	SGGNSNIGTYFVS

569	TNNQRPS
570	ETWDSNTRV
571	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGA GACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTTAGCAGCTACGCCATGAGCTGGGT CCGACAGGCTCCTGGCAAAGGCCTTGAATGGGTGTCCGGCATCAGATGGAACAA CGGCAGCAAGGGCTATGCCGGCTCTGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGA CAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACAC CGCCGTGTACTACTGTGCCAGAAGCGGCAACTACTACTACGGCTACCACGGCAT GGATGTGTGGGGCCAGGGAACACTGGTTACCGTTTCTTCA
572	AGCTACGCCATGAGC
573	GGCATCAGATGGAACAACGGCAGCAAGGGCTATGCCGGCTCTGTGAAGGGC
574	AGCGGCAACTACTACTACGGCTACCACGGCATGGATGTG
575	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACAGAGAGTGA CCATCAGCTGTAGCGGCGGCAACAGCAACATCGGCACCTACTTCGTGTCCTGGTA TCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCCTAAACTGCTGATCTACACCAACAACCAGCG GCCTAGCGGCGTGCCCGATAGATTTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACAAGCGCCAG CCTGGCTATCTCTGGACTGAGATCTGAGGACGAGGCCGACTACTACTGCGAGAC ATGGGACAGCAACACCAGAGTGTTTGGCGGAGGCACCAAGCTGACAGTGCTA
576	AGCGGCGGCAACAGCAACATCGGCACCTACTTCGTGTCC
577	ACCAACAACCAGCGGCCTAGC
578	GAGACATGGGACAGCAACACCAGAGTG
579	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSGIRWNNG SKGYAGSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSGNYYYGYHGMDV WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
580	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGGNSNIGTYFVSWYQQLPGTAPKLLIYTNNQRPSG VPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCETWDSNTRVFGGGTKLTVLGQPKAAP SVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNN KYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
581	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSGIRWNNG SKGYAGSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSGNEYYGYHGMDV WGQGTLVTVSS
582	SYAMS
583	GIRWNNGSKGYAGSVKG
584	SGNEYYGYHGMDV
585	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGGNSNIGTYFVSWYQQLPGTAPKLLIYTNNQRPSG VPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCETWDSNTRVFGGGTKLTVL
586	SGGNSNIGTYFVS
587	TNNQRPS
588	ETWDSNTRV
589	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGA GACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTTAGCAGCTACGCCATGAGCTGGGT CCGACAGGCTCCTGGCAAAGGCCTTGAATGGGTGTCCGGCATCAGATGGAACAA CGGCAGCAAGGGCTATGCCGGCTCTGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGA CAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACAC CGCCGTGTACTACTGTGCCAGAAGCGGCAACGAGTACTACGGCTACCACGGCAT GGATGTGTGGGGCCAGGGAACACTGGTTACCGTTTCTTCA

590	AGCTACGCCATGAGC
591	GGCATCAGATGGAACAACGGCAGCAAGGGCTATGCCGGCTCTGTGAAGGGC
592	AGCGGCAACGAGTACTACGGCTACCACGGCATGGATGTG
593	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACAGAGAGTGA CCATCAGCTGTAGCGGCGGCAACAGCAACATCGGCACCTACTTCGTGTCCTGGTA TCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCCTAAACTGCTGATCTACACCAACAACCAGCG GCCTAGCGGCGTGCCCGATAGATTTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACAAGCGCCAG CCTGGCTATCTCTGGACTGAGATCTGAGGACGAGGCCGACTACTACTGCGAGAC ATGGGACAGCAACACCAGAGTGTTTGGCGGAGGCACCAAGCTGACAGTGCTA
594	AGCGGCGGCAACAGCAACATCGGCACCTACTTCGTGTCC
595	ACCAACAACCAGCGGCCTAGC
596	GAGACATGGGACAGCAACACCAGAGTG
597	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSGIRWNNG SKGYAGSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSGNEYYGYHGMDV WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
598	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGGNSNIGTYFVSWYQQLPGTAPKLLIYTNNQRPSG VPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCETWDSNTRVFGGGTKLTVLGQPKAAP SVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNN KYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
599	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVSAINWNG GSTGYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGHHSGYDGRFFDY WGQGTLVTVSS
600	SYGMH
601	AINWNGGSTGYADSVKG
602	GHHSGYDGRFFDY
603	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYNVHWYQQLPGTAPKLLIYTNNRRPS GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDASLSGWVFGGGTKLTVL
604	TGSSSNIGAGYNVH
605	TNNRRPS
606	AAWDASLSGWV
607	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGA GACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTTAGCAGCTATGGCATGCACTGGGT CCGACAGGCCCCTGGCAAAGGACTTGAATGGGTGTCCGCCATCAACTGGAATGG CGGCTCTACAGGCTACGCCGACTCTGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGA CAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGAGCCGAGGACAC CGCCGTGTACTATTGTGCCAGAGGCCACCACAGCGGCTACGACGGCAGATTCTTT GACTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACAGTTTCTTCA
608	AGCTATGGCATGCAC
609	GCCATCAACTGGAATGGCGGCTCTACAGGCTACGCCGACTCTGTGAAGGGC
610	GGCCACCACAGCGGCTACGACGGCAGATTCTTTGACTAT
611	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCATCTGTGTCTGGCGCCCCTGGACAGAGAGTGA CCATCAGCTGTACAGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTACAACGTGCACT GGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCCTAAACTGCTGATCTACACCAACAACA GACGGCCCAGCGGCGTGCCCGATAGATTTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACAAGCG CCAGCCTGGCTATCTCTGGACTGAGATCTGAGGACGAGGCCGACTACTATTGCGC CGCCTGGGATGCTTCTCTGAGCGGATGGGTTTTCGGCGGAGGCACCAAACTGACA

	GTGCTA
612	ACAGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTACAACGTGCAC
613	ACCAACAACAGACGGCCCAGC
614	GCCGCCTGGGATGCTTCTCTGAGCGGATGGGTT
615	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVSAINWNG GSTGYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGHHSGYDGRFFDY WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
616	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYNVHWYQQLPGTAPKLLIYTNNRRPS GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDASLSGWVFGGGTKLTVLGQP KAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSK QSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
617	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVSAINWNG GSTGYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGHHSGYDGRFFDY WGQGTLVTVSS
618	SYGMH
619	AINWNGGSTGYADSVKG
620	GHHSGYDGRFFDY
621	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYNVHWYQQLPGTAPKLLIYTNNRRPS GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDASLSGWVFGGGTKLTVL
622	TGSSSNIGAGYNVH
623	TNNRRPS
624	AAWDASLSGWV
625	GAGGTGCAGCTGCTGGAATCTGGCGGAGGATTGGTTCAGCCTGGCGGCTCTCTGA GACTGTCTTGTGCCGCTTCCGGCTTCACCTTCTCCAGCTACGGAATGCACTGGGTC CGACAGGCCCCTGGCAAAGGATTGGAATGGGTGTCCGCCATCAACTGGAACGGC GGCTCTACCGGCTACGCCGATTCTGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGAC AACTCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGAGCCGAGGACACC GCCGTGTACTATTGTGCTAGAGGCCACCACTCTGGCTACGACGGCAGATTCTTCG ACTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACAGTTTCTTCA
626	AGCTACGGAATGCAC
627	GCCATCAACTGGAACGGCGGCTCTACCGGCTACGCCGATTCTGTGAAGGGC
628	GGCCACCACTCTGGCTACGACGGCAGATTCTTCGACTAT
629	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCATCTGTGTCTGGCGCCCCTGGACAGAGAGTGA CCATCAGCTGTACAGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTACAACGTGCACT GGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCCTAAACTGCTGATCTACACCAACAACA GACGGCCCAGCGGCGTGCCCGATAGATTTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACAAGCG CCAGCCTGGCTATCTCTGGACTGAGATCTGAGGACGAGGCCGACTACTATTGCGC CGCCTGGGATGCTTCTCTGAGCGGATGGGTTTTCGGCGGAGGCACCAAACTGACA GTGCTA
630	ACAGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTACAACGTGCAC
631	ACCAACAACAGACGGCCCAGC
632	GCCGCCTGGGATGCTTCTCTGAGCGGATGGGTT
633	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVSAINWNG GSTGYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGHHSGYDGRFFDY WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD

	KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
634	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYNVHWYQQLPGTAPKLLIYTNNRRPS GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDASLSGWVFGGGTKLTVLGQP KAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSK QSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
660	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVSGINWNG GSTGYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGHHSGYDGRFFDY WGQGTLVTVSS
661	SYGMH
662	GINWNGGSTGYADSVKG
663	GHHSGYDGRFFDY
664	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYNVHWYQQLPGTAPKLLIYTNNRRPS GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDASLSGWVFGGGTKLTVL
665	TGSSSNIGAGYNVH
666	TNNRRPS
667	AAWDASLSGWV
668	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGA GACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTTAGCAGCTATGGCATGCACTGGGT CCGACAGGCCCCTGGCAAAGGACTTGAATGGGTGTCCGGCATCAACTGGAATGG CGGCTCTACAGGCTACGCCGACTCTGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGA CAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGAGCCGAGGACAC CGCCGTGTACTATTGTGCCAGAGGCCACCACAGCGGCTACGACGGCAGATTCTTT GACTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACAGTTTCTTCA
669	AGCTATGGCATGCAC
670	GGCATCAACTGGAATGGCGGCTCTACAGGCTACGCCGACTCTGTGAAGGGC
671	GGCCACCACAGCGGCTACGACGGCAGATTCTTTGACTAT
672	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCATCTGTGTCTGGCGCCCCTGGACAGAGAGTGA CCATCAGCTGTACAGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTACAACGTGCACT GGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCCTAAACTGCTGATCTACACCAACAACA GACGGCCCAGCGGCGTGCCCGATAGATTTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACAAGCG CCAGCCTGGCTATCTCTGGACTGAGATCTGAGGACGAGGCCGACTACTATTGCGC CGCCTGGGATGCTTCTCTGAGCGGATGGGTTTTCGGCGGAGGCACCAAACTGACA GTGCTA
673	ACAGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTACAACGTGCAC
674	ACCAACAACAGACGGCCCAGC
675	GCCGCCTGGGATGCTTCTCTGAGCGGATGGGTT
676	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVSGINWNG GSTGYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGHHSGYDGRFFDY WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
677	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYNVHWYQQLPGTAPKLLIYTNNRRPS GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDASLSGWVFGGGTKLTVLGQP KAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSK QSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

678	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGA GACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTTAGCAGCTATGGCATGCACTGGGT CCGACAGGCCCCTGGCAAAGGACTTGAATGGGTGTCCGGCATCAACTGGAATGG CGGCTCTACAGGCTACGCCGACTCTGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGA CAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGAGCCGAGGACAC CGCCGTGTACTATTGTGCCAGAGGCCACCACAGCGGCTACGACGGCAGATTCTTT GACTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACAGTTTCTTCAGCCAGCACCAAGGGC CCCAGCGTGTTCCCTCTGGCCCCTAGCAGCAAGAGCACATCTGGCGGAACAGCC GCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGA ACTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGCACACCTTTCCAGCCGTGCTGCAGAGCAG CGGCCTGTACTCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTGCCCAGCAGCTCTCTGGGCACC CAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAG AAGGTGGAACCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCCCTTGTCCTGCC CCCGAACTGCTGGGAGGCCCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCAAAGCCCAAGGACA CCCTGATGATCAGCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCA CGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAA CGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTC CGTGCTGACAGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAA GGGCCAGCCCCGCGAACCCCAGGTGTACACACTGCCCCCAAGCAGGGACGAGCT GACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCTCCGAT ATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCAC CCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTG GACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAG GCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTGAGCCCTGGCAAG
679	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCATCTGTGTCTGGCGCCCCTGGACAGAGAGTGA CCATCAGCTGTACAGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTACAACGTGCACT GGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCCTAAACTGCTGATCTACACCAACAACA GACGGCCCAGCGGCGTGCCCGATAGATTTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACAAGCG CCAGCCTGGCTATCTCTGGACTGAGATCTGAGGACGAGGCCGACTACTATTGCGC CGCCTGGGATGCTTCTCTGAGCGGATGGGTTTTCGGCGGAGGCACCAAACTGACA GTGCTAGGCCAGCCTAAAGCCGCCCCTAGCGTGACCCTGTTCCCTCCAAGCAGCG AGGAACTGCAGGCCAACAAGGCCACCCTCGTGTGCCTGATCAGCGACTTCTATCC TGGCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGATAGCTCTCCTGTGAAGGCCGGCGT GGAAACCACCACCCCTAGCAAGCAGAGCAACAACAAATACGCCGCCAGCAGCTA CCTGAGCCTGACCCCCGAGCAGTGGAAGTCCCACAGATCCTACAGCTGCCAAGT GACCCACGAGGGCAGCACCGTGGAAAAGACAGTGGCCCCTACCGAGTGCAGC
680	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVSAINWNG GSTGYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGHHSGYDGRFFDY WGQGTLVTVSS
681	SYGMH
682	AINWNGGSTGYADSVKG
683	GHHSGYDGRFFDY
684	QSVLTQPPSASGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYNVHWYQQLPGTAPKLLIYTNNRRPS GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDASLSGWVFGGGTKLTVL
685	TGSSSNIGAGYNVH
686	TNNRRPS
687	AAWDASLSGWV
688	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGA GACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTTAGCAGCTATGGCATGCACTGGGT CCGACAGGCCCCTGGCAAAGGACTTGAATGGGTGTCCGCCATCAACTGGAATGG

	CGGCTCTACAGGCTACGCCGACTCTGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGA CAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGAGCCGAGGACAC CGCCGTGTACTATTGTGCCAGAGGCCACCACAGCGGCTACGACGGCAGATTCTTT GACTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACAGTTTCTTCA
689	AGCTATGGCATGCAC
690	GCCATCAACTGGAATGGCGGCTCTACAGGCTACGCCGACTCTGTGAAGGGC
691	GGCCACCACAGCGGCTACGACGGCAGATTCTTTGACTAT
692	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCATCTGCTAGCGGAGCCCCTGGACAGAGAGTGA CCATCAGCTGTACAGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTACAACGTGCACT GGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCCTAAACTGCTGATCTACACCAACAACA GACGGCCCAGCGGCGTGCCCGATAGATTTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACAAGCG CCAGCCTGGCTATCTCTGGACTGAGATCTGAGGACGAGGCCGACTACTATTGCGC CGCCTGGGATGCTTCTCTGAGCGGATGGGTTTTCGGCGGAGGCACCAAACTGACA GTGCTA
693	ACAGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTACAACGTGCAC
694	ACCAACAACAGACGGCCCAGC
695	GCCGCCTGGGATGCTTCTCTGAGCGGATGGGTT
696	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVSAINWNG GSTGYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGHHSGYDGRFFDY WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
697	QSVLTQPPSASGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYNVHWYQQLPGTAPKLLIYTNNRRPS GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDASLSGWVFGGGTKLTVLGQP KAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSK QSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
698	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGA GACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTTAGCAGCTATGGCATGCACTGGGT CCGACAGGCCCCTGGCAAAGGACTTGAATGGGTGTCCGCCATCAACTGGAATGG CGGCTCTACAGGCTACGCCGACTCTGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGA CAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGAGCCGAGGACAC CGCCGTGTACTATTGTGCCAGAGGCCACCACAGCGGCTACGACGGCAGATTCTTT GACTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACAGTTTCTTCAGCCAGCACCAAGGGC CCCAGCGTGTTCCCTCTGGCCCCTAGCAGCAAGAGCACATCTGGCGGAACAGCC GCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGA ACTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGCACACCTTTCCAGCCGTGCTGCAGAGCAG CGGCCTGTACTCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTGCCCAGCAGCTCTCTGGGCACC CAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAG AAGGTGGAACCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCCCTTGTCCTGCC CCCGAACTGCTGGGAGGCCCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCAAAGCCCAAGGACA CCCTGATGATCAGCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCA CGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAA CGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTC CGTGCTGACAGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAA GGGCCAGCCCCGCGAACCCCAGGTGTACACACTGCCCCCAAGCAGGGACGAGCT GACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCTCCGAT ATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCAC

	CCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTG GACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAG GCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTGAGCCCTGGCAAG
699	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCATCTGCTAGCGGAGCCCCTGGACAGAGAGTGA CCATCAGCTGTACAGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTACAACGTGCACT GGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCCTAAACTGCTGATCTACACCAACAACA GACGGCCCAGCGGCGTGCCCGATAGATTTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACAAGCG CCAGCCTGGCTATCTCTGGACTGAGATCTGAGGACGAGGCCGACTACTATTGCGC CGCCTGGGATGCTTCTCTGAGCGGATGGGTTTTCGGCGGAGGCACCAAACTGACA GTGCTAGGCCAGCCTAAAGCCGCCCCTAGCGTGACCCTGTTCCCTCCAAGCAGCG AGGAACTGCAGGCCAACAAGGCCACCCTCGTGTGCCTGATCAGCGACTTCTATCC TGGCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGATAGCTCTCCTGTGAAGGCCGGCGT GGAAACCACCACCCCTAGCAAGCAGAGCAACAACAAATACGCCGCCAGCAGCTA CCTGAGCCTGACCCCCGAGCAGTGGAAGTCCCACAGATCCTACAGCTGCCAAGT GACCCACGAGGGCAGCACCGTGGAAAAGACAGTGGCCCCTACCGAGTGCAGC
700	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGA GACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTTAGCCACTATGGCATGCACTGGGT CCGACAGGCCCCTGGCAAAGGACTTGAATGGGTGTCCGGCATCAACTGGAATGG CGGCTCTACAGGCTACGCCGACTCTGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGA CAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGAGCCGAGGACAC CGCCGTGTACTATTGTGCCAGAGGCCACCACAGCGGCTACGACGGCAGATTCTTT GACTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACAGTTTCTTCAGCCAGCACCAAGGGC CCCAGCGTGTTCCCTCTGGCCCCTAGCAGCAAGAGCACATCTGGCGGAACAGCC GCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGA ACTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGCACACCTTTCCAGCCGTGCTGCAGAGCAG CGGCCTGTACTCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTGCCCAGCAGCTCTCTGGGCACC CAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAG AAGGTGGAACCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCCCTTGTCCTGCC CCCGAACTGCTGGGAGGCCCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCAAAGCCCAAGGACA CCCTGATGATCAGCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCA CGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAA CGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTC CGTGCTGACAGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAA GGGCCAGCCCCGCGAACCCCAGGTGTACACACTGCCCCCAAGCAGGGACGAGCT GACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCTCCGAT ATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCAC CCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTG GACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAG GCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTGAGCCCTGGC
701	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACAGAGAGTGA CCATCAGCTGTACCGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTACAACGTGCACT GGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCCTAAACTGCTGATCTACACCAACAACA GACGGCCCAGCGGCGTGCCCGATAGATTTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACAAGCG CCAGCCTGGCTATCTCTGGACTGAGATCTGAGGACGAGGCCGACTACTATTGCGC CGCCTGGGATGCTTCTCTGAGCGGATGGGTTTTCGGCGGAGGCACCAAACTGACA GTGCTAGGCCAGCCTAAAGCCGCCCCTAGCGTGACCCTGTTCCCTCCAAGCAGCG AGGAACTGCAGGCCAACAAGGCCACCCTCGTGTGCCTGATCAGCGACTTCTATCC TGGCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGATAGCTCTCCTGTGAAGGCCGGCGT GGAAACCACCACCCCTAGCAAGCAGAGCAACAACAAATACGCCGCCAGCAGCTA CCTGAGCCTGACCCCCGAGCAGTGGAAGTCCCACAGATCCTACAGCTGCCAAGT GACCCACGAGGGCAGCACCGTGGAAAAGACAGTGGCCCCTACCGAGTGCAGC

702	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYGMHWVRQAPGKGLEWVSGINWNG GSTGYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGHHSGYDGRFFDY WGQGTLVTVSS
703	HYGMH
704	GINWNGGSTGYADSVKG
705	GHHSGYDGRFFDY
706	QSVLTQPPSVSGTPGQRVTISCTGSSSNIGAGYNVHWYQQLPGTAPKLLIYTNNRRPS GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDASLSGWVFGGGTKLTVL
707	TGSSSNIGAGYNVH
708	TNNRRPS
709	AAWDASLSGWV
710	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGA GACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTTAGCCACTATGGCATGCACTGGGT CCGACAGGCCCCTGGCAAAGGACTTGAATGGGTGTCCGGCATCAACTGGAATGG CGGCTCTACAGGCTACGCCGACTCTGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGA CAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGAGCCGAGGACAC CGCCGTGTACTATTGTGCCAGAGGCCACCACAGCGGCTACGACGGCAGATTCTTT GACTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACAGTTTCTTCA
711	CACTATGGCATGCAC
712	GGCATCAACTGGAATGGCGGCTCTACAGGCTACGCCGACTCTGTGAAGGGC
713	GGCCACCACAGCGGCTACGACGGCAGATTCTTTGACTAT
714	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCATCCGTGTCTGGCACACCTGGCCAGAGAGTGA CCATCAGCTGTACCGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTACAACGTGCACT GGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCCTAAACTGCTGATCTACACCAACAACA GACGGCCCAGCGGCGTGCCCGATAGATTTTCTGGCTCTAAGAGCGGCACCAGCG CCAGCCTGGCTATCTCTGGACTGAGATCTGAGGACGAGGCCGACTACTATTGCGC CGCCTGGGATGCTTCTCTGAGCGGATGGGTTTTCGGCGGAGGCACCAAACTGACA GTGCTA
715	ACCGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTACAACGTGCAC
716	ACCAACAACAGACGGCCCAGC
717	GCCGCCTGGGATGCTTCTCTGAGCGGATGGGTT
718	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYGMHWVRQAPGKGLEWVSGINWNG GSTGYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGHHSGYDGRFFDY WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
719	QSVLTQPPSVSGTPGQRVTISCTGSSSNIGAGYNVHWYQQLPGTAPKLLIYTNNRRPS GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDASLSGWVFGGGTKLTVLGQP KAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSK QSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
720	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGA GACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTTAGCCACTATGGCATGCACTGGGT CCGACAGGCCCCTGGCAAAGGACTTGAATGGGTGTCCGGCATCAACTGGAATGG CGGCTCTACAGGCTACGCCGACTCTGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGA CAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGAGCCGAGGACAC CGCCGTGTACTATTGTGCCAGAGGCCACCACAGCGGCTACGACGGCAGATTCTTT GACTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACAGTTTCTTCAGCCAGCACCAAGGGC CCCAGCGTGTTCCCTCTGGCCCCTAGCAGCAAGAGCACATCTGGCGGAACAGCC

	GCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGA ACTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGCACACCTTTCCAGCCGTGCTGCAGAGCAG CGGCCTGTACTCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTGCCCAGCAGCTCTCTGGGCACC CAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAG AAGGTGGAACCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCCCTTGTCCTGCC CCCGAACTGCTGGGAGGCCCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCAAAGCCCAAGGACA CCCTGATGATCAGCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCA CGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAA CGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTC CGTGCTGACAGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAA GGGCCAGCCCCGCGAACCCCAGGTGTACACACTGCCCCCAAGCAGGGACGAGCT GACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCTCCGAT ATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCAC CCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTG GACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAG GCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTGAGCCCTGGC
721	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCATCCGTGTCTGGCACACCTGGCCAGAGAGTGA CCATCAGCTGTACCGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTACAACGTGCACT GGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCCTAAACTGCTGATCTACACCAACAACA GACGGCCCAGCGGCGTGCCCGATAGATTTTCTGGCTCTAAGAGCGGCACCAGCG CCAGCCTGGCTATCTCTGGACTGAGATCTGAGGACGAGGCCGACTACTATTGCGC CGCCTGGGATGCTTCTCTGAGCGGATGGGTTTTCGGCGGAGGCACCAAACTGACA GTGCTAGGCCAGCCTAAAGCCGCCCCTAGCGTGACCCTGTTCCCTCCAAGCAGCG AGGAACTGCAGGCCAACAAGGCCACCCTCGTGTGCCTGATCAGCGACTTCTATCC TGGCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGATAGCTCTCCTGTGAAGGCCGGCGT GGAAACCACCACCCCTAGCAAGCAGAGCAACAACAAATACGCCGCCAGCAGCTA CCTGAGCCTGACCCCCGAGCAGTGGAAGTCCCACAGATCCTACAGCTGCCAAGT GACCCACGAGGGCAGCACCGTGGAAAAGACAGTGGCCCCTACCGAGTGCAGC
722	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYGMHWVRQAPGKGLEWVSGINWNG GSTGYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGHHSGYDGRFFDY WGQGTLVTVSS
723	HYGMH
724	GINWNGGSTGYADSVKG
725	GHHSGYDGRFFDY
726	QSVLTQPPSASGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYNVHWYQQLPGTAPKLLIYTNNRRPS GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDASLSGWVFGGGTKLTVL
727	TGSSSNIGAGYNVH
728	TNNRRPS
729	AAWDASLSGWV
730	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGA GACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTTAGCCACTATGGCATGCACTGGGT CCGACAGGCCCCTGGCAAAGGACTTGAATGGGTGTCCGGCATCAACTGGAATGG CGGCTCTACAGGCTACGCCGACTCTGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGA CAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGAGCCGAGGACAC CGCCGTGTACTATTGTGCCAGAGGCCACCACAGCGGCTACGACGGCAGATTCTTT GACTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACAGTTTCTTCA
731	CACTATGGCATGCAC
732	GGCATCAACTGGAATGGCGGCTCTACAGGCTACGCCGACTCTGTGAAGGGC
733	GGCCACCACAGCGGCTACGACGGCAGATTCTTTGACTAT
734	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCATCTGCTAGCGGAGCCCCTGGACAGAGAGTGA

	CCATCAGCTGTACAGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTACAACGTGCACT GGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCCTAAACTGCTGATCTACACCAACAACA GACGGCCCAGCGGCGTGCCCGATAGATTTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACAAGCG CCAGCCTGGCTATCTCTGGACTGAGATCTGAGGACGAGGCCGACTACTATTGCGC CGCCTGGGATGCTTCTCTGAGCGGATGGGTTTTCGGCGGAGGCACCAAACTGACA GTGCTA
735	ACAGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTACAACGTGCAC
736	ACCAACAACAGACGGCCCAGC
737	GCCGCCTGGGATGCTTCTCTGAGCGGATGGGTT
738	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYGMHWVRQAPGKGLEWVSGINWNG GSTGYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGHHSGYDGRFFDY WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
739	QSVLTQPPSASGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYNVHWYQQLPGTAPKLLIYTNNRRPS GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDASLSGWVFGGGTKLTVLGQP KAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSK QSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
740	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGA GACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTTAGCCACTATGGCATGCACTGGGT CCGACAGGCCCCTGGCAAAGGACTTGAATGGGTGTCCGGCATCAACTGGAATGG CGGCTCTACAGGCTACGCCGACTCTGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGA CAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGAGCCGAGGACAC CGCCGTGTACTATTGTGCCAGAGGCCACCACAGCGGCTACGACGGCAGATTCTTT GACTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACAGTTTCTTCAGCCAGCACCAAGGGC CCCAGCGTGTTCCCTCTGGCCCCTAGCAGCAAGAGCACATCTGGCGGAACAGCC GCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGA ACTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGCACACCTTTCCAGCCGTGCTGCAGAGCAG CGGCCTGTACTCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTGCCCAGCAGCTCTCTGGGCACC CAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAG AAGGTGGAACCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCCCTTGTCCTGCC CCCGAACTGCTGGGAGGCCCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCAAAGCCCAAGGACA CCCTGATGATCAGCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCA CGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAA CGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTC CGTGCTGACAGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAA GGGCCAGCCCCGCGAACCCCAGGTGTACACACTGCCCCCAAGCAGGGACGAGCT GACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCTCCGAT ATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCAC CCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTG GACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAG GCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTGAGCCCTGGC
741	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCATCTGCTAGCGGAGCCCCTGGACAGAGAGTGA CCATCAGCTGTACAGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTACAACGTGCACT GGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCCTAAACTGCTGATCTACACCAACAACA GACGGCCCAGCGGCGTGCCCGATAGATTTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACAAGCG CCAGCCTGGCTATCTCTGGACTGAGATCTGAGGACGAGGCCGACTACTATTGCGC CGCCTGGGATGCTTCTCTGAGCGGATGGGTTTTCGGCGGAGGCACCAAACTGACA

	GTGCTAGGCCAGCCTAAAGCCGCCCCTAGCGTGACCCTGTTCCCTCCAAGCAGCG AGGAACTGCAGGCCAACAAGGCCACCCTCGTGTGCCTGATCAGCGACTTCTATCC TGGCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGATAGCTCTCCTGTGAAGGCCGGCGT GGAAACCACCACCCCTAGCAAGCAGAGCAACAACAAATACGCCGCCAGCAGCTA CCTGAGCCTGACCCCCGAGCAGTGGAAGTCCCACAGATCCTACAGCTGCCAAGT GACCCACGAGGGCAGCACCGTGGAAAAGACAGTGGCCCCTACCGAGTGCAGC
742	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYGMHWVRQAPGKGLEWVSGINWNG GSTGYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGHHSGYDGRFFDY WGQGTLVTVSS
743	HYGMH
744	GINWNGGSTGYADSVKG
745	GHHSGYDGRFFDY
746	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYNVHWYQQLPGTAPKLLIYTNNRRPS GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDASLSGWVFGGGTKLTVL
747	TGSSSNIGAGYNVH
748	TNNRRPS
749	AAWDASLSGWV
750	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGA GACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTTAGCCACTATGGCATGCACTGGGT CCGACAGGCCCCTGGCAAAGGACTTGAATGGGTGTCCGGCATCAACTGGAATGG CGGCTCTACAGGCTACGCCGACTCTGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGA CAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGAGCCGAGGACAC CGCCGTGTACTATTGTGCCAGAGGCCACCACAGCGGCTACGACGGCAGATTCTTT GACTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACAGTTTCTTCA
751	CACTATGGCATGCAC
752	GGCATCAACTGGAATGGCGGCTCTACAGGCTACGCCGACTCTGTGAAGGGC
753	GGCCACCACAGCGGCTACGACGGCAGATTCTTTGACTAT
754	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCATCTGTGTCTGGCGCCCCTGGACAGAGAGTGA CCATCAGCTGTACAGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTACAACGTGCACT GGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCCTAAACTGCTGATCTACACCAACAACA GACGGCCCAGCGGCGTGCCCGATAGATTTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACAAGCG CCAGCCTGGCTATCTCTGGACTGAGATCTGAGGACGAGGCCGACTACTATTGCGC CGCCTGGGATGCTTCTCTGAGCGGATGGGTTTTCGGCGGAGGCACCAAACTGACA GTGCTA
755	ACAGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTACAACGTGCAC
756	ACCAACAACAGACGGCCCAGC
757	GCCGCCTGGGATGCTTCTCTGAGCGGATGGGTT
758	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYGMHWVRQAPGKGLEWVSGINWNG GSTGYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGHHSGYDGRFFDY WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
759	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYNVHWYQQLPGTAPKLLIYTNNRRPS GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDASLSGWVFGGGTKLTVLGQP KAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSK QSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
760	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGA GACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTTAGCCACTATGGCATGCACTGGGT

	CCGACAGGCCCCTGGCAAAGGACTTGAATGGGTGTCCGGCATCAACTGGAATGG CGGCTCTACAGGCTACGCCGACTCTGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGA CAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGAGCCGAGGACAC CGCCGTGTACTATTGTGCCAGAGGCCACCACAGCGGCTACGACGGCAGATTCTTT GACTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACAGTTTCTTCAGCCAGCACCAAGGGC CCCAGCGTGTTCCCTCTGGCCCCTAGCAGCAAGAGCACATCTGGCGGAACAGCC GCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGA ACTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGCACACCTTTCCAGCCGTGCTGCAGAGCAG CGGCCTGTACTCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTGCCCAGCAGCTCTCTGGGCACC CAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAG AAGGTGGAACCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCCCTTGTCCTGCC CCCGAACTGCTGGGAGGCCCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCAAAGCCCAAGGACA CCCTGATGATCAGCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCA CGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAA CGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTC CGTGCTGACAGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAA GGGCCAGCCCCGCGAACCCCAGGTGTACACACTGCCCCCAAGCAGGGACGAGCT GACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCTCCGAT ATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCAC CCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTG GACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAG GCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTGAGCCCTGGC
761	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCATCTGTGTCTGGCGCCCCTGGACAGAGAGTGA CCATCAGCTGTACAGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTACAACGTGCACT GGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCCTAAACTGCTGATCTACACCAACAACA GACGGCCCAGCGGCGTGCCCGATAGATTTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACAAGCG CCAGCCTGGCTATCTCTGGACTGAGATCTGAGGACGAGGCCGACTACTATTGCGC CGCCTGGGATGCTTCTCTGAGCGGATGGGTTTTCGGCGGAGGCACCAAACTGACA GTGCTAGGCCAGCCTAAAGCCGCCCCTAGCGTGACCCTGTTCCCTCCAAGCAGCG AGGAACTGCAGGCCAACAAGGCCACCCTCGTGTGCCTGATCAGCGACTTCTATCC TGGCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGATAGCTCTCCTGTGAAGGCCGGCGT GGAAACCACCACCCCTAGCAAGCAGAGCAACAACAAATACGCCGCCAGCAGCTA CCTGAGCCTGACCCCCGAGCAGTGGAAGTCCCACAGATCCTACAGCTGCCAAGT GACCCACGAGGGCAGCACCGTGGAAAAGACAGTGGCCCCTACCGAGTGCAGC
762	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVSGINWNG GSTGYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGHHSGYDGRFFDY WGQGTLVTVSS
763	SYGMH
764	GINWNGGSTGYADSVKG
765	GHHSGYDGRFFDY
766	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCTGSSSNIGAGYNVHWYQQLPGTAPKLLIYTNNRRPS GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDASLSGWVFGGGTKLTVL
767	TGSSSNIGAGYNVH
768	TNNRRPS
769	AAWDASLSGWV
770	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGA GACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTTAGCAGCTATGGCATGCACTGGGT CCGACAGGCCCCTGGCAAAGGACTTGAATGGGTGTCCGGCATCAACTGGAATGG CGGCTCTACAGGCTACGCCGACTCTGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGA CAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGAGCCGAGGACAC

	CGCCGTGTACTATTGTGCCAGAGGCCACCACAGCGGCTACGACGGCAGATTCTTT GACTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACAGTTTCTTCA
771	AGCTATGGCATGCAC
772	GGCATCAACTGGAATGGCGGCTCTACAGGCTACGCCGACTCTGTGAAGGGC
773	GGCCACCACAGCGGCTACGACGGCAGATTCTTTGACTAT
774	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACAGAGAGTGA CCATCAGCTGTACCGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTACAACGTGCACT GGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCCTAAACTGCTGATCTACACCAACAACA GACGGCCCAGCGGCGTGCCCGATAGATTTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACAAGCG CCAGCCTGGCTATCTCTGGACTGAGATCTGAGGACGAGGCCGACTACTATTGCGC CGCCTGGGATGCTTCTCTGAGCGGATGGGTTTTCGGCGGAGGCACCAAACTGACA GTGCTA
775	ACCGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTACAACGTGCAC
776	ACCAACAACAGACGGCCCAGC
777	GCCGCCTGGGATGCTTCTCTGAGCGGATGGGTT
778	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVSGINWNG GSTGYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGHHSGYDGRFFDY WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
779	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCTGSSSNIGAGYNVHWYQQLPGTAPKLLIYTNNRRPS GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDASLSGWVFGGGTKLTVLGQP KAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSK QSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
780	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGA GACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTTAGCAGCTATGGCATGCACTGGGT CCGACAGGCCCCTGGCAAAGGACTTGAATGGGTGTCCGGCATCAACTGGAATGG CGGCTCTACAGGCTACGCCGACTCTGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGA CAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGAGCCGAGGACAC CGCCGTGTACTATTGTGCCAGAGGCCACCACAGCGGCTACGACGGCAGATTCTTT GACTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACAGTTTCTTCAGCCAGCACCAAGGGC CCCAGCGTGTTCCCTCTGGCCCCTAGCAGCAAGAGCACATCTGGCGGAACAGCC GCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGA ACTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGCACACCTTTCCAGCCGTGCTGCAGAGCAG CGGCCTGTACTCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTGCCCAGCAGCTCTCTGGGCACC CAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAG AAGGTGGAACCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCCCTTGTCCTGCC CCCGAACTGCTGGGAGGCCCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCAAAGCCCAAGGACA CCCTGATGATCAGCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCA CGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAA CGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTC CGTGCTGACAGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAA GGGCCAGCCCCGCGAACCCCAGGTGTACACACTGCCCCCAAGCAGGGACGAGCT GACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCTCCGAT ATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCAC CCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTG GACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAG

	GCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTGAGCCCTGGC
781	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACAGAGAGTGA CCATCAGCTGTACCGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTACAACGTGCACT GGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCCTAAACTGCTGATCTACACCAACAACA GACGGCCCAGCGGCGTGCCCGATAGATTTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACAAGCG CCAGCCTGGCTATCTCTGGACTGAGATCTGAGGACGAGGCCGACTACTATTGCGC CGCCTGGGATGCTTCTCTGAGCGGATGGGTTTTCGGCGGAGGCACCAAACTGACA GTGCTAGGCCAGCCTAAAGCCGCCCCTAGCGTGACCCTGTTCCCTCCAAGCAGCG AGGAACTGCAGGCCAACAAGGCCACCCTCGTGTGCCTGATCAGCGACTTCTATCC TGGCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGATAGCTCTCCTGTGAAGGCCGGCGT GGAAACCACCACCCCTAGCAAGCAGAGCAACAACAAATACGCCGCCAGCAGCTA CCTGAGCCTGACCCCCGAGCAGTGGAAGTCCCACAGATCCTACAGCTGCCAAGT GACCCACGAGGGCAGCACCGTGGAAAAGACAGTGGCCCCTACCGAGTGCAGC
782	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYGMHWVRQAPGKGLEWVSAINWNG GSTGYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGHHSGYDGRFFDY WGQGTLVTVSS
783	HYGMH
784	AINWNGGSTGYADSVKG
785	GHHSGYDGRFFDY
786	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCTGSSSNIGAGYNVHWYQQLPGTAPKLLIYTNNRRPS GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDASLSGWVFGGGTKLTVL
787	TGSSSNIGAGYNVH
788	TNNRRPS
789	AAWDASLSGWV
790	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGA GACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTTAGCCACTATGGCATGCACTGGGT CCGACAGGCCCCTGGCAAAGGACTTGAATGGGTGTCCGCCATCAACTGGAATGG CGGCTCTACAGGCTACGCCGACTCTGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGA CAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGAGCCGAGGACAC CGCCGTGTACTATTGTGCCAGAGGCCACCACAGCGGCTACGACGGCAGATTCTTT GACTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACAGTTTCTTCA
791	CACTATGGCATGCAC
792	GCCATCAACTGGAATGGCGGCTCTACAGGCTACGCCGACTCTGTGAAGGGC
793	GGCCACCACAGCGGCTACGACGGCAGATTCTTTGACTAT
794	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACAGAGAGTGA CCATCAGCTGTACCGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTACAACGTGCACT GGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCCTAAACTGCTGATCTACACCAACAACA GACGGCCCAGCGGCGTGCCCGATAGATTTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACAAGCG CCAGCCTGGCTATCTCTGGACTGAGATCTGAGGACGAGGCCGACTACTATTGCGC CGCCTGGGATGCTTCTCTGAGCGGATGGGTTTTCGGCGGAGGCACCAAACTGACA GTGCTA
795	ACCGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTACAACGTGCAC
796	ACCAACAACAGACGGCCCAGC
797	GCCGCCTGGGATGCTTCTCTGAGCGGATGGGTT
798	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYGMHWVRQAPGKGLEWVSAINWNG GSTGYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGHHSGYDGRFFDY WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY

	KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
799	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCTGSSSNIGAGYNVHWYQQLPGTAPKLLIYTNNRRPS GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDASLSGWVFGGGTKLTVLGQP KAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSK QSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
800	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGA GACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTTAGCCACTATGGCATGCACTGGGT CCGACAGGCCCCTGGCAAAGGACTTGAATGGGTGTCCGCCATCAACTGGAATGG CGGCTCTACAGGCTACGCCGACTCTGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGA CAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGAGCCGAGGACAC CGCCGTGTACTATTGTGCCAGAGGCCACCACAGCGGCTACGACGGCAGATTCTTT GACTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACAGTTTCTTCAGCCAGCACCAAGGGC CCCAGCGTGTTCCCTCTGGCCCCTAGCAGCAAGAGCACATCTGGCGGAACAGCC GCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGA ACTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGCACACCTTTCCAGCCGTGCTGCAGAGCAG CGGCCTGTACTCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTGCCCAGCAGCTCTCTGGGCACC CAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAG AAGGTGGAACCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCCCTTGTCCTGCC CCCGAACTGCTGGGAGGCCCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCAAAGCCCAAGGACA CCCTGATGATCAGCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCA CGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAA CGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTC CGTGCTGACAGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAA GGGCCAGCCCCGCGAACCCCAGGTGTACACACTGCCCCCAAGCAGGGACGAGCT GACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCTCCGAT ATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCAC CCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTG GACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAG GCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTGAGCCCTGGC
801	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACAGAGAGTGA CCATCAGCTGTACCGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTACAACGTGCACT GGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCCTAAACTGCTGATCTACACCAACAACA GACGGCCCAGCGGCGTGCCCGATAGATTTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACAAGCG CCAGCCTGGCTATCTCTGGACTGAGATCTGAGGACGAGGCCGACTACTATTGCGC CGCCTGGGATGCTTCTCTGAGCGGATGGGTTTTCGGCGGAGGCACCAAACTGACA GTGCTAGGCCAGCCTAAAGCCGCCCCTAGCGTGACCCTGTTCCCTCCAAGCAGCG AGGAACTGCAGGCCAACAAGGCCACCCTCGTGTGCCTGATCAGCGACTTCTATCC TGGCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGATAGCTCTCCTGTGAAGGCCGGCGT GGAAACCACCACCCCTAGCAAGCAGAGCAACAACAAATACGCCGCCAGCAGCTA CCTGAGCCTGACCCCCGAGCAGTGGAAGTCCCACAGATCCTACAGCTGCCAAGT GACCCACGAGGGCAGCACCGTGGAAAAGACAGTGGCCCCTACCGAGTGCAGC
802	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVSAINWNG GSTGYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGHHSGYDGRFFDY WGQGTLVTVSS
803	SYGMH
804	AINWNGGSTGYADSVKG
805	GHHSGYDGRFFDY
806	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCTGSSSNIGAGYNVHWYQQLPGTAPKLLIYTNNRRPS GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDASLSGWVFGGGTKLTVL
807	TGSSSNIGAGYNVH

808	TNNRRPS
809	AAWDASLSGWV
810	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGA GACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTTAGCAGCTATGGCATGCACTGGGT CCGACAGGCCCCTGGCAAAGGACTTGAATGGGTGTCCGCCATCAACTGGAATGG CGGCTCTACAGGCTACGCCGACTCTGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGA CAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGAGCCGAGGACAC CGCCGTGTACTATTGTGCCAGAGGCCACCACAGCGGCTACGACGGCAGATTCTTT GACTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACAGTTTCTTCA
811	AGCTATGGCATGCAC
812	GCCATCAACTGGAATGGCGGCTCTACAGGCTACGCCGACTCTGTGAAGGGC
813	GGCCACCACAGCGGCTACGACGGCAGATTCTTTGACTAT
814	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACAGAGAGTGA CCATCAGCTGTACCGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTACAACGTGCACT GGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCCTAAACTGCTGATCTACACCAACAACA GACGGCCCAGCGGCGTGCCCGATAGATTTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACAAGCG CCAGCCTGGCTATCTCTGGACTGAGATCTGAGGACGAGGCCGACTACTATTGCGC CGCCTGGGATGCTTCTCTGAGCGGATGGGTTTTCGGCGGAGGCACCAAACTGACA GTGCTA
815	ACCGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTACAACGTGCAC
816	ACCAACAACAGACGGCCCAGC
817	GCCGCCTGGGATGCTTCTCTGAGCGGATGGGTT
818	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVSAINWNG GSTGYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGHHSGYDGRFFDY WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
819	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCTGSSSNIGAGYNVHWYQQLPGTAPKLLIYTNNRRPS GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDASLSGWVFGGGTKLTVLGQP KAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSK QSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
820	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGA GACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTTAGCAGCTATGGCATGCACTGGGT CCGACAGGCCCCTGGCAAAGGACTTGAATGGGTGTCCGCCATCAACTGGAATGG CGGCTCTACAGGCTACGCCGACTCTGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGA CAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGAGCCGAGGACAC CGCCGTGTACTATTGTGCCAGAGGCCACCACAGCGGCTACGACGGCAGATTCTTT GACTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACAGTTTCTTCAGCCAGCACCAAGGGC CCCAGCGTGTTCCCTCTGGCCCCTAGCAGCAAGAGCACATCTGGCGGAACAGCC GCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGA ACTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGCACACCTTTCCAGCCGTGCTGCAGAGCAG CGGCCTGTACTCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTGCCCAGCAGCTCTCTGGGCACC CAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAG AAGGTGGAACCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCCCTTGTCCTGCC CCCGAACTGCTGGGAGGCCCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCAAAGCCCAAGGACA CCCTGATGATCAGCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCA CGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAA CGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTC

	CGTGCTGACAGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAA GGGCCAGCCCCGCGAACCCCAGGTGTACACACTGCCCCCAAGCAGGGACGAGCT GACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCTCCGAT ATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCAC CCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTG GACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAG GCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTGAGCCCTGGC
821	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACAGAGAGTGA CCATCAGCTGTACCGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTACAACGTGCACT GGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCCTAAACTGCTGATCTACACCAACAACA GACGGCCCAGCGGCGTGCCCGATAGATTTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACAAGCG CCAGCCTGGCTATCTCTGGACTGAGATCTGAGGACGAGGCCGACTACTATTGCGC CGCCTGGGATGCTTCTCTGAGCGGATGGGTTTTCGGCGGAGGCACCAAACTGACA GTGCTAGGCCAGCCTAAAGCCGCCCCTAGCGTGACCCTGTTCCCTCCAAGCAGCG AGGAACTGCAGGCCAACAAGGCCACCCTCGTGTGCCTGATCAGCGACTTCTATCC TGGCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGATAGCTCTCCTGTGAAGGCCGGCGT GGAAACCACCACCCCTAGCAAGCAGAGCAACAACAAATACGCCGCCAGCAGCTA CCTGAGCCTGACCCCCGAGCAGTGGAAGTCCCACAGATCCTACAGCTGCCAAGT GACCCACGAGGGCAGCACCGTGGAAAAGACAGTGGCCCCTACCGAGTGCAGC
822	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGA GACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTTAGCAGCTATGGCATGCACTGGGT CCGACAGGCCCCTGGCAAAGGACTTGAATGGGTGTCCGCCATCAACTGGAATGG CGGCTCTACAGGCTACGCCGACTCTGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGA CAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGAGCCGAGGACAC CGCCGTGTACTATTGTGCCAGAGGCCACCACAGCGGCTACGACGGCAGATTCTTT GACTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACAGTTTCTTCAGCCAGCACCAAGGGC CCCAGCGTGTTCCCTCTGGCCCCTAGCAGCAAGAGCACATCTGGCGGAACAGCC GCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGA ACTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGCACACCTTTCCAGCCGTGCTGCAGAGCAG CGGCCTGTACTCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTGCCCAGCAGCTCTCTGGGCACC CAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAG AAGGTGGAACCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCCCTTGTCCTGCC CCCGAACTGCTGGGAGGCCCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCAAAGCCCAAGGACA CCCTGATGATCAGCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCA CGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAA CGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTC CGTGCTGACAGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAA GGGCCAGCCCCGCGAACCCCAGGTGTACACACTGCCCCCAAGCAGGGACGAGCT GACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCTCCGAT ATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCAC CCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTG GACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAG GCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTGAGCCCTGGC
823	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCATCTGTGTCTGGCGCCCCTGGACAGAGAGTGA CCATCAGCTGTACAGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTACAACGTGCACT GGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCCTAAACTGCTGATCTACACCAACAACA GACGGCCCAGCGGCGTGCCCGATAGATTTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACAAGCG CCAGCCTGGCTATCTCTGGACTGAGATCTGAGGACGAGGCCGACTACTATTGCGC CGCCTGGGATGCTTCTCTGAGCGGATGGGTTTTCGGCGGAGGCACCAAACTGACA GTGCTAGGCCAGCCTAAAGCCGCCCCTAGCGTGACCCTGTTCCCTCCAAGCAGCG

	AGGAACTGCAGGCCAACAAGGCCACCCTCGTGTGCCTGATCAGCGACTTCTATCC TGGCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGATAGCTCTCCTGTGAAGGCCGGCGT GGAAACCACCACCCCTAGCAAGCAGAGCAACAACAAATACGCCGCCAGCAGCTA CCTGAGCCTGACCCCCGAGCAGTGGAAGTCCCACAGATCCTACAGCTGCCAAGT GACCCACGAGGGCAGCACCGTGGAAAAGACAGTGGCCCCTACCGAGTGCAGC
824	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGA GACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTTAGCAGCTATGGCATGCACTGGGT CCGACAGGCCCCTGGCAAAGGACTTGAATGGGTGTCCGCCATCAACTGGAATGG CGGCTCTACAGGCTACGCCGACTCTGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGA CAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGAGCCGAGGACAC CGCCGTGTACTATTGTGCCAGAGGCCACCACAGCGGCTACGACGGCAGATTCTTT GACTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACAGTTTCTTCAGCCAGCACCAAGGGC CCCAGCGTGTTCCCTCTGGCCCCTAGCAGCAAGAGCACATCTGGCGGAACAGCC GCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGA ACTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGCACACCTTTCCAGCCGTGCTGCAGAGCAG CGGCCTGTACTCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTGCCCAGCAGCTCTCTGGGCACC CAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAG AAGGTGGAACCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCCCTTGTCCTGCC CCCGAACTGCTGGGAGGCCCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCAAAGCCCAAGGACA CCCTGATGATCAGCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCA CGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAA CGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTC CGTGCTGACAGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAA GGGCCAGCCCCGCGAACCCCAGGTGTACACACTGCCCCCAAGCAGGGACGAGCT GACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCTCCGAT ATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCAC CCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTG GACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAG GCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTGAGCCCTGGCAAG
825	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCATCTGTGTCTGGCGCCCCTGGACAGAGAGTGA CCATCAGCTGTACAGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTACAACGTGCACT GGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCCTAAACTGCTGATCTACACCAACAACA GACGGCCCAGCGGCGTGCCCGATAGATTTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACAAGCG CCAGCCTGGCTATCTCTGGACTGAGATCTGAGGACGAGGCCGACTACTATTGCGC CGCCTGGGATGCTTCTCTGAGCGGATGGGTTTTCGGCGGAGGCACCAAACTGACA GTGCTAGGCCAGCCTAAAGCCGCCCCTAGCGTGACCCTGTTCCCTCCAAGCAGCG AGGAACTGCAGGCCAACAAGGCCACCCTCGTGTGCCTGATCAGCGACTTCTATCC TGGCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGATAGCTCTCCTGTGAAGGCCGGCGT GGAAACCACCACCCCTAGCAAGCAGAGCAACAACAAATACGCCGCCAGCAGCTA CCTGAGCCTGACCCCCGAGCAGTGGAAGTCCCACAGATCCTACAGCTGCCAAGT GACCCACGAGGGCAGCACCGTGGAAAAGACAGTGGCCCCTACCGAGTGCAGC
826	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVSAINWNG GSTGYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGHHSGYDGRFFDY WGQGTLVTVSS
827	SYGMH
828	AINWNGGSTGYADSVKG
829	GHHSGYDGRFFDY
830	QSVLTQPPSVSGTPGQRVTISCTGSSSNIGAGYNVHWYQQLPGTAPKLLIYTNNRRPS GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDASLSGWVFGGGTKLTVL
831	TGSSSNIGAGYNVH

832	TNNRRPS
833	AAWDASLSGWV
834	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGA GACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTTAGCAGCTATGGCATGCACTGGGT CCGACAGGCCCCTGGCAAAGGACTTGAATGGGTGTCCGCCATCAACTGGAATGG CGGCTCTACAGGCTACGCCGACTCTGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGA CAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGAGCCGAGGACAC CGCCGTGTACTATTGTGCCAGAGGCCACCACAGCGGCTACGACGGCAGATTCTTT GACTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACAGTTTCTTCA
835	AGCTATGGCATGCAC
836	GCCATCAACTGGAATGGCGGCTCTACAGGCTACGCCGACTCTGTGAAGGGC
837	GGCCACCACAGCGGCTACGACGGCAGATTCTTTGACTAT
838	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCATCCGTGTCTGGCACACCTGGCCAGAGAGTGA CCATCAGCTGTACCGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTACAACGTGCACT GGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCCTAAACTGCTGATCTACACCAACAACA GACGGCCCAGCGGCGTGCCCGATAGATTTTCTGGCTCTAAGAGCGGCACCAGCG CCAGCCTGGCTATCTCTGGACTGAGATCTGAGGACGAGGCCGACTACTATTGCGC CGCCTGGGATGCTTCTCTGAGCGGATGGGTTTTCGGCGGAGGCACCAAACTGACA GTGCTA
839	ACCGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTACAACGTGCAC
840	ACCAACAACAGACGGCCCAGC
841	GCCGCCTGGGATGCTTCTCTGAGCGGATGGGTT
842	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVSAINWNG GSTGYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGHHSGYDGRFFDY WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
843	QSVLTQPPSVSGTPGQRVTISCTGSSSNIGAGYNVHWYQQLPGTAPKLLIYTNNRRPS GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDASLSGWVFGGGTKLTVLGQP KAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSK QSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
844	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGA GACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTTAGCAGCTATGGCATGCACTGGGT CCGACAGGCCCCTGGCAAAGGACTTGAATGGGTGTCCGCCATCAACTGGAATGG CGGCTCTACAGGCTACGCCGACTCTGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGA CAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGAGCCGAGGACAC CGCCGTGTACTATTGTGCCAGAGGCCACCACAGCGGCTACGACGGCAGATTCTTT GACTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACAGTTTCTTCAGCCAGCACCAAGGGC CCCAGCGTGTTCCCTCTGGCCCCTAGCAGCAAGAGCACATCTGGCGGAACAGCC GCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGA ACTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGCACACCTTTCCAGCCGTGCTGCAGAGCAG CGGCCTGTACTCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTGCCCAGCAGCTCTCTGGGCACC CAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAG AAGGTGGAACCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCCCTTGTCCTGCC CCCGAACTGCTGGGAGGCCCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCAAAGCCCAAGGACA CCCTGATGATCAGCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCA CGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAA CGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTC

	CGTGCTGACAGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAA GGGCCAGCCCCGCGAACCCCAGGTGTACACACTGCCCCCAAGCAGGGACGAGCT GACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCTCCGAT ATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCAC CCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTG GACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAG GCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTGAGCCCTGGC
845	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCATCCGTGTCTGGCACACCTGGCCAGAGAGTGA CCATCAGCTGTACCGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTACAACGTGCACT GGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCCTAAACTGCTGATCTACACCAACAACA GACGGCCCAGCGGCGTGCCCGATAGATTTTCTGGCTCTAAGAGCGGCACCAGCG CCAGCCTGGCTATCTCTGGACTGAGATCTGAGGACGAGGCCGACTACTATTGCGC CGCCTGGGATGCTTCTCTGAGCGGATGGGTTTTCGGCGGAGGCACCAAACTGACA GTGCTAGGCCAGCCTAAAGCCGCCCCTAGCGTGACCCTGTTCCCTCCAAGCAGCG AGGAACTGCAGGCCAACAAGGCCACCCTCGTGTGCCTGATCAGCGACTTCTATCC TGGCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGATAGCTCTCCTGTGAAGGCCGGCGT GGAAACCACCACCCCTAGCAAGCAGAGCAACAACAAATACGCCGCCAGCAGCTA CCTGAGCCTGACCCCCGAGCAGTGGAAGTCCCACAGATCCTACAGCTGCCAAGT GACCCACGAGGGCAGCACCGTGGAAAAGACAGTGGCCCCTACCGAGTGCAGC
846	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVSAINWNG GSTGYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGHHSGYDGRFFDY WGQGTLVTVSS
847	SYGMH
848	AINWNGGSTGYADSVKG
849	GHHSGYDGRFFDY
850	QSVLTQPPSASGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYNVHWYQQLPGTAPKLLIYTNNRRPS GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDASLSGWVFGGGTKLTVL
851	TGSSSNIGAGYNVH
852	TNNRRPS
853	AAWDASLSGWV
854	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGA GACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTTAGCAGCTATGGCATGCACTGGGT CCGACAGGCCCCTGGCAAAGGACTTGAATGGGTGTCCGCCATCAACTGGAATGG CGGCTCTACAGGCTACGCCGACTCTGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGA CAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGAGCCGAGGACAC CGCCGTGTACTATTGTGCCAGAGGCCACCACAGCGGCTACGACGGCAGATTCTTT GACTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACAGTTTCTTCA
855	AGCTATGGCATGCAC
856	GCCATCAACTGGAATGGCGGCTCTACAGGCTACGCCGACTCTGTGAAGGGC
857	GGCCACCACAGCGGCTACGACGGCAGATTCTTTGACTAT
858	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCATCTGCTAGCGGAGCCCCTGGACAGAGAGTGA CCATCAGCTGTACAGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTACAACGTGCACT GGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCCTAAACTGCTGATCTACACCAACAACA GACGGCCCAGCGGCGTGCCCGATAGATTTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACAAGCG CCAGCCTGGCTATCTCTGGACTGAGATCTGAGGACGAGGCCGACTACTATTGCGC CGCCTGGGATGCTTCTCTGAGCGGATGGGTTTTCGGCGGAGGCACCAAACTGACA GTGCTA
859	ACAGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTACAACGTGCAC
860	ACCAACAACAGACGGCCCAGC
861	GCCGCCTGGGATGCTTCTCTGAGCGGATGGGTT

862	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVSAINWNG GSTGYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGHHSGYDGRFFDY WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
863	QSVLTQPPSASGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYNVHWYQQLPGTAPKLLIYTNNRRPS GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDASLSGWVFGGGTKLTVLGQP KAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSK QSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
864	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGA GACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTTAGCAGCTATGGCATGCACTGGGT CCGACAGGCCCCTGGCAAAGGACTTGAATGGGTGTCCGCCATCAACTGGAATGG CGGCTCTACAGGCTACGCCGACTCTGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGA CAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGAGCCGAGGACAC CGCCGTGTACTATTGTGCCAGAGGCCACCACAGCGGCTACGACGGCAGATTCTTT GACTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACAGTTTCTTCAGCCAGCACCAAGGGC CCCAGCGTGTTCCCTCTGGCCCCTAGCAGCAAGAGCACATCTGGCGGAACAGCC GCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGA ACTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGCACACCTTTCCAGCCGTGCTGCAGAGCAG CGGCCTGTACTCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTGCCCAGCAGCTCTCTGGGCACC CAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAG AAGGTGGAACCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCCCTTGTCCTGCC CCCGAACTGCTGGGAGGCCCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCAAAGCCCAAGGACA CCCTGATGATCAGCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCA CGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAA CGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTC CGTGCTGACAGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAA GGGCCAGCCCCGCGAACCCCAGGTGTACACACTGCCCCCAAGCAGGGACGAGCT GACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCTCCGAT ATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCAC CCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTG GACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAG GCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTGAGCCCTGGC
865	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCATCTGCTAGCGGAGCCCCTGGACAGAGAGTGA CCATCAGCTGTACAGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTACAACGTGCACT GGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCCTAAACTGCTGATCTACACCAACAACA GACGGCCCAGCGGCGTGCCCGATAGATTTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACAAGCG CCAGCCTGGCTATCTCTGGACTGAGATCTGAGGACGAGGCCGACTACTATTGCGC CGCCTGGGATGCTTCTCTGAGCGGATGGGTTTTCGGCGGAGGCACCAAACTGACA GTGCTAGGCCAGCCTAAAGCCGCCCCTAGCGTGACCCTGTTCCCTCCAAGCAGCG AGGAACTGCAGGCCAACAAGGCCACCCTCGTGTGCCTGATCAGCGACTTCTATCC TGGCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGATAGCTCTCCTGTGAAGGCCGGCGT GGAAACCACCACCCCTAGCAAGCAGAGCAACAACAAATACGCCGCCAGCAGCTA CCTGAGCCTGACCCCCGAGCAGTGGAAGTCCCACAGATCCTACAGCTGCCAAGT GACCCACGAGGGCAGCACCGTGGAAAAGACAGTGGCCCCTACCGAGTGCAGC
866	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVSGINWNG GSTGYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGHHSGYDGRFFDY WGQGTLVTVSS

867	SYGMH
868	GINWNGGSTGYADSVKG
869	GHHSGYDGRFFDY
870	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYNVHWYQQLPGTAPKLLIYTNNRRPS GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDASLSGWVFGGGTKLTVL
871	TGSSSNIGAGYNVH
872	TNNRRPS
873	AAWDASLSGWV
874	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGA GACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTTAGCAGCTATGGCATGCACTGGGT CCGACAGGCCCCTGGCAAAGGACTTGAATGGGTGTCCGGCATCAACTGGAATGG CGGCTCTACAGGCTACGCCGACTCTGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGA CAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGAGCCGAGGACAC CGCCGTGTACTATTGTGCCAGAGGCCACCACAGCGGCTACGACGGCAGATTCTTT GACTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACAGTTTCTTCA
875	AGCTATGGCATGCAC
876	GGCATCAACTGGAATGGCGGCTCTACAGGCTACGCCGACTCTGTGAAGGGC
877	GGCCACCACAGCGGCTACGACGGCAGATTCTTTGACTAT
878	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCATCTGTGTCTGGCGCCCCTGGACAGAGAGTGA CCATCAGCTGTACAGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTACAACGTGCACT GGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCCTAAACTGCTGATCTACACCAACAACA GACGGCCCAGCGGCGTGCCCGATAGATTTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACAAGCG CCAGCCTGGCTATCTCTGGACTGAGATCTGAGGACGAGGCCGACTACTATTGCGC CGCCTGGGATGCTTCTCTGAGCGGATGGGTTTTCGGCGGAGGCACCAAACTGACA GTGCTA
879	ACAGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTACAACGTGCAC
880	ACCAACAACAGACGGCCCAGC
881	GCCGCCTGGGATGCTTCTCTGAGCGGATGGGTT
882	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVSGINWNG GSTGYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGHHSGYDGRFFDY WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
883	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYNVHWYQQLPGTAPKLLIYTNNRRPS GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDASLSGWVFGGGTKLTVLGQP KAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSK QSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
884	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGA GACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTTAGCAGCTATGGCATGCACTGGGT CCGACAGGCCCCTGGCAAAGGACTTGAATGGGTGTCCGGCATCAACTGGAATGG CGGCTCTACAGGCTACGCCGACTCTGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGA CAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGAGCCGAGGACAC CGCCGTGTACTATTGTGCCAGAGGCCACCACAGCGGCTACGACGGCAGATTCTTT GACTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACAGTTTCTTCAGCCAGCACCAAGGGC CCCAGCGTGTTCCCTCTGGCCCCTAGCAGCAAGAGCACATCTGGCGGAACAGCC GCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGA ACTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGCACACCTTTCCAGCCGTGCTGCAGAGCAG CGGCCTGTACTCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTGCCCAGCAGCTCTCTGGGCACC

	CAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAG AAGGTGGAACCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCCCTTGTCCTGCC CCCGAACTGCTGGGAGGCCCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCAAAGCCCAAGGACA CCCTGATGATCAGCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCA CGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAA CGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTC CGTGCTGACAGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAA GGGCCAGCCCCGCGAACCCCAGGTGTACACACTGCCCCCAAGCAGGGACGAGCT GACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCTCCGAT ATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCAC CCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTG GACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAG GCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTGAGCCCTGGC
885	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCATCTGTGTCTGGCGCCCCTGGACAGAGAGTGA CCATCAGCTGTACAGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTACAACGTGCACT GGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCCTAAACTGCTGATCTACACCAACAACA GACGGCCCAGCGGCGTGCCCGATAGATTTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACAAGCG CCAGCCTGGCTATCTCTGGACTGAGATCTGAGGACGAGGCCGACTACTATTGCGC CGCCTGGGATGCTTCTCTGAGCGGATGGGTTTTCGGCGGAGGCACCAAACTGACA GTGCTAGGCCAGCCTAAAGCCGCCCCTAGCGTGACCCTGTTCCCTCCAAGCAGCG AGGAACTGCAGGCCAACAAGGCCACCCTCGTGTGCCTGATCAGCGACTTCTATCC TGGCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGATAGCTCTCCTGTGAAGGCCGGCGT GGAAACCACCACCCCTAGCAAGCAGAGCAACAACAAATACGCCGCCAGCAGCTA CCTGAGCCTGACCCCCGAGCAGTGGAAGTCCCACAGATCCTACAGCTGCCAAGT GACCCACGAGGGCAGCACCGTGGAAAAGACAGTGGCCCCTACCGAGTGCAGC
886	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYGMHWVRQAPGKGLEWVSAINWNG GSTGYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGHHSGYDGRFFDY WGQGTLVTVSS
887	HYGMH
888	AINWNGGSTGYADSVKG
889	GHHSGYDGRFFDY
890	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYNVHWYQQLPGTAPKLLIYTNNRRPS GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDASLSGWVFGGGTKLTVL
891	TGSSSNIGAGYNVH
892	TNNRRPS
893	AAWDASLSGWV
894	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGA GACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTTAGCCACTATGGCATGCACTGGGT CCGACAGGCCCCTGGCAAAGGACTTGAATGGGTGTCCGCCATCAACTGGAATGG CGGCTCTACAGGCTACGCCGACTCTGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGA CAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGAGCCGAGGACAC CGCCGTGTACTATTGTGCCAGAGGCCACCACAGCGGCTACGACGGCAGATTCTTT GACTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACAGTTTCTTCA
895	CACTATGGCATGCAC
896	GCCATCAACTGGAATGGCGGCTCTACAGGCTACGCCGACTCTGTGAAGGGC
897	GGCCACCACAGCGGCTACGACGGCAGATTCTTTGACTAT
898	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCATCTGTGTCTGGCGCCCCTGGACAGAGAGTGA CCATCAGCTGTACAGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTACAACGTGCACT GGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCCTAAACTGCTGATCTACACCAACAACA GACGGCCCAGCGGCGTGCCCGATAGATTTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACAAGCG

	CCAGCCTGGCTATCTCTGGACTGAGATCTGAGGACGAGGCCGACTACTATTGCGC CGCCTGGGATGCTTCTCTGAGCGGATGGGTTTTCGGCGGAGGCACCAAACTGACA GTGCTA
899	ACAGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTACAACGTGCAC
900	ACCAACAACAGACGGCCCAGC
901	GCCGCCTGGGATGCTTCTCTGAGCGGATGGGTT
902	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYGMHWVRQAPGKGLEWVSAINWNG GSTGYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGHHSGYDGRFFDY WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
903	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYNVHWYQQLPGTAPKLLIYTNNRRPS GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDASLSGWVFGGGTKLTVLGQP KAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSK QSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
904	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGA GACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTTAGCCACTATGGCATGCACTGGGT CCGACAGGCCCCTGGCAAAGGACTTGAATGGGTGTCCGCCATCAACTGGAATGG CGGCTCTACAGGCTACGCCGACTCTGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGA CAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGAGCCGAGGACAC CGCCGTGTACTATTGTGCCAGAGGCCACCACAGCGGCTACGACGGCAGATTCTTT GACTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACAGTTTCTTCAGCCAGCACCAAGGGC CCCAGCGTGTTCCCTCTGGCCCCTAGCAGCAAGAGCACATCTGGCGGAACAGCC GCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGA ACTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGCACACCTTTCCAGCCGTGCTGCAGAGCAG CGGCCTGTACTCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTGCCCAGCAGCTCTCTGGGCACC CAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAG AAGGTGGAACCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCCCTTGTCCTGCC CCCGAACTGCTGGGAGGCCCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCAAAGCCCAAGGACA CCCTGATGATCAGCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCA CGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAA CGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTC CGTGCTGACAGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAA GGGCCAGCCCCGCGAACCCCAGGTGTACACACTGCCCCCAAGCAGGGACGAGCT GACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCTCCGAT ATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCAC CCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTG GACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAG GCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTGAGCCCTGGC
905	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCATCTGTGTCTGGCGCCCCTGGACAGAGAGTGA CCATCAGCTGTACAGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTACAACGTGCACT GGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCCTAAACTGCTGATCTACACCAACAACA GACGGCCCAGCGGCGTGCCCGATAGATTTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACAAGCG CCAGCCTGGCTATCTCTGGACTGAGATCTGAGGACGAGGCCGACTACTATTGCGC CGCCTGGGATGCTTCTCTGAGCGGATGGGTTTTCGGCGGAGGCACCAAACTGACA GTGCTAGGCCAGCCTAAAGCCGCCCCTAGCGTGACCCTGTTCCCTCCAAGCAGCG AGGAACTGCAGGCCAACAAGGCCACCCTCGTGTGCCTGATCAGCGACTTCTATCC TGGCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGATAGCTCTCCTGTGAAGGCCGGCGT

	GGAAACCACCACCCCTAGCAAGCAGAGCAACAACAAATACGCCGCCAGCAGCTA CCTGAGCCTGACCCCCGAGCAGTGGAAGTCCCACAGATCCTACAGCTGCCAAGT GACCCACGAGGGCAGCACCGTGGAAAAGACAGTGGCCCCTACCGAGTGCAGC
906	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYGMHWVRQAPGKGLEWVSGINWNG GSTGYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGHHSGYDGRFFDY WGQGTLVTVSS
907	HYGMH
908	GINWNGGSTGYADSVKG
909	GHHSGYDGRFFDY
910	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCTGSSSNIGAGYNVHWYQQLPGTAPKLLIYTNNRRPS GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDASLSGWVFGGGTKLTVL
911	TGSSSNIGAGYNVH
912	TNNRRPS
913	AAWDASLSGWV
914	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGA GACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTTAGCCACTATGGCATGCACTGGGT CCGACAGGCCCCTGGCAAAGGACTTGAATGGGTGTCCGGCATCAACTGGAATGG CGGCTCTACAGGCTACGCCGACTCTGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGA CAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGAGCCGAGGACAC CGCCGTGTACTATTGTGCCAGAGGCCACCACAGCGGCTACGACGGCAGATTCTTT GACTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACAGTTTCTTCA
915	CACTATGGCATGCAC
916	GGCATCAACTGGAATGGCGGCTCTACAGGCTACGCCGACTCTGTGAAGGGC
917	GGCCACCACAGCGGCTACGACGGCAGATTCTTTGACTAT
918	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACAGAGAGTGA CCATCAGCTGTACCGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTACAACGTGCACT GGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCCTAAACTGCTGATCTACACCAACAACA GACGGCCCAGCGGCGTGCCCGATAGATTTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACAAGCG CCAGCCTGGCTATCTCTGGACTGAGATCTGAGGACGAGGCCGACTACTATTGCGC CGCCTGGGATGCTTCTCTGAGCGGATGGGTTTTCGGCGGAGGCACCAAACTGACA GTGCTA
919	ACCGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTACAACGTGCAC
920	ACCAACAACAGACGGCCCAGC
921	GCCGCCTGGGATGCTTCTCTGAGCGGATGGGTT
922	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYGMHWVRQAPGKGLEWVSGINWNG GSTGYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGHHSGYDGRFFDY WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
923	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCTGSSSNIGAGYNVHWYQQLPGTAPKLLIYTNNRRPS GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDASLSGWVFGGGTKLTVLGQP KAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSK QSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
924	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGA GACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTTAGCCACTATGGCATGCACTGGGT CCGACAGGCCCCTGGCAAAGGACTTGAATGGGTGTCCGGCATCAACTGGAATGG CGGCTCTACAGGCTACGCCGACTCTGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGA CAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGAGCCGAGGACAC

	CGCCGTGTACTATTGTGCCAGAGGCCACCACAGCGGCTACGACGGCAGATTCTTT GACTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACAGTTTCTTCAGCCAGCACCAAGGGC CCCAGCGTGTTCCCTCTGGCCCCTAGCAGCAAGAGCACATCTGGCGGAACAGCC GCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGA ACTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGCACACCTTTCCAGCCGTGCTGCAGAGCAG CGGCCTGTACTCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTGCCCAGCAGCTCTCTGGGCACC CAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAG AAGGTGGAACCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCCCTTGTCCTGCC CCCGAACTGCTGGGAGGCCCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCAAAGCCCAAGGACA CCCTGATGATCAGCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCA CGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAA CGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTC CGTGCTGACAGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAA GGGCCAGCCCCGCGAACCCCAGGTGTACACACTGCCCCCAAGCAGGGACGAGCT GACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCTCCGAT ATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCAC CCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTG GACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAG GCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTGAGCCCTGGCAAG
925	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACAGAGAGTGA CCATCAGCTGTACCGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTACAACGTGCACT GGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCCTAAACTGCTGATCTACACCAACAACA GACGGCCCAGCGGCGTGCCCGATAGATTTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACAAGCG CCAGCCTGGCTATCTCTGGACTGAGATCTGAGGACGAGGCCGACTACTATTGCGC CGCCTGGGATGCTTCTCTGAGCGGATGGGTTTTCGGCGGAGGCACCAAACTGACA GTGCTAGGCCAGCCTAAAGCCGCCCCTAGCGTGACCCTGTTCCCTCCAAGCAGCG AGGAACTGCAGGCCAACAAGGCCACCCTCGTGTGCCTGATCAGCGACTTCTATCC TGGCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGATAGCTCTCCTGTGAAGGCCGGCGT GGAAACCACCACCCCTAGCAAGCAGAGCAACAACAAATACGCCGCCAGCAGCTA CCTGAGCCTGACCCCCGAGCAGTGGAAGTCCCACAGATCCTACAGCTGCCAAGT GACCCACGAGGGCAGCACCGTGGAAAAGACAGTGGCCCCTACCGAGTGCAGC
926	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYGMHWVRQAPGKGLEWVSGINWNG GSTGYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGHHSGYDGRFFDY WGQGTLVTVSS
927	HYGMH
928	GINWNGGSTGYADSVKG
929	GHHSGYDGRFFDY
930	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYNVHWYQQLPGTAPKLLIYTNNRRPS GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDASLSGWVFGGGTKLTVL
931	TGSSSNIGAGYNVH
932	TNNRRPS
933	AAWDASLSGWV
934	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGA GACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTTAGCCACTATGGCATGCACTGGGT CCGACAGGCCCCTGGCAAAGGACTTGAATGGGTGTCCGGCATCAACTGGAATGG CGGCTCTACAGGCTACGCCGACTCTGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGA CAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGAGCCGAGGACAC CGCCGTGTACTATTGTGCCAGAGGCCACCACAGCGGCTACGACGGCAGATTCTTT GACTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACAGTTTCTTCA
935	CACTATGGCATGCAC

936	GGCATCAACTGGAATGGCGGCTCTACAGGCTACGCCGACTCTGTGAAGGGC
937	GGCCACCACAGCGGCTACGACGGCAGATTCTTTGACTAT
938	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCATCTGTGTCTGGCGCCCCTGGACAGAGAGTGA CCATCAGCTGTACAGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTACAACGTGCACT GGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCCTAAACTGCTGATCTACACCAACAACA GACGGCCCAGCGGCGTGCCCGATAGATTTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACAAGCG CCAGCCTGGCTATCTCTGGACTGAGATCTGAGGACGAGGCCGACTACTATTGCGC CGCCTGGGATGCTTCTCTGAGCGGATGGGTTTTCGGCGGAGGCACCAAACTGACA GTGCTA
939	ACAGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTACAACGTGCAC
940	ACCAACAACAGACGGCCCAGC
941	GCCGCCTGGGATGCTTCTCTGAGCGGATGGGTT
942	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYGMHWVRQAPGKGLEWVSGINWNG GSTGYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGHHSGYDGRFFDY WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
943	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYNVHWYQQLPGTAPKLLIYTNNRRPS GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDASLSGWVFGGGTKLTVLGQP KAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSK QSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
944	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGA GACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTTAGCCACTATGGCATGCACTGGGT CCGACAGGCCCCTGGCAAAGGACTTGAATGGGTGTCCGGCATCAACTGGAATGG CGGCTCTACAGGCTACGCCGACTCTGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGA CAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGAGCCGAGGACAC CGCCGTGTACTATTGTGCCAGAGGCCACCACAGCGGCTACGACGGCAGATTCTTT GACTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACAGTTTCTTCAGCCAGCACCAAGGGC CCCAGCGTGTTCCCTCTGGCCCCTAGCAGCAAGAGCACATCTGGCGGAACAGCC GCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGA ACTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGCACACCTTTCCAGCCGTGCTGCAGAGCAG CGGCCTGTACTCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTGCCCAGCAGCTCTCTGGGCACC CAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAG AAGGTGGAACCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCCCTTGTCCTGCC CCCGAACTGCTGGGAGGCCCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCAAAGCCCAAGGACA CCCTGATGATCAGCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCA CGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAA CGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTC CGTGCTGACAGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAA GGGCCAGCCCCGCGAACCCCAGGTGTACACACTGCCCCCAAGCAGGGACGAGCT GACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCTCCGAT ATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCAC CCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTG GACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAG GCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTGAGCCCTGGCAAG
945	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCATCTGTGTCTGGCGCCCCTGGACAGAGAGTGA CCATCAGCTGTACAGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTACAACGTGCACT

	GGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCCTAAACTGCTGATCTACACCAACAACA GACGGCCCAGCGGCGTGCCCGATAGATTTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACAAGCG CCAGCCTGGCTATCTCTGGACTGAGATCTGAGGACGAGGCCGACTACTATTGCGC CGCCTGGGATGCTTCTCTGAGCGGATGGGTTTTCGGCGGAGGCACCAAACTGACA GTGCTAGGCCAGCCTAAAGCCGCCCCTAGCGTGACCCTGTTCCCTCCAAGCAGCG AGGAACTGCAGGCCAACAAGGCCACCCTCGTGTGCCTGATCAGCGACTTCTATCC TGGCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGATAGCTCTCCTGTGAAGGCCGGCGT GGAAACCACCACCCCTAGCAAGCAGAGCAACAACAAATACGCCGCCAGCAGCTA CCTGAGCCTGACCCCCGAGCAGTGGAAGTCCCACAGATCCTACAGCTGCCAAGT GACCCACGAGGGCAGCACCGTGGAAAAGACAGTGGCCCCTACCGAGTGCAGC
946	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVSAINWNG GSTGYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGHHSGYDGRFFDY WGQGTLVTVSS
947	SYGMH
948	AINWNGGSTGYADSVKG
949	GHHSGYDGRFFDY
950	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCTGSSSNIGAGYNVHWYQQLPGTAPKLLIYTNNRRPS GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDASLSGWVFGGGTKLTVL
951	TGSSSNIGAGYNVH
952	TNNRRPS
953	AAWDASLSGWV
954	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGA GACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTTAGCAGCTATGGCATGCACTGGGT CCGACAGGCCCCTGGCAAAGGACTTGAATGGGTGTCCGCCATCAACTGGAATGG CGGCTCTACAGGCTACGCCGACTCTGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGA CAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGAGCCGAGGACAC CGCCGTGTACTATTGTGCCAGAGGCCACCACAGCGGCTACGACGGCAGATTCTTT GACTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACAGTTTCTTCA
955	AGCTATGGCATGCAC
956	GCCATCAACTGGAATGGCGGCTCTACAGGCTACGCCGACTCTGTGAAGGGC
957	GGCCACCACAGCGGCTACGACGGCAGATTCTTTGACTAT
958	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACAGAGAGTGA CCATCAGCTGTACCGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTACAACGTGCACT GGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCCTAAACTGCTGATCTACACCAACAACA GACGGCCCAGCGGCGTGCCCGATAGATTTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACAAGCG CCAGCCTGGCTATCTCTGGACTGAGATCTGAGGACGAGGCCGACTACTATTGCGC CGCCTGGGATGCTTCTCTGAGCGGATGGGTTTTCGGCGGAGGCACCAAACTGACA GTGCTA
959	ACCGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTACAACGTGCAC
960	ACCAACAACAGACGGCCCAGC
961	GCCGCCTGGGATGCTTCTCTGAGCGGATGGGTT
962	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVSAINWNG GSTGYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGHHSGYDGRFFDY WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
963	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCTGSSSNIGAGYNVHWYQQLPGTAPKLLIYTNNRRPS GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDASLSGWVFGGGTKLTVLGQP

	KAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSK QSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
964	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGA GACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTTAGCAGCTATGGCATGCACTGGGT CCGACAGGCCCCTGGCAAAGGACTTGAATGGGTGTCCGCCATCAACTGGAATGG CGGCTCTACAGGCTACGCCGACTCTGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGA CAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGAGCCGAGGACAC CGCCGTGTACTATTGTGCCAGAGGCCACCACAGCGGCTACGACGGCAGATTCTTT GACTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACAGTTTCTTCAGCCAGCACCAAGGGC CCCAGCGTGTTCCCTCTGGCCCCTAGCAGCAAGAGCACATCTGGCGGAACAGCC GCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGA ACTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGCACACCTTTCCAGCCGTGCTGCAGAGCAG CGGCCTGTACTCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTGCCCAGCAGCTCTCTGGGCACC CAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAG AAGGTGGAACCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCCCTTGTCCTGCC CCCGAACTGCTGGGAGGCCCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCAAAGCCCAAGGACA CCCTGATGATCAGCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCA CGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAA CGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTC CGTGCTGACAGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAA GGGCCAGCCCCGCGAACCCCAGGTGTACACACTGCCCCCAAGCAGGGACGAGCT GACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCTCCGAT ATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCAC CCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTG GACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAG GCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTGAGCCCTGGCAAG
965	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACAGAGAGTGA CCATCAGCTGTACCGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTACAACGTGCACT GGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCCTAAACTGCTGATCTACACCAACAACA GACGGCCCAGCGGCGTGCCCGATAGATTTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACAAGCG CCAGCCTGGCTATCTCTGGACTGAGATCTGAGGACGAGGCCGACTACTATTGCGC CGCCTGGGATGCTTCTCTGAGCGGATGGGTTTTCGGCGGAGGCACCAAACTGACA GTGCTAGGCCAGCCTAAAGCCGCCCCTAGCGTGACCCTGTTCCCTCCAAGCAGCG AGGAACTGCAGGCCAACAAGGCCACCCTCGTGTGCCTGATCAGCGACTTCTATCC TGGCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGATAGCTCTCCTGTGAAGGCCGGCGT GGAAACCACCACCCCTAGCAAGCAGAGCAACAACAAATACGCCGCCAGCAGCTA CCTGAGCCTGACCCCCGAGCAGTGGAAGTCCCACAGATCCTACAGCTGCCAAGT GACCCACGAGGGCAGCACCGTGGAAAAGACAGTGGCCCCTACCGAGTGCAGC

【符號說明】無

【生物材料寄存】無

序列表

<110> 德商拜耳廠股份有限公司(BAYER AKTIENGESELLSCHAFT)
美商拜耳保健有限責任公司(Bayer HealthCare LLC)
德商拜耳智慧財產有限公司(Bayer Intellectual Property GmbH)

<120> 用於治療應用之 CCR8 抗體

<130> BHC201031; BHC201032; BHC201059; BHC211013; BHC211014

<160> 965

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|P32246|CCR1_人類_TRD

<400> 1

Met Glu Thr Pro Asn Thr Thr Glu Asp Tyr Asp Thr Thr Thr Glu Phe
1 5 10 15

Asp Tyr Gly Asp Ala Thr Pro
20

<210> 2
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|Q2Y2P0|CCR1_MACFA_TRD

<400> 2

Met Glu Thr Pro Asp Thr Thr Glu Asn Tyr Asp Met Ile Thr Glu Phe
1 5 10 15

Asp Tyr Gly Asp Ala Thr Pro
20

<210> 3
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|P51675|CCR1_小鼠_TRD

<400> 3

Met Glu Ile Ser Asp Phe Thr Glu Ala Tyr Pro Thr Thr Thr Glu Phe
1 5 10 15

Asp Tyr Gly Asp Ser Thr Pro
20

<210> 4
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|P32246|CCR1_人類_N端

<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> Xaa可以是任何天然存在的胺基酸

<400> 4

Met Glu Thr Pro Asn Thr Thr Glu Asp Tyr Asp Thr Thr Thr Glu Phe
1 5 10 15

Asp Tyr Gly Asp Ala Thr Pro Xaa Gln Lys Val Asn Glu Arg Ala Phe
20 25 30

Gly Ala

<210> 5
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|Q2Y2P0|CCR1_MACFA_N端

<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> Xaa可以是任何天然存在的胺基酸

<400> 5

Met Glu Thr Pro Asp Thr Thr Glu Asn Tyr Asp Met Ile Thr Glu Phe
1 5 10 15

Asp Tyr Gly Asp Ala Thr Pro Xaa His Lys Val Asn Glu Arg Ala Ile
20 25 30

Leu Ala

<210> 6
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|P51675|CCR1_小鼠_N端

<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> Xaa 可以是任何天然存在的胺基酸

<400> 6

Met Glu Ile Ser Asp Phe Thr Glu Ala Tyr Pro Thr Thr Thr Glu Phe
1 5 10 15

Asp Tyr Gly Asp Ser Thr Pro Xaa Gln Lys Thr Ala Val Arg Ala Phe
20 25 30

Gly Ala

<210> 7
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|P41597|CCR2_人類_TRD

<400> 7

Met Leu Ser Thr Ser Arg Ser Arg Phe Ile Arg Asn Thr Asn Glu Ser
1 5 10 15

Gly Glu Glu Val Thr Thr Phe Phe Asp Tyr Asp Tyr Gly Ala Pro
20 25 30

<210> 8
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|O18793|CCR2_MACMU_TRD

<400> 8

Met Leu Ser Thr Ser Arg Ser Arg Phe Ile Arg Asn Thr Asn Gly Ser
1 5 10 15

Gly Glu Glu Val Thr Thr Phe Phe Asp Tyr Asp Tyr Gly Ala Pro
20 25 30

<210> 9
<211> 44
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|P51683|CCR2_小鼠_TRD

<400> 9

Met Glu Asp Asn Asn Met Leu Pro Gln Phe Ile His Gly Ile Leu Ser
1 5 10 15

Thr Ser His Ser Leu Phe Thr Arg Ser Ile Gln Glu Leu Asp Glu Gly
20 25 30

Ala Thr Thr Pro Tyr Asp Tyr Asp Asp Gly Glu Pro
35 40

<210> 10
<211> 42
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|P41597|CCR2_人類_N端

<220>
<221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> Xaa 可以是任何天然存在的胺基酸

<400> 10

Met Leu Ser Thr Ser Arg Ser Arg Phe Ile Arg Asn Thr Asn Glu Ser
1 5 10 15

Gly Glu Glu Val Thr Thr Phe Phe Asp Tyr Asp Tyr Gly Ala Pro Xaa
20 25 30

His Lys Phe Asp Val Lys Gln Ile Gly Ala
35 40

<210> 11
<211> 42

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|O18793|CCR2_MACMU_N 端

<220>
<221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> Xaa 可以是任何天然存在的胺基酸

<400> 11

Met Leu Ser Thr Ser Arg Ser Arg Phe Ile Arg Asn Thr Asn Gly Ser
1 5 10 15

Gly Glu Glu Val Thr Thr Phe Phe Asp Tyr Asp Tyr Gly Ala Pro Xaa
20 25 30

His Lys Phe Asp Val Lys Gln Ile Gly Ala
35 40

<210> 12
<211> 55
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|P51683|CCR2_小鼠_N 端

<220>
<221> misc_feature
<222> (45)..(45)
<223> Xaa 可以是任何天然存在的胺基酸

<400> 12

Met Glu Asp Asn Asn Met Leu Pro Gln Phe Ile His Gly Ile Leu Ser
1 5 10 15

Thr Ser His Ser Leu Phe Thr Arg Ser Ile Gln Glu Leu Asp Glu Gly
20 25 30

Ala Thr Thr Pro Tyr Asp Tyr Asp Asp Gly Glu Pro Xaa His Lys Thr
35 40 45

Ser Val Lys Gln Ile Gly Ala
50 55

<210> 13
<211> 23

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|P51677|CCR3_人類_TRD

<400> 13

Met Thr Thr Ser Leu Asp Thr Val Glu Thr Phe Gly Thr Thr Ser Tyr
1 5 10 15

Tyr Asp Asp Val Gly Leu Leu
20

<210> 14
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|Q9BDS8|CCR3_MACFA_TRD

<400> 14

Met Thr Thr Ser Leu Asp Thr Val Glu Thr Phe Gly Pro Thr Ser Tyr
1 5 10 15

Asp Asp Asp Met Gly Leu Leu
20

<210> 15
<211> 27
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|P51678|CCR3_小鼠_TRD

<400> 15

Met Ala Phe Asn Thr Asp Glu Ile Lys Thr Val Val Glu Ser Phe Glu
1 5 10 15

Thr Thr Pro Tyr Glu Tyr Glu Trp Ala Pro Pro
20 25

<210> 16
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|P51677|CCR3_人類_N端

<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> Xaa 可以是任何天然存在的胺基酸

<400> 16

Met Thr Thr Ser Leu Asp Thr Val Glu Thr Phe Gly Thr Thr Ser Tyr
1 5 10 15

Tyr Asp Asp Val Gly Leu Leu Xaa Glu Lys Ala Asp Thr Arg Ala Leu
20 25 30

Met Ala

<210> 17
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|Q9BDS8|CCR3_MACFA_N 端

<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> Xaa 可以是任何天然存在的胺基酸

<400> 17

Met Thr Thr Ser Leu Asp Thr Val Glu Thr Phe Gly Pro Thr Ser Tyr
1 5 10 15

Asp Asp Asp Met Gly Leu Leu Xaa Glu Lys Ala Asp Val Gly Ala Leu
20 25 30

Ile Ala

<210> 18
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|P51678|CCR3_小鼠_N 端

<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(28)

<223> Xaa 可以是任何天然存在的胺基酸

<400> 18

Met Ala Phe Asn Thr Asp Glu Ile Lys Thr Val Val Glu Ser Phe Glu
1 5 10 15

Thr Thr Pro Tyr Glu Tyr Glu Trp Ala Pro Pro Xaa Glu Lys Val Arg
20 25 30

Ile Lys Glu Leu Gly Ser
35

<210> 19
<211> 28
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|P51679|CCR4_人類_TRD

<400> 19

Met Asn Pro Thr Asp Ile Ala Asp Thr Thr Leu Asp Glu Ser Ile Tyr
1 5 10 15

Ser Asn Tyr Tyr Leu Tyr Glu Ser Ile Pro Lys Pro
20 25

<210> 20
<211> 28
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >tr|G7NYB7|CCR4_MACFA_TRD

<400> 20

Met Asn Pro Thr Asp Ile Ala Asp Thr Thr Leu Asp Glu Ser Ile Tyr
1 5 10 15

Ser Asn Tyr Tyr Leu Tyr Glu Ser Ile Pro Lys Pro
20 25

<210> 21
<211> 28
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|P51680|CCR4_小鼠_TRD

<400> 21

Met Asn Ala Thr Glu Val Thr Asp Thr Thr Gln Asp Glu Thr Val Tyr
1 5 10 15

Asn Ser Tyr Tyr Phe Tyr Glu Ser Met Pro Lys Pro
20 25

<210> 22
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|P51679|CCR4_人類_N端

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> Xaa 可以是任何天然存在的胺基酸

<400> 22

Met Asn Pro Thr Asp Ile Ala Asp Thr Thr Leu Asp Glu Ser Ile Tyr
1 5 10 15

Ser Asn Tyr Tyr Leu Tyr Glu Ser Ile Pro Lys Pro Xaa Thr Lys Glu
20 25 30

Gly Ile Lys Ala Phe Gly Glu
35

<210> 23
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >tr|G7NYB7|CCR4_MACFA_N端

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> Xaa 可以是任何天然存在的胺基酸

<400> 23

Met Asn Pro Thr Asp Ile Ala Asp Thr Thr Leu Asp Glu Ser Ile Tyr
1 5 10 15

Ser Asn Tyr Tyr Leu Tyr Glu Ser Ile Pro Lys Pro Xaa Thr Lys Glu
20 25 30

Gly Ile Lys Ala Phe Gly Glu
35

<210> 24
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|P51680|CCR4_小鼠_N端

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> Xaa 可以是任何天然存在的胺基酸

<400> 24

Met Asn Ala Thr Glu Val Thr Asp Thr Thr Gln Asp Glu Thr Val Tyr
1 5 10 15

Asn Ser Tyr Tyr Phe Tyr Glu Ser Met Pro Lys Pro Xaa Thr Lys Glu
20 25 30

Gly Ile Lys Ala Phe Gly Glu
35

<210> 25
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|P51681|CCR5_人類_TRD

<400> 25

Met Asp Tyr Gln Val Ser Ser Pro Ile Tyr Asp Ile Asn Tyr Tyr Thr
1 5 10 15

Ser Glu Pro

<210> 26
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|P61814|CCR5_MACFA_TRD

<400> 26

Met Asp Tyr Gln Val Ser Ser Pro Thr Tyr Asp Ile Asp Tyr Tyr Thr
1 5 10 15

Ser Glu Pro

<210> 27
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|P51682|CCR5_小鼠_TRD

<400> 27

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

Gly Met Ser Ala Pro
20

<210> 28
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|P51681|CCR5_人類_N 端

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 可以是任何天然存在的胺基酸

<400> 28

Met Asp Tyr Gln Val Ser Ser Pro Ile Tyr Asp Ile Asn Tyr Tyr Thr
1 5 10 15

Ser Glu Pro Xaa Gln Lys Ile Asn Val Lys Gln Ile Ala Ala
20 25 30

<210> 29
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|P61814|CCR5_MACFA_N 端

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 可以是任何天然存在的胺基酸

<400> 29

Met Asp Tyr Gln Val Ser Ser Pro Thr Tyr Asp Ile Asp Tyr Tyr Thr
1 5 10 15

Ser Glu Pro Xaa Gln Lys Ile Asn Val Lys Gln Ile Ala Ala
20 25 30

<210> 30
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|P51682|CCR5_小鼠_N 端

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> Xaa 可以是任何天然存在的胺基酸

<400> 30

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

Gly Met Ser Ala Pro Xaa Gln Lys Ile Asn Val Lys Gln Ile Ala Ala
20 25 30

<210> 31
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|P51684|CCR6_人類_TRD

<400> 31

Met Ser Gly Glu Ser Met Asn Phe Ser Asp Val Phe Asp Ser Ser Glu
1 5 10 15

Asp Tyr Phe Val Ser Val Asn Thr Ser Tyr Tyr Ser Val Asp Ser Glu
20 25 30

Met Leu Leu
35

<210> 32
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >tr|A0A2K5WY45|CCR6_MACFA_TRD

<400> 32

Met Phe Leu Pro Thr Met Ser Gly Glu Ser Met Asn Phe Ser Asp Val
1 5 10 15

Phe Asp Ser Ser Glu Asp Tyr Phe Ala Ser Val Asn Thr Ser Tyr Tyr
20 25 30

Thr Val Asp Ser Glu Met Leu Leu
35 40

<210> 33
<211> 27
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|O54689|CCR6_小鼠_TRD

<400> 33

Met Asn Ser Thr Glu Ser Tyr Phe Gly Thr Asp Asp Tyr Asp Asn Thr
1 5 10 15

Glu Tyr Tyr Ser Ile Pro Pro Asp His Gly Pro
20 25

<210> 34
<211> 47
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|P51684|CCR6_人類_N端

<220>
<221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> Xaa 可以是任何天然存在的胺基酸

<400> 34

Met Ser Gly Glu Ser Met Asn Phe Ser Asp Val Phe Asp Ser Ser Glu
1 5 10 15

Asp Tyr Phe Val Ser Val Asn Thr Ser Tyr Tyr Ser Val Asp Ser Glu
20 25 30

Met Leu Leu Xaa Ser Leu Gln Glu Val Arg Gln Phe Ser Arg Leu
35 40 45

<210> 35
<211> 52
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >tr|A0A2K5WY45|CCR6_MACFA_N 端

<220>
<221> misc_feature
<222> (41)..(41)
<223> Xaa 可以是任何天然存在的胺基酸

<400> 35

Met Phe Leu Pro Thr Met Ser Gly Glu Ser Met Asn Phe Ser Asp Val
1 5 10 15

Phe Asp Ser Ser Glu Asp Tyr Phe Ala Ser Val Asn Thr Ser Tyr Tyr
20 25 30

Thr Val Asp Ser Glu Met Leu Leu Xaa Thr Leu His Glu Val Arg Gln
35 40 45

Phe Ser Arg Leu
50

<210> 36
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|O54689|CCR6_小鼠_N 端

<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> Xaa 可以是任何天然存在的胺基酸

<400> 36

Met Asn Ser Thr Glu Ser Tyr Phe Gly Thr Asp Asp Tyr Asp Asn Thr
1 5 10 15

Glu Tyr Tyr Ser Ile Pro Pro Asp His Gly Pro Xaa Ser Leu Glu Glu
20 25 30

Val Arg Asn Phe Thr Lys Val
35

<210> 37
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|P32248|CCR7_人類_TRD

<400> 37

Gln Asp Glu Val Thr Asp Asp Tyr Ile Gly Asp Asn Thr Thr Val Asp
1 5 10 15

Tyr Thr Leu Phe Glu Ser Leu
20

<210> 38
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >tr|C0ISS3|CCR7_MACFA_TRD

<400> 38

Gln Asp Glu Val Thr Asp Asp Tyr Ile Gly Asp Asn Thr Thr Val Asp
1 5 10 15

Tyr Thr Leu Phe Glu Ser Leu
20

<210> 39
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|P47774|CCR7_小鼠_TRD

<400> 39

Gln Asp Glu Val Thr Asp Asp Tyr Ile Gly Glu Asn Thr Thr Val Asp
1 5 10 15

Tyr Thr Leu Tyr Glu Ser Val
20

<210> 40
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|P32248|CCR7_人類_N 端 (無訊號肽))

<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> Xaa 可以是任何天然存在的胺基酸

<400> 40

Gln Asp Glu Val Thr Asp Asp Tyr Ile Gly Asp Asn Thr Thr Val Asp
1 5 10 15

Tyr Thr Leu Phe Glu Ser Leu Xaa Ser Lys Lys Asp Val Arg Asn Phe
20 25 30

Lys Ala Trp
35

<210> 41
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >tr|C0ISS3|CCR7_MACFA_N 端 (無訊號肽))

<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> Xaa 可以是任何天然存在的胺基酸

<400> 41

Gln Asp Glu Val Thr Asp Asp Tyr Ile Gly Asp Asn Thr Thr Val Asp
1 5 10 15

Tyr Thr Leu Phe Glu Ser Leu Xaa Ser Lys Lys Asp Val Arg Asn Phe
20 25 30

Lys Ala Trp
35

<210> 42
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|P47774|CCR7_小鼠_N端 (無訊號肽))

<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> Xaa 可以是任何天然存在的胺基酸

<400> 42

Gln Asp Glu Val Thr Asp Asp Tyr Ile Gly Glu Asn Thr Thr Val Asp
1 5 10 15

Tyr Thr Leu Tyr Glu Ser Val Xaa Phe Lys Lys Asp Val Arg Asn Phe
20 25 30

Lys Ala Trp
35

<210> 43
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|P51685|CCR8_人類_TRD

<400> 43

Met Asp Tyr Thr Leu Asp Leu Ser Val Thr Thr Val Thr Asp Tyr Tyr
1 5 10 15

Tyr Pro Asp Ile Phe Ser Ser Pro
20

<210> 44
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|G7NYJ2|CCR8_MACFA_TRD

<400> 44

Met Asp Tyr Thr Leu Asp Pro Ser Met Thr Thr Met Thr Asp Tyr Tyr
1 5 10 15

Tyr Pro Asp Ser Leu Ser Ser Pro
20

<210> 45
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|P56484|CCR8_小鼠_TRD

<400> 45

Met Asp Tyr Thr Met Glu Pro Asn Val Thr Met Thr Asp Tyr Tyr Pro
1 5 10 15

Asp Phe Phe Thr Ala Pro
20

<210> 46
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|P51685|CCR8_人類_N端

<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> Xaa可以是任何天然存在的胺基酸

<400> 46

Met Asp Tyr Thr Leu Asp Leu Ser Val Thr Thr Val Thr Asp Tyr Tyr
1 5 10 15

Tyr Pro Asp Ile Phe Ser Ser Pro Xaa Asp Ala Glu Leu Ile Gln Thr
20 25 30

Asn Gly Lys
35

<210> 47
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|G7NYJ2|CCR8_MACFA_N端

<220>

<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> Xaa 可以是任何天然存在的胺基酸

<400> 47

Met Asp Tyr Thr Leu Asp Pro Ser Met Thr Thr Met Thr Asp Tyr Tyr
1 5 10 15

Tyr Pro Asp Ser Leu Ser Ser Pro Xaa Asp Gly Glu Leu Ile Gln Arg
20 25 30

Asn Asp Lys
35

<210> 48
<211> 33
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|P56484|CCR8_小鼠_N 端

<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> Xaa 可以是任何天然存在的胺基酸

<400> 48

Met Asp Tyr Thr Met Glu Pro Asn Val Thr Met Thr Asp Tyr Tyr Pro
1 5 10 15

Asp Phe Phe Thr Ala Pro Xaa Asp Ala Glu Phe Leu Leu Arg Gly Ser
20 25 30

Met

<210> 49
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|P51685|CCR8_人類_LID

<400> 49

Asp Ala Glu Leu Ile Gln Thr Asn Gly Lys
1 5 10

<210> 50
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|G7NYJ2|CCR8_MACFA_LID

<400> 50

Asp Gly Glu Leu Ile Gln Arg Asn Asp Lys
1 5 10

<210> 51
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|P56484|CCR8_小鼠_LID

<400> 51

Asp Ala Glu Phe Leu Leu Arg Gly Ser Met
1 5 10

<210> 52
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|P51685|CCR8_人類_ECL1

<400> 52

Tyr Leu Leu Asp Gln Trp Val Phe Gly Thr Val Met Cys Lys
1 5 10

<210> 53
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|G7NYJ2|CCR8_MACFA_ECL1

<400> 53

Tyr Gln Leu Asp Gln Trp Val Phe Gly Thr Val Met Cys Lys
1 5 10

<210> 54
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|P56484|CCR8_小鼠_ECL1

<400> 54

Asn Leu Leu Asp Gln Trp Val Phe Gly Thr Ala Met Cys Lys
1 5 10

<210> 55
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|P51685|CCR8_人類_ECL2

<400> 55

Tyr Gln Val Ala Ser Glu Asp Gly Val Leu Gln Cys Tyr Ser Phe Tyr
1 5 10 15

Asn Gln Gln Thr Leu Lys Trp Lys Ile Phe Thr Asn Phe Lys Met
20 25 30

<210> 56
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|G7NYJ2|CCR8_MACFA_ECL2

<400> 56

Tyr Gln Val Ala Ser Glu Asp Gly Val Leu Gln Cys Tyr Ser Phe Tyr
1 5 10 15

Asn Gln Gln Thr Leu Lys Trp Lys Ile Phe Thr Asn Phe Glu Met
20 25 30

<210> 57
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|P56484|CCR8_小鼠_ECL2

<400> 57

Tyr Gln Val Ala Ser Glu Asp Gly Met Leu Gln Cys Phe Gln Phe Tyr
1 5 10 15

Glu Glu Gln Ser Leu Arg Trp Lys Leu Phe Thr His Phe Glu Ile
20 25 30

<210> 58
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|P51685|CCR8_人類_ECL3

<400> 58

His Ser Met His Ile Leu Asp Gly Cys Ser Ile Ser Gln Gln Leu Thr
1 5 10 15

Tyr

<210> 59
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|G7NYJ2|CCR8_MACFA_ECL3

<400> 59

His Ser Met His Ile Leu Asp Gly Cys Ser Ile Ser Gln Gln Leu Asn
1 5 10 15

Tyr

<210> 60
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|P56484|CCR8_小鼠_ECL3

<400> 60

His Asp Leu His Ile Leu Asp Gly Cys Ala Thr Arg Gln Arg Leu Ala
1 5 10 15

Leu

<210> 61
<211> 37

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|P51686|CCR9_人類_TRD

<400> 61

Met Thr Pro Thr Asp Phe Thr Ser Pro Ile Pro Asn Met Ala Asp Asp
1 5 10 15

Tyr Gly Ser Glu Ser Thr Ser Ser Met Glu Asp Tyr Val Asn Phe Asn
20 25 30

Phe Thr Asp Phe Tyr
35

<210> 62
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >tr|Q0H741|CCR9_MACFA_TRD

<400> 62

Met Thr Pro Thr Glu Phe Thr Ser Pro Val Pro Asn Met Ala Asp Asp
1 5 10 15

Tyr Gly Ser Glu Ser Thr Ser Ser Met Glu Asp Tyr Val Asn Phe Asn
20 25 30

Phe Thr Asp Phe Tyr
35

<210> 63
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|Q9WUT7|CCR9_小鼠_TRD

<400> 63

Met Thr Pro Thr Glu Phe Thr Ser Pro Val Pro Asn Met Ala Asp Asp
1 5 10 15

Tyr Gly Ser Glu Ser Thr Ser Ser Met Glu Asp Tyr Val Asn Phe Asn
20 25 30

Phe Thr Asp Phe Tyr
35

<210> 64
<211> 48
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|P51686|CCR9_人類_N 端

<220>
<221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> Xaa 可以是任何天然存在的胺基酸

<400> 64

Met Thr Pro Thr Asp Phe Thr Ser Pro Ile Pro Asn Met Ala Asp Asp
1 5 10 15

Tyr Gly Ser Glu Ser Thr Ser Ser Met Glu Asp Tyr Val Asn Phe Asn
20 25 30

Phe Thr Asp Phe Tyr Xaa Glu Lys Asn Asn Val Arg Gln Phe Ala Ser
35 40 45

<210> 65
<211> 48
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >tr|Q0H741|CCR9_MACFA_N 端

<220>
<221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> Xaa 可以是任何天然存在的胺基酸

<400> 65

Met Thr Pro Thr Glu Phe Thr Ser Pro Val Pro Asn Met Ala Asp Asp
1 5 10 15

Tyr Gly Ser Glu Ser Thr Ser Ser Met Glu Asp Tyr Val Asn Phe Asn
20 25 30

Phe Thr Asp Phe Tyr Xaa Glu Lys Asn Asn Val Arg Gln Phe Ala Ser
35 40 45

<210> 66
<211> 48
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|Q9WUT7|CCR9_小鼠_N端

<220>
<221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> Xaa可以是任何天然存在的胺基酸

<400> 66

Met Thr Pro Thr Glu Phe Thr Ser Pro Val Pro Asn Met Ala Asp Asp
1 5 10 15

Tyr Gly Ser Glu Ser Thr Ser Ser Met Glu Asp Tyr Val Asn Phe Asn
20 25 30

Phe Thr Asp Phe Tyr Xaa Glu Lys Asn Asn Val Arg Gln Phe Ala Ser
35 40 45

<210> 67
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|P46092|CCR10_人類_TRD

<400> 67

Met Gly Thr Glu Ala Thr Glu Gln Val Ser Trp Gly His Tyr Ser Gly
1 5 10 15

Asp Glu Glu Asp Ala Tyr Ser Ala Glu Pro Leu Pro Glu Leu
20 25 30

<210> 68
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >tr|A0A2K5UAP1|CCR10_MACFA_TRD

<400> 68

Met Gly Thr Glu Ala Thr Glu Gln Val Ser Trp Gly His Tyr Ser Gly
1 5 10 15

Asp Glu Glu Glu Ala Tyr Ser Ala Glu Pro Leu Pro Glu Leu
20 25 30

<210> 69
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|Q9JL21|CCR10_小鼠_TRD

<400> 69

Met Gly Thr Lys Pro Thr Glu Gln Val Ser Trp Gly Leu Tyr Ser Gly
1 5 10 15

Tyr Asp Glu Glu Ala Tyr Ser Val Gly Pro Leu Pro Glu Leu
20 25 30

<210> 70
<211> 52
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|P46092|CCR10_人類_N端

<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> Xaa 可以是任何天然存在的胺基酸

<400> 70

Met Gly Thr Glu Ala Thr Glu Gln Val Ser Trp Gly His Tyr Ser Gly
1 5 10 15

Asp Glu Glu Asp Ala Tyr Ser Ala Glu Pro Leu Pro Glu Leu Xaa Tyr
20 25 30

Lys Ala Asp Val Gln Ala Phe Ser Arg Ala Phe Gln Pro Ser Val Ser
35 40 45

Leu Thr Val Ala
50

<210> 71
<211> 52
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> >trIA0A2K5UAP1ICCR10_MACFA_N端

<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> Xaa可以是任何天然存在的胺基酸

<400> 71

Met Gly Thr Glu Ala Thr Glu Gln Val Ser Trp Gly His Tyr Ser Gly
1 5 10 15

Asp Glu Glu Glu Ala Tyr Ser Ala Glu Pro Leu Pro Glu Leu Xaa Tyr
20 25 30

Lys Ala Asp Val Gln Ala Phe Ser Arg Ala Phe Gln Pro Ser Val Ser
35 40 45

Leu Thr Val Ala
50

<210> 72
<211> 48
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >splQ9JL21ICCR10_小鼠_N端

<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> Xaa可以是任何天然存在的胺基酸

<400> 72

Met Gly Thr Lys Pro Thr Glu Gln Val Ser Trp Gly Leu Tyr Ser Gly
1 5 10 15

Tyr Asp Glu Glu Ala Tyr Ser Val Gly Pro Leu Pro Glu Leu Xaa Tyr
20 25 30

Lys Ala Asp Val Gln Ala Phe Ser Arg Ala Phe Gln Pro Ser Val Ser
35 40 45

<210> 73
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> >sp|P25024|CXCR1_人類_TRD

<400> 73

Met Ser Asn Ile Thr Asp Pro Gln Met Trp Asp Phe Asp Asp Leu Asn
1 5 10 15

Phe Thr Gly Met Pro Pro Ala Asp Glu Asp Tyr Ser Pro
20 25

<210> 74
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >tr|A0A2K5X9E4|CXCR1_MACFA_TRD

<400> 74

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

Asn Phe Thr Gly Met Pro Pro Thr Asp Glu Asp Tyr Ser Pro
20 25 30

<210> 75
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|Q810W6|CXCR1_小鼠_TRD

<400> 75

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

Glu Lys Glu Phe Gly Asn Ile Thr Gly Met Leu Pro Thr Gly Asp Tyr
20 25 30

Phe Ile Pro
35

<210> 76
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|P25024|CXCR1_人類_N端

<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> Xaa 可以是任何天然存在的胺基酸

<400> 76

Met Ser Asn Ile Thr Asp Pro Gln Met Trp Asp Phe Asp Asp Leu Asn
1 5 10 15

Phe Thr Gly Met Pro Pro Ala Asp Glu Asp Tyr Ser Pro Xaa Met Leu
20 25 30

Glu Thr Glu Thr Leu Asn Lys
35

<210> 77
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >tr|A0A2K5X9E4|CXCR1_MACFA_N 端

<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> Xaa 可以是任何天然存在的胺基酸

<400> 77

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

Asn Phe Thr Gly Met Pro Pro Thr Asp Glu Asp Tyr Ser Pro Xaa Arg
20 25 30

Leu Glu Thr Gln Ser Leu Asn Lys
35 40

<210> 78
<211> 44
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|Q810W6|CXCR1_小鼠_N 端

<220>
<221> misc_feature
<222> (36)..(36)

<223> Xaa 可以是任何天然存在的胺基酸

<400> 78

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

Glu Lys Glu Phe Gly Asn Ile Thr Gly Met Leu Pro Thr Gly Asp Tyr
20 25 30

Phe Ile Pro Xaa Lys Arg Val Pro Ile Thr Asn Arg
35 40

<210> 79
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|P25025|CXCR2_人類_TRD

<400> 79

Met Glu Asp Phe Asn Met Glu Ser Asp Ser Phe Glu Asp Phe Trp Lys
1 5 10 15

Gly Glu Asp Leu Ser Asn Tyr Ser Tyr Ser Ser Thr Leu Pro Pro Phe
20 25 30

Leu Leu Asp Ala Ala Pro
35

<210> 80
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|Q28519|CXCR2_MACMU_TRD

<400> 80

Phe Asn Met Glu Ser Asp Ser Phe Glu Asp Leu Trp Lys Gly Glu Asp
1 5 10 15

Phe Ser Asn Tyr Ser Tyr Ser Ser Asp Leu Pro Pro Ser Leu Pro Asp
20 25 30

Val Ala Pro
35

<210> 81
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|P35343|CXCR2_小鼠_TRD

<400> 81

Met Gly Glu Phe Lys Val Asp Lys Phe Asn Ile Glu Asp Phe Phe Ser
1 5 10 15

Gly Asp Leu Asp Ile Phe Asn Tyr Ser Ser Gly Met Pro Ser Ile Leu
20 25 30

Pro Asp Ala Val Pro
35

<210> 82
<211> 48
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|P25025|CXCR2_人類_N 端

<220>
<221> misc_feature
<222> (39)..(39)
<223> Xaa 可以是任何天然存在的胺基酸

<400> 82

Met Glu Asp Phe Asn Met Glu Ser Asp Ser Phe Glu Asp Phe Trp Lys
1 5 10 15

Gly Glu Asp Leu Ser Asn Tyr Ser Tyr Ser Ser Thr Leu Pro Pro Phe
20 25 30

Leu Leu Asp Ala Ala Pro Xaa Glu Pro Glu Ser Leu Glu Ile Asn Lys
35 40 45

<210> 83
<211> 45
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|Q28519|CXCR2_MACMU_N 端

<220>

<221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> Xaa 可以是任何天然存在的胺基酸

<400> 83

Phe Asn Met Glu Ser Asp Ser Phe Glu Asp Leu Trp Lys Gly Glu Asp
1 5 10 15

Phe Ser Asn Tyr Ser Tyr Ser Ser Asp Leu Pro Pro Ser Leu Pro Asp
20 25 30

Val Ala Pro Xaa Arg Pro Glu Ser Leu Glu Ile Asn Lys
35 40 45

<210> 84
<211> 47
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|P35343|CXCR2_小鼠_N 端

<220>
<221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> Xaa 可以是任何天然存在的胺基酸

<400> 84

Met Gly Glu Phe Lys Val Asp Lys Phe Asn Ile Glu Asp Phe Phe Ser
1 5 10 15

Gly Asp Leu Asp Ile Phe Asn Tyr Ser Ser Gly Met Pro Ser Ile Leu
20 25 30

Pro Asp Ala Val Pro Xaa His Ser Glu Asn Leu Glu Ile Asn Ser
35 40 45

<210> 85
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|P49682|CXCR3_人類_TRD

<400> 85

Met Val Leu Glu Val Ser Asp His Gln Val Leu Asn Asp Ala Glu Val
1 5 10 15

Ala Ala Leu Leu Glu Asn Phe Ser Ser Ser Tyr Asp Tyr Gly Glu Asn
20 25 30

Glu Ser Asp Ser
35

<210> 86
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >tr|A0A2K5UV19|CXCR3_MACFA_TRD

<400> 86

Met Val Leu Glu Val Ser Asp His Gln Val Leu Asn Asp Ala Glu Val
1 5 10 15

Ala Ala Leu Leu Glu Asn Phe Ser Ser Ser Tyr Asp Tyr Gly Glu Asn
20 25 30

Glu Ser Asp Ser
35

<210> 87
<211> 41
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|O88410|CXCR3_小鼠_TRD

<400> 87

Met Tyr Leu Glu Val Ser Glu Arg Gln Val Leu Asp Ala Ser Asp Phe
1 5 10 15

Ala Phe Leu Leu Glu Asn Ser Thr Ser Pro Tyr Asp Tyr Gly Glu Asn
20 25 30

Glu Ser Asp Phe Ser Asp Ser Pro Pro
35 40

<210> 88
<211> 42
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|P49682|CXCR3_人類_N端

<220>
<221> misc_feature
<222> (37)..(38)
<223> Xaa 可以是任何天然存在的胺基酸

<400> 88

Met Val Leu Glu Val Ser Asp His Gln Val Leu Asn Asp Ala Glu Val
1 5 10 15

Ala Ala Leu Leu Glu Asn Phe Ser Ser Ser Tyr Asp Tyr Gly Glu Asn
20 25 30

Glu Ser Asp Ser Xaa Xaa Thr Ser Pro Pro
35 40

<210> 89
<211> 42
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >tr|A0A2K5UV19|CXCR3_MACFA_N 端

<220>
<221> misc_feature
<222> (37)..(38)
<223> Xaa 可以是任何天然存在的胺基酸

<400> 89

Met Val Leu Glu Val Ser Asp His Gln Val Leu Asn Asp Ala Glu Val
1 5 10 15

Ala Ala Leu Leu Glu Asn Phe Ser Ser Ser Tyr Asp Tyr Gly Glu Asn
20 25 30

Glu Ser Asp Ser Xaa Xaa Thr Ser Pro Pro
35 40

<210> 90
<211> 52
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|O88410|CXCR3_小鼠_N 端

<220>
<221> misc_feature
<222> (42)..(42)

<223> Xaa 可以是任何天然存在的胺基酸

<400> 90

Met Tyr Leu Glu Val Ser Glu Arg Gln Val Leu Asp Ala Ser Asp Phe
1 5 10 15

Ala Phe Leu Leu Glu Asn Ser Thr Ser Pro Tyr Asp Tyr Gly Glu Asn
20 25 30

Glu Ser Asp Phe Ser Asp Ser Pro Pro Xaa Pro Gln Asp Phe Ser Leu
35 40 45

Asn Phe Asp Arg
50

<210> 91
<211> 27
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|P61073|CXCR4_人類_TRD

<400> 91

Met Glu Gly Ile Ser Ile Tyr Thr Ser Asp Asn Tyr Thr Glu Glu Met
1 5 10 15

Gly Ser Gly Asp Tyr Asp Ser Met Lys Glu Pro
20 25

<210> 92
<211> 27
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|Q28474|CXCR4_MACFA_TRD

<400> 92

Met Glu Gly Ile Ser Ile Tyr Thr Ser Asp Asn Tyr Thr Glu Glu Met
1 5 10 15

Gly Ser Gly Asp Tyr Asp Ser Ile Lys Glu Pro
20 25

<210> 93
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|P70658|CXCR4_小鼠_TRD

<400> 93

Met Glu Pro Ile Ser Val Ser Ile Tyr Thr Ser Asp Asn Tyr Ser Glu
1 5 10 15

Glu Val Gly Ser Gly Asp Tyr Asp Ser Asn Lys Glu Pro
20 25

<210> 94
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|P61073|CXCR4_人類_N 端

<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> Xaa 可以是任何天然存在的胺基酸

<400> 94

Met Glu Gly Ile Ser Ile Tyr Thr Ser Asp Asn Tyr Thr Glu Glu Met
1 5 10 15

Gly Ser Gly Asp Tyr Asp Ser Met Lys Glu Pro Xaa Phe Arg Glu Glu
20 25 30

Asn Ala Asn Phe Asn Lys
35

<210> 95
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|Q28474|CXCR4_MACFA_N 端

<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> Xaa 可以是任何天然存在的胺基酸

<400> 95

Met Glu Gly Ile Ser Ile Tyr Thr Ser Asp Asn Tyr Thr Glu Glu Met
1 5 10 15

Gly Ser Gly Asp Tyr Asp Ser Ile Lys Glu Pro Xaa Phe Arg Glu Glu
20 25 30

Asn Ala His Phe Asn Arg
35

<210> 96
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|P70658|CXCR4_小鼠_N端

<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> Xaa 可以是任何天然存在的胺基酸

<400> 96

Met Glu Pro Ile Ser Val Ser Ile Tyr Thr Ser Asp Asn Tyr Ser Glu
1 5 10 15

Glu Val Gly Ser Gly Asp Tyr Asp Ser Asn Lys Glu Pro Xaa Phe Arg
20 25 30

Asp Glu Asn Val His Phe Asn Arg
35 40

<210> 97
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|P32302|CXCR5_人類_TRD

<400> 97

Met Asn Tyr Pro Leu Thr Leu Glu Met Asp Leu Glu Asn Leu Glu Asp
1 5 10 15

Leu Phe Trp Glu Leu Asp Arg Leu Asp Asn Tyr Asn Asp Thr Ser Leu
20 25 30

Val Glu Asn His Leu
35

<210> 98
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >trIG8F5K4ICXCR5_MACFA_TRD

<400> 98

Met Asn Tyr Pro Leu Met Leu Glu Met Asp Leu Glu Asn Leu Glu Asp
1 5 10 15

Leu Phe Leu Glu Phe Asp Lys Phe Asp Asn Tyr Asn Asp Thr Ser Leu
20 25 30

Val Glu Asn His Leu
35

<210> 99
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >spIQ04683ICXCR5_小鼠_TRD

<400> 99

Met Asn Tyr Pro Leu Thr Leu Asp Met Gly Ser Ile Thr Tyr Asn Met
1 5 10 15

Asp Asp Leu Tyr Lys Glu Leu Ala Phe Tyr Ser Asn Ser Thr Glu Ile
20 25 30

Pro Leu Gln Asp Ser Asn Phe
35

<210> 100
<211> 55
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >spIP32302ICXCR5_人類_N端

<220>
<221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> Xaa可以是任何天然存在的胺基酸

<400> 100

Met Asn Tyr Pro Leu Thr Leu Glu Met Asp Leu Glu Asn Leu Glu Asp
1 5 10 15

Leu Phe Trp Glu Leu Asp Arg Leu Asp Asn Tyr Asn Asp Thr Ser Leu
20 25 30

Val Glu Asn His Leu Xaa Pro Ala Thr Glu Gly Pro Leu Met Ala Ser
35 40 45

Phe Lys Ala Val Phe Val Pro
50 55

<210> 101
<211> 55
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >tr|G8F5K4|CXCR5_MACFA_N 端

<220>
<221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> Xaa 可以是任何天然存在的胺基酸

<400> 101

Met Asn Tyr Pro Leu Met Leu Glu Met Asp Leu Glu Asn Leu Glu Asp
1 5 10 15

Leu Phe Leu Glu Phe Asp Lys Phe Asp Asn Tyr Asn Asp Thr Ser Leu
20 25 30

Val Glu Asn His Leu Xaa Pro Ala Thr Glu Gly Pro Leu Met Ala Ser
35 40 45

Phe Lys Ala Val Phe Val Pro
50 55

<210> 102
<211> 57
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|Q04683|CXCR5_小鼠_N 端

<220>
<221> misc_feature
<222> (40)..(40)

<223> Xaa 可以是任何天然存在的胺基酸

<400> 102

Met Asn Tyr Pro Leu Thr Leu Asp Met Gly Ser Ile Thr Tyr Asn Met
1 5 10 15

Asp Asp Leu Tyr Lys Glu Leu Ala Phe Tyr Ser Asn Ser Thr Glu Ile
20 25 30

Pro Leu Gln Asp Ser Asn Phe Xaa Ser Thr Val Glu Gly Pro Leu Leu
35 40 45

Thr Ser Phe Lys Ala Val Phe Met Pro
50 55

<210> 103
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|O00574|CXCR6_人類_TRD

<400> 103

Met Ala Glu His Asp Tyr His Glu Asp Tyr Gly Phe Ser Ser Phe Asn
1 5 10 15

Asp Ser Ser Gln Glu Glu His Gln Asp Phe Leu Gln Phe Ser Lys Val
20 25 30

<210> 104
<211> 33
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|Q9BDS6|CXCR6_MACFA_TRD

<400> 104

Met Ala Glu Tyr Asp His Tyr Glu Asp Asp Gly Phe Leu Asn Ser Phe
1 5 10 15

Asn Asp Ser Ser Gln Glu Glu His Gln Asp Phe Leu Gln Phe Arg Lys
20 25 30

Val

<210> 105
<211> 41
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|Q9EQ16|CXCR6_小鼠_TRD

<400> 105

Met Asp Asp Gly His Gln Glu Ser Ala Leu Tyr Asp Gly His Tyr Glu
1 5 10 15

Gly Asp Phe Trp Leu Phe Asn Asn Ser Ser Asp Asn Ser Gln Glu Asn
20 25 30

Lys Arg Phe Leu Lys Phe Lys Glu Val
35 40

<210> 106
<211> 43
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|O00574|CXCR6_人類_N 端

<220>
<221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> Xaa 可以是任何天然存在的胺基酸

<400> 106

Met Ala Glu His Asp Tyr His Glu Asp Tyr Gly Phe Ser Ser Phe Asn
1 5 10 15

Asp Ser Ser Gln Glu Glu His Gln Asp Phe Leu Gln Phe Ser Lys Val
20 25 30

Phe Leu Pro Xaa Met Tyr Leu Val Val Phe Val
35 40

<210> 107
<211> 44
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|Q9BDS6|CXCR6_MACFA_N 端

<220>

<221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> Xaa 可以是任何天然存在的胺基酸

<400> 107

Met Ala Glu Tyr Asp His Tyr Glu Asp Asp Gly Phe Leu Asn Ser Phe
1 5 10 15

Asn Asp Ser Ser Gln Glu Glu His Gln Asp Phe Leu Gln Phe Arg Lys
20 25 30

Val Phe Leu Pro Xaa Met Tyr Leu Val Val Phe Val
35 40

<210> 108
<211> 45
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|Q9EQ16|CXCR6_小鼠_N 端

<220>
<221> misc_feature
<222> (45)..(45)
<223> Xaa 可以是任何天然存在的胺基酸

<400> 108

Met Asp Asp Gly His Gln Glu Ser Ala Leu Tyr Asp Gly His Tyr Glu
1 5 10 15

Gly Asp Phe Trp Leu Phe Asn Asn Ser Ser Asp Asn Ser Gln Glu Asn
20 25 30

Lys Arg Phe Leu Lys Phe Lys Glu Val Phe Leu Pro Xaa
35 40 45

<210> 109
<211> 355
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|P32246|CCR1_人類

<400> 109

Met Glu Thr Pro Asn Thr Thr Glu Asp Tyr Asp Thr Thr Thr Glu Phe
1 5 10 15

Asp Tyr Gly Asp Ala Thr Pro Cys Gln Lys Val Asn Glu Arg Ala Phe
20 25 30

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

Leu Val Gly Asn Ile Leu Val Val Leu Val Leu Val Gln Tyr Lys Arg
50 55 60

Leu Lys Asn Met Thr Ser Ile Tyr Leu Leu Asn Leu Ala Ile Ser Asp
65 70 75 80

Leu Leu Phe Leu Phe Thr Leu Pro Phe Trp Ile Asp Tyr Lys Leu Lys
85 90 95

Asp Asp Trp Val Phe Gly Asp Ala Met Cys Lys Ile Leu Ser Gly Phe
100 105 110

Tyr Tyr Thr Gly Leu Tyr Ser Glu Ile Phe Phe Ile Ile Leu Leu Thr
115 120 125

Ile Asp Arg Tyr Leu Ala Ile Val His Ala Val Phe Ala Leu Arg Ala
130 135 140

Arg Thr Val Thr Phe Gly Val Ile Thr Ser Ile Ile Ile Trp Ala Leu
145 150 155 160

Ala Ile Leu Ala Ser Met Pro Gly Leu Tyr Phe Ser Lys Thr Gln Trp
165 170 175

Glu Phe Thr His His Thr Cys Ser Leu His Phe Pro His Glu Ser Leu
180 185 190

Arg Glu Trp Lys Leu Phe Gln Ala Leu Lys Leu Asn Leu Phe Gly Leu
195 200 205

Val Leu Pro Leu Leu Val Met Ile Ile Cys Tyr Thr Gly Ile Ile Lys
210 215 220

Ile Leu Leu Arg Arg Pro Asn Glu Lys Lys Ser Lys Ala Val Arg Leu
225 230 235 240

Ile Phe Val Ile Met Ile Ile Phe Phe Leu Phe Trp Thr Pro Tyr Asn
245 250 255

Leu Thr Ile Leu Ile Ser Val Phe Gln Asp Phe Leu Phe Thr His Glu
260 265 270

Cys Glu Gln Ser Arg His Leu Asp Leu Ala Val Gln Val Thr Glu Val
275 280 285

Ile Ala Tyr Thr His Cys Cys Val Asn Pro Val Ile Tyr Ala Phe Val
290 295 300

Gly Glu Arg Phe Arg Lys Tyr Leu Arg Gln Leu Phe His Arg Arg Val
305 310 315 320

Ala Val His Leu Val Lys Trp Leu Pro Phe Leu Ser Val Asp Arg Leu
325 330 335

Glu Arg Val Ser Ser Thr Ser Pro Ser Thr Gly Glu His Glu Leu Ser
340 345 350

Ala Gly Phe
355

<210> 110
<211> 355
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|Q2Y2P0|CCR1_MACFA

<400> 110

Met Glu Thr Pro Asp Thr Thr Glu Asn Tyr Asp Met Ile Thr Glu Phe
1 5 10 15

Asp Tyr Gly Asp Ala Thr Pro Cys His Lys Val Asn Glu Arg Ala Ile
20 25 30

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

Val Val Gly Asn Leu Leu Val Val Leu Val Leu Val Gln Tyr Lys Arg
50 55 60

Leu Lys Asn Met Thr Asn Ile Tyr Leu Leu Asn Leu Ala Ile Ser Asp
65 70 75 80

Leu Leu Phe Leu Phe Thr Leu Pro Phe Leu Ile Tyr Tyr Lys Ser Thr
85 90 95

Asp Asp Trp Ile Phe Gly Asp Ala Met Cys Lys Ile Leu Ser Gly Phe
100 105 110

Tyr Tyr Thr Gly Leu Tyr Ser Glu Ile Phe Phe Ile Ile Leu Leu Thr
115 120 125

Ile Asp Arg Tyr Leu Ala Ile Val His Ala Val Phe Ala Leu Arg Ala
130 135 140

Arg Thr Val Thr Phe Gly Val Ile Thr Ser Ile Ile Ile Trp Ala Leu
145 150 155 160

Ala Ile Leu Ala Ser Ser Pro Leu Met Tyr Phe Ser Lys Thr Gln Trp
165 170 175

Asn Ile Val Arg His Ser Cys Asn Leu His Phe Pro Tyr Glu Ser Phe
180 185 190

Gln Gln Trp Lys Leu Phe Gln Ala Leu Lys Leu Asn Leu Phe Gly Leu
195 200 205

Val Leu Pro Leu Leu Val Met Ile Val Cys Tyr Thr Gly Ile Ile Lys
210 215 220

Ile Leu Leu Arg Arg Pro Asn Glu Lys Lys Ser Lys Ala Val Arg Leu
225 230 235 240

Ile Phe Val Ile Met Ile Ile Phe Phe Leu Phe Trp Thr Pro Tyr Asn
245 250 255

Leu Thr Glu Leu Ile Ser Val Phe Gln Glu Phe Leu Phe Thr His Leu
260 265 270

Cys Glu Gln Asn Arg Gln Leu Asp Leu Ala Met Glu Val Thr Glu Val
275 280 285

Ile Ala Asn Met His Cys Cys Val Asn Pro Val Ile Tyr Ala Phe Ala
290 295 300

Gly Glu Arg Phe Arg Lys Tyr Leu Arg Gln Leu Phe His Arg Arg Val
305 310 315 320

Ala Val His Leu Val Lys Trp Leu Pro Phe Leu Ser Gly Asp Arg Leu
325 330 335

Glu Arg Val Ser Ser Thr Ser Pro Ser Thr Gly Glu His Glu Leu Ser
340 345 350

Ala Gly Leu
355

<210> 111
<211> 355
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|P51675|CCR1_小鼠

<400> 111

Met Glu Ile Ser Asp Phe Thr Glu Ala Tyr Pro Thr Thr Thr Glu Phe
1 5 10 15

Asp Tyr Gly Asp Ser Thr Pro Cys Gln Lys Thr Ala Val Arg Ala Phe
20 25 30

Gly Ala Gly Leu Leu Pro Pro Leu Tyr Ser Leu Val Phe Ile Ile Gly
35 40 45

Val Val Gly Asn Val Leu Val Ile Leu Val Leu Met Gln His Arg Arg
50 55 60

Leu Gln Ser Met Thr Ser Ile Tyr Leu Phe Asn Leu Ala Val Ser Asp
65 70 75 80

Leu Val Phe Leu Phe Thr Leu Pro Phe Trp Ile Asp Tyr Lys Leu Lys
85 90 95

Asp Asp Trp Ile Phe Gly Asp Ala Met Cys Lys Leu Leu Ser Gly Phe
100 105 110

Tyr Tyr Leu Gly Leu Tyr Ser Glu Ile Phe Phe Ile Ile Leu Leu Thr
115 120 125

Ile Asp Arg Tyr Leu Ala Ile Val His Ala Val Phe Ala Leu Arg Ala
130 135 140

Arg Thr Val Thr Phe Gly Ile Ile Thr Ser Ile Ile Thr Trp Ala Leu
145 150 155 160

Ala Ile Leu Ala Ser Met Pro Ala Leu Tyr Phe Phe Lys Ala Gln Trp
165 170 175

Glu Phe Thr His Arg Thr Cys Ser Pro His Phe Pro Tyr Lys Ser Leu
180 185 190

Lys Gln Trp Lys Arg Phe Gln Ala Leu Lys Leu Asn Leu Leu Gly Leu
195 200 205

Ile Leu Pro Leu Leu Val Met Ile Ile Cys Tyr Ala Gly Ile Ile Arg
210 215 220

Ile Leu Leu Arg Arg Pro Ser Glu Lys Lys Val Lys Ala Val Arg Leu
225 230 235 240

Ile Phe Ala Ile Thr Leu Leu Phe Phe Leu Leu Trp Thr Pro Tyr Asn
245 250 255

Leu Ser Val Phe Val Ser Ala Phe Gln Asp Val Leu Phe Thr Asn Gln
260 265 270

Cys Glu Gln Ser Lys Gln Leu Asp Leu Ala Met Gln Val Thr Glu Val
275 280 285

Ile Ala Tyr Thr His Cys Cys Val Asn Pro Ile Ile Tyr Val Phe Val
290 295 300

Gly Glu Arg Phe Trp Lys Tyr Leu Arg Gln Leu Phe Gln Arg His Val
305 310 315 320

Ala Ile Pro Leu Ala Lys Trp Leu Pro Phe Leu Ser Val Asp Gln Leu
325 330 335

Glu Arg Thr Ser Ser Ile Ser Pro Ser Thr Gly Glu His Glu Leu Ser
340 345 350

Ala Gly Phe
355

<210> 112
<211> 374
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|P41597|CCR2_人類

<400> 112

Met Leu Ser Thr Ser Arg Ser Arg Phe Ile Arg Asn Thr Asn Glu Ser
1 5 10 15

Gly Glu Glu Val Thr Thr Phe Phe Asp Tyr Asp Tyr Gly Ala Pro Cys
20 25 30

His Lys Phe Asp Val Lys Gln Ile Gly Ala Gln Leu Leu Pro Pro Leu
35 40 45

Tyr Ser Leu Val Phe Ile Phe Gly Phe Val Gly Asn Met Leu Val Val
50 55 60

Leu Ile Leu Ile Asn Cys Lys Lys Leu Lys Cys Leu Thr Asp Ile Tyr
65 70 75 80

Leu Leu Asn Leu Ala Ile Ser Asp Leu Leu Phe Leu Ile Thr Leu Pro
85 90 95

Leu Trp Ala His Ser Ala Ala Asn Glu Trp Val Phe Gly Asn Ala Met
100 105 110

Cys Lys Leu Phe Thr Gly Leu Tyr His Ile Gly Tyr Phe Gly Gly Ile
115 120 125

Phe Phe Ile Ile Leu Leu Thr Ile Asp Arg Tyr Leu Ala Ile Val His
130 135 140

Ala Val Phe Ala Leu Lys Ala Arg Thr Val Thr Phe Gly Val Val Thr
145 150 155 160

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

Ile Phe Thr Lys Cys Gln Lys Glu Asp Ser Val Tyr Val Cys Gly Pro
180 185 190

Tyr Phe Pro Arg Gly Trp Asn Asn Phe His Thr Ile Met Arg Asn Ile
195 200 205

Leu Gly Leu Val Leu Pro Leu Leu Ile Met Val Ile Cys Tyr Ser Gly
210 215 220

Ile Leu Lys Thr Leu Leu Arg Cys Arg Asn Glu Lys Lys Arg His Arg
225 230 235 240

```
Ala Val Arg Val Ile Phe Thr Ile Met Ile Val Tyr Phe Leu Phe Trp
                245                 250                 255

Thr Pro Tyr Asn Ile Val Ile Leu Leu Asn Thr Phe Gln Glu Phe Phe
            260                 265                 270

Gly Leu Ser Asn Cys Glu Ser Thr Ser Gln Leu Asp Gln Ala Thr Gln
        275                 280                 285

Val Thr Glu Thr Leu Gly Met Thr His Cys Cys Ile Asn Pro Ile Ile
    290                 295                 300

Tyr Ala Phe Val Gly Glu Lys Phe Arg Ser Leu Phe His Ile Ala Leu
305                 310                 315                 320

Gly Cys Arg Ile Ala Pro Leu Gln Lys Pro Val Cys Gly Gly Pro Gly
                325                 330                 335

Val Arg Pro Gly Lys Asn Val Lys Val Thr Thr Gln Gly Leu Leu Asp
            340                 345                 350

Gly Arg Gly Lys Gly Lys Ser Ile Gly Arg Ala Pro Glu Ala Ser Leu
        355                 360                 365

Gln Asp Lys Glu Gly Ala
    370
```

<210> 113
<211> 360
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|O18793|CCR2_MACMU

<400> 113

```
Met Leu Ser Thr Ser Arg Ser Arg Phe Ile Arg Asn Thr Asn Gly Ser
1               5                   10                  15

Gly Glu Glu Val Thr Thr Phe Phe Asp Tyr Asp Tyr Gly Ala Pro Cys
            20                  25                  30

His Lys Phe Asp Val Lys Gln Ile Gly Ala Gln Leu Leu Pro Pro Leu
        35                  40                  45
```

Tyr Ser Leu Val Phe Ile Phe Gly Phe Val Gly Asn Met Leu Val Val
50 55 60

Leu Ile Leu Ile Asn Cys Lys Lys Leu Lys Ser Leu Thr Asp Ile Tyr
65 70 75 80

Leu Leu Asn Leu Ala Ile Ser Asp Leu Leu Phe Leu Ile Thr Leu Pro
85 90 95

Leu Trp Ala His Ser Ala Ala Asn Glu Trp Val Phe Gly Asn Ala Met
100 105 110

Cys Lys Leu Phe Thr Gly Leu Tyr His Ile Gly Tyr Leu Gly Gly Ile
115 120 125

Phe Phe Ile Ile Leu Leu Thr Ile Asp Arg Tyr Leu Ala Ile Val His
130 135 140

Ala Val Phe Ala Leu Lys Ala Arg Thr Val Thr Phe Gly Val Val Thr
145 150 155 160

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

Ile Phe Thr Lys Cys Gln Glu Glu Asp Ser Val Tyr Ile Cys Gly Pro
180 185 190

Tyr Phe Pro Arg Gly Trp Asn Asn Phe His Thr Ile Met Arg Asn Ile
195 200 205

Leu Gly Leu Val Leu Pro Leu Leu Ile Met Val Ile Cys Tyr Ser Gly
210 215 220

Ile Leu Lys Thr Leu Leu Arg Cys Arg Asn Glu Lys Lys Arg His Arg
225 230 235 240

Ala Val Arg Leu Ile Phe Thr Ile Met Ile Val Tyr Phe Leu Phe Trp
245 250 255

Thr Pro Tyr Asn Ile Val Ile Leu Leu Asn Thr Phe Gln Glu Phe Phe
260 265 270

Gly Leu Ser Asn Cys Glu Ser Thr Arg Gln Leu Asp Gln Ala Thr Gln
275 280 285

Val Thr Glu Thr Leu Gly Met Thr His Cys Cys Ile Asn Pro Ile Ile
290 295 300

Tyr Ala Phe Val Gly Glu Lys Phe Arg Arg Tyr Leu Ser Met Phe Phe
305 310 315 320

Arg Lys Tyr Ile Thr Lys Arg Phe Cys Lys Gln Cys Pro Val Phe Tyr
325 330 335

Arg Glu Thr Val Asp Gly Val Thr Ser Thr Asn Thr Pro Ser Thr Ala
340 345 350

Glu Gln Glu Val Ser Val Gly Leu
355 360

<210> 114
<211> 373
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|P51683|CCR2_小鼠

<400> 114

Met Glu Asp Asn Asn Met Leu Pro Gln Phe Ile His Gly Ile Leu Ser
1 5 10 15

Thr Ser His Ser Leu Phe Thr Arg Ser Ile Gln Glu Leu Asp Glu Gly
20 25 30

Ala Thr Thr Pro Tyr Asp Tyr Asp Asp Gly Glu Pro Cys His Lys Thr
35 40 45

Ser Val Lys Gln Ile Gly Ala Trp Ile Leu Pro Pro Leu Tyr Ser Leu
50 55 60

Val Phe Ile Phe Gly Phe Val Gly Asn Met Leu Val Ile Ile Ile Leu
65 70 75 80

Ile Gly Cys Lys Lys Leu Lys Ser Met Thr Asp Ile Tyr Leu Leu Asn
85 90 95

Leu Ala Ile Ser Asp Leu Leu Phe Leu Leu Thr Leu Pro Phe Trp Ala
100 105 110

His Tyr Ala Ala Asn Glu Trp Val Phe Gly Asn Ile Met Cys Lys Val
115 120 125

```
Phe Thr Gly Leu Tyr His Ile Gly Tyr Phe Gly Gly Ile Phe Phe Ile
    130                 135                 140

Ile Leu Leu Thr Ile Asp Arg Tyr Leu Ala Ile Val His Ala Val Phe
145                 150                 155                 160

Ala Leu Lys Ala Arg Thr Val Thr Phe Gly Val Ile Thr Ser Val Val
                165                 170                 175

Thr Trp Val Val Ala Val Phe Ala Ser Leu Pro Gly Ile Ile Phe Thr
            180                 185                 190

Lys Ser Lys Gln Asp Asp His His Tyr Thr Cys Gly Pro Tyr Phe Thr
        195                 200                 205

Gln Leu Trp Lys Asn Phe Gln Thr Ile Met Arg Asn Ile Leu Ser Leu
    210                 215                 220

Ile Leu Pro Leu Leu Val Met Val Ile Cys Tyr Ser Gly Ile Leu His
225                 230                 235                 240

Thr Leu Phe Arg Cys Arg Asn Glu Lys Lys Arg His Arg Ala Val Arg
                245                 250                 255

Leu Ile Phe Ala Ile Met Ile Val Tyr Phe Leu Phe Trp Thr Pro Tyr
            260                 265                 270

Asn Ile Val Leu Phe Leu Thr Thr Phe Gln Glu Ser Leu Gly Met Ser
        275                 280                 285

Asn Cys Val Ile Asp Lys His Leu Asp Gln Ala Met Gln Val Thr Glu
    290                 295                 300

Thr Leu Gly Met Thr His Cys Cys Ile Asn Pro Val Ile Tyr Ala Phe
305                 310                 315                 320

Val Gly Glu Lys Phe Arg Arg Tyr Leu Ser Ile Phe Phe Arg Lys His
                325                 330                 335

Ile Ala Lys Arg Leu Cys Lys Gln Cys Pro Val Phe Tyr Arg Glu Thr
            340                 345                 350

Ala Asp Arg Val Ser Ser Thr Phe Thr Pro Ser Thr Gly Glu Gln Glu
        355                 360                 365
```

Val Ser Val Gly Leu
370

<210> 115
<211> 355
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|P51677|CCR3_人類

<400> 115

Met Thr Thr Ser Leu Asp Thr Val Glu Thr Phe Gly Thr Thr Ser Tyr
1 5 10 15

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

Met Ala Gln Phe Val Pro Pro Leu Tyr Ser Leu Val Phe Thr Val Gly
35 40 45

Leu Leu Gly Asn Val Val Val Val Met Ile Leu Ile Lys Tyr Arg Arg
50 55 60

Leu Arg Ile Met Thr Asn Ile Tyr Leu Leu Asn Leu Ala Ile Ser Asp
65 70 75 80

Leu Leu Phe Leu Val Thr Leu Pro Phe Trp Ile His Tyr Val Arg Gly
85 90 95

His Asn Trp Val Phe Gly His Gly Met Cys Lys Leu Leu Ser Gly Phe
100 105 110

Tyr His Thr Gly Leu Tyr Ser Glu Ile Phe Phe Ile Ile Leu Leu Thr
115 120 125

Ile Asp Arg Tyr Leu Ala Ile Val His Ala Val Phe Ala Leu Arg Ala
130 135 140

Arg Thr Val Thr Phe Gly Val Ile Thr Ser Ile Val Thr Trp Gly Leu
145 150 155 160

Ala Val Leu Ala Ala Leu Pro Glu Phe Ile Phe Tyr Glu Thr Glu Glu
165 170 175

Leu Phe Glu Glu Thr Leu Cys Ser Ala Leu Tyr Pro Glu Asp Thr Val
180 185 190

Tyr Ser Trp Arg His Phe His Thr Leu Arg Met Thr Ile Phe Cys Leu
195 200 205

Val Leu Pro Leu Leu Val Met Ala Ile Cys Tyr Thr Gly Ile Ile Lys
210 215 220

Thr Leu Leu Arg Cys Pro Ser Lys Lys Lys Tyr Lys Ala Ile Arg Leu
225 230 235 240

Ile Phe Val Ile Met Ala Val Phe Phe Ile Phe Trp Thr Pro Tyr Asn
245 250 255

Val Ala Ile Leu Leu Ser Ser Tyr Gln Ser Ile Leu Phe Gly Asn Asp
260 265 270

Cys Glu Arg Ser Lys His Leu Asp Leu Val Met Leu Val Thr Glu Val
275 280 285

Ile Ala Tyr Ser His Cys Cys Met Asn Pro Val Ile Tyr Ala Phe Val
290 295 300

Gly Glu Arg Phe Arg Lys Tyr Leu Arg His Phe Phe His Arg His Leu
305 310 315 320

Leu Met His Leu Gly Arg Tyr Ile Pro Phe Leu Pro Ser Glu Lys Leu
325 330 335

Glu Arg Thr Ser Ser Val Ser Pro Ser Thr Ala Glu Pro Glu Leu Ser
340 345 350

Ile Val Phe
355

<210> 116
<211> 355
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|Q9BDS8|CCR3_MACFA

<400> 116

Met Thr Thr Ser Leu Asp Thr Val Glu Thr Phe Gly Pro Thr Ser Tyr
1 5 10 15

Asp Asp Asp Met Gly Leu Leu Cys Glu Lys Ala Asp Val Gly Ala Leu
20 25 30

Ile Ala Gln Phe Val Pro Pro Leu Tyr Ser Leu Val Phe Met Val Gly
35 40 45

Leu Leu Gly Asn Val Val Val Val Met Ile Leu Ile Lys Tyr Arg Arg
50 55 60

Leu Arg Ile Met Thr Asn Ile Tyr Leu Leu Asn Leu Ala Ile Ser Asp
65 70 75 80

Leu Leu Phe Leu Phe Thr Leu Pro Phe Trp Ile His Tyr Val Arg Glu
85 90 95

Arg Asn Trp Val Phe Ser His Gly Met Cys Lys Val Leu Ser Gly Phe
100 105 110

Tyr His Thr Gly Leu Tyr Ser Glu Ile Phe Phe Ile Ile Leu Leu Thr
115 120 125

Ile Asp Arg Tyr Leu Ala Ile Val His Ala Val Phe Ala Leu Arg Ala
130 135 140

Arg Thr Val Thr Phe Gly Val Val Thr Ser Ile Val Thr Trp Gly Leu
145 150 155 160

Ala Val Leu Ala Ala Leu Pro Glu Phe Ile Phe Tyr Gly Thr Glu Glu
165 170 175

Leu Phe Pro Glu Thr Leu Cys Ser Ala Ile Tyr Pro Gln Asp Thr Val
180 185 190

Tyr Ser Trp Arg His Phe His Thr Leu Arg Met Thr Ile Leu Cys Leu
195 200 205

Ala Leu Pro Leu Leu Val Met Ala Ile Cys Tyr Thr Gly Ile Ile Lys
210 215 220

Thr Leu Leu Arg Cys Pro Ser Lys Lys Lys Tyr Lys Ala Ile Arg Leu
225 230 235 240

Ile Phe Val Ile Met Ala Val Phe Phe Ile Phe Trp Thr Pro Tyr Asn
245 250 255

Val Ala Ile Leu Ile Ser Thr Tyr Gln Ser Ile Leu Phe Gly Pro Asp
260 265 270

Cys Glu Arg Ser Lys His Leu Asp Leu Phe Val Leu Val Thr Glu Val
275 280 285

Ile Ala Tyr Ser His Cys Trp Val Asn Pro Val Ile Tyr Ala Phe Val
290 295 300

Gly Glu Arg Phe Arg Lys Tyr Leu Arg His Phe Phe His Arg His Val
305 310 315 320

Leu Met His Pro Gly Lys Tyr Ile Pro Phe Leu Pro Ser Glu Lys Leu
325 330 335

Glu Arg Thr Ser Ser Val Ser Pro Ser Thr Ala Glu Pro Glu Leu Ser
340 345 350

Ile Val Phe
355

<210> 117
<211> 359
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|P51678|CCR3_小鼠

<400> 117

Met Ala Phe Asn Thr Asp Glu Ile Lys Thr Val Val Glu Ser Phe Glu
1 5 10 15

Thr Thr Pro Tyr Glu Tyr Glu Trp Ala Pro Pro Cys Glu Lys Val Arg
20 25 30

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

Phe Ile Ile Gly Leu Leu Gly Asn Met Met Val Val Leu Ile Leu Ile
50 55 60

Lys Tyr Arg Lys Leu Gln Ile Met Thr Asn Ile Tyr Leu Phe Asn Leu
65 70 75 80

Ala Ile Ser Asp Leu Leu Phe Leu Phe Thr Val Pro Phe Trp Ile His
85 90 95

Tyr Val Leu Trp Asn Glu Trp Gly Phe Gly His Tyr Met Cys Lys Met
100 105 110

Leu Ser Gly Phe Tyr Tyr Leu Ala Leu Tyr Ser Glu Ile Phe Phe Ile
115 120 125

Ile Leu Leu Thr Ile Asp Arg Tyr Leu Ala Ile Val His Ala Val Phe
130 135 140

Ala Leu Arg Ala Arg Thr Val Thr Phe Ala Thr Ile Thr Ser Ile Ile
145 150 155 160

Thr Trp Gly Leu Ala Gly Leu Ala Ala Leu Pro Glu Phe Ile Phe His
165 170 175

Glu Ser Gln Asp Ser Phe Gly Glu Phe Ser Cys Ser Pro Arg Tyr Pro
180 185 190

Glu Gly Glu Glu Asp Ser Trp Lys Arg Phe His Ala Leu Arg Met Asn
195 200 205

Ile Phe Gly Leu Ala Leu Pro Leu Leu Ile Met Val Ile Cys Tyr Ser
210 215 220

Gly Ile Ile Lys Thr Leu Leu Arg Cys Pro Asn Lys Lys Lys His Lys
225 230 235 240

Ala Ile Arg Leu Ile Phe Val Val Met Ile Val Phe Phe Ile Phe Trp
245 250 255

Thr Pro Tyr Asn Leu Val Leu Leu Phe Ser Ala Phe His Ser Thr Phe
260 265 270

Leu Glu Thr Ser Cys Gln Gln Ser Lys His Leu Asp Leu Ala Met Gln
275 280 285

Val Thr Glu Val Ile Ala Tyr Thr His Cys Cys Ile Asn Pro Val Ile
290 295 300

Tyr Ala Phe Val Gly Glu Arg Phe Arg Lys His Leu Arg Leu Phe Phe
305 310 315 320

His Arg Asn Val Ala Val Tyr Leu Gly Lys Tyr Ile Pro Phe Leu Pro
325 330 335

Gly Glu Lys Met Glu Arg Thr Ser Ser Val Ser Pro Ser Thr Gly Glu
340 345 350

Gln Glu Ile Ser Val Val Phe
355

<210> 118
<211> 360
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|P51679|CCR4_人類

<400> 118

Met Asn Pro Thr Asp Ile Ala Asp Thr Thr Leu Asp Glu Ser Ile Tyr
1 5 10 15

Ser Asn Tyr Tyr Leu Tyr Glu Ser Ile Pro Lys Pro Cys Thr Lys Glu
20 25 30

Gly Ile Lys Ala Phe Gly Glu Leu Phe Leu Pro Pro Leu Tyr Ser Leu
35 40 45

Val Phe Val Phe Gly Leu Leu Gly Asn Ser Val Val Val Leu Val Leu
50 55 60

Phe Lys Tyr Lys Arg Leu Arg Ser Met Thr Asp Val Tyr Leu Leu Asn
65 70 75 80

Leu Ala Ile Ser Asp Leu Leu Phe Val Phe Ser Leu Pro Phe Trp Gly
85 90 95

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

Ile Ser Trp Met Tyr Leu Val Gly Phe Tyr Ser Gly Ile Phe Phe Val
115 120 125

Met Leu Met Ser Ile Asp Arg Tyr Leu Ala Ile Val His Ala Val Phe
130 135 140

Ser Leu Arg Ala Arg Thr Leu Thr Tyr Gly Val Ile Thr Ser Leu Ala
145 150 155 160

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

Thr Cys Tyr Thr Glu Arg Asn His Thr Tyr Cys Lys Thr Lys Tyr Ser
            180                 185                 190

Leu Asn Ser Thr Thr Trp Lys Val Leu Ser Ser Leu Glu Ile Asn Ile
        195                 200                 205

Leu Gly Leu Val Ile Pro Leu Gly Ile Met Leu Phe Cys Tyr Ser Met
    210                 215                 220

Ile Ile Arg Thr Leu Gln His Cys Lys Asn Glu Lys Lys Asn Lys Ala
225                 230                 235                 240

Val Lys Met Ile Phe Ala Val Val Val Leu Phe Leu Gly Phe Trp Thr
                245                 250                 255

Pro Tyr Asn Ile Val Leu Phe Leu Glu Thr Leu Val Glu Leu Glu Val
            260                 265                 270

Leu Gln Asp Cys Thr Phe Glu Arg Tyr Leu Asp Tyr Ala Ile Gln Ala
        275                 280                 285

Thr Glu Thr Leu Ala Phe Val His Cys Cys Leu Asn Pro Ile Ile Tyr
    290                 295                 300

Phe Phe Leu Gly Glu Lys Phe Arg Lys Tyr Ile Leu Gln Leu Phe Lys
305                 310                 315                 320

Thr Cys Arg Gly Leu Phe Val Leu Cys Gln Tyr Cys Gly Leu Leu Gln
                325                 330                 335

Ile Tyr Ser Ala Asp Thr Pro Ser Ser Ser Tyr Thr Gln Ser Thr Met
            340                 345                 350

Asp His Asp Leu His Asp Ala Leu
        355                 360
```

<210> 119
<211> 360
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> >trIG7NYB7ICCR4_MACFA

<400> 119

```
Met Asn Pro Thr Asp Ile Ala Asp Thr Thr Leu Asp Glu Ser Ile Tyr
1               5                  10                  15

Ser Asn Tyr Tyr Leu Tyr Glu Ser Ile Pro Lys Pro Cys Thr Lys Glu
            20                  25                  30

Gly Ile Lys Ala Phe Gly Glu Leu Phe Leu Pro Pro Leu Tyr Ser Leu
        35                  40                  45

Val Phe Val Phe Gly Leu Leu Gly Asn Ser Val Val Val Leu Val Leu
    50                  55                  60

Phe Lys Tyr Lys Arg Leu Arg Ser Met Thr Asp Val Tyr Leu Leu Asn
65                  70                  75                  80

Leu Ala Ile Ser Asp Leu Leu Phe Val Phe Ser Leu Pro Phe Trp Gly
                85                  90                  95

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

Ile Ser Trp Ile Tyr Leu Val Gly Phe Tyr Ser Gly Ile Phe Phe Val
        115                 120                 125

Met Leu Met Ser Ile Asp Arg Tyr Leu Ala Ile Val His Ala Val Phe
    130                 135                 140

Ser Leu Arg Ala Arg Thr Leu Thr Tyr Gly Val Ile Thr Ser Leu Ala
145                 150                 155                 160

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

Thr Cys Tyr Thr Glu Arg Asn His Thr Tyr Cys Lys Thr Lys Tyr Ser
            180                 185                 190

Leu Asn Ser Thr Thr Trp Lys Val Ile Ser Ser Leu Glu Ile Asn Ile
        195                 200                 205

Leu Gly Leu Val Ile Pro Phe Gly Ile Met Leu Phe Cys Tyr Ser Met
    210                 215                 220
```

Ile Ile Arg Thr Leu Gln His Cys Lys Asn Glu Lys Lys Asn Lys Ala
225 230 235 240

Val Lys Met Ile Phe Ala Val Val Val Leu Phe Leu Gly Phe Trp Thr
245 250 255

Pro Tyr Asn Ile Val Leu Phe Leu Glu Thr Leu Val Asp Leu Glu Val
260 265 270

Leu Gln Asp Cys Thr Phe Glu Arg Tyr Leu Asp Tyr Ala Ile Gln Ala
275 280 285

Thr Glu Thr Leu Ala Phe Val His Cys Cys Leu Asn Pro Ile Ile Tyr
290 295 300

Phe Phe Leu Gly Glu Lys Phe Arg Lys Tyr Ile Leu Gln Leu Phe Lys
305 310 315 320

Thr Cys Arg Gly Leu Phe Val Leu Cys Gln Tyr Cys Gly Phe Leu Gln
325 330 335

Ile Tyr Ser Ala Asp Thr Pro Ser Ser Ser Tyr Thr Gln Ser Thr Met
340 345 350

Asp His Asp Leu His Asp Ala Leu
355 360

<210> 120
<211> 360
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|P51680|CCR4_小鼠

<400> 120

Met Asn Ala Thr Glu Val Thr Asp Thr Thr Gln Asp Glu Thr Val Tyr
1 5 10 15

Asn Ser Tyr Tyr Phe Tyr Glu Ser Met Pro Lys Pro Cys Thr Lys Glu
20 25 30

Gly Ile Lys Ala Phe Gly Glu Val Phe Leu Pro Pro Leu Tyr Ser Leu
35 40 45

Val Phe Leu Leu Gly Leu Phe Gly Asn Ser Val Val Val Leu Val Leu
50 55 60

Phe Lys Tyr Lys Arg Leu Lys Ser Met Thr Asp Val Tyr Leu Leu Asn
65 70 75 80

Leu Ala Ile Ser Asp Leu Leu Phe Val Leu Ser Leu Pro Phe Trp Gly
85 90 95

Tyr Tyr Ala Ala Asp Gln Trp Val Phe Gly Leu Gly Leu Cys Lys Ile
100 105 110

Val Ser Trp Met Tyr Leu Val Gly Phe Tyr Ser Gly Ile Phe Phe Ile
115 120 125

Met Leu Met Ser Ile Asp Arg Tyr Leu Ala Ile Val His Ala Val Phe
130 135 140

Ser Leu Lys Ala Arg Thr Leu Thr Tyr Gly Val Ile Thr Ser Leu Ile
145 150 155 160

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

Thr Cys Tyr Thr Glu His Asn His Thr Tyr Cys Lys Thr Gln Tyr Ser
180 185 190

Val Asn Ser Thr Thr Trp Lys Val Leu Ser Ser Leu Glu Ile Asn Val
195 200 205

Leu Gly Leu Leu Ile Pro Leu Gly Ile Met Leu Phe Cys Tyr Ser Met
210 215 220

Ile Ile Arg Thr Leu Gln His Cys Lys Asn Glu Lys Lys Asn Arg Ala
225 230 235 240

Val Arg Met Ile Phe Ala Val Val Val Leu Phe Leu Gly Phe Trp Thr
245 250 255

Pro Tyr Asn Val Val Leu Phe Leu Glu Thr Leu Val Glu Leu Glu Val
260 265 270

Leu Gln Asp Cys Thr Leu Glu Arg Tyr Leu Asp Tyr Ala Ile Gln Ala
275 280 285

Thr Glu Thr Leu Ala Phe Ile His Cys Cys Leu Asn Pro Val Ile Tyr
290 295 300

Phe Phe Leu Gly Glu Lys Phe Arg Lys Tyr Ile Thr Gln Leu Phe Arg
305 310 315 320

Thr Cys Arg Gly Pro Leu Val Leu Cys Lys His Cys Asp Phe Leu Gln
325 330 335

Val Tyr Ser Ala Asp Met Ser Ser Ser Ser Tyr Thr Gln Ser Thr Val
340 345 350

Asp His Asp Phe Arg Asp Ala Leu
355 360

<210> 121
<211> 352
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|P51681|CCR5_人類

<400> 121

Met Asp Tyr Gln Val Ser Ser Pro Ile Tyr Asp Ile Asn Tyr Tyr Thr
1 5 10 15

Ser Glu Pro Cys Gln Lys Ile Asn Val Lys Gln Ile Ala Ala Arg Leu
20 25 30

Leu Pro Pro Leu Tyr Ser Leu Val Phe Ile Phe Gly Phe Val Gly Asn
35 40 45

Met Leu Val Ile Leu Ile Leu Ile Asn Cys Lys Arg Leu Lys Ser Met
50 55 60

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

Leu Thr Val Pro Phe Trp Ala His Tyr Ala Ala Ala Gln Trp Asp Phe
85 90 95

Gly Asn Thr Met Cys Gln Leu Leu Thr Gly Leu Tyr Phe Ile Gly Phe
100 105 110

Phe Ser Gly Ile Phe Phe Ile Ile Leu Leu Thr Ile Asp Arg Tyr Leu
115 120 125

Ala Val Val His Ala Val Phe Ala Leu Lys Ala Arg Thr Val Thr Phe
130 135 140

Gly Val Val Thr Ser Val Ile Thr Trp Val Val Ala Val Phe Ala Ser
145 150 155 160

Leu Pro Gly Ile Ile Phe Thr Arg Ser Gln Lys Glu Gly Leu His Tyr
165 170 175

Thr Cys Ser Ser His Phe Pro Tyr Ser Gln Tyr Gln Phe Trp Lys Asn
180 185 190

Phe Gln Thr Leu Lys Ile Val Ile Leu Gly Leu Val Leu Pro Leu Leu
195 200 205

Val Met Val Ile Cys Tyr Ser Gly Ile Leu Lys Thr Leu Leu Arg Cys
210 215 220

Arg Asn Glu Lys Lys Arg His Arg Ala Val Arg Leu Ile Phe Thr Ile
225 230 235 240

Met Ile Val Tyr Phe Leu Phe Trp Ala Pro Tyr Asn Ile Val Leu Leu
245 250 255

Leu Asn Thr Phe Gln Glu Phe Phe Gly Leu Asn Asn Cys Ser Ser Ser
260 265 270

Asn Arg Leu Asp Gln Ala Met Gln Val Thr Glu Thr Leu Gly Met Thr
275 280 285

His Cys Cys Ile Asn Pro Ile Ile Tyr Ala Phe Val Gly Glu Lys Phe
290 295 300

Arg Asn Tyr Leu Leu Val Phe Phe Gln Lys His Ile Ala Lys Arg Phe
305 310 315 320

Cys Lys Cys Cys Ser Ile Phe Gln Gln Glu Ala Pro Glu Arg Ala Ser
325 330 335

Ser Val Tyr Thr Arg Ser Thr Gly Glu Gln Glu Ile Ser Val Gly Leu
340 345 350

<210> 122
<211> 352
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|P61814|CCR5_MACFA

<400> 122

Met Asp Tyr Gln Val Ser Ser Pro Thr Tyr Asp Ile Asp Tyr Tyr Thr
1 5 10 15

Ser Glu Pro Cys Gln Lys Ile Asn Val Lys Gln Ile Ala Ala Arg Leu
20 25 30

Leu Pro Pro Leu Tyr Ser Leu Val Phe Ile Phe Gly Phe Val Gly Asn
35 40 45

Ile Leu Val Val Leu Ile Leu Ile Asn Cys Lys Arg Leu Lys Ser Met
50 55 60

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

Leu Thr Val Pro Phe Trp Ala His Tyr Ala Ala Ala Gln Trp Asp Phe
85 90 95

Gly Asn Thr Met Cys Gln Leu Leu Thr Gly Leu Tyr Phe Ile Gly Phe
100 105 110

Phe Ser Gly Ile Phe Phe Ile Ile Leu Leu Thr Ile Asp Arg Tyr Leu
115 120 125

Ala Ile Val His Ala Val Phe Ala Leu Lys Ala Arg Thr Val Thr Phe
130 135 140

Gly Val Val Thr Ser Val Ile Thr Trp Val Val Ala Val Phe Ala Ser
145 150 155 160

Leu Pro Gly Ile Ile Phe Thr Arg Ser Gln Arg Glu Gly Leu His Tyr
165 170 175

Thr Cys Ser Ser His Phe Pro Tyr Ser Gln Tyr Gln Phe Trp Lys Asn
180 185 190

Phe Gln Thr Leu Lys Met Val Ile Leu Gly Leu Val Leu Pro Leu Leu
195 200 205

Val Met Val Ile Cys Tyr Ser Gly Ile Leu Lys Thr Leu Leu Arg Cys
210 215 220

Arg Asn Glu Lys Lys Arg His Arg Ala Val Arg Leu Ile Phe Thr Ile
225 230 235 240

Met Ile Val Tyr Phe Leu Phe Trp Ala Pro Tyr Asn Ile Val Leu Leu
245 250 255

Leu Asn Thr Phe Gln Glu Phe Phe Gly Leu Asn Asn Cys Ser Ser Ser
260 265 270

Asn Arg Leu Asp Gln Ala Met Gln Val Thr Glu Thr Leu Gly Met Thr
275 280 285

His Cys Cys Ile Asn Pro Ile Ile Tyr Ala Phe Val Gly Glu Lys Phe
290 295 300

Arg Asn Tyr Leu Leu Val Phe Phe Gln Lys His Ile Ala Lys Arg Phe
305 310 315 320

Cys Lys Cys Cys Ser Ile Phe Gln Gln Glu Ala Pro Glu Arg Ala Ser
325 330 335

Ser Val Tyr Thr Arg Ser Thr Gly Glu Gln Glu Ile Ser Val Gly Leu
340 345 350

<210> 123
<211> 354
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|P51682|CCR5_小鼠

<400> 123

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

Gly Met Ser Ala Pro Cys Gln Lys Ile Asn Val Lys Gln Ile Ala Ala
20 25 30

Gln Leu Leu Pro Pro Leu Tyr Ser Leu Val Phe Ile Phe Gly Phe Val
35 40 45

Gly Asn Met Met Val Phe Leu Ile Leu Ile Ser Cys Lys Lys Leu Lys
50 55 60

Ser Val Thr Asp Ile Tyr Leu Leu Asn Leu Ala Ile Ser Asp Leu Leu
65 70 75 80

Phe Leu Leu Thr Leu Pro Phe Trp Ala His Tyr Ala Ala Asn Glu Trp
85 90 95

Val Phe Gly Asn Ile Met Cys Lys Val Phe Thr Gly Leu Tyr His Ile
100 105 110

Gly Tyr Phe Gly Gly Ile Phe Phe Ile Ile Leu Leu Thr Ile Asp Arg
115 120 125

Tyr Leu Ala Ile Val His Ala Val Phe Ala Leu Lys Val Arg Thr Val
130 135 140

Asn Phe Gly Val Ile Thr Ser Val Val Thr Trp Ala Val Ala Val Phe
145 150 155 160

Ala Ser Leu Pro Glu Ile Ile Phe Thr Arg Ser Gln Lys Glu Gly Phe
165 170 175

His Tyr Thr Cys Ser Pro His Phe Pro His Thr Gln Tyr His Phe Trp
180 185 190

Lys Ser Phe Gln Thr Leu Lys Met Val Ile Leu Ser Leu Ile Leu Pro
195 200 205

Leu Leu Val Met Val Ile Cys Tyr Ser Gly Ile Leu His Thr Leu Phe
210 215 220

Arg Cys Arg Asn Glu Lys Lys Arg His Arg Ala Val Arg Leu Ile Phe
225 230 235 240

Ala Ile Met Ile Val Tyr Phe Leu Phe Trp Thr Pro Tyr Asn Ile Val
245 250 255

Leu Leu Leu Thr Thr Phe Gln Glu Phe Phe Gly Leu Asn Asn Cys Ser
260 265 270

Ser Ser Asn Arg Leu Asp Gln Ala Met Gln Ala Thr Glu Thr Leu Gly
275 280 285

Met Thr His Cys Cys Leu Asn Pro Val Ile Tyr Ala Phe Val Gly Glu
290 295 300

Lys Phe Arg Ser Tyr Leu Ser Val Phe Phe Arg Lys His Met Val Lys
305 310 315 320

Arg Phe Cys Lys Arg Cys Ser Ile Phe Gln Gln Asp Asn Pro Asp Arg
325 330 335

Ala Ser Ser Val Tyr Thr Arg Ser Thr Gly Glu His Glu Val Ser Thr
340 345 350

Gly Leu

<210> 124
<211> 374
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|P51684|CCR6_人類

<400> 124

Met Ser Gly Glu Ser Met Asn Phe Ser Asp Val Phe Asp Ser Ser Glu
1 5 10 15

Asp Tyr Phe Val Ser Val Asn Thr Ser Tyr Tyr Ser Val Asp Ser Glu
20 25 30

Met Leu Leu Cys Ser Leu Gln Glu Val Arg Gln Phe Ser Arg Leu Phe
35 40 45

Val Pro Ile Ala Tyr Ser Leu Ile Cys Val Phe Gly Leu Leu Gly Asn
50 55 60

Ile Leu Val Val Ile Thr Phe Ala Phe Tyr Lys Lys Ala Arg Ser Met
65 70 75 80

Thr Asp Val Tyr Leu Leu Asn Met Ala Ile Ala Asp Ile Leu Phe Val
85 90 95

Leu Thr Leu Pro Phe Trp Ala Val Ser His Ala Thr Gly Ala Trp Val
100 105 110

Phe Ser Asn Ala Thr Cys Lys Leu Leu Lys Gly Ile Tyr Ala Ile Asn
115 120 125

Phe Asn Cys Gly Met Leu Leu Leu Thr Cys Ile Ser Met Asp Arg Tyr
130 135 140

Ile Ala Ile Val Gln Ala Thr Lys Ser Phe Arg Leu Arg Ser Arg Thr
145 150 155 160

Leu Pro Arg Ser Lys Ile Ile Cys Leu Val Val Trp Gly Leu Ser Val
165 170 175

Ile Ile Ser Ser Ser Thr Phe Val Phe Asn Gln Lys Tyr Asn Thr Gln
180 185 190

Gly Ser Asp Val Cys Glu Pro Lys Tyr Gln Thr Val Ser Glu Pro Ile
195 200 205

Arg Trp Lys Leu Leu Met Leu Gly Leu Glu Leu Leu Phe Gly Phe Phe
210 215 220

Ile Pro Leu Met Phe Met Ile Phe Cys Tyr Thr Phe Ile Val Lys Thr
225 230 235 240

Leu Val Gln Ala Gln Asn Ser Lys Arg His Lys Ala Ile Arg Val Ile
245 250 255

Ile Ala Val Val Leu Val Phe Leu Ala Cys Gln Ile Pro His Asn Met
260 265 270

Val Leu Leu Val Thr Ala Ala Asn Leu Gly Lys Met Asn Arg Ser Cys
275 280 285

Gln Ser Glu Lys Leu Ile Gly Tyr Thr Lys Thr Val Thr Glu Val Leu
290 295 300

Ala Phe Leu His Cys Cys Leu Asn Pro Val Leu Tyr Ala Phe Ile Gly
305 310 315 320

Gln Lys Phe Arg Asn Tyr Phe Leu Lys Ile Leu Lys Asp Leu Trp Cys
325 330 335

Val Arg Arg Lys Tyr Lys Ser Ser Gly Phe Ser Cys Ala Gly Arg Tyr
340 345 350

Ser Glu Asn Ile Ser Arg Gln Thr Ser Glu Thr Ala Asp Asn Asp Asn
355 360 365

Ala Ser Ser Phe Thr Met
370

<210> 125
<211> 379
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >tr|A0A2K5WY45|CCR6_MACFA

<400> 125

Met Phe Leu Pro Thr Met Ser Gly Glu Ser Met Asn Phe Ser Asp Val
1 5 10 15

Phe Asp Ser Ser Glu Asp Tyr Phe Ala Ser Val Asn Thr Ser Tyr Tyr
20 25 30

Thr Val Asp Ser Glu Met Leu Leu Cys Thr Leu His Glu Val Arg Gln
35 40 45

Phe Ser Arg Leu Phe Val Pro Ile Ala Tyr Ser Leu Ile Cys Val Phe
50 55 60

Gly Leu Leu Gly Asn Ile Leu Val Val Ile Thr Phe Ala Phe Tyr Lys
65 70 75 80

Lys Ala Arg Ser Met Thr Asp Val Tyr Leu Leu Asn Met Ala Ile Ala
85 90 95

Asp Ile Leu Phe Val Leu Thr Leu Pro Phe Trp Ala Val Ser His Ala
100 105 110

Thr Gly Ala Trp Val Phe Ser Asn Ala Met Cys Lys Leu Met Lys Gly
115 120 125

Ile Tyr Ala Ile Asn Phe Asn Cys Gly Met Leu Leu Leu Thr Cys Ile
130 135 140

Ser Met Asp Arg Tyr Ile Ala Ile Val Gln Ala Thr Lys Ser Phe Arg
145 150 155 160

Leu Arg Tyr Arg Thr Leu Leu Arg Ser Lys Val Ile Cys Leu Ile Val
165 170 175

Trp Gly Val Ser Val Ile Ile Ser Ser Ser Thr Phe Ile Phe Asn Gln
180 185 190

```
Lys Tyr Asn Ile Gln Gly Ser Asp Val Cys Glu Pro Lys Tyr Gln Thr
        195                 200                 205

Val Ser Glu Pro Ile Lys Trp Lys Leu Leu Met Leu Gly Leu Glu Leu
    210                 215                 220

Leu Phe Gly Phe Phe Ile Pro Leu Met Phe Met Ile Phe Cys Tyr Met
225                 230                 235                 240

Phe Ile Val Lys Thr Leu Val Gln Ala Gln Asn Ser Lys Arg His Lys
                245                 250                 255

Ala Ile Arg Val Ile Ile Ala Val Val Leu Val Phe Leu Ala Cys Gln
            260                 265                 270

Ile Pro His Asn Met Val Leu Leu Val Thr Ala Ala Asn Leu Gly Asn
        275                 280                 285

Met Asn Arg Ser Cys His Ser Glu Lys Leu Leu Gly Tyr Thr Lys Thr
    290                 295                 300

Val Thr Glu Val Leu Ala Phe Leu His Cys Cys Leu Asn Pro Val Leu
305                 310                 315                 320

Tyr Ala Phe Ile Gly Gln Lys Phe Arg Asn Tyr Phe Leu Lys Ile Met
                325                 330                 335

Lys Asp Leu Trp Cys Val Arg Arg Lys Tyr Lys Ser Ser Gly Phe Ser
            340                 345                 350

Cys Ala Gly Arg Tyr Ser Glu Asn Ile Ser Arg Gln Thr Ser Glu Thr
        355                 360                 365

Ala Asp Asn Asp Asn Ala Ser Ser Phe Thr Met
    370                 375
```

<210> 126
<211> 367
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|O54689|CCR6_小鼠

<400> 126

```
Met Asn Ser Thr Glu Ser Tyr Phe Gly Thr Asp Asp Tyr Asp Asn Thr
1               5                   10                  15
```

Glu Tyr Tyr Ser Ile Pro Pro Asp His Gly Pro Cys Ser Leu Glu Glu
20 25 30

Val Arg Asn Phe Thr Lys Val Phe Val Pro Ile Ala Tyr Ser Leu Ile
35 40 45

Cys Val Phe Gly Leu Leu Gly Asn Ile Met Val Val Met Thr Phe Ala
50 55 60

Phe Tyr Lys Lys Ala Arg Ser Met Thr Asp Val Tyr Leu Leu Asn Met
65 70 75 80

Ala Ile Thr Asp Ile Leu Phe Val Leu Thr Leu Pro Phe Trp Ala Val
85 90 95

Thr His Ala Thr Asn Thr Trp Val Phe Ser Asp Ala Leu Cys Lys Leu
100 105 110

Met Lys Gly Thr Tyr Ala Val Asn Phe Asn Cys Gly Met Leu Leu Leu
115 120 125

Ala Cys Ile Ser Met Asp Arg Tyr Ile Ala Ile Val Gln Ala Thr Lys
130 135 140

Ser Phe Arg Val Arg Ser Arg Thr Leu Thr His Ser Lys Val Ile Cys
145 150 155 160

Val Ala Val Trp Phe Ile Ser Ile Ile Ile Ser Ser Pro Thr Phe Ile
165 170 175

Phe Asn Lys Lys Tyr Glu Leu Gln Asp Arg Asp Val Cys Glu Pro Arg
180 185 190

Tyr Arg Ser Val Ser Glu Pro Ile Thr Trp Lys Leu Leu Gly Met Gly
195 200 205

Leu Glu Leu Phe Phe Gly Phe Phe Thr Pro Leu Leu Phe Met Val Phe
210 215 220

Cys Tyr Leu Phe Ile Ile Lys Thr Leu Val Gln Ala Gln Asn Ser Lys
225 230 235 240

Arg His Arg Ala Ile Arg Val Val Ile Ala Val Val Leu Val Phe Leu
245 250 255

```
Ala Cys Gln Ile Pro His Asn Met Val Leu Leu Val Thr Ala Val Asn
            260                 265                 270

Thr Gly Lys Val Gly Arg Ser Cys Ser Thr Glu Lys Val Leu Ala Tyr
        275                 280                 285

Thr Arg Asn Val Ala Glu Val Leu Ala Phe Leu His Cys Cys Leu Asn
    290                 295                 300

Pro Val Leu Tyr Ala Phe Ile Gly Gln Lys Phe Arg Asn Tyr Phe Met
305                 310                 315                 320

Lys Ile Met Lys Asp Val Trp Cys Met Arg Arg Lys Asn Lys Met Pro
                325                 330                 335

Gly Phe Leu Cys Ala Arg Val Tyr Ser Glu Ser Tyr Ile Ser Arg Gln
            340                 345                 350

Thr Ser Glu Thr Val Glu Asn Asp Asn Ala Ser Ser Phe Thr Met
        355                 360                 365
```

<210> 127
<211> 378
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|P32248|CCR7_人類

<400> 127

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

Val Ile Phe Gln Val Cys Leu Cys Gln Asp Glu Val Thr Asp Asp Tyr
            20                  25                  30

Ile Gly Asp Asn Thr Thr Val Asp Tyr Thr Leu Phe Glu Ser Leu Cys
        35                  40                  45

Ser Lys Lys Asp Val Arg Asn Phe Lys Ala Trp Phe Leu Pro Ile Met
    50                  55                  60

Tyr Ser Ile Ile Cys Phe Val Gly Leu Leu Gly Asn Gly Leu Val Val
65                  70                  75                  80
```

Leu Thr Tyr Ile Tyr Phe Lys Arg Leu Lys Thr Met Thr Asp Thr Tyr
85 90 95

Leu Leu Asn Leu Ala Val Ala Asp Ile Leu Phe Leu Leu Thr Leu Pro
100 105 110

Phe Trp Ala Tyr Ser Ala Ala Lys Ser Trp Val Phe Gly Val His Phe
115 120 125

Cys Lys Leu Ile Phe Ala Ile Tyr Lys Met Ser Phe Phe Ser Gly Met
130 135 140

Leu Leu Leu Leu Cys Ile Ser Ile Asp Arg Tyr Val Ala Ile Val Gln
145 150 155 160

Ala Val Ser Ala His Arg His Arg Ala Arg Val Leu Leu Ile Ser Lys
165 170 175

Leu Ser Cys Val Gly Ile Trp Ile Leu Ala Thr Val Leu Ser Ile Pro
180 185 190

Glu Leu Leu Tyr Ser Asp Leu Gln Arg Ser Ser Ser Glu Gln Ala Met
195 200 205

Arg Cys Ser Leu Ile Thr Glu His Val Glu Ala Phe Ile Thr Ile Gln
210 215 220

Val Ala Gln Met Val Ile Gly Phe Leu Val Pro Leu Leu Ala Met Ser
225 230 235 240

Phe Cys Tyr Leu Val Ile Ile Arg Thr Leu Leu Gln Ala Arg Asn Phe
245 250 255

Glu Arg Asn Lys Ala Ile Lys Val Ile Ile Ala Val Val Val Val Phe
260 265 270

Ile Val Phe Gln Leu Pro Tyr Asn Gly Val Val Leu Ala Gln Thr Val
275 280 285

Ala Asn Phe Asn Ile Thr Ser Ser Thr Cys Glu Leu Ser Lys Gln Leu
290 295 300

Asn Ile Ala Tyr Asp Val Thr Tyr Ser Leu Ala Cys Val Arg Cys Cys
305 310 315 320

Val Asn Pro Phe Leu Tyr Ala Phe Ile Gly Val Lys Phe Arg Asn Asp
325 330 335

Leu Phe Lys Leu Phe Lys Asp Leu Gly Cys Leu Ser Gln Glu Gln Leu
340 345 350

Arg Gln Trp Ser Ser Cys Arg His Ile Arg Arg Ser Ser Met Ser Val
355 360 365

Glu Ala Glu Thr Thr Thr Thr Phe Ser Pro
370 375

<210> 128
<211> 378
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >tr|C0ISS3|CCR7_MACFA

<400> 128

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

Val Ile Phe Gln Val Cys Leu Cys Gln Asp Glu Val Thr Asp Asp Tyr
20 25 30

Ile Gly Asp Asn Thr Thr Val Asp Tyr Thr Leu Phe Glu Ser Leu Cys
35 40 45

Ser Lys Lys Asp Val Arg Asn Phe Lys Ala Trp Phe Leu Pro Ile Met
50 55 60

Tyr Ser Ile Ile Cys Phe Val Gly Leu Leu Gly Asn Gly Leu Val Val
65 70 75 80

Leu Thr Tyr Ile Tyr Phe Lys Arg Leu Lys Thr Met Thr Asp Thr Tyr
85 90 95

Leu Leu Asn Leu Ala Val Ala Asp Ile Leu Phe Leu Leu Thr Leu Pro
100 105 110

Phe Trp Ala Tyr Ser Ala Ala Lys Ser Trp Val Phe Gly Val His Phe
115 120 125

Cys Lys Leu Ile Phe Ala Ile Tyr Lys Met Ser Phe Phe Ser Gly Met
130 135 140

```
Leu Leu Leu Leu Cys Ile Ser Ile Asp Arg Tyr Val Ala Ile Val Gln
145                 150                 155                 160

Ala Val Ser Ala His Arg His Arg Ala Arg Val Leu Leu Ile Ser Lys
                165                 170                 175

Leu Ser Cys Val Gly Ile Trp Ile Leu Ala Thr Val Leu Ser Ile Pro
            180                 185                 190

Glu Leu Leu Tyr Ser Gly Leu Gln Arg Ser Ser Ser Glu Gln Ala Met
        195                 200                 205

Arg Cys Ser Leu Ile Thr Glu His Val Glu Ala Phe Ile Thr Ile Gln
    210                 215                 220

Val Ala Gln Met Val Ile Gly Phe Leu Val Pro Leu Leu Ala Met Ser
225                 230                 235                 240

Phe Cys Tyr Leu Val Ile Ile Arg Thr Leu Leu Gln Ala Arg Asn Phe
                245                 250                 255

Glu Arg Asn Lys Ala Ile Lys Val Ile Ile Ala Val Val Val Val Phe
            260                 265                 270

Ile Val Phe Gln Leu Pro Tyr Asn Gly Val Val Leu Ala Gln Thr Val
        275                 280                 285

Ala Asn Phe Asn Ile Thr Ser Ser Thr Cys Glu Leu Ser Lys Gln Leu
    290                 295                 300

Asn Ile Ala Tyr Asp Val Thr Tyr Ser Leu Ala Cys Val Arg Cys Cys
305                 310                 315                 320

Val Asn Pro Phe Leu Tyr Ala Phe Ile Gly Val Lys Phe Arg Asn Asp
                325                 330                 335

Leu Phe Lys Leu Phe Lys Asp Leu Gly Cys Leu Ser Gln Glu Gln Leu
            340                 345                 350

Arg Gln Trp Ser Ser Cys Arg His Ile Arg Arg Ser Ser Met Ser Val
        355                 360                 365

Glu Ala Glu Thr Thr Thr Thr Phe Ser Pro
    370                 375
```

<210> 129
<211> 378
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|P47774|CCR7_小鼠

<400> 129

Met Asp Pro Gly Lys Pro Arg Lys Asn Val Leu Val Val Ala Leu Leu
1 5 10 15

Val Ile Phe Gln Val Cys Phe Cys Gln Asp Glu Val Thr Asp Asp Tyr
20 25 30

Ile Gly Glu Asn Thr Thr Val Asp Tyr Thr Leu Tyr Glu Ser Val Cys
35 40 45

Phe Lys Lys Asp Val Arg Asn Phe Lys Ala Trp Phe Leu Pro Leu Met
50 55 60

Tyr Ser Val Ile Cys Phe Val Gly Leu Leu Gly Asn Gly Leu Val Ile
65 70 75 80

Leu Thr Tyr Ile Tyr Phe Lys Arg Leu Lys Thr Met Thr Asp Thr Tyr
85 90 95

Leu Leu Asn Leu Ala Val Ala Asp Ile Leu Phe Leu Leu Ile Leu Pro
100 105 110

Phe Trp Ala Tyr Ser Glu Ala Lys Ser Trp Ile Phe Gly Val Tyr Leu
115 120 125

Cys Lys Gly Ile Phe Gly Ile Tyr Lys Leu Ser Phe Phe Ser Gly Met
130 135 140

Leu Leu Leu Leu Cys Ile Ser Ile Asp Arg Tyr Val Ala Ile Val Gln
145 150 155 160

Ala Val Ser Ala His Arg His Arg Ala Arg Val Leu Leu Ile Ser Lys
165 170 175

Leu Ser Cys Val Gly Ile Trp Met Leu Ala Leu Phe Leu Ser Ile Pro
180 185 190

Glu Leu Leu Tyr Ser Gly Leu Gln Lys Asn Ser Gly Glu Asp Thr Leu
195 200 205

Arg Cys Ser Leu Val Ser Ala Gln Val Glu Ala Leu Ile Thr Ile Gln
210 215 220

Val Ala Gln Met Val Phe Gly Phe Leu Val Pro Met Leu Ala Met Ser
225 230 235 240

Phe Cys Tyr Leu Ile Ile Ile Arg Thr Leu Leu Gln Ala Arg Asn Phe
245 250 255

Glu Arg Asn Lys Ala Ile Lys Val Ile Ile Ala Val Val Val Val Phe
260 265 270

Ile Val Phe Gln Leu Pro Tyr Asn Gly Val Val Leu Ala Gln Thr Val
275 280 285

Ala Asn Phe Asn Ile Thr Asn Ser Ser Cys Glu Thr Ser Lys Gln Leu
290 295 300

Asn Ile Ala Tyr Asp Val Thr Tyr Ser Leu Ala Ser Val Arg Cys Cys
305 310 315 320

Val Asn Pro Phe Leu Tyr Ala Phe Ile Gly Val Lys Phe Arg Ser Asp
325 330 335

Leu Phe Lys Leu Phe Lys Asp Leu Gly Cys Leu Ser Gln Glu Arg Leu
340 345 350

Arg His Trp Ser Ser Cys Arg His Val Arg Asn Ala Ser Val Ser Met
355 360 365

Glu Ala Glu Thr Thr Thr Thr Phe Ser Pro
370 375

<210> 130
<211> 355
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|P51685|CCR8_人類

<400> 130

Met Asp Tyr Thr Leu Asp Leu Ser Val Thr Thr Val Thr Asp Tyr Tyr
1 5 10 15

```
Tyr Pro Asp Ile Phe Ser Ser Pro Cys Asp Ala Glu Leu Ile Gln Thr
            20                  25                  30

Asn Gly Lys Leu Leu Leu Ala Val Phe Tyr Cys Leu Leu Phe Val Phe
        35                  40                  45

Ser Leu Leu Gly Asn Ser Leu Val Ile Leu Val Leu Val Val Cys Lys
    50                  55                  60

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

Asp Leu Leu Phe Val Phe Ser Phe Pro Phe Gln Thr Tyr Tyr Leu Leu
                85                  90                  95

Asp Gln Trp Val Phe Gly Thr Val Met Cys Lys Val Val Ser Gly Phe
            100                 105                 110

Tyr Tyr Ile Gly Phe Tyr Ser Ser Met Phe Phe Ile Thr Leu Met Ser
        115                 120                 125

Val Asp Arg Tyr Leu Ala Val Val His Ala Val Tyr Ala Leu Lys Val
    130                 135                 140

Arg Thr Ile Arg Met Gly Thr Thr Leu Cys Leu Ala Val Trp Leu Thr
145                 150                 155                 160

Ala Ile Met Ala Thr Ile Pro Leu Leu Val Phe Tyr Gln Val Ala Ser
                165                 170                 175

Glu Asp Gly Val Leu Gln Cys Tyr Ser Phe Tyr Asn Gln Gln Thr Leu
            180                 185                 190

Lys Trp Lys Ile Phe Thr Asn Phe Lys Met Asn Ile Leu Gly Leu Leu
        195                 200                 205

Ile Pro Phe Thr Ile Phe Met Phe Cys Tyr Ile Lys Ile Leu His Gln
    210                 215                 220

Leu Lys Arg Cys Gln Asn His Asn Lys Thr Lys Ala Ile Arg Leu Val
225                 230                 235                 240

Leu Ile Val Val Ile Ala Ser Leu Leu Phe Trp Val Pro Phe Asn Val
                245                 250                 255
```

Val Leu Phe Leu Thr Ser Leu His Ser Met His Ile Leu Asp Gly Cys
260 265 270

Ser Ile Ser Gln Gln Leu Thr Tyr Ala Thr His Val Thr Glu Ile Ile
275 280 285

Ser Phe Thr His Cys Cys Val Asn Pro Val Ile Tyr Ala Phe Val Gly
290 295 300

Glu Lys Phe Lys Lys His Leu Ser Glu Ile Phe Gln Lys Ser Cys Ser
305 310 315 320

Gln Ile Phe Asn Tyr Leu Gly Arg Gln Met Pro Arg Glu Ser Cys Glu
325 330 335

Lys Ser Ser Ser Cys Gln Gln His Ser Ser Arg Ser Ser Ser Val Asp
340 345 350

Tyr Ile Leu
355

<210> 131
<211> 355
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|G7NYJ2|CCR8_MACFA

<400> 131

Met Asp Tyr Thr Leu Asp Pro Ser Met Thr Thr Met Thr Asp Tyr Tyr
1 5 10 15

Tyr Pro Asp Ser Leu Ser Ser Pro Cys Asp Gly Glu Leu Ile Gln Arg
20 25 30

Asn Asp Lys Leu Leu Leu Ala Val Phe Tyr Cys Leu Leu Phe Val Phe
35 40 45

Ser Leu Leu Gly Asn Ser Leu Val Ile Leu Val Leu Val Val Cys Lys
50 55 60

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

Asp Leu Leu Phe Val Phe Ser Phe Pro Phe Gln Thr Tyr Tyr Gln Leu
85 90 95

Asp Gln Trp Val Phe Gly Thr Val Met Cys Lys Val Val Ser Gly Phe
100 105 110

Tyr Tyr Ile Gly Phe Tyr Ser Ser Met Phe Phe Ile Thr Leu Met Ser
115 120 125

Val Asp Arg Tyr Leu Ala Val Val His Ala Val Tyr Ala Ile Lys Val
130 135 140

Arg Thr Ile Arg Met Gly Thr Thr Leu Ser Leu Val Val Trp Leu Thr
145 150 155 160

Ala Ile Met Ala Thr Ile Pro Leu Leu Val Phe Tyr Gln Val Ala Ser
165 170 175

Glu Asp Gly Val Leu Gln Cys Tyr Ser Phe Tyr Asn Gln Gln Thr Leu
180 185 190

Lys Trp Lys Ile Phe Thr Asn Phe Glu Met Asn Ile Leu Gly Leu Leu
195 200 205

Ile Pro Phe Thr Ile Phe Met Phe Cys Tyr Ile Lys Ile Leu His Gln
210 215 220

Leu Lys Arg Cys Gln Asn His Asn Lys Thr Lys Ala Ile Arg Leu Val
225 230 235 240

Leu Ile Val Val Ile Ala Ser Leu Leu Phe Trp Val Pro Phe Asn Val
245 250 255

Val Leu Phe Leu Thr Ser Leu His Ser Met His Ile Leu Asp Gly Cys
260 265 270

Ser Ile Ser Gln Gln Leu Asn Tyr Ala Thr His Val Thr Glu Ile Ile
275 280 285

Ser Phe Thr His Cys Cys Val Asn Pro Val Ile Tyr Ala Phe Val Gly
290 295 300

Glu Lys Phe Lys Lys His Leu Ser Glu Ile Phe Gln Lys Ser Cys Ser
305 310 315 320

His Ile Phe Ile Tyr Leu Gly Arg Gln Met Pro Arg Glu Ser Cys Glu
325 330 335

Lys Ser Ser Ser Cys Gln Gln His Ser Phe Arg Ser Ser Ser Ile Asp
340 345 350

Tyr Ile Leu
355

<210> 132
<211> 353
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|P56484|CCR8_小鼠

<400> 132

Met Asp Tyr Thr Met Glu Pro Asn Val Thr Met Thr Asp Tyr Tyr Pro
1 5 10 15

Asp Phe Phe Thr Ala Pro Cys Asp Ala Glu Phe Leu Leu Arg Gly Ser
20 25 30

Met Leu Tyr Leu Ala Ile Leu Tyr Cys Val Leu Phe Val Leu Gly Leu
35 40 45

Leu Gly Asn Ser Leu Val Ile Leu Val Leu Val Gly Cys Lys Lys Leu
50 55 60

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

Leu Phe Val Leu Ser Ile Pro Phe Gln Thr His Asn Leu Leu Asp Gln
85 90 95

Trp Val Phe Gly Thr Ala Met Cys Lys Val Val Ser Gly Leu Tyr Tyr
100 105 110

Ile Gly Phe Phe Ser Ser Met Phe Phe Ile Thr Leu Met Ser Val Asp
115 120 125

Arg Tyr Leu Ala Ile Val His Ala Val Tyr Ala Ile Lys Val Arg Thr
130 135 140

Ala Ser Val Gly Thr Ala Leu Ser Leu Thr Val Trp Leu Ala Ala Val
145 150 155 160

```
Thr Ala Thr Ile Pro Leu Met Val Phe Tyr Gln Val Ala Ser Glu Asp
                165                 170                 175

Gly Met Leu Gln Cys Phe Gln Phe Tyr Glu Glu Gln Ser Leu Arg Trp
            180                 185                 190

Lys Leu Phe Thr His Phe Glu Ile Asn Ala Leu Gly Leu Leu Leu Pro
        195                 200                 205

Phe Ala Ile Leu Leu Phe Cys Tyr Val Arg Ile Leu Gln Gln Leu Arg
    210                 215                 220

Gly Cys Leu Asn His Asn Arg Thr Arg Ala Ile Lys Leu Val Leu Thr
225                 230                 235                 240

Val Val Ile Val Ser Leu Leu Phe Trp Val Pro Phe Asn Val Ala Leu
                245                 250                 255

Phe Leu Thr Ser Leu His Asp Leu His Ile Leu Asp Gly Cys Ala Thr
            260                 265                 270

Arg Gln Arg Leu Ala Leu Ala Ile His Val Thr Glu Val Ile Ser Phe
        275                 280                 285

Thr His Cys Cys Val Asn Pro Val Ile Tyr Ala Phe Ile Gly Glu Lys
    290                 295                 300

Phe Lys Lys His Leu Met Asp Val Phe Gln Lys Ser Cys Ser His Ile
305                 310                 315                 320

Phe Leu Tyr Leu Gly Arg Gln Met Pro Val Gly Ala Leu Glu Arg Gln
                325                 330                 335

Leu Ser Ser Asn Gln Arg Ser Ser His Ser Ser Thr Leu Asp Asp Ile
            340                 345                 350

Leu
```

<210> 133
<211> 369
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> >sp|P51686|CCR9_人類

<400> 133

```
Met Thr Pro Thr Asp Phe Thr Ser Pro Ile Pro Asn Met Ala Asp Asp
1               5                  10                  15

Tyr Gly Ser Glu Ser Thr Ser Ser Met Glu Asp Tyr Val Asn Phe Asn
            20                  25                  30

Phe Thr Asp Phe Tyr Cys Glu Lys Asn Asn Val Arg Gln Phe Ala Ser
        35                  40                  45

His Phe Leu Pro Pro Leu Tyr Trp Leu Val Phe Ile Val Gly Ala Leu
    50                  55                  60

Gly Asn Ser Leu Val Ile Leu Val Tyr Trp Tyr Cys Thr Arg Val Lys
65                  70                  75                  80

Thr Met Thr Asp Met Phe Leu Leu Asn Leu Ala Ile Ala Asp Leu Leu
                85                  90                  95

Phe Leu Val Thr Leu Pro Phe Trp Ala Ile Ala Ala Ala Asp Gln Trp
            100                 105                 110

Lys Phe Gln Thr Phe Met Cys Lys Val Val Asn Ser Met Tyr Lys Met
        115                 120                 125

Asn Phe Tyr Ser Cys Val Leu Leu Ile Met Cys Ile Ser Val Asp Arg
    130                 135                 140

Tyr Ile Ala Ile Ala Gln Ala Met Arg Ala His Thr Trp Arg Glu Lys
145                 150                 155                 160

Arg Leu Leu Tyr Ser Lys Met Val Cys Phe Thr Ile Trp Val Leu Ala
                165                 170                 175

Ala Ala Leu Cys Ile Pro Glu Ile Leu Tyr Ser Gln Ile Lys Glu Glu
            180                 185                 190

Ser Gly Ile Ala Ile Cys Thr Met Val Tyr Pro Ser Asp Glu Ser Thr
        195                 200                 205

Lys Leu Lys Ser Ala Val Leu Thr Leu Lys Val Ile Leu Gly Phe Phe
    210                 215                 220
```

Leu Pro Phe Val Val Met Ala Cys Cys Tyr Thr Ile Ile Ile His Thr
225 230 235 240

Leu Ile Gln Ala Lys Lys Ser Ser Lys His Lys Ala Leu Lys Val Thr
245 250 255

Ile Thr Val Leu Thr Val Phe Val Leu Ser Gln Phe Pro Tyr Asn Cys
260 265 270

Ile Leu Leu Val Gln Thr Ile Asp Ala Tyr Ala Met Phe Ile Ser Asn
275 280 285

Cys Ala Val Ser Thr Asn Ile Asp Ile Cys Phe Gln Val Thr Gln Thr
290 295 300

Ile Ala Phe Phe His Ser Cys Leu Asn Pro Val Leu Tyr Val Phe Val
305 310 315 320

Gly Glu Arg Phe Arg Arg Asp Leu Val Lys Thr Leu Lys Asn Leu Gly
325 330 335

Cys Ile Ser Gln Ala Gln Trp Val Ser Phe Thr Arg Arg Glu Gly Ser
340 345 350

Leu Lys Leu Ser Ser Met Leu Leu Glu Thr Thr Ser Gly Ala Leu Ser
355 360 365

Leu

<210> 134
<211> 369
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >tr|Q0H741|CCR9_MACFA

<400> 134

Met Thr Pro Thr Glu Phe Thr Ser Pro Val Pro Asn Met Ala Asp Asp
1 5 10 15

Tyr Gly Ser Glu Ser Thr Ser Ser Met Glu Asp Tyr Val Asn Phe Asn
20 25 30

Phe Thr Asp Phe Tyr Cys Glu Lys Asn Asn Val Arg Gln Phe Ala Ser
35 40 45

```
His Phe Leu Pro Pro Leu Tyr Trp Leu Val Phe Ile Val Gly Ala Leu
    50                  55                  60

Gly Asn Ser Leu Val Ile Leu Val Tyr Trp Tyr Cys Thr Arg Val Lys
65                  70                  75                  80

Thr Met Thr Asp Met Phe Leu Leu Asn Leu Ala Ile Ala Asp Leu Leu
                85                  90                  95

Phe Leu Val Thr Leu Pro Phe Trp Ala Ile Ala Ala Ala Asp Gln Trp
            100                 105                 110

Lys Phe Gln Thr Phe Met Cys Lys Val Val Asn Ser Met Tyr Lys Met
        115                 120                 125

Asn Phe Tyr Ser Cys Val Leu Leu Ile Met Cys Ile Ser Val Asp Arg
    130                 135                 140

Tyr Ile Ala Ile Ala Gln Ala Met Arg Ala His Thr Trp Arg Glu Lys
145                 150                 155                 160

Arg Leu Leu Tyr Ser Lys Met Val Cys Phe Thr Ile Trp Val Leu Ala
                165                 170                 175

Ala Ala Leu Cys Ile Pro Glu Ile Leu Tyr Ser Gln Ile Lys Glu Glu
            180                 185                 190

Ser Gly Ile Ala Val Cys Thr Met Val Tyr Pro Ser Asp Glu Ser Thr
        195                 200                 205

Lys Leu Lys Ser Ala Val Leu Thr Leu Lys Val Ile Leu Gly Phe Phe
    210                 215                 220

Leu Pro Phe Met Val Met Ala Cys Cys Tyr Thr Ile Ile Ile His Thr
225                 230                 235                 240

Leu Ile Gln Ala Lys Lys Ser Ser Lys His Lys Ala Leu Lys Val Thr
                245                 250                 255

Ile Thr Val Leu Thr Val Phe Val Leu Ser Gln Phe Pro Tyr Asn Cys
            260                 265                 270

Ile Leu Leu Val Gln Thr Ile Asp Ala Tyr Ala Met Phe Ile Ser Ser
        275                 280                 285
```

Cys Ala Val Ser Thr Asn Ile Asp Ile Cys Phe Gln Val Thr Gln Thr
290 295 300

Ile Ala Phe Phe His Ser Cys Leu Asn Pro Val Leu Tyr Val Phe Val
305 310 315 320

Gly Glu Arg Phe Arg Arg Asp Leu Val Lys Thr Leu Lys Asn Leu Gly
325 330 335

Cys Ile Ser Gln Ala Gln Trp Val Ser Phe Thr Arg Arg Glu Gly Ser
340 345 350

Leu Lys Leu Ser Ser Met Leu Leu Glu Thr Thr Ser Gly Ala Leu Ser
355 360 365

Leu

<210> 135
<211> 369
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|Q9WUT7|CCR9_小鼠

<400> 135

Met Met Pro Thr Glu Leu Thr Ser Leu Ile Pro Gly Met Phe Asp Asp
1 5 10 15

Phe Ser Tyr Asp Ser Thr Ala Ser Thr Asp Asp Tyr Met Asn Leu Asn
20 25 30

Phe Ser Ser Phe Phe Cys Lys Lys Asn Asn Val Arg Gln Phe Ala Ser
35 40 45

His Phe Leu Pro Pro Leu Tyr Trp Leu Val Phe Ile Val Gly Thr Leu
50 55 60

Gly Asn Ser Leu Val Ile Leu Val Tyr Trp Tyr Cys Thr Arg Val Lys
65 70 75 80

Thr Met Thr Asp Met Phe Leu Leu Asn Leu Ala Ile Ala Asp Leu Leu
85 90 95

Phe Leu Ala Thr Leu Pro Phe Trp Ala Ile Ala Ala Ala Gly Gln Trp
100 105 110

Met Phe Gln Thr Phe Met Cys Lys Val Val Asn Ser Met Tyr Lys Met
115 120 125

Asn Phe Tyr Ser Cys Val Leu Leu Ile Met Cys Ile Ser Val Asp Arg
130 135 140

Tyr Ile Ala Ile Val Gln Ala Met Lys Ala Gln Val Trp Arg Gln Lys
145 150 155 160

Arg Leu Leu Tyr Ser Lys Met Val Cys Ile Thr Ile Trp Val Met Ala
165 170 175

Ala Val Leu Cys Thr Pro Glu Ile Leu Tyr Ser Gln Val Ser Gly Glu
180 185 190

Ser Gly Ile Ala Thr Cys Thr Met Val Tyr Pro Lys Asp Lys Asn Ala
195 200 205

Lys Leu Lys Ser Ala Val Leu Ile Leu Lys Val Thr Leu Gly Phe Phe
210 215 220

Leu Pro Phe Met Val Met Ala Phe Cys Tyr Thr Ile Ile Ile His Thr
225 230 235 240

Leu Val Gln Ala Lys Lys Ser Ser Lys His Lys Ala Leu Lys Val Thr
245 250 255

Ile Thr Val Leu Thr Val Phe Ile Met Ser Gln Phe Pro Tyr Asn Ser
260 265 270

Ile Leu Val Val Gln Ala Val Asp Ala Tyr Ala Met Phe Ile Ser Asn
275 280 285

Cys Thr Ile Ser Thr Asn Ile Asp Ile Cys Phe Gln Val Thr Gln Thr
290 295 300

Ile Ala Phe Phe His Ser Cys Leu Asn Pro Val Leu Tyr Val Phe Val
305 310 315 320

Gly Glu Arg Phe Arg Arg Asp Leu Val Lys Thr Leu Lys Asn Leu Gly
325 330 335

Cys Ile Ser Gln Ala Gln Trp Val Ser Phe Thr Arg Arg Glu Gly Ser
340 345 350

Leu Lys Leu Ser Ser Met Leu Leu Glu Thr Thr Ser Gly Ala Leu Ser
355 360 365

Leu

<210> 136
<211> 362
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|P46092|CCR10_人類

<400> 136

Met Gly Thr Glu Ala Thr Glu Gln Val Ser Trp Gly His Tyr Ser Gly
1 5 10 15

Asp Glu Glu Asp Ala Tyr Ser Ala Glu Pro Leu Pro Glu Leu Cys Tyr
20 25 30

Lys Ala Asp Val Gln Ala Phe Ser Arg Ala Phe Gln Pro Ser Val Ser
35 40 45

Leu Thr Val Ala Ala Leu Gly Leu Ala Gly Asn Gly Leu Val Leu Ala
50 55 60

Thr His Leu Ala Ala Arg Arg Ala Ala Arg Ser Pro Thr Ser Ala His
65 70 75 80

Leu Leu Gln Leu Ala Leu Ala Asp Leu Leu Leu Ala Leu Thr Leu Pro
85 90 95

Phe Ala Ala Ala Gly Ala Leu Gln Gly Trp Ser Leu Gly Ser Ala Thr
100 105 110

Cys Arg Thr Ile Ser Gly Leu Tyr Ser Ala Ser Phe His Ala Gly Phe
115 120 125

Leu Phe Leu Ala Cys Ile Ser Ala Asp Arg Tyr Val Ala Ile Ala Arg
130 135 140

Ala Leu Pro Ala Gly Pro Arg Pro Ser Thr Pro Gly Arg Ala His Leu
145 150 155 160

```
Val Ser Val Ile Val Trp Leu Leu Ser Leu Leu Leu Ala Leu Pro Ala
                165                 170                 175

Leu Leu Phe Ser Gln Asp Gly Gln Arg Glu Gly Gln Arg Arg Cys Arg
            180                 185                 190

Leu Ile Phe Pro Glu Gly Leu Thr Gln Thr Val Lys Gly Ala Ser Ala
        195                 200                 205

Val Ala Gln Val Ala Leu Gly Phe Ala Leu Pro Leu Gly Val Met Val
    210                 215                 220

Ala Cys Tyr Ala Leu Leu Gly Arg Thr Leu Leu Ala Ala Arg Gly Pro
225                 230                 235                 240

Glu Arg Arg Arg Ala Leu Arg Val Val Val Ala Leu Val Ala Ala Phe
                245                 250                 255

Val Val Leu Gln Leu Pro Tyr Ser Leu Ala Leu Leu Leu Asp Thr Ala
            260                 265                 270

Asp Leu Leu Ala Ala Arg Glu Arg Ser Cys Pro Ala Ser Lys Arg Lys
        275                 280                 285

Asp Val Ala Leu Leu Val Thr Ser Gly Leu Ala Leu Ala Arg Cys Gly
    290                 295                 300

Leu Asn Pro Val Leu Tyr Ala Phe Leu Gly Leu Arg Phe Arg Gln Asp
305                 310                 315                 320

Leu Arg Arg Leu Leu Arg Gly Gly Ser Cys Pro Ser Gly Pro Gln Pro
                325                 330                 335

Arg Arg Gly Cys Pro Arg Arg Pro Arg Leu Ser Ser Cys Ser Ala Pro
            340                 345                 350

Thr Glu Thr His Ser Leu Ser Trp Asp Asn
        355                 360
```

<210> 137
<211> 362
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> >tr|A0A2K5UAP1|CCR10_MACFA

<400> 137

Met Gly Thr Glu Ala Thr Glu Gln Val Ser Trp Gly His Tyr Ser Gly
1 5 10 15

Asp Glu Glu Glu Ala Tyr Ser Ala Glu Pro Leu Pro Glu Leu Cys Tyr
20 25 30

Lys Ala Asp Val Gln Ala Phe Ser Arg Ala Phe Gln Pro Ser Val Ser
35 40 45

Leu Thr Val Ala Ala Leu Gly Leu Ala Gly Asn Gly Leu Val Leu Ala
50 55 60

Thr His Leu Ala Ala Arg Arg Ala Ala Arg Ser Pro Thr Ser Ala His
65 70 75 80

Leu Leu Gln Leu Ala Leu Ala Asp Leu Leu Leu Ala Leu Thr Leu Pro
85 90 95

Phe Ala Ala Ala Gly Ala Leu Gln Gly Trp Ser Leu Gly Ser Ala Thr
100 105 110

Cys Arg Thr Ile Ser Gly Leu Tyr Ser Ala Ser Phe His Ala Gly Phe
115 120 125

Leu Phe Leu Ala Cys Ile Ser Ala Asp Arg Tyr Val Ala Ile Ala Arg
130 135 140

Ala Leu Pro Ala Gly Pro Arg Pro Ser Thr Pro Gly Arg Ala His Leu
145 150 155 160

Val Ser Val Ile Val Trp Leu Leu Ser Leu Leu Leu Ala Leu Pro Ala
165 170 175

Leu Leu Phe Ser Arg Asp Gly Gln Arg Glu Gly Gln Arg Arg Cys Arg
180 185 190

Leu Ile Phe Pro Glu Gly Leu Thr Gln Thr Val Lys Gly Ala Ser Ala
195 200 205

Val Ala Gln Val Ala Leu Gly Phe Ala Leu Pro Leu Gly Val Met Val
210 215 220

Ala Cys Tyr Ala Leu Leu Gly Arg Thr Leu Leu Ala Ala Arg Gly Pro
225 230 235 240

Glu Arg Arg Arg Ala Leu Arg Val Val Val Ala Leu Val Ala Ala Phe
245 250 255

Val Val Leu Gln Leu Pro Tyr Ser Leu Ala Leu Leu Leu Asp Thr Ala
260 265 270

Asp Leu Leu Ala Ala Arg Glu Arg Ser Cys Pro Ala Ser Lys Arg Lys
275 280 285

Asp Val Ala Leu Leu Val Thr Ser Gly Leu Ala Leu Ala Arg Cys Gly
290 295 300

Leu Asn Pro Val Leu Tyr Ala Phe Leu Gly Leu Arg Phe Arg Gln Asp
305 310 315 320

Leu Arg Arg Leu Leu Arg Gly Gly Gly Cys Pro Ser Gly Pro His Arg
325 330 335

Arg Arg Gly Cys Pro Arg Arg Pro Arg Leu Ser Ser Cys Ser Ala Pro
340 345 350

Thr Glu Thr His Ser Leu Ser Trp Asp Asn
355 360

<210> 138
<211> 362
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|Q9JL21|CCR10_小鼠

<400> 138

Met Gly Thr Lys Pro Thr Glu Gln Val Ser Trp Gly Leu Tyr Ser Gly
1 5 10 15

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

Lys Ala Asp Val Gln Ala Phe Ser Arg Ala Phe Gln Pro Ser Val Ser
35 40 45

Leu Met Val Ala Val Leu Gly Leu Ala Gly Asn Gly Leu Val Leu Ala
50 55 60

Thr His Leu Ala Ala Arg Arg Thr Thr Arg Ser Pro Thr Ser Val His
65 70 75 80

Leu Leu Gln Leu Ala Leu Ala Asp Leu Leu Leu Ala Leu Thr Leu Pro
85 90 95

Phe Ala Ala Ala Gly Ala Leu Gln Gly Trp Asn Leu Gly Ser Thr Thr
100 105 110

Cys Arg Ala Ile Ser Gly Leu Tyr Ser Ala Ser Phe His Ala Gly Phe
115 120 125

Leu Phe Leu Ala Cys Ile Ser Ala Asp Arg Tyr Val Ala Ile Ala Arg
130 135 140

Ala Leu Pro Ala Gly Gln Arg Pro Ser Thr Pro Ser Arg Ala His Leu
145 150 155 160

Val Ser Val Phe Val Trp Leu Leu Ser Leu Phe Leu Ala Leu Pro Ala
165 170 175

Leu Leu Phe Ser Arg Asp Gly Pro Arg Glu Gly Gln Arg Arg Cys Arg
180 185 190

Leu Ile Phe Pro Glu Ser Leu Thr Gln Thr Val Lys Gly Ala Ser Ala
195 200 205

Val Ala Gln Val Val Leu Gly Phe Ala Leu Pro Leu Gly Val Met Ala
210 215 220

Ala Cys Tyr Ala Leu Leu Gly Arg Thr Leu Leu Ala Ala Arg Gly Pro
225 230 235 240

Glu Arg Arg Arg Ala Leu Arg Val Val Val Ala Leu Val Val Ala Phe
245 250 255

Val Val Leu Gln Leu Pro Tyr Ser Leu Ala Leu Leu Leu Asp Thr Ala
260 265 270

Asp Leu Leu Ala Ala Arg Glu Arg Ser Cys Ser Ser Ser Lys Arg Lys
275 280 285

Asp Leu Ala Leu Leu Val Thr Gly Gly Leu Thr Leu Val Arg Cys Ser
290 295 300

```
Leu Asn Pro Val Leu Tyr Ala Phe Leu Gly Leu Arg Phe Arg Arg Asp
305                 310                 315                 320

Leu Arg Arg Leu Leu Gln Gly Gly Gly Cys Ser Pro Lys Pro Asn Pro
                325                 330                 335

Arg Gly Arg Cys Pro Arg Arg Leu Arg Leu Ser Ser Cys Ser Ala Pro
            340                 345                 350

Thr Glu Thr His Ser Leu Ser Trp Asp Asn
        355                 360
```

<210> 139
<211> 350
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|P25024|CXCR1_人類

<400> 139

```
Met Ser Asn Ile Thr Asp Pro Gln Met Trp Asp Phe Asp Asp Leu Asn
1               5                   10                  15

Phe Thr Gly Met Pro Pro Ala Asp Glu Asp Tyr Ser Pro Cys Met Leu
            20                  25                  30

Glu Thr Glu Thr Leu Asn Lys Tyr Val Val Ile Ile Ala Tyr Ala Leu
        35                  40                  45

Val Phe Leu Leu Ser Leu Leu Gly Asn Ser Leu Val Met Leu Val Ile
    50                  55                  60

Leu Tyr Ser Arg Val Gly Arg Ser Val Thr Asp Val Tyr Leu Leu Asn
65                  70                  75                  80

Leu Ala Leu Ala Asp Leu Leu Phe Ala Leu Thr Leu Pro Ile Trp Ala
                85                  90                  95

Ala Ser Lys Val Asn Gly Trp Ile Phe Gly Thr Phe Leu Cys Lys Val
            100                 105                 110

Val Ser Leu Leu Lys Glu Val Asn Phe Tyr Ser Gly Ile Leu Leu Leu
        115                 120                 125
```

```
Ala Cys Ile Ser Val Asp Arg Tyr Leu Ala Ile Val His Ala Thr Arg
    130                 135                 140

Thr Leu Thr Gln Lys Arg His Leu Val Lys Phe Val Cys Leu Gly Cys
145                 150                 155                 160

Trp Gly Leu Ser Met Asn Leu Ser Leu Pro Phe Phe Leu Phe Arg Gln
                165                 170                 175

Ala Tyr His Pro Asn Asn Ser Ser Pro Val Cys Tyr Glu Val Leu Gly
            180                 185                 190

Asn Asp Thr Ala Lys Trp Arg Met Val Leu Arg Ile Leu Pro His Thr
        195                 200                 205

Phe Gly Phe Ile Val Pro Leu Phe Val Met Leu Phe Cys Tyr Gly Phe
    210                 215                 220

Thr Leu Arg Thr Leu Phe Lys Ala His Met Gly Gln Lys His Arg Ala
225                 230                 235                 240

Met Arg Val Ile Phe Ala Val Val Leu Ile Phe Leu Leu Cys Trp Leu
                245                 250                 255

Pro Tyr Asn Leu Val Leu Leu Ala Asp Thr Leu Met Arg Thr Gln Val
            260                 265                 270

Ile Gln Glu Ser Cys Glu Arg Arg Asn Asn Ile Gly Arg Ala Leu Asp
        275                 280                 285

Ala Thr Glu Ile Leu Gly Phe Leu His Ser Cys Leu Asn Pro Ile Ile
    290                 295                 300

Tyr Ala Phe Ile Gly Gln Asn Phe Arg His Gly Phe Leu Lys Ile Leu
305                 310                 315                 320

Ala Met His Gly Leu Val Ser Lys Glu Phe Leu Ala Arg His Arg Val
                325                 330                 335

Thr Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Val Asn Val Ser Ser Asn Leu
            340                 345                 350
```

<210> 140
<211> 274
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >tr|A0A2K5X9E4|CXCR1_MACFA

<400> 140

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

Asn Phe Thr Gly Met Pro Pro Thr Asp Glu Asp Tyr Ser Pro Cys Arg
20 25 30

Leu Glu Thr Gln Ser Leu Asn Lys Tyr Val Val Ile Val Thr Tyr Ala
35 40 45

Leu Val Phe Leu Leu Ser Leu Leu Gly Asn Ser Leu Val Met Leu Val
50 55 60

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

Asn Leu Ala Met Ala Asp Leu Leu Phe Ala Leu Thr Leu Pro Ile Trp
85 90 95

Ala Ala Ser Lys Ala Tyr His Pro Asn Asn Ala Thr Pro Val Cys Tyr
100 105 110

Glu Val Leu Gly Asn Asp Thr Ala Lys Trp Arg Met Val Leu Arg Ile
115 120 125

Leu Pro His Thr Phe Gly Phe Thr Leu Pro Leu Leu Ile Met Leu Phe
130 135 140

Cys Tyr Gly Phe Thr Leu His Thr Leu Phe Lys Ala His Ile Gly Gln
145 150 155 160

Lys His Arg Ala Met Arg Val Ile Phe Ala Val Val Leu Ile Phe Leu
165 170 175

Leu Cys Trp Leu Pro Tyr Asn Leu Val Leu Leu Ala Asp Thr Leu Met
180 185 190

Arg Thr His Leu Ile Lys Glu Ser Cys Glu Arg Arg Asn Asp Ile Gly
195 200 205

Arg Ala Leu Asp Ala Thr Glu Ile Leu Gly Phe Leu His Ser Cys Leu
210 215 220

Asn Pro Ile Ile Tyr Ala Phe Ile Gly Gln Asn Phe Arg His Gly Phe
225 230 235 240

Leu Lys Ile Leu Ala Thr His Gly Leu Val Ser Lys Glu Phe Leu Ala
245 250 255

Arg His His Val Thr Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Val Asn Val Ser Ser
260 265 270

Asn Leu

<210> 141
<211> 351
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|Q810W6|CXCR1_小鼠

<400> 141

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

Glu Lys Glu Phe Gly Asn Ile Thr Gly Met Leu Pro Thr Gly Asp Tyr
20 25 30

Phe Ile Pro Cys Lys Arg Val Pro Ile Thr Asn Arg Gln Ala Leu Val
35 40 45

Val Phe Tyr Ala Leu Val Ser Leu Leu Ser Leu Leu Gly Asn Ser Leu
50 55 60

Val Met Leu Val Ile Leu Tyr Arg Arg Arg Thr Arg Ser Val Met Asp
65 70 75 80

Val Tyr Val Leu Asn Leu Ala Ile Ala Asp Leu Leu Phe Ser Leu Thr
85 90 95

Leu Pro Phe Leu Ala Val Ser Lys Leu Lys Gly Trp Ile Phe Gly Thr
100 105 110

Pro Leu Cys Lys Met Val Ser Leu Leu Lys Glu Phe Asn Phe Phe Ser
115 120 125

Gly Ile Leu Leu Leu Ala Cys Ile Ser Val Asp Arg Tyr Leu Ala Ile
130 135 140

Val His Ala Thr Arg Thr Leu Ala Arg Lys Arg Tyr Leu Val Lys Phe
145 150 155 160

Val Cys Val Gly Ile Trp Gly Leu Ser Leu Ile Leu Ser Leu Pro Phe
165 170 175

Ala Ile Phe Arg Gln Ala Tyr Lys Pro Phe Arg Ser Gly Thr Val Cys
180 185 190

Tyr Glu Val Leu Gly Glu Ala Thr Thr Asp Phe Arg Met Thr Leu Arg
195 200 205

Gly Leu Ser His Ile Phe Gly Phe Leu Leu Pro Leu Leu Thr Met Leu
210 215 220

Val Cys Tyr Gly Leu Thr Leu Arg Met Leu Phe Lys Thr His Met Arg
225 230 235 240

Gln Lys His Arg Ala Met Gly Val Ile Phe Ala Val Val Leu Val Phe
245 250 255

Leu Leu Cys Cys Leu Pro Tyr Asn Leu Val Leu Leu Ser Asp Thr Leu
260 265 270

Leu Gly Ala His Leu Ile Glu Asp Thr Cys Glu Arg Arg Asn Asp Ile
275 280 285

Asp Gln Ala Leu Tyr Ile Thr Glu Ile Leu Gly Phe Ser His Ser Cys
290 295 300

Leu Asn Pro Ile Ile Tyr Ala Phe Val Gly Gln Asn Phe Arg His Glu
305 310 315 320

Phe Leu Lys Ile Leu Ala Asn His Gly Leu Val Arg Lys Glu Val Leu
325 330 335

Thr His Arg Arg Val Ala Phe His Thr Ser Leu Thr Ala Ile Tyr
340 345 350

<210> 142
<211> 360
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|P25025|CXCR2_人類

<400> 142

Met Glu Asp Phe Asn Met Glu Ser Asp Ser Phe Glu Asp Phe Trp Lys
1 5 10 15

Gly Glu Asp Leu Ser Asn Tyr Ser Tyr Ser Ser Thr Leu Pro Pro Phe
20 25 30

Leu Leu Asp Ala Ala Pro Cys Glu Pro Glu Ser Leu Glu Ile Asn Lys
35 40 45

Tyr Phe Val Val Ile Ile Tyr Ala Leu Val Phe Leu Leu Ser Leu Leu
50 55 60

Gly Asn Ser Leu Val Met Leu Val Ile Leu Tyr Ser Arg Val Gly Arg
65 70 75 80

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

Phe Ala Leu Thr Leu Pro Ile Trp Ala Ala Ser Lys Val Asn Gly Trp
100 105 110

Ile Phe Gly Thr Phe Leu Cys Lys Val Val Ser Leu Leu Lys Glu Val
115 120 125

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

Tyr Leu Ala Ile Val His Ala Thr Arg Thr Leu Thr Gln Lys Arg Tyr
145 150 155 160

Leu Val Lys Phe Ile Cys Leu Ser Ile Trp Gly Leu Ser Leu Leu Leu
165 170 175

Ala Leu Pro Val Leu Leu Phe Arg Arg Thr Val Tyr Ser Ser Asn Val
180 185 190

Ser Pro Ala Cys Tyr Glu Asp Met Gly Asn Asn Thr Ala Asn Trp Arg
195 200 205

Met Leu Leu Arg Ile Leu Pro Gln Ser Phe Gly Phe Ile Val Pro Leu
210 215 220

```
Leu Ile Met Leu Phe Cys Tyr Gly Phe Thr Leu Arg Thr Leu Phe Lys
225                 230                 235                 240

Ala His Met Gly Gln Lys His Arg Ala Met Arg Val Ile Phe Ala Val
                245                 250                 255

Val Leu Ile Phe Leu Leu Cys Trp Leu Pro Tyr Asn Leu Val Leu Leu
            260                 265                 270

Ala Asp Thr Leu Met Arg Thr Gln Val Ile Gln Glu Thr Cys Glu Arg
        275                 280                 285

Arg Asn His Ile Asp Arg Ala Leu Asp Ala Thr Glu Ile Leu Gly Ile
    290                 295                 300

Leu His Ser Cys Leu Asn Pro Leu Ile Tyr Ala Phe Ile Gly Gln Lys
305                 310                 315                 320

Phe Arg His Gly Leu Leu Lys Ile Leu Ala Ile His Gly Leu Ile Ser
                325                 330                 335

Lys Asp Ser Leu Pro Lys Asp Ser Arg Pro Ser Phe Val Gly Ser Ser
            340                 345                 350

Ser Gly His Thr Ser Thr Thr Leu
        355                 360
```

<210> 143
<211> 353
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|Q28519|CXCR2_MACMU

<400> 143

```
Phe Asn Met Glu Ser Asp Ser Phe Glu Asp Leu Trp Lys Gly Glu Asp
1               5                   10                  15

Phe Ser Asn Tyr Ser Tyr Ser Ser Asp Leu Pro Pro Ser Leu Pro Asp
            20                  25                  30

Val Ala Pro Cys Arg Pro Glu Ser Leu Glu Ile Asn Lys Tyr Phe Val
        35                  40                  45
```

Val Ile Ile Tyr Ala Leu Val Phe Leu Leu Ser Leu Leu Gly Asn Ser
50 55 60

Leu Val Met Leu Val Ile Leu Tyr Ser Arg Val Gly Arg Ser Val Thr
65 70 75 80

Asp Val Tyr Leu Leu Asn Leu Ala Leu Ala Asp Leu Leu Phe Ala Leu
85 90 95

Thr Leu Pro Ile Trp Ala Ala Ser Lys Val Asn Gly Trp Ile Phe Gly
100 105 110

Thr Phe Leu Cys Lys Val Val Ser Leu Leu Lys Glu Val Asn Phe Tyr
115 120 125

Ser Gly Ile Leu Leu Leu Ala Cys Ile Ser Val Asp Arg Tyr Leu Ala
130 135 140

Ile Val His Ala Thr Arg Thr Leu Thr Gln Lys Arg Tyr Leu Val Lys
145 150 155 160

Phe Ile Cys Leu Ser Ile Trp Gly Leu Ser Leu Leu Leu Ala Leu Pro
165 170 175

Val Leu Leu Phe Arg Arg Thr Val Tyr Ser Ser Asn Val Ser Pro Ala
180 185 190

Cys Tyr Glu Asp Met Gly Asn Asn Thr Ala Asn Trp Arg Met Leu Leu
195 200 205

Arg Ile Leu Pro Gln Ser Phe Gly Phe Ile Val Pro Leu Leu Ile Met
210 215 220

Leu Phe Cys Tyr Gly Phe Thr Leu Arg Thr Leu Phe Lys Ala His Met
225 230 235 240

Gly Gln Lys His Arg Ala Met Arg Val Ile Phe Ala Val Val Leu Ile
245 250 255

Phe Leu Leu Cys Trp Leu Pro Tyr Ser Leu Val Leu Leu Ala Asp Thr
260 265 270

Leu Met Arg Thr Gln Val Ile Gln Glu Thr Cys Glu Arg Arg Asn His
275 280 285

Ile Asp Arg Ala Leu Asp Ala Thr Glu Ile Leu Gly Ile Leu His Ser
290 295 300

Cys Leu Asn Pro Leu Ile Tyr Ala Phe Ile Gly Gln Lys Phe Arg His
305 310 315 320

Gly Leu Leu Lys Ile Leu Ala Ile His Gly Leu Ile Ser Lys Asp Ser
325 330 335

Leu Pro Lys Asp Ser Arg Pro Ser Phe Val Gly Ser Ser Ser Gly His
340 345 350

Thr

<210> 144
<211> 359
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|P35343|CXCR2_小鼠

<400> 144

Met Gly Glu Phe Lys Val Asp Lys Phe Asn Ile Glu Asp Phe Phe Ser
1 5 10 15

Gly Asp Leu Asp Ile Phe Asn Tyr Ser Ser Gly Met Pro Ser Ile Leu
20 25 30

Pro Asp Ala Val Pro Cys His Ser Glu Asn Leu Glu Ile Asn Ser Tyr
35 40 45

Ala Val Val Val Ile Tyr Val Leu Val Thr Leu Leu Ser Leu Val Gly
50 55 60

Asn Ser Leu Val Met Leu Val Ile Leu Tyr Asn Arg Ser Thr Cys Ser
65 70 75 80

Val Thr Asp Val Tyr Leu Leu Asn Leu Ala Ile Ala Asp Leu Phe Phe
85 90 95

Ala Leu Thr Leu Pro Val Trp Ala Ala Ser Lys Val Asn Gly Trp Thr
100 105 110

Phe Gly Ser Thr Leu Cys Lys Ile Phe Ser Tyr Val Lys Glu Val Thr
115 120 125

```
Phe Tyr Ser Ser Val Leu Leu Leu Ala Cys Ile Ser Met Asp Arg Tyr
    130                 135                 140

Leu Ala Ile Val His Ala Thr Ser Thr Leu Ile Gln Lys Arg His Leu
145                 150                 155                 160

Val Lys Phe Val Cys Ile Ala Met Trp Leu Leu Ser Val Ile Leu Ala
                165                 170                 175

Leu Pro Ile Leu Ile Leu Arg Asn Pro Val Lys Val Asn Leu Ser Thr
            180                 185                 190

Leu Val Cys Tyr Glu Asp Val Gly Asn Asn Thr Ser Arg Leu Arg Val
        195                 200                 205

Val Leu Arg Ile Leu Pro Gln Thr Phe Gly Phe Leu Val Pro Leu Leu
    210                 215                 220

Ile Met Leu Phe Cys Tyr Gly Phe Thr Leu Arg Thr Leu Phe Lys Ala
225                 230                 235                 240

His Met Gly Gln Lys His Arg Ala Met Arg Val Ile Phe Ala Val Val
                245                 250                 255

Leu Val Phe Leu Leu Cys Trp Leu Pro Tyr Asn Leu Val Leu Phe Thr
            260                 265                 270

Asp Thr Leu Met Arg Thr Lys Leu Ile Lys Glu Thr Cys Glu Arg Arg
        275                 280                 285

Asp Asp Ile Asp Lys Ala Leu Asn Ala Thr Glu Ile Leu Gly Phe Leu
    290                 295                 300

His Ser Cys Leu Asn Pro Ile Ile Tyr Ala Phe Ile Gly Gln Lys Phe
305                 310                 315                 320

Arg His Gly Leu Leu Lys Ile Met Ala Thr Tyr Gly Leu Val Ser Lys
                325                 330                 335

Glu Phe Leu Ala Lys Glu Gly Arg Pro Ser Phe Val Ser Ser Ser Ser
            340                 345                 350

Ala Asn Thr Ser Thr Thr Leu
        355
```

<210> 145
<211> 368
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|P49682|CXCR3_人類

<400> 145

Met Val Leu Glu Val Ser Asp His Gln Val Leu Asn Asp Ala Glu Val
1 5 10 15

Ala Ala Leu Leu Glu Asn Phe Ser Ser Ser Tyr Asp Tyr Gly Glu Asn
20 25 30

Glu Ser Asp Ser Cys Cys Thr Ser Pro Pro Cys Pro Gln Asp Phe Ser
35 40 45

Leu Asn Phe Asp Arg Ala Phe Leu Pro Ala Leu Tyr Ser Leu Leu Phe
50 55 60

Leu Leu Gly Leu Leu Gly Asn Gly Ala Val Ala Ala Val Leu Leu Ser
65 70 75 80

Arg Arg Thr Ala Leu Ser Ser Thr Asp Thr Phe Leu Leu His Leu Ala
85 90 95

Val Ala Asp Thr Leu Leu Val Leu Thr Leu Pro Leu Trp Ala Val Asp
100 105 110

Ala Ala Val Gln Trp Val Phe Gly Ser Gly Leu Cys Lys Val Ala Gly
115 120 125

Ala Leu Phe Asn Ile Asn Phe Tyr Ala Gly Ala Leu Leu Leu Ala Cys
130 135 140

Ile Ser Phe Asp Arg Tyr Leu Asn Ile Val His Ala Thr Gln Leu Tyr
145 150 155 160

Arg Arg Gly Pro Pro Ala Arg Val Thr Leu Thr Cys Leu Ala Val Trp
165 170 175

Gly Leu Cys Leu Leu Phe Ala Leu Pro Asp Phe Ile Phe Leu Ser Ala
180 185 190

```
His His Asp Glu Arg Leu Asn Ala Thr His Cys Gln Tyr Asn Phe Pro
        195                 200                 205

Gln Val Gly Arg Thr Ala Leu Arg Val Leu Gln Leu Val Ala Gly Phe
    210                 215                 220

Leu Leu Pro Leu Leu Val Met Ala Tyr Cys Tyr Ala His Ile Leu Ala
225                 230                 235                 240

Val Leu Leu Val Ser Arg Gly Gln Arg Arg Leu Arg Ala Met Arg Leu
                245                 250                 255

Val Val Val Val Val Val Ala Phe Ala Leu Cys Trp Thr Pro Tyr His
            260                 265                 270

Leu Val Val Leu Val Asp Ile Leu Met Asp Leu Gly Ala Leu Ala Arg
        275                 280                 285

Asn Cys Gly Arg Glu Ser Arg Val Asp Val Ala Lys Ser Val Thr Ser
    290                 295                 300

Gly Leu Gly Tyr Met His Cys Cys Leu Asn Pro Leu Leu Tyr Ala Phe
305                 310                 315                 320

Val Gly Val Lys Phe Arg Glu Arg Met Trp Met Leu Leu Leu Arg Leu
                325                 330                 335

Gly Cys Pro Asn Gln Arg Gly Leu Gln Arg Gln Pro Ser Ser Ser Arg
            340                 345                 350

Arg Asp Ser Ser Trp Ser Glu Thr Ser Glu Ala Ser Tyr Ser Gly Leu
        355                 360                 365
```

<210> 146
<211> 368
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >tr|A0A2K5UV19|CXCR3_MACFA

<400> 146

```
Met Val Leu Glu Val Ser Asp His Gln Val Leu Asn Asp Ala Glu Val
1               5                   10                  15

Ala Ala Leu Leu Glu Asn Phe Ser Ser Ser Tyr Asp Tyr Gly Glu Asn
            20                  25                  30
```

Glu Ser Asp Ser Cys Cys Thr Ser Pro Pro Cys Pro Gln Asp Phe Ser
35 40 45

Leu Asn Phe Asp Arg Ala Phe Leu Pro Ala Leu Tyr Ser Leu Leu Phe
50 55 60

Leu Leu Gly Leu Leu Gly Asn Gly Ala Val Ala Ala Val Leu Leu Ser
65 70 75 80

Arg Arg Ala Ala Leu Ser Ser Thr Asp Thr Phe Leu Leu His Leu Ala
85 90 95

Val Ala Asp Thr Leu Leu Val Leu Thr Leu Pro Leu Trp Ala Val Asp
100 105 110

Ala Ala Val Gln Trp Val Phe Gly Ser Gly Leu Cys Lys Val Ala Gly
115 120 125

Ala Leu Phe Asn Ile Asn Phe Tyr Ala Gly Ala Leu Leu Leu Ala Cys
130 135 140

Ile Ser Phe Asp Arg Tyr Leu Asn Ile Val His Ala Thr Gln Leu Tyr
145 150 155 160

Arg Arg Gly Pro Pro Ala Arg Val Thr Leu Thr Cys Leu Ala Val Trp
165 170 175

Gly Leu Cys Leu Leu Phe Ala Leu Pro Asp Phe Ile Phe Leu Ser Ala
180 185 190

His His Asp Glu Arg Leu Asn Ala Thr His Cys Gln Tyr Asn Phe Pro
195 200 205

Gln Val Gly Arg Thr Ala Leu Arg Val Leu Gln Leu Val Ala Gly Phe
210 215 220

Leu Leu Pro Leu Leu Val Met Ala Tyr Cys Tyr Ala His Ile Leu Ala
225 230 235 240

Val Leu Leu Val Ser Arg Gly Gln Arg Arg Leu Arg Ala Met Arg Leu
245 250 255

Val Val Val Val Val Val Ala Phe Ala Leu Cys Trp Thr Pro Tyr His
260 265 270

Leu Val Val Leu Val Asp Ile Leu Met Asp Leu Gly Ala Leu Ala Arg
275 280 285

Asn Cys Gly Arg Glu Ser Arg Val Asp Val Ala Lys Ser Val Thr Ser
290 295 300

Gly Leu Gly Tyr Met His Cys Cys Leu Asn Pro Leu Leu Tyr Ala Phe
305 310 315 320

Val Gly Val Lys Phe Arg Glu Arg Met Trp Met Leu Leu Leu Arg Leu
325 330 335

Gly Cys Pro Asn Gln Arg Gly Leu Gln Arg Gln Pro Ser Ser Ser Arg
340 345 350

Arg Asp Ser Ser Trp Ser Glu Thr Ser Glu Ala Ser Tyr Ser Gly Leu
355 360 365

<210> 147
<211> 367
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|O88410|CXCR3_小鼠

<400> 147

Met Tyr Leu Glu Val Ser Glu Arg Gln Val Leu Asp Ala Ser Asp Phe
1 5 10 15

Ala Phe Leu Leu Glu Asn Ser Thr Ser Pro Tyr Asp Tyr Gly Glu Asn
20 25 30

Glu Ser Asp Phe Ser Asp Ser Pro Pro Cys Pro Gln Asp Phe Ser Leu
35 40 45

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

Leu Gly Leu Leu Gly Asn Gly Ala Val Ala Ala Val Leu Leu Ser Gln
65 70 75 80

Arg Thr Ala Leu Ser Ser Thr Asp Thr Phe Leu Leu His Leu Ala Val
85 90 95

Ala Asp Val Leu Leu Val Leu Thr Leu Pro Leu Trp Ala Val Asp Ala
100 105 110

Ala Val Gln Trp Val Phe Gly Pro Gly Leu Cys Lys Val Ala Gly Ala
115 120 125

Leu Phe Asn Ile Asn Phe Tyr Ala Gly Ala Phe Leu Leu Ala Cys Ile
130 135 140

Ser Phe Asp Arg Tyr Leu Ser Ile Val His Ala Thr Gln Ile Tyr Arg
145 150 155 160

Arg Asp Pro Arg Val Arg Val Ala Leu Thr Cys Ile Val Val Trp Gly
165 170 175

Leu Cys Leu Leu Phe Ala Leu Pro Asp Phe Ile Tyr Leu Ser Ala Asn
180 185 190

Tyr Asp Gln Arg Leu Asn Ala Thr His Cys Gln Tyr Asn Phe Pro Gln
195 200 205

Val Gly Arg Thr Ala Leu Arg Val Leu Gln Leu Val Ala Gly Phe Leu
210 215 220

Leu Pro Leu Leu Val Met Ala Tyr Cys Tyr Ala His Ile Leu Ala Val
225 230 235 240

Leu Leu Val Ser Arg Gly Gln Arg Arg Phe Arg Ala Met Arg Leu Val
245 250 255

Val Val Val Val Ala Ala Phe Ala Val Cys Trp Thr Pro Tyr His Leu
260 265 270

Val Val Leu Val Asp Ile Leu Met Asp Val Gly Val Leu Ala Arg Asn
275 280 285

Cys Gly Arg Glu Ser His Val Asp Val Ala Lys Ser Val Thr Ser Gly
290 295 300

Met Gly Tyr Met His Cys Cys Leu Asn Pro Leu Leu Tyr Ala Phe Val
305 310 315 320

Gly Val Lys Phe Arg Glu Gln Met Trp Met Leu Phe Thr Arg Leu Gly
325 330 335

Arg Ser Asp Gln Arg Gly Pro Gln Arg Gln Pro Ser Ser Ser Arg Arg
340 345 350

Glu Ser Ser Trp Ser Glu Thr Thr Glu Ala Ser Tyr Leu Gly Leu
355 360 365

<210> 148
<211> 352
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|P61073|CXCR4_人類

<400> 148

Met Glu Gly Ile Ser Ile Tyr Thr Ser Asp Asn Tyr Thr Glu Glu Met
1 5 10 15

Gly Ser Gly Asp Tyr Asp Ser Met Lys Glu Pro Cys Phe Arg Glu Glu
20 25 30

Asn Ala Asn Phe Asn Lys Ile Phe Leu Pro Thr Ile Tyr Ser Ile Ile
35 40 45

Phe Leu Thr Gly Ile Val Gly Asn Gly Leu Val Ile Leu Val Met Gly
50 55 60

Tyr Gln Lys Lys Leu Arg Ser Met Thr Asp Lys Tyr Arg Leu His Leu
65 70 75 80

Ser Val Ala Asp Leu Leu Phe Val Ile Thr Leu Pro Phe Trp Ala Val
85 90 95

Asp Ala Val Ala Asn Trp Tyr Phe Gly Asn Phe Leu Cys Lys Ala Val
100 105 110

His Val Ile Tyr Thr Val Asn Leu Tyr Ser Ser Val Leu Ile Leu Ala
115 120 125

Phe Ile Ser Leu Asp Arg Tyr Leu Ala Ile Val His Ala Thr Asn Ser
130 135 140

Gln Arg Pro Arg Lys Leu Leu Ala Glu Lys Val Val Tyr Val Gly Val
145 150 155 160

Trp Ile Pro Ala Leu Leu Leu Thr Ile Pro Asp Phe Ile Phe Ala Asn
165 170 175

```
Val Ser Glu Ala Asp Asp Arg Tyr Ile Cys Asp Arg Phe Tyr Pro Asn
            180                 185                 190

Asp Leu Trp Val Val Val Phe Gln Phe Gln His Ile Met Val Gly Leu
        195                 200                 205

Ile Leu Pro Gly Ile Val Ile Leu Ser Cys Tyr Cys Ile Ile Ile Ser
    210                 215                 220

Lys Leu Ser His Ser Lys Gly His Gln Lys Arg Lys Ala Leu Lys Thr
225                 230                 235                 240

Thr Val Ile Leu Ile Leu Ala Phe Phe Ala Cys Trp Leu Pro Tyr Tyr
                245                 250                 255

Ile Gly Ile Ser Ile Asp Ser Phe Ile Leu Leu Glu Ile Ile Lys Gln
            260                 265                 270

Gly Cys Glu Phe Glu Asn Thr Val His Lys Trp Ile Ser Ile Thr Glu
        275                 280                 285

Ala Leu Ala Phe Phe His Cys Cys Leu Asn Pro Ile Leu Tyr Ala Phe
    290                 295                 300

Leu Gly Ala Lys Phe Lys Thr Ser Ala Gln His Ala Leu Thr Ser Val
305                 310                 315                 320

Ser Arg Gly Ser Ser Leu Lys Ile Leu Ser Lys Gly Lys Arg Gly Gly
                325                 330                 335

His Ser Ser Val Ser Thr Glu Ser Glu Ser Ser Ser Phe His Ser Ser
            340                 345                 350
```

<210> 149
<211> 352
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|Q28474|CXCR4_MACFA

<400> 149

```
Met Glu Gly Ile Ser Ile Tyr Thr Ser Asp Asn Tyr Thr Glu Glu Met
1               5                   10                  15
```

Gly Ser Gly Asp Tyr Asp Ser Ile Lys Glu Pro Cys Phe Arg Glu Glu
20 25 30

Asn Ala His Phe Asn Arg Ile Phe Leu Pro Thr Ile Tyr Ser Ile Ile
35 40 45

Phe Leu Thr Gly Ile Val Gly Asn Gly Leu Val Ile Leu Val Met Gly
50 55 60

Tyr Gln Lys Lys Leu Arg Ser Met Thr Asp Lys Tyr Arg Leu His Leu
65 70 75 80

Ser Val Ala Asp Leu Leu Phe Val Ile Thr Leu Pro Phe Trp Ala Val
85 90 95

Asp Ala Val Ala Asn Trp Tyr Phe Gly Asn Phe Leu Cys Lys Ala Val
100 105 110

His Val Ile Tyr Thr Val Asn Leu Tyr Ser Ser Val Leu Ile Leu Ala
115 120 125

Phe Ile Ser Leu Asp Arg Tyr Leu Ala Ile Val His Ala Thr Asn Ser
130 135 140

Gln Lys Pro Arg Lys Leu Leu Ala Glu Lys Val Val Tyr Val Gly Val
145 150 155 160

Trp Ile Pro Ala Leu Leu Leu Thr Ile Pro Asp Phe Ile Phe Ala Ser
165 170 175

Val Ser Glu Ala Asp Asp Arg Tyr Ile Cys Asp Arg Phe Tyr Pro Asn
180 185 190

Asp Leu Trp Val Val Val Phe Gln Phe Gln His Ile Met Val Gly Leu
195 200 205

Ile Leu Pro Gly Ile Val Ile Leu Ser Cys Tyr Cys Ile Ile Ile Ser
210 215 220

Lys Leu Ser His Ser Lys Gly His Gln Lys Arg Lys Ala Leu Lys Thr
225 230 235 240

Thr Val Ile Leu Ile Leu Ala Phe Phe Ala Cys Trp Leu Pro Tyr Tyr
245 250 255

Ile Gly Ile Ser Ile Asp Ser Phe Ile Leu Leu Glu Ile Ile Lys Gln
260 265 270

Gly Cys Glu Phe Glu Asn Thr Val His Lys Trp Ile Ser Ile Thr Glu
275 280 285

Ala Leu Ala Phe Phe His Cys Cys Leu Asn Pro Ile Leu Tyr Ala Phe
290 295 300

Leu Gly Ala Lys Phe Lys Thr Ser Ala Gln His Ala Leu Thr Ser Val
305 310 315 320

Ser Arg Gly Ser Ser Leu Lys Ile Leu Ser Lys Gly Lys Arg Gly Gly
325 330 335

His Ser Ser Val Ser Thr Glu Ser Glu Ser Ser Ser Phe His Ser Ser
340 345 350

<210> 150
<211> 359
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|P70658|CXCR4_小鼠

<400> 150

Met Glu Pro Ile Ser Val Ser Ile Tyr Thr Ser Asp Asn Tyr Ser Glu
1 5 10 15

Glu Val Gly Ser Gly Asp Tyr Asp Ser Asn Lys Glu Pro Cys Phe Arg
20 25 30

Asp Glu Asn Val His Phe Asn Arg Ile Phe Leu Pro Thr Ile Tyr Phe
35 40 45

Ile Ile Phe Leu Thr Gly Ile Val Gly Asn Gly Leu Val Ile Leu Val
50 55 60

Met Gly Tyr Gln Lys Lys Leu Arg Ser Met Thr Asp Lys Tyr Arg Leu
65 70 75 80

His Leu Ser Val Ala Asp Leu Leu Phe Val Ile Thr Leu Pro Phe Trp
85 90 95

Ala Val Asp Ala Met Ala Asp Trp Tyr Phe Gly Lys Phe Leu Cys Lys
100 105 110

Ala Val His Ile Ile Tyr Thr Val Asn Leu Tyr Ser Ser Val Leu Ile
115 120 125

Leu Ala Phe Ile Ser Leu Asp Arg Tyr Leu Ala Ile Val His Ala Thr
130 135 140

Asn Ser Gln Arg Pro Arg Lys Leu Leu Ala Glu Lys Ala Val Tyr Val
145 150 155 160

Gly Val Trp Ile Pro Ala Leu Leu Leu Thr Ile Pro Asp Phe Ile Phe
165 170 175

Ala Asp Val Ser Gln Gly Asp Ile Ser Gln Gly Asp Asp Arg Tyr Ile
180 185 190

Cys Asp Arg Leu Tyr Pro Asp Ser Leu Trp Met Val Val Phe Gln Phe
195 200 205

Gln His Ile Met Val Gly Leu Ile Leu Pro Gly Ile Val Ile Leu Ser
210 215 220

Cys Tyr Cys Ile Ile Ile Ser Lys Leu Ser His Ser Lys Gly His Gln
225 230 235 240

Lys Arg Lys Ala Leu Lys Thr Thr Val Ile Leu Ile Leu Ala Phe Phe
245 250 255

Ala Cys Trp Leu Pro Tyr Tyr Val Gly Ile Ser Ile Asp Ser Phe Ile
260 265 270

Leu Leu Gly Val Ile Lys Gln Gly Cys Asp Phe Glu Ser Ile Val His
275 280 285

Lys Trp Ile Ser Ile Thr Glu Ala Leu Ala Phe Phe His Cys Cys Leu
290 295 300

Asn Pro Ile Leu Tyr Ala Phe Leu Gly Ala Lys Phe Lys Ser Ser Ala
305 310 315 320

Gln His Ala Leu Asn Ser Met Ser Arg Gly Ser Ser Leu Lys Ile Leu
325 330 335

Ser Lys Gly Lys Arg Gly Gly His Ser Ser Val Ser Thr Glu Ser Glu
340 345 350

Ser Ser Ser Phe His Ser Ser
355

<210> 151
<211> 372
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|P32302|CXCR5_人類

<400> 151

Met Asn Tyr Pro Leu Thr Leu Glu Met Asp Leu Glu Asn Leu Glu Asp
1 5 10 15

Leu Phe Trp Glu Leu Asp Arg Leu Asp Asn Tyr Asn Asp Thr Ser Leu
20 25 30

Val Glu Asn His Leu Cys Pro Ala Thr Glu Gly Pro Leu Met Ala Ser
35 40 45

Phe Lys Ala Val Phe Val Pro Val Ala Tyr Ser Leu Ile Phe Leu Leu
50 55 60

Gly Val Ile Gly Asn Val Leu Val Leu Val Ile Leu Glu Arg His Arg
65 70 75 80

Gln Thr Arg Ser Ser Thr Glu Thr Phe Leu Phe His Leu Ala Val Ala
85 90 95

Asp Leu Leu Leu Val Phe Ile Leu Pro Phe Ala Val Ala Glu Gly Ser
100 105 110

Val Gly Trp Val Leu Gly Thr Phe Leu Cys Lys Thr Val Ile Ala Leu
115 120 125

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

Val Asp Arg Tyr Leu Ala Ile Val His Ala Val His Ala Tyr Arg His
145 150 155 160

Arg Arg Leu Leu Ser Ile His Ile Thr Cys Gly Thr Ile Trp Leu Val
165 170 175

Gly Phe Leu Leu Ala Leu Pro Glu Ile Leu Phe Ala Lys Val Ser Gln
180 185 190

Gly His His Asn Asn Ser Leu Pro Arg Cys Thr Phe Ser Gln Glu Asn
195 200 205

Gln Ala Glu Thr His Ala Trp Phe Thr Ser Arg Phe Leu Tyr His Val
210 215 220

Ala Gly Phe Leu Leu Pro Met Leu Val Met Gly Trp Cys Tyr Val Gly
225 230 235 240

Val Val His Arg Leu Arg Gln Ala Gln Arg Arg Pro Gln Arg Gln Lys
245 250 255

Ala Val Arg Val Ala Ile Leu Val Thr Ser Ile Phe Phe Leu Cys Trp
260 265 270

Ser Pro Tyr His Ile Val Ile Phe Leu Asp Thr Leu Ala Arg Leu Lys
275 280 285

Ala Val Asp Asn Thr Cys Lys Leu Asn Gly Ser Leu Pro Val Ala Ile
290 295 300

Thr Met Cys Glu Phe Leu Gly Leu Ala His Cys Cys Leu Asn Pro Met
305 310 315 320

Leu Tyr Thr Phe Ala Gly Val Lys Phe Arg Ser Asp Leu Ser Arg Leu
325 330 335

Leu Thr Lys Leu Gly Cys Thr Gly Pro Ala Ser Leu Cys Gln Leu Phe
340 345 350

Pro Ser Trp Arg Arg Ser Ser Leu Ser Glu Ser Glu Asn Ala Thr Ser
355 360 365

Leu Thr Thr Phe
370

<210> 152
<211> 372
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >tr|G8F5K4|CXCR5_MACFA

<400> 152

Met Asn Tyr Pro Leu Met Leu Glu Met Asp Leu Glu Asn Leu Glu Asp
1 5 10 15

Leu Phe Leu Glu Phe Asp Lys Phe Asp Asn Tyr Asn Asp Thr Ser Leu
20 25 30

Val Glu Asn His Leu Cys Pro Ala Thr Glu Gly Pro Leu Met Ala Ser
35 40 45

Phe Lys Ala Val Phe Val Pro Val Ala Tyr Ser Leu Ile Phe Leu Leu
50 55 60

Gly Val Ile Gly Asn Val Leu Val Leu Val Ile Leu Glu Arg His Arg
65 70 75 80

Gln Thr Arg Ser Ser Thr Glu Thr Phe Leu Phe His Leu Ala Val Ala
85 90 95

Asp Leu Leu Leu Val Phe Ile Leu Pro Phe Ala Val Ala Glu Gly Ser
100 105 110

Val Gly Trp Val Leu Gly Thr Phe Leu Cys Lys Thr Val Ile Ala Leu
115 120 125

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

Val Asp Arg Tyr Leu Ala Ile Val His Ala Val His Ala Tyr Arg His
145 150 155 160

Arg Arg Leu Leu Ser Ile His Ile Thr Cys Gly Thr Ile Trp Leu Val
165 170 175

Gly Phe Leu Phe Ala Leu Pro Glu Ile Leu Phe Ala Lys Val Ser Gln
180 185 190

Ala His Pro Asn Asn Ser Leu Pro Arg Cys Thr Phe Ser Gln Glu Asn
195 200 205

Gln Ala Glu Thr His Ala Trp Phe Thr Ser Arg Phe Leu Tyr His Val
210 215 220

Ala Gly Phe Leu Leu Pro Met Leu Val Met Gly Trp Cys Tyr Val Gly
225 230 235 240

Val Val His Arg Leu Arg Gln Ala Gln Arg Arg Pro Gln Arg Gln Lys
245 250 255

Ala Val Arg Val Ala Ile Leu Val Thr Ser Ile Phe Phe Leu Cys Trp
260 265 270

Ser Pro Tyr His Ile Val Ile Phe Leu Asp Thr Leu Val Arg Leu Lys
275 280 285

Ala Val Asp Asn Thr Cys Glu Leu Asn Gly Ser Leu Pro Val Ala Ile
290 295 300

Thr Met Cys Glu Phe Leu Gly Leu Ala His Cys Cys Leu Asn Pro Met
305 310 315 320

Leu Tyr Thr Phe Ala Gly Val Lys Phe Arg Ser Asp Leu Ser Arg Leu
325 330 335

Leu Thr Lys Leu Gly Cys Thr Gly Pro Ala Ser Leu Cys Gln Leu Phe
340 345 350

Pro Ser Trp Arg Lys Ser Ser Leu Ser Glu Ser Glu Asn Ala Thr Ser
355 360 365

Leu Thr Thr Phe
370

<210> 153
<211> 374
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|Q04683|CXCR5_小鼠

<400> 153

Met Asn Tyr Pro Leu Thr Leu Asp Met Gly Ser Ile Thr Tyr Asn Met
1 5 10 15

Asp Asp Leu Tyr Lys Glu Leu Ala Phe Tyr Ser Asn Ser Thr Glu Ile
20 25 30

Pro Leu Gln Asp Ser Asn Phe Cys Ser Thr Val Glu Gly Pro Leu Leu
35 40 45

Thr Ser Phe Lys Ala Val Phe Met Pro Val Ala Tyr Ser Leu Ile Phe
50 55 60

Leu Leu Gly Met Met Gly Asn Ile Leu Val Leu Val Ile Leu Glu Arg
65 70 75 80

His Arg His Thr Arg Ser Ser Thr Glu Thr Phe Leu Phe His Leu Ala
85 90 95

Val Ala Asp Leu Leu Leu Val Phe Ile Leu Pro Phe Ala Val Ala Glu
100 105 110

Gly Ser Val Gly Trp Val Leu Gly Thr Phe Leu Cys Lys Thr Val Ile
115 120 125

Ala Leu His Lys Ile Asn Phe Tyr Cys Ser Ser Leu Leu Leu Ala Cys
130 135 140

Ile Ala Val Asp Arg Tyr Leu Ala Ile Val His Ala Val His Ala Tyr
145 150 155 160

Arg Arg Arg Arg Leu Leu Ser Ile His Ile Thr Cys Thr Ala Ile Trp
165 170 175

Leu Ala Gly Phe Leu Phe Ala Leu Pro Glu Leu Leu Phe Ala Lys Val
180 185 190

Gly Gln Pro His Asn Asn Asp Ser Leu Pro Gln Cys Thr Phe Ser Gln
195 200 205

Glu Asn Glu Ala Glu Thr Arg Ala Trp Phe Thr Ser Arg Phe Leu Tyr
210 215 220

His Ile Gly Gly Phe Leu Leu Pro Met Leu Val Met Gly Trp Cys Tyr
225 230 235 240

Val Gly Val Val His Arg Leu Leu Gln Ala Gln Arg Arg Pro Gln Arg
245 250 255

Gln Lys Ala Val Arg Val Ala Ile Leu Val Thr Ser Ile Phe Phe Leu
260 265 270

Cys Trp Ser Pro Tyr His Ile Val Ile Phe Leu Asp Thr Leu Glu Arg
275 280 285

Leu Lys Ala Val Asn Ser Ser Cys Glu Leu Ser Gly Tyr Leu Ser Val
290 295 300

Ala Ile Thr Leu Cys Glu Phe Leu Gly Leu Ala His Cys Cys Leu Asn
305 310 315 320

Pro Met Leu Tyr Thr Phe Ala Gly Val Lys Phe Arg Ser Asp Leu Ser
325 330 335

Arg Leu Leu Thr Lys Leu Gly Cys Ala Gly Pro Ala Ser Leu Cys Gln
340 345 350

Leu Phe Pro Asn Trp Arg Lys Ser Ser Leu Ser Glu Ser Glu Asn Ala
355 360 365

Thr Ser Leu Thr Thr Phe
370

<210> 154
<211> 342
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|O00574|CXCR6_人類

<400> 154

Met Ala Glu His Asp Tyr His Glu Asp Tyr Gly Phe Ser Ser Phe Asn
1 5 10 15

Asp Ser Ser Gln Glu Glu His Gln Asp Phe Leu Gln Phe Ser Lys Val
20 25 30

Phe Leu Pro Cys Met Tyr Leu Val Val Phe Val Cys Gly Leu Val Gly
35 40 45

Asn Ser Leu Val Leu Val Ile Ser Ile Phe Tyr His Lys Leu Gln Ser
50 55 60

Leu Thr Asp Val Phe Leu Val Asn Leu Pro Leu Ala Asp Leu Val Phe
65 70 75 80

Val Cys Thr Leu Pro Phe Trp Ala Tyr Ala Gly Ile His Glu Trp Val
85 90 95

Phe Gly Gln Val Met Cys Lys Ser Leu Leu Gly Ile Tyr Thr Ile Asn
100 105 110

Phe Tyr Thr Ser Met Leu Ile Leu Thr Cys Ile Thr Val Asp Arg Phe
115 120 125

Ile Val Val Val Lys Ala Thr Lys Ala Tyr Asn Gln Gln Ala Lys Arg
130 135 140

Met Thr Trp Gly Lys Val Thr Ser Leu Leu Ile Trp Val Ile Ser Leu
145 150 155 160

Leu Val Ser Leu Pro Gln Ile Ile Tyr Gly Asn Val Phe Asn Leu Asp
165 170 175

Lys Leu Ile Cys Gly Tyr His Asp Glu Ala Ile Ser Thr Val Val Leu
180 185 190

Ala Thr Gln Met Thr Leu Gly Phe Phe Leu Pro Leu Leu Thr Met Ile
195 200 205

Val Cys Tyr Ser Val Ile Ile Lys Thr Leu Leu His Ala Gly Gly Phe
210 215 220

Gln Lys His Arg Ser Leu Lys Ile Ile Phe Leu Val Met Ala Val Phe
225 230 235 240

Leu Leu Thr Gln Met Pro Phe Asn Leu Met Lys Phe Ile Arg Ser Thr
245 250 255

His Trp Glu Tyr Tyr Ala Met Thr Ser Phe His Tyr Thr Ile Met Val
260 265 270

Thr Glu Ala Ile Ala Tyr Leu Arg Ala Cys Leu Asn Pro Val Leu Tyr
275 280 285

Ala Phe Val Ser Leu Lys Phe Arg Lys Asn Phe Trp Lys Leu Val Lys
290 295 300

Asp Ile Gly Cys Leu Pro Tyr Leu Gly Val Ser His Gln Trp Lys Ser
305 310 315 320

Ser Glu Asp Asn Ser Lys Thr Phe Ser Ala Ser His Asn Val Glu Ala
325 330 335

Thr Ser Met Phe Gln Leu
340

<210> 155
<211> 343
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|Q9BDS6|CXCR6_MACFA

<400> 155

Met Ala Glu Tyr Asp His Tyr Glu Asp Asp Gly Phe Leu Asn Ser Phe
1 5 10 15

Asn Asp Ser Ser Gln Glu Glu His Gln Asp Phe Leu Gln Phe Arg Lys
20 25 30

Val Phe Leu Pro Cys Met Tyr Leu Val Val Phe Val Cys Gly Leu Val
35 40 45

Gly Asn Ser Leu Val Leu Val Ile Ser Ile Phe Tyr His Lys Leu Gln
50 55 60

Ser Leu Thr Asp Val Phe Leu Val Asn Leu Pro Leu Ala Asp Leu Val
65 70 75 80

Phe Val Cys Thr Leu Pro Phe Trp Thr Tyr Ala Gly Ile His Glu Trp
85 90 95

Ile Phe Gly Gln Val Met Cys Lys Thr Leu Leu Gly Val Tyr Thr Ile
100 105 110

Asn Phe Tyr Thr Ser Met Leu Ile Leu Thr Cys Ile Thr Val Asp Arg
115 120 125

Phe Ile Val Val Val Lys Ala Thr Lys Ala Tyr Asn Gln Gln Ala Lys
130 135 140

Arg Met Thr Trp Gly Lys Val Ile Cys Leu Leu Ile Trp Val Ile Ser
145 150 155 160

Leu Leu Val Ser Leu Pro Gln Ile Ile Tyr Gly Asn Val Phe Asn Leu
165 170 175

Asp Lys Leu Ile Cys Gly Tyr His Asp Glu Glu Ile Ser Thr Val Val
180 185 190

```
Leu Ala Thr Gln Met Thr Leu Gly Phe Phe Leu Pro Leu Leu Ala Met
        195                 200                 205

Ile Val Cys Tyr Ser Val Ile Ile Lys Thr Leu Leu His Ala Gly Gly
    210                 215                 220

Phe Gln Lys His Arg Ser Leu Lys Ile Ile Phe Leu Val Met Ala Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Leu Thr Gln Thr Pro Phe Asn Leu Val Lys Leu Ile Arg Ser
                245                 250                 255

Thr Arg Trp Glu Tyr Tyr Ala Met Thr Ser Phe His Tyr Thr Ile Ile
            260                 265                 270

Val Thr Glu Ala Ile Ala Tyr Leu Arg Ala Cys Leu Asn Pro Val Leu
        275                 280                 285

Tyr Ala Phe Val Ser Leu Lys Phe Arg Lys Asn Phe Trp Lys Leu Val
    290                 295                 300

Lys Asp Ile Gly Cys Leu Pro Tyr Leu Gly Val Ser His Gln Trp Lys
305                 310                 315                 320

Ser Ser Glu Asp Asn Ser Lys Thr Phe Ser Ala Ser His Asn Val Glu
                325                 330                 335

Ala Thr Ser Met Phe Gln Leu
            340
```

<210> 156
<211> 351
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|Q9EQ16|CXCR6_小鼠

<400> 156

```
Met Asp Asp Gly His Gln Glu Ser Ala Leu Tyr Asp Gly His Tyr Glu
1               5                   10                  15

Gly Asp Phe Trp Leu Phe Asn Asn Ser Ser Asp Asn Ser Gln Glu Asn
            20                  25                  30

Lys Arg Phe Leu Lys Phe Lys Glu Val Phe Leu Pro Cys Val Tyr Leu
        35                  40                  45
```

```
Val Val Phe Val Phe Gly Leu Leu Gly Asn Ser Leu Val Leu Ile Ile
    50                  55                  60

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

Asn Leu Pro Leu Ala Asp Leu Val Phe Val Cys Thr Leu Pro Phe Trp
                85                  90                  95

Ala Tyr Ala Gly Thr Tyr Glu Trp Val Phe Gly Thr Val Met Cys Lys
            100                 105                 110

Thr Leu Arg Gly Met Tyr Thr Met Asn Phe Tyr Val Ser Met Leu Thr
        115                 120                 125

Leu Thr Cys Ile Thr Val Asp Arg Phe Ile Val Val Val Gln Ala Thr
    130                 135                 140

Lys Ala Phe Asn Arg Gln Ala Lys Trp Lys Ile Trp Gly Gln Val Ile
145                 150                 155                 160

Cys Leu Leu Ile Trp Val Val Ser Leu Leu Val Ser Leu Pro Gln Ile
                165                 170                 175

Ile Tyr Gly His Val Gln Asp Ile Asp Lys Leu Ile Cys Gln Tyr His
            180                 185                 190

Ser Glu Glu Ile Ser Thr Met Val Leu Val Ile Gln Met Thr Leu Gly
        195                 200                 205

Phe Phe Leu Pro Leu Leu Thr Met Ile Leu Cys Tyr Ser Gly Ile Ile
    210                 215                 220

Lys Thr Leu Leu His Ala Arg Asn Phe Gln Lys His Lys Ser Leu Lys
225                 230                 235                 240

Ile Ile Phe Leu Val Val Ala Val Phe Leu Leu Thr Gln Thr Pro Phe
                245                 250                 255

Asn Leu Ala Met Leu Ile Gln Ser Thr Ser Trp Glu Tyr Tyr Thr Ile
            260                 265                 270

Thr Ser Phe Lys Tyr Ala Ile Val Val Thr Glu Ala Ile Ala Tyr Phe
        275                 280                 285
```

Arg Ala Cys Leu Asn Pro Val Leu Tyr Ala Phe Val Gly Leu Lys Phe
290 295 300

Arg Lys Asn Val Trp Lys Leu Met Lys Asp Ile Gly Cys Leu Ser His
305 310 315 320

Leu Gly Val Ser Ser Gln Trp Lys Ser Ser Glu Asp Ser Ser Lys Thr
325 330 335

Cys Ser Ala Ser His Asn Val Glu Thr Thr Ser Met Phe Gln Leu
340 345 350

<210> 157
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|P49238|CX3CR1_人類_TRD

<400> 157

Met Asp Gln Phe Pro Glu Ser Val Thr Glu Asn Phe Glu Tyr Asp Asp
1 5 10 15

Leu Ala Glu Ala
20

<210> 158
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|Q6Y3J6|CX3CR1_MACFA_TRD

<400> 158

Leu Arg Asn Val Glu Ala Asn Phe Leu Gly Phe Leu Leu Pro Leu Leu
1 5 10 15

Ile Met Ser Tyr
20

<210> 159
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> >sp|Q9Z0D9|CX3CR1_小鼠_TRD

<400> 159

Met Ser Thr Ser Phe Pro Glu Leu Asp Leu Glu Asn Phe Glu Tyr Asp
1 5 10 15

Asp Ser Ala Glu Ala
20

<210> 160
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|P49238|CX3CR1_人類_N端

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> Xaa 可以是任何天然存在的胺基酸

<400> 160

Met Asp Gln Phe Pro Glu Ser Val Thr Glu Asn Phe Glu Tyr Asp Asp
1 5 10 15

Leu Ala Glu Ala Xaa Tyr Ile Gly Asp Ile Val Val Phe Gly Thr
20 25 30

<210> 161
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|Q6Y3J6|CX3CR1_MACFA_N端

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> Xaa 可以是任何天然存在的胺基酸

<400> 161

Leu Arg Asn Val Glu Ala Asn Phe Leu Gly Phe Leu Leu Pro Leu Leu
1 5 10 15

Ile Met Ser Tyr Xaa Tyr Phe Arg Ile Ile Gln Thr Leu Phe Ser
20 25 30

<210> 162
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|Q9Z0D9|CX3CR1_小鼠_N端

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> Xaa 可以是任何天然存在的胺基酸

<400> 162

Met Ser Thr Ser Phe Pro Glu Leu Asp Leu Glu Asn Phe Glu Tyr Asp
1 5 10 15

Asp Ser Ala Glu Ala Xaa Tyr Leu Gly Asp Ile Val Ala Phe Gly Thr
20 25 30

<210> 163
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|P25024|CXCR1_人類_TRD

<400> 163

Met Ser Asn Ile Thr Asp Pro Gln Met Trp Asp Phe Asp Asp Leu Asn
1 5 10 15

Phe Thr Gly Met Pro Pro Ala Asp Glu Asp Tyr Ser Pro
20 25

<210> 164
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|Q2YEG0|CXCR1_MACMU_TRD

<400> 164

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

Asn Phe Thr Gly Met Pro Pro Thr Asp Glu Asp Tyr Ser Pro
20 25 30

<210> 165
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|Q810W6|CXCR1_小鼠_TRD

<400> 165

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

Glu Lys Glu Phe Gly Asn Ile Thr Gly Met Leu Pro Thr Gly Asp Tyr
20 25 30

Phe Ile Pro
35

<210> 166
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|P25024|CXCR1_人類_N 端

<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> Xaa 可以是任何天然存在的胺基酸

<400> 166

Met Ser Asn Ile Thr Asp Pro Gln Met Trp Asp Phe Asp Asp Leu Asn
1 5 10 15

Phe Thr Gly Met Pro Pro Ala Asp Glu Asp Tyr Ser Pro Xaa Met Leu
20 25 30

Glu Thr Glu Thr Leu Asn Lys
35

<210> 167
<211> 46
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|Q2YEG0|CXCR1_MACMU_N 端

<220>

<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> Xaa 可以是任何天然存在的胺基酸

<400> 167

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

Asn Phe Thr Gly Met Pro Pro Thr Asp Glu Asp Tyr Ser Pro Xaa Arg
20 25 30

Leu Glu Thr Gln Ser Leu Asn Lys Tyr Val Val Ile Val Thr
35 40 45

<210> 168
<211> 44
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> >sp|Q810W6|CXCR1_小鼠_N 端

<220>
<221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> Xaa 可以是任何天然存在的胺基酸

<400> 168

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

Glu Lys Glu Phe Gly Asn Ile Thr Gly Met Leu Pro Thr Gly Asp Tyr
20 25 30

Phe Ile Pro Xaa Lys Arg Val Pro Ile Thr Asn Arg
35 40

<210> 169

<400> 169
000

<210> 170

<400> 170
000

<210> 171

<400> 171
000

<210> 172

<400> 172
000

<210> 173

<400> 173
000

<210> 174

<400> 174
000

<210> 175

<400> 175
000

<210> 176

<400> 176
000

<210> 177

<400> 177
000

<210> 178

<400> 178
000

<210> 179

<400> 179
000

<210> 180

<400> 180
000

<210> 181

<400> 181
000

<210> 182

<400> 182
000

<210> 183

<400> 183
000

<210> 184

<400> 184
000

<210> 185

<400> 185
000

<210> 186

<400> 186
000

<210> 187

<400> 187
000

<210> 188

<400> 188
000

<210> 189

<400> 189
000

<210> 190

<400> 190
000

<210> 191

<400> 191
000

<210> 192

<400> 192
000

<210> 193

<400> 193
000

<210> 194

<400> 194
000

<210> 195

<400> 195
000

<210> 196

<400> 196
000

<210> 197

<400> 197
000

<210> 198

<400> 198
000

<210> 199

<400> 199
000

<210> 200

<400> 200
000

<210> 201
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-14095_497A-M005-E07 -hIgG1λ_VH

<400> 201

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Gly Arg Gln Leu Gly Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 202
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-14095_497A-M005-E07 -hIgG1λ_HCDR1

<400> 202

Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 203
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-14095_497A-M005-E07 -hIgG1λ_HCDR2

<400> 203

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

Gly

<210> 204
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-14095_497A-M005-E07 -hIgG1λ_HCDR3

<400> 204

Gly Arg Gln Leu Gly Ser
1 5

<210> 205
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> TPP-14095_497A-M005-E07 -hIgG1λ_VL

<400> 205

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

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

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 206
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-14095_497A-M005-E07 -hIgG1λ_LCDR1

<400> 206

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Tyr
1 5 10

<210> 207
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-14095_497A-M005-E07 -hIgG1λ_LCDR2

<400> 207

Gly Asn Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 208
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-14095_497A-M005-E07 -hIgG1λ_LCDR3

<400> 208

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Trp Val
1 5 10

<210> 209
<211> 345
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-14095_497A-M005-E07 -hIgG1λ_VH

<400> 209
gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt cacctttagc agctatggca tgcactgggt ccgacaggcc 120

cctggcaaag gacttgaatg ggtgtccgcc atctctggca gcggcggcag cacatattac 180

gccgattctg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac accgccgtgt actattgtgc cagaggcaga 300

cagctcggct cttggggaca gggaacactg gttacagtgt cctca 345

<210> 210
<211> 330
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-14095_497A-M005-E07 -hIgG1λ_VL

<400> 210
cagtctgttc tgacacagcc tcctagcgcc tctggcacac ctggacagag agtgaccatc 60

agctgtagcg gcagcagctc caacatcggc agcaactacg tgtactggta tcagcagctg 120

cccggcacag cccctaaact gctgatctac ggcaacaaca acagacccag cggcgtgccc 180

gatagattca gcggctctaa gtctggcaca agcgccagcc tggccatctc tggactgaga 240

tctgaggacg aggccgacta ctattgcgcc gcctgggacg attctctgaa cggctgggtt 300

ttcggcggag gcaccaaact gacagtgcta 330

<210> 211
<211> 444

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-14095_497A-M005-E07 -hIgG1λ_重鏈

<400> 211

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Gly Arg Gln Leu Gly Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

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

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
130 135 140

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

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

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

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

```
Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
    210                 215                 220

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

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

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

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

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
    370                 375                 380

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

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
                405                 410                 415

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
            420                 425                 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
        435                 440
```

<210> 212
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-14095_497A-M005-E07 -hIgGlλ_輕鏈

<400> 212

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

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

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Trp Val 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> 213
<211> 1332
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-14095_497A-M005-E07 -hIgG1λ_重鏈

<400> 213
gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt cacctttagc agctatggca tgcactgggt ccgacaggcc 120

cctggcaaag gacttgaatg ggtgtccgcc atctctggca gcggcggcag cacatattac 180

gccgattctg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac accgccgtgt actattgtgc cagaggcaga 300

cagctcggct cttggggaca gggaacactg gttacagtgt cctcagccag caccaagggc 360

cccagcgtgt tccctctggc ccctagcagc aagagcacat ctggcggaac agccgccctg 420

ggctgcctcg tgaaggacta ctttcccgag cccgtgaccg tgtcctggaa ctctggcgct 480

ctgacaagcg gcgtgcacac ctttccagcc gtgctgcaga gcagcggcct gtactctctg 540

agcagcgtcg tgacagtgcc cagcagctct ctgggcaccc agacctacat ctgcaacgtg 600

aaccacaagc ccagcaacac caaggtggac aagaaggtgg aacccaagag ctgcgacaag 660

acccacacct gtcccccttg tcctgccccc gaactgctgg gaggcccttc cgtgttcctg 720

ttcccccccaa agcccaagga caccctgatg atcagccgga cccccgaagt gacctgcgtg 780

gtggtggatg tgtcccacga ggaccctgaa gtgaagttca attggtacgt ggacggcgtg 840

gaagtgcaca acgccaagac caagcctaga gaggaacagt acaacagcac ctaccgggtg 900

gtgtccgtgc tgacagtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagagta caagtgcaag 960

gtgtccaaca aggccctgcc tgcccccatc gagaaaacca tcagcaaggc caagggccag 1020

ccccgcgaac cccaggtgta cacactgccc ccaagcaggg acgagctgac caagaaccag 1080

gtgtccctga cctgtctcgt gaaaggcttc tacccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1140

agcaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga cagcgacggc 1200

tcattcttcc tgtacagcaa gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcagca gggcaacgtg 1260

ttcagctgca gcgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgagc 1320

ctgagccctg gc 1332

<210> 214
<211> 648
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-14095_497A-M005-E07 -hIgG1λ_輕鏈

<400> 214
cagtctgttc tgacacagcc tcctagcgcc tctggcacac ctggacagag agtgaccatc 60

agctgtagcg gcagcagctc caacatcggc agcaactacg tgtactggta tcagcagctg 120

cccggcacag cccctaaact gctgatctac ggcaacaaca acagacccag cggcgtgccc 180

gatagattca gcggctctaa gtctggcaca agcgccagcc tggccatctc tggactgaga 240

tctgaggacg aggccgacta ctattgcgcc gcctgggacg attctctgaa cggctgggtt 300

ttcggcggag gcaccaaact gacagtgcta ggccagccta aagccgcccc tagcgtgacc 360

ctgttccctc caagcagcga ggaactgcag gccaacaagg ccaccctcgt gtgcctgatc 420

agcgacttct atcctggcgc cgtgaccgtg gcctggaagg ccgatagctc tcctgtgaag 480

gccggcgtgg aaaccaccac ccctagcaag cagagcaaca acaaatacgc cgccagcagc 540

tacctgagcc tgacccccga gcagtggaag tcccacagat cctacagctg ccaagtgacc 600

cacgagggca gcaccgtgga aaagacagtg gcccctaccg agtgcagc 648

<210> 215
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-14099_497A-M005-F02 -hIgG1λ_VH

<400> 215

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

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

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

Val Thr Arg Gly Ala Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 216
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-14099_497A-M005-F02 -hIgG1λ_HCDR1

<400> 216

Asp Tyr Gly Val His
1 5

<210> 217
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-14099_497A-M005-F02 -hIgG1λ_HCDR2

<400> 217

Gly Val Ser Trp Asn Gly Ser Arg Thr His Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 218
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-14099_497A-M005-F02 -hIgG1λ_HCDR3

<400> 218

Arg Gly Ala
1

<210> 219
<211> 110

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-14099_497A-M005-F02 -hIgG1λ_VL

<400> 219

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Phe Asn Ile Gly Ser His
20 25 30

Phe Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 220
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-14099_497A-M005-F02 -hIgG1λ_LCDR1

<400> 220

Ser Gly Ser Ser Phe Asn Ile Gly Ser His Phe Val Tyr
1 5 10

<210> 221
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-14099_497A-M005-F02 -hIgG1λ_LCDR2

<400> 221

Lys Asn Asn Gln Arg Pro Ser
1 5

<210> 222
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-14099_497A-M005-F02 -hIgG1λ_LCDR3

<400> 222

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Pro Val
1 5 10

<210> 223
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-14099_497A-M005-F02 -hIgG1λ_VH

<400> 223
gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt cacctttagc gattatggcg tgcactgggt ccgacaggcc 120

cctggaaaag gactggaatg ggtttcaggc gtgtcctgga acggcagcag aacccactat 180

gccgacagcg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac accgccgtgt actactgtgt gacaagaggc 300

gcttggggcc agggcacact ggtcacagtt tcttca 336

<210> 224
<211> 330
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-14099_497A-M005-F02 -hIgG1λ_VL

<400> 224
cagtctgttc tgacacagcc tcctagcgcc tctggcacac ctggacagag agtgaccatc 60

agctgtagcg gcagcagctt caacatcggc agccacttcg tgtactggta tcagcagctg 120

cctggcacag cccctaaact gctgatctac aagaacaacc agcggcctag cggcgtgccc 180

gatagatttt ctggcagcaa gagcggcaca agcgccagcc tggctatctc tggactgaga 240

tctgaggacg aggccgacta ctattgcgcc gcctgggacg attctctgaa cggccctgtt 300

tttggcggag gcaccaagct gacagtgcta 330

<210> 225
<211> 441
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-14099_497A-M005-F02 -hIgG1λ_重鏈

<400> 225

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

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

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

Val Thr Arg Gly Ala Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

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

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

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

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
180 185 190

```
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
        195                 200                 205

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
    210                 215                 220

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
225                 230                 235                 240

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
                245                 250                 255

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
            260                 265                 270

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
        275                 280                 285

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

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
305                 310                 315                 320

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
                325                 330                 335

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
            340                 345                 350

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
        355                 360                 365

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
    370                 375                 380

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

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
                405                 410                 415

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
            420                 425                 430
```

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440

<210> 226
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-14099_497A-M005-F02 -hIgG1λ_輕鏈

<400> 226

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Phe Asn Ile Gly Ser His
20 25 30

Phe Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Pro Val 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> 227
<211> 1323
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-14099_497A-M005-F02 -hIgG1λ_重鏈

<400> 227
gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt cacctttagc gattatggcg tgcactgggt ccgacaggcc 120

cctggaaaag gactggaatg ggtttcaggc gtgtcctgga acggcagcag aacccactat 180

gccgacagcg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac accgccgtgt actactgtgt gacaagaggc 300

gcttggggcc agggcacact ggtcacagtt tcttcagcca gcaccaaggg ccccagcgtg 360

ttccctctgg ccctagcag caagagcaca tctggcggaa cagccgccct gggctgcctc 420

gtgaaggact actttcccga gcccgtgacc gtgtcctgga actctggcgc tctgacaagc 480

ggcgtgcaca cctttccagc cgtgctgcag agcagcggcc tgtactctct gagcagcgtc 540

gtgacagtgc ccagcagctc tctgggcacc cagacctaca tctgcaacgt gaaccacaag 600

cccagcaaca ccaaggtgga caagaaggtg gaacccaaga gctgcgacaa gacccacacc 660

tgtccccctt gtcctgcccc cgaactgctg ggaggccctt ccgtgttcct gttccccca 720

aagcccaagg acaccctgat gatcagccgg acccccgaag tgacctgcgt ggtggtggat 780

gtgtcccacg aggaccctga agtgaagttc aattggtacg tggacggcgt ggaagtgcac 840

aacgccaaga ccaagcctag agaggaacag tacaacagca cctaccgggt ggtgtccgtg 900

ctgacagtgc tgcaccagga ctggctgaac ggcaaagagt acaagtgcaa ggtgtccaac 960

aaggccctgc ctgccccat cgagaaaacc atcagcaagg ccaagggcca gccccgcgaa 1020

ccccaggtgt acacactgcc cccaagcagg gacgagctga ccaagaacca ggtgtccctg 1080

acctgtctcg tgaaaggctt ctacccctcc gatatcgccg tggaatggga gagcaacggc 1140

cagcccgaga acaactacaa gaccaccccc cctgtgctgg acagcgacgg ctcattcttc 1200

ctgtacagca agctgaccgt ggacaagtcc cggtggcagc agggcaacgt gttcagctgc 1260

agcgtgatgc acgaggccct gcacaaccac tacacccaga agtccctgag cctgagccct 1320

ggc 1323

<210> 228
<211> 648
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-14099_497A-M005-F02 -hIgG1λ_輕鏈

<400> 228
cagtctgttc tgacacagcc tcctagcgcc tctggcacac ctggacagag agtgaccatc 60

agctgtagcg gcagcagctt caacatcggc agccacttcg tgtactggta tcagcagctg 120

cctggcacag cccctaaact gctgatctac aagaacaacc agcggcctag cggcgtgccc 180

gatagatttt ctggcagcaa gagcggcaca agcgccagcc tggctatctc tggactgaga 240

tctgaggacg aggccgacta ctattgcgcc gcctgggacg attctctgaa cggccctgtt 300

tttggcggag gcaccaagct gacagtgcta ggccagccta aagccgcccc tagcgtgacc 360

ctgttccctc caagcagcga ggaactgcag gccaacaagg ccaccctcgt gtgcctgatc 420

agcgacttct atcctggcgc cgtgaccgtg gcctggaagg ccgatagctc tcctgtgaag 480

gccggcgtgg aaaccaccac ccctagcaag cagagcaaca acaaatacgc cgccagcagc 540

tacctgagcc tgaccccccga gcagtggaag tcccacagat cctacagctg ccaagtgacc 600

cacgagggca gcaccgtgga aaagacagtg gcccctaccg agtgcagc 648

<210> 229
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-15285_497A-M005-F02-mIgG2aλ_VH

<400> 229

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

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

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

Val Thr Arg Gly Ala Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 230
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-15285_497A-M005-F02-mIgG2aλ_HCDR1

<400> 230

Asp Tyr Gly Val His
1 5

<210> 231
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-15285_497A-M005-F02-mIgG2aλ_HCDR2

<400> 231

Gly Val Ser Trp Asn Gly Ser Arg Thr His Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 232
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-15285_497A-M005-F02-mIgG2aλ_HCDR3

<400> 232

Arg Gly Ala
1

<210> 233
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-15285_497A-M005-F02-mIgG2aλ_VL

<400> 233

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Phe Asn Ile Gly Ser His
20 25 30

Phe Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 234
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-15285_497A-M005-F02-mIgG2aλ_LCDR1

<400> 234

Ser Gly Ser Ser Phe Asn Ile Gly Ser His Phe Val Tyr
1 5 10

<210> 235
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> TPP-15285_497A-M005-F02-mIgG2aλ_LCDR2

<400> 235

Lys Asn Asn Gln Arg Pro Ser
1 5

<210> 236
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-15285_497A-M005-F02-mIgG2aλ_LCDR3

<400> 236

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Pro Val
1 5 10

<210> 237
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-15285_497A-M005-F02-mIgG2aλ_VH

<400> 237
gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt cacctttagc gattatggcg tgcactgggt ccgacaggcc 120

cctggaaaag gactggaatg ggtttcaggc gtgtcctgga acggcagcag aacccactat 180

gccgacagcg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac accgccgtgt actactgtgt gacaagaggc 300

gcttggggcc agggcacact ggtcacagtt tcttca 336

<210> 238
<211> 330
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-15285_497A-M005-F02-mIgG2aλ_VL

<400> 238
cagtctgttc tgacacagcc tcctagcgcc tctggcacac ctggacagag agtgaccatc 60

agctgtagcg gcagcagctt caacatcggc agccacttcg tgtactggta tcagcagctg 120

cctggcacag cccctaaact gctgatctac aagaacaacc agcggcctag cggcgtgccc 180

gatagatttt ctggcagcaa gagcggcaca agcgccagcc tggctatctc tggactgaga 240

tctgaggacg aggccgacta ctattgcgcc gcctgggacg attctctgaa cggccctgtt 300

tttggcggag gcaccaagct gacagtgcta 330

<210> 239
<211> 442
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-15285_497A-M005-F02-mIgG2aλ_重鏈

<400> 239

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

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

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

Val Thr Arg Gly Ala Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

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

Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr
130 135 140

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

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

Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser Ile
180 185 190

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

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

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

Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys
245 250 255

Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp
260 265 270

Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg
275 280 285

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

His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn
305 310 315 320

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

Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu
340 345 350

Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met
355 360 365

Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu
370 375 380

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

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

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

Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys
435 440

<210> 240
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-15285_497A-M005-F02-mIgG2aλ_輕鏈

<400> 240

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Phe Asn Ile Gly Ser His
20 25 30

Phe Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

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

Leu Glu Thr Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Thr Ile Thr Asp Phe Tyr
130 135 140

Pro Gly Val Val Thr Val Asp Trp Lys Val Asp Gly Thr Pro Val Thr
145 150 155 160

Gln Gly Met Glu Thr Thr Gln Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
165 170 175

Met Ala Ser Ser Tyr Leu Thr Leu Thr Ala Arg Ala Trp Glu Arg His
180 185 190

Ser Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly His Thr Val Glu Lys
195 200 205

Ser Leu Ser Arg Ala Asp Cys Ser
210 215

<210> 241
<211> 1326
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-15285_497A-M005-F02-mIgG2aλ_重鏈

<400> 241
gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt cacctttagc gattatggcg tgcactgggt ccgacaggcc 120

cctggaaaag gactggaatg ggtttcaggc gtgtcctgga acggcagcag aacccactat 180

gccgacagcg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac accgccgtgt actactgtgt gacaagaggc 300

gcttggggcc agggcacact ggtcacagtt tcttcagcca agaccaccgc ccccagcgtg 360

taccctctgg ctcctgtgtg tggcgatacc accggcagct ctgtgaccct gggctgcctc 420

gtgaagggct acttccctga gccagtgacc ctgacctgga acagcggctc tctgtctagc 480

ggcgtgcaca cctttccagc cgtgctgcag agcgacctgt acaccctgag cagcagcgtg 540

accgtgacca gcagcacatg gcccagccag agcatcacct gtaacgtggc ccaccctgcc 600

agctccacca aggtggacaa gaagatcgag cccagaggcc ccaccatcaa gccttgcccc 660

ccttgcaaat gccctgcccc caatctgctg ggcggaccct ccgtgttcat cttcccaccc 720

aagatcaagg acgtgctgat gatcagcctg agccccatcg tgacctgcgt ggtggtggac 780

gtgtccgagg acgaccccga tgtgcagatc agttggttcg tgaacaacgt ggaagtgcac 840

accgcccaga cccagacaca cagagaggac tacaacagca ccctgagagt ggtgtccgcc 900

ctgcccatcc agcaccagga ttggatgagc ggcaaagagt tcaagtgcaa agtgaacaac 960

aaggacctgc cagccccccat cgagcggacc atctctaagc ctaagggcag cgtgcgggct 1020

ccccaggtgt acgtgctgcc tcctccagag gaagagatga ccaagaaaca agtgacactg 1080

acatgcatgg tcaccgactt catgcccgag gacatctacg tggaatggac caacaacggc 1140

aagaccgagc tgaactacaa gaacaccgag cccgtgctgg acagcgacgg cagctacttc 1200

atgtacagca agctgcgggt ggaaaagaaa aactgggtgg aacggaacag ctacagctgc 1260

agcgtggtgc acgagggcct gcacaatcac cacaccacca agagcttcag ccggaccccc 1320

ggcaag 1326

<210> 242
<211> 648
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-15285_497A-M005-F02-mIgG2aλ_輕鏈

<400> 242
cagtctgttc tgacacagcc tcctagcgcc tctggcacac ctggacagag agtgaccatc 60

agctgtagcg gcagcagctt caacatcggc agccacttcg tgtactggta tcagcagctg 120

cctggcacag cccctaaact gctgatctac aagaacaacc agcggcctag cggcgtgccc 180

gatagatttt ctggcagcaa gagcggcaca agcgccagcc tggctatctc tggactgaga 240

tctgaggacg aggccgacta ctattgcgcc gcctgggacg attctctgaa cggccctgtt 300

tttggcggag gcaccaagct gacagtgcta ggccagccca agagcagccc tagcgtgacc 360

ctgttccctc caagcagcga ggaactggaa acaaacaagg ccaccctcgt gtgcaccatc 420

accgacttct accccggcgt cgtgaccgtg gactggaagg tggacggcac cccagtgacc 480

cagggcatgg aaaccaccca gcccagcaag cagagcaaca acaagtacat ggccagcagc 540

tacctgaccc tgaccgccag agcctgggag agacacagct cctacagctg ccaagtgacc 600

cacgagggcc acaccgtgga aaagagcctg agcagagccg actgcagc 648

<210> 243
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-15286_497A-M005-E07-mIgG2aλ_VH

<400> 243

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Gly Arg Gln Leu Gly Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 244
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-15286_497A-M005-E07-mIgG2aλ_HCDR1

<400> 244

Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 245
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-15286_497A-M005-E07-mIgG2aλ_HCDR2

<400> 245

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

Gly

<210> 246
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-15286_497A-M005-E07-mIgG2aλ_HCDR3

<400> 246

Gly Arg Gln Leu Gly Ser
1 5

<210> 247
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-15286_497A-M005-E07-mIgG2aλ_VL

<400> 247

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

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

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 248
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-15286_497A-M005-E07-mIgG2aλ_LCDR1

<400> 248

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Tyr
1 5 10

<210> 249
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-15286_497A-M005-E07-mIgG2aλ_LCDR2

<400> 249

Gly Asn Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 250
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-15286_497A-M005-E07-mIgG2aλ_LCDR3

<400> 250

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Trp Val
1 5 10

<210> 251
<211> 345
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-15286_497A-M005-E07-mIgG2aλ_VH

<400> 251
gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt cacctttagc agctatggca tgcactgggt ccgacaggcc 120

cctggcaaag gacttgaatg ggtgtccgcc atctctggca gcggcggcag cacatattac 180

gccgattctg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac accgccgtgt actattgtgc cagaggcaga 300

cagctcggct cttggggaca gggaacactg gttacagtgt cctca 345

<210> 252
<211> 330
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-15286_497A-M005-E07-mIgG2aλ_VL

<400> 252
cagtctgttc tgacacagcc tcctagcgcc tctggcacac ctggacagag agtgaccatc 60

agctgtagcg gcagcagctc caacatcggc agcaactacg tgtactggta tcagcagctg 120

cccggcacag cccctaaact gctgatctac ggcaacaaca acagacccag cggcgtgccc 180

gatagattca gcggctctaa gtctggcaca agcgccagcc tggccatctc tggactgaga 240

tctgaggacg aggccgacta ctattgcgcc gcctgggacg attctctgaa cggctgggtt 300

ttcggcggag gcaccaaact gacagtgcta 330

<210> 253
<211> 445
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-15286_497A-M005-E07-mIgG2aλ_重鏈

<400> 253

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Gly Arg Gln Leu Gly Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 254
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-15286_497A-M005-E07-mIgG2aλ_輕鏈

<400> 254

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

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

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

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

Leu Glu Thr Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Thr Ile Thr Asp Phe Tyr
130 135 140

```
Pro Gly Val Val Thr Val Asp Trp Lys Val Asp Gly Thr Pro Val Thr
145                 150                 155                 160

Gln Gly Met Glu Thr Thr Gln Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
                165                 170                 175

Met Ala Ser Ser Tyr Leu Thr Leu Thr Ala Arg Ala Trp Glu Arg His
            180                 185                 190

Ser Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly His Thr Val Glu Lys
        195                 200                 205

Ser Leu Ser Arg Ala Asp Cys Ser
    210                 215
```

<210> 255
<211> 1335
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-15286_497A-M005-E07-mIgG2aλ_重鏈

<400> 255

```
gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg      60

agctgtgccg ccagcggctt cacctttagc agctatggca tgcactgggt ccgacaggcc      120

cctggcaaag gacttgaatg ggtgtccgcc atctctggca gcggcggcag cacatattac      180

gccgattctg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac      240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac accgccgtgt actattgtgc cagaggcaga      300

cagctcggct cttggggaca gggaacactg gttacagtgt cctcagccaa gaccaccgcc      360

cccagcgtgt accctctggc tcctgtgtgt ggcgatacca ccggcagctc tgtgaccctg      420

ggctgcctcg tgaagggcta cttccctgag ccagtgaccc tgacctggaa cagcggctct      480

ctgtctagcg gcgtgcacac ctttccagcc gtgctgcaga gcgacctgta caccctgagc      540

agcagcgtga ccgtgaccag cagcacatgg cccagccaga gcatcacctg taacgtggcc      600

caccctgcca gctccaccaa ggtggacaag aagatcgagc ccagaggccc caccatcaag      660

ccttgccccc cttgcaaatg ccctgccccc aatctgctgg gcggaccctc cgtgttcatc      720

ttcccaccca agatcaagga cgtgctgatg atcagcctga gccccatcgt gacctgcgtg      780

gtggtggacg tgtccgagga cgaccccgat gtgcagatca gttggttcgt gaacaacgtg      840

gaagtgcaca ccgcccagac ccagacacac agagaggact acaacagcac cctgagagtg      900
```

gtgtccgccc tgcccatcca gcaccaggat tggatgagcg gcaaagagtt caagtgcaaa 960

gtgaacaaca aggacctgcc agcccccatc gagcggacca tctctaagcc taagggcagc 1020

gtgcgggctc cccaggtgta cgtgctgcct cctccagagg aagagatgac caagaaacaa 1080

gtgacactga catgcatggt caccgacttc atgcccgagg acatctacgt ggaatggacc 1140

aacaacggca agaccgagct gaactacaag aacaccgagc ccgtgctgga cagcgacggc 1200

agctacttca tgtacagcaa gctgcgggtg gaaaagaaaa actgggtgga acggaacagc 1260

tacagctgca gcgtggtgca cgagggcctg cacaatcacc acaccaccaa gagcttcagc 1320

cggacccctg gcaag 1335

<210> 256
<211> 648
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-15286_497A-M005-E07-mIgG2aλ_輕鏈

<400> 256
cagtctgttc tgacacagcc tcctagcgcc tctggcacac ctggacagag agtgaccatc 60

agctgtagcg gcagcagctc caacatcggc agcaactacg tgtactggta tcagcagctg 120

cccggcacag cccctaaact gctgatctac ggcaacaaca acagacccag cggcgtgccc 180

gatagattca gcggctctaa gtctggcaca agcgccagcc tggccatctc tggactgaga 240

tctgaggacg aggccgacta ctattgcgcc gcctgggacg attctctgaa cggctgggtt 300

ttcggcggag gcaccaaact gacagtgcta ggccagccca agagcagccc tagcgtgacc 360

ctgttccctc caagcagcga ggaactggaa acaaacaagg ccaccctcgt gtgcaccatc 420

accgacttct accccggcgt cgtgaccgtg gactggaagg tggacggcac cccagtgacc 480

cagggcatgg aaaccaccca gcccagcaag cagagcaaca acaagtacat ggccagcagc 540

tacctgaccc tgaccgccag agcctgggag agacacagct cctacagctg ccaagtgacc 600

cacgagggcc acaccgtgga aaagagcctg agcagagccg actgcagc 648

<210> 257
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-16966_15291-去醣基-hIgG1λ_VH

<400> 257

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 258
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-16966_15291-去醣基-hIgG1λ_HCDR1

<400> 258

Ser Tyr Ser Met Asn
1 5

<210> 259
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-16966_15291-去醣基-hIgG1λ_HCDR2

<400> 259

Gly Val Ser Trp Ala Gly Ser Arg Thr His Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 260
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-16966_15291-去醣基-hIgG1λ_HCDR3

<400> 260

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

<210> 261
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-16966_15291-去醣基-hIgG1λ_VL

<400> 261

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser His
20 25 30

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

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ile Ser
85 90 95

Thr Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 262
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-16966_15291-去醣基-hIgG1λ_LCDR1

<400> 262

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser His Ile Val Asn
1 5 10

<210> 263
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-16966_15291-去醣基-hIgG1λ_LCDR2

<400> 263

Gly Asn Thr Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 264
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-16966_15291-去醣基-hIgG1λ_LCDR3

<400> 264

Ser Ser Tyr Thr Ser Ile Ser Thr Leu Val
1 5 10

<210> 265
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-16966_15291-去醣基-hIgG1λ_VH

<400> 265
gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt cacctttagc agctacagca tgaactgggt ccgacaggcc 120

cctggcaaag gccttgaatg ggtttcaggc gtgtcctggg ccggcagcag aacccactat 180

gccgacagcg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac accgccgtgt actattgtgc cagagctgcc 300

gccggaacca gaggctttga ttattggggc cagggcaccc tggtcaccgt ttcttca 357

<210> 266
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-16966_15291-去醣基-hIgG1λ_HCDR1

<400> 266
agctacagca tgaac 15

<210> 267
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-16966_15291-去醣基-hIgG1λ_HCDR2

<400> 267
ggcgtgtcct gggccggcag cagaacccac tatgccgaca gcgtgaaggg c 51

<210> 268
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-16966_15291-去醣基-hIgG1λ_HCDR3

<400> 268
gctgccgccg gaaccagagg ctttgattat 30

<210> 269
<211> 327
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-16966_15291-去醣基-hIgG1λ_VL

<400> 269
cagtctgttc tgacacagcc tcctagcgcc tctggcacac ctggacagag agtgaccatc 60

agctgtagcg gcagcagctc caatatcggc agccacatcg tgaactggta tcagcagctg 120

cctggcacag cccctaaact gctgatctac ggcaacacca acagacccag cggcgtgccc 180

gatagatttt ccggctctaa gagcggcaca agcgccagcc tggctatctc tggactgaga 240

tctgaggacg aggccgacta ctactgcagc agctacacca gcatcagcac cctggttttt 300

ggcggaggca ccaagctgac agtgcta 327

<210> 270
<211> 39

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-16966_15291-去醣基-hIgG1λ_LCDR1

<400> 270
agcggcagca gctccaatat cggcagccac atcgtgaac 39

<210> 271
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-16966_15291-去醣基-hIgG1λ_LCDR2

<400> 271
ggcaacacca acagacccag c 21

<210> 272
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-16966_15291-去醣基-hIgG1λ_LCDR3

<400> 272
agcagctaca ccagcatcag caccctggtt 30

<210> 273
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-16966_15291-去醣基-hIgG1λ_重鏈

<400> 273

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

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

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

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

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

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

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

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300
```

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

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

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

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

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 274
<211> 215
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-16966_15291-去醣基-hIgG1λ_輕鏈

<400> 274

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser His
20 25 30

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

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ile Ser
85 90 95

Thr Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro
100 105 110

Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu
115 120 125

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

Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala
145 150 155 160

Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala
165 170 175

Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg
180 185 190

Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr
195 200 205

Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 275
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17575_497A-M181-C17-1-hIgG1λ_VH

<400> 275

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

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

Ser Leu Ile Ser Trp Asp Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Ile Gly Arg Arg Pro Gly Leu Glu Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 276
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17575_497A-M181-C17-1-hIgG1λ_HCDR1

<400> 276

Ser Tyr Ala Met His
1 5

<210> 277
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17575_497A-M181-C17-1-hIgG1λ_HCDR2

<400> 277

Leu Ile Ser Trp Asp Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 278
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17575_497A-M181-C17-1-hIgG1λ_HCDR3

<400> 278

Gly Gly Ile Gly Arg Arg Pro Gly Leu Glu Tyr
1 5 10

<210> 279
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17575_497A-M181-C17-1-hIgG1λ_VL

<400> 279

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30

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

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Trp Gly Thr Gly Ile
85 90 95

Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 280
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17575_497A-M181-C17-1-hIgG1λ_LCDR1

<400> 280

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 281
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17575_497A-M181-C17-1-hIgG1λ_LCDR2

<400> 281

Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 282
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17575_497A-M181-C17-1-hIgG1λ_LCDR3

<400> 282

Gln Thr Trp Gly Thr Gly Ile Arg Val
1 5

<210> 283
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17575_497A-M181-C17-1-hIgG1λ_VH

<400> 283
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagg agctatgcta tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtctctctt attagttggg atggtggtag cacctactat 180

gcagactctg tgaagggtcg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac actgccgtgt attactgtgc gagaggggt 300

atagggcgtc gtcctgggct tgagtactgg ggccaaggta ccctggtcac cgtgagttca 360

<210> 284
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17575_497A-M181-C17-1-hIgG1λ_HCDR1

<400> 284
agctatgcta tgcac 15

<210> 285
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17575_497A-M181-C17-1-hIgG1λ_HCDR2

<400> 285
cttattagtt gggatggtgg tagcacctac tatgcagact ctgtgaaggg t 51

<210> 286
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17575_497A-M181-C17-1-hIgG1λ_HCDR3

<400> 286
gggggtatag ggcgtcgtcc tgggcttgag tac 33

<210> 287
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17575_497A-M181-C17-1-hIgG1λ_VL

<400> 287
cagtctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60

tcctgctctg gaagcagctc caacattgga ataattatg tttcctggta tcagcagctc 120

ccaggaacgg cccccaaact cctcatctat ggtaacagca atcggccctc aggggtccct 180

gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccgg 240

tccgaggatg aggctgatta ttactgtcag acctggggca ctggcattcg ggtgttcggc 300

ggaggaacca agctgacggt ccta 324

<210> 288
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17575_497A-M181-C17-1-hIgG1λ_LCDR1

<400> 288
tctggaagca gctccaacat tggaaataat tatgtttcc 39

<210> 289
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17575_497A-M181-C17-1-hIgG1λ_LCDR2

<400> 289
ggtaacagca atcggccctc a 21

<210> 290
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17575_497A-M181-C17-1-hIgG1λ_LCDR3

<400> 290
cagacctggg gcactggcat tcgggtg 27

<210> 291
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17575_497A-M181-C17-1-hIgG1λ_重鏈

<400> 291

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

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

Ser Leu Ile Ser Trp Asp Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Ile Gly Arg Arg Pro Gly Leu Glu Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

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

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

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

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

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240

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

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

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

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

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

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly

<210> 292
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17575_497A-M181-C17-1-hIgGl λ_輕鏈

<400> 292

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30

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

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Trp Gly Thr Gly Ile
85 90 95

Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
115 120 125

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

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
145 150 155 160

Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
165 170 175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
180 185 190

Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
195 200 205

Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210

<210> 293
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17576_497A-M136-021-1-hIgGl λ_VH

<400> 293

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Arg Ile Arg Ser Lys Ala Asn Ser Tyr Ala Thr Ala Tyr Ala Ala
50 55 60

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

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Thr Arg Pro Leu Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 294
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17576_497A-M136-021-1-hIgG1λ_HCDR1

<400> 294

Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 295
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17576_497A-M136-021-1-hIgG1λ_HCDR2

<400> 295

Arg Ile Arg Ser Lys Ala Asn Ser Tyr Ala Thr Ala Tyr Ala Ala Ser
1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 296
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17576_497A-M136-021-1-hIgG1λ_HCDR3

<400> 296

Pro Leu Asp Ser
1

<210> 297
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17576_497A-M136-021-1-hIgG1λ_VL

<400> 297

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30

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

Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Ser Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80

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

Ser Ala Ser Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 298
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17576_497A-M136-021-1-hIgG1λ_LCDR1

<400> 298

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Ala Val Asn
1 5 10

<210> 299
<211> 7

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17576_497A-M136-O21-1-hIgG1λ_LCDR2

<400> 299

Arg Asn Asn Gln Arg Ser Ser
1 5

<210> 300
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17576_497A-M136-O21-1-hIgG1λ_LCDR3

<400> 300

Gln Ser Tyr Asp Asn Ser Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10

<210> 301
<211> 345
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17576_497A-M136-O21-1-hIgG1λ_VH

<400> 301
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggttggccgt attagaagca aagctaacag ttacgcgaca 180

gcatatgctg cgtcggtgaa aggcaggttc accatctcca gagacaattc caagaacacg 240

ctgtatctgc aaatgaacag cctgagagcc gaggacactg ccgtgtatta ctgtacgagg 300

cccttggact cctggggcca aggtaccctg gtcaccgtga gttca 345

<210> 302
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17576_497A-M136-O21-1-hIgG1λ_HCDR1

<400> 302
agctatgcca tgagc 15

<210> 303
<211> 57
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17576_497A-M136-O21-1-hIgG1λ_HCDR2

<400> 303
cgtattagaa gcaaagctaa cagttacgcg acagcatatg ctgcgtcggt gaaaggc 57

<210> 304
<211> 12
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17576_497A-M136-O21-1-hIgG1λ_HCDR3

<400> 304
cccttggact cc 12

<210> 305
<211> 330
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17576_497A-M136-O21-1-hIgG1λ_VL

<400> 305
cagtctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60

tcctgttctg gaagcagctc caacatcgga ataatgctg taaactggta tcagcagctc 120

ccaggaacgg cccccaaact cctcatctat agaaataatc agcggtcctc aggggtccct 180

gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccgg 240

tccgaggatg aggctgatta ttactgccag tcctatgaca acagcctgag tgcttcggtg 300

ttcggcggag gaaccaagct gacggtccta 330

<210> 306
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17576_497A-M136-O21-1-hIgG1λ_LCDR1

<400> 306
tctggaagca gctccaacat cggaaataat gctgtaaac 39

<210> 307
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17576_497A-M136-O21-1-hIgG1λ_LCDR2

<400> 307
agaaataatc agcggtcctc a 21

<210> 308
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17576_497A-M136-O21-1-hIgG1λ_LCDR3

<400> 308
cagtcctatg acaacagcct gagtgcttcg gtg 33

<210> 309
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17576_497A-M136-O21-1-hIgG1λ_重鏈

<400> 309

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Arg Ile Arg Ser Lys Ala Asn Ser Tyr Ala Thr Ala Tyr Ala Ala
50 55 60

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

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Thr Arg Pro Leu Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

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

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
130 135 140

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

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

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

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

Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
210 215 220

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

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
245 250 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
290 295 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305 310 315 320

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

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

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
370 375 380

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

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440

<210> 310
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17576_497A-M136-021-1-hIgGl λ_輕鏈

<400> 310

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30

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

Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Ser Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80

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

Ser Ala Ser Val 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> 311
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17577_497A-M178-K09-1-hIgGlλ_VH

<400> 311

```
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Leu Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
            20                  25                  30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Arg Asn Lys Tyr Ser Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Gly Leu Pro Tyr Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 312
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17577_497A-M178-K09-1-hIgG1λ_HCDR1

<400> 312

Asn Ala Trp Met Ser
1 5

<210> 313
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17577_497A-M178-K09-1-hIgG1λ_HCDR2

<400> 313

Val Ile Ser Tyr Asp Gly Arg Asn Lys Tyr Ser Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 314
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17577_497A-M178-K09-1-hIgG1λ_HCDR3

<400> 314

Gly Leu Pro Tyr Gly Tyr
1 5

<210> 315
<211> 110

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17577_497A-M178-K09-1-hIgG1λ_VL

<400> 315

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

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

Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Lys Ala Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 316
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17577_497A-M178-K09-1-hIgG1λ_LCDR1

<400> 316

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr Val Asn
1 5 10

<210> 317
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17577_497A-M178-K09-1-hIgG1λ_LCDR2

<400> 317

Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser
1 5

<210> 318
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17577_497A-M178-K09-1-hIgG1λ_LCDR3

<400> 318

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Lys Ala Leu Val
1 5 10

<210> 319
<211> 345
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17577_497A-M178-K09-1-hIgG1λ_VH

<400> 319
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttgttacagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt aacgcctgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagaaa taaatactct 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac actgccgtgt attactgtgc gaggggcctc 300

ccttatggct actggggcca aggtaccctg gtcaccgtga gttca 345

<210> 320
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17577_497A-M178-K09-1-hIgG1λ_HCDR1

<400> 320
aacgcctgga tgagc 15

<210> 321
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17577_497A-M178-K09-1-hIgG1λ_HCDR2

<400> 321
gttatatcat atgatggaag aaataaatac tctgcagact ccgtgaaggg c 51

<210> 322
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17577_497A-M178-K09-1-hIgG1λ_HCDR3

<400> 322
ggcctccctt atggctac 18

<210> 323
<211> 330
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17577_497A-M178-K09-1-hIgG1λ_VL

<400> 323
cagtctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60

tcttgttctg gaagcagctc caacatcgga agtaatactg taaactggta tcagcagctc 120

ccaggaacgg cccccaaact cctcatctat aggaataatc agcggccctc aggggtccct 180

gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccgg 240

tccgaggatg aggctgatta ttactgtgct gcatgggatg acagtctgaa ggctctggta 300

ttcggcggag gaaccaagct gacggtccta 330

<210> 324
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17577_497A-M178-K09-1-hIgG1λ_LCDR1

<400> 324
tctggaagca gctccaacat cggaagtaat actgtaaac 39

<210> 325
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17577_497A-M178-K09-1-hIgG1λ_LCDR2

<400> 325
aggaataatc agcggccctc a 21

<210> 326
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17577_497A-M178-K09-1-hIgG1λ_LCDR3

<400> 326
gctgcatggg atgacagtct gaaggctctg gta 33

<210> 327
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17577_497A-M178-K09-1-hIgG1λ_重鏈

<400> 327

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Arg Asn Lys Tyr Ser Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Leu Pro Tyr Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

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

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
130 135 140

```
Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
145                 150                 155                 160

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

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

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

Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
    210                 215                 220

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

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

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

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

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
    370                 375                 380
```

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

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440

<210> 328
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17577_497A-M178-K09-1-hIgGlλ_輕鏈

<400> 328

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

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

Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Lys Ala Leu Val 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> 329
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17578_497A-M128-B10-1-hIgG1λ_VH

<400> 329

```
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
            20                  25                  30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Gly Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

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

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

Val Arg Thr Tyr Ser Gly His Tyr Gly Pro Tyr Phe Asp Asn Trp Gly
            100                 105                 110
```

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

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

<220>
<223> TPP-17578_497A-M128-B10-1-hIgG1λ_HCDR1

<400> 330

Asn Ala Trp Met Ser
1 5

<210> 331
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17578_497A-M128-B10-1-hIgG1λ_HCDR2

<400> 331

Gly Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 332
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17578_497A-M128-B10-1-hIgG1λ_HCDR3

<400> 332

Thr Tyr Ser Gly His Tyr Gly Pro Tyr Phe Asp Asn
1 5 10

<210> 333
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17578_497A-M128-B10-1-hIgG1λ_VL

<400> 333

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser His
20 25 30

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

Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 334
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17578_497A-M128-B10-1-hIgG1λ_LCDR1

<400> 334

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser His Thr Val Asn
1 5 10

<210> 335
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17578_497A-M128-B10-1-hIgG1λ_LCDR2

<400> 335

Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser
1 5

<210> 336
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17578_497A-M128-B10-1-hIgG1λ_LCDR3

<400> 336

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Trp Val
1 5 10

<210> 337
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17578_497A-M128-B10-1-hIgG1λ_VH

<400> 337
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt aacgcctgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctctggt attaattgga atggtggtag cacaggttat 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac actgccgtgt attactgtgt taggacgtat 300

agtgggcact acggacccta ctttgacaac tggggccaag gtaccctggt caccgtgagt 360

tca 363

<210> 338
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17578_497A-M128-B10-1-hIgG1λ_HCDR1

<400> 338
aacgcctgga tgagc 15

<210> 339
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17578_497A-M128-B10-1-hIgG1λ_HCDR2

<400> 339
ggtattaatt ggaatggtgg tagcacaggt tatgcagact ctgtgaaggg c 51

<210> 340
<211> 36

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17578_497A-M128-B10-1-hIgG1λ_HCDR3

<400> 340
acgtatagtg ggcactacgg accctacttt gacaac 36

<210> 341
<211> 330
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17578_497A-M128-B10-1-hIgG1λ_VL

<400> 341
cagtctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60

tcttgttctg gaagcagctc caacatcgga agtcatactg taaactggta tcagcagctc 120

ccaggaacgg cccccaaact cctcatctat aggaataatc agcggccctc aggggtccct 180

gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccgg 240

tccgaggatg aggctgatta ttactgtgca gcatgggatg acagcctgaa tggttgggtg 300

ttcggcggag gaaccaagct gacggtccta 330

<210> 342
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17578_497A-M128-B10-1-hIgG1λ_LCDR1

<400> 342
tctggaagca gctccaacat cggaagtcat actgtaaac 39

<210> 343
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17578_497A-M128-B10-1-hIgG1λ_LCDR2

<400> 343
aggaataatc agcggccctc a 21

<210> 344
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17578_497A-M128-B10-1-hIgG1λ_LCDR3

<400> 344
gcagcatggg atgacagcct gaatggttgg gtg 33

<210> 345
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17578_497A-M128-B10-1-hIgG1λ_重鏈

<400> 345

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Val Arg Thr Tyr Ser Gly His Tyr Gly Pro Tyr Phe Asp Asn Trp Gly
100 105 110

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

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

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

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

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

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

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

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

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

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

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly
450

<210> 346
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17578_497A-M128-B10-1-hIgG1λ_輕鏈

<400> 346

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser His
20 25 30

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

Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Trp Val 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> 347
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17579_497A-M180-K04-1-hIgG1λ_VH

<400> 347

```
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15

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

Trp Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Gly Val Ser Trp Asn Gly Ser Arg Thr His Tyr Val Asp Ser Val
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Tyr Ser Gly Tyr Pro Asp Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 348
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17579_497A-M180-K04-1-hIgG1λ_HCDR1

<400> 348

Thr Tyr Trp Met Thr
1 5

<210> 349
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17579_497A-M180-K04-1-hIgG1λ_HCDR2

<400> 349

Gly Val Ser Trp Asn Gly Ser Arg Thr His Tyr Val Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Arg

<210> 350
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17579_497A-M180-K04-1-hIgG1λ_HCDR3

<400> 350

Tyr Ser Gly Tyr Pro Asp Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 351
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17579_497A-M180-K04-1-hIgG1λ_VL

<400> 351

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Trp Ser Asn Ile Gly Asn Asp
20 25 30

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

Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80

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

Ser Gly Ser Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 352
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17579_497A-M180-K04-1-hIgG1λ_LCDR1

<400> 352

Ser Gly Ser Trp Ser Asn Ile Gly Asn Asp Asn Val Tyr
1 5 10

<210> 353
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17579_497A-M180-K04-1-hIgG1λ_LCDR2

<400> 353

Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser
1 5

<210> 354
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> TPP-17579_497A-M180-K04-1-hIgG1λ_LCDR3

<400> 354

Gln Ser Tyr Asp Arg Ser Leu Ser Gly Ser Val
1 5 10

<210> 355
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17579_497A-M180-K04-1-hIgG1λ_VH

<400> 355
gaggtgcaac tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttgtt acatattgga tgacctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtatcgggt gttagttgga atggcagtag gacgcactat 180

gtggactccg tgaagcgccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac actgccgtgt attactgtgc gagatatagt 300

ggctaccctg actactacgg tatggacgtc tggggccaag gtaccctggt caccgtgagt 360

tca 363

<210> 356
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17579_497A-M180-K04-1-hIgG1λ_HCDR1

<400> 356
acatattgga tgacc 15

<210> 357
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17579_497A-M180-K04-1-hIgG1λ_HCDR2

<400> 357
ggtgttagtt ggaatggcag taggacgcac tatgtggact ccgtgaagcg c 51

<210> 358
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17579_497A-M180-K04-1-hIgG1λ_HCDR3

<400> 358
tatagtggct accctgacta ctacggtatg gacgtc 36

<210> 359
<211> 330
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17579_497A-M180-K04-1-hIgG1λ_VL

<400> 359
cagtctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60

tcttgttctg gaagctggtc caacatcgga aatgataatg tatactggta tcagcagctc 120

ccaggaacgg cccccaaact cctcatctat aggaataatc agcggccctc aggggtccct 180

gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccgg 240

tccgaggatg aggctgatta ttactgccag tcttatgaca ggagcctgag tggttcggtg 300

ttcggcggag gaaccaagct gacggtccta 330

<210> 360
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17579_497A-M180-K04-1-hIgG1λ_LCDR1

<400> 360
tctggaagct ggtccaacat cggaaatgat aatgtatac 39

<210> 361
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17579_497A-M180-K04-1-hIgG1λ_LCDR2

<400> 361
aggaataatc agcggccctc a 21

<210> 362
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> TPP-17579_497A-M180-K04-1-hIgG1λ_LCDR3

<400> 362
cagtcttatg acaggagcct gagtggttcg gtg 33

<210> 363
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17579_497A-M180-K04-1-hIgG1λ_重鏈

<400> 363

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

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

Trp Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Val Ser Trp Asn Gly Ser Arg Thr His Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Tyr Ser Gly Tyr Pro Asp Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly
100 105 110

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

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

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

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

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

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

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

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

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

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

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly
450

<210> 364
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17579_497A-M180-K04-1-hIgGl λ_輕鏈

<400> 364

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Trp Ser Asn Ile Gly Asn Asp
20 25 30

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

Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80

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

Ser Gly Ser Val 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> 365
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17580_497A-M193-A08-1-hIgG1λ_VH

<400> 365

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ser Gly Val Ser Trp Asn Gly Ser Arg Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 366
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17580_497A-M193-A08-1-hIgG1λ_HCDR1

<400> 366

Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 367
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17580_497A-M193-A08-1-hIgG1λ_HCDR2

<400> 367

Gly Val Ser Trp Asn Gly Ser Arg Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 368
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17580_497A-M193-A08-1-hIgG1λ_HCDR3

<400> 368

Gly Ser Tyr Asn Ser Gly Trp Tyr Ala Val Ser
1 5 10

<210> 369
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17580_497A-M193-A08-1-hIgG1λ_VL

<400> 369

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

```
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Tyr
            20                  25                  30

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

Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65                  70                  75                  80

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

Asn Leu Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
            100                 105
```

<210> 370
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17580_497A-M193-A08-1-hIgG1λ_LCDR1

<400> 370

```
Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Tyr Pro Val Asn
1               5                   10
```

<210> 371
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17580_497A-M193-A08-1-hIgG1λ_LCDR2

<400> 371

```
Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser
1               5
```

<210> 372
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17580_497A-M193-A08-1-hIgG1λ_LCDR3

<400> 372

Ser Ser Tyr Ser Val Thr Asp Asn Leu Ile
1 5 10

<210> 373
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17580_497A-M193-A08-1-hIgG1λ_VH

<400> 373
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtatcgggt gttagttgga atggcagtag gacgcgctat 180

gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac actgccgtgt attactgtac tagagggtca 300

tataatagtg gctggtacgc ggtctcctgg ggccaaggta ccctggtcac cgtgagttca 360

<210> 374
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17580_497A-M193-A08-1-hIgG1λ_HCDR1

<400> 374
agctatggca tgcac 15

<210> 375
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17580_497A-M193-A08-1-hIgG1λ_HCDR2

<400> 375
ggtgttagtt ggaatggcag taggacgcgc tatgcggact ctgtgaaggg c 51

<210> 376
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17580_497A-M193-A08-1-hIgG1λ_HCDR3

<400> 376
gggtcatata atagtggctg gtacgcggtc tcc 33

<210> 377
<211> 327
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17580_497A-M193-A08-1-hIgG1λ_VL

<400> 377
cagtctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ctgggcagag ggtcaccatc 60

tcttgttctg gaagcagttc caacatcggg agttatcctg taaactggta tcagcagctc 120

ccaggaacgg cccccaaact cctcatctat aggaataatc agcggccctc aggggtccct 180

gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccgg 240

tccgaggatg aggctgatta ttactgcagc tcatattctg tcaccgacaa tttgatattc 300

ggcggaggaa ccaagctgac ggtccta 327

<210> 378
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17580_497A-M193-A08-1-hIgG1λ_LCDR1

<400> 378
tctggaagca gttccaacat cgggagttat cctgtaaac 39

<210> 379
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17580_497A-M193-A08-1-hIgG1λ_LCDR2

<400> 379
aggaataatc agcggccctc a 21

<210> 380
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17580_497A-M193-A08-1-hIgG1λ_LCDR3

<400> 380
agctcatatt ctgtcaccga caatttgata 30

<210> 381
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17580_497A-M193-A08-1-hIgGlλ_重鏈

<400> 381

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ser Gly Val Ser Trp Asn Gly Ser Arg Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

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

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

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

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

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

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240

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

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

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

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

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

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly

<210> 382
<211> 215
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17580_497A-M193-A08-1-hIgG1λ_輕鏈

<400> 382

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Tyr
20 25 30

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

Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80

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

Asn Leu Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro
100 105 110

Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu
115 120 125

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

Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala
145 150 155 160

Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala
165 170 175

Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg
180 185 190

Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr
195 200 205

Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 383
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17581_497A-M177-L03-1-hIgG1λ_VH

<400> 383

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Arg Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

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

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 384
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17581_497A-M177-L03-1-hIgG1λ_HCDR1

<400> 384

Asn Tyr Arg Met Thr
1 5

<210> 385
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17581_497A-M177-L03-1-hIgG1λ_HCDR2

<400> 385

Gly Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 386
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17581_497A-M177-L03-1-hIgG1λ_HCDR3

<400> 386

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

<210> 387
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17581_497A-M177-L03-1-hIgG1λ_VL

<400> 387

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Ser His Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ala Trp Asp Ser Ser
85 90 95

Leu Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 388
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17581_497A-M177-L03-1-hIgG1λ_LCDR1

<400> 388

Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asp Val His
1 5 10

<210> 389
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17581_497A-M177-L03-1-hIgG1λ_LCDR2

<400> 389

Ser His Asn Gln Arg Pro Ser
1 5

<210> 390
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17581_497A-M177-L03-1-hIgG1λ_LCDR3

<400> 390

Ser Ala Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ala Trp Val
1 5 10

<210> 391
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17581_497A-M177-L03-1-hIgG1λ_VH

<400> 391
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggGtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt aattatagga tgacctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctctggt attaattgga atggtggtag cacaggttat 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac actgccgtgt attactgtgc cagagggcgc 300

tttgatacta ggggttttta cggctttgac tactggggcc aaggtaccct ggtcaccgtg 360

agttca 366

<210> 392
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17581_497A-M177-L03-1-hIgG1λ_HCDR1

<400> 392
aattatagga tgacc 15

<210> 393
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17581_497A-M177-L03-1-hIgG1λ_HCDR2

<400> 393
ggtattaatt ggaatggtgg tagcacaggt tatgcagact ctgtgaaggg c 51

<210> 394
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17581_497A-M177-L03-1-hIgG1λ_HCDR3

<400> 394
gggcgctttg atactagggg tttttacggc tttgactac 39

<210> 395
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17581_497A-M177-L03-1-hIgG1λ_VL

<400> 395
cagtctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60

tcctgcactg ggagcagctc caacatcggg gcaggttatg atgtacactg gtatcagcag 120

ctcccaggaa cggcccccaa actcctcatc tatagtcata atcagcggcc ctcaggggtc 180

cctgaccgat tctctggctc caagtctggc acctcagcct ccctggccat cagtgggctc 240

cggtccgagg atgaggctga ttattactgc tcagcatggg acagcagcct cagtgcttgg 300

gtgttcggcg gaggaaccaa gctgacggtc cta 333

<210> 396
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17581_497A-M177-L03-1-hIgG1λ_LCDR1

<400> 396
actgggagca gctccaacat cggggcaggt tatgatgtac ac 42

<210> 397
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17581_497A-M177-L03-1-hIgG1λ_LCDR2

<400> 397
agtcataatc agcggccctc a 21

<210> 398
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17581_497A-M177-L03-1-hIgG1λ_LCDR3

<400> 398
tcagcatggg acagcagcct cagtgcttgg gtg 33

<210> 399
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17581_497A-M177-L03-1-hIgG1λ_重鏈

<400> 399

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Arg Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Arg Phe Asp Thr Arg Gly Phe Tyr Gly 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 Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
        355                 360                 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
    370                 375                 380

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

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
                405                 410                 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
            420                 425                 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
        435                 440                 445
```

Ser Pro Gly
450

<210> 400
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-17581_497A-M177-L03-1-hIgGlλ_輕鏈

<400> 400

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Ser His Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ala Trp Asp Ser Ser
85 90 95

Leu Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
115 120 125

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
130 135 140

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
145 150 155 160

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
165 170 175

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
180 185 190

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
195 200 205

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 401
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18205_004-F10_497A-M296-L12+497A-M326-O09-hIgG1λ_VH

<400> 401

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Arg Trp Asn Ser Gly Ser Lys Gly Tyr Ala Gly Ser Val
50 55 60

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

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

Val Arg Ser Gly Asn Tyr Tyr Val Gly Tyr His Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 402
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> TPP-18205_004-F10_497A-M296-L12+497A-M326-O09-hIgG1λ_HCDR1

<400> 402

Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 403
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18205_004-F10_497A-M296-L12+497A-M326-O09-hIgG1λ_HCDR2

<400> 403

Gly Ile Arg Trp Asn Ser Gly Ser Lys Gly Tyr Ala Gly Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 404
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18205_004-F10_497A-M296-L12+497A-M326-O09-hIgG1λ_HCDR3

<400> 404

Ser Gly Asn Tyr Tyr Val Gly Tyr His Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 405
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18205_004-F10_497A-M296-L12+497A-M326-O09-hIgG1λ_VL

<400> 405

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Asn Ser Asn Ile Gly Thr Tyr
20 25 30

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

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Glu Thr Trp Asp Ser Asn Thr
85 90 95

Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 406
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18205_004-F10_497A-M296-L12+497A-M326-O09-hIgG1λ_LCDR1

<400> 406

Ser Gly Gly Asn Ser Asn Ile Gly Thr Tyr Phe Val Ser
1 5 10

<210> 407
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18205_004-F10_497A-M296-L12+497A-M326-O09-hIgG1λ_LCDR2

<400> 407

Thr Asn Asn Gln Arg Pro Ser
1 5

<210> 408
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18205_004-F10_497A-M296-L12+497A-M326-O09-hIgG1λ_LCDR3

<400> 408

Glu Thr Trp Asp Ser Asn Thr Arg Val
1 5

<210> 409
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18205_004-F10_497A-M296-L12+497A-M326-O09-hIgG1λ_VH

<400> 409
gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt cacctttagc agctacgcca tgagctgggt ccgacaggct 120

cctggcaaag gccttgaatg ggtgtccggc atcagatgga acagcggctc taagggctat 180

gccggctctg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac accgccgtgt actactgtgt gcggagcggc 300

aattactacg tgggctacca cggcatggat gtgtggggac agggaaccct ggttaccgtt 360

tcttca 366

<210> 410
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18205_004-F10_497A-M296-L12+497A-M326-O09-hIgG1λ_HCDR1

<400> 410
agctacgcca tgagc 15

<210> 411
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18205_004-F10_497A-M296-L12+497A-M326-O09-hIgG1λ_HCDR2

<400> 411
ggcatcagat ggaacagcgg ctctaagggc tatgccggct ctgtgaaggg c 51

<210> 412
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18205_004-F10_497A-M296-L12+497A-M326-O09-hIgG1λ_HCDR3

<400> 412
agcggcaatt actacgtggg ctaccacggc atggatgtg 39

<210> 413
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18205_004-F10_497A-M296-L12+497A-M326-O09-hIgG1λ_VL

<400> 413
cagtctgttc tgacacagcc tcctagcgcc tctggcacac ctggacagag agtgaccatc 60

agctgtagcg gcggcaacag caacatcggc acctacttcg tgtcctggta tcagcagctg 120

cctggcacag cccctaaact gctgatctac accaacaacc agcggcctag cggcgtgccc 180

gatagatttt ctggcagcaa gagcggcaca agcgccagcc tggctatctc tggactgaga 240

tctgaggacg aggccgacta ctactgcgag acatgggaca gcaacaccag agtgtttggc 300

ggaggcacca agctgacagt gcta 324

<210> 414
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18205_004-F10_497A-M296-L12+497A-M326-O09-hIgG1λ_LCDR1

<400> 414
agcggcggca acagcaacat cggcacctac ttcgtgtcc 39

<210> 415
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18205_004-F10_497A-M296-L12+497A-M326-O09-hIgG1λ_LCDR2

<400> 415
accaacaacc agcggcctag c 21

<210> 416
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18205_004-F10_497A-M296-L12+497A-M326-O09-hIgG1λ_LCDR3

<400> 416
gagacatggg acagcaacac cagagtg 27

<210> 417
<211> 451

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18205_004-F10_497A-M296-L12+497A-M326-O09-hIgG1λ_重鏈

<400> 417

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Arg Trp Asn Ser Gly Ser Lys Gly Tyr Ala Gly Ser Val
50 55 60

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

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

Val Arg Ser Gly Asn Tyr Tyr Val Gly Tyr His Gly Met Asp Val 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 Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

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

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro Gly
450

<210> 418
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18205_004-F10_497A-M296-L12+497A-M326-O09-hIgG1λ_輕鏈

<400> 418

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Asn Ser Asn Ile Gly Thr Tyr
20 25 30

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

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Glu Thr Trp Asp Ser Asn Thr
85 90 95

Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
115 120 125

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

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
145 150 155 160

Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
165 170 175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
180 185 190

Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
195 200 205

Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210

<210> 419
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18206_002-F01_497A-M281-P02+497A-M317-O07-hIgG1λ_VH

<400> 419

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

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

Ser Gly Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly His His Ser Gly Tyr Asp Gly Arg Phe Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 420
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18206_002-F01_497A-M281-P02+497A-M317-O07-hIgG1λ_HCDR1

<400> 420

His Tyr Gly Met His
1 5

<210> 421
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18206_002-F01_497A-M281-P02+497A-M317-O07-hIgG1λ_HCDR2

<400> 421

Gly Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 422
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18206_002-F01_497A-M281-P02+497A-M317-O07-hIgG1λ_HCDR3

<400> 422

Gly His His Ser Gly Tyr Asp Gly Arg Phe Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 423
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18206_002-F01_497A-M281-P02+497A-M317-O07-hIgG1λ_VL

<400> 423

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Ala Ser
85 90 95

Leu Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 424
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18206_002-F01_497A-M281-P02+497A-M317-O07-hIgG1λ_LCDR1

<400> 424

Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asn Val His
1 5 10

<210> 425
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18206_002-F01_497A-M281-P02+497A-M317-O07-hIgG1λ_LCDR2

<400> 425

Thr Asn Asn Arg Arg Pro Ser
1 5

<210> 426
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18206_002-F01_497A-M281-P02+497A-M317-O07-hIgG1λ_LCDR3

<400> 426

Ala Ala Trp Asp Ala Ser Leu Ser Gly Trp Val
1 5 10

<210> 427
<211> 366

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18206_002-F01_497A-M281-P02+497A-M317-O07-hIgG1λ_VH

<400> 427
gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt cacctttagc cactatggca tgcactgggt ccgacaggcc 120

cctggcaaag gacttgaatg ggtgtccggc atcaactgga atggcggctc tacaggctac 180

gccgactctg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga actccctgag agccgaggac accgccgtgt actattgtgc cagaggccac 300

cacagcggct acgacggcag attctttgac tattggggcc agggcaccct ggtcacagtt 360

tcttca 366

<210> 428
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18206_002-F01_497A-M281-P02+497A-M317-O07-hIgG1λ_HCDR1

<400> 428
cactatggca tgcac 15

<210> 429
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18206_002-F01_497A-M281-P02+497A-M317-O07-hIgG1λ_HCDR2

<400> 429
ggcatcaact ggaatggcgg ctctacaggc tacgccgact ctgtgaaggg c 51

<210> 430
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18206_002-F01_497A-M281-P02+497A-M317-O07-hIgG1λ_HCDR3

<400> 430
ggccaccaca gcggctacga cggcagattc tttgactat 39

<210> 431
<211> 333

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18206_002-F01_497A-M281-P02+497A-M317-O07-hIgG1λ_VL

<400> 431
cagtctgttc tgacacagcc tcctagcgcc tctggcacac ctggacagag agtgaccatc 60

agctgtaccg gcagcagctc caatatcgga gccggctaca acgtgcactg gtatcagcag 120

ctgcctggca cagcccctaa actgctgatc tacaccaaca acagacggcc cagcggcgtg 180

cccgatagat tttctggcag caagagcggc acaagcgcca gcctggctat ctctggactg 240

agatctgagg acgaggccga ctactattgc gccgcctggg atgcttctct gagcggatgg 300

gttttcggcg gaggcaccaa actgacagtg cta 333

<210> 432
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18206_002-F01_497A-M281-P02+497A-M317-O07-hIgG1λ_LCDR1

<400> 432
accggcagca gctccaatat cggagccggc tacaacgtgc ac 42

<210> 433
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18206_002-F01_497A-M281-P02+497A-M317-O07-hIgG1λ_LCDR2

<400> 433
accaacaaca gacggcccag c 21

<210> 434
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18206_002-F01_497A-M281-P02+497A-M317-O07-hIgG1λ_LCDR3

<400> 434
gccgcctggg atgcttctct gagcggatgg gtt 33

<210> 435
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18206_002-F01_497A-M281-P02+497A-M317-O07-hIgG1λ_重鏈

<400> 435

```
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
            20                  25                  30

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

Ser Gly Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Gly His His Ser Gly Tyr Asp Gly Arg Phe 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 Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
        355                 360                 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
    370                 375                 380

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

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
                405                 410                 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
            420                 425                 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
        435                 440                 445

Ser Pro Gly
    450
```

<210> 436
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18206_002-F01_497A-M281-P02+497A-M317-O07-hIgG1λ_輕鏈

<400> 436

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Ala Ser
85 90 95

Leu Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
115 120 125

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
130 135 140

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
145 150 155 160

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
165 170 175

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
180 185 190

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
195 200 205

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 437
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18207_001-B08_497A-M301-B18+497A-M316-D16-hIgG1λ_VH

<400> 437

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 438
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18207_001-B08_497A-M301-B18+497A-M316-D16-hIgG1λ_HCDR1

<400> 438

Asn Ala Trp Met Ser
1 5

<210> 439
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18207_001-B08_497A-M301-B18+497A-M316-D16-hIgG1λ_HCDR2

<400> 439

Gly Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 440
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18207_001-B08_497A-M301-B18+497A-M316-D16-hIgG1λ_HCDR3

<400> 440

Thr Tyr Thr Gly Asn Tyr Gly Pro Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 441
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18207_001-B08_497A-M301-B18+497A-M316-D16-hIgG1λ_VL

<400> 441

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
85 90 95

Leu Arg Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 442
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18207_001-B08_497A-M301-B18+497A-M316-D16-hIgG1λ_LCDR1

<400> 442

Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asp Val His
1 5 10

<210> 443
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18207_001-B08_497A-M301-B18+497A-M316-D16-hIgG1λ_LCDR2

<400> 443

Lys Asn Asn Gln Arg Pro Ser
1 5

<210> 444
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18207_001-B08_497A-M301-B18+497A-M316-D16-hIgG1λ_LCDR3

<400> 444

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Arg Gly Trp Val
1 5 10

<210> 445
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18207_001-B08_497A-M301-B18+497A-M316-D16-hIgG1λ_VH

<400> 445
gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt cacctttagc aatgcctgga tgagctgggt ccgacaggcc 120

cctggaaaag gccttgaatg ggtgtccggc atcaactgga atggcggctc tacaggctac 180

gccgactctg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga actccctgag agccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagaacctac 300

accggcaact acggccccta cttcgattat tggggccagg gcacactggt caccgtttct 360

tca 363

<210> 446
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18207_001-B08_497A-M301-B18+497A-M316-D16-hIgG1λ_HCDR1

<400> 446
aatgcctgga tgagc 15

<210> 447
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18207_001-B08_497A-M301-B18+497A-M316-D16-hIgG1λ_HCDR2

<400> 447
ggcatcaact ggaatggcgg ctctacaggc tacgccgact ctgtgaaggg c 51

<210> 448
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18207_001-B08_497A-M301-B18+497A-M316-D16-hIgG1λ_HCDR3

<400> 448
acctacaccg gcaactacgg cccctacttc gattat 36

<210> 449
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18207_001-B08_497A-M301-B18+497A-M316-D16-hIgG1λ_VL

<400> 449
cagtctgttc tgacacagcc tcctagcgcc tctggcacac ctggacagag agtgaccatc 60

agctgtaccg gcagcagctc caatatcgga gccggctatg acgtgcactg gtatcagcag 120

ctgcctggca cagcccctaa actgctgatc tacaagaaca accagcggcc tagcggcgtg 180

cccgatagat tttctggcag caagagcggc acaagcgcca gcctggctat ctctggactg 240

agatctgagg acgaggccga ctactattgc gccgcctggg atgattctct gagaggctgg 300

gttttcggcg gaggcaccaa actgacagtg cta 333

<210> 450
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18207_001-B08_497A-M301-B18+497A-M316-D16-hIgG1λ_LCDR1

<400> 450
accggcagca gctccaatat cggagccggc tatgacgtgc ac 42

<210> 451
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18207_001-B08_497A-M301-B18+497A-M316-D16-hIgG1λ_LCDR2

<400> 451
aagaacaacc agcggcctag c 21

<210> 452
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18207_001-B08_497A-M301-B18+497A-M316-D16-hIgG1λ_LCDR3

<400> 452
gccgcctggg atgattctct gagaggctgg gtt 33

<210> 453
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> TPP-18207_001-B08_497A-M301-B18+497A-M316-D16-hIgG1λ_重鏈

<400> 453

```
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
            20                  25                  30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Gly Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

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

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

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

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

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

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

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

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220
```

```
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225                 230                 235                 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255

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

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    290                 295                 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335

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

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
        355                 360                 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    370                 375                 380

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

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
                405                 410                 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
            420                 425                 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
        435                 440                 445

Pro Gly
    450
```

<210> 454
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18207_001-B08_497A-M301-B18+497A-M316-D16-hIgG1λ_輕鏈

<400> 454

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
85 90 95

Leu Arg Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
115 120 125

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
130 135 140

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
145 150 155 160

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
165 170 175

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
180 185 190

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
195 200 205

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 455
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-19546_17578-gl33-hIgG1λ_VH

<400> 455

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Ala
20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

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

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

Ala Arg Thr Tyr Ser Gly His Tyr Gly Pro Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 456
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-19546_17578-gl33-hIgG1λ_HCDR1

<400> 456

Ser Ala Trp Met Ser
1 5

<210> 457
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-19546_17578-g133-hIgG1λ_HCDR2

<400> 457

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

Gly

<210> 458
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-19546_17578-g133-hIgG1λ_HCDR3

<400> 458

Thr Tyr Ser Gly His Tyr Gly Pro Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 459
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-19546_17578-g133-hIgG1λ_VL

<400> 459

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser His
20 25 30

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

Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 460
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-19546_17578-g133-hIgG1λ_LCDR1

<400> 460

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser His Thr Val Asn
1 5 10

<210> 461
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-19546_17578-g133-hIgG1λ_LCDR2

<400> 461

Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser
1 5

<210> 462
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-19546_17578-g133-hIgG1λ_LCDR3

<400> 462

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Trp Val
1 5 10

<210> 463
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> TPP-19546_17578-g133-hIgG1λ_VH

<400> 463
gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt cacattttct agcgcctgga tgagctgggt ccgacaggct 120

cctggaaaag gcctggaatg ggtgtccggc atctcttgga gcggcggctc tacaggctat 180

gccgattctg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga actccctgag agccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagaacatac 300

agcggccact acggccccta cttcgattat tggggccagg gcacactggt caccgtttct 360

tca 363

<210> 464
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-19546_17578-g133-hIgG1λ_HCDR1

<400> 464
agcgcctgga tgagc 15

<210> 465
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-19546_17578-g133-hIgG1λ_HCDR2

<400> 465
ggcatctctt ggagcggcgg ctctacaggc tatgccgatt ctgtgaaggg c 51

<210> 466
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-19546_17578-g133-hIgG1λ_HCDR3

<400> 466
acatacagcg gccactacgg cccctacttc gattat 36

<210> 467
<211> 330
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> TPP-19546_17578-g133-hIgG1λ_VL

<400> 467
cagtctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60

tcttgttctg gaagcagctc caacatcgga agtcatactg taaactggta tcagcagctc 120

ccaggaacgg cccccaaact cctcatctat aggaataatc agcggccctc aggggtccct 180

gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccgg 240

tccgaggatg aggctgatta ttactgtgca gcatgggatg acagcctgaa tggttgggtg 300

ttcggcggag gaaccaagct gacggtccta 330

<210> 468
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-19546_17578-g133-hIgG1λ_LCDR1

<400> 468
tctggaagca gctccaacat cggaagtcat actgtaaac 39

<210> 469
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-19546_17578-g133-hIgG1λ_LCDR2

<400> 469
aggaataatc agcggccctc a 21

<210> 470
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-19546_17578-g133-hIgG1λ_LCDR3

<400> 470
gcagcatggg atgacagcct gaatggttgg gtg 33

<210> 471
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-19546_17578-g133-hIgG1λ_重鏈

<400> 471

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Ala
20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

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

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

Ala Arg Thr Tyr Ser Gly His Tyr Gly Pro Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

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

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

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

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

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

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

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

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

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

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

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly
450

<210> 472
<211> 216

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-19546_17578-gl33-hIgG1λ_輕鏈

<400> 472

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser His
            20                  25                  30

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

Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65                  70                  75                  80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
                85                  90                  95

Asn Gly Trp Val 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> 473
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-20950_18206-g1-42-hIgG1wt-λ_VH

<400> 473

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ser Ala Ile Lys Trp Gly Gly Gly Ser His Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly His His Ser Gly Lys Asp Gly Arg Phe Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 474
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-20950_18206-g1-42-hIgG1wt-λ_HCDR1

<400> 474

Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 475
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-20950_18206-gl-42-hIgG1wt-λ_HCDR2

<400> 475

Ala Ile Lys Trp Gly Gly Gly Ser His Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 476
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-20950_18206-gl-42-hIgG1wt-λ_HCDR3

<400> 476

Gly His His Ser Gly Lys Asp Gly Arg Phe Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 477
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-20950_18206-gl-42-hIgG1wt-λ_VL

<400> 477

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Ala Ser
85 90 95

Leu Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 478
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-20950_18206-gl-42-hIgG1wt-λ_LCDR1

<400> 478

Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asn Val His
1 5 10

<210> 479
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-20950_18206-gl-42-hIgG1wt-λ_LCDR2

<400> 479

Thr Asn Asn Arg Arg Pro Ser
1 5

<210> 480
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-20950_18206-gl-42-hIgG1wt-λ_LCDR3

<400> 480

Ala Ala Trp Asp Ala Ser Leu Ser Gly Trp Val
1 5 10

<210> 481
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-20950_18206-gl-42-hIgG1wt-λ_VH

<400> 481
gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt cacctttagc agctatggca tgcactgggt ccgacaggcc 120

cctggcaaag gacttgaatg ggtgtccgcc attaagtggg gcggaggctc tcacggctat 180

gccgattctg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac accgccgtgt actattgtgc cagaggccac 300

cactctggca aggacggcag attcttcgac tattggggcc agggcaccct ggtcacagtt 360

tcttca 366

<210> 482
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-20950_18206-g1-42-hIgG1wt-λ_HCDR1

<400> 482
agctatggca tgcac 15

<210> 483
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-20950_18206-g1-42-hIgG1wt-λ_HCDR2

<400> 483
gccattaagt ggggcggagg ctctcacggc tatgccgatt ctgtgaaggg c 51

<210> 484
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-20950_18206-g1-42-hIgG1wt-λ_HCDR3

<400> 484
ggccaccact ctggcaagga cggcagattc ttcgactat 39

<210> 485
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-20950_18206-g1-42-hIgG1wt-λ_VL

<400> 485
cagtctgttc tgacacagcc tccatctgtg tctggcgccc ctggacagag agtgaccatc 60

agctgtacag gcagcagctc caatatcgga gccggctaca acgtgcactg gtatcagcag 120

ctgcctggca cagcccctaa actgctgatc tacaccaaca acagacggcc cagcggcgtg 180

cccgatagat tttctggcag caagagcggc acaagcgcca gcctggctat ctctggactg 240

agatctgagg acgaggccga ctactattgc gccgcctggg atgcttctct gagcggatgg 300

gttttcggcg gaggcaccaa actgacagtg cta 333

<210> 486
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-20950_18206-g1-42-hIgG1wt-λ_LCDR1

<400> 486
acaggcagca gctccaatat cggagccggc tacaacgtgc ac 42

<210> 487
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-20950_18206-g1-42-hIgG1wt-λ_LCDR2

<400> 487
accaacaaca gacggcccag c 21

<210> 488
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-20950_18206-g1-42-hIgG1wt-λ_LCDR3

<400> 488
gccgcctggg atgcttctct gagcggatgg gtt 33

<210> 489
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-20950_18206-g1-42-hIgG1wt-λ_重鏈

<400> 489

```
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

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

Ser Ala Ile Lys Trp Gly Gly Gly Ser His Gly Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Gly His His Ser Gly Lys Asp Gly Arg Phe 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 Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

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

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro Gly Lys
450

<210> 490
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-20950_18206-gl-42-hIgGlwt-λ_輕鏈

<400> 490

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
            20                  25                  30

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

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65                  70                  75                  80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Ala Ser
                85                  90                  95

Leu Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
            100                 105                 110

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
        115                 120                 125

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
    130                 135                 140

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
145                 150                 155                 160

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
                165                 170                 175

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
            180                 185                 190

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
        195                 200                 205

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
    210                 215
```

<210> 491
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-20955_18206-gl-47-hIgG1wt-λ_VH

<400> 491

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ser Ala Ile Lys Trp Gly Gly Gly Ser His Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly His His Lys Gly Tyr Asp Gly Arg Phe Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 492
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-20955_18206-gl-47-hIgG1wt-λ_HCDR1

<400> 492

Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 493
<211> 17

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-20955_18206-g1-47-hIgG1wt-λ_HCDR2

<400> 493

Ala Ile Lys Trp Gly Gly Gly Ser His Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 494
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-20955_18206-g1-47-hIgG1wt-λ_HCDR3

<400> 494

Gly His His Lys Gly Tyr Asp Gly Arg Phe Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 495
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-20955_18206-g1-47-hIgG1wt-λ_VL

<400> 495

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Ala Ser
85 90 95

Leu Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 496
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-20955_18206-g1-47-hIgG1wt-λ_LCDR1

<400> 496

Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asn Val His
1 5 10

<210> 497
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-20955_18206-g1-47-hIgG1wt-λ_LCDR2

<400> 497

Thr Asn Asn Arg Arg Pro Ser
1 5

<210> 498
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-20955_18206-g1-47-hIgG1wt-λ_LCDR3

<400> 498

Ala Ala Trp Asp Ala Ser Leu Ser Gly Trp Val
1 5 10

<210> 499
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-20955_18206-g1-47-hIgG1wt-λ_VH

<400> 499
gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt cacctttagc agctatggca tgcactgggt ccgacaggcc 120

cctggcaaag gacttgaatg ggtgtccgcc attaagtggg gcggaggctc tcacggctat 180

gccgattctg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac accgccgtgt actattgtgc cagaggccac 300

cacaagggct acgacggcag attcttcgac tattggggcc agggcaccct ggtcacagtt 360

tcttca 366

<210> 500
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-20955_18206-g1-47-hIgG1wt-λ_HCDR1

<400> 500
agctatggca tgcac 15

<210> 501
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-20955_18206-g1-47-hIgG1wt-λ_HCDR2

<400> 501
gccattaagt ggggcggagg ctctcacggc tatgccgatt ctgtgaaggg c 51

<210> 502
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-20955_18206-g1-47-hIgG1wt-λ_HCDR3

<400> 502
ggccaccaca agggctacga cggcagattc ttcgactat 39

<210> 503
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-20955_18206-g1-47-hIgG1wt-λ_VL

<400> 503
cagtctgttc tgacacagcc tccatctgtg tctggcgccc ctggacagag agtgaccatc 60

agctgtacag gcagcagctc caatatcgga gccggctaca acgtgcactg gtatcagcag 120

ctgcctggca cagcccctaa actgctgatc tacaccaaca acagacggcc cagcggcgtg 180

cccgatagat tttctggcag caagagcggc acaagcgcca gcctggctat ctctggactg 240

agatctgagg acgaggccga ctactattgc gccgcctggg atgcttctct gagcggatgg 300

gttttcggcg gaggcaccaa actgacagtg cta 333

<210> 504
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-20955_18206-gl-47-hIgG1wt-λ_LCDR1

<400> 504
acaggcagca gctccaatat cggagccggc tacaacgtgc ac 42

<210> 505
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-20955_18206-gl-47-hIgG1wt-λ_LCDR2

<400> 505
accaacaaca gacggcccag c 21

<210> 506
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-20955_18206-gl-47-hIgG1wt-λ_LCDR3

<400> 506
gccgcctggg atgcttctct gagcggatgg gtt 33

<210> 507
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-20955_18206-gl-47-hIgG1wt-λ_重鏈

<400> 507

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ser Ala Ile Lys Trp Gly Gly Gly Ser His Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly His His Lys Gly Tyr Asp Gly Arg Phe 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 Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

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

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro Gly Lys
450

<210> 508
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> TPP-20955_18206-gl-47-hIgG1wt-λ_輕鏈

<400> 508

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
            20                  25                  30

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

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65                  70                  75                  80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Ala Ser
                85                  90                  95

Leu Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
            100                 105                 110

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
        115                 120                 125

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
    130                 135                 140

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
145                 150                 155                 160

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
                165                 170                 175

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
            180                 185                 190

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
        195                 200                 205

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
    210                 215
```

<210> 509
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-20965_18206-gl-58-hIgG1wt-λ_VH

<400> 509

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ser Ala Ile Lys Trp Gly Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly His His Ser Gly Lys Asp Gly Arg Phe Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 510
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-20965_18206-gl-58-hIgG1wt-λ_HCDR1

<400> 510

Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 511
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-20965_18206-gl-58-hIgG1wt-λ_HCDR2

<400> 511

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

Gly

<210> 512
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-20965_18206-gl-58-hIgG1wt-λ_HCDR3

<400> 512

Gly His His Ser Gly Lys Asp Gly Arg Phe Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 513
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-20965_18206-gl-58-hIgG1wt-λ_VL

<400> 513

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Ala Ser
85 90 95

Leu Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 514
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-20965_18206-gl-58-hIgG1wt-λ_LCDR1

<400> 514

Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asn Val His
1 5 10

<210> 515
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-20965_18206-gl-58-hIgG1wt-λ_LCDR2

<400> 515

Thr Asn Asn Arg Arg Pro Ser
1 5

<210> 516
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-20965_18206-gl-58-hIgG1wt-λ_LCDR3

<400> 516

Ala Ala Trp Asp Ala Ser Leu Ser Gly Trp Val
1 5 10

<210> 517
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-20965_18206-gl-58-hIgG1wt-λ_VH

<400> 517
gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt cacctttagc agctatggca tgcactgggt ccgacaggcc 120

cctggcaaag gacttgaatg ggtgtccgcc attaagtggg gcggaggctc tacaggctac 180

gccgattctg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac accgccgtgt actattgtgc cagaggccac 300

cactctggca aggacggcag attcttcgac tattggggcc agggcaccct ggtcacagtt 360

tcttca 366

<210> 518
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-20965_18206-gl-58-hIgG1wt-λ_HCDR1

<400> 518
agctatggca tgcac 15

<210> 519
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-20965_18206-gl-58-hIgG1wt-λ_HCDR2

<400> 519
gccattaagt ggggcggagg ctctacaggc tacgccgatt ctgtgaaggg c 51

<210> 520
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-20965_18206-gl-58-hIgG1wt-λ_HCDR3

<400> 520
ggccaccact ctggcaagga cggcagattc ttcgactat 39

<210> 521
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-20965_18206-gl-58-hIgG1wt-λ_VL

<400> 521
cagtctgttc tgacacagcc tccatctgtg tctggcgccc ctggacagag agtgaccatc 60

agctgtacag gcagcagctc caatatcgga gccggctaca acgtgcactg gtatcagcag 120

ctgcctggca cagcccctaa actgctgatc tacaccaaca acagacggcc cagcggcgtg 180

cccgatagat tttctggcag caagagcggc acaagcgcca gcctggctat ctctggactg 240

agatctgagg acgaggccga ctactattgc gccgcctggg atgcttctct gagcggatgg 300

gttttcggcg gaggcaccaa actgacagtg cta 333

<210> 522
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-20965_18206-g1-58-hIgG1wt-λ_LCDR1

<400> 522
acaggcagca gctccaatat cggagccggc tacaacgtgc ac 42

<210> 523
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-20965_18206-g1-58-hIgG1wt-λ_LCDR2

<400> 523
accaacaaca gacggcccag c 21

<210> 524
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-20965_18206-g1-58-hIgG1wt-λ_LCDR3

<400> 524
gccgcctggg atgcttctct gagcggatgg gtt 33

<210> 525
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-20965_18206-g1-58-hIgG1wt-λ_重鏈

<400> 525

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

```
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

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

Ser Ala Ile Lys Trp Gly Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Gly His His Ser Gly Lys Asp Gly Arg Phe 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 Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

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

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro Gly Lys
450

<210> 526
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-20965_18206-gl-58-hIgG1wt-λ_輕鏈

<400> 526

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Ala Ser
85 90 95

Leu Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
115 120 125

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
130 135 140

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
145 150 155 160

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
165 170 175

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
180 185 190

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
195 200 205

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 527
<211> 121

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21045_17578-g179-hIgG1-wt-λ_VH

<400> 527

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Ala
20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Ser Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Leu Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Thr Tyr Ser Gly His Tyr Gly Pro Phe Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 528
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21045_17578-g179-hIgG1-wt-λ_HCDR1

<400> 528

Ser Ala Trp Met Ser
1 5

<210> 529
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> TPP-21045_17578-g179-hIgG1-wt-λ_HCDR2

<400> 529

Gly Ile Ser Trp Ser Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Leu Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 530
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21045_17578-g179-hIgG1-wt-λ_HCDR3

<400> 530

Thr Tyr Ser Gly His Tyr Gly Pro Phe Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 531
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21045_17578-g179-hIgG1-wt-λ_VL

<400> 531

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser His
20 25 30

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

Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 532
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21045_17578-g179-hIgG1-wt-λ_LCDR1

<400> 532

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser His Thr Val Asn
1 5 10

<210> 533
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21045_17578-g179-hIgG1-wt-λ_LCDR2

<400> 533

Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser
1 5

<210> 534
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21045_17578-g179-hIgG1-wt-λ_LCDR3

<400> 534

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Trp Val
1 5 10

<210> 535
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21045_17578-g179-hIgG1-wt-λ_VH

<400> 535
gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt cacattttct agcgcctgga tgagctgggt ccgacaggct 120

cctggaaaag gcctggaatg ggtgtccggc atctcttgga gcggcggctc tacaggatat 180

gccctgtctg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagaacatac 300

agcggccact acggcccttt cttcgactat tggggccagg gcacactggt cacagtctct 360

tca 363

<210> 536
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21045_17578-g179-hIgG1-wt-λ_HCDR1

<400> 536
agcgcctgga tgagc 15

<210> 537
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21045_17578-g179-hIgG1-wt-λ_HCDR2

<400> 537
ggcatctctt ggagcggcgg ctctacagga tatgccctgt ctgtgaaggg c 51

<210> 538
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21045_17578-g179-hIgG1-wt-λ_HCDR3

<400> 538
acatacagcg gccactacgg ccctttcttc gactat 36

<210> 539
<211> 330
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21045_17578-g179-hIgG1-wt-λ_VL

<400> 539
cagtctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60

tcttgttctg gaagcagctc caacatcgga agtcatactg taaactggta tcagcagctc 120

ccaggaacgg ccccccaaact cctcatctat aggaataatc agcggccctc aggggtccct 180

gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccgg 240

tccgaggatg aggctgatta ttactgtgca gcatgggatg acagcctgaa tggttgggtg 300

ttcggcggag gaaccaagct gacggtccta 330

<210> 540
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21045_17578-g179-hIgG1-wt-λ_LCDR1

<400> 540
tctggaagca gctccaacat cggaagtcat actgtaaac 39

<210> 541
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21045_17578-g179-hIgG1-wt-λ_LCDR2

<400> 541
aggaataatc agcggccctc a 21

<210> 542
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21045_17578-g179-hIgG1-wt-λ_LCDR3

<400> 542
gcagcatggg atgacagcct gaatggttgg gtg 33

<210> 543
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21045_17578-g179-hIgG1-wt-λ_重鏈

<400> 543

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Ala
20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Ser Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Leu Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Thr Tyr Ser Gly His Tyr Gly Pro Phe Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

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

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

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

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

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

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

```
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    290                 295                 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335

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

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
        355                 360                 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    370                 375                 380

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

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
                405                 410                 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
            420                 425                 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
        435                 440                 445

Pro Gly Lys
    450
```

<210> 544
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21045_17578-g179-hIgG1-wt-λ_輕鏈

<400> 544

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser His
20 25 30

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

Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Trp Val 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> 545
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21047_17578-g181-hIgG1-wt-λ_VH

<400> 545

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Ala
20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Ser Gly Gly Arg Thr Gly Tyr Ala Leu Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Thr Tyr Ser Gly His Tyr Gly Pro Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 546
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21047_17578-g181-hIgG1-wt-λ_HCDR1

<400> 546

Ser Ala Trp Met Ser
1 5

<210> 547
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21047_17578-g181-hIgG1-wt-λ_HCDR2

<400> 547

Gly Ile Ser Trp Ser Gly Gly Arg Thr Gly Tyr Ala Leu Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 548
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21047_17578-g181-hIgG1-wt-λ_HCDR3

<400> 548

Thr Tyr Ser Gly His Tyr Gly Pro Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 549
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21047_17578-g181-hIgG1-wt-λ_VL

<400> 549

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser His
20 25 30

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

Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 550
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21047_17578-g181-hIgG1-wt-λ_LCDR1

<400> 550

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser His Thr Val Asn
1 5 10

<210> 551
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21047_17578-g181-hIgG1-wt-λ_LCDR2

<400> 551

Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser
1 5

<210> 552
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21047_17578-g181-hIgG1-wt-λ_LCDR3

<400> 552

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Trp Val
1 5 10

<210> 553
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21047_17578-g181-hIgG1-wt-λ_VH

<400> 553
gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt cacattttct agcgcctgga tgagctgggt ccgacaggct 120

cctggaaaag gcctggaatg ggtgtccggc atctcttgga gcggcggcag aacaggatat 180

gccctgtctg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagaacatac 300

agcggccact acggccccta cttcgattat tggggccagg gcacactggt caccgtttct 360

tca 363

<210> 554
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21047_17578-g181-hIgG1-wt-λ_HCDR1

<400> 554
agcgcctgga tgagc 15

<210> 555
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21047_17578-g181-hIgG1-wt-λ_HCDR2

<400> 555
ggcatctctt ggagcggcgg cagaacagga tatgccctgt ctgtgaaggg c 51

<210> 556
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21047_17578-g181-hIgG1-wt-λ_HCDR3

<400> 556
acatacagcg gccactacgg cccctacttc gattat 36

<210> 557
<211> 330
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21047_17578-g181-hIgG1-wt-λ_VL

<400> 557
cagtctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60

tcttgttctg gaagcagctc caacatcgga agtcatactg taaactggta tcagcagctc 120

ccaggaacgg ccccccaaact cctcatctat aggaataatc agcggccctc aggggtccct 180

gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccgg 240

tccgaggatg aggctgatta ttactgtgca gcatgggatg acagcctgaa tggttgggtg 300

ttcggcggag gaaccaagct gacggtccta 330

<210> 558
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21047_17578-gl81-hIgG1-wt-λ_LCDR1

<400> 558
tctggaagca gctccaacat cggaagtcat actgtaaac 39

<210> 559
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21047_17578-gl81-hIgG1-wt-λ_LCDR2

<400> 559
aggaataatc agcggccctc a 21

<210> 560
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21047_17578-gl81-hIgG1-wt-λ_LCDR3

<400> 560
gcagcatggg atgacagcct gaatggttgg gtg 33

<210> 561
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21047_17578-gl81-hIgG1-wt-λ_重鏈

<400> 561

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Ala
20 25 30

```
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Gly Ile Ser Trp Ser Gly Gly Arg Thr Gly Tyr Ala Leu Ser Val
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Thr Tyr Ser Gly His Tyr Gly Pro Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

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

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

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

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

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225                 230                 235                 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270
```

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

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

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

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

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 562
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21047_17578-gl81-hIgG1-wt-λ_輕鏈

<400> 562

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser His
20 25 30

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

Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Trp Val 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> 563
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> TPP-21181_18205-g146 -hIgG1-wt-λ_VH

<400> 563

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Arg Trp Asn Asn Gly Ser Lys Gly Tyr Ala Gly Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Tyr Tyr Gly Tyr His Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 564
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21181_18205-g146 -hIgG1-wt-λ_HCDR1

<400> 564

Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 565
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21181_18205-g146 -hIgG1-wt-λ_HCDR2

<400> 565

Gly Ile Arg Trp Asn Asn Gly Ser Lys Gly Tyr Ala Gly Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 566
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21181_18205-g146 -hIgG1-wt-λ_HCDR3

<400> 566

Ser Gly Asn Tyr Tyr Tyr Gly Tyr His Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 567
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21181_18205-g146 -hIgG1-wt-λ_VL

<400> 567

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Asn Ser Asn Ile Gly Thr Tyr
20 25 30

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

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Glu Thr Trp Asp Ser Asn Thr
85 90 95

Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 568
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21181_18205-gl46 -hIgG1-wt-λ_LCDR1

<400> 568

Ser Gly Gly Asn Ser Asn Ile Gly Thr Tyr Phe Val Ser
1 5 10

<210> 569
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21181_18205-gl46 -hIgG1-wt-λ_LCDR2

<400> 569

Thr Asn Asn Gln Arg Pro Ser
1 5

<210> 570
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21181_18205-gl46 -hIgG1-wt-λ_LCDR3

<400> 570

Glu Thr Trp Asp Ser Asn Thr Arg Val
1 5

<210> 571
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21181_18205-gl46 -hIgG1-wt-λ_VH

<400> 571
gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt cacctttagc agctacgcca tgagctgggt ccgacaggct 120

cctggcaaag gccttgaatg ggtgtccggc atcagatgga acaacggcag caagggctat 180

gccggctctg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagaagcggc 300

aactactact acggctacca cggcatggat gtgtggggcc agggaacact ggttaccgtt 360

tcttca 366

<210> 572
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21181_18205-g146 -hIgG1-wt-λ_HCDR1

<400> 572
agctacgcca tgagc 15

<210> 573
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21181_18205-g146 -hIgG1-wt-λ_HCDR2

<400> 573
ggcatcagat ggaacaacgg cagcaagggc tatgccggct ctgtgaaggg c 51

<210> 574
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21181_18205-g146 -hIgG1-wt-λ_HCDR3

<400> 574
agcggcaact actactacgg ctaccacggc atggatgtg 39

<210> 575
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21181_18205-g146 -hIgG1-wt-λ_VL

<400> 575
cagtctgttc tgacacagcc tcctagcgcc tctggcacac ctggacagag agtgaccatc 60

agctgtagcg gcggcaacag caacatcggc acctacttcg tgtcctggta tcagcagctg 120

cctggcacag cccctaaact gctgatctac accaacaacc agcggcctag cggcgtgccc 180

gatagatttt ctggcagcaa gagcggcaca agcgccagcc tggctatctc tggactgaga 240

tctgaggacg aggccgacta ctactgcgag acatgggaca gcaacaccag agtgtttggc 300

ggaggcacca agctgacagt gcta 324

<210> 576
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21181_18205-g146 -hIgG1-wt-λ_LCDR1

<400> 576
agcggcggca acagcaacat cggcacctac ttcgtgtcc 39

<210> 577
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21181_18205-g146 -hIgG1-wt-λ_LCDR2

<400> 577
accaacaacc agcggcctag c 21

<210> 578
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21181_18205-g146 -hIgG1-wt-λ_LCDR3

<400> 578
gagacatggg acagcaacac cagagtg 27

<210> 579
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21181_18205-g146 -hIgG1-wt-λ_重鏈

<400> 579

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Arg Trp Asn Asn Gly Ser Lys Gly Tyr Ala Gly Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Tyr Tyr Gly Tyr His Gly Met Asp Val 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 Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
        355                 360                 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
    370                 375                 380

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

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
                405                 410                 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
            420                 425                 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
        435                 440                 445

Ser Pro Gly Lys
    450
```

<210> 580
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21181_18205-g146 -hIgG1-wt-λ_輕鏈

<400> 580

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

```
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Asn Ser Asn Ile Gly Thr Tyr
            20                  25                  30

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

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65                  70                  75                  80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Glu Thr Trp Asp Ser Asn Thr
                85                  90                  95

Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
            100                 105                 110

Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
        115                 120                 125

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

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
145                 150                 155                 160

Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
                165                 170                 175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
            180                 185                 190

Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
        195                 200                 205

Ala Pro Thr Glu Cys Ser
    210
```

<210> 581
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21183_18205-g148 -hIgG1-wt-λ_VH

<400> 581

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Arg Trp Asn Asn Gly Ser Lys Gly Tyr Ala Gly Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Glu Tyr Tyr Gly Tyr His Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 582
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21183_18205-g148 -hIgG1-wt-λ_HCDR1

<400> 582

Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 583
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21183_18205-g148 -hIgG1-wt-λ_HCDR2

<400> 583

Gly Ile Arg Trp Asn Asn Gly Ser Lys Gly Tyr Ala Gly Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 584
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21183_18205-gl48 -hIgG1-wt-λ_HCDR3

<400> 584

Ser Gly Asn Glu Tyr Tyr Gly Tyr His Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 585
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21183_18205-gl48 -hIgG1-wt-λ_VL

<400> 585

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Asn Ser Asn Ile Gly Thr Tyr
20 25 30

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

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Glu Thr Trp Asp Ser Asn Thr
85 90 95

Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 586
<211> 13

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21183_18205-g148 -hIgG1-wt-λ_LCDR1

<400> 586

Ser Gly Gly Asn Ser Asn Ile Gly Thr Tyr Phe Val Ser
1 5 10

<210> 587
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21183_18205-g148 -hIgG1-wt-λ_LCDR2

<400> 587

Thr Asn Asn Gln Arg Pro Ser
1 5

<210> 588
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21183_18205-g148 -hIgG1-wt-λ_LCDR3

<400> 588

Glu Thr Trp Asp Ser Asn Thr Arg Val
1 5

<210> 589
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21183_18205-g148 -hIgG1-wt-λ_VH

<400> 589
gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt cacctttagc agctacgcca tgagctgggt ccgacaggct 120

cctggcaaag gccttgaatg ggtgtccggc atcagatgga acaacggcag caagggctat 180

gccggctctg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagaagcggc 300

aacgagtact acggctacca cggcatggat gtgtggggcc agggaacact ggttaccgtt 360

tcttca 366

<210> 590
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21183_18205-g148 -hIgG1-wt-λ_HCDR1

<400> 590
agctacgcca tgagc 15

<210> 591
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21183_18205-g148 -hIgG1-wt-λ_HCDR2

<400> 591
ggcatcagat ggaacaacgg cagcaagggc tatgccggct ctgtgaaggg c 51

<210> 592
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21183_18205-g148 -hIgG1-wt-λ_HCDR3

<400> 592
agcggcaacg agtactacgg ctaccacggc atggatgtg 39

<210> 593
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21183_18205-g148 -hIgG1-wt-λ_VL

<400> 593
cagtctgttc tgacacagcc tcctagcgcc tctggcacac ctggacagag agtgaccatc 60

agctgtagcg gcggcaacag caacatcggc acctacttcg tgtcctggta tcagcagctg 120

cctggcacag cccctaaact gctgatctac accaacaacc agcggcctag cggcgtgccc 180

gatagatttt ctggcagcaa gagcggcaca agcgccagcc tggctatctc tggactgaga 240

tctgaggacg aggccgacta ctactgcgag acatgggaca gcaacaccag agtgtttggc 300

ggaggcacca agctgacagt gcta 324

<210> 594
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21183_18205-g148 -hIgG1-wt-λ_LCDR1

<400> 594
agcggcggca acagcaacat cggcacctac ttcgtgtcc 39

<210> 595
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21183_18205-g148 -hIgG1-wt-λ_LCDR2

<400> 595
accaacaacc agcggcctag c 21

<210> 596
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21183_18205-g148 -hIgG1-wt-λ_LCDR3

<400> 596
gagacatggg acagcaacac cagagtg 27

<210> 597
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21183_18205-g148 -hIgG1-wt-λ_重鏈

<400> 597

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Arg Trp Asn Asn Gly Ser Lys Gly Tyr Ala Gly Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Glu Tyr Tyr Gly Tyr His Gly Met Asp Val 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 Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

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

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro Gly Lys
450

<210> 598
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21183_18205-g148 -hIgG1-wt-λ_輕鏈

<400> 598

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Asn Ser Asn Ile Gly Thr Tyr
20 25 30

```
Phe Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
        35                  40                  45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65                  70                  75                  80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Glu Thr Trp Asp Ser Asn Thr
                85                  90                  95

Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
            100                 105                 110

Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
        115                 120                 125

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

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
145                 150                 155                 160

Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
                165                 170                 175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
            180                 185                 190

Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
        195                 200                 205

Ala Pro Thr Glu Cys Ser
    210
```

<210> 599
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21360_18206-g125-g113-hIgG1λ_VH

<400> 599

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ser Ala Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly His His Ser Gly Tyr Asp Gly Arg Phe Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 600
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21360_18206-g125-g113-hIgG1λ_HCDR1

<400> 600

Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 601
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21360_18206-g125-g113-hIgG1λ_HCDR2

<400> 601

Ala Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 602
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21360_18206-g125-g113-hIgG1λ_HCDR3

<400> 602

Gly His His Ser Gly Tyr Asp Gly Arg Phe Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 603
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21360_18206-g125-g113-hIgG1λ_VL

<400> 603

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Ala Ser
85 90 95

Leu Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 604
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21360_18206-g125-g113-hIgG1λ_LCDR1

<400> 604

Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asn Val His
1 5 10

<210> 605
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21360_18206-g125-g113-hIgG1λ_LCDR2

<400> 605

Thr Asn Asn Arg Arg Pro Ser
1 5

<210> 606
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21360_18206-g125-g113-hIgG1λ_LCDR3

<400> 606

Ala Ala Trp Asp Ala Ser Leu Ser Gly Trp Val
1 5 10

<210> 607
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21360_18206-g125-g113-hIgG1λ_VH

<400> 607
gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt cacctttagc agctatggca tgcactgggt ccgacaggcc 120

cctggcaaag gacttgaatg ggtgtccgcc atcaactgga atggcggctc tacaggctac 180

gccgactctg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga actccctgag agccgaggac accgccgtgt actattgtgc cagaggccac 300

cacagcggct acgacggcag attctttgac tattggggcc agggcaccct ggtcacagtt 360

tcttca 366

<210> 608
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21360_18206-g125-g113-hIgG1λ_HCDR1

<400> 608
agctatggca tgcac 15

<210> 609
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21360_18206-g125-g113-hIgG1λ_HCDR2

<400> 609
gccatcaact ggaatggcgg ctctacaggc tacgccgact ctgtgaaggg c 51

<210> 610
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21360_18206-g125-g113-hIgG1λ_HCDR3

<400> 610
ggccaccaca gcggctacga cggcagattc tttgactat 39

<210> 611
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21360_18206-g125-g113-hIgG1λ_VL

<400> 611
cagtctgttc tgacacagcc tccatctgtg tctggcgccc ctggacagag agtgaccatc 60

agctgtacag gcagcagctc caatatcgga gccggctaca acgtgcactg gtatcagcag 120

ctgcctggca cagcccctaa actgctgatc tacaccaaca acagacggcc cagcggcgtg 180

cccgatagat tttctggcag caagagcggc acaagcgcca gcctggctat ctctggactg 240

agatctgagg acgaggccga ctactattgc gccgcctggg atgcttctct gagcggatgg 300

gttttcggcg gaggcaccaa actgacagtg cta 333

<210> 612
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21360_18206-g125-g113-hIgG1λ_LCDR1

<400> 612
acaggcagca gctccaatat cggagccggc tacaacgtgc ac 42

<210> 613
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21360_18206-g125-g113-hIgG1λ_LCDR2

<400> 613
accaacaaca gacggcccag c 21

<210> 614
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21360_18206-g125-g113-hIgG1λ_LCDR3

<400> 614
gccgcctggg atgcttctct gagcggatgg gtt 33

<210> 615
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21360_18206-g125-g113-hIgG1λ_重鏈

<400> 615

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ser Ala Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly His His Ser Gly Tyr Asp Gly Arg Phe 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 Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

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

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro Gly
450

<210> 616
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21360_18206-g125-g113-hIgG1 λ_輕鏈

<400> 616

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Ala Ser
85 90 95

Leu Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
115 120 125

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
130 135 140

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
145 150 155 160

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
165 170 175

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
180 185 190

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
195 200 205

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 617
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-23411_21360-hIgG1wt λ_VH

<400> 617

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ser Ala Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly His His Ser Gly Tyr Asp Gly Arg Phe Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 618
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-23411_21360-hIgG1wtλ_HCDR1

<400> 618

Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 619
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-23411_21360-hIgG1wtλ_HCDR2

<400> 619

Ala Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 620
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-23411_21360-hIgG1wt λ_HCDR3

<400> 620

Gly His His Ser Gly Tyr Asp Gly Arg Phe Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 621
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-23411_21360-hIgG1wt λ_VL

<400> 621

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Ala Ser
85 90 95

Leu Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 622
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> TPP-23411_21360-hIgG1wtλ_LCDR1

<400> 622

Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asn Val His
1 5 10

<210> 623
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-23411_21360-hIgG1wtλ_LCDR2

<400> 623

Thr Asn Asn Arg Arg Pro Ser
1 5

<210> 624
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-23411_21360-hIgG1wtλ_LCDR3

<400> 624

Ala Ala Trp Asp Ala Ser Leu Ser Gly Trp Val
1 5 10

<210> 625
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-23411_21360-hIgG1wtλ_VH

<400> 625
gaggtgcagc tgctggaatc tggcggagga ttggttcagc ctggcggctc tctgagactg 60

tcttgtgccg cttccggctt caccttctcc agctacggaa tgcactgggt ccgacaggcc 120

cctggcaaag gattggaatg ggtgtccgcc atcaactgga acggcggctc taccggctac 180

gccgattctg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca actccaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga actccctgag agccgaggac accgccgtgt actattgtgc tagaggccac 300

cactctggct acgacggcag attcttcgac tattggggcc agggcaccct ggtcacagtt 360

tcttca 366

<210> 626
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-23411_21360-hIgG1wtλ_HCDR1

<400> 626
agctacggaa tgcac 15

<210> 627
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-23411_21360-hIgG1wtλ_HCDR2

<400> 627
gccatcaact ggaacggcgg ctctaccggc tacgccgatt ctgtgaaggg c 51

<210> 628
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-23411_21360-hIgG1wtλ_HCDR3

<400> 628
ggccaccact ctggctacga cggcagattc ttcgactat 39

<210> 629
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-23411_21360-hIgG1wtλ_VL

<400> 629
cagtctgttc tgacacagcc tccatctgtg tctggcgccc ctggacagag agtgaccatc 60

agctgtacag gcagcagctc caatatcgga gccggctaca acgtgcactg gtatcagcag 120

ctgcctggca cagcccctaa actgctgatc tacaccaaca acagacggcc cagcggcgtg 180

cccgatagat tttctggcag caagagcggc acaagcgcca gcctggctat ctctggactg 240

agatctgagg acgaggccga ctactattgc gccgcctggg atgcttctct gagcggatgg 300

gttttcggcg gaggcaccaa actgacagtg cta 333

<210> 630
<211> 42

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-23411_21360-hIgG1wtλ_LCDR1

<400> 630
acaggcagca gctccaatat cggagccggc tacaacgtgc ac 42

<210> 631
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-23411_21360-hIgG1wtλ_LCDR2

<400> 631
accaacaaca gacggcccag c 21

<210> 632
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-23411_21360-hIgG1wtλ_LCDR3

<400> 632
gccgcctggg atgcttctct gagcggatgg gtt 33

<210> 633
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-23411_21360-hIgG1wtλ_重鏈

<400> 633

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ser Ala Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly His His Ser Gly Tyr Asp Gly Arg Phe 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 Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

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

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro Gly Lys
450

<210> 634
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-23411_21360-hIgGlwt λ_輕鏈

<400> 634

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Ala Ser
85 90 95

Leu Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
115 120 125

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
130 135 140

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
145 150 155 160

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
165 170 175

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
180 185 190

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
195 200 205

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 635

<400> 635
000

<210> 636

<400> 636
000

<210> 637

<400> 637
000

<210> 638

<400> 638
000

<210> 639

<400> 639
000

<210> 640

<400> 640
000

<210> 641

<400> 641
000

<210> 642

<400> 642
000

<210> 643

<400> 643
000

<210> 644

<400> 644
000

<210> 645

<400> 645
000

<210> 646

<400> 646
000

<210> 647

<400> 647
000

<210> 648

<400> 648
000

<210> 649

<400> 649
000

<210> 650

<400> 650
000

<210> 651

<400> 651
000

<210> 652

<400> 652
000

<210> 653

<400> 653
000

<210> 654

<400> 654
000

<210> 655

<400> 655
000

<210> 656

<400> 656
000

<210> 657

<400> 657
000

<210> 658

<400> 658
000

<210> 659

<400> 659
000

<210> 660
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29596_18206-gl13-gl14-hIgG1wt λ_VH_PRT

<400> 660

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ser Gly Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly His His Ser Gly Tyr Asp Gly Arg Phe Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 661
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29596_18206-gl13-gl14-hIgG1wt λ_HCDR1_PRT

<400> 661

Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 662
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29596_18206-gl13-gl14-hIgG1wt λ_HCDR2_PRT

<400> 662

Gly Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 663
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29596_18206-gl13-gl14-hIgG1wt λ_HCDR3_PRT

<400> 663

Gly His His Ser Gly Tyr Asp Gly Arg Phe Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 664
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29596_18206-gl13-gl14-hIgG1wt λ_VL_PRT

<400> 664

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Ala Ser
85 90 95

Leu Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 665
<211> 14
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29596_18206-gl13-gl14-hIgG1wt λ_LCDR1_PRT

<400> 665

Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asn Val His
1 5 10

<210> 666
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29596_18206-gl13-gl14-hIgG1wt λ_LCDR2_PRT

<400> 666

Thr Asn Asn Arg Arg Pro Ser
1 5

<210> 667
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29596_18206-gl13-gl14-hIgG1wt λ_LCDR3_PRT

<400> 667

Ala Ala Trp Asp Ala Ser Leu Ser Gly Trp Val
1 5 10

<210> 668
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29596_18206-gl13-gl14-hIgG1wt λ_VH_DNA

<400> 668
gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt cacctttagc agctatggca tgcactgggt ccgacaggcc 120

cctggcaaag gacttgaatg ggtgtccggc atcaactgga atggcggctc tacaggctac 180

gccgactctg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga actccctgag agccgaggac accgccgtgt actattgtgc cagaggccac 300

cacagcggct acgacggcag attctttgac tattggggcc agggcaccct ggtcacagtt 360

tcttca 366

<210> 669
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29596_18206-gl13-gl14-hIgG1wtλ_HCDR1_DNA

<400> 669
agctatggca tgcac 15

<210> 670
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29596_18206-gl13-gl14-hIgG1wtλ_HCDR2_DNA

<400> 670
ggcatcaact ggaatggcgg ctctacaggc tacgccgact ctgtgaaggg c 51

<210> 671
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29596_18206-gl13-gl14-hIgG1wtλ_HCDR3_DNA

<400> 671
ggccaccaca gcggctacga cggcagattc tttgactat 39

<210> 672
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29596_18206-gl13-gl14-hIgG1wtλ_VL_DNA

<400> 672
cagtctgttc tgacacagcc tccatctgtg tctggcgccc ctggacagag agtgaccatc 60

agctgtacag gcagcagctc caatatcgga gccggctaca acgtgcactg gtatcagcag 120

ctgcctggca cagcccctaa actgctgatc tacaccaaca acagacggcc cagcggcgtg 180

cccgatagat tttctggcag caagagcggc acaagcgcca gcctggctat ctctggactg 240

agatctgagg acgaggccga ctactattgc gccgcctggg atgcttctct gagcggatgg 300

gttttcggcg gaggcaccaa actgacagtg cta 333

<210> 673
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29596_18206-gl13-gl14-hIgG1wtλ_LCDR1_DNA

<400> 673
acaggcagca gctccaatat cggagccggc tacaacgtgc ac 42

<210> 674
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29596_18206-gl13-gl14-hIgG1wtλ_LCDR2_DNA

<400> 674
accaacaaca gacggcccag c 21

<210> 675
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29596_18206-gl13-gl14-hIgG1wtλ_LCDR3_DNA

<400> 675
gccgcctggg atgcttctct gagcggatgg gtt 33

<210> 676
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29596_18206-gl13-gl14-hIgG1wtλ_HC_PRT

<400> 676

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ser Gly Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

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

Ala Arg Gly His His Ser Gly Tyr Asp Gly Arg Phe 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 Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

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

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro Gly Lys
450

<210> 677
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29596_18206-gl13-gl14-hIgGlwt λ_LC_PRT

<400> 677

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Ala Ser
85 90 95

Leu Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
115 120 125

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
130 135 140

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
145 150 155 160

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
165 170 175

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
180 185 190

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
195 200 205

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 678
<211> 1356
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29596_18206-gl13-gl14-hIgG1wtλ_HC_DNA

<400> 678
gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt cacctttagc agctatggca tgcactgggt ccgacaggcc 120

cctggcaaag gacttgaatg ggtgtccggc atcaactgga atggcggctc tacaggctac 180

gccgactctg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga actccctgag agccgaggac accgccgtgt actattgtgc cagaggccac 300

cacagcggct acgacggcag attctttgac tattggggcc agggcaccct ggtcacagtt 360

tcttcagcca gcaccaaggg ccccagcgtg ttccctctgg cccctagcag caagagcaca 420

tctggcggaa cagccgccct gggctgcctc gtgaaggact actttcccga gccccgtgacc 480

gtgtcctgga actctggcgc tctgacaagc ggcgtgcaca cctttccagc cgtgctgcag 540

agcagcggcc tgtactctct gagcagcgtc gtgacagtgc ccagcagctc tctgggcacc 600

cagacctaca tctgcaacgt gaaccacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagaaggtg 660

gaacccaaga gctgcgacaa gacccacacc tgtccccctt gtcctgcccc cgaactgctg 720

ggaggccctt ccgtgttcct gttcccccca aagcccaagg acaccctgat gatcagccgg 780

acccccgaag tgacctgcgt ggtggtggat gtgtcccacg aggaccctga agtgaagttc 840

aattggtacg tggacggcgt ggaagtgcac aacgccaaga ccaagcctag agaggaacag 900

tacaacagca cctaccgggt ggtgtccgtg ctgacagtgc tgcaccagga ctggctgaac 960

ggcaaagagt acaagtgcaa ggtgtccaac aaggccctgc ctgccccat cgagaaaacc 1020

atcagcaagg ccaagggcca gccccgcgaa ccccaggtgt acacactgcc cccaagcagg 1080

gacgagctga ccaagaacca ggtgtccctg acctgtctcg tgaaaggctt ctacccctcc 1140

gatatcgccg tggaatggga gagcaacggc cagcccgaga acaactacaa gaccaccccc 1200

cctgtgctgg acagcgacgg ctcattcttc ctgtacagca agctgaccgt ggacaagtcc 1260

cggtggcagc agggcaacgt gttcagctgc agcgtgatgc acgaggccct gcacaaccac 1320

tacacccaga agtccctgag cctgagccct ggcaag 1356

<210> 679
<211> 651
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29596_18206-gl13-gl14-hIgG1wt λ_LC_DNA

<400> 679
cagtctgttc tgacacagcc tccatctgtg tctggcgccc ctggacagag agtgaccatc 60

agctgtacag gcagcagctc caatatcgga gccggctaca acgtgcactg gtatcagcag 120

ctgcctggca cagcccctaa actgctgatc tacaccaaca acagacggcc cagcggcgtg 180

cccgatagat tttctggcag caagagcggc acaagcgcca gcctggctat ctctggactg 240

agatctgagg acgaggccga ctactattgc gccgcctggg atgcttctct gagcggatgg 300

gttttcggcg gaggcaccaa actgacagtg ctaggccagc ctaaagccgc ccctagcgtg 360

accctgttcc ctccaagcag cgaggaactg caggccaaca aggccaccct cgtgtgcctg 420

atcagcgact tctatcctgg cgccgtgacc gtggcctgga aggccgatag ctctcctgtg 480

aaggccggcg tggaaaccac cacccctagc aagcagagca acaacaaata cgccgccagc 540

agctacctga gcctgacccc cgagcagtgg aagtcccaca gatcctacag ctgccaagtg 600

acccacgagg gcagcaccgt ggaaaagaca gtggccccta ccgagtgcag c 651

<210> 680
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29597_18206-gl11-gl25-hIgG1wt λ_VH_PRT

<400> 680

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ser Ala Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly His His Ser Gly Tyr Asp Gly Arg Phe Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 681

<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29597_18206-gl11-gl25-hIgG1wtλ_HCDR1_PRT

<400> 681

Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 682
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29597_18206-gl11-gl25-hIgG1wtλ_HCDR2_PRT

<400> 682

Ala Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 683
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29597_18206-gl11-gl25-hIgG1wtλ_HCDR3_PRT

<400> 683

Gly His His Ser Gly Tyr Asp Gly Arg Phe Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 684
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29597_18206-gl11-gl25-hIgG1wtλ_VL_PRT

<400> 684

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly

20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Ala Ser
85 90 95

Leu Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 685
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29597_18206-gl11-gl25-hIgG1wt λ_LCDR1_PRT

<400> 685

Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asn Val His
1 5 10

<210> 686
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29597_18206-gl11-gl25-hIgG1wt λ_LCDR2_PRT

<400> 686

Thr Asn Asn Arg Arg Pro Ser
1 5

<210> 687
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29597_18206-gl11-gl25-hIgG1wt λ_LCDR3_PRT

<400> 687

Ala Ala Trp Asp Ala Ser Leu Ser Gly Trp Val
1 5 10

<210> 688
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29597_18206-g111-g125-hIgG1wtλ_VH_DNA

<400> 688
gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt cacctttagc agctatggca tgcactgggt ccgacaggcc 120

cctggcaaag gacttgaatg ggtgtccgcc atcaactgga atggcggctc tacaggctac 180

gccgactctg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga actccctgag agccgaggac accgccgtgt actattgtgc cagaggccac 300

cacagcggct acgacggcag attctttgac tattggggcc agggcaccct ggtcacagtt 360

tcttca 366

<210> 689
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29597_18206-g111-g125-hIgG1wtλ_HCDR1_DNA

<400> 689
agctatggca tgcac 15

<210> 690
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29597_18206-g111-g125-hIgG1wtλ_HCDR2_DNA

<400> 690
gccatcaact ggaatggcgg ctctacaggc tacgccgact ctgtgaaggg c 51

<210> 691
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29597_18206-g111-g125-hIgG1wtλ_HCDR3_DNA

<400> 691
ggccaccaca gcggctacga cggcagattc tttgactat 39

<210> 692
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29597_18206-gl11-gl25-hIgG1wtλ_VL_DNA

<400> 692
cagtctgttc tgacacagcc tccatctgct agcggagccc ctggacagag agtgaccatc 60

agctgtacag gcagcagctc caatatcgga gccggctaca acgtgcactg gtatcagcag 120

ctgcctggca cagcccctaa actgctgatc tacaccaaca acagacggcc cagcggcgtg 180

cccgatagat tttctggcag caagagcggc acaagcgcca gcctggctat ctctggactg 240

agatctgagg acgaggccga ctactattgc gccgcctggg atgcttctct gagcggatgg 300

gttttcggcg gaggcaccaa actgacagtg cta 333

<210> 693
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29597_18206-gl11-gl25-hIgG1wtλ_LCDR1_DNA

<400> 693
acaggcagca gctccaatat cggagccggc tacaacgtgc ac 42

<210> 694
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29597_18206-gl11-gl25-hIgG1wtλ_LCDR2_DNA

<400> 694
accaacaaca gacggcccag c 21

<210> 695
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29597_18206-gl11-gl25-hIgG1wtλ_LCDR3_DNA

<400> 695

gccgcctggg atgcttctct gagcggatgg gtt 33

<210> 696
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29597_18206-gl11-gl25-hIgG1wtλ_HC_PRT

<400> 696

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ser Ala Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly His His Ser Gly Tyr Asp Gly Arg Phe 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 Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

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

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro Gly Lys
450

<210> 697
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29597_18206-gl11-gl25-hIgG1wt λ_LC_PRT

<400> 697

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Ala Ser
85 90 95

Leu Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
115 120 125

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
130 135 140

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
145 150 155 160

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys

165 170 175

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
180 185 190

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
195 200 205

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 698
<211> 1356
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29597_18206-gl11-gl25-hIgG1wtλ_HC_DNA

<400> 698
gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt cacctttagc agctatggca tgcactgggt ccgacaggcc 120

cctggcaaag gacttgaatg ggtgtccgcc atcaactgga atggcggctc tacaggctac 180

gccgactctg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga actccctgag agccgaggac accgccgtgt actattgtgc cagaggccac 300

cacagcggct acgacggcag attctttgac tattggggcc agggcaccct ggtcacagtt 360

tcttcagcca gcaccaaggg ccccagcgtg ttccctctgg cccctagcag caagagcaca 420

tctggcggaa cagccgccct gggctgcctc gtgaaggact actttcccga gccgtgacc 480

gtgtcctgga actctggcgc tctgacaagc ggcgtgcaca cctttccagc cgtgctgcag 540

agcagcggcc tgtactctct gagcagcgtc gtgacagtgc ccagcagctc tctgggcacc 600

cagacctaca tctgcaacgt gaaccacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagaaggtg 660

gaacccaaga gctgcgacaa gacccacacc tgtccccctt gtcctgcccc cgaactgctg 720

ggaggccctt ccgtgttcct gttccccccа aagcccaagg acaccctgat gatcagccgg 780

acccccgaag tgacctgcgt ggtggtggat gtgtcccacg aggaccctga agtgaagttc 840

aattggtacg tggacggcgt ggaagtgcac aacgccaaga ccaagcctag agaggaacag 900

tacaacagca cctaccgggt ggtgtccgtg ctgacagtgc tgcaccagga ctggctgaac 960

ggcaaagagt acaagtgcaa ggtgtccaac aaggccctgc ctgccccat cgagaaaacc 1020

atcagcaagg ccaagggcca gccccgcgaa ccccaggtgt acacactgcc cccaagcagg 1080

gacgagctga ccaagaacca ggtgtccctg acctgtctcg tgaaaggctt ctacccctcc 1140

gatatcgccg tggaatggga gagcaacggc cagcccgaga acaactacaa gaccaccccc 1200

cctgtgctgg acagcgacgg ctcattcttc ctgtacagca agctgaccgt ggacaagtcc 1260

cggtggcagc agggcaacgt gttcagctgc agcgtgatgc acgaggccct gcacaaccac 1320

tacacccaga agtccctgag cctgagccct ggcaag 1356

<210> 699
<211> 651
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29597_18206-g111-g125-hIgG1wt λ_LC_DNA

<400> 699
cagtctgttc tgacacagcc tccatctgct agcggagccc ctggacagag agtgaccatc 60

agctgtacag gcagcagctc caatatcgga gccggctaca acgtgcactg gtatcagcag 120

ctgcctggca cagcccctaa actgctgatc tacaccaaca acagacggcc cagcggcgtg 180

cccgatagat tttctggcag caagagcggc acaagcgcca gcctggctat ctctggactg 240

agatctgagg acgaggccga ctactattgc gccgcctggg atgcttctct gagcggatgg 300

gttttcggcg gaggcaccaa actgacagtg ctaggccagc ctaaagccgc ccctagcgtg 360

accctgttcc ctccaagcag cgaggaactg caggccaaca aggccaccct cgtgtgcctg 420

atcagcgact tctatcctgg cgccgtgacc gtggcctgga aggccgatag ctctcctgtg 480

aaggccggcg tggaaaccac cacccctagc aagcagagca acaacaaata cgccgccagc 540

agctacctga gcctgacccc cgagcagtgg aagtcccaca gatcctacag ctgccaagtg 600

acccacgagg gcagcaccgt ggaaaagaca gtggccccta ccgagtgcag c 651

<210> 700
<211> 1353
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18206_002-F01_497A-M281-P02+497A-M317-O07-hIgG1 λ_HC_DNA

<400> 700
gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt cacctttagc cactatggca tgcactgggt ccgacaggcc 120

cctggcaaag gacttgaatg ggtgtccggc atcaactgga atggcggctc tacaggctac 180

gccgactctg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga actccctgag agccgaggac accgccgtgt actattgtgc cagaggccac 300

cacagcggct acgacggcag attctttgac tattggggcc agggcaccct ggtcacagtt 360

tcttcagcca gcaccaaggg ccccagcgtg ttccctctgg cccctagcag caagagcaca 420

tctggcggaa cagccgccct gggctgcctc gtgaaggact actttcccga gccgtgacc 480

gtgtcctgga actctggcgc tctgacaagc ggcgtgcaca cctttccagc cgtgctgcag 540

agcagcggcc tgtactctct gagcagcgtc gtgacagtgc ccagcagctc tctgggcacc 600

cagacctaca tctgcaacgt gaaccacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagaaggtg 660

gaacccaaga gctgcgacaa gacccacacc tgtccccctt gtcctgcccc cgaactgctg 720

ggaggccctt ccgtgttcct gttcccccca aagcccaagg acaccctgat gatcagccgg 780

acccccgaag tgacctgcgt ggtggtggat gtgtcccacg aggaccctga agtgaagttc 840

aattggtacg tggacggcgt ggaagtgcac aacgccaaga ccaagcctag agaggaacag 900

tacaacagca cctaccgggt ggtgtccgtg ctgacagtgc tgcaccagga ctggctgaac 960

ggcaaagagt acaagtgcaa ggtgtccaac aaggccctgc ctgccccat cgagaaaacc 1020

atcagcaagg ccaagggcca gccccgcgaa ccccaggtgt acacactgcc cccaagcagg 1080

gacgagctga ccaagaacca ggtgtccctg acctgtctcg tgaaaggctt ctaccctcc 1140

gatatcgccg tggaatggga gagcaacggc cagcccgaga acaactacaa gaccaccccc 1200

cctgtgctgg acagcgacgg ctcattcttc ctgtacagca agctgaccgt ggacaagtcc 1260

cggtggcagc agggcaacgt gttcagctgc agcgtgatgc acgaggccct gcacaaccac 1320

tacacccaga agtccctgag cctgagccct ggc 1353

<210> 701
<211> 651
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18206_002-F01_497A-M281-P02+497A-M317-O07-hIgG1λ_LC_DNA

<400> 701
cagtctgttc tgacacagcc tcctagcgcc tctggcacac ctggacagag agtgaccatc 60

agctgtaccg gcagcagctc caatatcgga gccggctaca acgtgcactg gtatcagcag 120

ctgcctggca cagcccctaa actgctgatc tacaccaaca acagacggcc cagcggcgtg 180

cccgatagat tttctggcag caagagcggc acaagcgcca gcctggctat ctctggactg 240

agatctgagg acgaggccga ctactattgc gccgcctggg atgcttctct gagcggatgg 300

gttttcggcg gaggcaccaa actgacagtg ctaggccagc ctaaagccgc ccctagcgtg 360

accctgttcc ctccaagcag cgaggaactg caggccaaca aggccaccct cgtgtgcctg 420

atcagcgact tctatcctgg cgccgtgacc gtggcctgga aggccgatag ctctcctgtg 480

aaggccggcg tggaaaccac cacccctagc aagcagagca acaacaaata cgccgccagc 540

agctacctga gcctgacccc cgagcagtgg aagtcccaca gatcctacag ctgccaagtg 600

acccacgagg gcagcaccgt ggaaaagaca gtggccccta ccgagtgcag c 651

<210> 702
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18429_18206-g110-hIgG1λ_VH_PRT

<400> 702

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

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

Ser Gly Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly His His Ser Gly Tyr Asp Gly Arg Phe Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 703
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18429_18206-g110-hIgG1λ_HCDR1_PRT

<400> 703

His Tyr Gly Met His
1 5

<210> 704
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18429_18206-gl10-hIgG1λ_HCDR2_PRT

<400> 704

Gly Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 705
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18429_18206-gl10-hIgG1λ_HCDR3_PRT

<400> 705

Gly His His Ser Gly Tyr Asp Gly Arg Phe Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 706
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18429_18206-gl10-hIgG1λ_VL_PRT

<400> 706

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Ala Ser
85 90 95

Leu Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 707
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18429_18206-gl10-hIgG1λ_LCDR1_PRT

<400> 707

Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asn Val His
1 5 10

<210> 708
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18429_18206-gl10-hIgG1λ_LCDR2_PRT

<400> 708

Thr Asn Asn Arg Arg Pro Ser
1 5

<210> 709
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18429_18206-gl10-hIgG1λ_LCDR3_PRT

<400> 709

Ala Ala Trp Asp Ala Ser Leu Ser Gly Trp Val
1 5 10

<210> 710

<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18429_18206-gl10-hIgG1λ_VH_DNA

<400> 710
gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt cacctttagc cactatggca tgcactgggt ccgacaggcc 120

cctggcaaag gacttgaatg ggtgtccggc atcaactgga atggcggctc tacaggctac 180

gccgactctg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga actccctgag agccgaggac accgccgtgt actattgtgc cagaggccac 300

cacagcggct acgacggcag attctttgac tattggggcc agggcaccct ggtcacagtt 360

tcttca 366

<210> 711
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18429_18206-gl10-hIgG1λ_HCDR1_DNA

<400> 711
cactatggca tgcac 15

<210> 712
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18429_18206-gl10-hIgG1λ_HCDR2_DNA

<400> 712
ggcatcaact ggaatggcgg ctctacaggc tacgccgact ctgtgaaggg c 51

<210> 713
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18429_18206-gl10-hIgG1λ_HCDR3_DNA

<400> 713
ggccaccaca gcggctacga cggcagattc tttgactat 39

<210> 714

<211> 333
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18429_18206-gl10-hIgG1λ_VL_DNA

<400> 714
cagtctgttc tgacacagcc tccatccgtg tctggcacac ctggccagag agtgaccatc 60

agctgtaccg gcagcagctc caatatcgga gccggctaca acgtgcactg gtatcagcag 120

ctgcctggca cagcccctaa actgctgatc tacaccaaca acagacggcc cagcggcgtg 180

cccgatagat tttctggctc taagagcggc accagcgcca gcctggctat ctctggactg 240

agatctgagg acgaggccga ctactattgc gccgcctggg atgcttctct gagcggatgg 300

gttttcggcg gaggcaccaa actgacagtg cta 333

<210> 715
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18429_18206-gl10-hIgG1λ_LCDR1_DNA

<400> 715
accggcagca gctccaatat cggagccggc tacaacgtgc ac 42

<210> 716
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18429_18206-gl10-hIgG1λ_LCDR2_DNA

<400> 716
accaacaaca gacggcccag c 21

<210> 717
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18429_18206-gl10-hIgG1λ_LCDR3_DNA

<400> 717
gccgcctggg atgcttctct gagcggatgg gtt 33

<210> 718
<211> 451
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18429_18206-g110-hIgG1λ_HC_PRT

<400> 718

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

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

Ser Gly Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly His His Ser Gly Tyr Asp Gly Arg Phe 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 Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

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

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro Gly

450

<210> 719
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18429_18206-gl10-hIgGlλ_LC_PRT

<400> 719

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Ala Ser
85 90 95

Leu Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
115 120 125

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
130 135 140

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
145 150 155 160

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
165 170 175

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
180 185 190

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
195 200 205

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 720
<211> 1353
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18429_18206-gl10-hIgG1λ_HC_DNA

<400> 720
gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt cacctttagc cactatggca tgcactgggt ccgacaggcc 120

cctggcaaag gacttgaatg ggtgtccggc atcaactgga atggcggctc tacaggctac 180

gccgactctg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga actccctgag agccgaggac accgccgtgt actattgtgc cagaggccac 300

cacagcggct acgacggcag attctttgac tattggggcc agggcaccct ggtcacagtt 360

tcttcagcca gcaccaaggg ccccagcgtg ttccctctgg cccctagcag caagagcaca 420

tctggcggaa cagccgccct gggctgcctc gtgaaggact actttcccga gccccgtgacc 480

gtgtcctgga actctggcgc tctgacaagc ggcgtgcaca cctttccagc cgtgctgcag 540

agcagcggcc tgtactctct gagcagcgtc gtgacagtgc ccagcagctc tctgggcacc 600

cagacctaca tctgcaacgt gaaccacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagaaggtg 660

gaacccaaga gctgcgacaa gacccacacc tgtccccctt gtcctgcccc cgaactgctg 720

ggaggccctt ccgtgttcct gttccccccа aagcccaagg acaccctgat gatcagccgg 780

acccccgaag tgacctgcgt ggtggtggat gtgtcccacg aggaccctga agtgaagttc 840

aattggtacg tggacggcgt ggaagtgcac aacgccaaga ccaagcctag agaggaacag 900

tacaacagca cctaccgggt ggtgtccgtg ctgacagtgc tgcaccagga ctggctgaac 960

ggcaaagagt acaagtgcaa ggtgtccaac aaggccctgc ctgcccccat cgagaaaacc 1020

atcagcaagg ccaagggcca gccccgcgaa ccccaggtgt acacactgcc cccaagcagg 1080

gacgagctga ccaagaacca ggtgtccctg acctgtctcg tgaaaggctt ctacccctcc 1140

gatatcgccg tggaatggga gagcaacggc cagcccgaga acaactacaa gaccaccccc 1200

cctgtgctgg acagcgacgg ctcattcttc ctgtacagca agctgaccgt ggacaagtcc 1260

cggtggcagc agggcaacgt gttcagctgc agcgtgatgc acgaggccct gcacaaccac 1320

tacacccaga agtccctgag cctgagccct ggc 1353

<210> 721
<211> 651
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18429_18206-gl10-hIgG1λ_LC_DNA

<400> 721
cagtctgttc tgacacagcc tccatccgtg tctggcacac ctggccagag agtgaccatc 60

agctgtaccg gcagcagctc caatatcgga gccggctaca acgtgcactg gtatcagcag 120

ctgcctggca cagcccctaa actgctgatc tacaccaaca acagacggcc cagcggcgtg 180

cccgatagat tttctggctc taagagcggc accagcgcca gcctggctat ctctggactg 240

agatctgagg acgaggccga ctactattgc gccgcctggg atgcttctct gagcggatgg 300

gttttcggcg gaggcaccaa actgacagtg ctaggccagc ctaaagccgc ccctagcgtg 360

accctgttcc ctccaagcag cgaggaactg caggccaaca aggccaccct cgtgtgcctg 420

atcagcgact tctatcctgg cgccgtgacc gtggcctgga aggccgatag ctctcctgtg 480

aaggccggcg tggaaaccac cacccctagc aagcagagca acaacaaata cgccgccagc 540

agctacctga gcctgacccc cgagcagtgg aagtcccaca gatcctacag ctgccaagtg 600

acccacgagg gcagcaccgt ggaaaagaca gtggccccta ccgagtgcag c 651

<210> 722
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18430_18206-gl11-hIgG1λ_VH_PRT

<400> 722

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

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

Ser Gly Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

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

Ala Arg Gly His His Ser Gly Tyr Asp Gly Arg Phe Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 723
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18430_18206-gl11-hIgG1λ_HCDR1_PRT

<400> 723

His Tyr Gly Met His
1 5

<210> 724
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18430_18206-gl11-hIgG1λ_HCDR2_PRT

<400> 724

Gly Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 725
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18430_18206-gl11-hIgG1λ_HCDR3_PRT

<400> 725

Gly His His Ser Gly Tyr Asp Gly Arg Phe Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 726
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18430_18206-gl11-hIgG1λ_VL_PRT

<400> 726

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Ala Ser
85 90 95

Leu Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 727
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18430_18206-gl11-hIgG1λ_LCDR1_PRT

<400> 727

Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asn Val His
1 5 10

<210> 728
<211> 7
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18430_18206-gl11-hIgG1λ_LCDR2_PRT

<400> 728

Thr Asn Asn Arg Arg Pro Ser
1 5

<210> 729
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18430_18206-gl11-hIgG1λ_LCDR3_PRT

<400> 729

Ala Ala Trp Asp Ala Ser Leu Ser Gly Trp Val
1 5 10

<210> 730
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18430_18206-gl11-hIgG1λ_VH_DNA

<400> 730
gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt cacctttagc cactatggca tgcactgggt ccgacaggcc 120

cctggcaaag gacttgaatg ggtgtccggc atcaactgga atggcggctc tacaggctac 180

gccgactctg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga actccctgag agccgaggac accgccgtgt actattgtgc cagaggccac 300

cacagcggct acgacggcag attctttgac tattggggcc agggcaccct ggtcacagtt 360

tcttca 366

<210> 731
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18430_18206-gl11-hIgG1λ_HCDR1_DNA

<400> 731
cactatggca tgcac 15

<210> 732
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18430_18206-gl11-hIgG1λ_HCDR2_DNA

<400> 732
ggcatcaact ggaatggcgg ctctacaggc tacgccgact ctgtgaaggg c 51

<210> 733
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18430_18206-gl11-hIgG1λ_HCDR3_DNA

<400> 733
ggccaccaca gcggctacga cggcagattc tttgactat 39

<210> 734
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18430_18206-gl11-hIgG1λ_VL_DNA

<400> 734
cagtctgttc tgacacagcc tccatctgct agcggagccc ctggacagag agtgaccatc 60

agctgtacag gcagcagctc caatatcgga gccggctaca acgtgcactg gtatcagcag 120

ctgcctggca cagcccctaa actgctgatc tacaccaaca acagacggcc cagcggcgtg 180

cccgatagat tttctggcag caagagcggc acaagcgcca gcctggctat ctctggactg 240

agatctgagg acgaggccga ctactattgc gccgcctggg atgcttctct gagcggatgg 300

gttttcggcg gaggcaccaa actgacagtg cta 333

<210> 735
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18430_18206-gl11-hIgG1λ_LCDR1_DNA

<400> 735
acaggcagca gctccaatat cggagccggc tacaacgtgc ac 42

<210> 736

<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18430_18206-gl11-hIgG1λ_LCDR2_DNA

<400> 736
accaacaaca gacggcccag c 21

<210> 737
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18430_18206-gl11-hIgG1λ_LCDR3_DNA

<400> 737
gccgcctggg atgcttctct gagcggatgg gtt 33

<210> 738
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18430_18206-gl11-hIgG1λ_HC_PRT

<400> 738

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

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

Ser Gly Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly His His Ser Gly Tyr Asp Gly Arg Phe 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 Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

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

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro Gly
450

<210> 739
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18430_18206-gl11-hIgG1λ_LC_PRT

<400> 739

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Ala Ser

85 90 95

Leu Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
115 120 125

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
130 135 140

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
145 150 155 160

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
165 170 175

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
180 185 190

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
195 200 205

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 740
<211> 1353
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18430_18206-gIII-hIgG1λ_HC_DNA

<400> 740
gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt cacctttagc cactatggca tgcactgggt ccgacaggcc 120

cctggcaaag gacttgaatg ggtgtccggc atcaactgga atggcggctc tacaggctac 180

gccgactctg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga actccctgag agccgaggac accgccgtgt actattgtgc cagaggccac 300

cacagcggct acgacggcag attctttgac tattggggcc agggcaccct ggtcacagtt 360

tcttcagcca gcaccaaggg ccccagcgtg ttccctctgg cccctagcag caagagcaca 420

tctggcggaa cagccgccct gggctgcctc gtgaaggact actttcccga gcccgtgacc 480

gtgtcctgga actctggcgc tctgacaagc ggcgtgcaca cctttccagc cgtgctgcag 540

agcagcggcc tgtactctct gagcagcgtc gtgacagtgc ccagcagctc tctgggcacc 600

cagacctaca tctgcaacgt gaaccacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagaaggtg 660

gaacccaaga gctgcgacaa gacccacacc tgtccccctt gtcctgcccc cgaactgctg 720

ggaggccctt ccgtgttcct gttcccccca aagcccaagg acaccctgat gatcagccgg 780

acccccgaag tgacctgcgt ggtggtggat gtgtcccacg aggaccctga agtgaagttc 840

aattggtacg tggacggcgt ggaagtgcac aacgccaaga ccaagcctag agaggaacag 900

tacaacagca cctaccgggt ggtgtccgtg ctgacagtgc tgcaccagga ctggctgaac 960

ggcaaagagt acaagtgcaa ggtgtccaac aaggccctgc ctgccccat cgagaaaacc 1020

atcagcaagg ccaagggcca gccccgcgaa ccccaggtgt acacactgcc cccaagcagg 1080

gacgagctga ccaagaacca ggtgtccctg acctgtctcg tgaaaggctt ctacccctcc 1140

gatatcgccg tggaatggga gagcaacggc cagcccgaga acaactacaa gaccacccct 1200

cctgtgctgg acagcgacgg ctcattcttc ctgtacagca agctgaccgt ggacaagtcc 1260

cggtggcagc agggcaacgt gttcagctgc agcgtgatgc acgaggccct gcacaaccac 1320

tacacccaga agtccctgag cctgagccct ggc 1353

<210> 741
<211> 651
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18430_18206-gIII-hIgG1λ_LC_DNA

<400> 741
cagtctgttc tgacacagcc tccatctgct agcggagccc ctggacagag agtgaccatc 60

agctgtacag gcagcagctc caatatcgga gccggctaca acgtgcactg gtatcagcag 120

ctgcctggca cagcccctaa actgctgatc tacaccaaca acagacggcc cagcggcgtg 180

cccgatagat tttctggcag caagagcggc acaagcgcca gcctggctat ctctggactg 240

agatctgagg acgaggccga ctactattgc gccgcctggg atgcttctct gagcggatgg 300

gttttcggcg gaggcaccaa actgacagtg ctaggccagc ctaaagccgc ccctagcgtg 360

accctgttcc ctccaagcag cgaggaactg caggccaaca aggccaccct cgtgtgcctg 420

atcagcgact tctatcctgg cgccgtgacc gtggcctgga aggccgatag ctctcctgtg 480

aaggccggcg tggaaaccac cacccctagc aagcagagca acaacaaata cgccgccagc 540

agctacctga gcctgacccc cgagcagtgg aagtcccaca gatcctacag ctgccaagtg 600

acccacgagg gcagcaccgt ggaaaagaca gtggccccta ccgagtgcag c 651

<210> 742
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18432_18206-gl13-hIgG1λ_VH_PRT

<400> 742

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

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

Ser Gly Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly His His Ser Gly Tyr Asp Gly Arg Phe Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 743
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18432_18206-gl13-hIgG1λ_HCDR1_PRT

<400> 743

His Tyr Gly Met His
1 5

<210> 744

<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18432_18206-gl13-hIgG1λ_HCDR2_PRT

<400> 744

Gly Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 745
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18432_18206-gl13-hIgG1λ_HCDR3_PRT

<400> 745

Gly His His Ser Gly Tyr Asp Gly Arg Phe Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 746
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18432_18206-gl13-hIgG1λ_VL_PRT

<400> 746

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Ala Ser
85 90 95

Leu Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 747
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18432_18206-gl13-hIgG1λ_LCDR1_PRT

<400> 747

Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asn Val His
1 5 10

<210> 748
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18432_18206-gl13-hIgG1λ_LCDR2_PRT

<400> 748

Thr Asn Asn Arg Arg Pro Ser
1 5

<210> 749
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18432_18206-gl13-hIgG1λ_LCDR3_PRT

<400> 749

Ala Ala Trp Asp Ala Ser Leu Ser Gly Trp Val
1 5 10

<210> 750
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18432_18206-gl13-hIgG1λ_VH_DNA

<400> 750

gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt cacctttagc cactatggca tgcactgggt ccgacaggcc 120

cctggcaaag gacttgaatg ggtgtccggc atcaactgga atggcggctc tacaggctac 180

gccgactctg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga actccctgag agccgaggac accgccgtgt actattgtgc cagaggccac 300

cacagcggct acgacggcag attctttgac tattggggcc agggcaccct ggtcacagtt 360

tcttca 366

<210> 751
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18432_18206-gl13-hIgG1λ_HCDR1_DNA

<400> 751
cactatggca tgcac 15

<210> 752
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18432_18206-gl13-hIgG1λ_HCDR2_DNA

<400> 752
ggcatcaact ggaatggcgg ctctacaggc tacgccgact ctgtgaaggg c 51

<210> 753
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18432_18206-gl13-hIgG1λ_HCDR3_DNA

<400> 753
ggccaccaca gcggctacga cggcagattc tttgactat 39

<210> 754
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18432_18206-gl13-hIgG1λ_VL_DNA

<400> 754

cagtctgttc tgacacagcc tccatctgtg tctggcgccc ctggacagag agtgaccatc 60

agctgtacag gcagcagctc caatatcgga gccggctaca acgtgcactg gtatcagcag 120

ctgcctggca cagcccctaa actgctgatc tacaccaaca acagacggcc cagcggcgtg 180

cccgatagat tttctggcag caagagcggc acaagcgcca gcctggctat ctctggactg 240

agatctgagg acgaggccga ctactattgc gccgcctggg atgcttctct gagcggatgg 300

gttttcggcg gaggcaccaa actgacagtg cta 333

<210> 755
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18432_18206-gl13-hIgG1λ_LCDR1_DNA

<400> 755
acaggcagca gctccaatat cggagccggc tacaacgtgc ac 42

<210> 756
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18432_18206-gl13-hIgG1λ_LCDR2_DNA

<400> 756
accaacaaca gacggcccag c 21

<210> 757
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18432_18206-gl13-hIgG1λ_LCDR3_DNA

<400> 757
gccgcctggg atgcttctct gagcggatgg gtt 33

<210> 758
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18432_18206-gl13-hIgG1λ_HC_PRT

<400> 758

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

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

Ser Gly Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly His His Ser Gly Tyr Asp Gly Arg Phe 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 Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

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

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro Gly
450

<210> 759
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18432_18206-gl13-hIgG1λ_LC_PRT

<400> 759

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
            20                  25                  30

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

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65                  70                  75                  80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Ala Ser
                85                  90                  95

Leu Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
            100                 105                 110

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
        115                 120                 125

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
    130                 135                 140

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
145                 150                 155                 160

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
                165                 170                 175

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
            180                 185                 190

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
        195                 200                 205

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
    210                 215
```

<210> 760
<211> 1353
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18432_18206-gl13-hIgG1λ_HC_DNA

<400> 760
gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt cacctttagc cactatggca tgcactgggt ccgacaggcc 120

cctggcaaag gacttgaatg ggtgtccggc atcaactgga atggcggctc tacaggctac 180

gccgactctg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga actccctgag agccgaggac accgccgtgt actattgtgc cagaggccac 300

cacagcggct acgacggcag attctttgac tattggggcc agggcaccct ggtcacagtt 360

tcttcagcca gcaccaaggg ccccagcgtg ttccctctgg cccctagcag caagagcaca 420

tctggcggaa cagccgccct gggctgcctc gtgaaggact actttcccga gccccgtgacc 480

gtgtcctgga actctggcgc tctgacaagc ggcgtgcaca cctttccagc cgtgctgcag 540

agcagcggcc tgtactctct gagcagcgtc gtgacagtgc ccagcagctc tctgggcacc 600

cagacctaca tctgcaacgt gaaccacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagaaggtg 660

gaacccaaga gctgcgacaa gacccacacc tgtccccctt gtcctgcccc cgaactgctg 720

ggaggccctt ccgtgttcct gttccccccа aagcccaagg acaccctgat gatcagccgg 780

acccccgaag tgacctgcgt ggtggtggat gtgtcccacg aggaccctga agtgaagttc 840

aattggtacg tggacggcgt ggaagtgcac aacgccaaga ccaagcctag agaggaacag 900

tacaacagca cctaccgggt ggtgtccgtg ctgacagtgc tgcaccagga ctggctgaac 960

ggcaaagagt acaagtgcaa ggtgtccaac aaggccctgc ctgccccat cgagaaaacc 1020

atcagcaagg ccaagggcca gccccgcgaa ccccaggtgt acacactgcc cccaagcagg 1080

gacgagctga ccaagaacca ggtgtccctg acctgtctcg tgaaaggctt ctaccctcc 1140

gatatcgccg tggaatggga gagcaacggc cagcccgaga acaactacaa gaccacccc 1200

cctgtgctgg acagcgacgg ctcattcttc ctgtacagca agctgaccgt ggacaagtcc 1260

cggtggcagc agggcaacgt gttcagctgc agcgtgatgc acgaggccct gcacaaccac 1320

tacacccaga agtccctgag cctgagccct ggc 1353

<210> 761
<211> 651
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18432_18206-gl13-hIgG1λ_LC_DNA

<400> 761
cagtctgttc tgacacagcc tccatctgtg tctggcgccc ctggacagag agtgaccatc 60

agctgtacag gcagcagctc caatatcgga gccggctaca acgtgcactg gtatcagcag 120

ctgcctggca cagcccctaa actgctgatc tacaccaaca acagacggcc cagcggcgtg 180

cccgatagat tttctggcag caagagcggc acaagcgcca gcctggctat ctctggactg 240

agatctgagg acgaggccga ctactattgc gccgcctggg atgcttctct gagcggatgg 300

gttttcggcg gaggcaccaa actgacagtg ctaggccagc ctaaagccgc ccctagcgtg 360

accctgttcc ctccaagcag cgaggaactg caggccaaca aggccaccct cgtgtgcctg 420

atcagcgact tctatcctgg cgccgtgacc gtggcctgga aggccgatag ctctcctgtg 480

aaggccggcg tggaaaccac cacccctagc aagcagagca acaacaaata cgccgccagc 540

agctacctga gcctgacccc cgagcagtgg aagtcccaca gatcctacag ctgccaagtg 600

acccacgagg gcagcaccgt ggaaaagaca gtggccccta ccgagtgcag c 651

<210> 762
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18433_18206-gl14-hIgG1λ_VH_PRT

<400> 762

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ser Gly Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gly His His Ser Gly Tyr Asp Gly Arg Phe Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 763
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18433_18206-gl14-hIgG1λ_HCDR1_PRT

<400> 763

Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 764
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18433_18206-gl14-hIgG1λ_HCDR2_PRT

<400> 764

Gly Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 765
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18433_18206-gl14-hIgG1λ_HCDR3_PRT

<400> 765

Gly His His Ser Gly Tyr Asp Gly Arg Phe Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 766
<211> 111
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18433_18206-gl14-hIgG1λ_VL_PRT

<400> 766

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Ala Ser
85 90 95

Leu Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 767
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18433_18206-gl14-hIgG1λ_LCDR1_PRT

<400> 767

Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asn Val His
1 5 10

<210> 768
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18433_18206-gl14-hIgG1λ_LCDR2_PRT

<400> 768

Thr Asn Asn Arg Arg Pro Ser

1 5

<210> 769
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18433_18206-gl14-hIgG1λ_LCDR3_PRT

<400> 769

Ala Ala Trp Asp Ala Ser Leu Ser Gly Trp Val
1 5 10

<210> 770
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18433_18206-gl14-hIgG1λ_VH_DNA

<400> 770
gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt cacctttagc agctatggca tgcactgggt ccgacaggcc 120

cctggcaaag gacttgaatg ggtgtccggc atcaactgga atggcggctc tacaggctac 180

gccgactctg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga actccctgag agccgaggac accgccgtgt actattgtgc cagaggccac 300

cacagcggct acgacggcag attctttgac tattggggcc agggcaccct ggtcacagtt 360

tcttca 366

<210> 771
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18433_18206-gl14-hIgG1λ_HCDR1_DNA

<400> 771
agctatggca tgcac 15

<210> 772
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18433_18206-gl14-hIgG1λ_HCDR2_DNA

<400> 772
ggcatcaact ggaatggcgg ctctacaggc tacgccgact ctgtgaaggg c 51

<210> 773
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18433_18206-gl14-hIgG1λ_HCDR3_DNA

<400> 773
ggccaccaca gcggctacga cggcagattc tttgactat 39

<210> 774
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18433_18206-gl14-hIgG1λ_VL_DNA

<400> 774
cagtctgttc tgacacagcc tcctagcgcc tctggcacac ctggacagag agtgaccatc 60

agctgtaccg gcagcagctc caatatcgga gccggctaca acgtgcactg gtatcagcag 120

ctgcctggca cagcccctaa actgctgatc tacaccaaca acagacggcc cagcggcgtg 180

cccgatagat tttctggcag caagagcggc acaagcgcca gcctggctat ctctggactg 240

agatctgagg acgaggccga ctactattgc gccgcctggg atgcttctct gagcggatgg 300

gttttcggcg gaggcaccaa actgacagtg cta 333

<210> 775
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18433_18206-gl14-hIgG1λ_LCDR1_DNA

<400> 775
accggcagca gctccaatat cggagccggc tacaacgtgc ac 42

<210> 776
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18433_18206-gl14-hIgG1λ_LCDR2_DNA

<400> 776

accaacaaca gacggcccag c 21

<210> 777
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18433_18206-gl14-hIgG1λ_LCDR3_DNA

<400> 777
gccgcctggg atgcttctct gagcggatgg gtt 33

<210> 778
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18433_18206-gl14-hIgG1λ_HC_PRT

<400> 778

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ser Gly Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly His His Ser Gly Tyr Asp Gly Arg Phe 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 Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
        355                 360                 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
    370                 375                 380
```

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

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro Gly
450

<210> 779
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18433_18206-gl14-hIgG1λ_LC_PRT

<400> 779

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Ala Ser
85 90 95

Leu Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu

115 120 125

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
130 135 140

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
145 150 155 160

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
165 170 175

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
180 185 190

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
195 200 205

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 780
<211> 1353
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18433_18206-gl14-hIgG1λ_HC_DNA

<400> 780
gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt cacctttagc agctatggca tgcactgggt ccgacaggcc 120

cctggcaaag gacttgaatg ggtgtccggc atcaactgga atggcggctc tacaggctac 180

gccgactctg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga actccctgag agccgaggac accgccgtgt actattgtgc cagaggccac 300

cacagcggct acgacggcag attctttgac tattggggcc agggcaccct ggtcacagtt 360

tcttcagcca gcaccaaggg ccccagcgtg ttccctctgg cccctagcag caagagcaca 420

tctggcggaa cagccgccct gggctgcctc gtgaaggact actttcccga gcccgtgacc 480

gtgtcctgga actctggcgc tctgacaagc ggcgtgcaca cctttccagc cgtgctgcag 540

agcagcggcc tgtactctct gagcagcgtc gtgacagtgc ccagcagctc tctgggcacc 600

cagacctaca tctgcaacgt gaaccacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagaaggtg 660

gaacccaaga gctgcgacaa gacccacacc tgtccccctt gtcctgcccc cgaactgctg 720

ggaggccctt ccgtgttcct gttcccccca aagcccaagg acaccctgat gatcagccgg 780

acccccgaag tgacctgcgt ggtggtggat gtgtcccacg aggaccctga agtgaagttc 840

aattggtacg tggacggcgt ggaagtgcac aacgccaaga ccaagcctag agaggaacag 900

tacaacagca cctaccgggt ggtgtccgtg ctgacagtgc tgcaccagga ctggctgaac 960

ggcaaagagt acaagtgcaa ggtgtccaac aaggccctgc ctgcccccat cgagaaaacc 1020

atcagcaagg ccaagggcca gccccgcgaa ccccaggtgt acacactgcc cccaagcagg 1080

gacgagctga ccaagaacca ggtgtccctg acctgtctcg tgaaaggctt ctaccccтcc 1140

gatatcgccg tggaatggga gagcaacggc cagcccgaga acaactacaa gaccaccccc 1200

cctgtgctgg acagcgacgg ctcattcttc ctgtacagca agctgaccgt ggacaagtcc 1260

cggtggcagc agggcaacgt gttcagctgc agcgtgatgc acgaggccct gcacaaccac 1320

tacacccaga agtccctgag cctgagccct ggc 1353

<210> 781
<211> 651
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18433_18206-gl14-hIgG1λ_LC_DNA

<400> 781
cagtctgttc tgacacagcc tcctagcgcc tctggcacac ctggacagag agtgaccatc 60

agctgtaccg gcagcagctc caatatcgga gccggctaca acgtgcactg gtatcagcag 120

ctgcctggca cagcccctaa actgctgatc tacaccaaca acagacggcc cagcggcgtg 180

cccgatagat tttctggcag caagagcggc acaagcgcca gcctggctat ctctggactg 240

agatctgagg acgaggccga ctactattgc gccgcctggg atgcttctct gagcggatgg 300

gttttcggcg gaggcaccaa actgacagtg ctaggccagc ctaaagccgc ccctagcgtg 360

accctgttcc ctccaagcag cgaggaactg caggccaaca aggccaccct cgtgtgcctg 420

atcagcgact tctatcctgg cgccgtgacc gtggcctgga aggccgatag ctctcctgtg 480

aaggccggcg tggaaaccac cacccctagc aagcagagca acaacaaata cgccgccagc 540

agctacctga gcctgacccc cgagcagtgg aagtcccaca gatcctacag ctgccaagtg 600

acccacgagg gcagcaccgt ggaaaagaca gtggccccta ccgagtgcag c 651

<210> 782
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18436_18206-gl17-hIgG1λ_VH_PRT

<400> 782

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

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

Ser Ala Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly His His Ser Gly Tyr Asp Gly Arg Phe Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 783
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18436_18206-gl17-hIgG1λ_HCDR1_PRT

<400> 783

His Tyr Gly Met His
1 5

<210> 784
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18436_18206-gl17-hIgG1λ_HCDR2_PRT

<400> 784

Ala Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 785
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18436_18206-gl17-hIgG1λ_HCDR3_PRT

<400> 785

Gly His His Ser Gly Tyr Asp Gly Arg Phe Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 786
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18436_18206-gl17-hIgG1λ_VL_PRT

<400> 786

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Ala Ser
85 90 95

Leu Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 787
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18436_18206-gl17-hIgG1λ_LCDR1_PRT

<400> 787

Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asn Val His
1 5 10

<210> 788
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18436_18206-gl17-hIgG1λ_LCDR2_PRT

<400> 788

Thr Asn Asn Arg Arg Pro Ser
1 5

<210> 789
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18436_18206-gl17-hIgG1λ_LCDR3_PRT

<400> 789

Ala Ala Trp Asp Ala Ser Leu Ser Gly Trp Val
1 5 10

<210> 790
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18436_18206-gl17-hIgG1λ_VH_DNA

<400> 790
gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt cacctttagc cactatggca tgcactgggt ccgacaggcc 120

cctggcaaag gacttgaatg ggtgtccgcc atcaactgga atggcggctc tacaggctac 180

gccgactctg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga actccctgag agccgaggac accgccgtgt actattgtgc cagaggccac 300

cacagcggct acgacggcag attctttgac tattggggcc agggcaccct ggtcacagtt 360

tcttca 366

<210> 791
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18436_18206-gl17-hIgG1λ_HCDR1_DNA

<400> 791
cactatggca tgcac 15

<210> 792
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18436_18206-gl17-hIgG1λ_HCDR2_DNA

<400> 792
gccatcaact ggaatggcgg ctctacaggc tacgccgact ctgtgaaggg c 51

<210> 793
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18436_18206-gl17-hIgG1λ_HCDR3_DNA

<400> 793
ggccaccaca gcggctacga cggcagattc tttgactat 39

<210> 794
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18436_18206-gl17-hIgG1λ_VL_DNA

<400> 794
cagtctgttc tgacacagcc tcctagcgcc tctggcacac ctggacagag agtgaccatc 60

agctgtaccg gcagcagctc caatatcgga gccggctaca acgtgcactg gtatcagcag 120

ctgcctggca cagcccctaa actgctgatc tacaccaaca acagacggcc cagcggcgtg 180

cccgatagat tttctggcag caagagcggc acaagcgcca gcctggctat ctctggactg 240

agatctgagg acgaggccga ctactattgc gccgcctggg atgcttctct gagcggatgg 300

gttttcggcg gaggcaccaa actgacagtg cta 333

<210> 795
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18436_18206-gl17-hIgG1λ_LCDR1_DNA

<400> 795
accggcagca gctccaatat cggagccggc tacaacgtgc ac 42

<210> 796
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18436_18206-gl17-hIgG1λ_LCDR2_DNA

<400> 796
accaacaaca gacggcccag c 21

<210> 797
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18436_18206-gl17-hIgG1λ_LCDR3_DNA

<400> 797
gccgcctggg atgcttctct gagcggatgg gtt 33

<210> 798
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18436_18206-gl17-hIgG1λ_HC_PRT

<400> 798

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ala Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly His His Ser Gly Tyr Asp Gly Arg Phe 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 Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

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

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro Gly
450

<210> 799
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18436_18206-gl17-hIgG1λ_LC_PRT

<400> 799

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

```
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
            20                  25                  30

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

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65                  70                  75                  80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Ala Ser
                85                  90                  95

Leu Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
            100                 105                 110

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
        115                 120                 125

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
    130                 135                 140

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
145                 150                 155                 160

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
                165                 170                 175

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
            180                 185                 190

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
        195                 200                 205

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
    210                 215
```

<210> 800
<211> 1353
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18436_18206-g117-hIgG1λ_HC_DNA

<400> 800
gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt cacctttagc cactatggca tgcactgggt ccgacaggcc 120

cctggcaaag gacttgaatg ggtgtccgcc atcaactgga atggcggctc tacaggctac 180

gccgactctg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga actccctgag agccgaggac accgccgtgt actattgtgc cagaggccac 300

cacagcggct acgacggcag attctttgac tattggggcc agggcaccct ggtcacagtt 360

tcttcagcca gcaccaaggg ccccagcgtg ttccctctgg cccctagcag caagagcaca 420

tctggcggaa cagccgccct gggctgcctc gtgaaggact actttcccga gcccgtgacc 480

gtgtcctgga actctggcgc tctgacaagc ggcgtgcaca cctttccagc cgtgctgcag 540

agcagcggcc tgtactctct gagcagcgtc gtgacagtgc ccagcagctc tctgggcacc 600

cagacctaca tctgcaacgt gaaccacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagaaggtg 660

gaacccaaga gctgcgacaa gacccacacc tgtccccctt gtcctgcccc cgaactgctg 720

ggaggccctt ccgtgttcct gttcccccca aagcccaagg acaccctgat gatcagccgg 780

acccccgaag tgacctgcgt ggtggtggat gtgtcccacg aggaccctga agtgaagttc 840

aattggtacg tggacggcgt ggaagtgcac aacgccaaga ccaagcctag agaggaacag 900

tacaacagca cctaccgggt ggtgtccgtg ctgacagtgc tgcaccagga ctggctgaac 960

ggcaaagagt acaagtgcaa ggtgtccaac aaggccctgc ctgccccat cgagaaaacc 1020

atcagcaagg ccaagggcca gccccgcgaa ccccaggtgt acacactgcc cccaagcagg 1080

gacgagctga ccaagaacca ggtgtccctg acctgtctcg tgaaaggctt ctacccctcc 1140

gatatcgccg tggaatggga gagcaacggc cagcccgaga acaactacaa gaccaccccc 1200

cctgtgctgg acagcgacgg ctcattcttc ctgtacagca agctgaccgt ggacaagtcc 1260

cggtggcagc agggcaacgt gttcagctgc agcgtgatgc acgaggccct gcacaaccac 1320

tacacccaga agtccctgag cctgagccct ggc 1353

<210> 801
<211> 651
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-18436_18206-gl17-hIgG1λ_LC_DNA

<400> 801
cagtctgttc tgacacagcc tcctagcgcc tctggcacac ctggacagag agtgaccatc 60

agctgtaccg gcagcagctc caatatcgga gccggctaca acgtgcactg gtatcagcag 120

ctgcctggca cagcccctaa actgctgatc tacaccaaca acagacggcc cagcggcgtg 180

cccgatagat tttctggcag caagagcggc acaagcgcca gcctggctat ctctggactg 240

agatctgagg acgaggccga ctactattgc gccgcctggg atgcttctct gagcggatgg 300

gttttcggcg gaggcaccaa actgacagtg ctaggccagc ctaaagccgc ccctagcgtg 360

accctgttcc ctccaagcag cgaggaactg caggccaaca aggccaccct cgtgtgcctg 420

atcagcgact tctatcctgg cgccgtgacc gtggcctgga aggccgatag ctctcctgtg 480

aaggccggcg tggaaaccac cacccctagc aagcagagca acaacaaata cgccgccagc 540

agctacctga gcctgacccc cgagcagtgg aagtcccaca gatcctacag ctgccaagtg 600

acccacgagg gcagcaccgt ggaaaagaca gtggccccta ccgagtgcag c 651

<210> 802
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-19571_18206-g125-hIgG1λ_VH_PRT

<400> 802

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ser Ala Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly His His Ser Gly Tyr Asp Gly Arg Phe Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 803
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-19571_18206-g125-hIgG1λ_HCDR1_PRT

<400> 803

Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 804
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-19571_18206-g125-hIgG1λ_HCDR2_PRT

<400> 804

Ala Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 805
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-19571_18206-g125-hIgG1λ_HCDR3_PRT

<400> 805

Gly His His Ser Gly Tyr Asp Gly Arg Phe Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 806
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-19571_18206-g125-hIgG1λ_VL_PRT

<400> 806

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

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Ala Ser
85 90 95

Leu Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 807
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-19571_18206-g125-hIgG1λ_LCDR1_PRT

<400> 807

Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asn Val His
1 5 10

<210> 808
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-19571_18206-g125-hIgG1λ_LCDR2_PRT

<400> 808

Thr Asn Asn Arg Arg Pro Ser
1 5

<210> 809
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-19571_18206-g125-hIgG1λ_LCDR3_PRT

<400> 809

Ala Ala Trp Asp Ala Ser Leu Ser Gly Trp Val
1 5 10

<210> 810
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-19571_18206-g125-hIgG1λ_VH_DNA

<400> 810
gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt cacctttagc agctatggca tgcactgggt ccgacaggcc 120

cctggcaaag gacttgaatg ggtgtccgcc atcaactgga atggcggctc tacaggctac 180

gccgactctg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga actccctgag agccgaggac accgccgtgt actattgtgc cagaggccac 300

cacagcggct acgacggcag attctttgac tattggggcc agggcaccct ggtcacagtt 360

tcttca 366

<210> 811
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-19571_18206-g125-hIgG1λ_HCDR1_DNA

<400> 811
agctatggca tgcac 15

<210> 812
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-19571_18206-g125-hIgG1λ_HCDR2_DNA

<400> 812
gccatcaact ggaatggcgg ctctacaggc tacgccgact ctgtgaaggg c 51

<210> 813
<211> 39
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-19571_18206-g125-hIgG1λ_HCDR3_DNA

<400> 813
ggccaccaca gcggctacga cggcagattc tttgactat 39

<210> 814
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-19571_18206-g125-hIgG1λ_VL_DNA

<400> 814
cagtctgttc tgacacagcc tcctagcgcc tctggcacac ctggacagag agtgaccatc 60

agctgtaccg gcagcagctc caatatcgga gccggctaca acgtgcactg gtatcagcag 120

ctgcctggca cagcccctaa actgctgatc tacaccaaca acagacggcc cagcggcgtg 180

cccgatagat tttctggcag caagagcggc acaagcgcca gcctggctat ctctggactg 240

agatctgagg acgaggccga ctactattgc gccgcctggg atgcttctct gagcggatgg 300

gttttcggcg gaggcaccaa actgacagtg cta 333

<210> 815
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-19571_18206-g125-hIgG1λ_LCDR1_DNA

<400> 815
accggcagca gctccaatat cggagccggc tacaacgtgc ac 42

<210> 816
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-19571_18206-g125-hIgG1λ_LCDR2_DNA

<400> 816
accaacaaca gacggcccag c 21

<210> 817
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-19571_18206-g125-hIgG1λ_LCDR3_DNA

<400> 817
gccgcctggg atgcttctct gagcggatgg gtt 33

<210> 818
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-19571_18206-g125-hIgG1λ_HC_PRT

<400> 818

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ser Ala Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly His His Ser Gly Tyr Asp Gly Arg Phe 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 Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
        355                 360                 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
    370                 375                 380

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

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro Gly
450

<210> 819
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-19571_18206-g125-hIgG1λ_LC_PRT

<400> 819

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Ala Ser
85 90 95

Leu Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
115 120 125

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
130 135 140

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val

145 150 155 160

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
165 170 175

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
180 185 190

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
195 200 205

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 820
<211> 1353
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-19571_18206-g125-hIgG1λ_HC_DNA

<400> 820
gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt cacctttagc agctatggca tgcactgggt ccgacaggcc 120

cctggcaaag gacttgaatg ggtgtccgcc atcaactgga atggcggctc tacaggctac 180

gccgactctg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga actccctgag agccgaggac accgccgtgt actattgtgc cagaggccac 300

cacagcggct acgacggcag attctttgac tattggggcc agggcaccct ggtcacagtt 360

tcttcagcca gcaccaaggg ccccagcgtg ttccctctgg cccctagcag caagagcaca 420

tctggcggaa cagccgccct gggctgcctc gtgaaggact actttcccga gccgtgacc 480

gtgtcctgga actctggcgc tctgacaagc ggcgtgcaca cctttccagc cgtgctgcag 540

agcagcggcc tgtactctct gagcagcgtc gtgacagtgc ccagcagctc tctgggcacc 600

cagacctaca tctgcaacgt gaaccacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagaaggtg 660

gaacccaaga gctgcgacaa gacccacacc tgtccccctt gtcctgcccc cgaactgctg 720

ggaggccctt ccgtgttcct gttcccccca aagcccaagg acaccctgat gatcagccgg 780

acccccgaag tgacctgcgt ggtggtggat gtgtcccacg aggaccctga agtgaagttc 840

aattggtacg tggacggcgt ggaagtgcac aacgccaaga ccaagcctag agaggaacag 900

tacaacagca cctaccgggt ggtgtccgtg ctgacagtgc tgcaccagga ctggctgaac 960

ggcaaagagt acaagtgcaa ggtgtccaac aaggccctgc ctgccccat cgagaaaacc 1020

atcagcaagg ccaagggcca gccccgcgaa ccccaggtgt acacactgcc cccaagcagg 1080

gacgagctga ccaagaacca ggtgtccctg acctgtctcg tgaaaggctt ctacccctcc 1140

gatatcgccg tggaatggga gagcaacggc cagcccgaga acaactacaa gaccaccccc 1200

cctgtgctgg acagcgacgg ctcattcttc ctgtacagca agctgaccgt ggacaagtcc 1260

cggtggcagc agggcaacgt gttcagctgc agcgtgatgc acgaggccct gcacaaccac 1320

tacacccaga agtccctgag cctgagccct ggc 1353

<210> 821
<211> 651
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-19571_18206-gl25-hIgG1λ_LC_DNA

<400> 821
cagtctgttc tgacacagcc tcctagcgcc tctggcacac ctggacagag agtgaccatc 60

agctgtaccg gcagcagctc caatatcgga gccggctaca acgtgcactg gtatcagcag 120

ctgcctggca cagcccctaa actgctgatc tacaccaaca acagacggcc cagcggcgtg 180

cccgatagat tttctggcag caagagcggc acaagcgcca gcctggctat ctctggactg 240

agatctgagg acgaggccga ctactattgc gccgcctggg atgcttctct gagcggatgg 300

gttttcggcg gaggcaccaa actgacagtg ctaggccagc ctaaagccgc ccctagcgtg 360

accctgttcc ctccaagcag cgaggaactg caggccaaca aggccaccct cgtgtgcctg 420

atcagcgact tctatcctgg cgccgtgacc gtggcctgga aggccgatag ctctcctgtg 480

aaggccggcg tggaaaccac cacccctagc aagcagagca acaacaaata cgccgccagc 540

agctacctga gcctgacccc cgagcagtgg aagtcccaca gatcctacag ctgccaagtg 600

acccacgagg gcagcaccgt ggaaaagaca gtggccccta ccgagtgcag c 651

<210> 822
<211> 1353
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21360_18206-gl25-gl13-hIgG1λ_HC_DNA

<400> 822
gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt cacctttagc agctatggca tgcactgggt ccgacaggcc 120

cctggcaaag gacttgaatg ggtgtccgcc atcaactgga atggcggctc tacaggctac 180

gccgactctg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga actccctgag agccgaggac accgccgtgt actattgtgc cagaggccac 300

cacagcggct acgacggcag attctttgac tattggggcc agggcaccct ggtcacagtt 360

tcttcagcca gcaccaaggg ccccagcgtg ttccctctgg cccctagcag caagagcaca 420

tctggcggaa cagccgccct gggctgcctc gtgaaggact actttcccga gcccgtgacc 480

gtgtcctgga actctggcgc tctgacaagc ggcgtgcaca cctttccagc cgtgctgcag 540

agcagcggcc tgtactctct gagcagcgtc gtgacagtgc ccagcagctc tctgggcacc 600

cagacctaca tctgcaacgt gaaccacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagaaggtg 660

gaacccaaga gctgcgacaa gacccacacc tgtccccctt gtcctgcccc cgaactgctg 720

ggaggccctt ccgtgttcct gttcccccca aagcccaagg acaccctgat gatcagccgg 780

acccccgaag tgacctgcgt ggtggtggat gtgtcccacg aggaccctga agtgaagttc 840

aattggtacg tggacggcgt ggaagtgcac aacgccaaga ccaagcctag agaggaacag 900

tacaacagca cctaccgggt ggtgtccgtg ctgacagtgc tgcaccagga ctggctgaac 960

ggcaaagagt acaagtgcaa ggtgtccaac aaggccctgc ctgccccat cgagaaaacc 1020

atcagcaagg ccaagggcca gccccgcgaa ccccaggtgt acacactgcc cccaagcagg 1080

gacgagctga ccaagaacca ggtgtccctg acctgtctcg tgaaaggctt ctaccctcc 1140

gatatcgccg tggaatggga gagcaacggc cagcccgaga acaactacaa gaccacccc 1200

cctgtgctgg acagcgacgg ctcattcttc ctgtacagca agctgaccgt ggacaagtcc 1260

cggtggcagc agggcaacgt gttcagctgc agcgtgatgc acgaggccct gcacaaccac 1320

tacacccaga agtccctgag cctgagccct ggc 1353

<210> 823
<211> 651
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-21360_18206-gl25-gl13-hIgG1λ_LC_DNA

<400> 823
cagtctgttc tgacacagcc tccatctgtg tctggcgccc ctggacagag agtgaccatc 60

agctgtacag gcagcagctc caatatcgga gccggctaca acgtgcactg gtatcagcag 120

ctgcctggca cagcccctaa actgctgatc tacaccaaca acagacggcc cagcggcgtg 180

cccgatagat tttctggcag caagagcggc acaagcgcca gcctggctat ctctggactg 240

agatctgagg acgaggccga ctactattgc gccgcctggg atgcttctct gagcggatgg 300

gttttcggcg gaggcaccaa actgacagtg ctaggccagc ctaaagccgc ccctagcgtg 360

accctgttcc ctccaagcag cgaggaactg caggccaaca aggccaccct cgtgtgcctg 420

atcagcgact tctatcctgg cgccgtgacc gtggcctgga aggccgatag ctctcctgtg 480

aaggccggcg tggaaaccac cacccctagc aagcagagca acaacaaata cgccgccagc 540

agctacctga gcctgacccc cgagcagtgg aagtcccaca gatcctacag ctgccaagtg 600

acccacgagg gcagcaccgt ggaaaagaca gtggccccta ccgagtgcag c 651

<210> 824
<211> 1356
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-23411_21360-hIgG1λ_HC_DNA

<400> 824
gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt cacctttagc agctatggca tgcactgggt ccgacaggcc 120

cctggcaaag gacttgaatg ggtgtccgcc atcaactgga atggcggctc tacaggctac 180

gccgactctg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga actccctgag agccgaggac accgccgtgt actattgtgc cagaggccac 300

cacagcggct acgacggcag attctttgac tattggggcc agggcaccct ggtcacagtt 360

tcttcagcca gcaccaaggg ccccagcgtg ttccctctgg cccctagcag caagagcaca 420

tctggcggaa cagccgccct gggctgcctc gtgaaggact actttcccga gccccgtgacc 480

gtgtcctgga actctggcgc tctgacaagc ggcgtgcaca cctttccagc cgtgctgcag 540

agcagcggcc tgtactctct gagcagcgtc gtgacagtgc ccagcagctc tctgggcacc 600

cagacctaca tctgcaacgt gaaccacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagaaggtg 660

gaacccaaga gctgcgacaa gacccacacc tgtccccctt gtcctgcccc cgaactgctg 720

ggaggccctt ccgtgttcct gttcccccca aagcccaagg acaccctgat gatcagccgg 780

acccccgaag tgacctgcgt ggtggtggat gtgtcccacg aggaccctga agtgaagttc 840

aattggtacg tggacggcgt ggaagtgcac aacgccaaga ccaagcctag agaggaacag 900

tacaacagca cctaccgggt ggtgtccgtg ctgacagtgc tgcaccagga ctggctgaac 960

ggcaaagagt acaagtgcaa ggtgtccaac aaggccctgc ctgccccat cgagaaaacc 1020

atcagcaagg ccaagggcca gccccgcgaa ccccaggtgt acacactgcc cccaagcagg 1080

gacgagctga ccaagaacca ggtgtccctg acctgtctcg tgaaaggctt ctacccctcc 1140

gatatcgccg tggaatggga gagcaacggc cagcccgaga acaactacaa gaccaccccc 1200

cctgtgctgg acagcgacgg ctcattcttc ctgtacagca agctgaccgt ggacaagtcc 1260

cggtggcagc agggcaacgt gttcagctgc agcgtgatgc acgaggccct gcacaaccac 1320

tacacccaga agtccctgag cctgagccct ggcaag 1356

<210> 825
<211> 651
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-23411_21360-hIgG1λ_LC_DNA

<400> 825
cagtctgttc tgacacagcc tccatctgtg tctggcgccc ctggacagag agtgaccatc 60

agctgtacag gcagcagctc caatatcgga gccggctaca acgtgcactg gtatcagcag 120

ctgcctggca cagcccctaa actgctgatc tacaccaaca acagacggcc cagcggcgtg 180

cccgatagat tttctggcag caagagcggc acaagcgcca gcctggctat ctctggactg 240

agatctgagg acgaggccga ctactattgc gccgcctggg atgcttctct gagcggatgg 300

gttttcggcg gaggcaccaa actgacagtg ctaggccagc ctaaagccgc ccctagcgtg 360

accctgttcc ctccaagcag cgaggaactg caggccaaca aggccaccct cgtgtgcctg 420

atcagcgact tctatcctgg cgccgtgacc gtggcctgga aggccgatag ctctcctgtg 480

aaggccggcg tggaaaccac cacccctagc aagcagagca acaacaaata cgccgccagc 540

agctacctga gcctgacccc cgagcagtgg aagtcccaca gatcctacag ctgccaagtg 600

acccacgagg gcagcaccgt ggaaaagaca gtggccccta ccgagtgcag c 651

<210> 826
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-27477_18206-gl10-gl25-hIgG1λ_VH_PRT

<400> 826

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ser Ala Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly His His Ser Gly Tyr Asp Gly Arg Phe Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 827
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-27477_18206-g110-g125-hIgG1λ_HCDR1_PRT

<400> 827

Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 828
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-27477_18206-g110-g125-hIgG1λ_HCDR2_PRT

<400> 828

Ala Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 829
<211> 13
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-27477_18206-g110-g125-hIgG1λ_HCDR3_PRT

<400> 829

Gly His His Ser Gly Tyr Asp Gly Arg Phe Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 830
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-27477_18206-g110-g125-hIgG1λ_VL_PRT

<400> 830

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Ala Ser
85 90 95

Leu Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 831
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-27477_18206-g110-g125-hIgG1λ_LCDR1_PRT

<400> 831

Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asn Val His

1 5 10

<210> 832
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-27477_18206-g110-g125-hIgG1λ_LCDR2_PRT

<400> 832

Thr Asn Asn Arg Arg Pro Ser
1 5

<210> 833
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-27477_18206-g110-g125-hIgG1λ_LCDR3_PRT

<400> 833

Ala Ala Trp Asp Ala Ser Leu Ser Gly Trp Val
1 5 10

<210> 834
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-27477_18206-g110-g125-hIgG1λ_VH_DNA

<400> 834
gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt cacctttagc agctatggca tgcactgggt ccgacaggcc 120

cctggcaaag gacttgaatg ggtgtccgcc atcaactgga atggcggctc tacaggctac 180

gccgactctg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga actccctgag agccgaggac accgccgtgt actattgtgc cagaggccac 300

cacagcggct acgacggcag attctttgac tattggggcc agggcaccct ggtcacagtt 360

tcttca 366

<210> 835
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-27477_18206-g110-g125-hIgG1λ_HCDR1_DNA

<400> 835
agctatggca tgcac 15

<210> 836
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-27477_18206-g110-g125-hIgG1λ_HCDR2_DNA

<400> 836
gccatcaact ggaatggcgg ctctacaggc tacgccgact ctgtgaaggg c 51

<210> 837
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-27477_18206-g110-g125-hIgG1λ_HCDR3_DNA

<400> 837
ggccaccaca gcggctacga cggcagattc tttgactat 39

<210> 838
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-27477_18206-g110-g125-hIgG1λ_VL_DNA

<400> 838
cagtctgttc tgacacagcc tccatccgtg tctggcacac ctggccagag agtgaccatc 60

agctgtaccg gcagcagctc caatatcgga gccggctaca acgtgcactg gtatcagcag 120

ctgcctggca cagcccctaa actgctgatc tacaccaaca acagacggcc cagcggcgtg 180

cccgatagat tttctggctc taagagcggc accagcgcca gcctggctat ctctggactg 240

agatctgagg acgaggccga ctactattgc gccgcctggg atgcttctct gagcggatgg 300

gttttcggcg gaggcaccaa actgacagtg cta 333

<210> 839
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-27477_18206-g110-g125-hIgG1λ_LCDR1_DNA

<400> 839
accggcagca gctccaatat cggagccggc tacaacgtgc ac 42

<210> 840
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-27477_18206-g110-g125-hIgG1λ_LCDR2_DNA

<400> 840
accaacaaca gacggcccag c 21

<210> 841
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-27477_18206-g110-g125-hIgG1λ_LCDR3_DNA

<400> 841
gccgcctggg atgcttctct gagcggatgg gtt 33

<210> 842
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-27477_18206-g110-g125-hIgG1λ_HC_PRT

<400> 842

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ser Ala Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gly His His Ser Gly Tyr Asp Gly Arg Phe 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 Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

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

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro Gly
450

<210> 843
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-27477_18206-g110-g125-hIgG1λ_LC_PRT

<400> 843

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Ala Ser
85 90 95

Leu Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
115 120 125

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
130 135 140

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
145 150 155 160

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
165 170 175

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
180 185 190

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
195 200 205

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 844
<211> 1353
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-27477_18206-g110-g125-hIgG1λ_HC_DNA

<400> 844
gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt cacctttagc agctatggca tgcactgggt ccgacaggcc 120

cctggcaaag gacttgaatg ggtgtccgcc atcaactgga atggcggctc tacaggctac 180

gccgactctg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga actccctgag agccgaggac accgccgtgt actattgtgc cagaggccac 300

cacagcggct acgacggcag attctttgac tattggggcc agggcaccct ggtcacagtt 360

tcttcagcca gcaccaaggg ccccagcgtg ttccctctgg ccctagcag caagagcaca 420

tctggcggaa cagccgccct gggctgcctc gtgaaggact actttcccga gcccgtgacc 480

gtgtcctgga actctggcgc tctgacaagc ggcgtgcaca cctttccagc cgtgctgcag 540

agcagcggcc tgtactctct gagcagcgtc gtgacagtgc ccagcagctc tctgggcacc 600

cagacctaca tctgcaacgt gaaccacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagaaggtg 660

gaacccaaga gctgcgacaa gacccacacc tgtccccctt gtcctgcccc cgaactgctg 720

ggaggccctt ccgtgttcct gttcccccca aagcccaagg acaccctgat gatcagccgg 780

acccccgaag tgacctgcgt ggtggtggat gtgtcccacg aggaccctga agtgaagttc 840

aattggtacg tggacggcgt ggaagtgcac aacgccaaga ccaagcctag agaggaacag 900

tacaacagca cctaccgggt ggtgtccgtg ctgacagtgc tgcaccagga ctggctgaac 960

ggcaaagagt acaagtgcaa ggtgtccaac aaggccctgc ctgccccat cgagaaaacc 1020

atcagcaagg ccaagggcca gccccgcgaa ccccaggtgt acacactgcc cccaagcagg 1080

gacgagctga ccaagaacca ggtgtccctg acctgtctcg tgaaaggctt ctacccctcc 1140

gatatcgccg tggaatggga gagcaacggc cagcccgaga acaactacaa gaccaccccc 1200

cctgtgctgg acagcgacgg ctcattcttc ctgtacagca agctgaccgt ggacaagtcc 1260

cggtggcagc agggcaacgt gttcagctgc agcgtgatgc acgaggccct gcacaaccac 1320

tacacccaga agtccctgag cctgagccct ggc 1353

<210> 845
<211> 651
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-27477_18206-gl10-gl25-hIgG1λ_LC_DNA

<400> 845
cagtctgttc tgacacagcc tccatccgtg tctggcacac ctggccagag agtgaccatc 60

agctgtaccg gcagcagctc caatatcgga gccggctaca acgtgcactg gtatcagcag 120

ctgcctggca cagcccctaa actgctgatc tacaccaaca acagacggcc cagcggcgtg 180

cccgatagat tttctggctc taagagcggc accagcgcca gcctggctat ctctggactg 240

agatctgagg acgaggccga ctactattgc gccgcctggg atgcttctct gagcggatgg 300

gttttcggcg gaggcaccaa actgacagtg ctaggccagc ctaaagccgc ccctagcgtg 360

accctgttcc ctccaagcag cgaggaactg caggccaaca aggccaccct cgtgtgcctg 420

atcagcgact tctatcctgg cgccgtgacc gtggcctgga aggccgatag ctctcctgtg 480

aaggccggcg tggaaaccac cacccctagc aagcagagca acaacaaata cgccgccagc 540

agctacctga gcctgacccc cgagcagtgg aagtcccaca gatcctacag ctgccaagtg 600

acccacgagg gcagcaccgt ggaaaagaca gtggccccta ccgagtgcag c 651

<210> 846
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-27478_18206-gl11-gl25-hIgG1λ_VH_PRT

<400> 846

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ser Ala Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly His His Ser Gly Tyr Asp Gly Arg Phe Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 847
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-27478_18206-gl11-gl25-hIgG1λ_HCDR1_PRT

<400> 847

Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 848
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-27478_18206-g111-g125-hIgG1λ_HCDR2_PRT

<400> 848

Ala Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 849
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-27478_18206-g111-g125-hIgG1λ_HCDR3_PRT

<400> 849

Gly His His Ser Gly Tyr Asp Gly Arg Phe Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 850
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-27478_18206-g111-g125-hIgG1λ_VL_PRT

<400> 850

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

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

Leu Ile Tyr Thr Asn Asn Arg Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Ala Ser
85 90 95

Leu Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 851
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-27478_18206-gl11-gl25-hIgG1λ_LCDR1_PRT

<400> 851

Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asn Val His
1 5 10

<210> 852
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-27478_18206-gl11-gl25-hIgG1λ_LCDR2_PRT

<400> 852

Thr Asn Asn Arg Arg Pro Ser
1 5

<210> 853
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-27478_18206-gl11-gl25-hIgG1λ_LCDR3_PRT

<400> 853

Ala Ala Trp Asp Ala Ser Leu Ser Gly Trp Val
1 5 10

<210> 854
<211> 366
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-27478_18206-g111-g125-hIgG1λ_VH_DNA

<400> 854
gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt cacctttagc agctatggca tgcactgggt ccgacaggcc 120

cctggcaaag gacttgaatg ggtgtccgcc atcaactgga atggcggctc tacaggctac 180

gccgactctg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga actccctgag agccgaggac accgccgtgt actattgtgc cagaggccac 300

cacagcggct acgacggcag attctttgac tattggggcc agggcaccct ggtcacagtt 360

tcttca 366

<210> 855
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-27478_18206-g111-g125-hIgG1λ_HCDR1_DNA

<400> 855
agctatggca tgcac 15

<210> 856
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-27478_18206-g111-g125-hIgG1λ_HCDR2_DNA

<400> 856
gccatcaact ggaatggcgg ctctacaggc tacgccgact ctgtgaaggg c 51

<210> 857
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-27478_18206-g111-g125-hIgG1λ_HCDR3_DNA

<400> 857
ggccaccaca gcggctacga cggcagattc tttgactat 39

<210> 858
<211> 333
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-27478_18206-g111-g125-hIgG1λ_VL_DNA

<400> 858
cagtctgttc tgacacagcc tccatctgct agcggagccc ctggacagag agtgaccatc 60

agctgtacag gcagcagctc caatatcgga gccggctaca acgtgcactg gtatcagcag 120

ctgcctggca cagcccctaa actgctgatc tacaccaaca acagacggcc cagcggcgtg 180

cccgatagat tttctggcag caagagcggc acaagcgcca gcctggctat ctctggactg 240

agatctgagg acgaggccga ctactattgc gccgcctggg atgcttctct gagcggatgg 300

gttttcggcg gaggcaccaa actgacagtg cta 333

<210> 859
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-27478_18206-g111-g125-hIgG1λ_LCDR1_DNA

<400> 859
acaggcagca gctccaatat cggagccggc tacaacgtgc ac 42

<210> 860
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-27478_18206-g111-g125-hIgG1λ_LCDR2_DNA

<400> 860
accaacaaca gacggcccag c 21

<210> 861
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-27478_18206-g111-g125-hIgG1λ_LCDR3_DNA

<400> 861
gccgcctggg atgcttctct gagcggatgg gtt 33

<210> 862
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-27478_18206-gl11-gl25-hIgG1λ_HC_PRT

<400> 862

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ser Ala Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly His His Ser Gly Tyr Asp Gly Arg Phe 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 Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

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

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro Gly
450

<210> 863
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-27478_18206-gl11-gl25-hIgG1λ_LC_PRT

<400> 863

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Ala Ser
85 90 95

Leu Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
115 120 125

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
130 135 140

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
145 150 155 160

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
165 170 175

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
180 185 190

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu

195 200 205

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 864
<211> 1353
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-27478_18206-g111-g125-hIgG1λ_HC_DNA

<400> 864
gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt cacctttagc agctatggca tgcactgggt ccgacaggcc 120

cctggcaaag gacttgaatg ggtgtccgcc atcaactgga atggcggctc tacaggctac 180

gccgactctg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga actccctgag agccgaggac accgccgtgt actattgtgc cagaggccac 300

cacagcggct acgacggcag attctttgac tattggggcc agggcaccct ggtcacagtt 360

tcttcagcca gcaccaaggg ccccagcgtg ttccctctgg ccctagcag caagagcaca 420

tctggcggaa cagccgccct gggctgcctc gtgaaggact actttcccga gccgtgacc 480

gtgtcctgga actctggcgc tctgacaagc ggcgtgcaca cctttccagc cgtgctgcag 540

agcagcggcc tgtactctct gagcagcgtc gtgacagtgc ccagcagctc tctgggcacc 600

cagacctaca tctgcaacgt gaaccacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagaaggtg 660

gaacccaaga gctgcgacaa gacccacacc tgtccccctt gtcctgcccc cgaactgctg 720

ggaggccctt ccgtgttcct gttccccccа aagcccaagg acaccctgat gatcagccgg 780

acccccgaag tgacctgcgt ggtggtggat gtgtcccacg aggaccctga agtgaagttc 840

aattggtacg tggacggcgt ggaagtgcac aacgccaaga ccaagcctag agaggaacag 900

tacaacagca cctaccgggt ggtgtccgtg ctgacagtgc tgcaccagga ctggctgaac 960

ggcaaagagt acaagtgcaa ggtgtccaac aaggccctgc ctgccccat cgagaaaacc 1020

atcagcaagg ccaagggcca gccccgcgaa ccccaggtgt acacactgcc cccaagcagg 1080

gacgagctga ccaagaacca ggtgtccctg acctgtctcg tgaaaggctt ctacccctcc 1140

gatatcgccg tggaatggga gagcaacggc cagcccgaga acaactacaa gaccaccccc 1200

cctgtgctgg acagcgacgg ctcattcttc ctgtacagca agctgaccgt ggacaagtcc 1260

cggtggcagc agggcaacgt gttcagctgc agcgtgatgc acgaggccct gcacaaccac 1320

tacacccaga agtccctgag cctgagccct ggc 1353

<210> 865
<211> 651
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-27478_18206-gl11-gl25-hIgG1λ_LC_DNA

<400> 865
cagtctgttc tgacacagcc tccatctgct agcggagccc ctggacagag agtgaccatc 60

agctgtacag gcagcagctc caatatcgga gccggctaca acgtgcactg gtatcagcag 120

ctgcctggca cagcccctaa actgctgatc tacaccaaca acagacggcc cagcggcgtg 180

cccgatagat tttctggcag caagagcggc acaagcgcca gcctggctat ctctggactg 240

agatctgagg acgaggccga ctactattgc gccgcctggg atgcttctct gagcggatgg 300

gttttcggcg gaggcaccaa actgacagtg ctaggccagc ctaaagccgc ccctagcgtg 360

accctgttcc ctccaagcag cgaggaactg caggccaaca aggccaccct cgtgtgcctg 420

atcagcgact tctatcctgg cgccgtgacc gtggcctgga aggccgatag ctctcctgtg 480

aaggccggcg tggaaaccac cacccctagc aagcagagca acaacaaata cgccgccagc 540

agctacctga gcctgacccc cgagcagtgg aagtcccaca gatcctacag ctgccaagtg 600

acccacgagg gcagcaccgt ggaaaagaca gtggccccta ccgagtgcag c 651

<210> 866
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-27479_18206-gl13-gl14-hIgG1λ_VH_PRT

<400> 866

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ser Gly Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly His His Ser Gly Tyr Asp Gly Arg Phe Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 867
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-27479_18206-g113-g114-hIgG1λ_HCDR1_PRT

<400> 867

Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 868
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-27479_18206-g113-g114-hIgG1λ_HCDR2_PRT

<400> 868

Gly Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 869
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-27479_18206-g113-g114-hIgG1λ_HCDR3_PRT

<400> 869

Gly His His Ser Gly Tyr Asp Gly Arg Phe Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 870
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-27479_18206-gl13-gl14-hIgG1λ_VL_PRT

<400> 870

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Ala Ser
85 90 95

Leu Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 871
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-27479_18206-gl13-gl14-hIgG1λ_LCDR1_PRT

<400> 871

Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asn Val His
1 5 10

<210> 872
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-27479_18206-gl13-gl14-hIgG1λ_LCDR2_PRT

<400> 872

Thr Asn Asn Arg Arg Pro Ser
1 5

<210> 873
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-27479_18206-gl13-gl14-hIgG1λ_LCDR3_PRT

<400> 873

Ala Ala Trp Asp Ala Ser Leu Ser Gly Trp Val
1 5 10

<210> 874
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-27479_18206-gl13-gl14-hIgG1λ_VH_DNA

<400> 874
gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt cacctttagc agctatggca tgcactgggt ccgacaggcc 120

cctggcaaag gacttgaatg ggtgtccggc atcaactgga atggcggctc tacaggctac 180

gccgactctg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga actccctgag agccgaggac accgccgtgt actattgtgc cagaggccac 300

cacagcggct acgacggcag attctttgac tattggggcc agggcaccct ggtcacagtt 360

tcttca 366

<210> 875
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-27479_18206-gl13-gl14-hIgG1λ_HCDR1_DNA

<400> 875
agctatggca tgcac 15

<210> 876

<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-27479_18206-gl13-gl14-hIgG1λ_HCDR2_DNA

<400> 876
ggcatcaact ggaatggcgg ctctacaggc tacgccgact ctgtgaaggg c 51

<210> 877
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-27479_18206-gl13-gl14-hIgG1λ_HCDR3_DNA

<400> 877
ggccaccaca gcggctacga cggcagattc tttgactat 39

<210> 878
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-27479_18206-gl13-gl14-hIgG1λ_VL_DNA

<400> 878
cagtctgttc tgacacagcc tccatctgtg tctggcgccc ctggacagag agtgaccatc 60

agctgtacag gcagcagctc caatatcgga gccggctaca acgtgcactg gtatcagcag 120

ctgcctggca cagcccctaa actgctgatc tacaccaaca acagacggcc cagcggcgtg 180

cccgatagat tttctggcag caagagcggc acaagcgcca gcctggctat ctctggactg 240

agatctgagg acgaggccga ctactattgc gccgcctggg atgcttctct gagcggatgg 300

gttttcggcg gaggcaccaa actgacagtg cta 333

<210> 879
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-27479_18206-gl13-gl14-hIgG1λ_LCDR1_DNA

<400> 879
acaggcagca gctccaatat cggagccggc tacaacgtgc ac 42

<210> 880
<211> 21
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-27479_18206-gl13-gl14-hIgG1λ_LCDR2_DNA

<400> 880
accaacaaca gacggcccag c 21

<210> 881
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-27479_18206-gl13-gl14-hIgG1λ_LCDR3_DNA

<400> 881
gccgcctggg atgcttctct gagcggatgg gtt 33

<210> 882
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-27479_18206-gl13-gl14-hIgG1λ_HC_PRT

<400> 882

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ser Gly Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly His His Ser Gly Tyr Asp Gly Arg Phe 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 Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val

355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

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

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro Gly
450

<210> 883
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-27479_18206-g113-g114-hIgG1λ_LC_PRT

<400> 883

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Ala Ser
85 90 95

Leu Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
115 120 125

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
130 135 140

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
145 150 155 160

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
165 170 175

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
180 185 190

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
195 200 205

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 884
<211> 1353
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-27479_18206-gl13-gl14-hIgG1λ_HC_DNA

<400> 884
gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt cacctttagc agctatggca tgcactgggt ccgacaggcc 120

cctggcaaag gacttgaatg ggtgtccggc atcaactgga atggcggctc tacaggctac 180

gccgactctg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga actccctgag agccgaggac accgccgtgt actattgtgc cagaggccac 300

cacagcggct acgacggcag attctttgac tattggggcc agggcaccct ggtcacagtt 360

tcttcagcca gcaccaaggg ccccagcgtg ttccctctgg cccctagcag caagagcaca 420

tctggcggaa cagccgccct gggctgcctc gtgaaggact actttcccga gcccgtgacc 480

gtgtcctgga actctggcgc tctgacaagc ggcgtgcaca cctttccagc cgtgctgcag 540

agcagcggcc tgtactctct gagcagcgtc gtgacagtgc ccagcagctc tctgggcacc 600

cagacctaca tctgcaacgt gaaccacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagaaggtg 660

gaacccaaga gctgcgacaa gacccacacc tgtcccccct gtcctgcccc cgaactgctg 720

ggaggccctt ccgtgttcct gttcccccca aagcccaagg acaccctgat gatcagccgg 780

acccccgaag tgacctgcgt ggtggtggat gtgtcccacg aggaccctga agtgaagttc 840

aattggtacg tggacggcgt ggaagtgcac aacgccaaga ccaagcctag agaggaacag 900

tacaacagca cctaccgggt ggtgtccgtg ctgacagtgc tgcaccagga ctggctgaac 960

ggcaaagagt acaagtgcaa ggtgtccaac aaggccctgc ctgccccat cgagaaaacc 1020

atcagcaagg ccaagggcca gccccgcgaa ccccaggtgt acacactgcc cccaagcagg 1080

gacgagctga ccaagaacca ggtgtccctg acctgtctcg tgaaaggctt ctaccctcc 1140

gatatcgccg tggaatggga gagcaacggc cagcccgaga acaactacaa gaccacccc 1200

cctgtgctgg acagcgacgg ctcattcttc ctgtacagca agctgaccgt ggacaagtcc 1260

cggtggcagc agggcaacgt gttcagctgc agcgtgatgc acgaggccct gcacaaccac 1320

tacacccaga agtccctgag cctgagccct ggc 1353

<210> 885
<211> 651
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-27479_18206-gl13-gl14-hIgG1λ_LC_DNA

<400> 885
cagtctgttc tgacacagcc tccatctgtg tctggcgccc ctggacagag agtgaccatc 60

agctgtacag gcagcagctc caatatcgga gccggctaca acgtgcactg gtatcagcag 120

ctgcctggca cagcccctaa actgctgatc tacaccaaca acagacggcc cagcggcgtg 180

cccgatagat tttctggcag caagagcggc acaagcgcca gcctggctat ctctggactg 240

agatctgagg acgaggccga ctactattgc gccgcctggg atgcttctct gagcggatgg 300

gttttcggcg gaggcaccaa actgacagtg ctaggccagc ctaaagccgc ccctagcgtg 360

accctgttcc ctccaagcag cgaggaactg caggccaaca aggccaccct cgtgtgcctg 420

atcagcgact tctatcctgg cgccgtgacc gtggcctgga aggccgatag ctctcctgtg 480

aaggccggcg tggaaaccac cacccctagc aagcagagca acaacaaata cgccgccagc 540

agctacctga gcctgacccc cgagcagtgg aagtcccaca gatcctacag ctgccaagtg 600

acccacgagg gcagcaccgt ggaaaagaca gtggccccta ccgagtgcag c 651

<210> 886
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-27480_18206-gl13-g120-hIgG1λ_VH_PRT

<400> 886

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

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

Ser Ala Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly His His Ser Gly Tyr Asp Gly Arg Phe Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 887
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-27480_18206-gl13-g120-hIgG1λ_HCDR1_PRT

<400> 887

His Tyr Gly Met His
1 5

<210> 888
<211> 17
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-27480_18206-gl13-g120-hIgG1λ_HCDR2_PRT

<400> 888

Ala Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 889
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-27480_18206-gl13-g120-hIgG1λ_HCDR3_PRT

<400> 889

Gly His His Ser Gly Tyr Asp Gly Arg Phe Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 890
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-27480_18206-gl13-g120-hIgG1λ_VL_PRT

<400> 890

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Ala Ser

85 90 95

Leu Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 891
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-27480_18206-gl13-g120-hIgG1λ_LCDR1_PRT

<400> 891

Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asn Val His
1 5 10

<210> 892
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-27480_18206-gl13-g120-hIgG1λ_LCDR2_PRT

<400> 892

Thr Asn Asn Arg Arg Pro Ser
1 5

<210> 893
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-27480_18206-gl13-g120-hIgG1λ_LCDR3_PRT

<400> 893

Ala Ala Trp Asp Ala Ser Leu Ser Gly Trp Val
1 5 10

<210> 894
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-27480_18206-gl13-g120-hIgG1λ_VH_DNA

<400> 894
gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt cacctttagc cactatggca tgcactgggt ccgacaggcc 120

cctggcaaag gacttgaatg ggtgtccgcc atcaactgga atggcggctc tacaggctac 180

gccgactctg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga actccctgag agccgaggac accgccgtgt actattgtgc cagaggccac 300

cacagcggct acgacggcag attctttgac tattggggcc agggcaccct ggtcacagtt 360

tcttca 366

<210> 895
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-27480_18206-gl13-gl20-hIgG1λ_HCDR1_DNA

<400> 895
cactatggca tgcac 15

<210> 896
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-27480_18206-gl13-gl20-hIgG1λ_HCDR2_DNA

<400> 896
gccatcaact ggaatggcgg ctctacaggc tacgccgact ctgtgaaggg c 51

<210> 897
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-27480_18206-gl13-gl20-hIgG1λ_HCDR3_DNA

<400> 897
ggccaccaca gcggctacga cggcagattc tttgactat 39

<210> 898
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-27480_18206-gl13-gl20-hIgG1λ_VL_DNA

<400> 898
cagtctgttc tgacacagcc tccatctgtg tctggcgccc ctggacagag agtgaccatc 60

agctgtacag gcagcagctc caatatcgga gccggctaca acgtgcactg gtatcagcag 120

ctgcctggca cagcccctaa actgctgatc tacaccaaca acagacggcc cagcggcgtg 180

cccgatagat tttctggcag caagagcggc acaagcgcca gcctggctat ctctggactg 240

agatctgagg acgaggccga ctactattgc gccgcctggg atgcttctct gagcggatgg 300

gttttcggcg gaggcaccaa actgacagtg cta 333

<210> 899
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-27480_18206-gl13-g120-hIgG1λ_LCDR1_DNA

<400> 899
acaggcagca gctccaatat cggagccggc tacaacgtgc ac 42

<210> 900
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-27480_18206-gl13-g120-hIgG1λ_LCDR2_DNA

<400> 900
accaacaaca gacggcccag c 21

<210> 901
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-27480_18206-gl13-g120-hIgG1λ_LCDR3_DNA

<400> 901
gccgcctggg atgcttctct gagcggatgg gtt 33

<210> 902
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-27480_18206-gl13-g120-hIgG1λ_HC_PRT

<400> 902

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

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

Ser Ala Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly His His Ser Gly Tyr Asp Gly Arg Phe 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 Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
        355                 360                 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
    370                 375                 380

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

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
                405                 410                 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
            420                 425                 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
        435                 440                 445

Ser Pro Gly
    450
```

<210> 903
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-27480_18206-g113-g120-hIgG1λ_LC_PRT

<400> 903

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Ala Ser
85 90 95

Leu Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
115 120 125

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
130 135 140

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
145 150 155 160

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
165 170 175

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
180 185 190

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
195 200 205

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 904

<211> 1353
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-27480_18206-gl13-gl20-hIgG1λ_HC_DNA

<400> 904
gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt cacctttagc cactatggca tgcactgggt ccgacaggcc 120

cctggcaaag gacttgaatg ggtgtccgcc atcaactgga atggcggctc tacaggctac 180

gccgactctg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga actccctgag agccgaggac accgccgtgt actattgtgc cagaggccac 300

cacagcggct acgacggcag attctttgac tattggggcc agggcaccct ggtcacagtt 360

tcttcagcca gcaccaaggg ccccagcgtg ttccctctgg ccctagcag caagagcaca 420

tctggcggaa cagccgccct gggctgcctc gtgaaggact actttcccga gccgtgacc 480

gtgtcctgga actctggcgc tctgacaagc ggcgtgcaca cctttccagc cgtgctgcag 540

agcagcggcc tgtactctct gagcagcgtc gtgacagtgc ccagcagctc tctgggcacc 600

cagacctaca tctgcaacgt gaaccacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagaaggtg 660

gaacccaaga gctgcgacaa gacccacacc tgtccccctt gtcctgcccc cgaactgctg 720

ggaggccctt ccgtgttcct gttcccccca aagcccaagg acaccctgat gatcagccgg 780

acccccgaag tgacctgcgt ggtggtggat gtgtcccacg aggaccctga agtgaagttc 840

aattggtacg tggacggcgt ggaagtgcac aacgccaaga ccaagcctag agaggaacag 900

tacaacagca cctaccgggt ggtgtccgtg ctgacagtgc tgcaccagga ctggctgaac 960

ggcaaagagt acaagtgcaa ggtgtccaac aaggccctgc ctgccccat cgagaaaacc 1020

atcagcaagg ccaagggcca gccccgcgaa ccccaggtgt acacactgcc cccaagcagg 1080

gacgagctga ccaagaacca ggtgtccctg acctgtctcg tgaaaggctt ctacccctcc 1140

gatatcgccg tggaatggga gagcaacggc cagcccgaga acaactacaa gaccaccccc 1200

cctgtgctgg acagcgacgg ctcattcttc ctgtacagca agctgaccgt ggacaagtcc 1260

cggtggcagc agggcaacgt gttcagctgc agcgtgatgc acgaggccct gcacaaccac 1320

tacacccaga agtccctgag cctgagccct ggc 1353

<210> 905
<211> 651
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-27480_18206-gl13-gl20-hIgG1λ_LC_DNA

<400> 905
cagtctgttc tgacacagcc tccatctgtg tctggcgccc ctggacagag agtgaccatc 60

agctgtacag gcagcagctc caatatcgga gccggctaca acgtgcactg gtatcagcag 120

ctgcctggca cagcccctaa actgctgatc tacaccaaca acagacggcc cagcggcgtg 180

cccgatagat tttctggcag caagagcggc acaagcgcca gcctggctat ctctggactg 240

agatctgagg acgaggccga ctactattgc gccgcctggg atgcttctct gagcggatgg 300

gttttcggcg gaggcaccaa actgacagtg ctaggccagc ctaaagccgc ccctagcgtg 360

accctgttcc ctccaagcag cgaggaactg caggccaaca aggccaccct cgtgtgcctg 420

atcagcgact tctatcctgg cgccgtgacc gtggcctgga aggccgatag ctctcctgtg 480

aaggccggcg tggaaaccac cacccctagc aagcagagca acaacaaata cgccgccagc 540

agctacctga gcctgacccc cgagcagtgg aagtcccaca gatcctacag ctgccaagtg 600

acccacgagg gcagcaccgt ggaaaagaca gtggccccta ccgagtgcag c 651

<210> 906
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29367_18206-hIgG1wtλ_VH_PRT

<400> 906

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

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

Ser Gly Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly His His Ser Gly Tyr Asp Gly Arg Phe Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 907
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29367_18206-hIgG1wtλ_HCDR1_PRT

<400> 907

His Tyr Gly Met His
1 5

<210> 908
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29367_18206-hIgG1wtλ_HCDR2_PRT

<400> 908

Gly Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 909
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29367_18206-hIgG1wtλ_HCDR3_PRT

<400> 909

Gly His His Ser Gly Tyr Asp Gly Arg Phe Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 910
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29367_18206-hIgG1wt λ_VL_PRT

<400> 910

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Ala Ser
85 90 95

Leu Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 911
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29367_18206-hIgG1wt λ_LCDR1_PRT

<400> 911

Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asn Val His
1 5 10

<210> 912
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29367_18206-hIgG1wt λ_LCDR2_PRT

<400> 912

Thr Asn Asn Arg Arg Pro Ser
1 5

<210> 913
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29367_18206-hIgG1wtλ_LCDR3_PRT

<400> 913

Ala Ala Trp Asp Ala Ser Leu Ser Gly Trp Val
1 5 10

<210> 914
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29367_18206-hIgG1wtλ_VH_DNA

<400> 914
gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt cacctttagc cactatggca tgcactgggt ccgacaggcc 120

cctggcaaag gacttgaatg ggtgtccggc atcaactgga atggcggctc tacaggctac 180

gccgactctg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga actccctgag agccgaggac accgccgtgt actattgtgc cagaggccac 300

cacagcggct acgacggcag attctttgac tattggggcc agggcaccct ggtcacagtt 360

tcttca 366

<210> 915
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29367_18206-hIgG1wtλ_HCDR1_DNA

<400> 915
cactatggca tgcac 15

<210> 916
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29367_18206-hIgG1wtλ_HCDR2_DNA

<400> 916

ggcatcaact ggaatggcgg ctctacaggc tacgccgact ctgtgaaggg c 51

<210> 917
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29367_18206-hIgG1wtλ_HCDR3_DNA

<400> 917
ggccaccaca gcggctacga cggcagattc tttgactat 39

<210> 918
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29367_18206-hIgG1wtλ_VL_DNA

<400> 918
cagtctgttc tgacacagcc tcctagcgcc tctggcacac ctggacagag agtgaccatc 60

agctgtaccg gcagcagctc caatatcgga gccggctaca acgtgcactg gtatcagcag 120

ctgcctggca cagcccctaa actgctgatc tacaccaaca acagacggcc cagcggcgtg 180

cccgatagat tttctggcag caagagcggc acaagcgcca gcctggctat ctctggactg 240

agatctgagg acgaggccga ctactattgc gccgcctggg atgcttctct gagcggatgg 300

gttttcggcg gaggcaccaa actgacagtg cta 333

<210> 919
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29367_18206-hIgG1wtλ_LCDR1_DNA

<400> 919
accggcagca gctccaatat cggagccggc tacaacgtgc ac 42

<210> 920
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29367_18206-hIgG1wtλ_LCDR2_DNA

<400> 920
accaacaaca gacggcccag c 21

<210> 921
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29367_18206-hIgG1wtλ_LCDR3_DNA

<400> 921
gccgcctggg atgcttctct gagcggatgg gtt 33

<210> 922
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29367_18206-hIgG1wtλ_HC_PRT

<400> 922

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

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

Ser Gly Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly His His Ser Gly Tyr Asp Gly Arg Phe 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 Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro Gly Lys
450

<210> 923
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29367_18206-hIgG1wt λ_LC_PRT

<400> 923

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Ala Ser
85 90 95

Leu Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
115 120 125

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
130 135 140

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
145 150 155 160

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
165 170 175

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
180 185 190

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
195 200 205

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 924
<211> 1356
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29367_18206-hIgG1wt λ_HC_DNA

<400> 924
gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt cacctttagc cactatggca tgcactgggt ccgacaggcc 120

cctggcaaag gacttgaatg ggtgtccggc atcaactgga atggcggctc tacaggctac 180

gccgactctg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga actccctgag agccgaggac accgccgtgt actattgtgc cagaggccac 300

cacagcggct acgacggcag attctttgac tattggggcc agggcaccct ggtcacagtt 360

tcttcagcca gcaccaaggg ccccagcgtg ttccctctgg cccctagcag caagagcaca 420

tctggcggaa cagccgccct gggctgcctc gtgaaggact actttcccga gccgtgacc 480

gtgtcctgga actctggcgc tctgacaagc ggcgtgcaca cctttccagc cgtgctgcag 540

agcagcggcc tgtactctct gagcagcgtc gtgacagtgc ccagcagctc tctgggcacc 600

cagacctaca tctgcaacgt gaaccacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagaaggtg 660

gaacccaaga gctgcgacaa gacccacacc tgtccccctt gtcctgcccc cgaactgctg 720

ggaggccctt ccgtgttcct gttccccccа aagcccaagg acaccctgat gatcagccgg 780

accccgaag tgacctgcgt ggtggtggat gtgtcccacg aggaccctga agtgaagttc 840

aattggtacg tggacggcgt ggaagtgcac aacgccaaga ccaagcctag agaggaacag 900

tacaacagca cctaccgggt ggtgtccgtg ctgacagtgc tgcaccagga ctggctgaac 960

ggcaaagagt acaagtgcaa ggtgtccaac aaggccctgc ctgccccat cgagaaaacc 1020

atcagcaagg ccaagggcca gccccgcgaa ccccaggtgt acacactgcc cccaagcagg 1080

gacgagctga ccaagaacca ggtgtccctg acctgtctcg tgaaaggctt ctacccctcc 1140

gatatcgccg tggaatggga gagcaacggc cagcccgaga acaactacaa gaccaccccc 1200

cctgtgctgg acagcgacgg ctcattcttc ctgtacagca agctgaccgt ggacaagtcc 1260

cggtggcagc agggcaacgt gttcagctgc agcgtgatgc acgaggccct gcacaaccac 1320

tacacccaga agtccctgag cctgagccct ggcaag 1356

<210> 925
<211> 651
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29367_18206-hIgG1wtλ_LC_DNA

<400> 925
cagtctgttc tgacacagcc tcctagcgcc tctggcacac ctggacagag agtgaccatc 60

agctgtaccg gcagcagctc caatatcgga gccggctaca acgtgcactg gtatcagcag 120

ctgcctggca cagcccctaa actgctgatc tacaccaaca acagacggcc cagcggcgtg 180

cccgatagat tttctggcag caagagcggc acaagcgcca gcctggctat ctctggactg 240

agatctgagg acgaggccga ctactattgc gccgcctggg atgcttctct gagcggatgg 300

gttttcggcg gaggcaccaa actgacagtg ctaggccagc ctaaagccgc ccctagcgtg 360

accctgttcc ctccaagcag cgaggaactg caggccaaca aggccaccct cgtgtgcctg 420

atcagcgact tctatcctgg cgccgtgacc gtggcctgga aggccgatag ctctcctgtg 480

aaggccggcg tggaaaccac cacccctagc aagcagagca acaacaaata cgccgccagc 540

agctacctga gcctgacccc cgagcagtgg aagtcccaca gatcctacag ctgccaagtg 600

acccacgagg gcagcaccgt ggaaaagaca gtggccccta ccgagtgcag c 651

<210> 926
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29368_18432-hIgG1wtλ_VH_PRT

<400> 926

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

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

Ser Gly Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly His His Ser Gly Tyr Asp Gly Arg Phe Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 927
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29368_18432-hIgG1wtλ_HCDR1_PRT

<400> 927

His Tyr Gly Met His
1 5

<210> 928
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29368_18432-hIgG1wtλ_HCDR2_PRT

<400> 928

Gly Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 929
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29368_18432-hIgG1wtλ_HCDR3_PRT

<400> 929

Gly His His Ser Gly Tyr Asp Gly Arg Phe Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 930
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29368_18432-hIgG1wtλ_VL_PRT

<400> 930

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Ala Ser
85 90 95

Leu Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 931

<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29368_18432-hIgG1wt λ_LCDR1_PRT

<400> 931

Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asn Val His
1 5 10

<210> 932
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29368_18432-hIgG1wt λ_LCDR2_PRT

<400> 932

Thr Asn Asn Arg Arg Pro Ser
1 5

<210> 933
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29368_18432-hIgG1wt λ_LCDR3_PRT

<400> 933

Ala Ala Trp Asp Ala Ser Leu Ser Gly Trp Val
1 5 10

<210> 934
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29368_18432-hIgG1wt λ_VH_DNA

<400> 934
gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt cacctttagc cactatggca tgcactgggt ccgacaggcc 120

cctggcaaag gacttgaatg ggtgtccggc atcaactgga atggcggctc tacaggctac 180

gccgactctg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga actccctgag agccgaggac accgccgtgt actattgtgc cagaggccac 300

cacagcggct acgacggcag attctttgac tattggggcc agggcaccct ggtcacagtt 360

tcttca 366

<210> 935
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29368_18432-hIgG1wtλ_HCDR1_DNA

<400> 935
cactatggca tgcac 15

<210> 936
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29368_18432-hIgG1wtλ_HCDR2_DNA

<400> 936
ggcatcaact ggaatggcgg ctctacaggc tacgccgact ctgtgaaggg c 51

<210> 937
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29368_18432-hIgG1wtλ_HCDR3_DNA

<400> 937
ggccaccaca gcggctacga cggcagattc tttgactat 39

<210> 938
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29368_18432-hIgG1wtλ_VL_DNA

<400> 938
cagtctgttc tgacacagcc tccatctgtg tctggcgccc ctggacagag agtgaccatc 60

agctgtacag gcagcagctc caatatcgga gccggctaca acgtgcactg gtatcagcag 120

ctgcctggca cagcccctaa actgctgatc tacaccaaca acagacggcc cagcggcgtg 180

cccgatagat tttctggcag caagagcggc acaagcgcca gcctggctat ctctggactg 240

agatctgagg acgaggccga ctactattgc gccgcctggg atgcttctct gagcggatgg 300

gttttcggcg gaggcaccaa actgacagtg cta 333

<210> 939
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29368_18432-hIgG1wtλ_LCDR1_DNA

<400> 939
acaggcagca gctccaatat cggagccggc tacaacgtgc ac 42

<210> 940
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29368_18432-hIgG1wtλ_LCDR2_DNA

<400> 940
accaacaaca gacggcccag c 21

<210> 941
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29368_18432-hIgG1wtλ_LCDR3_DNA

<400> 941
gccgcctggg atgcttctct gagcggatgg gtt 33

<210> 942
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29368_18432-hIgG1wtλ_HC_PRT

<400> 942

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

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

Ser Gly Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly His His Ser Gly Tyr Asp Gly Arg Phe 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 Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

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

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro Gly Lys
450

<210> 943
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29368_18432-hIgG1wt λ_LC_PRT

<400> 943

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly

20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Ala Ser
85 90 95

Leu Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
115 120 125

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
130 135 140

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
145 150 155 160

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
165 170 175

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
180 185 190

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
195 200 205

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 944
<211> 1356
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29368_18432-hIgG1wt λ_HC_DNA

<400> 944

gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt cacctttagc cactatggca tgcactgggt ccgacaggcc 120

cctggcaaag gacttgaatg ggtgtccggc atcaactgga atggcggctc tacaggctac 180

gccgactctg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga actccctgag agccgaggac accgccgtgt actattgtgc cagaggccac 300

cacagcggct acgacggcag attctttgac tattggggcc agggcaccct ggtcacagtt 360

tcttcagcca gcaccaaggg ccccagcgtg ttccctctgg ccctagcag caagagcaca 420

tctggcggaa cagccgccct gggctgcctc gtgaaggact actttcccga gccgtgacc 480

gtgtcctgga actctggcgc tctgacaagc ggcgtgcaca cctttccagc cgtgctgcag 540

agcagcggcc tgtactctct gagcagcgtc gtgacagtgc ccagcagctc tctgggcacc 600

cagacctaca tctgcaacgt gaaccacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagaaggtg 660

gaacccaaga gctgcgacaa gacccacacc tgtccccctt gtcctgcccc cgaactgctg 720

ggaggccctt ccgtgttcct gttcccccca aagcccaagg acaccctgat gatcagccgg 780

acccccgaag tgacctgcgt ggtggtggat gtgtcccacg aggaccctga agtgaagttc 840

aattggtacg tggacggcgt ggaagtgcac aacgccaaga ccaagcctag agaggaacag 900

tacaacagca cctaccgggt ggtgtccgtg ctgacagtgc tgcaccagga ctggctgaac 960

ggcaaagagt acaagtgcaa ggtgtccaac aaggccctgc ctgccccat cgagaaaacc 1020

atcagcaagg ccaagggcca gccccgcgaa ccccaggtgt acacactgcc cccaagcagg 1080

gacgagctga ccaagaacca ggtgtccctg acctgtctcg tgaaaggctt ctaccctcc 1140

gatatcgccg tggaatggga gagcaacggc cagcccgaga acaactacaa gaccacccc 1200

cctgtgctgg acagcgacgg ctcattcttc ctgtacagca agctgaccgt ggacaagtcc 1260

cggtggcagc agggcaacgt gttcagctgc agcgtgatgc acgaggccct gcacaaccac 1320

tacacccaga agtccctgag cctgagccct ggcaag 1356

<210> 945
<211> 651
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29368_18432-hIgG1wt λ_LC_DNA

<400> 945
cagtctgttc tgacacagcc tccatctgtg tctggcgccc ctggacagag agtgaccatc 60

agctgtacag gcagcagctc caatatcgga gccggctaca acgtgcactg gtatcagcag 120

ctgcctggca cagcccctaa actgctgatc tacaccaaca acagacggcc cagcggcgtg 180

cccgatagat tttctggcag caagagcggc acaagcgcca gcctggctat ctctggactg 240

agatctgagg acgaggccga ctactattgc gccgcctggg atgcttctct gagcggatgg 300

gttttcggcg gaggcaccaa actgacagtg ctaggccagc ctaaagccgc ccctagcgtg 360

accctgttcc ctccaagcag cgaggaactg caggccaaca aggccaccct cgtgtgcctg 420

atcagcgact tctatcctgg cgccgtgacc gtggcctgga aggccgatag ctctcctgtg 480

aaggccggcg tggaaaccac cacccctagc aagcagagca acaacaaata cgccgccagc 540

agctacctga gcctgacccc cgagcagtgg aagtcccaca gatcctacag ctgccaagtg 600

acccacgagg gcagcaccgt ggaaaagaca gtggccccta ccgagtgcag c 651

<210> 946
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29369_19571-hIgG1wtλ_VH_PRT

<400> 946

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ser Ala Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly His His Ser Gly Tyr Asp Gly Arg Phe Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 947
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29369_19571-hIgG1wtλ_HCDR1_PRT

<400> 947

Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 948
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29369_19571-hIgG1wtλ_HCDR2_PRT

<400> 948

Ala Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 949
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29369_19571-hIgG1wtλ_HCDR3_PRT

<400> 949

Gly His His Ser Gly Tyr Asp Gly Arg Phe Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 950
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29369_19571-hIgG1wtλ_VL_PRT

<400> 950

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

```
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
            20                  25                  30

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

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65                  70                  75                  80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Ala Ser
                85                  90                  95

Leu Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
            100                 105                 110
```

<210> 951
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29369_19571-hIgG1wt λ_LCDR1_PRT

<400> 951

```
Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asn Val His
1               5                   10
```

<210> 952
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29369_19571-hIgG1wt λ_LCDR2_PRT

<400> 952

```
Thr Asn Asn Arg Arg Pro Ser
1               5
```

<210> 953
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29369_19571-hIgG1wt λ_LCDR3_PRT

<400> 953

Ala Ala Trp Asp Ala Ser Leu Ser Gly Trp Val
1 5 10

<210> 954
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29369_19571-hIgG1wtλ_VH_DNA

<400> 954
gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt cacctttagc agctatggca tgcactgggt ccgacaggcc 120

cctggcaaag gacttgaatg ggtgtccgcc atcaactgga atggcggctc tacaggctac 180

gccgactctg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga actccctgag agccgaggac accgccgtgt actattgtgc cagaggccac 300

cacagcggct acgacggcag attctttgac tattggggcc agggcaccct ggtcacagtt 360

tcttca 366

<210> 955
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29369_19571-hIgG1wtλ_HCDR1_DNA

<400> 955
agctatggca tgcac 15

<210> 956
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29369_19571-hIgG1wtλ_HCDR2_DNA

<400> 956
gccatcaact ggaatggcgg ctctacaggc tacgccgact ctgtgaaggg c 51

<210> 957
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29369_19571-hIgG1wtλ_HCDR3_DNA

<400> 957
ggccaccaca gcggctacga cggcagattc tttgactat 39

<210> 958
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29369_19571-hIgG1wtλ_VL_DNA

<400> 958
cagtctgttc tgacacagcc tcctagcgcc tctggcacac ctggacagag agtgaccatc 60

agctgtaccg gcagcagctc caatatcgga gccggctaca acgtgcactg gtatcagcag 120

ctgcctggca cagcccctaa actgctgatc tacaccaaca acagacggcc cagcggcgtg 180

cccgatagat tttctggcag caagagcggc acaagcgcca gcctggctat ctctggactg 240

agatctgagg acgaggccga ctactattgc gccgcctggg atgcttctct gagcggatgg 300

gttttcggcg gaggcaccaa actgacagtg cta 333

<210> 959
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29369_19571-hIgG1wtλ_LCDR1_DNA

<400> 959
accggcagca gctccaatat cggagccggc tacaacgtgc ac 42

<210> 960
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29369_19571-hIgG1wtλ_LCDR2_DNA

<400> 960
accaacaaca gacggcccag c 21

<210> 961
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29369_19571-hIgG1wtλ_LCDR3_DNA

<400> 961
gccgcctggg atgcttctct gagcggatgg gtt 33

<210> 962
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29369_19571-hIgG1wtλ_HC_PRT

<400> 962

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ser Ala Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly His His Ser Gly Tyr Asp Gly Arg Phe 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 Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

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

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro Gly Lys
450

<210> 963
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29369_19571-hIgG1wt λ_LC_PRT

<400> 963

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Ala Ser
85 90 95

Leu Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
115 120 125

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
130 135 140

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
145 150 155 160

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
165 170 175

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
180 185 190

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
195 200 205

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 964
<211> 1356
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29369_19571-hIgG1wt λ_HC_DNA

<400> 964
gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt cacctttagc agctatggca tgcactgggt ccgacaggcc 120

cctggcaaag gacttgaatg ggtgtccgcc atcaactgga atggcggctc tacaggctac 180

gccgactctg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga actccctgag agccgaggac accgccgtgt actattgtgc cagaggccac 300

cacagcggct acgacggcag attctttgac tattggggcc agggcaccct ggtcacagtt 360

tcttcagcca gcaccaaggg ccccagcgtg ttccctctgg cccctagcag caagagcaca 420

tctggcggaa cagccgccct gggctgcctc gtgaaggact actttcccga gcccgtgacc 480

gtgtcctgga actctggcgc tctgacaagc ggcgtgcaca cctttccagc cgtgctgcag 540

agcagcggcc tgtactctct gagcagcgtc gtgacagtgc ccagcagctc tctgggcacc 600

cagacctaca tctgcaacgt gaaccacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagaaggtg 660

gaacccaaga gctgcgacaa gacccacacc tgtccccctt gtcctgcccc cgaactgctg 720

ggaggccctt ccgtgttcct gttccccccа aagcccaagg acaccctgat gatcagccgg 780

acccccgaag tgacctgcgt ggtggtggat gtgtcccacg aggaccctga agtgaagttc 840

aattggtacg tggacggcgt ggaagtgcac aacgccaaga ccaagcctag agaggaacag 900

tacaacagca cctaccgggt ggtgtccgtg ctgacagtgc tgcaccagga ctggctgaac 960

ggcaaagagt acaagtgcaa ggtgtccaac aaggccctgc ctgcccccat cgagaaaacc 1020

atcagcaagg ccaagggcca gccccgcgaa ccccaggtgt acacactgcc cccaagcagg 1080

gacgagctga ccaagaacca ggtgtccctg acctgtctcg tgaaaggctt ctacccctcc 1140

gatatcgccg tggaatggga gagcaacggc cagcccgaga acaactacaa gaccaccccc 1200

cctgtgctgg acagcgacgg ctcattcttc ctgtacagca agctgaccgt ggacaagtcc 1260

cggtggcagc agggcaacgt gttcagctgc agcgtgatgc acgaggccct gcacaaccac 1320

tacacccaga agtccctgag cctgagccct ggcaag 1356

<210> 965
<211> 651
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TPP-29369_19571-hIgG1wt λ_LC_DNA

<400> 965
cagtctgttc tgacacagcc tcctagcgcc tctggcacac ctggacagag agtgaccatc 60

agctgtaccg gcagcagctc caatatcgga gccggctaca acgtgcactg gtatcagcag 120

ctgcctggca cagcccctaa actgctgatc tacaccaaca acagacggcc cagcggcgtg 180

cccgatagat tttctggcag caagagcggc acaagcgcca gcctggctat ctctggactg 240

agatctgagg acgaggccga ctactattgc gccgcctggg atgcttctct gagcggatgg 300

gttttcggcg gaggcaccaa actgacagtg ctaggccagc ctaaagccgc ccctagcgtg 360

accctgttcc ctccaagcag cgaggaactg caggccaaca aggccaccct cgtgtgcctg 420

atcagcgact tctatcctgg cgccgtgacc gtggcctgga aggccgatag ctctcctgtg 480

aaggccggcg tggaaaccac cacccctagc aagcagagca acaacaaata cgccgccagc 540

agctacctga gcctgacccc cgagcagtgg aagtcccaca gatcctacag ctgccaagtg 600

acccacgagg gcagcaccgt ggaaaagaca gtggcccccta ccgagtgcag c 651

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種經分離抗CCR8抗體或其抗原結合片段，其以＜5E-8 M、＜4E-8 M、＜3E-8 M、＜2E-8 M、＜1E-8 M、＜9E-9 M、＜8E-9 M、＜7E-9 M、＜6E-9 M、＜5E-9 M、＜4E-9 M、＜3E-9 M、＜2.5E-9 M、＜2E-9 M、＜1.5E-9 M、＜1E-9 M、＜9E-10 M、＜8E-10 M、＜7E-10 M、＜6E-10 M、＜5E-10 M、＜4E-10 M、＜3E-10 M、＜2.5E-10 M、＜2E-10 M、＜1.5E-10 M、＜1E-10 M，或＜9E-11 M的KD值特異性結合至以下項目：

a. 根據SEQ ID NO：43及/或SEQ ID NO：46的經分離多肽，其中Y3、Y15和Y17中的至少兩者或全部已被硫酸化（sulfated），及/或

b. 根據SEQ ID NO：44及/或SEQ ID NO：47的經分離多肽，其中Y3、Y15和Y17中的至少兩者或全部已被硫酸化，及/或

c. 根據SEQ ID NO：45及/或SEQ ID NO：48的經分離多肽，其中Y3、Y14和Y15中的至少兩者或全部已被硫酸化。

【請求項2】 如請求項1之經分離抗體或抗原結合片段，其中該抗體或抗原結合片段的特徵在於，HCDR3區域包含10至34%酪胺酸及/或2至20%組胺酸。

【請求項3】 如請求項1或2之經分離抗體或抗原結合片段，其中該抗體或抗原結合片段包含人類來源的CDR。

【請求項4】 如請求項1或2之經分離抗體或抗原結合片段，其中該抗體或抗原結合片段對人類及食蟹獼猴CCR8有交叉反應性。

【請求項5】 如請求項1或2之經分離抗體或抗原結合片段，其中該抗體或抗原結合片段

a. 不阻斷CCL1誘發的β-抑制蛋白訊號傳導，及/或

b. 不誘發ERK1/2磷酸化，及/或

c. 不誘發AKT磷酸化。

【請求項6】 如請求項1或2之經分離抗體或抗原結合片段，其中該抗體或抗原結合片段是非內化的，或特徵在於內化至具有內源性目標表現的細胞低於同型對照內化的1.5、2、3、4、5、6、7或10倍。

【請求項7】 如請求項1或2之經分離抗體或其抗原結合片段

a. 其中該抗體或抗原結合片段以低於530 nM、500 nM、450 nM、400 nM、300 nM，或200 nM的解離常數(KD)結合至人類Fcγ受體IIIA變異體V176 (CD16a)，及/或

b. 其中該抗體或抗原結合片段以低於30 μM、20 μM、10 μM、5 μM或1 μM的解離常數(KD)結合至人類FcγRIIA (CD32a)。

【請求項8】 一種經分離抗CCR8抗體或其抗原結合片段，其包含具有與以下任一者具有至少90%、95%，95%或100%序列一致性的HCDR3序列：SEQ ID NO：260 (TPP-16966)、SEQ ID NO：278 (TPP-17575)、SEQ ID NO：296 (TPP-17576)、SEQ ID NO：314 (TPP-17577)、SEQ ID NO：332 (TPP-17578)、SEQ ID NO：350 (TPP-17579)、SEQ ID NO：368 (TPP-17580)、SEQ ID NO：386 (TPP-17581)、SEQ ID NO：404 (TPP-18205)、SEQ ID NO：422 (TPP-18206)、SEQ ID NO：440 (TPP-18207)、SEQ ID NO：458 (TPP-19546)、SEQ ID NO：476 (TPP-20950)、SEQ ID NO：494 (TPP-20955)、SEQ ID NO：512 (TPP-20965)、SEQ ID NO：530 (TPP-21045)、SEQ ID NO：548 (TPP-21047)、SEQ ID NO：566 (TPP-21181)、SEQ ID NO：584 (TPP-21183)、SEQ ID NO：602 (21360)、或SEQ ID NO：620 (TPP-23411)、SEQ ID NO：663 (TPP-29596)、SEQ ID NO：683 (TPP-29597)、SEQ ID NO：705 (TPP-18429)、SEQ ID NO：725 (TPP-18430)、SEQ ID NO：745 (TPP-18432)、SEQ ID NO：765 (TPP-18433)、SEQ ID NO：785 (TPP-18436)、SEQ ID NO：805 (TPP-19571)、SEQ ID NO：829 (TPP-27477)、SEQ ID NO：849 (TPP-27478)、SEQ ID NO：869 (TPP-27479)、SEQ ID NO：889 (TPP-27480)、

SEQ ID NO：909 (TPP-29367)、SEQ ID NO：929 (TPP-29368)，或SEQ ID NO：949 (TPP-29369)。

【請求項9】一種經分離抗CCR8抗體或其抗原結合片段，其包含至少一個、兩個、三個、四個，五個或六個與以下任一者具有至少90%、95%，98%或100%序列一致性的CDR序列：

a SEQ ID NO：258、SEQ ID NO：259、SEQ ID NO：260、SEQ ID NO：262、SEQ ID NO：263或SEQ ID NO：264 (TPP-16966)，

b SEQ ID NO：276、SEQ ID NO：277、SEQ ID NO：278、SEQ ID NO：280、SEQ ID NO：281或SEQ ID NO：282 (TPP-17575)，

c SEQ ID NO：294、SEQ ID NO：295、SEQ ID NO：296、SEQ ID NO：298、SEQ ID NO：299或SEQ ID NO：300 (TPP-17576)，

d SEQ ID NO：312、SEQ ID NO：313、SEQ ID NO：314、SEQ ID NO：316、SEQ ID NO：317或SEQ ID NO：318 (TPP-17577)，

e SEQ ID NO：330、SEQ ID NO：331、SEQ ID NO：332、SEQ ID NO：334、SEQ ID NO：335或SEQ ID NO：336 (TPP-17578)，

f SEQ ID NO：348、SEQ ID NO：349、SEQ ID NO：350、SEQ ID NO：352、SEQ ID NO：353或SEQ ID NO：354 (TPP-17579)，

g SEQ ID NO：366、SEQ ID NO：367、SEQ ID NO：368、SEQ ID NO：370、SEQ ID NO：371或SEQ ID NO：372 (TPP-17580)，

h SEQ ID NO：384、SEQ ID NO：385、SEQ ID NO：386、SEQ ID NO：388、SEQ ID NO：389或SEQ ID NO：390 (TPP-17581)，

i SEQ ID NO：402、SEQ ID NO：403、SEQ ID NO：404、SEQ ID NO：406、SEQ ID NO：407或SEQ ID NO：408 (TPP-18205)，

j SEQ ID NO：420、SEQ ID NO：421、SEQ ID NO：422、SEQ ID NO：424、SEQ ID NO：425或SEQ ID NO：426 (TPP-18206)，

k SEQ ID NO：438、SEQ ID NO：439、SEQ ID NO：440、SEQ ID NO：442、SEQ ID NO：443或SEQ ID NO：444 (TPP-18207)，

l SEQ ID NO：456、SEQ ID NO：457、SEQ ID NO：458、SEQ ID NO：460、SEQ ID NO：461或SEQ ID NO：462 (TPP-19546)，

m SEQ ID NO：474、SEQ ID NO：475、SEQ ID NO：476、SEQ ID NO：478、SEQ ID NO：479或SEQ ID NO：480 (TPP-20950)，

n SEQ ID NO：492、SEQ ID NO：493、SEQ ID NO：494、SEQ ID NO：496、SEQ ID NO：497或SEQ ID NO：498 (TPP-20955)，

o SEQ ID NO：510、SEQ ID NO：511、SEQ ID NO：512、SEQ ID NO：514、SEQ ID NO：515或SEQ ID NO：516 (TPP-20965)，

p SEQ ID NO：528、SEQ ID NO：529、SEQ ID NO：530、SEQ ID NO：532、SEQ ID NO：533或SEQ ID NO：534 (TPP-21045)，

q SEQ ID NO：546、SEQ ID NO：547、SEQ ID NO：548、SEQ ID NO：550、SEQ ID NO：551或SEQ ID NO：552 (TPP-21047)，

r SEQ ID NO：564、SEQ ID NO：565、SEQ ID NO：566、SEQ ID NO：568、SEQ ID NO：569或SEQ ID NO：570 (TPP-21181)，

s SEQ ID NO：582、SEQ ID NO：583、SEQ ID NO：584、SEQ ID NO：586、SEQ ID NO：587或SEQ ID NO：588 (TPP-21183)，

t SEQ ID NO：600、SEQ ID NO：601、SEQ ID NO：602、SEQ ID NO：604、SEQ ID NO：605、SEQ ID NO：606 (TPP-21360)，

u SEQ ID NO：618、SEQ ID NO：619、SEQ ID NO：620、SEQ ID NO：622、SEQ ID NO：623、SEQ ID NO：624 (TPP-23411)，

v SEQ ID NO：661、SEQ ID NO：662、SEQ ID NO：663、SEQ ID NO：665、SEQ ID NO：666、SEQ ID NO：667 (TPP-29596)，

w SEQ ID NO：681、SEQ ID NO：682、SEQ ID NO：683、SEQ ID NO：685、SEQ ID NO：686、SEQ ID NO：687 (TPP-29597)，

x SEQ ID NO：703、SEQ ID NO：704、SEQ ID NO：705、SEQ ID NO：707、SEQ ID NO：708、SEQ ID NO：709 (TPP-18429)，

y SEQ ID NO：723、SEQ ID NO：724、SEQ ID NO：725、SEQ ID NO：727、SEQ ID NO：728、SEQ ID NO：729 (TPP-18430)，

z SEQ ID NO：743、SEQ ID NO：744、SEQ ID NO：745、SEQ ID NO：747、SEQ ID NO：748、SEQ ID NO：749 (TPP-18432)，

aa SEQ ID NO：763、SEQ ID NO：764、SEQ ID NO：765、SEQ ID NO：767、SEQ ID NO：768、SEQ ID NO：769 (TPP-18433)，

bb SEQ ID NO：783、SEQ ID NO：784、SEQ ID NO：785、SEQ ID NO：787、SEQ ID NO：788、SEQ ID NO：789 (TPP-18436)，

cc SEQ ID NO：803、SEQ ID NO：804、SEQ ID NO：805、SEQ ID NO：807、SEQ ID NO：808、SEQ ID NO：809 (TPP-19571)，

dd SEQ ID NO：827、SEQ ID NO：828、SEQ ID NO：829、SEQ ID NO：831、SEQ ID NO：832、SEQ ID NO：833 (TPP-27477)，

ee SEQ ID NO：847、SEQ ID NO：848、SEQ ID NO：849、SEQ ID NO：851、SEQ ID NO：852、SEQ ID NO：853 (TPP-27478)，

ff SEQ ID NO：867、SEQ ID NO：868、SEQ ID NO：869、SEQ ID NO：871、SEQ ID NO：872、SEQ ID NO：873 (TPP-27479)，

gg SEQ ID NO：887、SEQ ID NO：888、SEQ ID NO：889、SEQ ID NO：891、SEQ ID NO：892、SEQ ID NO：893 (TPP-27480)，

hh SEQ ID NO：907、SEQ ID NO：908、SEQ ID NO：909、SEQ ID NO：911、SEQ ID NO：912、SEQ ID NO：913 (TPP-29367)，

ii SEQ ID NO：927、SEQ ID NO：928、SEQ ID NO：929、SEQ ID NO：931、SEQ ID NO：932或SEQ ID NO：933 (TPP-29368)，或

jj SEQ ID NO：947、SEQ ID NO：948、SEQ ID NO：949、SEQ ID NO：951、SEQ ID NO：952或SEQ ID NO：953 (TPP-29369)，

kk SEQ ID NO：202、SEQ ID NO：203、SEQ ID NO：204、SEQ ID NO：206、SEQ ID NO：207及SEQ ID NO：208 (TPP-14095)，

ll SEQ ID NO：216、SEQ ID NO：217、SEQ ID NO：218、SEQ ID NO：220、SEQ ID NO：221或SEQ ID NO：222 (TPP-14099)，

mm SEQ ID NO：230、SEQ ID NO：231、SEQ ID NO：232、SEQ ID NO：234、SEQ ID NO：235及SEQ ID NO：236 (TPP-15285)，或

nn SEQ ID NO：244、SEQ ID NO：245、SEQ ID NO：246、SEQ ID NO：248、SEQ ID NO：249及SEQ ID NO：250 (TPP-15286)。

【請求項10】 一種經分離抗CCR8抗體或其抗原結合片段，其包與以下具有至少90%、95%，98%或100%序列一致性的可變重鏈序列及/或可變輕鏈序列：

a 根據SEQ ID NO：257的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：261的可變輕鏈序列(TPP-16966)，

b 根據SEQ ID NO：275的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：279的可變輕鏈序列(TPP-17575)，

c 根據SEQ ID NO：293的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：297的可變輕鏈序列(TPP-17576)，

d 根據SEQ ID NO：311的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：315的可變輕鏈序列(TPP-17577)，

e 根據SEQ ID NO：329的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：333的可變輕鏈序列(TPP-17578)，

f 根據SEQ ID NO：347的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：351的可變輕鏈序列(TPP-17579)，

g 根據SEQ ID NO：365的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：369的可變輕鏈序列(TPP-17580)，

h 根據SEQ ID NO：383的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：387的可變輕鏈序列(TPP-17581)，

i 根據SEQ ID NO：401的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：405的可變輕鏈序列(TPP-18205)，

j 根據SEQ ID NO：419的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：423的可變輕鏈序列(TPP-18206)，

k 根據SEQ ID NO：437的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：441的可變輕鏈序列(TPP-18207)，

l 根據SEQ ID NO：455的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：459的可變輕鏈序列(TPP-19546)，

m 根據SEQ ID NO：473的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：477的可變輕鏈序列(TPP-20950)，

n 根據SEQ ID NO：491的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：495的可變輕鏈序列(TPP-20955)，

o 根據SEQ ID NO：509的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：513的可變輕鏈序列(TPP-20965)，

p 根據SEQ ID NO：527的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：531的可變輕鏈序列(TPP-21045)，

q 根據SEQ ID NO：545的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：549的可變輕鏈序列(TPP-21047)，

r 根據SEQ ID NO：563的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：567的可變輕鏈序列(TPP-21181)，

s 根據SEQ ID NO：581的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：585的可變輕鏈序列(TPP-21183)，

t 根據SEQ ID NO：599的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：603的可變輕鏈序列(TPP-21360)，

u 根據SEQ ID NO：617的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：621的可變輕鏈序列(TPP-23411)，

v 根據SEQ ID NO：660的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：664的可變輕鏈序列(TPP-29596)，

w 根據SEQ ID NO：680的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：684的可變輕鏈序列(TPP-29597)，

x 根據SEQ ID NO：702的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：706的可變輕鏈序列(TPP-18429)，

y 根據SEQ ID NO：722的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：726的可變輕鏈序列(TPP-18430)，

z 根據SEQ ID NO：742的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：746的可變輕鏈序列(TPP-18432)，

aa 根據SEQ ID NO：762的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：766的可變輕鏈序列(TPP-18433)，

bb 根據SEQ ID NO：782的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：786的可變輕鏈序列(TPP-18436)，

cc 根據SEQ ID NO：802的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：806的可變輕鏈序列(TPP-19571)，

dd 根據SEQ ID NO：826的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：830的可變輕鏈序列(TPP-27477)，

ee 根據SEQ ID NO：846的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：850的可變輕鏈序列(TPP-27478)，

ff 根據SEQ ID NO：866的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：870的可變輕鏈序列(TPP-27479)，

gg 根據SEQ ID NO：886的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：890的可變輕鏈序列(TPP-27480)，

hh 根據SEQ ID NO：906的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：910的可變輕鏈序列(TPP-29367)，

ii 根據SEQ ID NO：926的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：930的可變輕鏈序列(TPP-29368)，或

jj 根據SEQ ID NO：946的可變重鏈序列及/或根據SEQ ID NO：950的可變輕鏈序列(TPP-29369)

kk 根據SEQ ID NO：201的可變重鏈序列及根據SEQ ID NO：205的可變輕鏈序列(TPP-14095)，

ll 根據SEQ ID NO：215的可變重鏈序列及根據SEQ ID NO：219的可變輕鏈序列(TPP-14099)，

mm 根據SEQ ID NO：229的可變重鏈序列及根據SEQ ID NO：233的可變輕鏈序列(TPP-15285)，或

nn 根據SEQ ID NO：243的可變重鏈序列及根據SEQ ID NO：247的可變輕鏈序列(TPP-15286)。

【請求項11】 一種經分離抗CCR8抗體或其抗原結合片段，其包含與以下具有至少90%、95%、98%或100%序列一致性的重鏈序列及/或輕鏈序列：

a 根據SEQ ID NO：273的重鏈和根據SEQ ID NO：274的輕鏈(TPP-16966)，

b 根據SEQ ID NO：291的重鏈和根據SEQ ID NO：292的輕鏈(TPP-17575)，

c 根據SEQ ID NO：309的重鏈和根據SEQ ID NO：310的輕鏈(TPP-17576)，

d 根據SEQ ID NO：327的重鏈和根據SEQ ID NO：328的輕鏈(TPP-17577)，

e 根據SEQ ID NO：345的重鏈和根據SEQ ID NO：346的輕鏈(TPP-17578)，

f 根據SEQ ID NO：363的重鏈和根據SEQ ID NO：364的輕鏈(TPP-17579)，

g 根據SEQ ID NO：381的重鏈和根據SEQ ID NO：382的輕鏈(TPP-17580)，

h 根據SEQ ID NO：399的重鏈和根據SEQ ID NO：400的輕鏈(TPP-17581)，

i 根據SEQ ID NO：417的重鏈和根據SEQ ID NO：418的輕鏈(TPP-18205)，

j 根據SEQ ID NO：435的重鏈和根據SEQ ID NO：436的輕鏈(TPP-18206)，

k 根據SEQ ID NO：453的重鏈和根據SEQ ID NO：454的輕鏈(TPP-18207)，

l 根據SEQ ID NO：471的重鏈和根據SEQ ID NO：472的輕鏈(TPP-19546)，

m 根據SEQ ID NO：489的重鏈和根據SEQ ID NO：490的輕鏈(TPP-20950)，

n 根據SEQ ID NO：507的重鏈和根據SEQ ID NO：508的輕鏈(TPP-20955)，

o 根據SEQ ID NO：525的重鏈和根據SEQ ID NO：526的輕鏈(TPP-20965)，

p 根據SEQ ID NO：543的重鏈和根據SEQ ID NO：544的輕鏈(TPP-21045)，

q 根據SEQ ID NO：561的重鏈和根據SEQ ID NO：562的輕鏈(TPP-21047)，

r 根據SEQ ID NO：579的重鏈和根據SEQ ID NO：580的輕鏈(TPP-21181)，

s 根據SEQ ID NO：597的重鏈和根據SEQ ID NO：598的輕鏈(TPP-21183)，

t 根據SEQ ID NO：615的重鏈和根據SEQ ID NO：616的輕鏈(TPP-21360)，

u 根據SEQ ID NO：633的重鏈和根據SEQ ID NO：634的輕鏈(TPP-23411)，

v 根據SEQ ID NO：676的重鏈和根據SEQ ID NO：677的輕鏈(TPP-29596)，

w　根據SEQ ID NO：696的重鏈和根據SEQ ID NO：697的輕鏈(TPP-29597)，

x　根據SEQ ID NO：718的重鏈和根據SEQ ID NO：719的輕鏈(TPP-18429)，

y　根據SEQ ID NO：738的重鏈和根據SEQ ID NO：739的輕鏈(TPP-18430)，

z　根據SEQ ID NO：758的重鏈和根據SEQ ID NO：759的輕鏈(TPP-18432)，

aa　根據SEQ ID NO：778的重鏈和根據SEQ ID NO：779的輕鏈(TPP-18433)，

bb　根據SEQ ID NO：798的重鏈和根據SEQ ID NO：799的輕鏈(TPP-18436)，

cc　根據SEQ ID NO：818的重鏈和根據SEQ ID NO：819的輕鏈(TPP-19571)，

dd　根據SEQ ID NO：842的重鏈和根據SEQ ID NO：843的輕鏈(TPP-27477)，

ee　根據SEQ ID NO：862的重鏈和根據SEQ ID NO：863的輕鏈(TPP-27478)，

ff　根據SEQ ID NO：882的重鏈和根據SEQ ID NO：883的輕鏈(TPP-27479)，

gg　根據SEQ ID NO：902的重鏈和根據SEQ ID NO：903的輕鏈(TPP-27480)，

hh　根據SEQ ID NO：922的重鏈和根據SEQ ID NO：923的輕鏈(TPP-29367)，

ii　根據SEQ ID NO：942的重鏈和根據SEQ ID NO：943的輕鏈(TPP-29368)，

jj　根據SEQ ID NO：962的重鏈和根據SEQ ID NO：963的輕鏈(TPP-29369)，

kk　根據SEQ ID NO：211的重鏈和根據SEQ ID NO：212的輕鏈(TPP-14095)，

ll　根據SEQ ID NO：225的重鏈和根據SEQ ID NO：226的輕鏈(TPP-14099)，

mm　根據SEQ ID NO：239的重鏈和根據SEQ ID NO：240的輕鏈(TPP-15285)，

或

nn　根據SEQ ID NO：253的重鏈和根據SEQ ID NO：254的輕鏈(TPP-15286)。

【請求項12】 如請求項1、2及8至11中任一項之經分離抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段是無岩藻醣基化的。

【請求項13】 如請求項1、2及8至11中任一項之經分離抗體或其抗原結合片段，其中該抗體誘發ADCC及/或ADCP。

【請求項14】 一種結合物，其包含如請求項1至13中任一項之抗體或抗原結合片段，較佳地其中該結合物包含

a. 放射性元素，

b. 細胞毒性劑，諸如奧瑞他汀(auristatin)、類美登素(maytansinoid)、驅動蛋白-紡錘體蛋白抑制劑、菸鹼醯胺磷酸核糖基轉移酶抑制劑，或吡咯并苯二氮呼衍生物，

c. 其他抗體或抗原結合片段，或

d. 嵌合抗原受體。

【請求項15】 一種醫藥組成物，其包含如請求項1至13中任一項之抗體或抗原結合片段或如請求項14之結合物，並視情況包含一或多種其他治療活性化合物，較佳地選自以下：

a 靶向檢查點蛋白的抗體或小分子，檢查點蛋白為諸如PD1、PD-L1或CTLA-4，

b 靶向其他趨化因子受體的抗體，其他趨化因子受體為諸如CCR1、CCR2、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CCR10、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5、CXCR6、CX3CR1或CXCR1，

c 靶向由腫瘤細胞特異地表現的蛋白質的抗體，

d 靶向HER2及/或EGFR的抗體或小分子，

e 任何用於頭頸癌、乳癌、胃癌、肺癌、鱗狀細胞癌、食道腫瘤、黑色素瘤、膀胱癌、肝癌及/或攝護腺癌的護理標準，

f 化療劑，較佳紫杉烷、紫杉醇、多柔比星、順鉑、卡鉑、奧沙利鉑，或吉西他濱，及/或

g 標靶激酶抑制劑，例如索拉非尼(Sorafinib)、索拉非尼或MEKi-1。

【請求項16】 如請求項1至13中任一項之抗體或抗原結合片段或如請求項14之結合物或如請求項15之醫藥組成物，其用作為藥劑。

【請求項17】 如請求項1至13中任一項之抗體或抗原結合片段或如請求項14之結合物或如請求項15之醫藥組成物，其用於治療特徵在於CCR8陽性細胞(諸如CCR8陽性腫瘤細胞或CCR8陽性調節性T細胞)的腫瘤或疾病。

【請求項18】 如請求項1至13中任一項之抗體或抗原結合片段或如請求項14之結合物或如請求項15之醫藥組成物，其用於與下列項目同時、分開，或依序組合：

(i)一或多種其他治療活性化合物，較佳選自

a. 靶向檢查點蛋白的抗體或小分子，靶向檢查點蛋白為諸如PD1、PD-L1或CTLA-4，

b. 靶向其他趨化因子受體的抗體，其他趨化因子受體為諸如CCR1、CCR2、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR9、CCR10、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5、CXCR6、CX3CR1，或CXCR1，

c. 靶向由腫瘤細胞特異地表現的蛋白質的抗體，

d. 靶向HER2及/或EGFR的抗體或小分子，

e. 任何用於頭頸癌、乳癌、胃癌、肺癌、鱗狀細胞癌、食道腫瘤、黑色素瘤、膀胱癌、肝癌及/或攝護腺癌的護理標準，

f. 化療劑，較佳紫杉烷、紫杉醇、多柔比星、順鉑、卡鉑、奧沙利鉑或吉西他濱，及/或

g. 標靶激酶抑制劑，例如索拉非尼，瑞戈非尼或MEKi-1，及/或

(ii) 放射療法，及/或

(iii) 耗竭腫瘤內B細胞，

以供治療特徵在於CCR8陽性細胞(諸如CCR8陽性調節性T細胞)的腫瘤或疾病。

【請求項19】 如請求項17或18使用之抗體、片段，結合物或醫藥組成物，其中該腫瘤選自由下列組成之群組：T細胞急性淋巴母細胞性白血病、乳癌、三陰性乳癌、三陽性乳癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、小細胞肺癌(SCLC)、睪丸癌、胃癌、頭頸部鱗狀細胞癌、胸腺瘤、食道腺癌、結腸直腸癌、胰腺癌、卵巢癌或子宮頸癌、急性骨髓性白血病、腎癌、膀胱癌、皮膚癌、黑色素瘤、甲狀腺癌、間皮瘤、肉瘤和攝護腺癌、B細胞淋巴瘤、T細胞淋巴瘤或任何其他涉及CCR8表現細胞的癌症，較佳其中腫瘤是選自頭頸癌、乳癌、胃癌、肺癌、鱗狀細胞癌、食道腫瘤、B細胞淋巴瘤、黑色素瘤，和T細胞淋巴瘤。

【請求項20】 一種多核苷酸，其編碼如請求項1至13中任一項之抗體或抗原結合片段。

【請求項21】 一種載體，其包含如請求項20之多核苷酸。

【請求項22】 一種經分離細胞，其被安排用於生產根據如請求項1至13中任一項之抗體或抗原結合片段。

【請求項23】 一種用於生產如請求項1至13中任一項之抗體或抗原結合片段或如請求項14之結合物的方法，其包含培養如請求項22之細胞，以及視情況純化抗體或抗原結合片段。

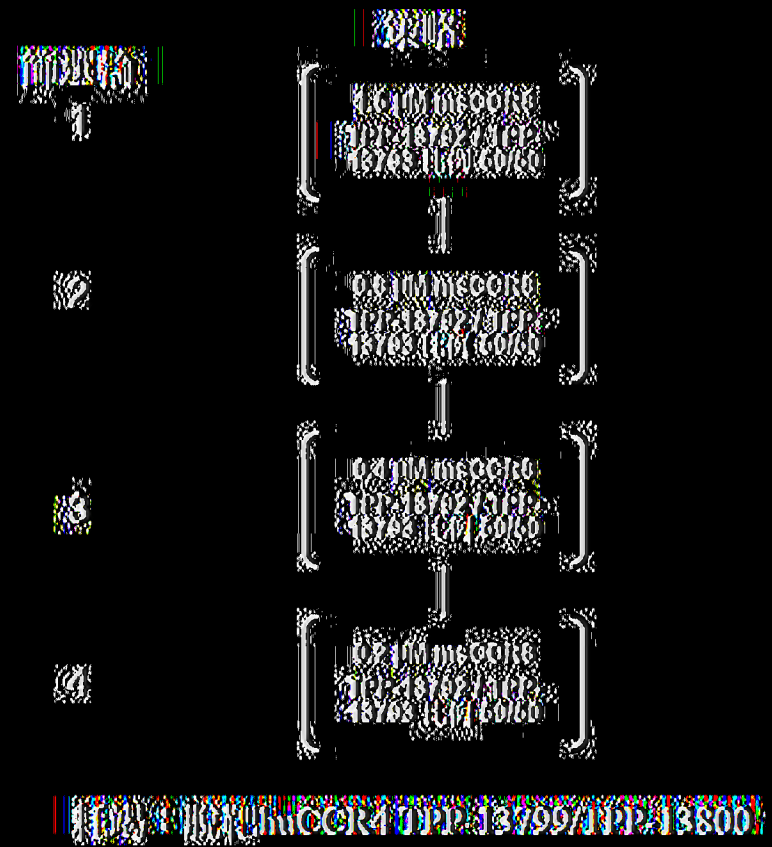
【請求項24】 如請求項1至13中任一項之抗體或抗原結合片段或如請求項14之結合物，其作為活體內診斷劑。

【請求項25】 一種套組，其包含如請求項1至13中任一項之抗體或抗原結合片段或如請求項14之結合物或如請求項15之醫藥組成物，以及使用說明書。

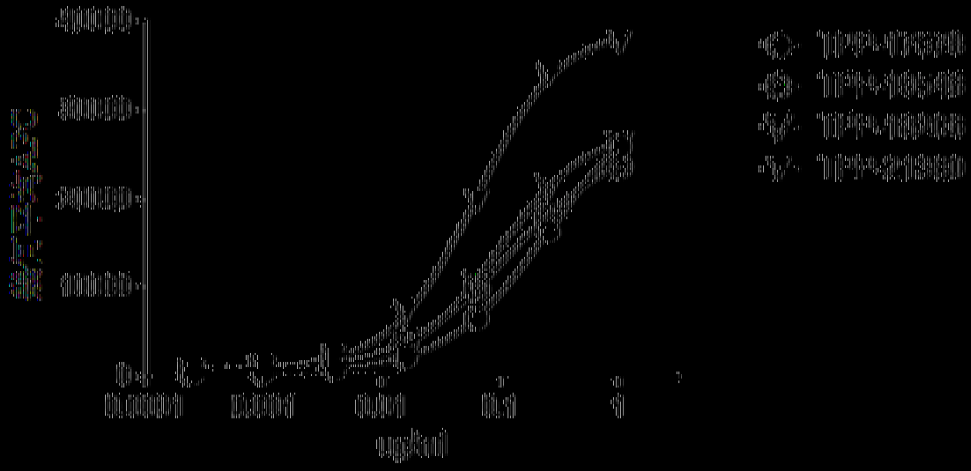
[(發明)]

圖3
圖2
圖1

圖 7



[圖5]



[圖6]

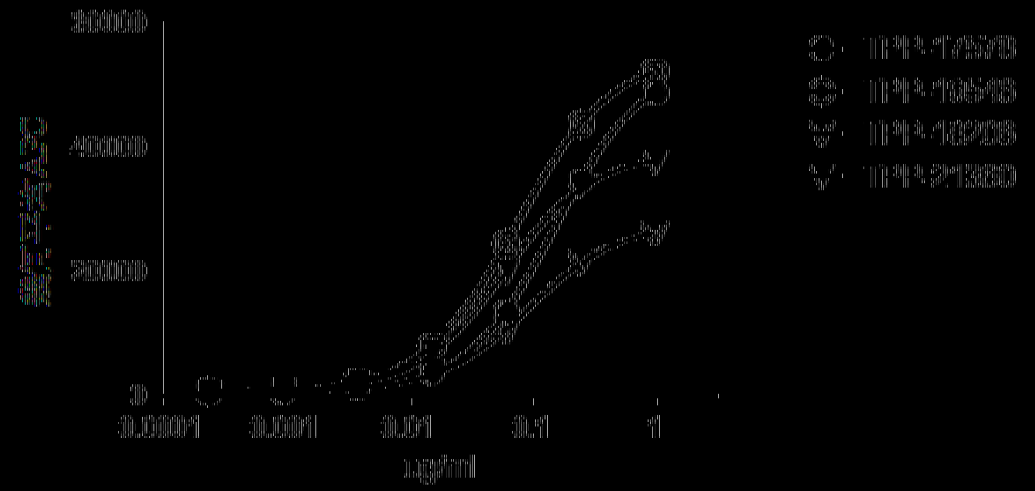

3000
2000
1000
0
0.001
0.01
0.1
1
ng/ml

圖7

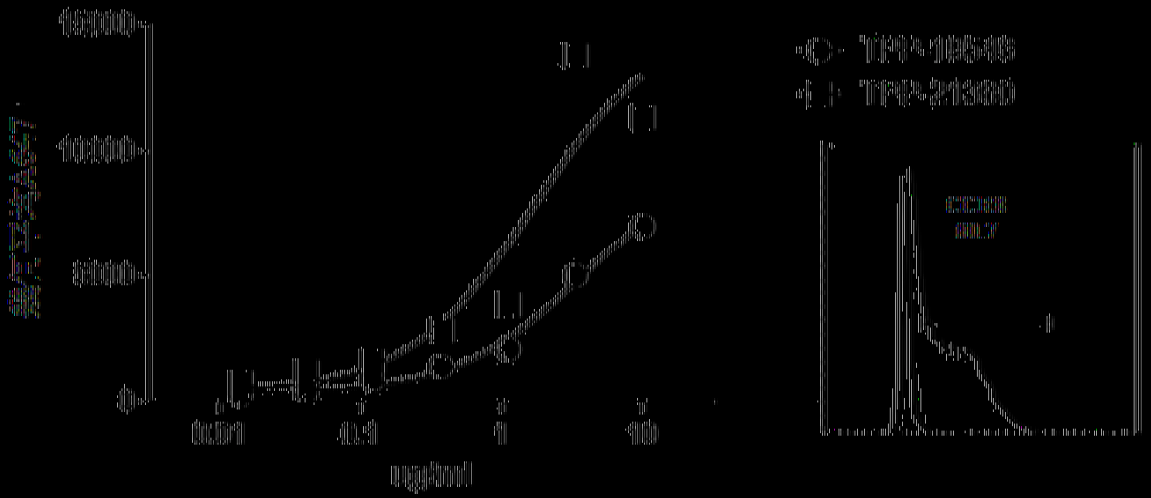

1000
100
10
1
0.01
0.1
1
10
ng/ml

圖8

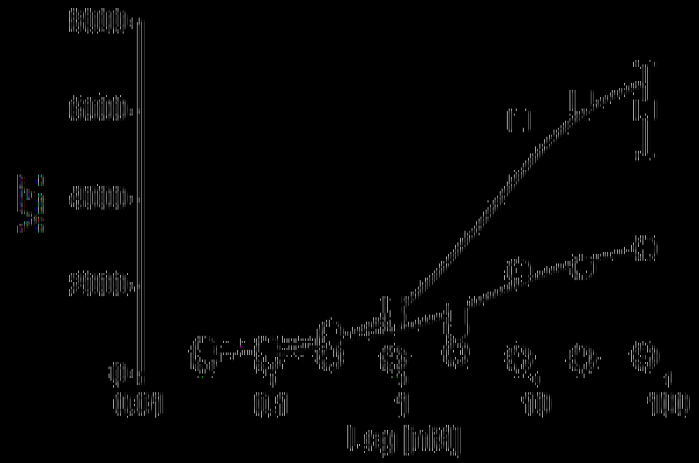
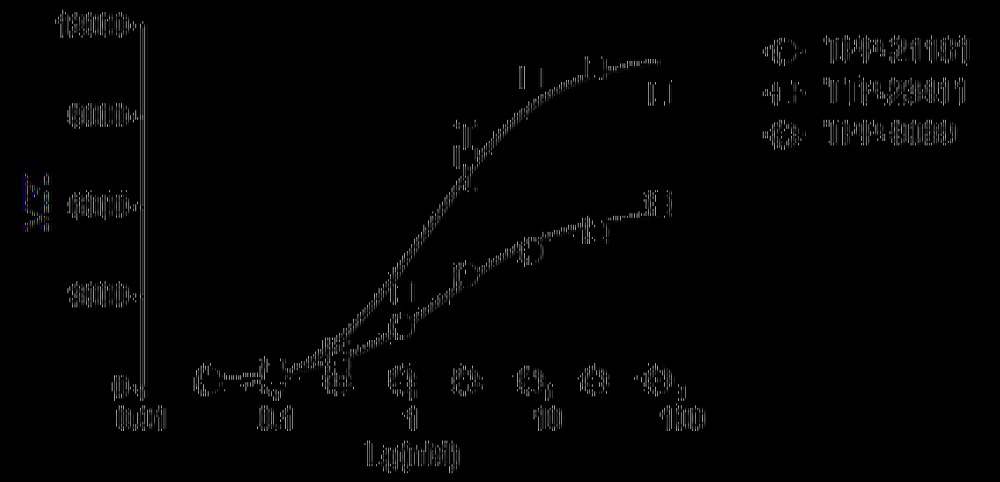
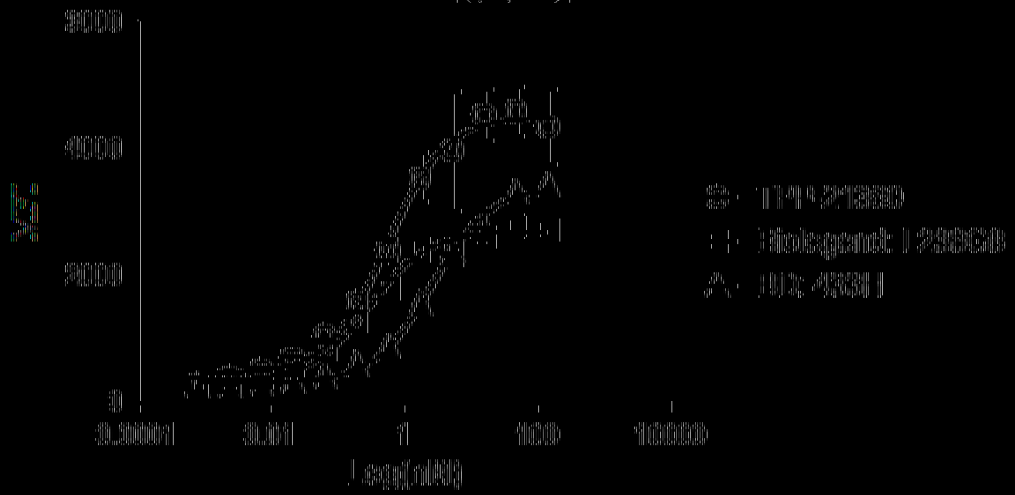

6000
4000
2000
0
0.01
0.1
1
10
Log [ng/ml]

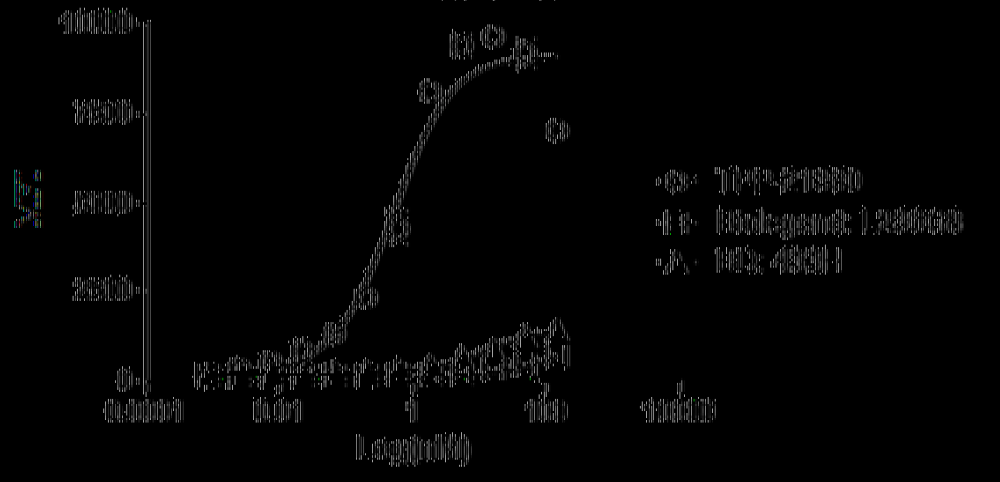
圖9


1600
800
400
300
0
0.001
0.01
1
10
100
Log(dose)
TPS2100
TPS2001
TPS2000

[圖10]

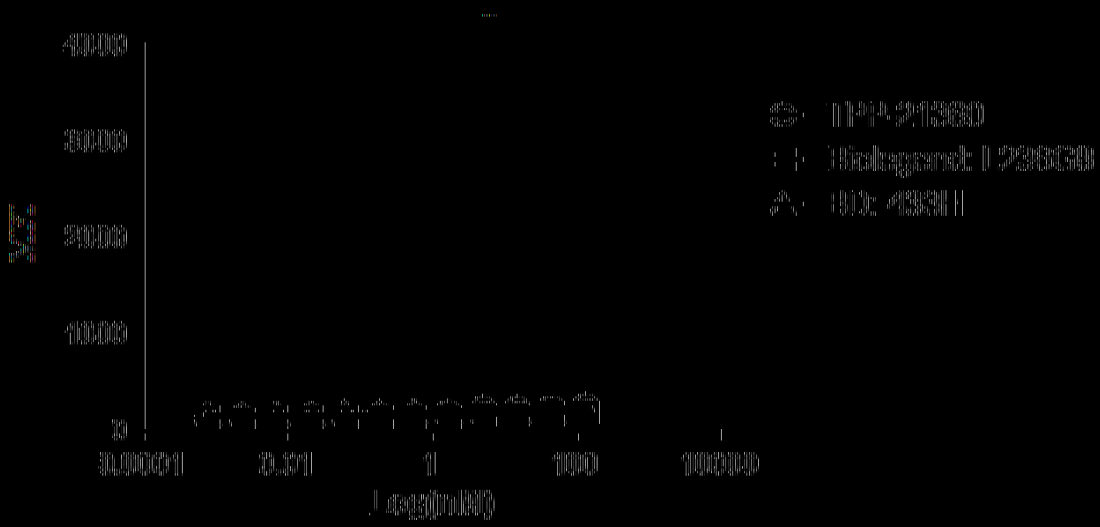

300
200
100
0
0.0001
0.01
1
100
10000
Log(dose)
TPS2100
Ibalgastat 12000
10x 4000

[圖11]

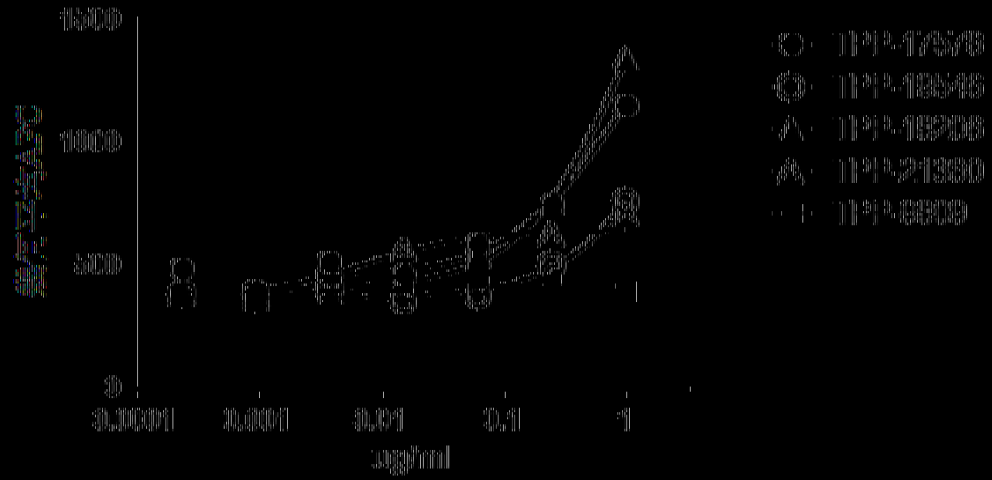

1000
800
600
400
200
0
0.001
0.01
1
10
100
Log(dose)
TPS2100
Ibalgastat 12000
10x 4000

[圖12]

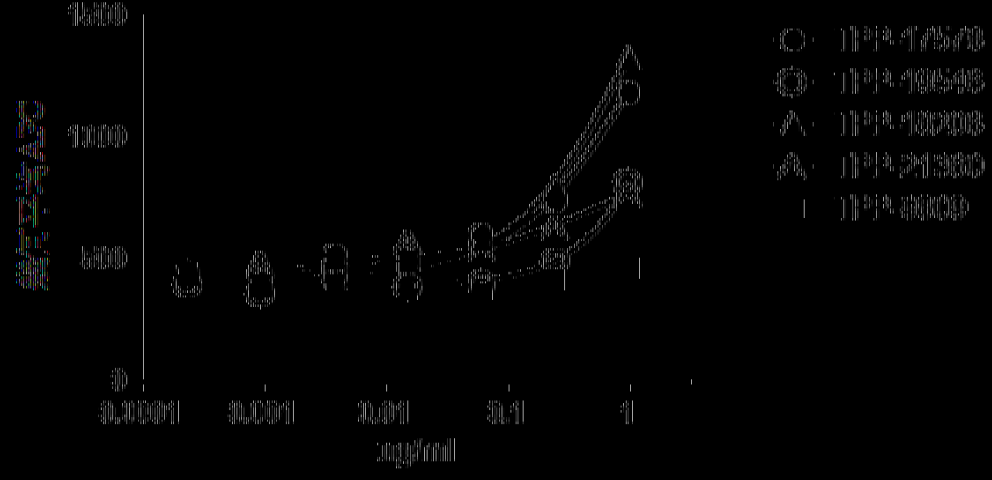
圖3


4000
3000
2000
1000
0
0.0001
0.01
1
100
10000
Log(ng/ml)
○ 抗PD-L1抗体
● Bakgard Ⅱ2880
△ 抗体4881

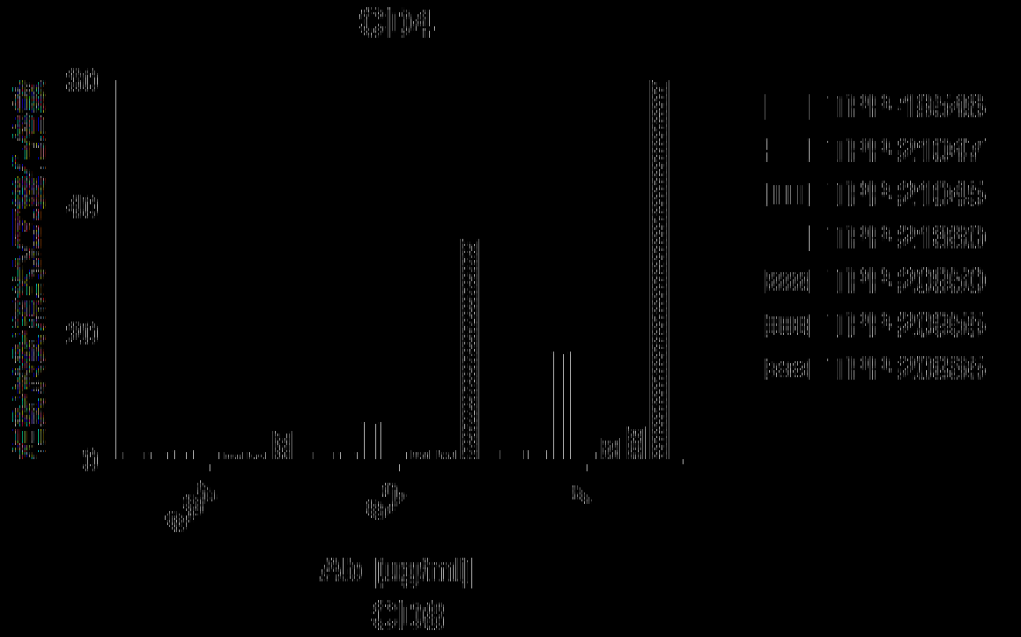
[図14]


1500
1000
500
0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
ng/ml
○ 抗PD-L1抗体
● 抗PD-1抗体
△ 抗PD-1抗体
▲ 抗PD-L1抗体
□ 抗PD-L1抗体

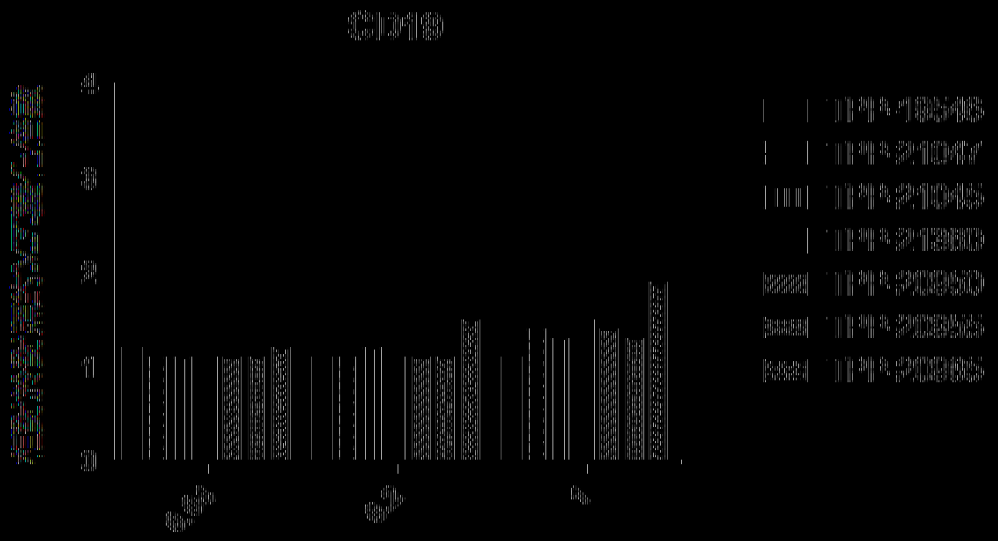
[図15]


1500
1000
500
0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
ng/ml
○ 抗PD-L1抗体
● 抗PD-1抗体
△ 抗PD-1抗体
▲ 抗PD-L1抗体
□ 抗PD-L1抗体

[図16]



[(時17)]



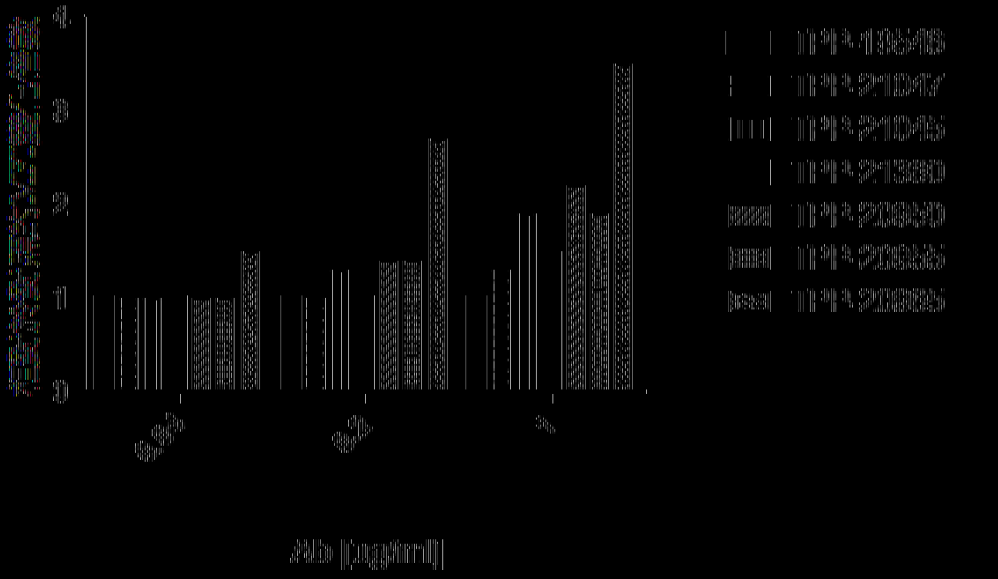
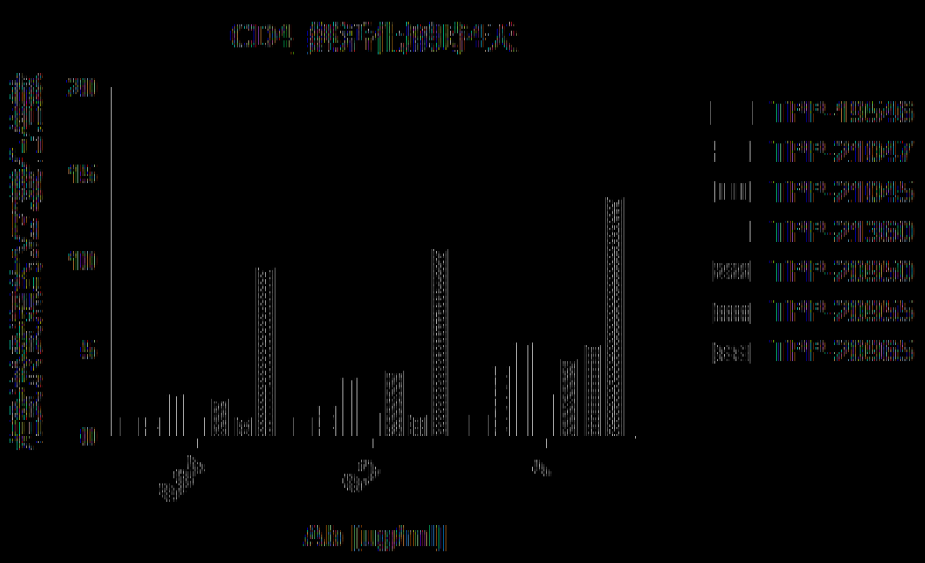
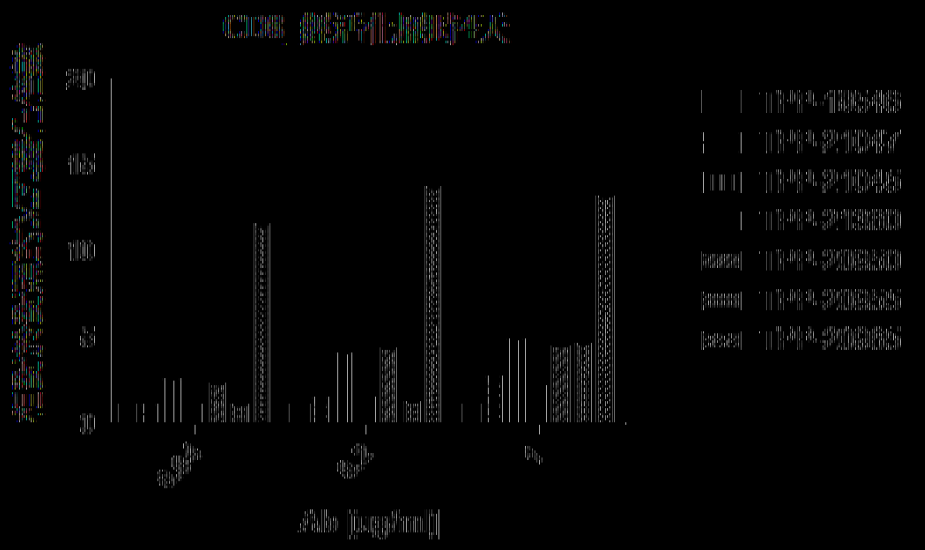


圖17





圖(圖17)

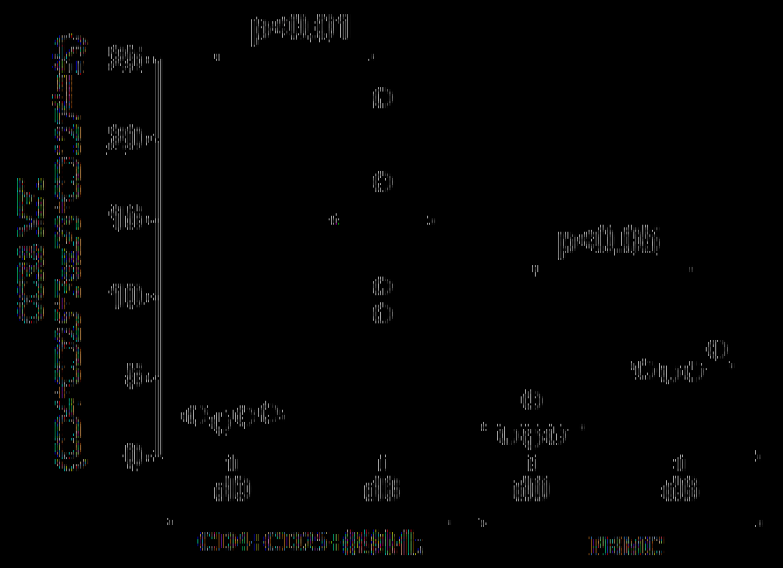
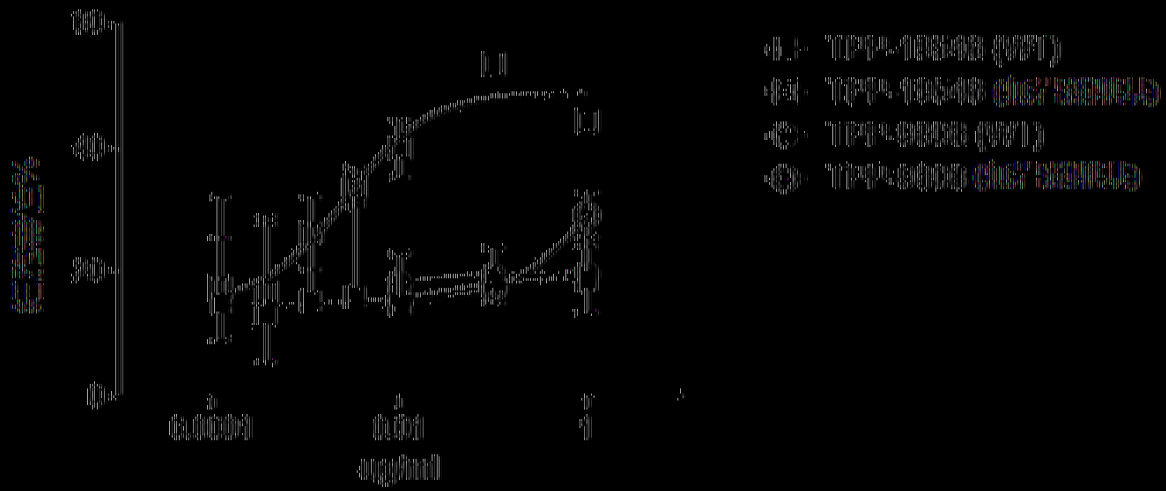


圖18



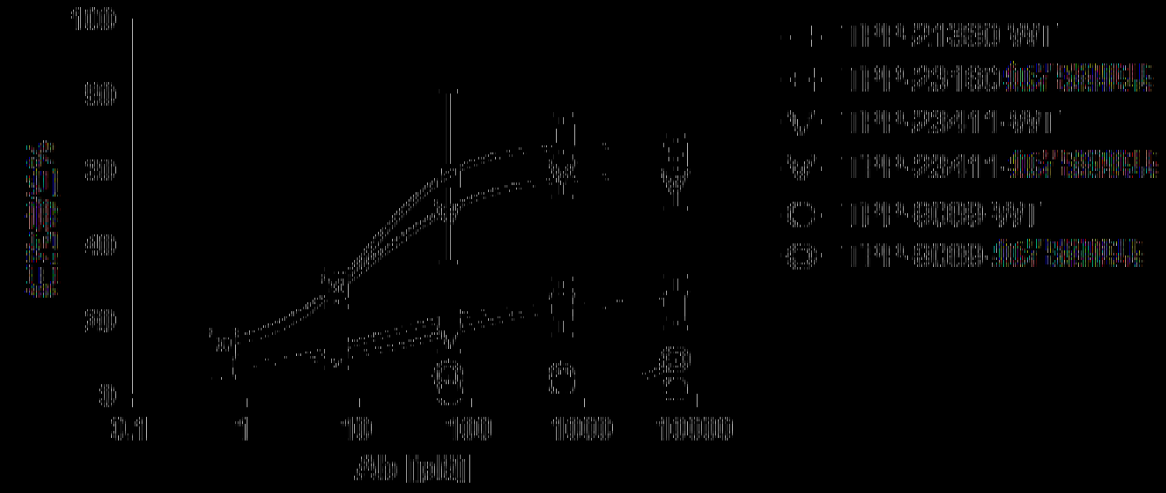
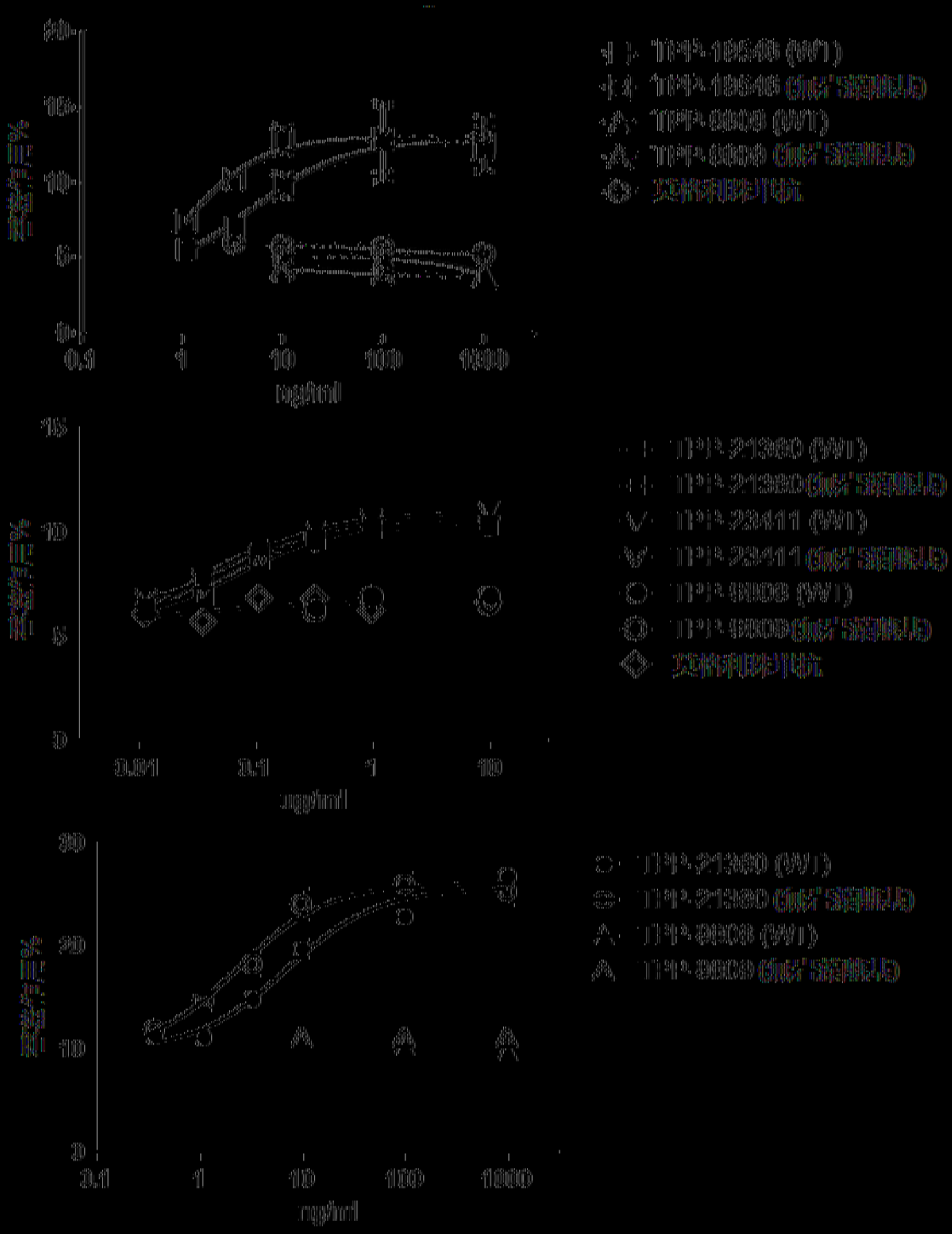
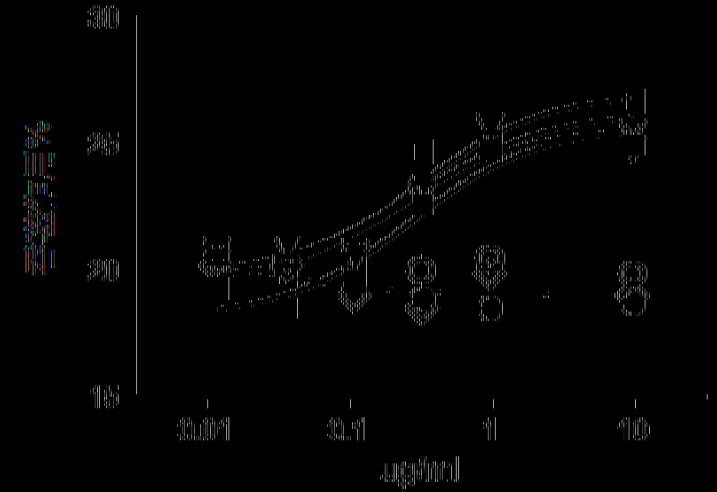
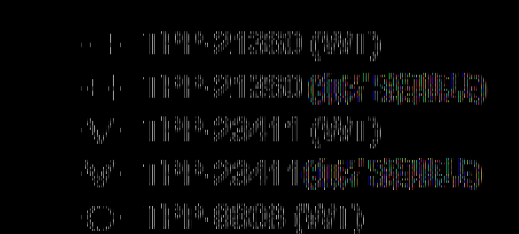


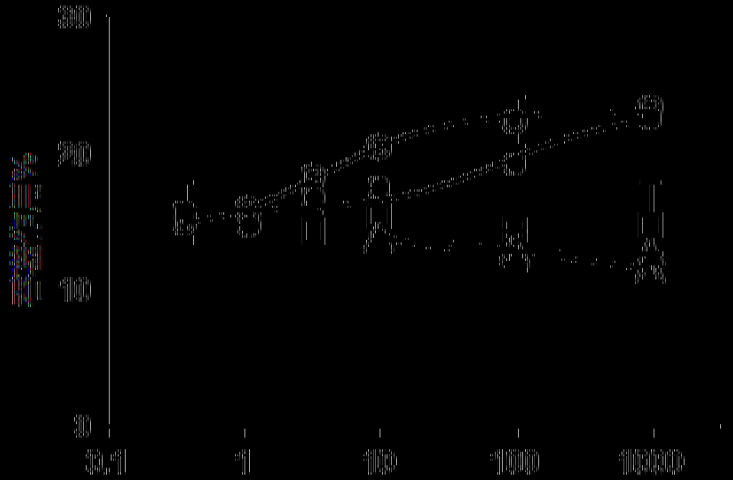
圖19


細胞生存率 (%)
ng/ml
TPX-16566 (WT)
TPX-16566 (del 5del19)
TPX-2000 (WT)
TPX-2000 (del 5del19)
DMSO対照
細胞生存率 (%)
ng/ml
TPX-21880 (WT)
TPX-21880 (del 5del19)
TPX-20811 (WT)
TPX-20811 (del 5del19)
TPX-4000 (WT)
TPX-4000 (del 5del19)
DMSO対照
細胞生存率 (%)
ng/ml
TPX-21880 (WT)
TPX-21880 (del 5del19)
TPX-2000 (WT)
TPX-2000 (del 5del19)

[(圖22.)]


30
25
20
15
0.01
0.1
1
10
ug/ml


IFP-21880 (WT)
IFP-21880 (6xHIS)
IFP-2411 (WT)
IFP-2411 (6xHIS)
IFP-880 (WT)
IFP-880 (6xHIS)
对照抗体


30
20
10
0
0.1
1
10
100
1000
ng/ml

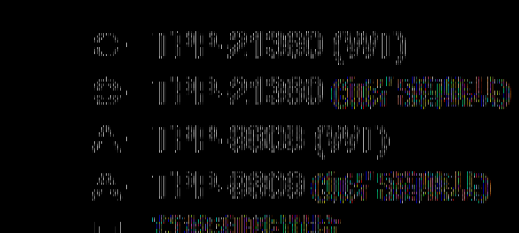
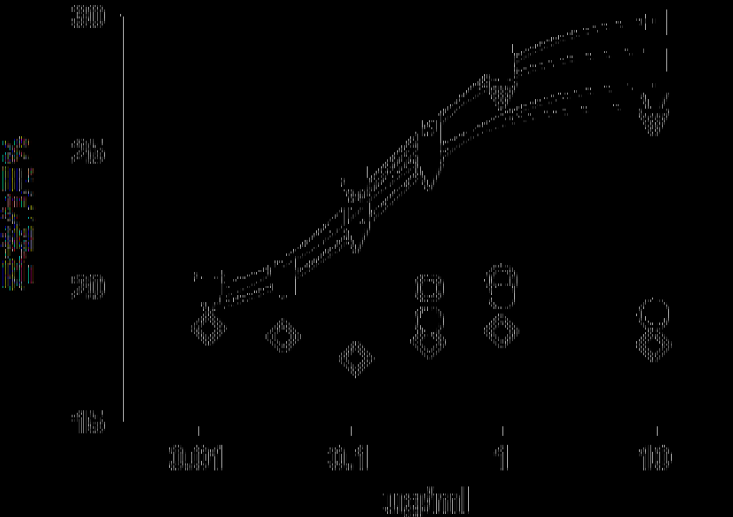

IFP-21880 (WT)
IFP-21880 (6xHIS)
IFP-880 (WT)
IFP-880 (6xHIS)
对照抗体

图23


30
25
20
15
0.01
0.1
1
10
ug/ml

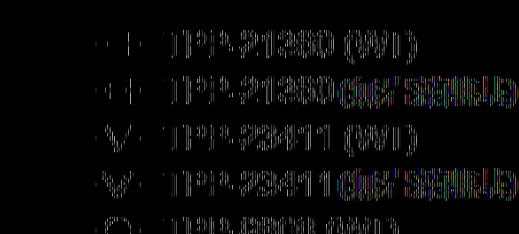
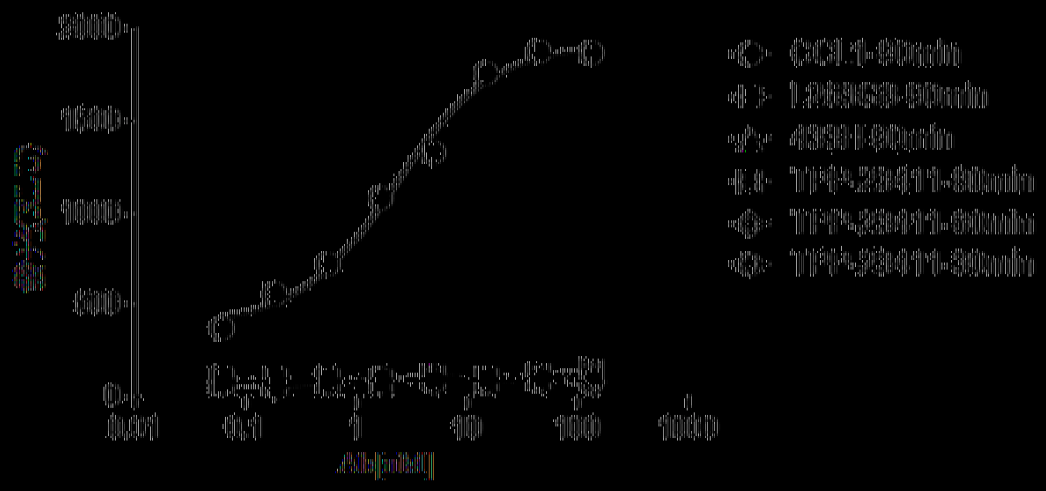
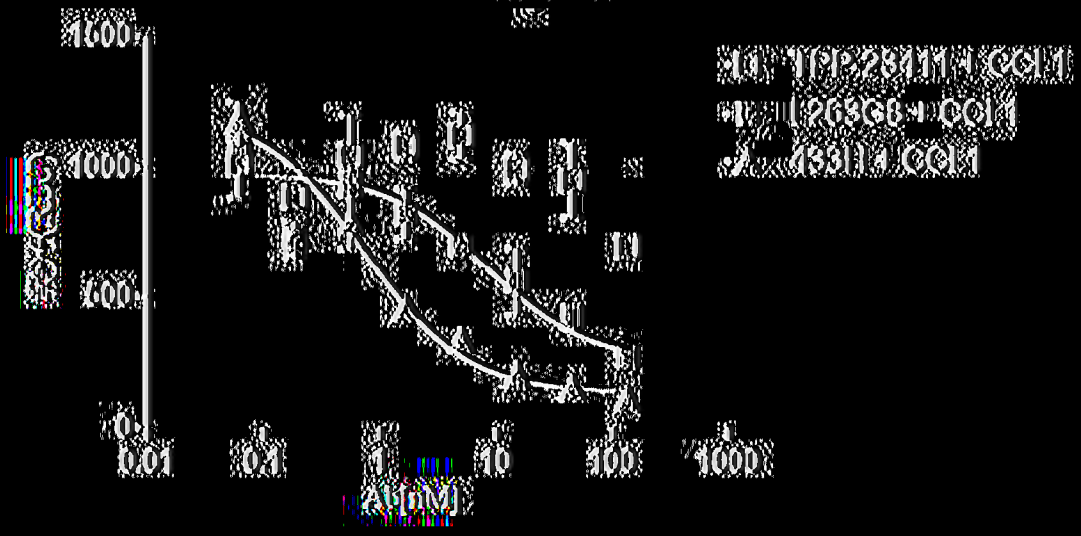

IFP-21880 (WT)
IFP-21880 (6xHIS)
IFP-2411 (WT)
IFP-2411 (6xHIS)
IFP-880 (WT)
IFP-880 (6xHIS)
对照抗体

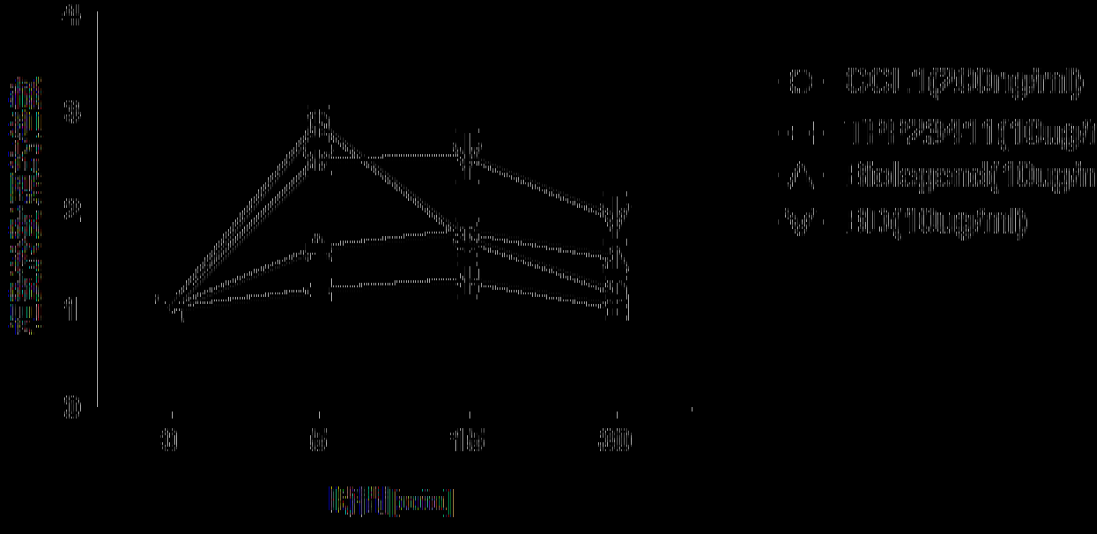
图24


3000
2000
1000
0
0.01
0.1
1
10
100
1000
◇ CCL1-Brdu
□ LO2-Brdu
△ 4T1-Brdu
▽ TPP-23011-Brdu
◁ TPP-23011-Brdu
▷ TPP-23011-Brdu

圖(25)


1600
1000
600
200
0.01
0.1
1
10
100
1000
○ TPP-23111+CCL1
▽ LO2+CCL1
△ 4T1+CCL1

圖(26)


4
3
2
1
0
0
5
10
15
20
○ CCL1(200ng/ml)
□ TPP-23111(10ug/ml)
△ Bolapenal(10ug/ml)
▽ LO2(10ug/ml)

圖(27)

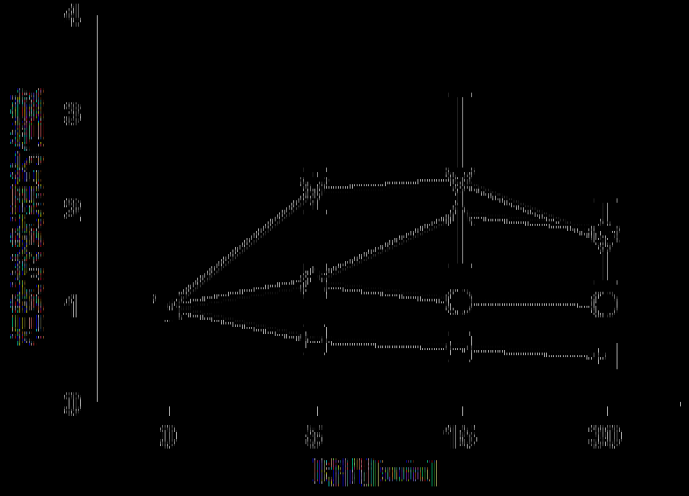

4
3
2
1
0
0
5
15
30
○ 空白(200mg/ml)
－ 化合物1(10ug/ml)
△ 化合物2(10ug/ml)
▽ 對照(10ug/ml)

圖28

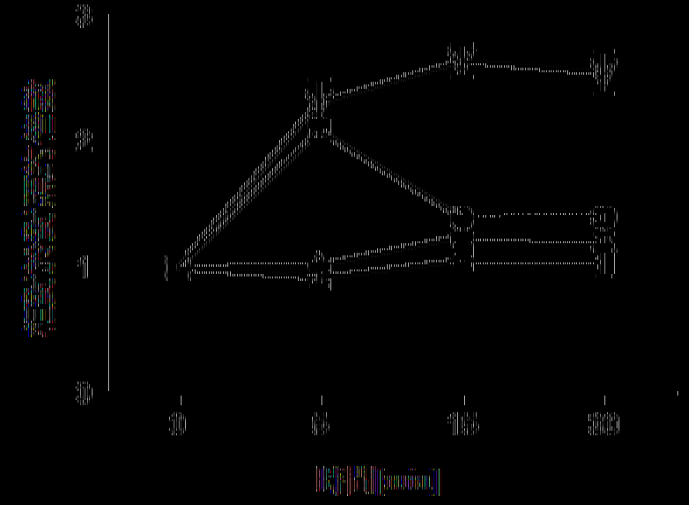

4
3
2
1
0
0
5
15
30
○ 空白(200mg/ml)
－ 化合物1(10ug/ml)
△ 化合物2(10ug/ml)
▽ 對照(10ug/ml)

圖29

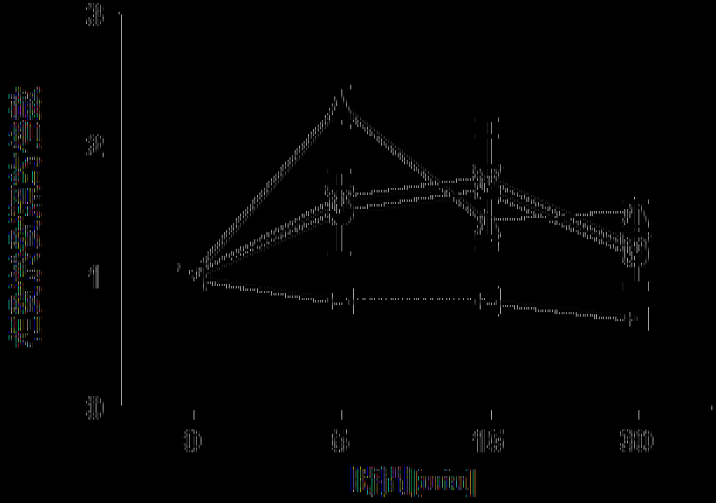

4
3
2
1
0
0
5
15
30
○ 空白(200mg/ml)
－ 化合物1(10ug/ml)
△ 化合物2(10ug/ml)
▽ 對照(10ug/ml)

圖30

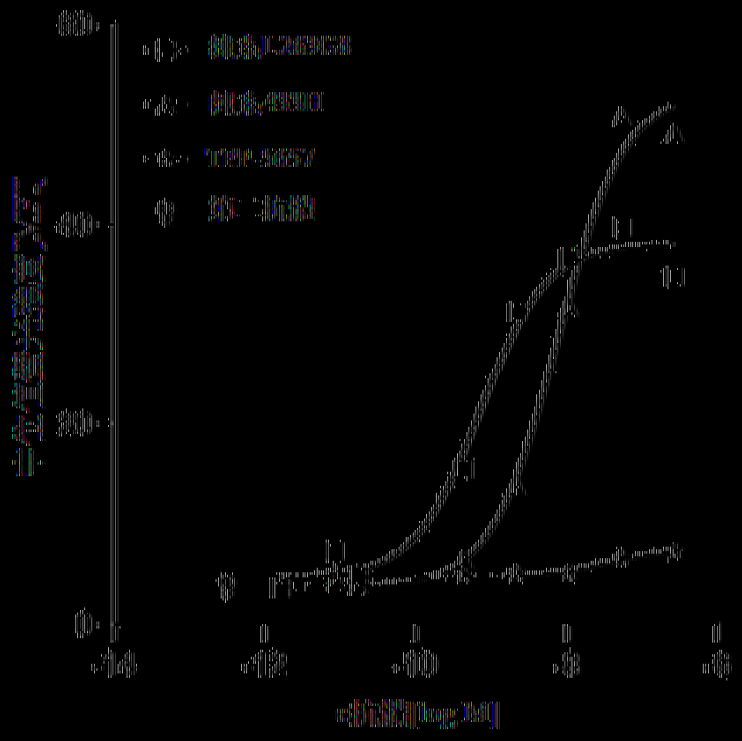


圖31a

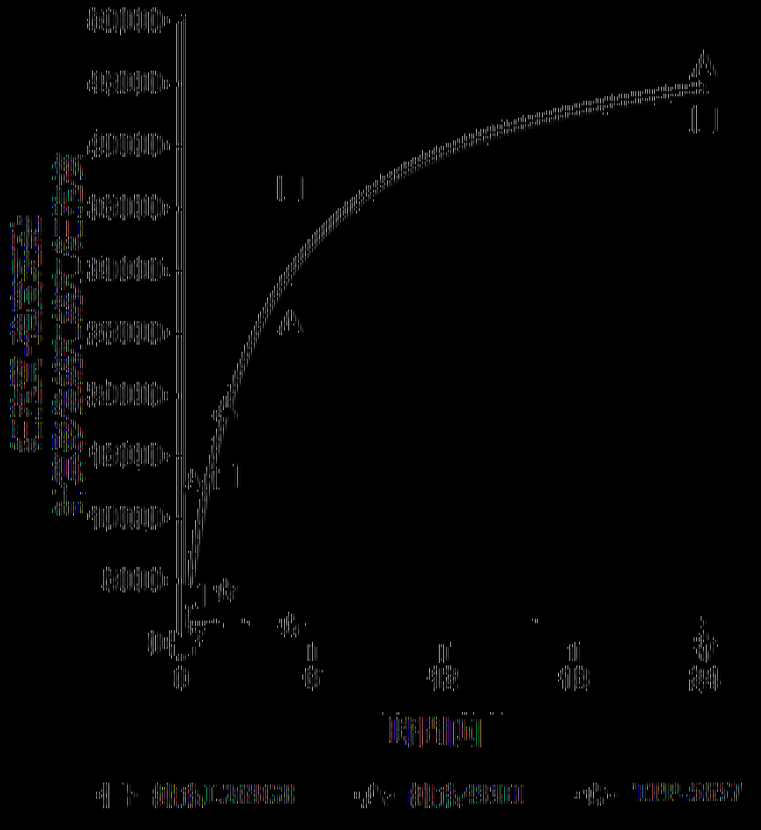


圖31b

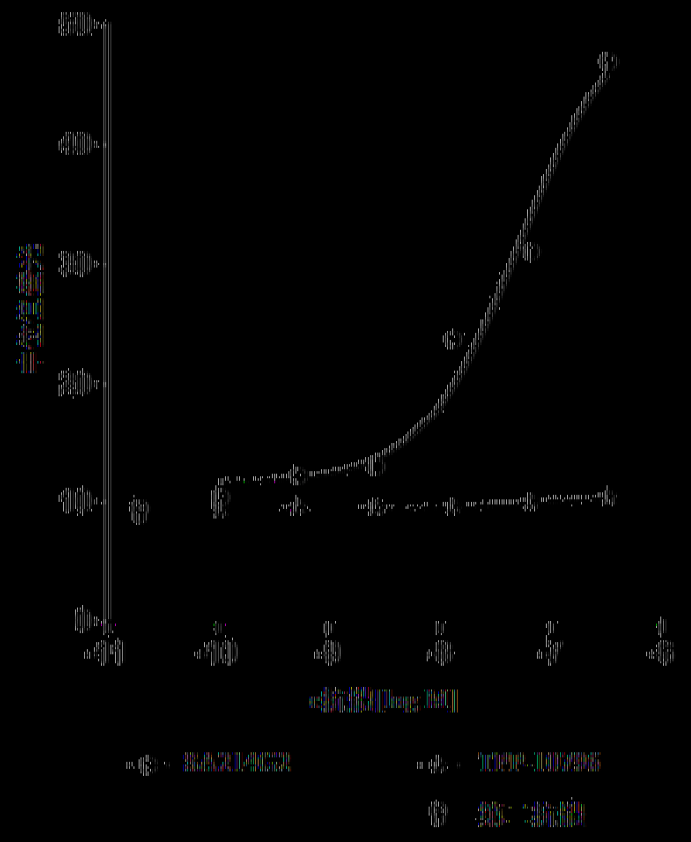


圖32a

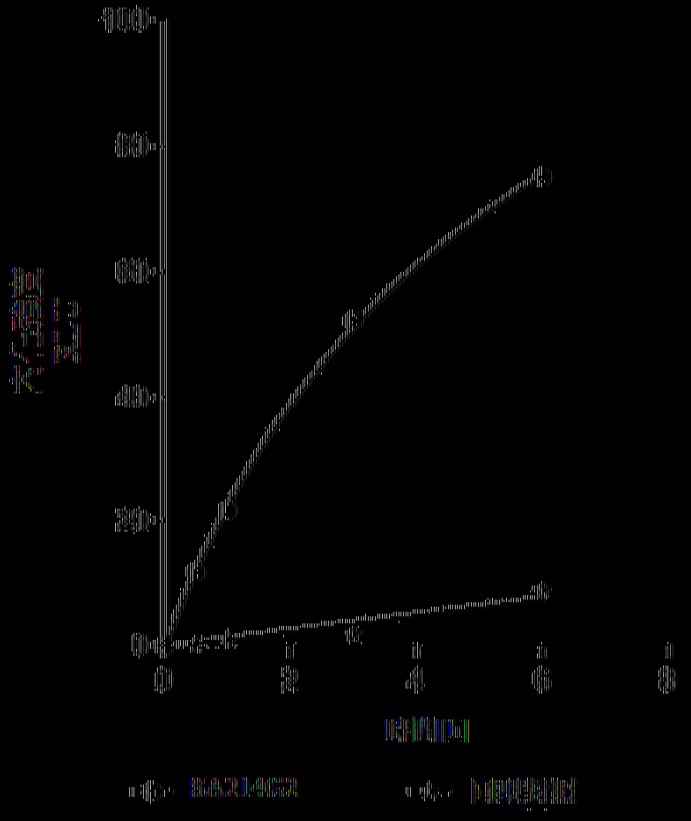
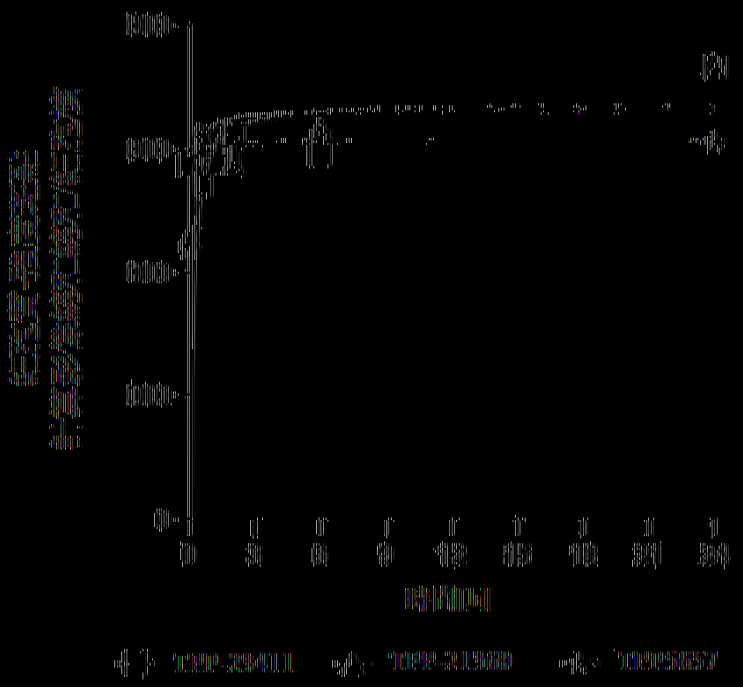
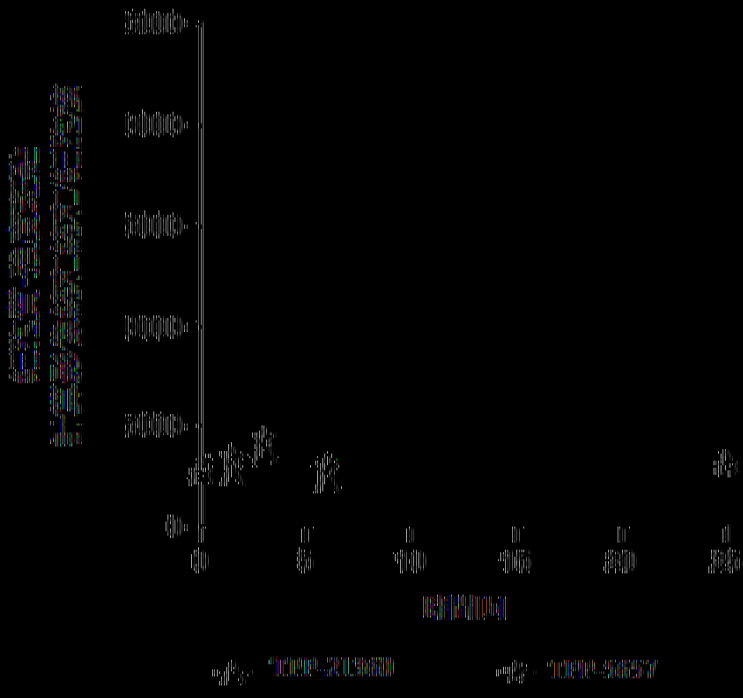


圖32b



|(圖33a)|



|(圖33b)|

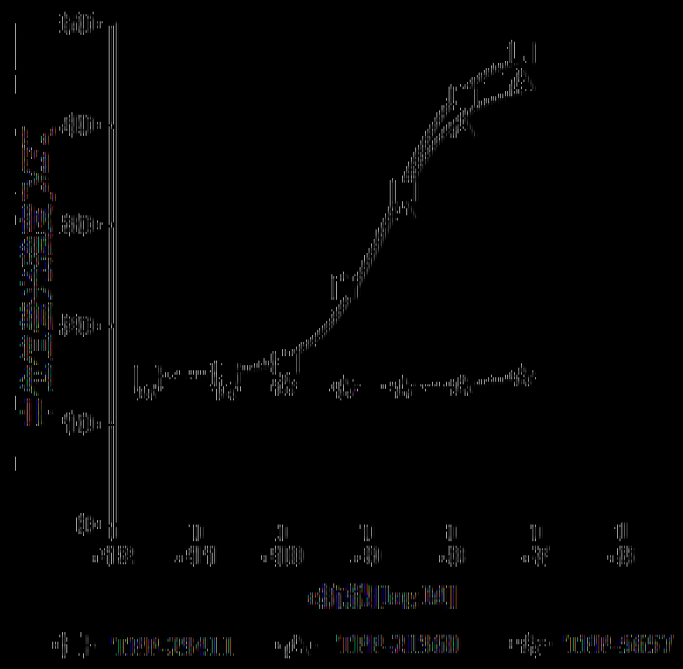


圖34a

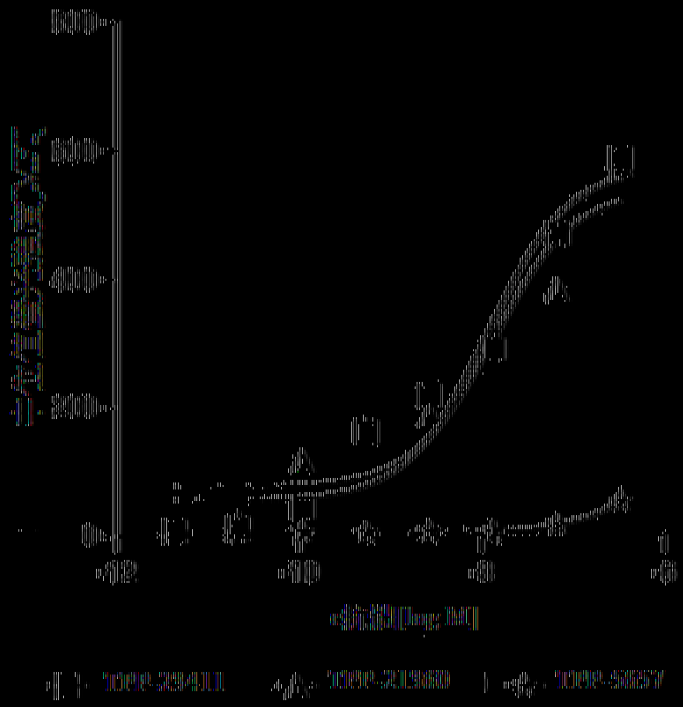
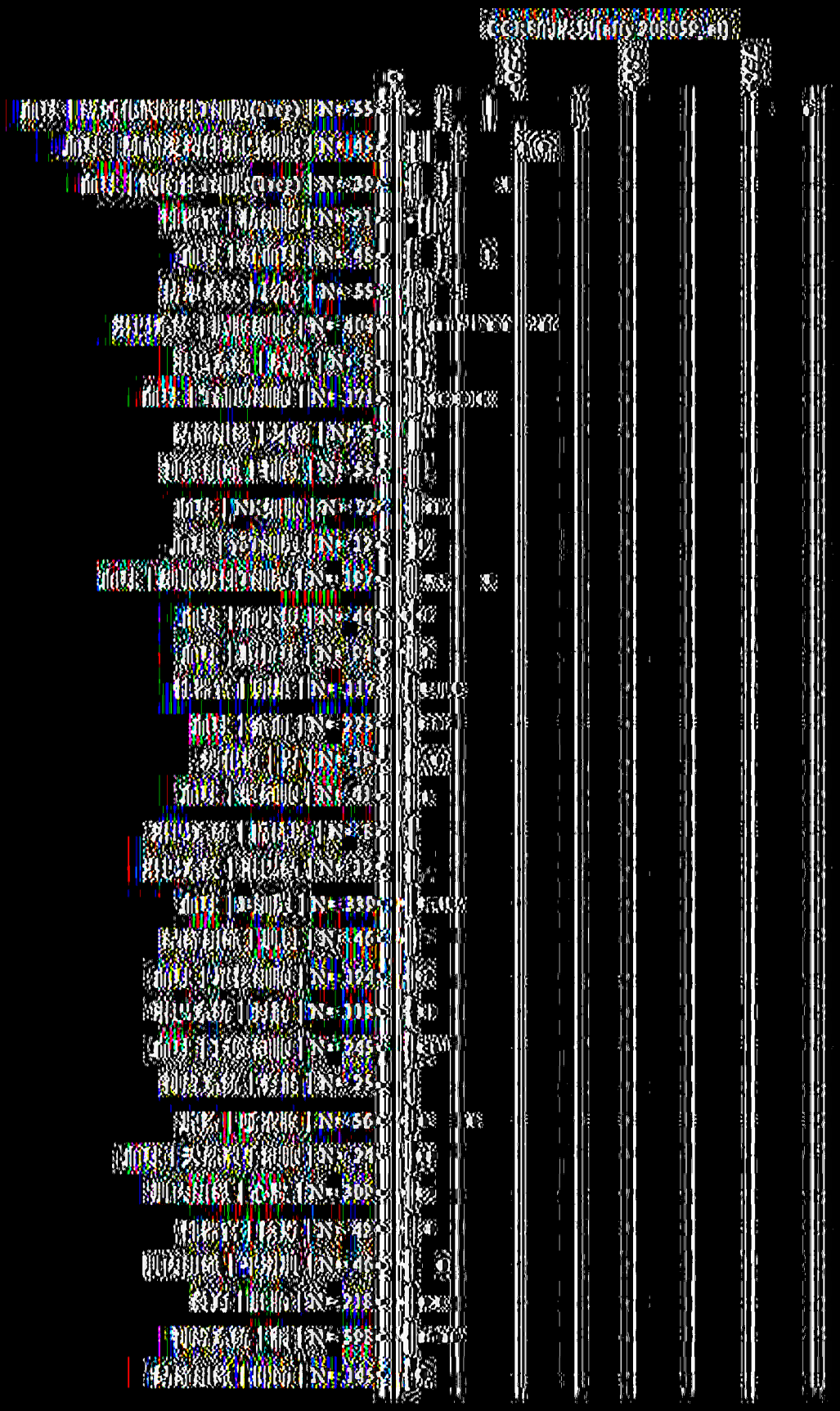
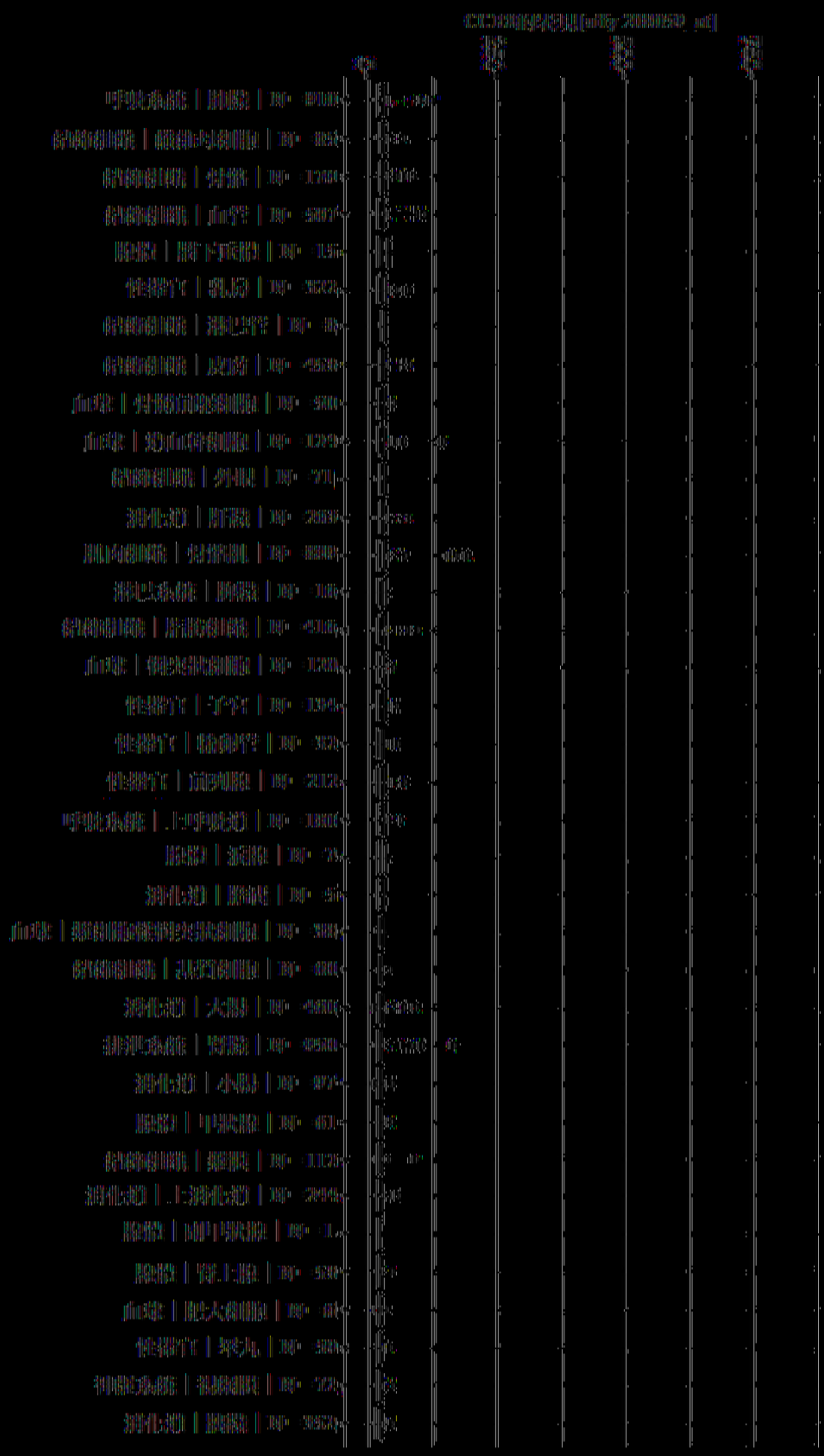


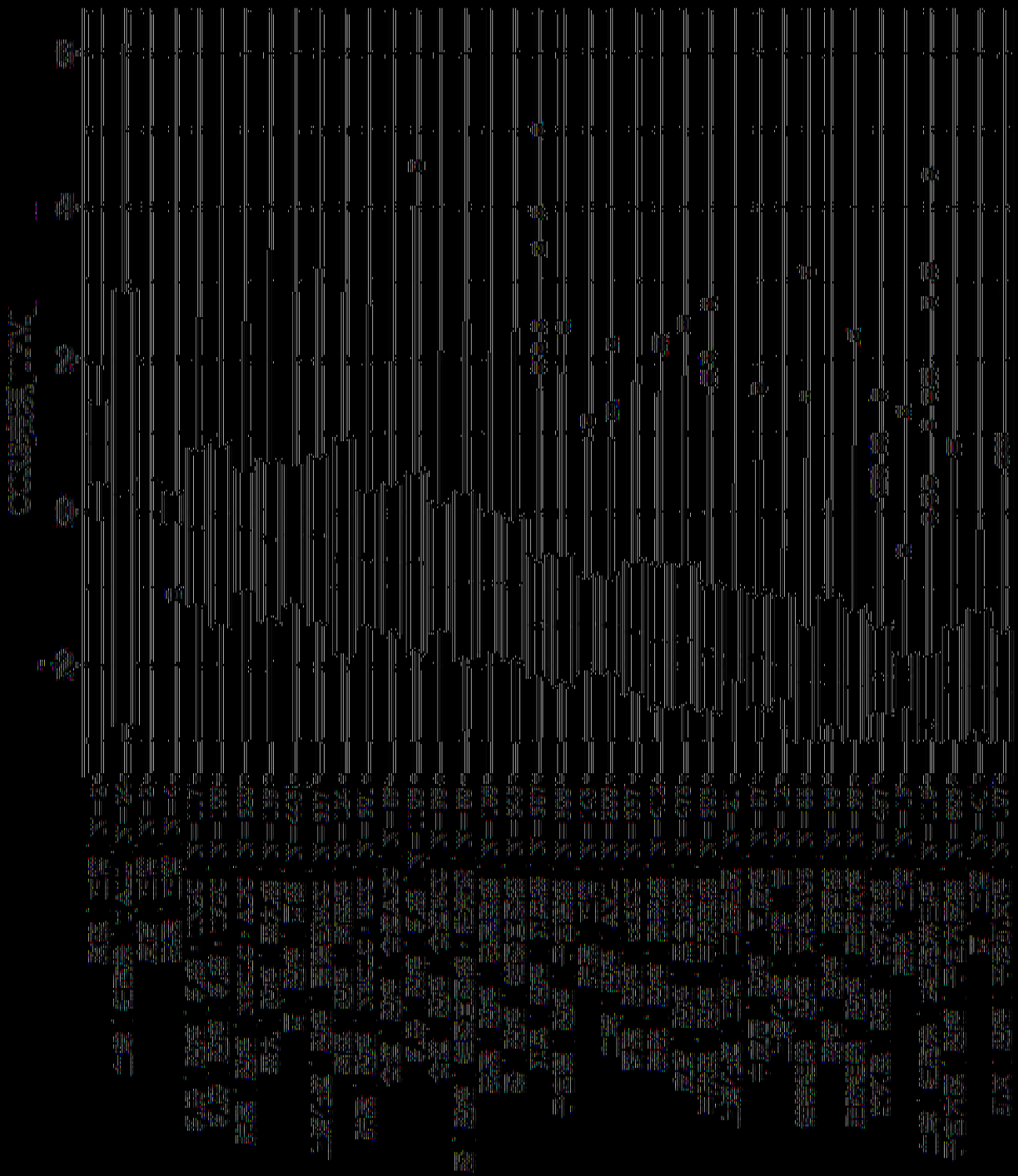
圖34b

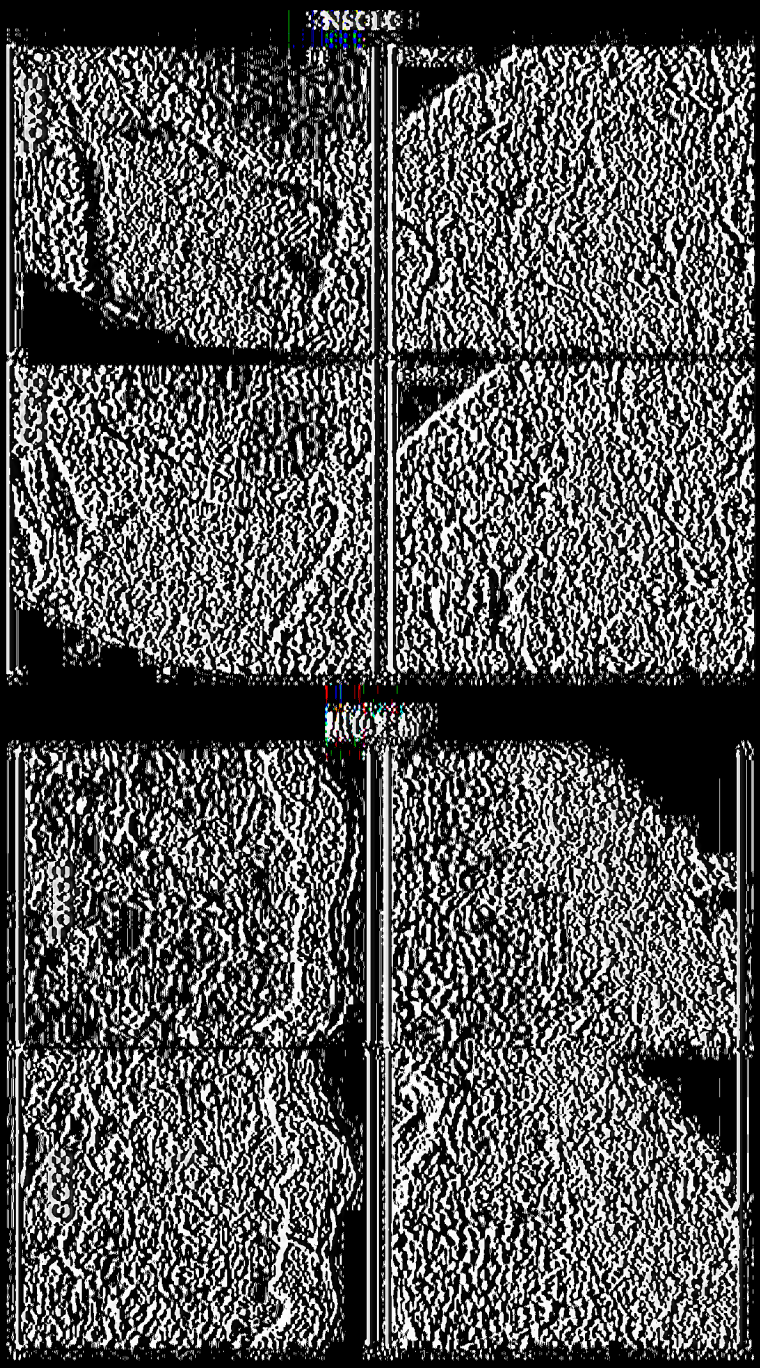




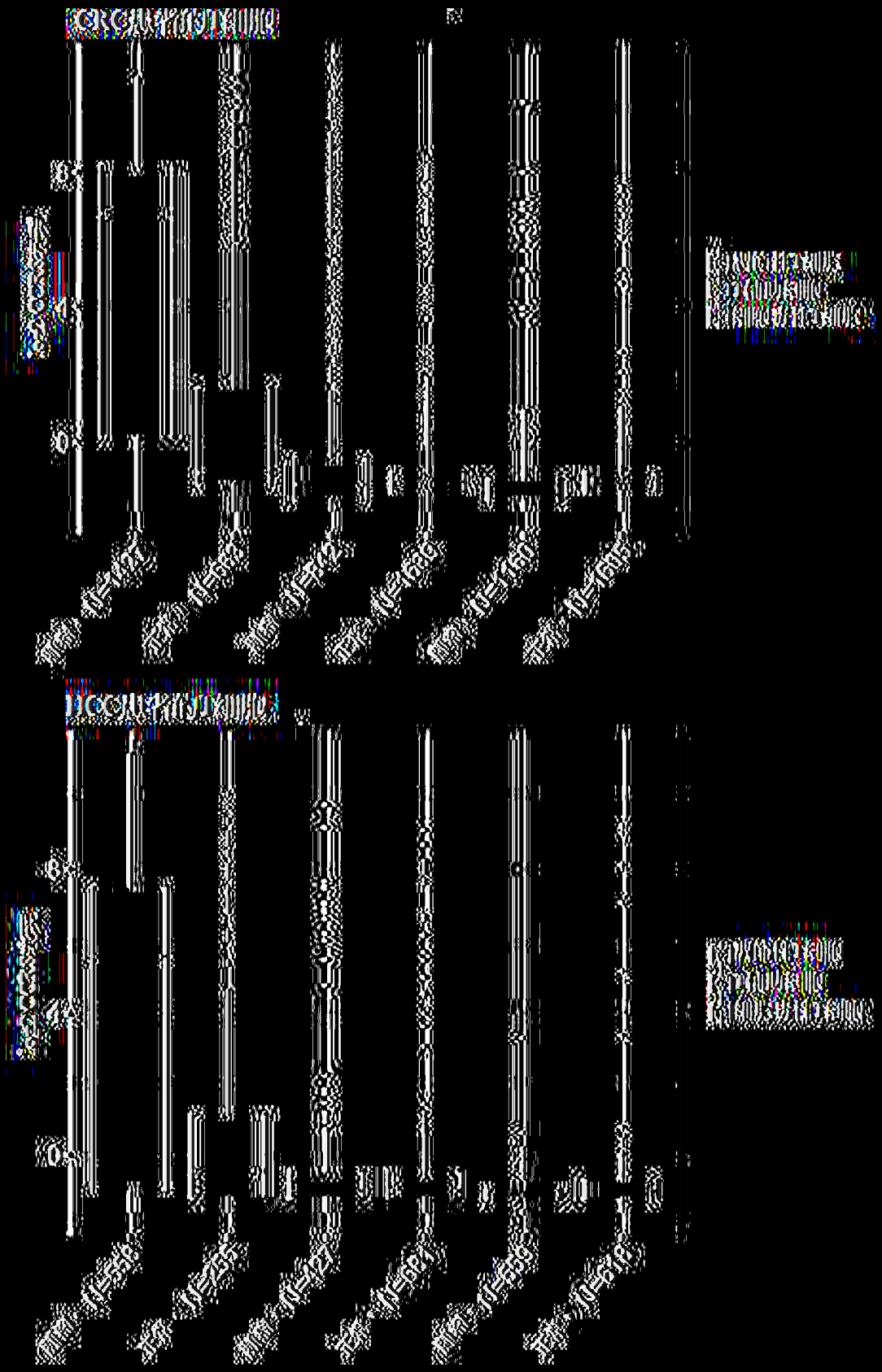
|(圖35)|

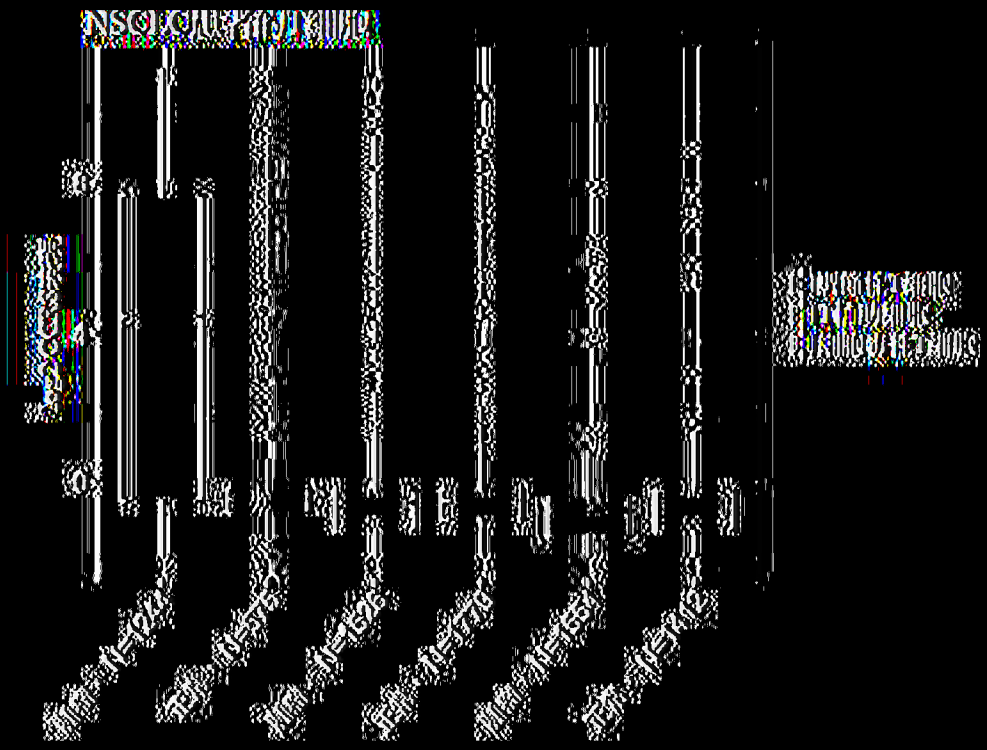
202216771





|(圖37)|





圖(圖39)

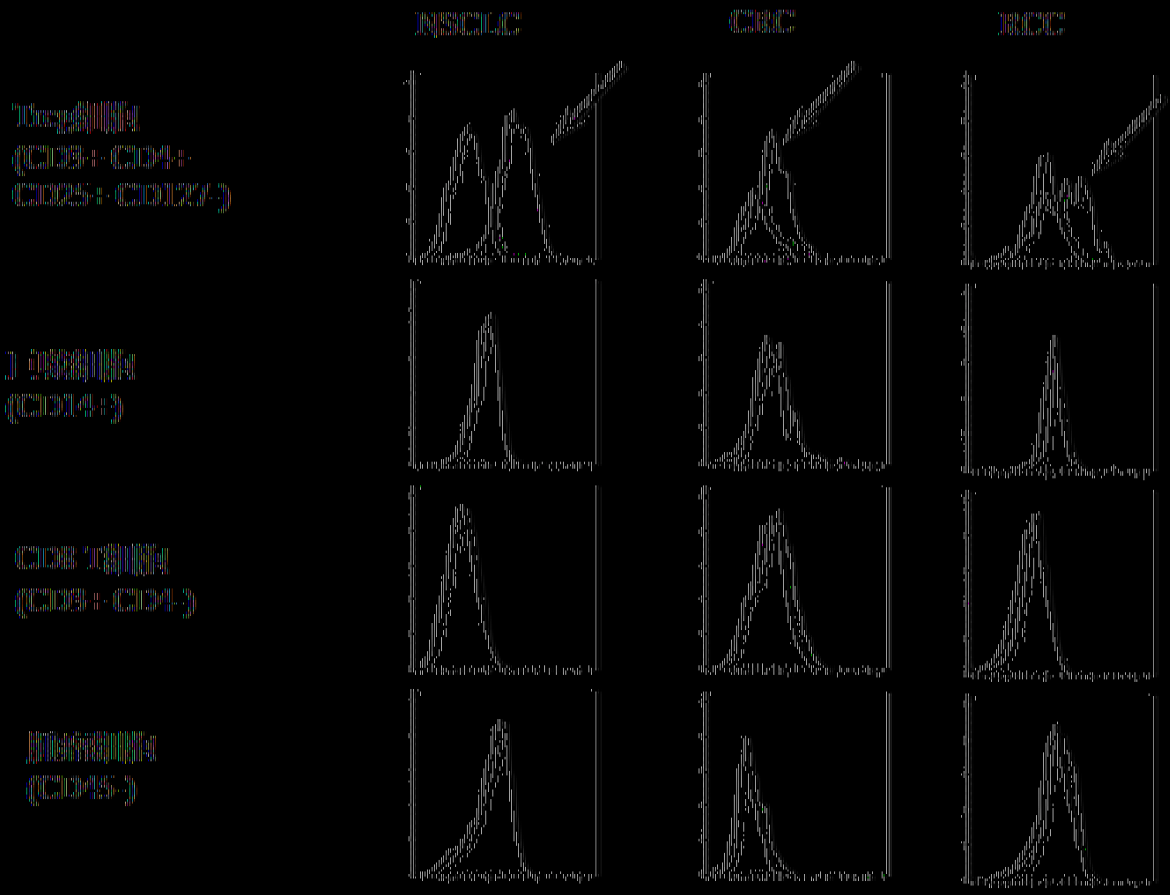

NSCLC
CRC
BCC
T細胞
(CD3+CD4+
CD3+CD8+)
B細胞
(CD19+)
CD8細胞
(CD8+CD4-)
單核球
(CD45+)

圖40


CD8細胞比率
1500
1000
500
0
0
6
12
18
24
30
36
時間點(天)
mIgG1a 對照
TPP1328, 10 mg/kg
TPP1328, 1 mg/kg
TPP1328, 0.1 mg/kg
TPP1329, 10 mg/kg
TPP1329, 1 mg/kg
TPP1329, 0.1 mg/kg
mIgG1b 對照
前測

圖41

Graphic

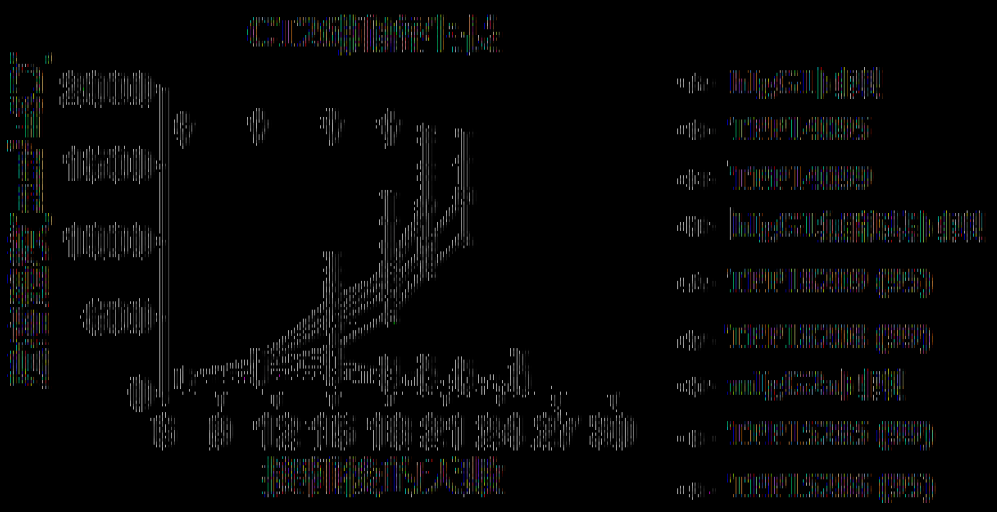
Graphic

Graphic

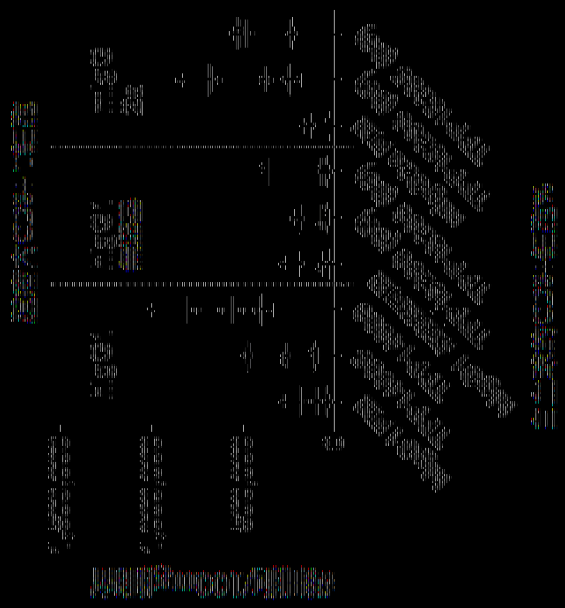
Graphic

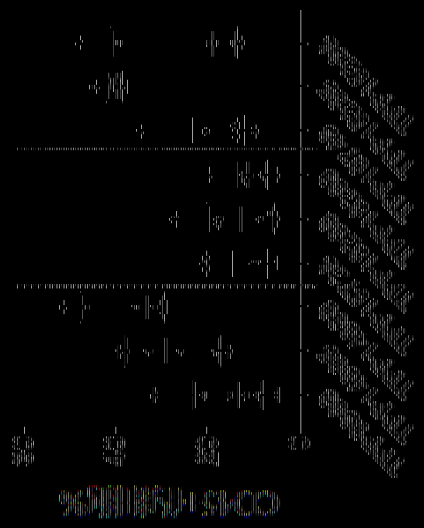
Fig. 42

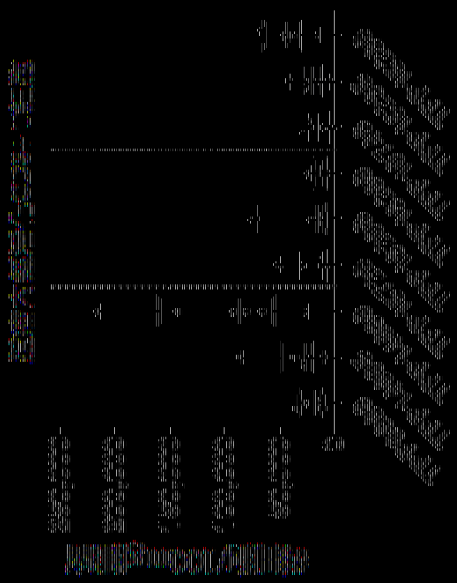
圖 7

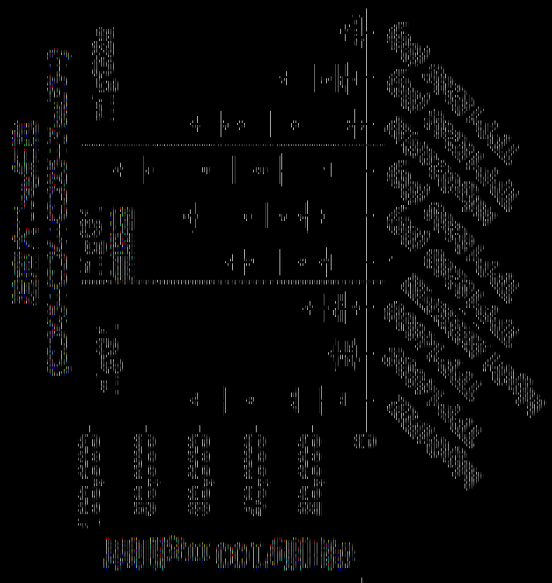


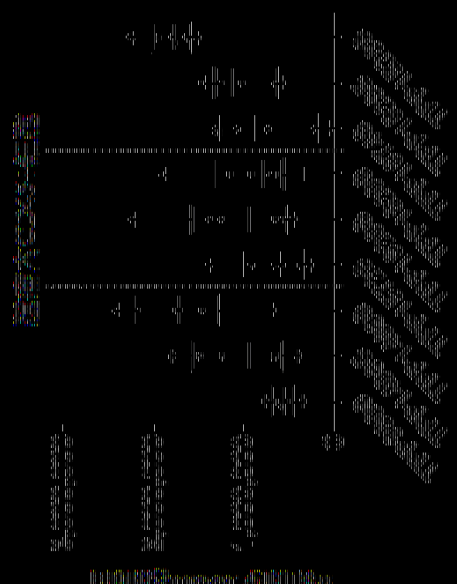
[(圖44)]

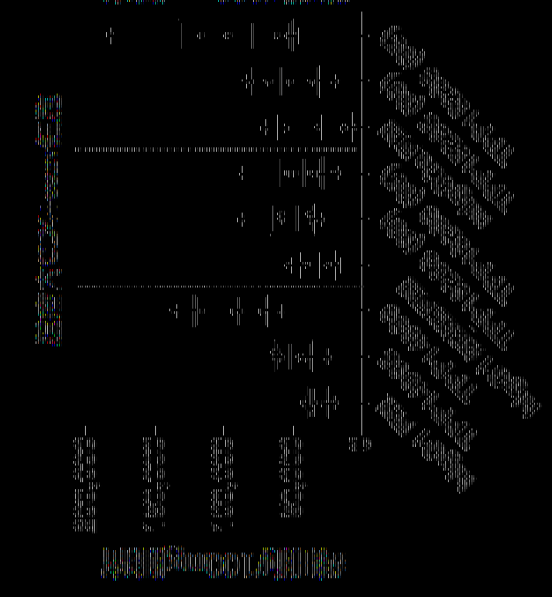




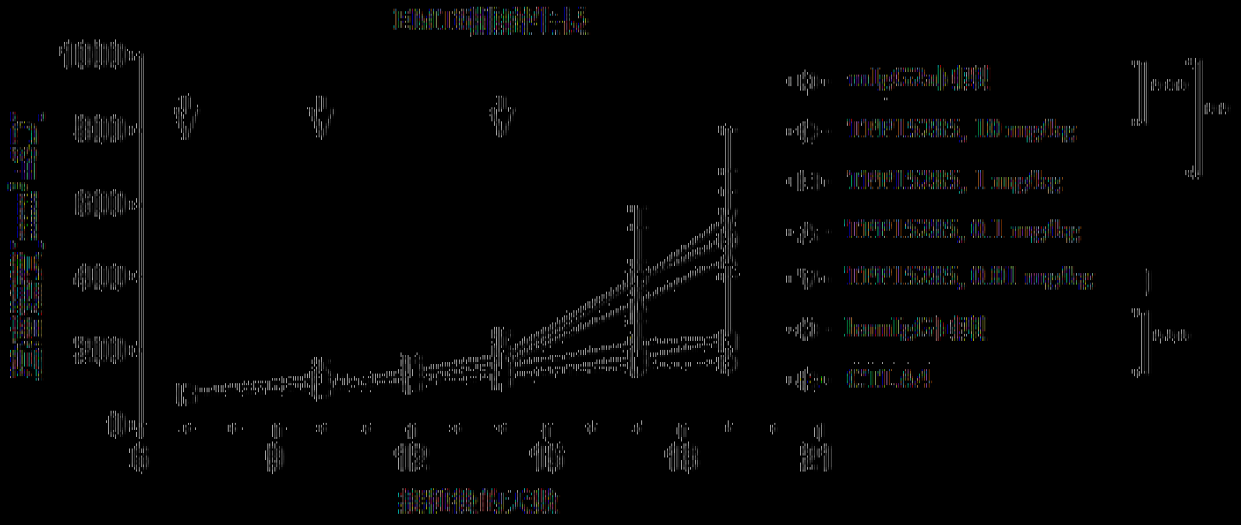




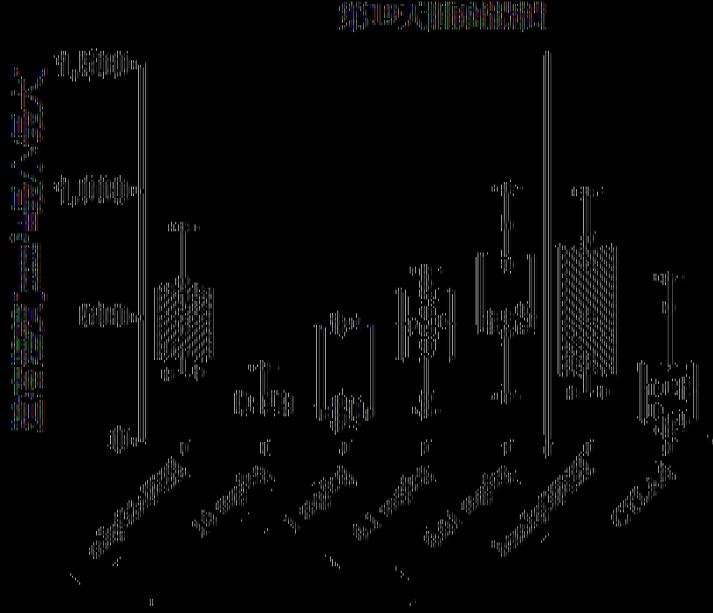




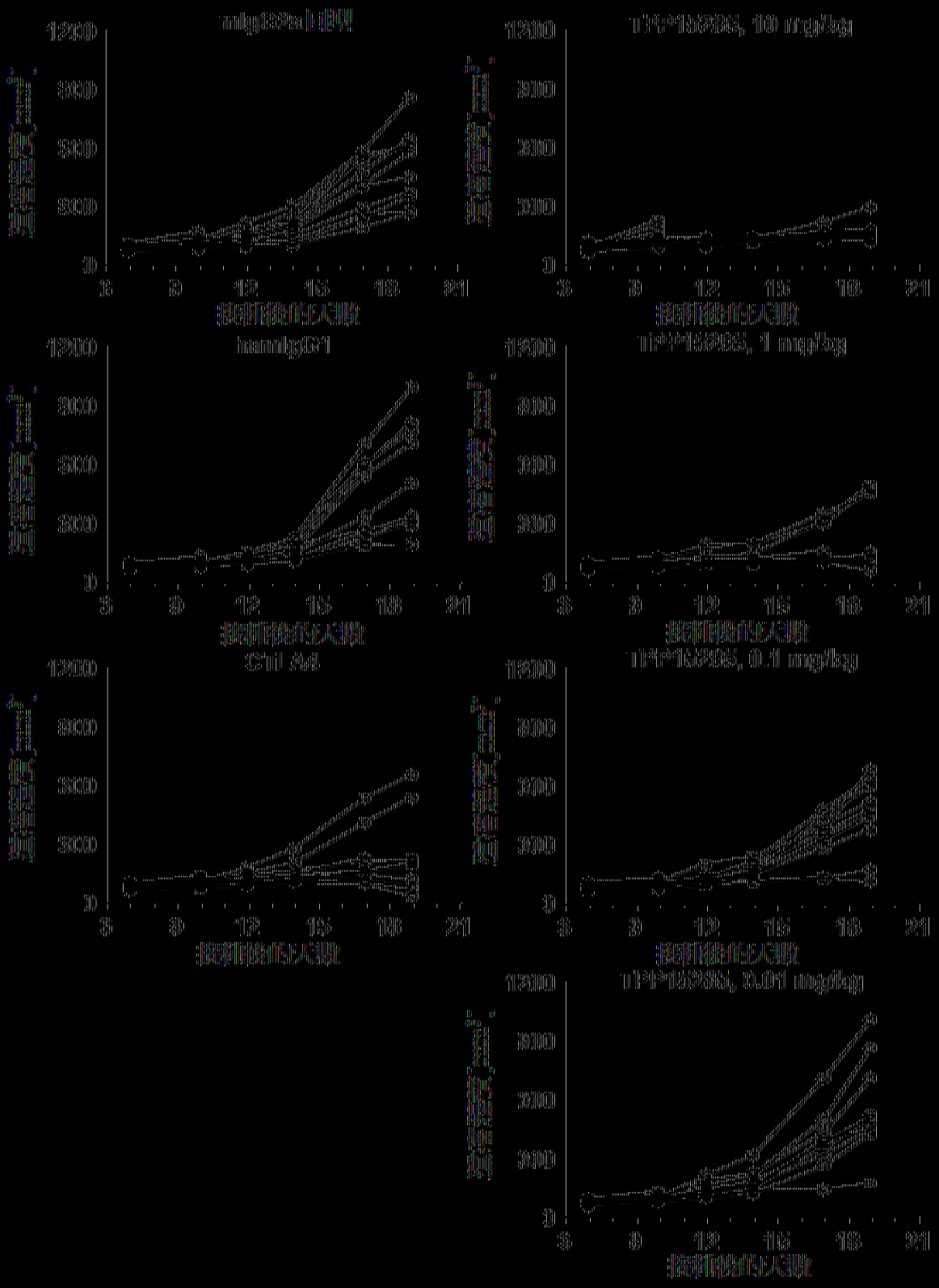
S100
S102
S104
S106
S108
S110
S112
S114
S116
S118
S120
S122
S124
S126
S128
S130
S132
S134
S136
S138
S140
S142
S144
S146
S148
S150
S152
S154
S156
S158
S160
S162
S164
S166
S168
S170
S172
S174
S176
S178
S180


圖形標題
1000
800
600
400
200
0
0
2
4
6
8
10
橫軸標題
alpha
beta
gamma
delta
epsilon
zeta
eta

圖(47)

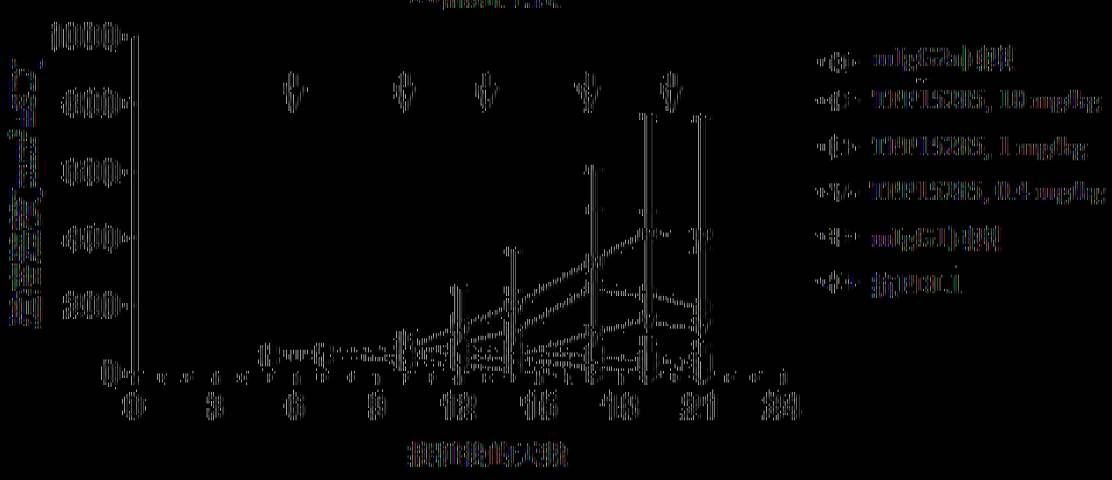

第二次圖形標題
100
80
60
40
20
0
縱軸標題
Apple
Banana
Cherry
Durian
Elderberry
Fig
Grape
Honeydew
Kiwi
Lemon
Mango
Nectarine
Orange
Papaya
Quince
Raspberry
Strawberry
Tangerine
Ugli
Watermelon
Xigua
Yuzu
Zucchini
TOTLSUS

圖(48)

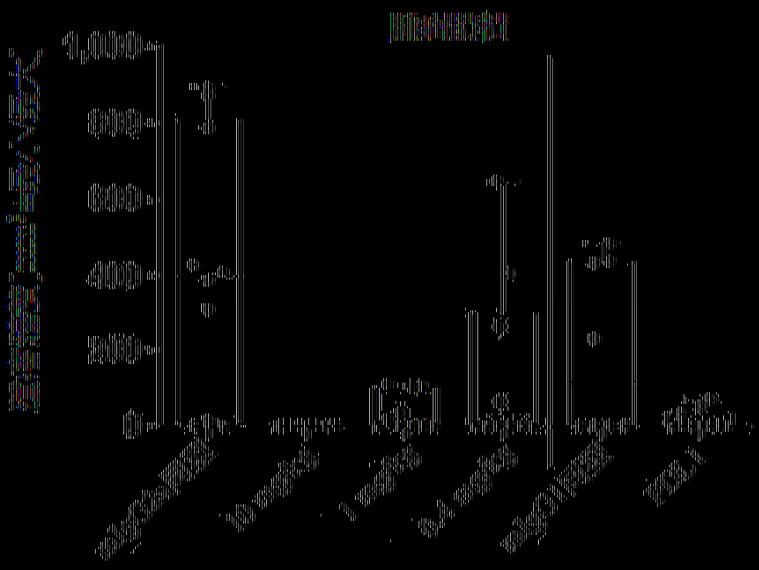

mIgG2a PBV
TVR-BS06, 10 mg/kg
hamIgG1
TVR-BS06, 1 mg/kg
Cell #
TVR-BS06, 0.1 mg/kg
TVR-BS06, 0.01 mg/kg
1200
900
600
300
0
3
9
12
15
18
21
Days after inoculation

|(共49)|

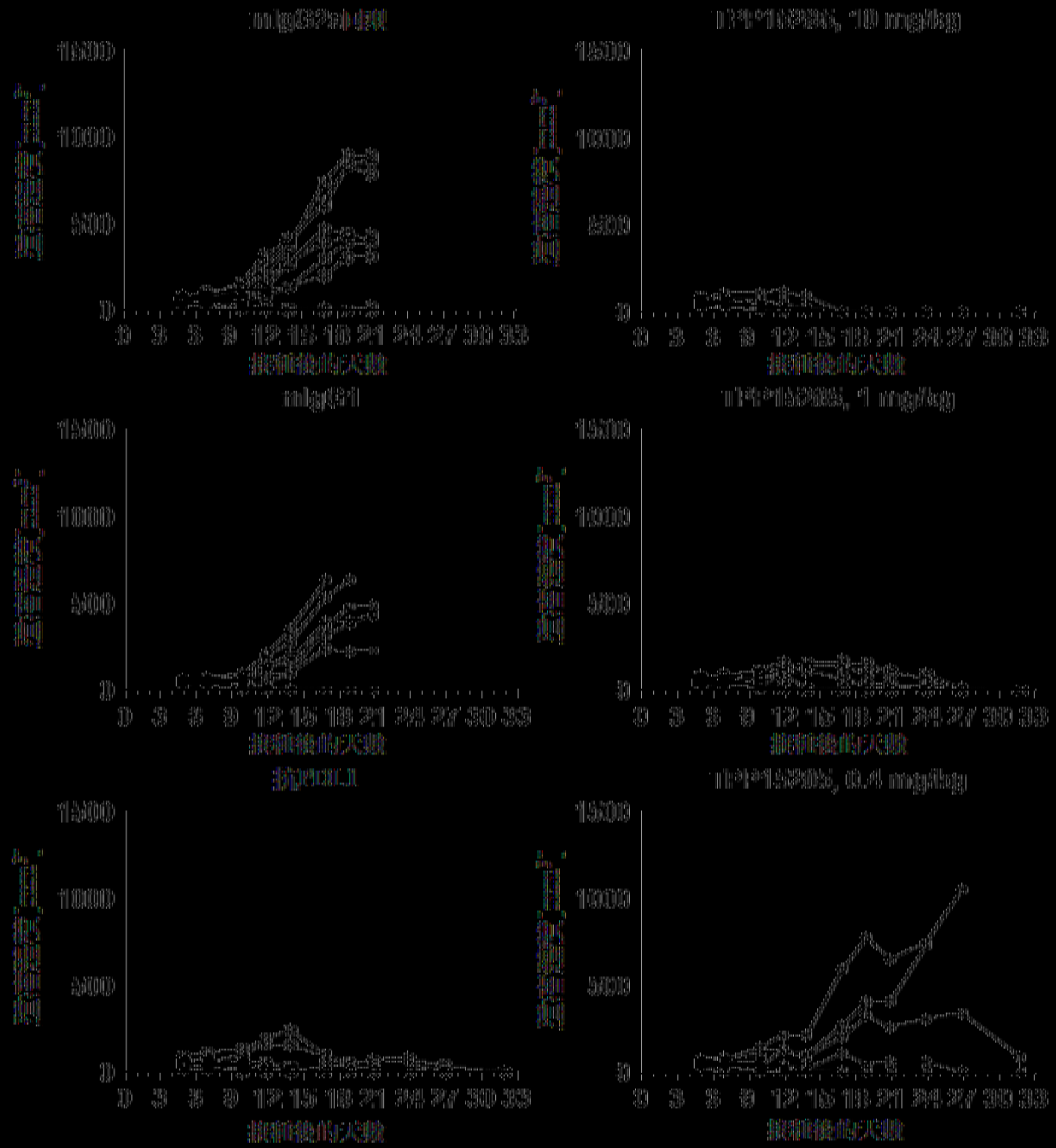
圖 5


orthodontist
1,000
800
600
400
200
0
0
3
6
9
12
15
18
21
24
number of visits
time (months)
algorithm
nurses, 10 mgkg
nurses, 1 mgkg
nurses, 0.1 mgkg
algorithm
short

圖(圖52)

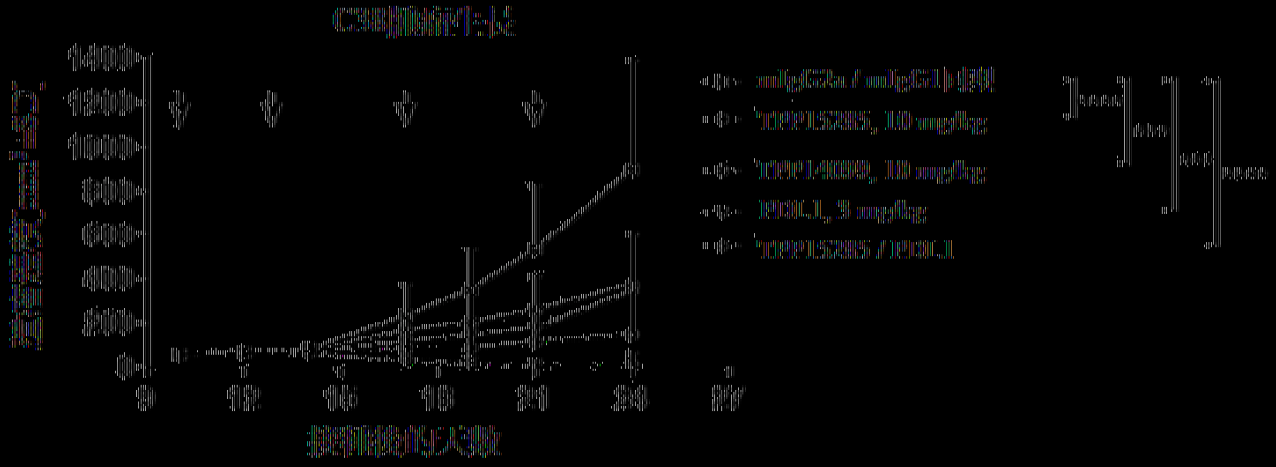

pharmacist
1,000
800
600
400
200
0
number of visits
algorithm

圖(圖53)

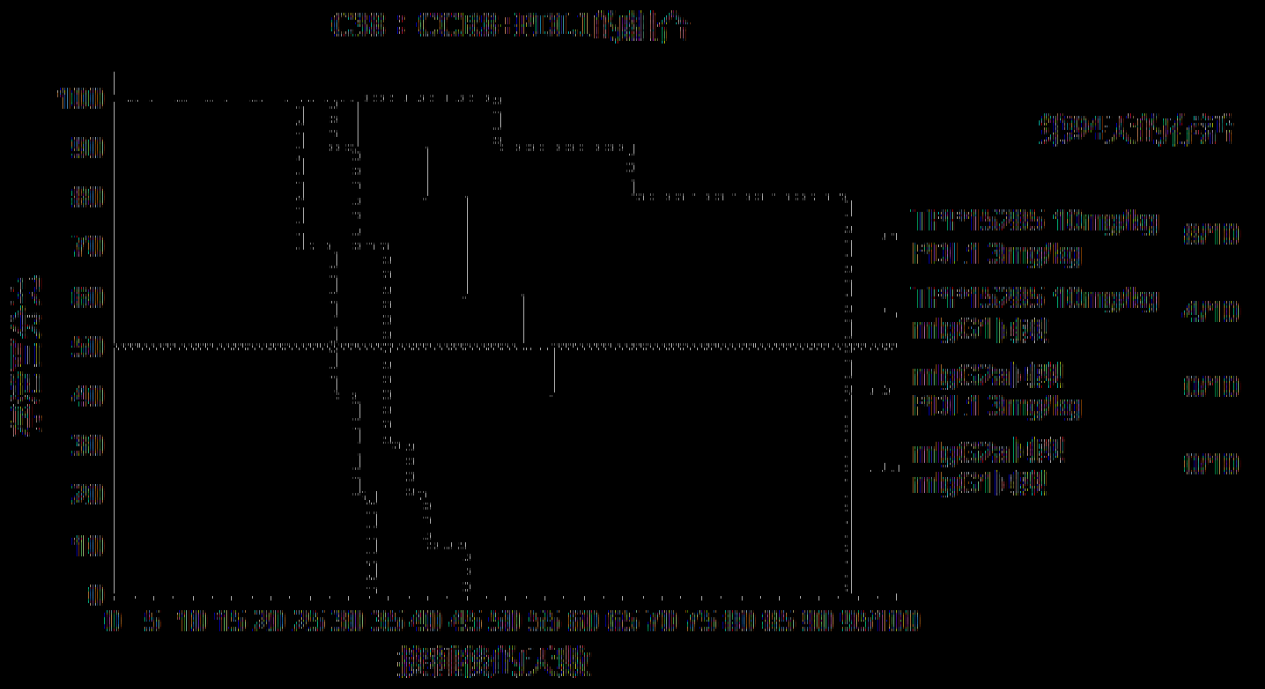

1500
1000
500
0
0 3 6 9 12 15 18 21 24 27 30 33
1500
1000
500
0
0 3 6 9 12 15 18 21 24 27 30 33
1500
1000
500
0
0 3 6 9 12 15 18 21 24 27 30 33
1500
1000
500
0
0 3 6 9 12 15 18 21 24 27 30 33

|(圖54)|

圖 15


cumulative
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
10
20
30
40
50
time(min)
mgCa/mgOH
mgSi/mgOH
mgMg/mgOH
PO4/mgOH
mgSi/mgCa
累積溶出率(%)
時間(分鐘)

圖(圖5’/a)


CB：CCB：pcu的溶出
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65
70
75
80
85
90
95
100
time(min)
溶出率(%)
時間(分鐘)
mgSi/mgOH
PO4/mgOH
mgMg/mgOH
mgCa/mgOH
mgSi/mgCa

圖(圖5’/b)

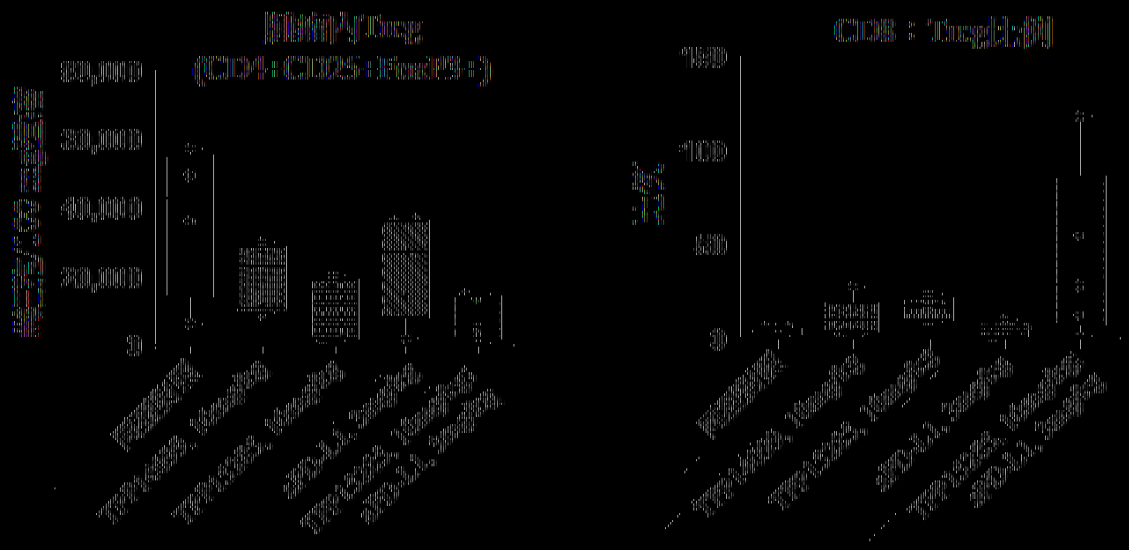

腫瘤體積
(cm³)
80,00
60,00
40,00
20,00
0
對照組
實驗組
腫瘤抑制率
(%)
100
80
60
40
20
0

圖58

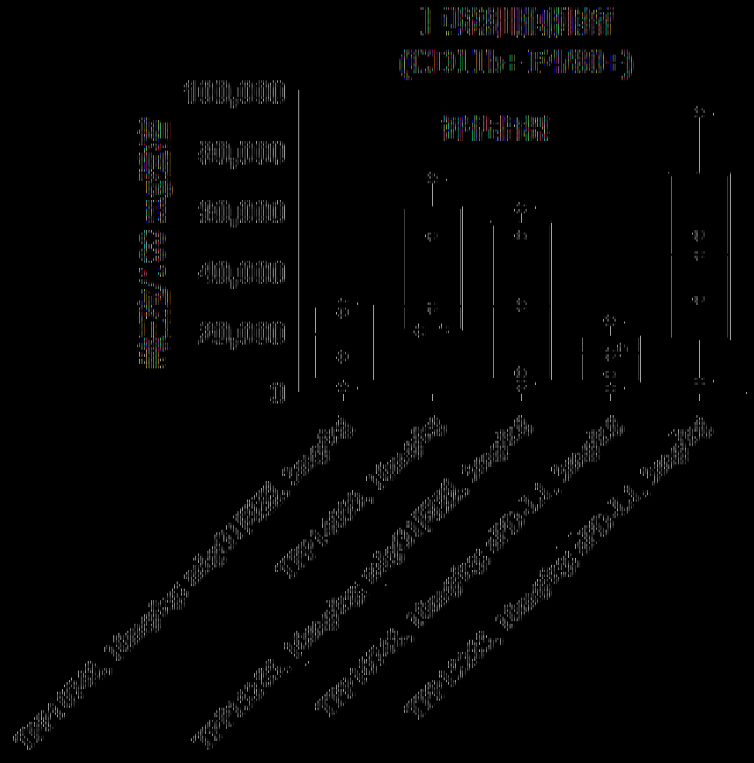
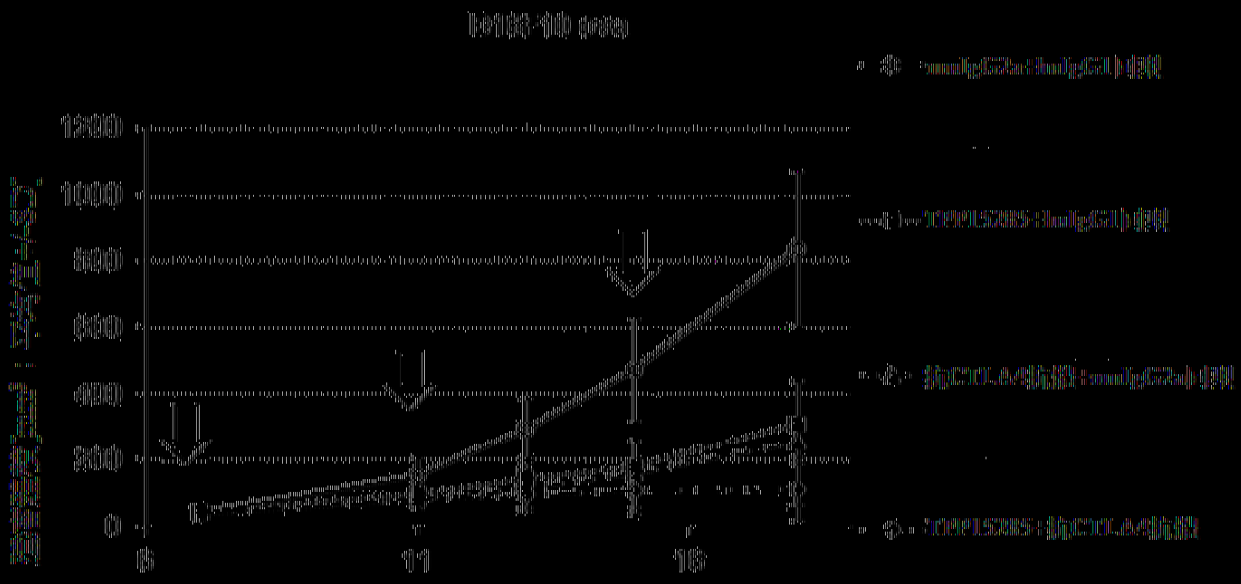
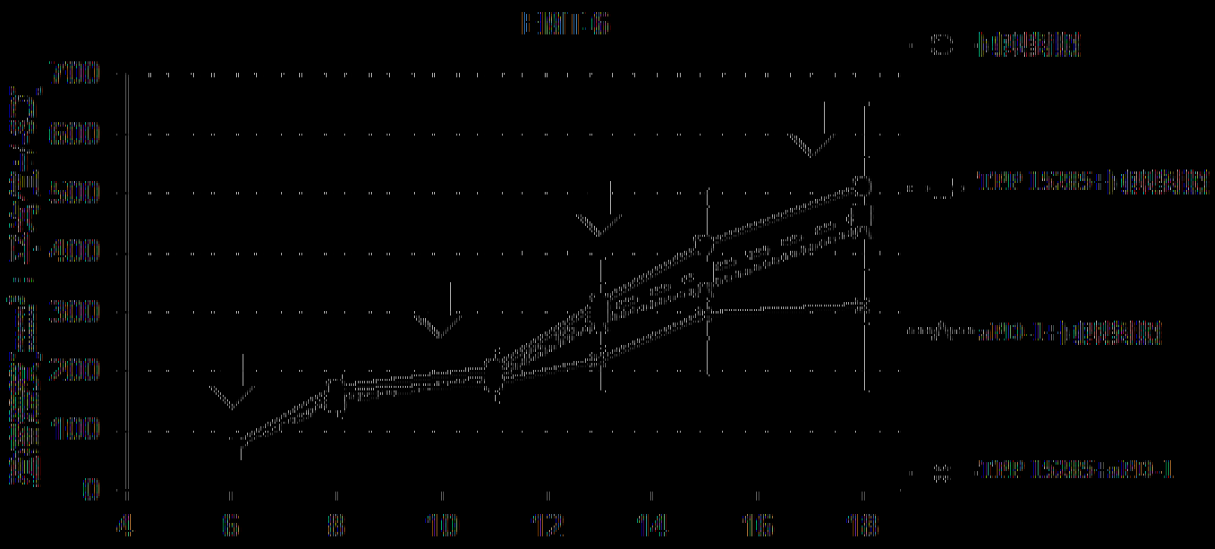

腫瘤體積
(cm³)
10,00
8,00
6,00
4,00
2,00
0
對照組
實驗組

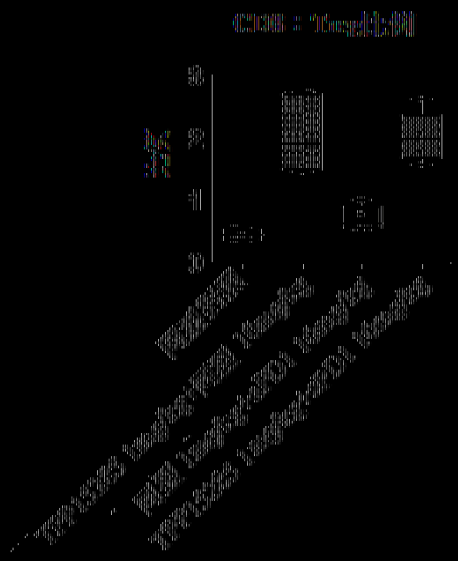
圖59


1200
1000
800
600
400
200
0
8
11
16

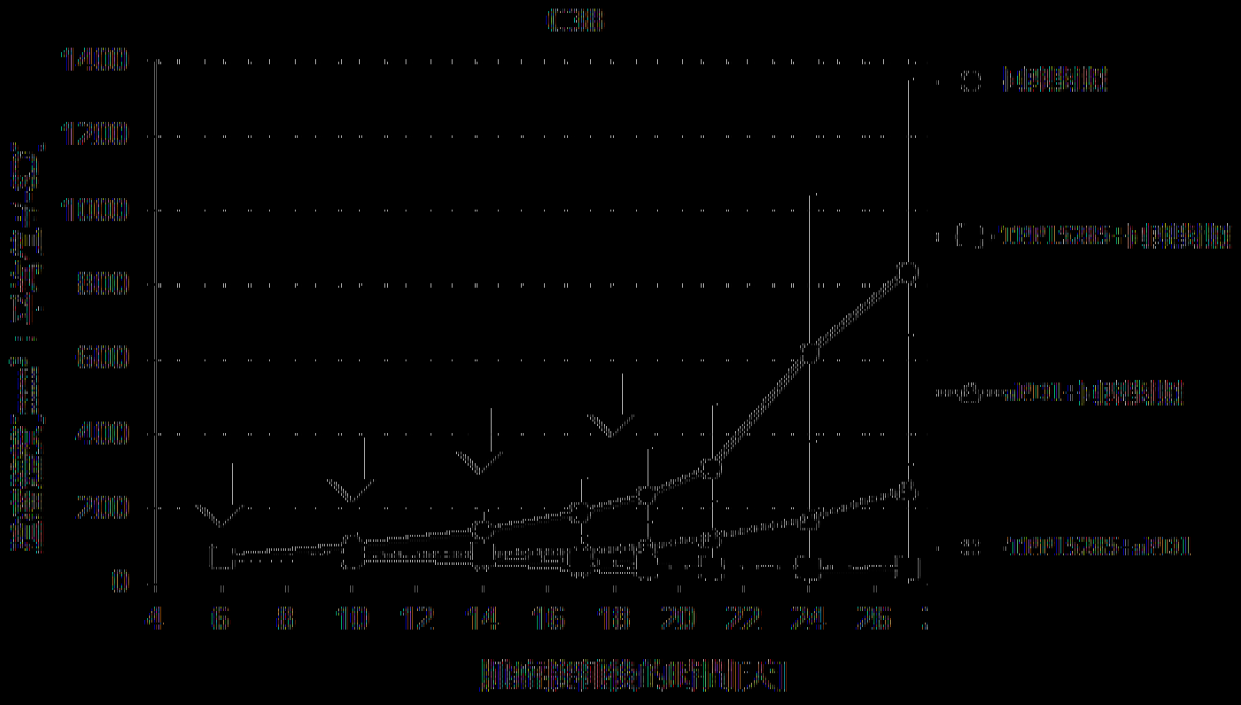
圖(60)


700
600
500
400
300
200
100
0
4
6
8
10
12
14
16
18

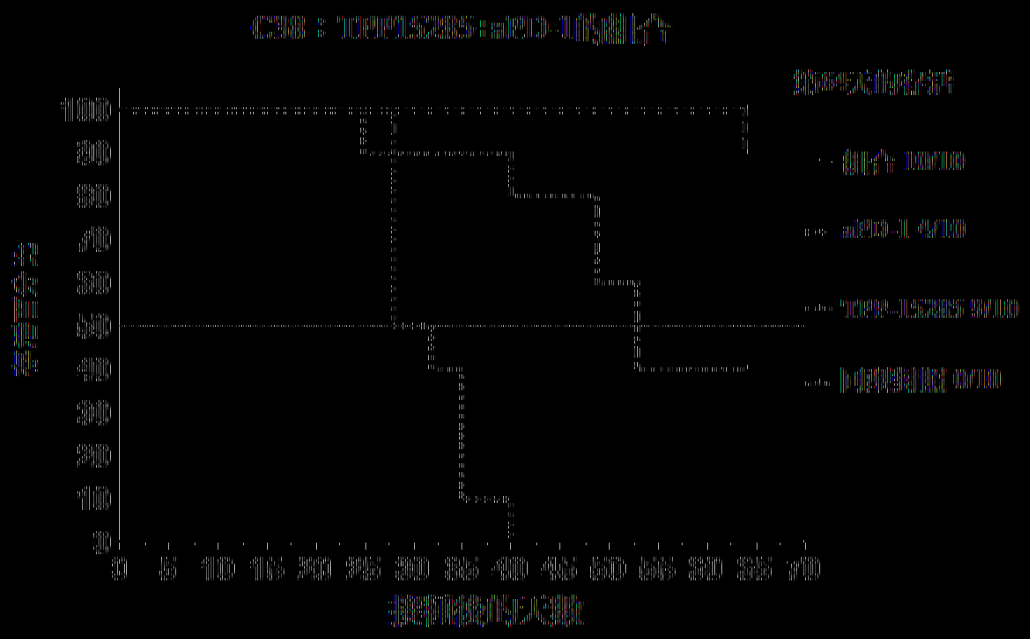
圖(61)

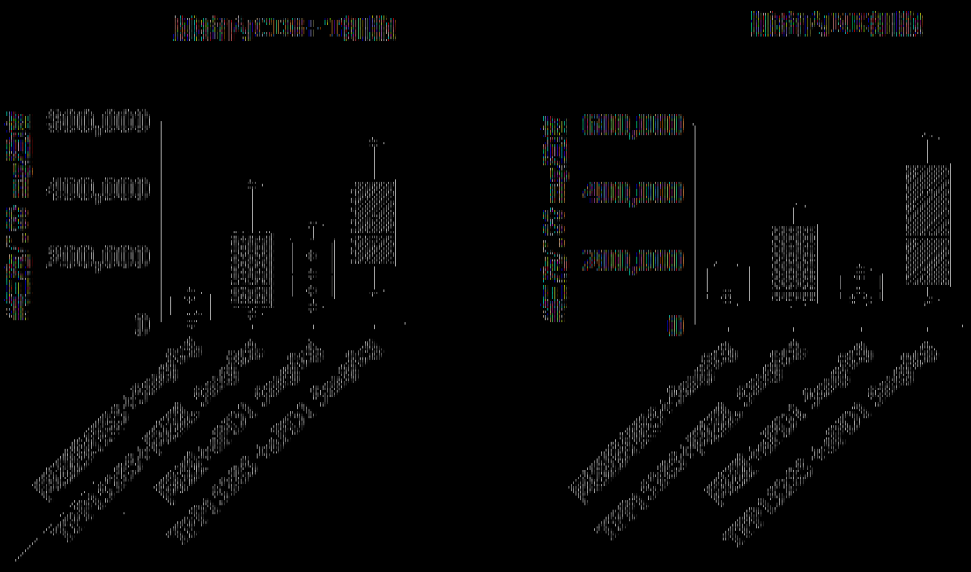

Cost : Yen/kW
Capacity : MW

圖(62)

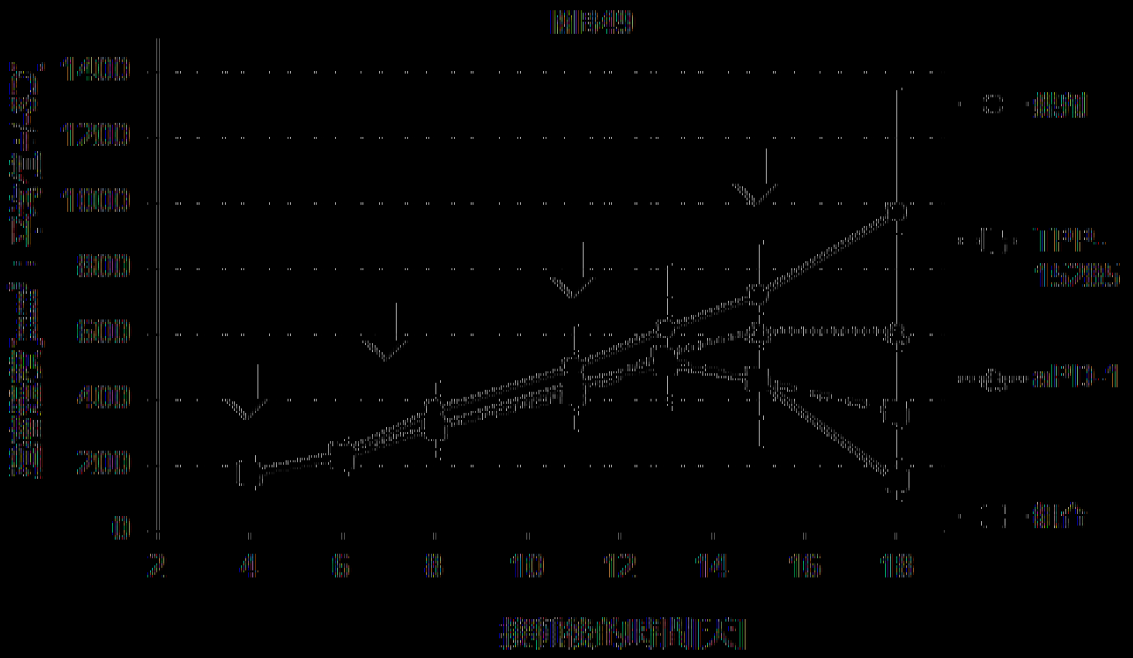

Cost
Yen/kW
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
26
Capacity [MW]

圖(63a)

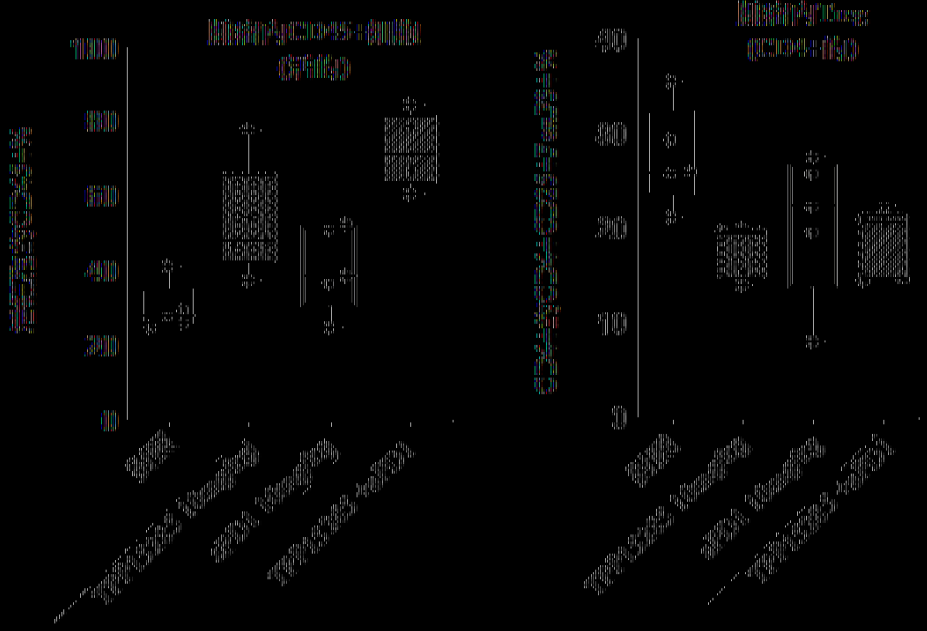

C38：□□□□□□□□□□□□
□□□□□□□□□□
□□□□□□□□□□

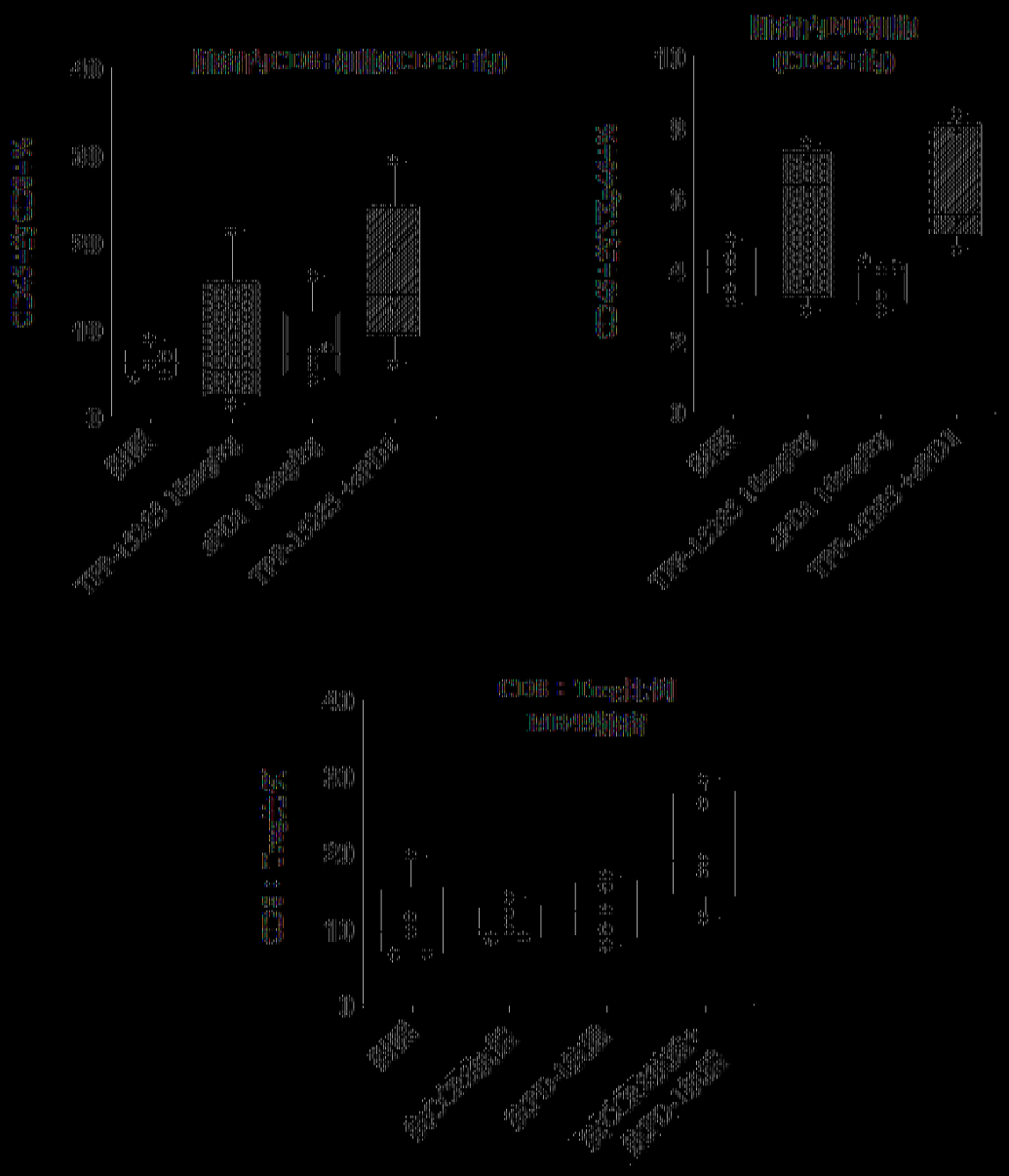


（圖64）

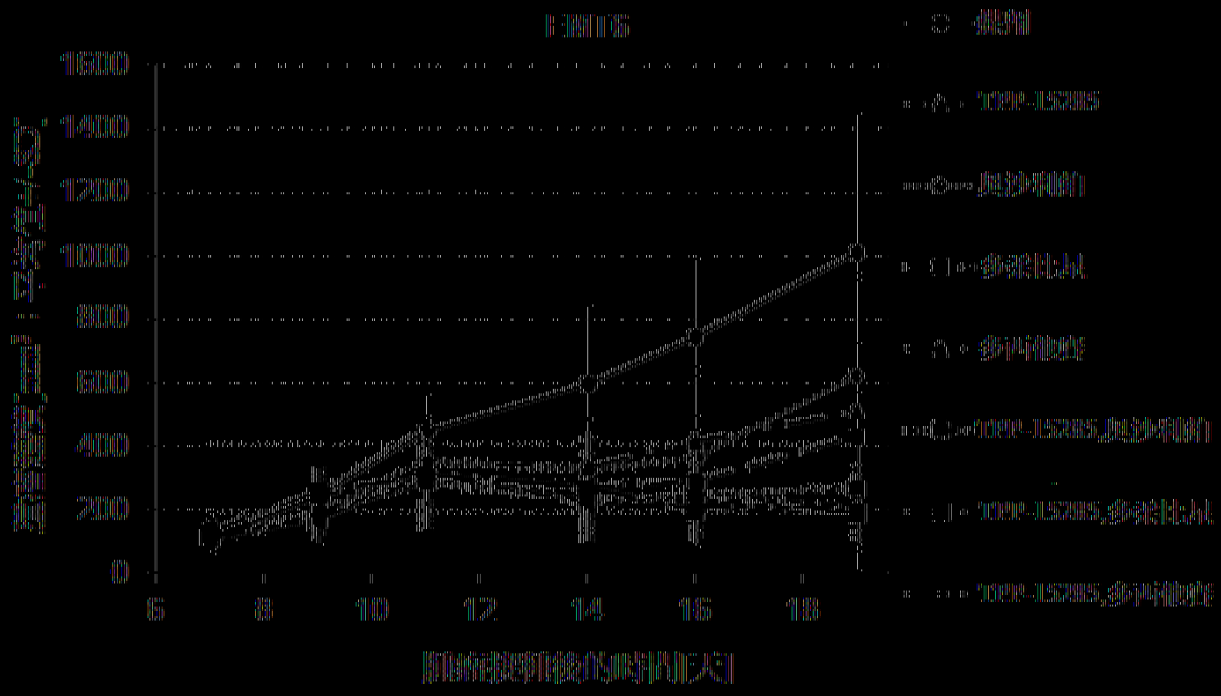

時間
140
120
100
80
60
40
20
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
時間(時)

|(時65)|

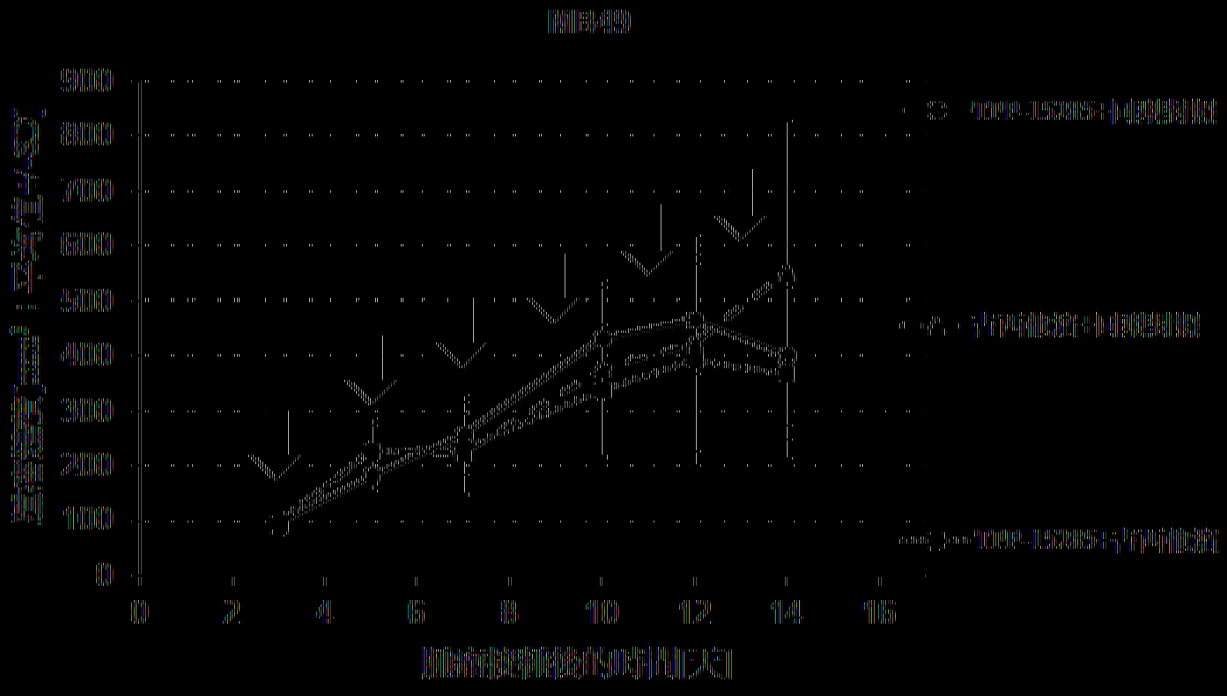

100
80
60
40
20
0
40
30
20
10
0


Histogram
(positive)
Histogram
(positive)
Histogram
(positive)
Histogram
(positive)
Cell : Eosinophil
Histogram

圖(66)


1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
6
8
10
12
14
16
18

圖(67)


900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
0
2
4
6
8
10
12
14
16

圖(68)

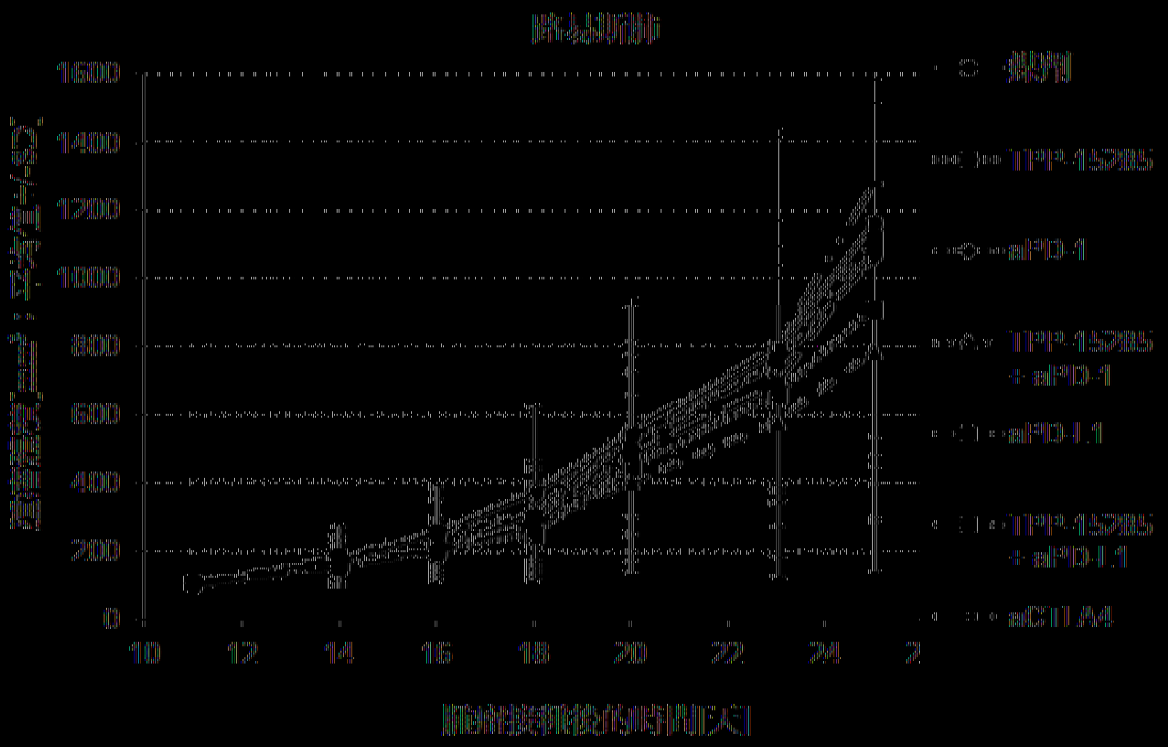

腫瘤體積
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
10
12
14
16
18
20
22
24
2
對照
TPP1SR5
aPD-1
TPP1SR5
+aPD-1
aPD-1
TPP1SR5
+aPD-1
aCTLA4
腫瘤植種後的時間(天)

圖69

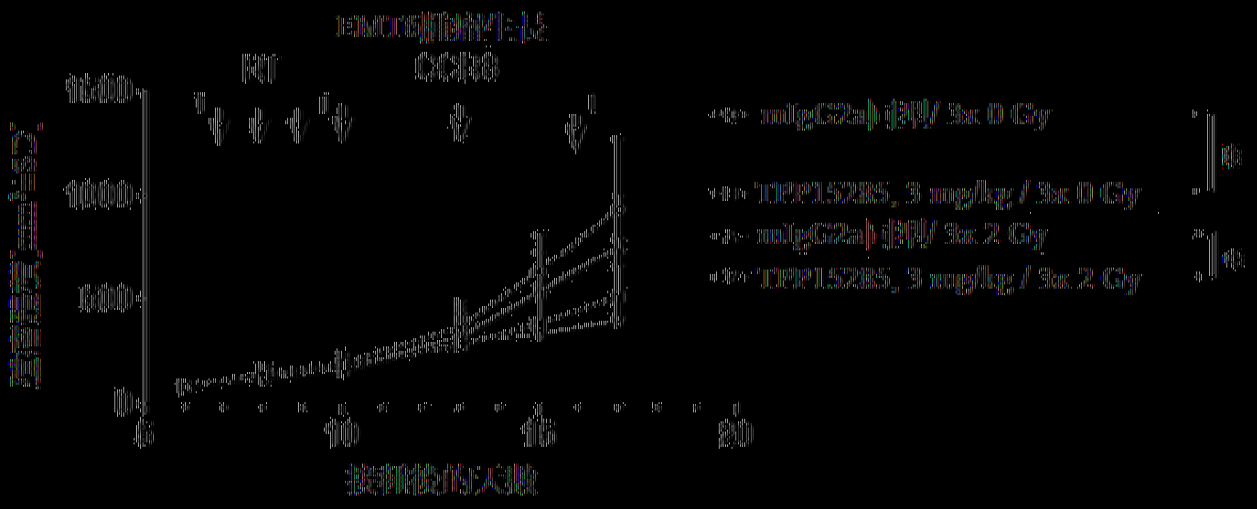
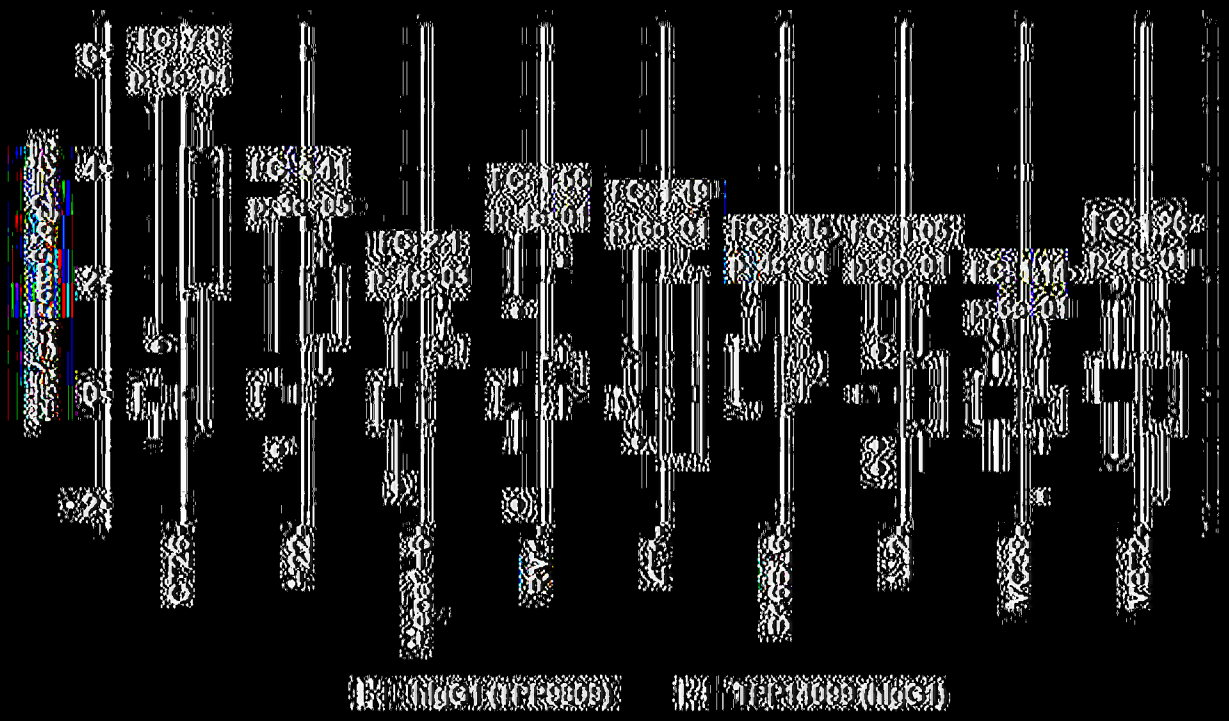
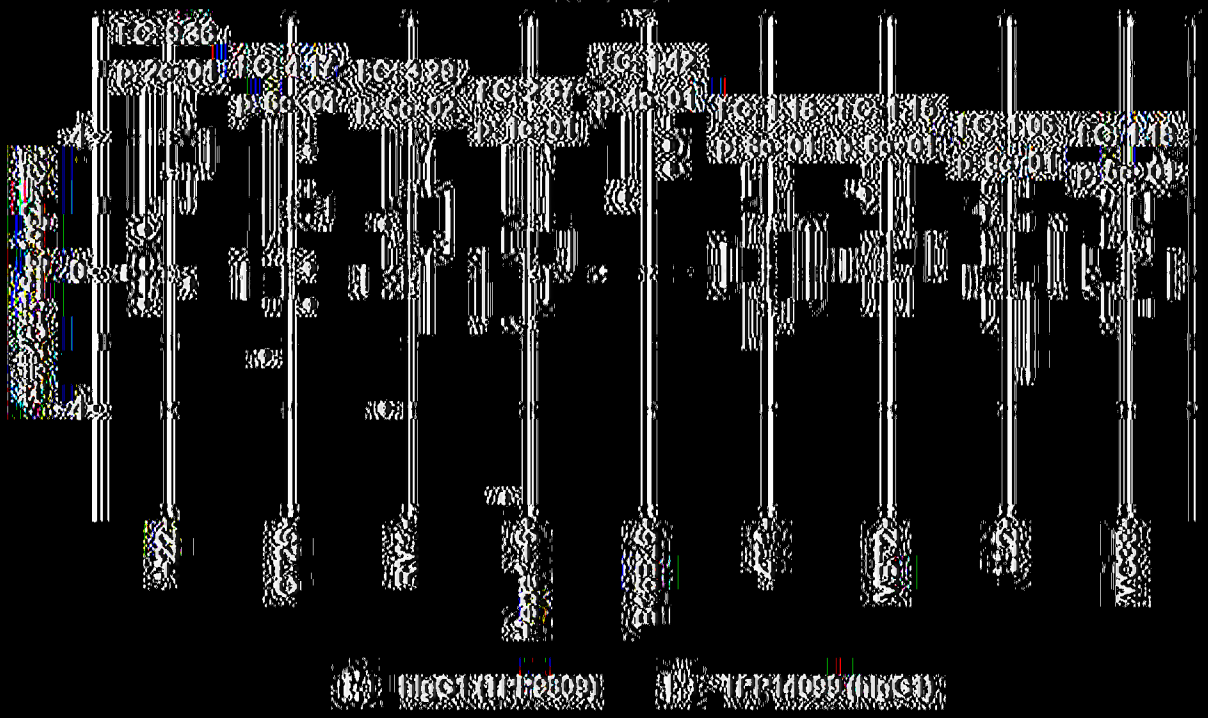

tumor體積(mm3)
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
0
10
20
30
mIgG2a control/ 5x 0 Gy
TPP1SR5_3 mg/kg/ 5x 0 Gy
mIgG2a control/ 5x 2 Gy
TPP1SR5_3 mg/kg/ 5x 2 Gy
腫瘤植種後天數

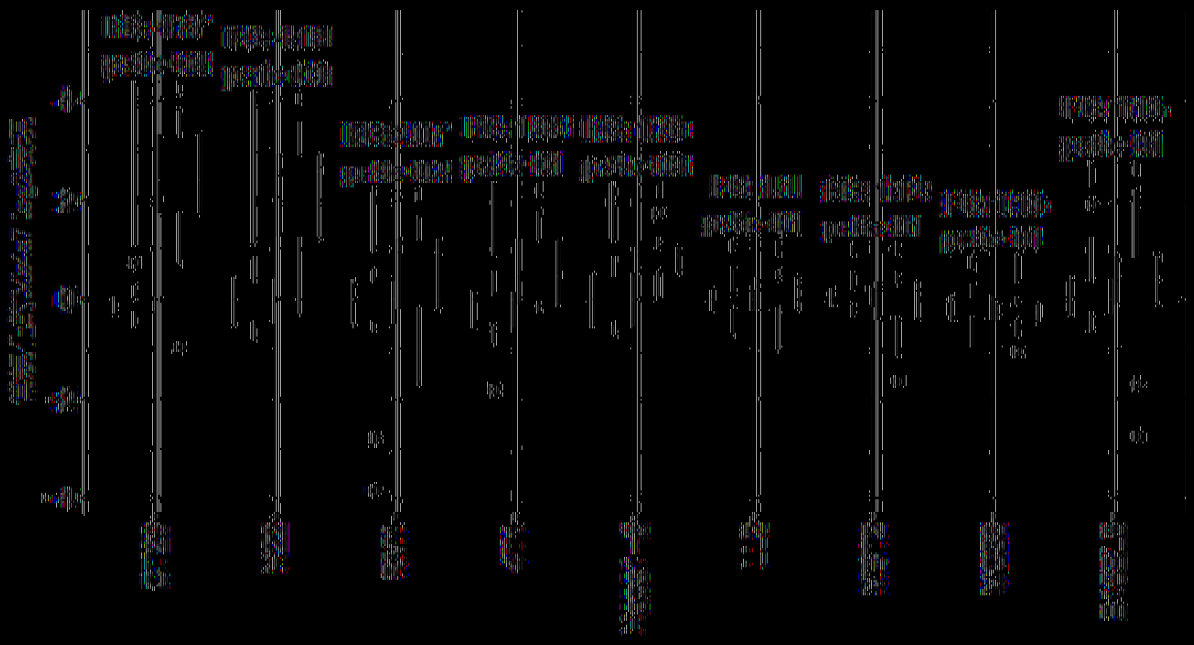
圖70



[圖71]

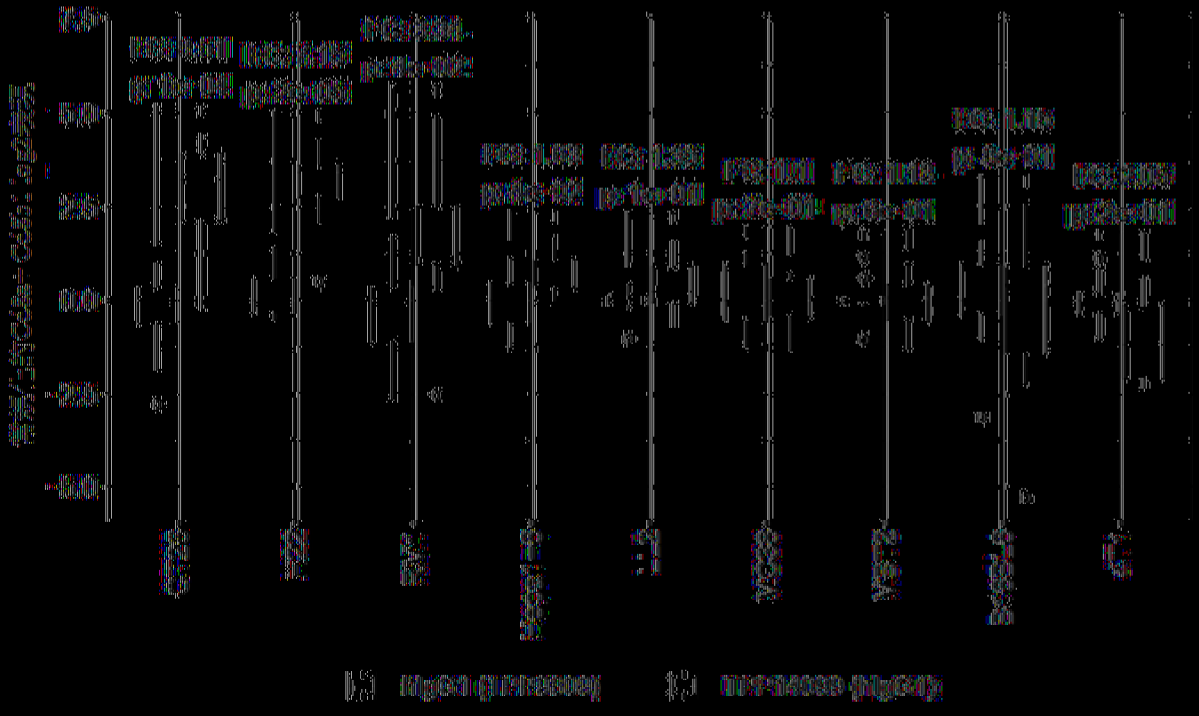


[圖72]



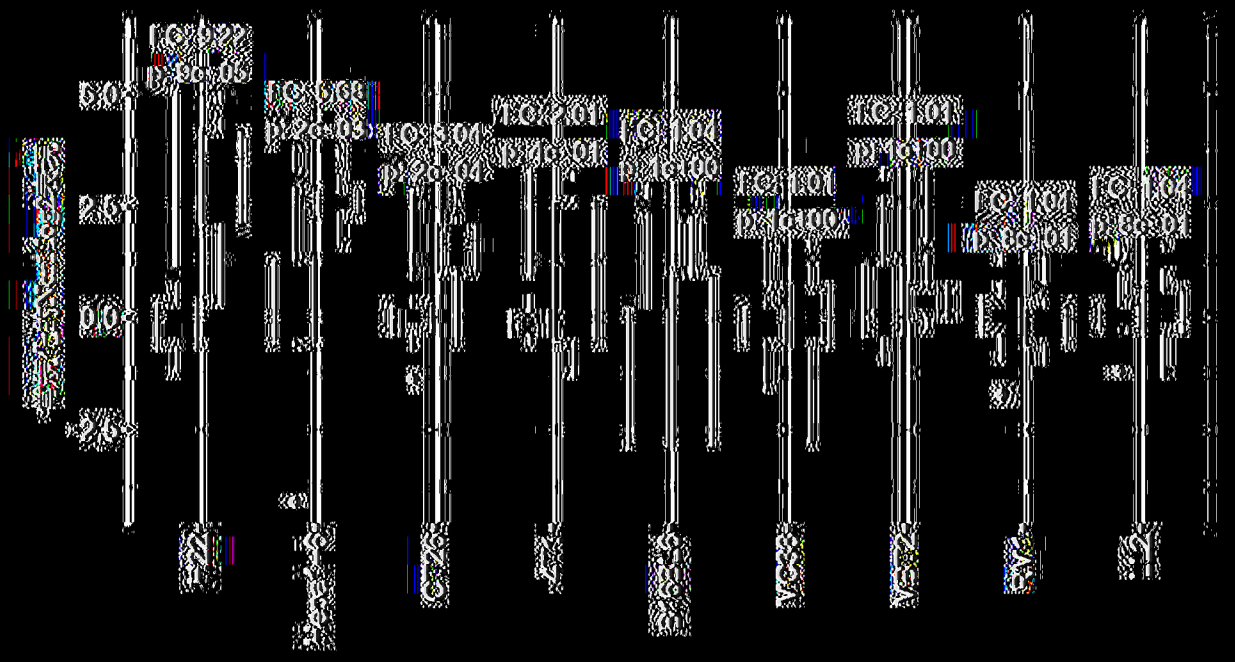
(a) (b)

圖(3)

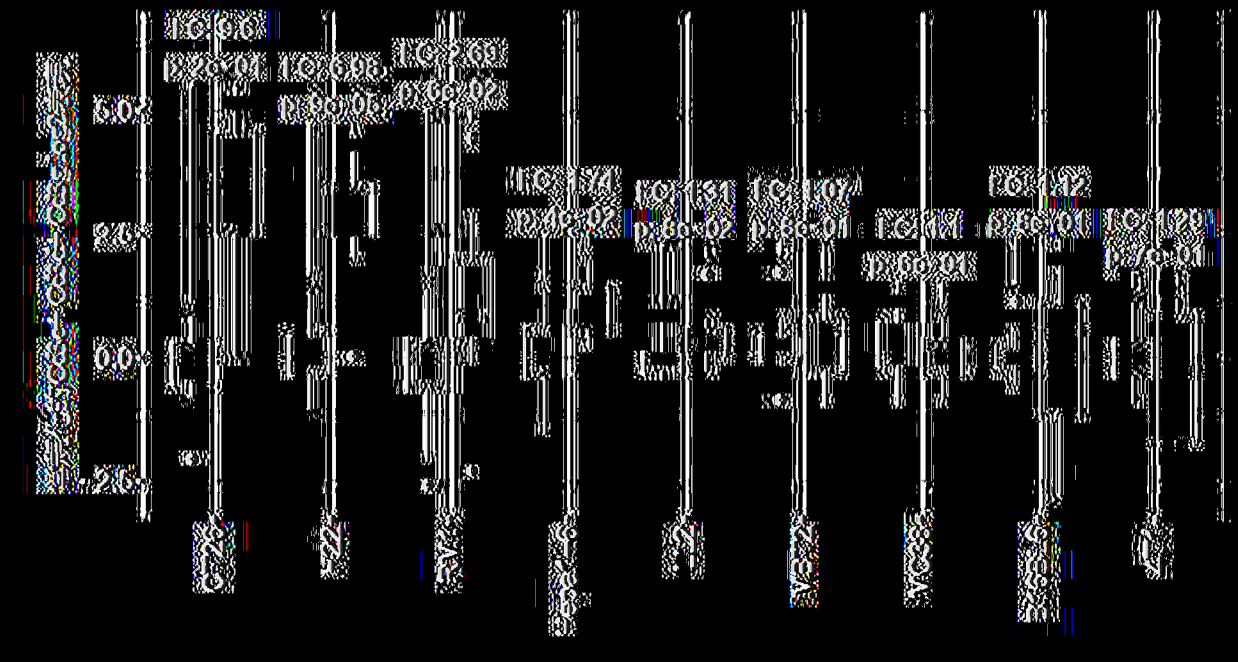


(a) (b)

圖(4)



圖(圖75)



圖(圖76)

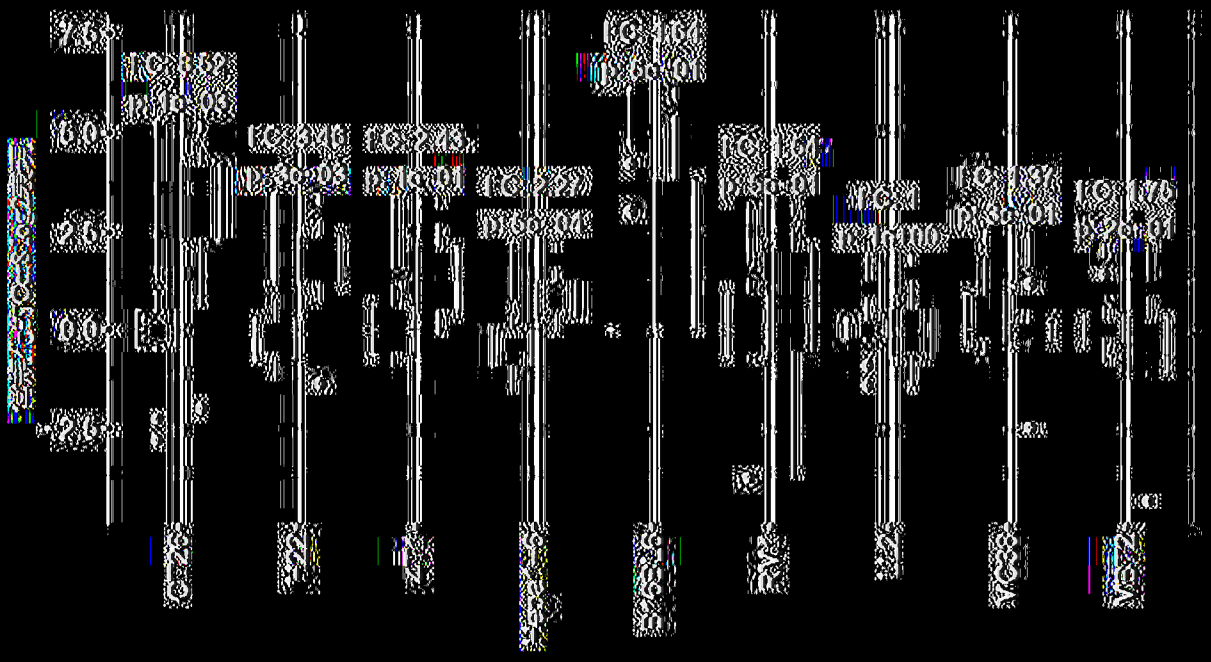


圖 hlgG1(TIP-P9809)　　圖 TIP-14099(hlgG1)

圖(圖77)

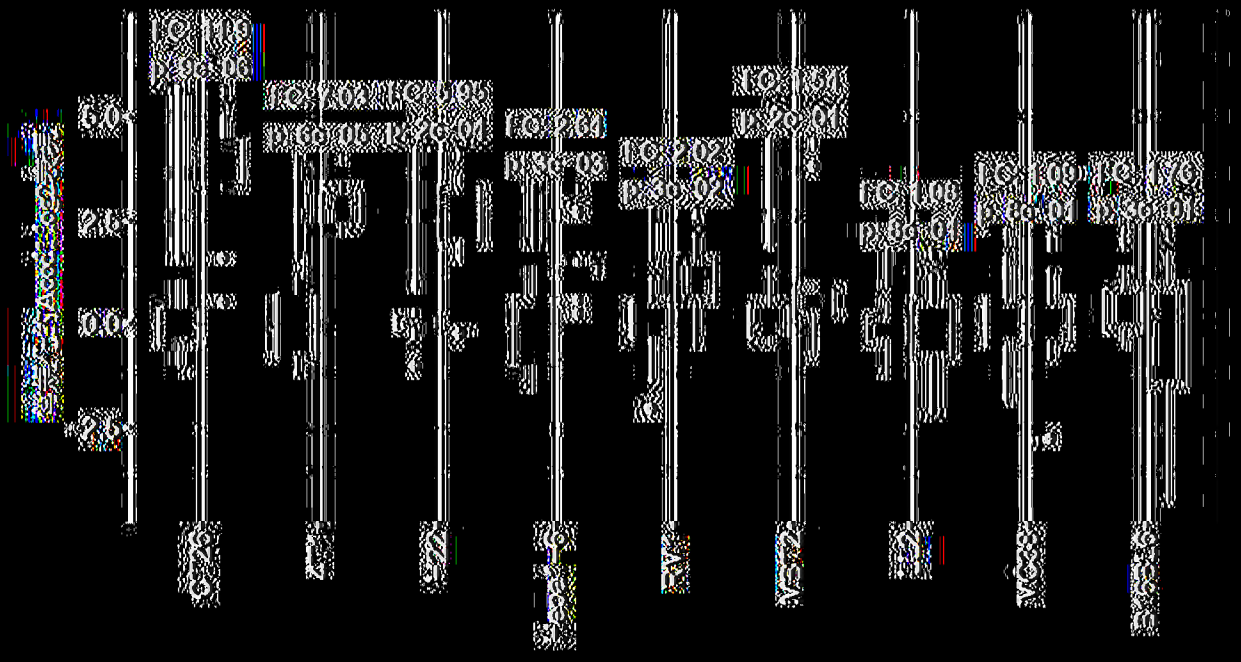


圖 hlgG1(TIP-P9809)　　圖 TIP-14099(hlgG1)

圖(圖78a)

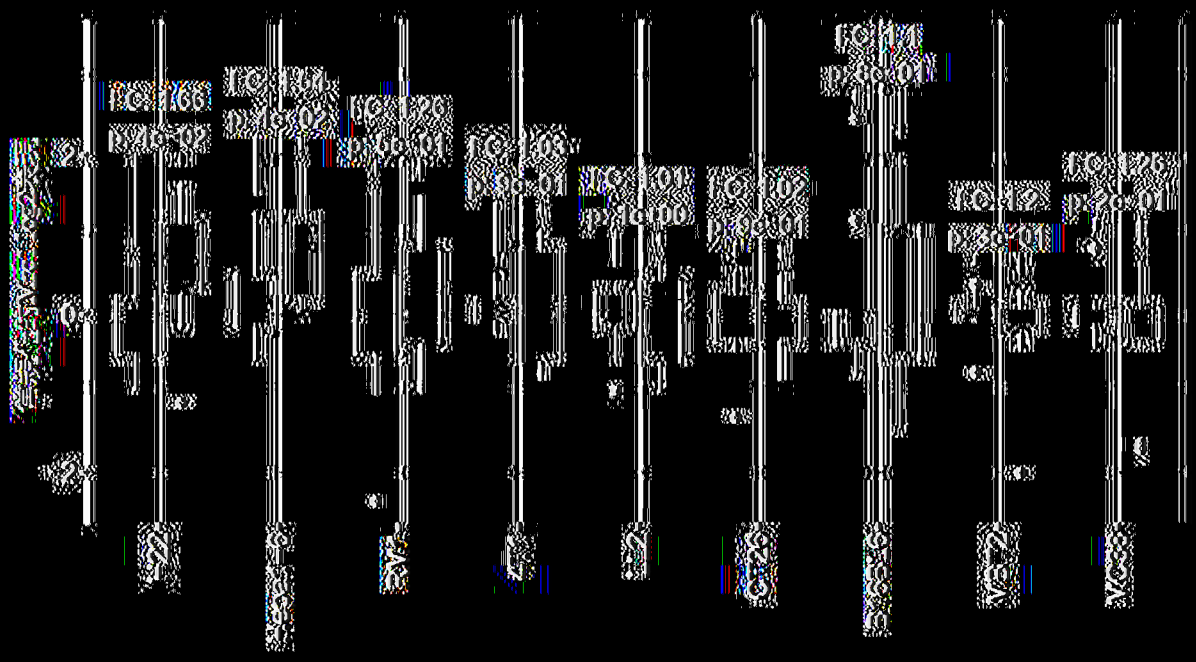


圖 78b

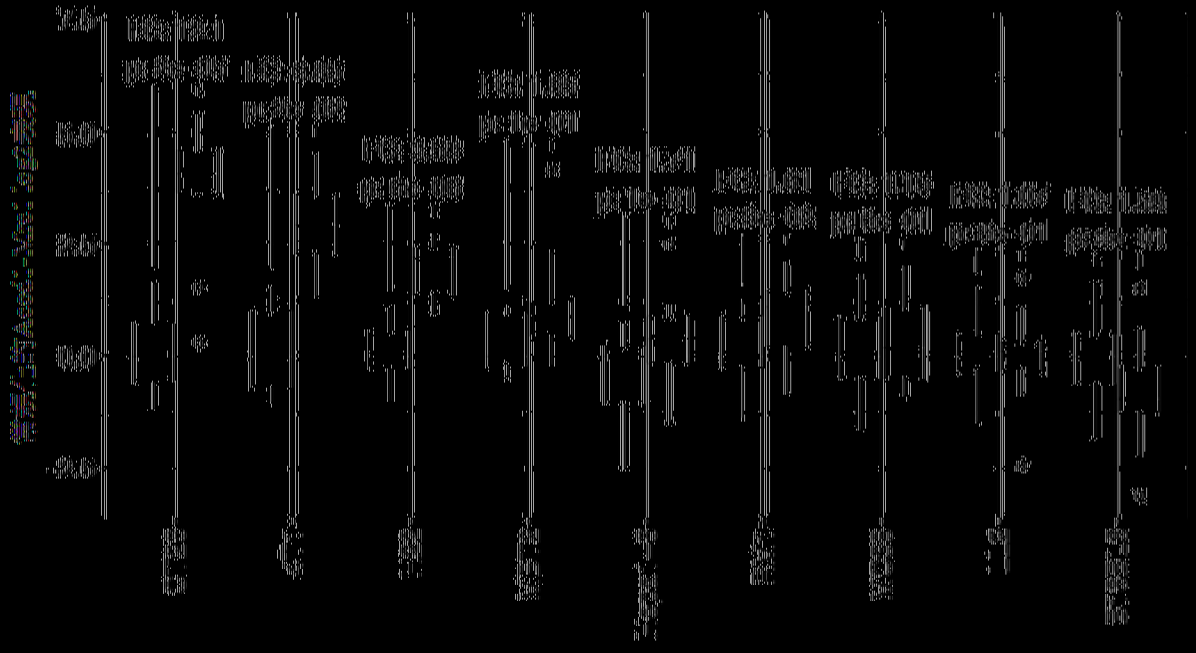
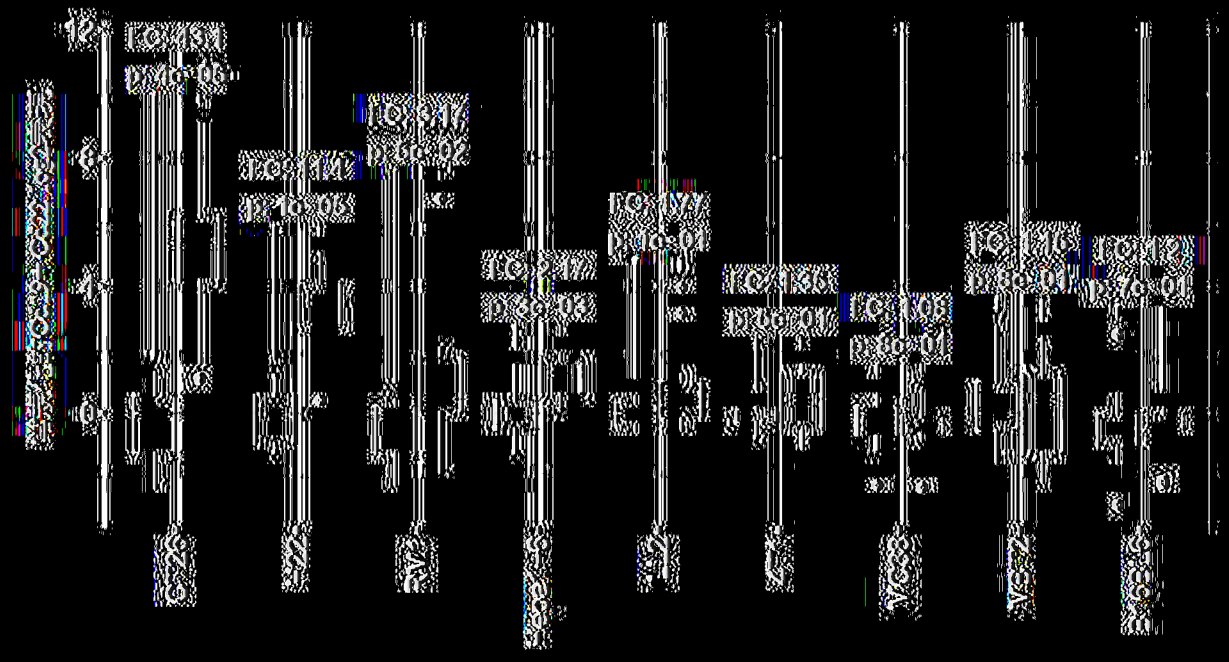
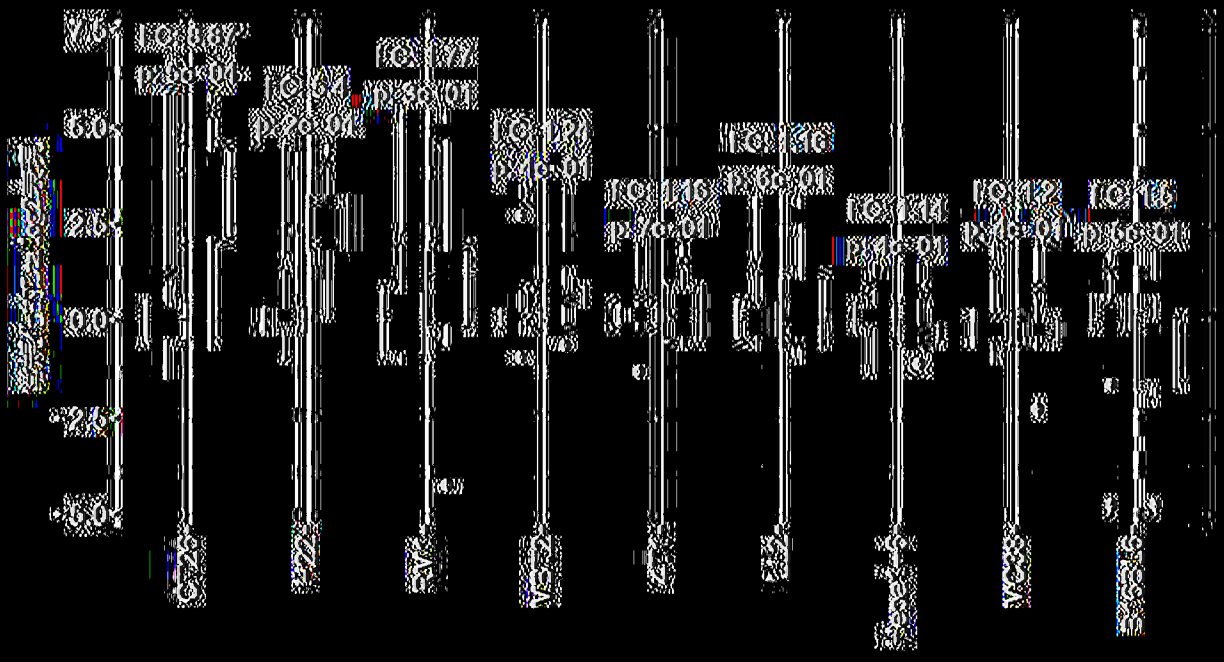
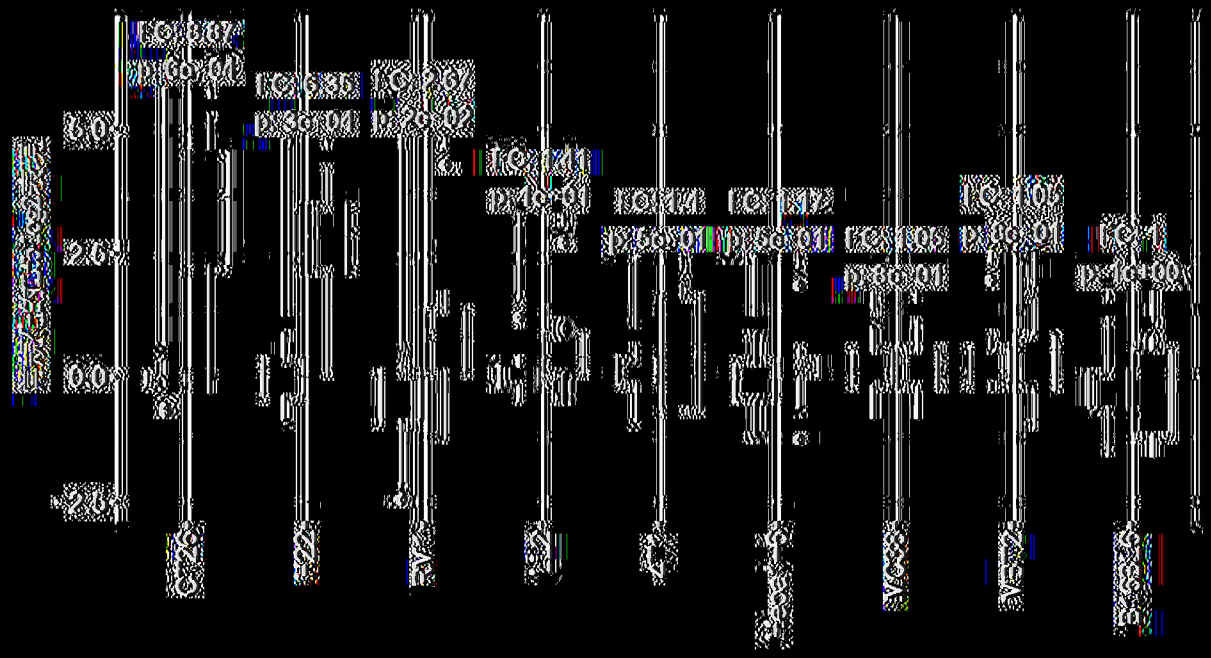
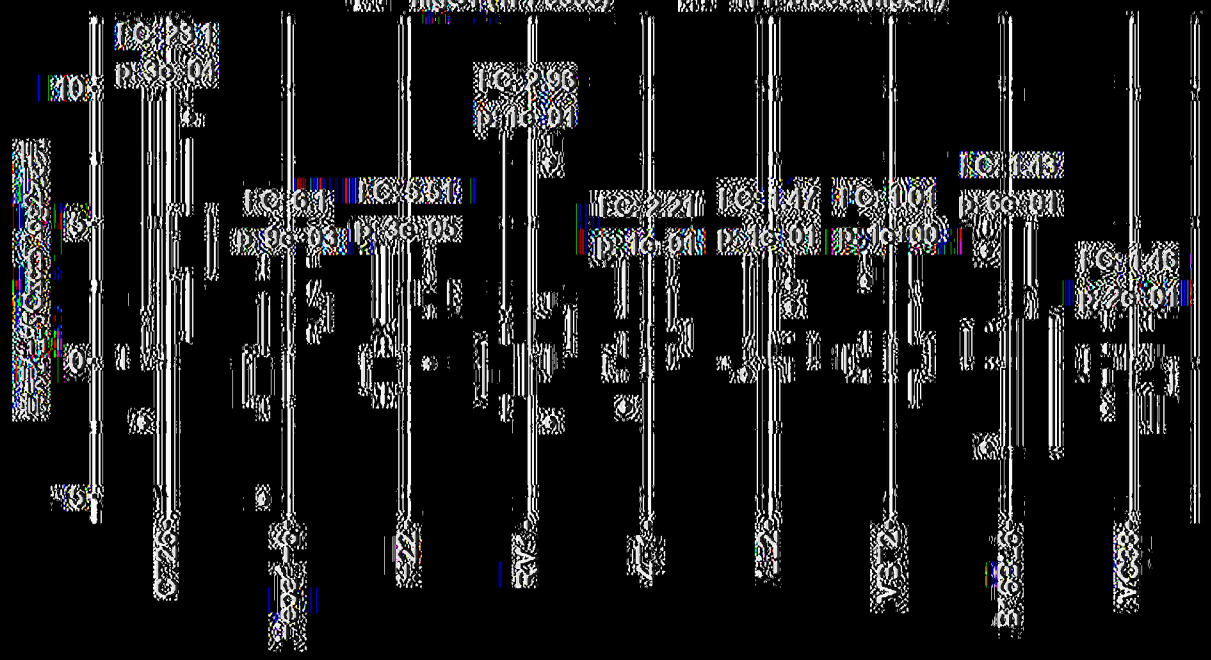


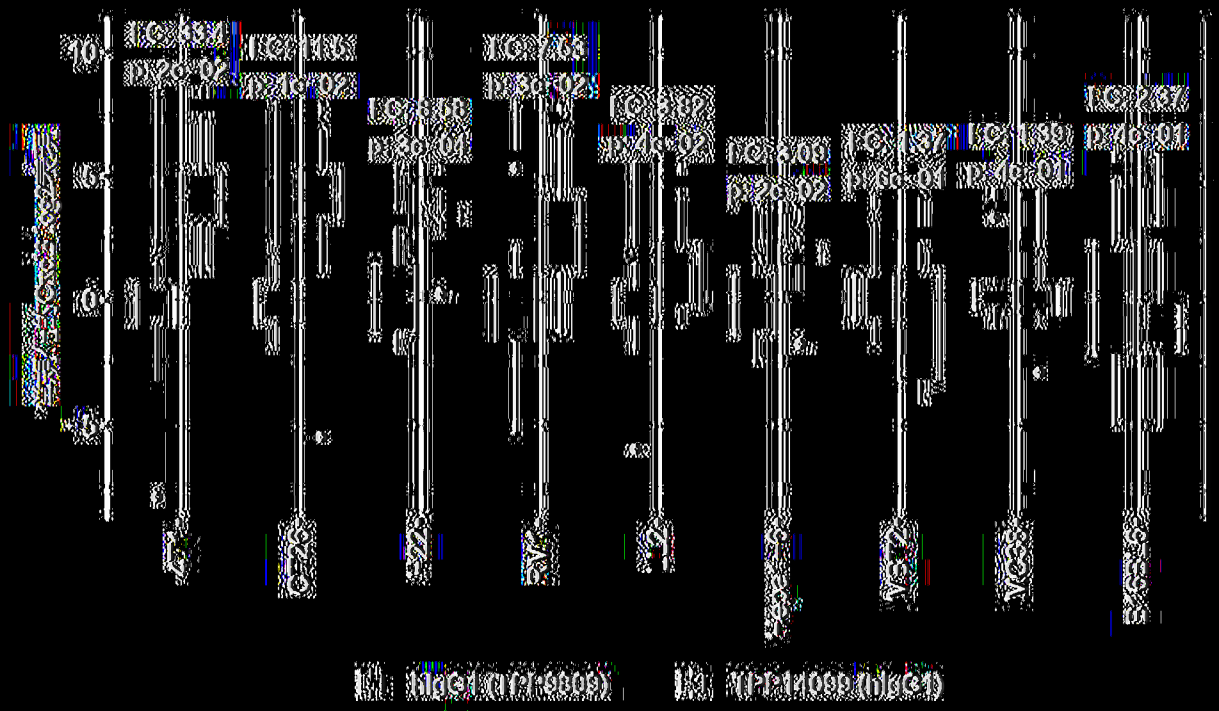
圖 79

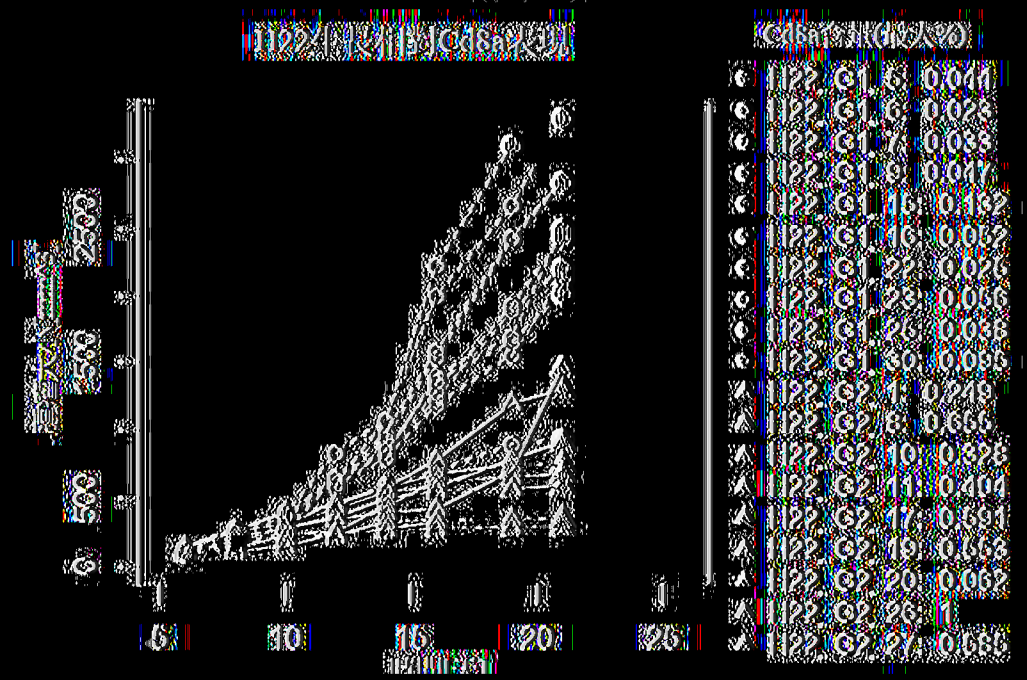


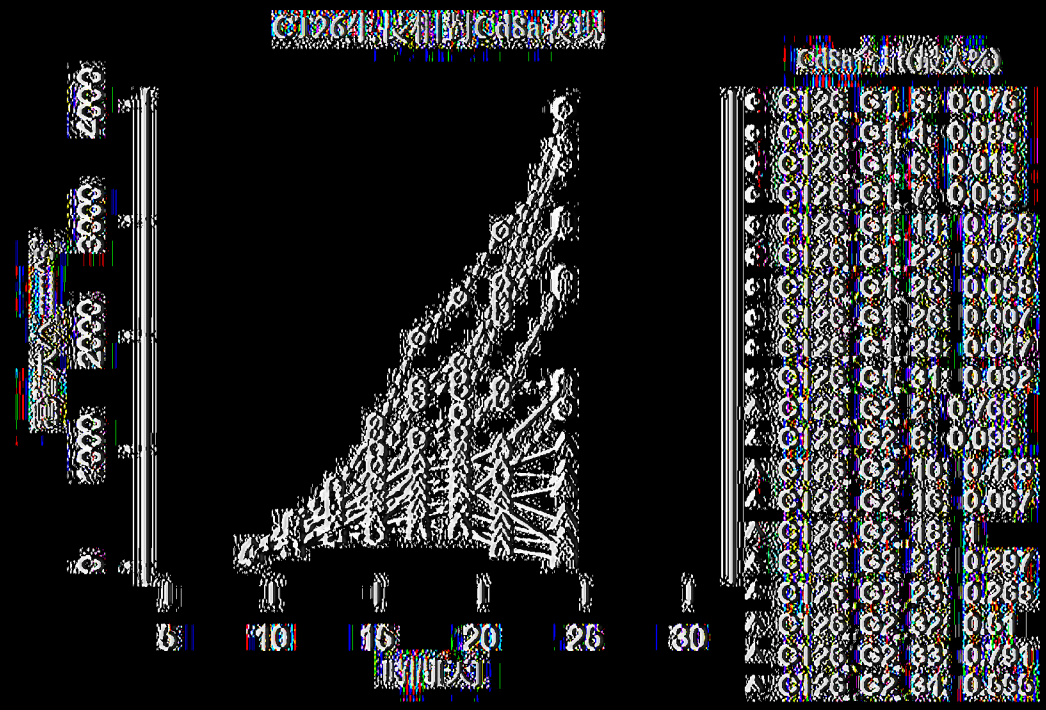




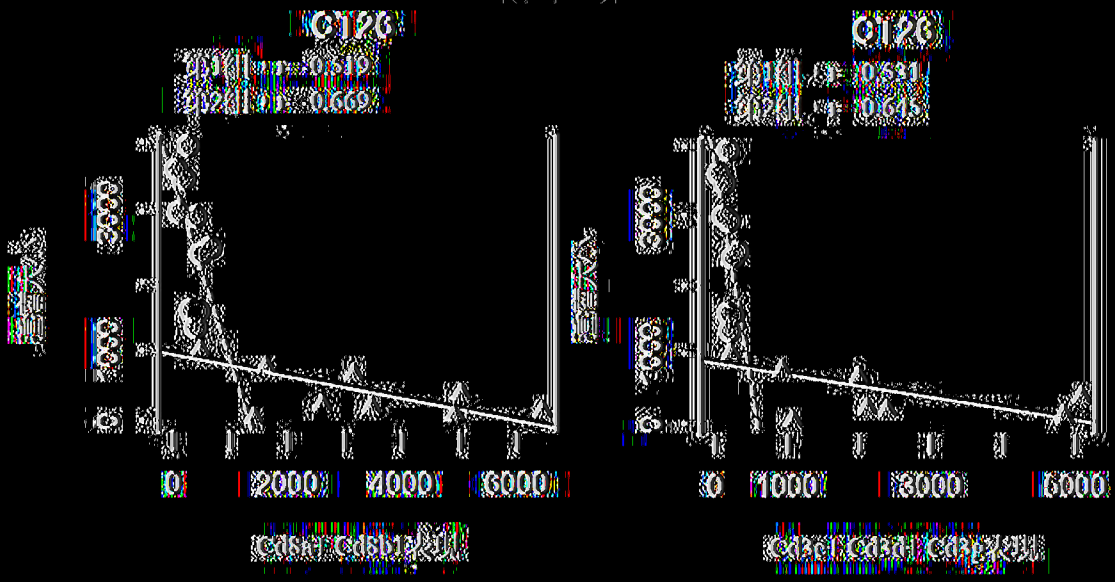


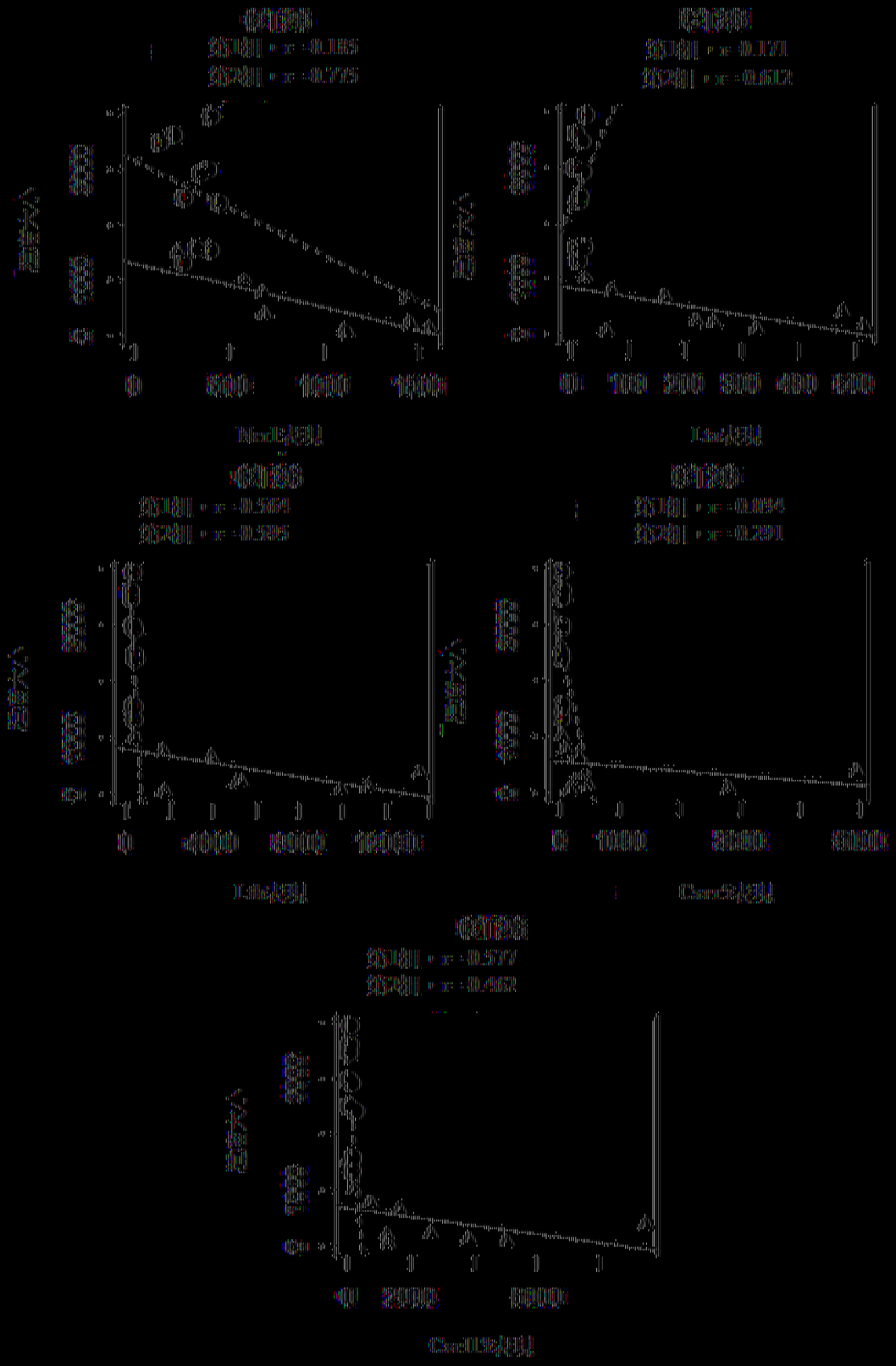


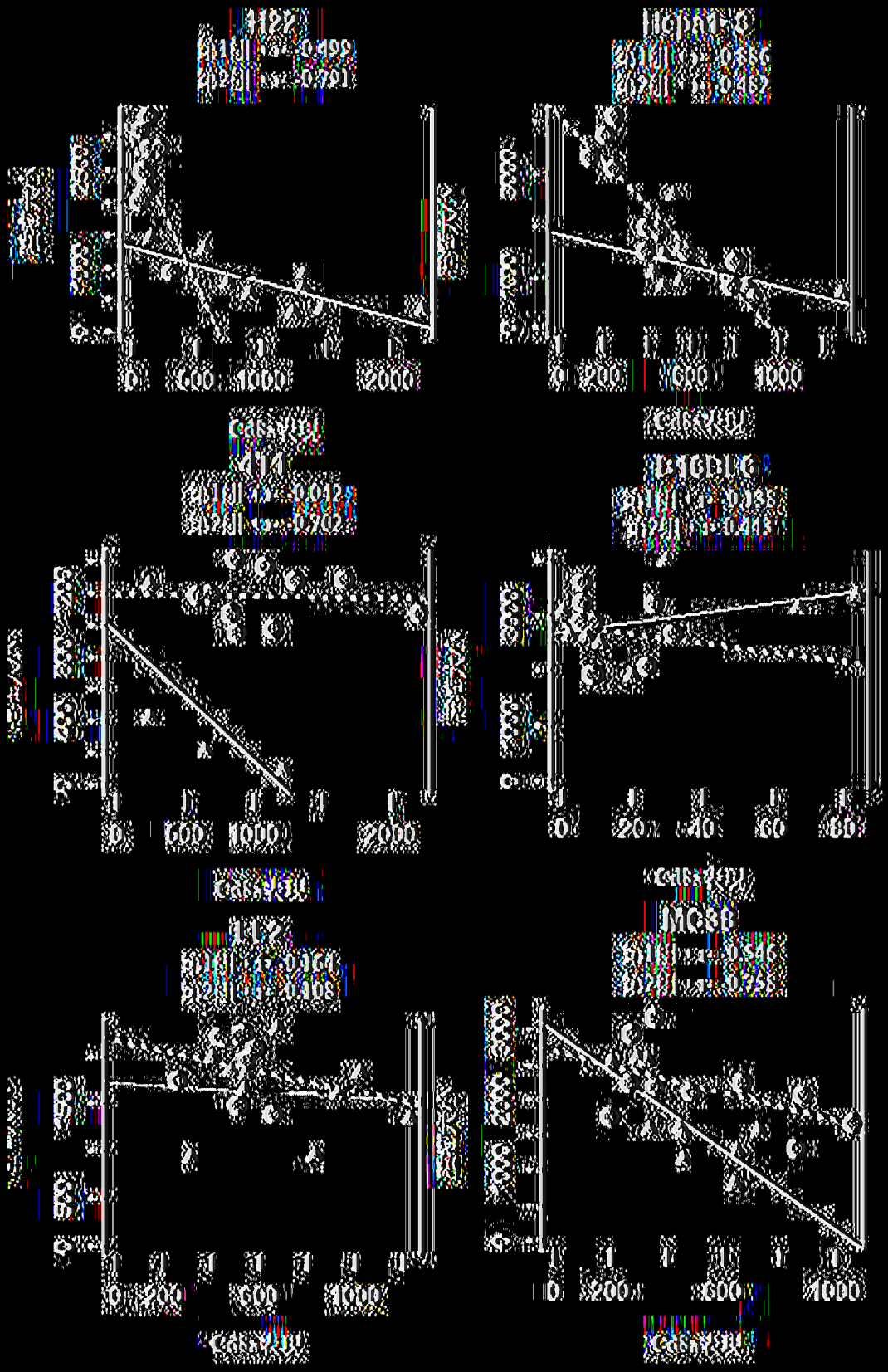


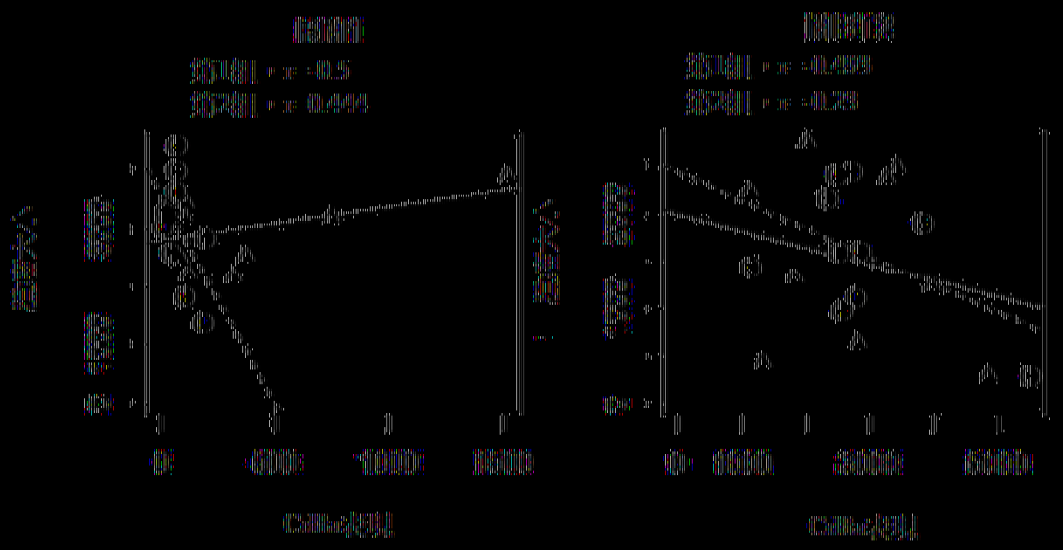

C126
C126 C1 5 0.076
C126 C1 14 0.086
C126 C1 16 0.013
C126 C1 17 0.033
C126 C1 111 0.126
C126 C1 122 0.077
C126 C1 126 0.066
C126 C1 126 0.007
C126 C1 126 0.047
C126 C1 131 0.092
C126 C2 2 0.766
C126 C2 8 0.096
C126 C2 10 0.429
C126 C2 16 0.067
C126 C2 16 1
C126 C2 21 0.797
C126 C2 23 0.268
C126 C2 62 0.61
C126 C2 33 0.791
C126 C2 34 0.633
5
10
15
20
25
30

|(圖82.)|

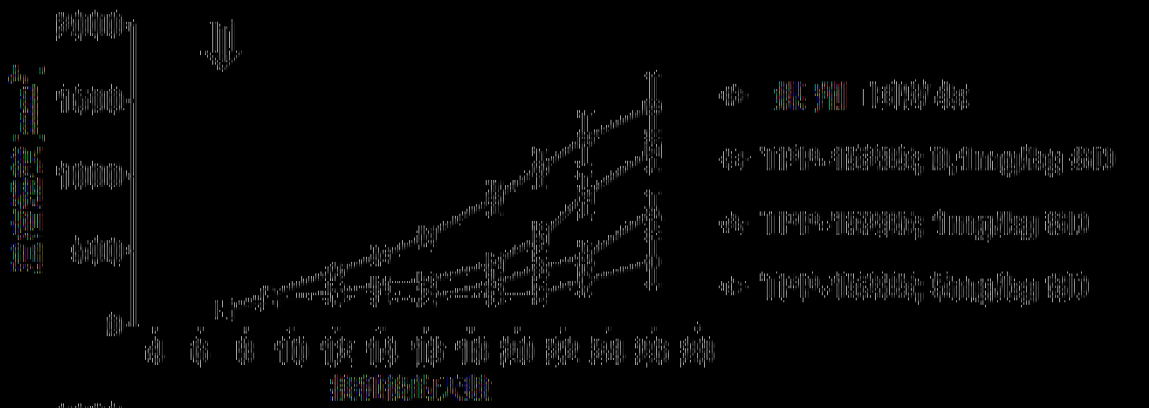

C126
0.49
0.669
C126
0.631
0.645
0
2000
4000
6000
0
1000
3000
6000

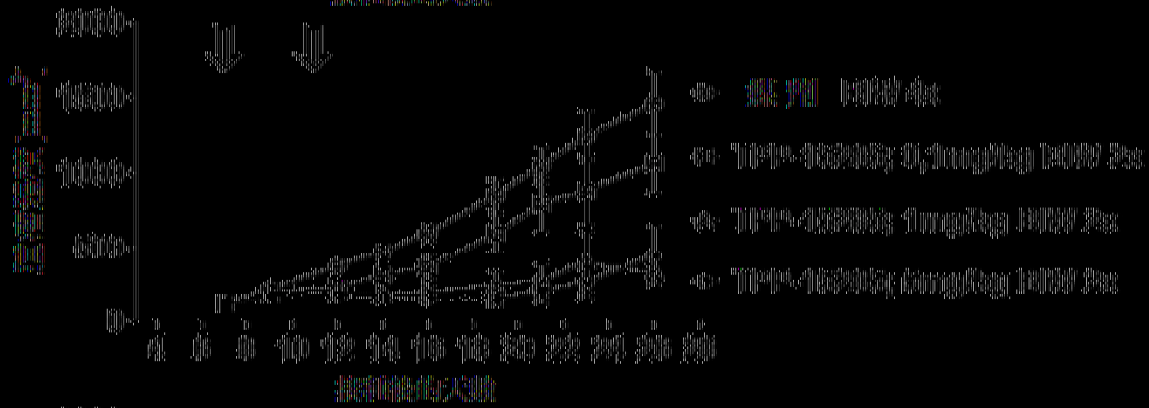

圖83

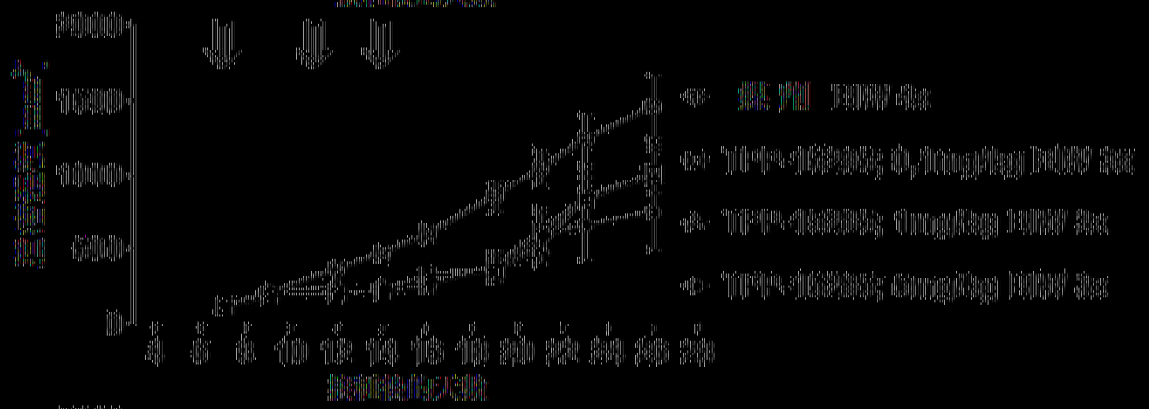


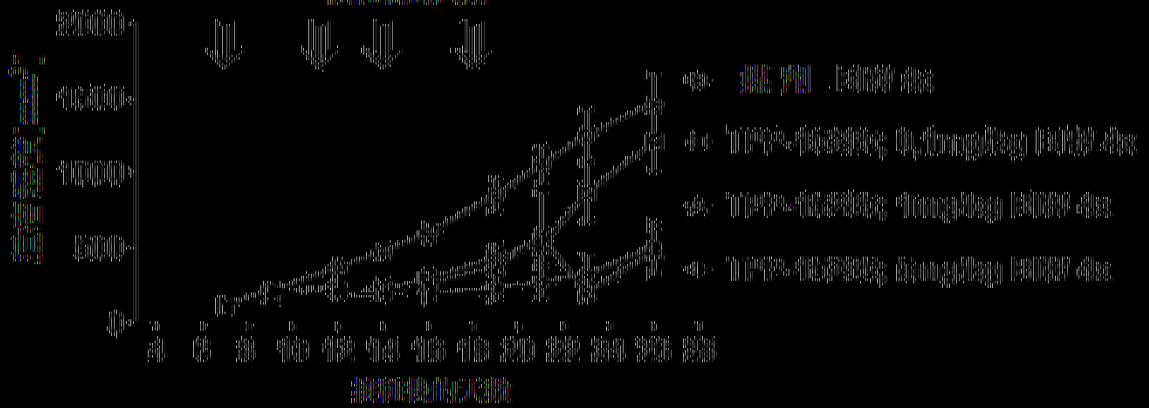


圖(圖84)

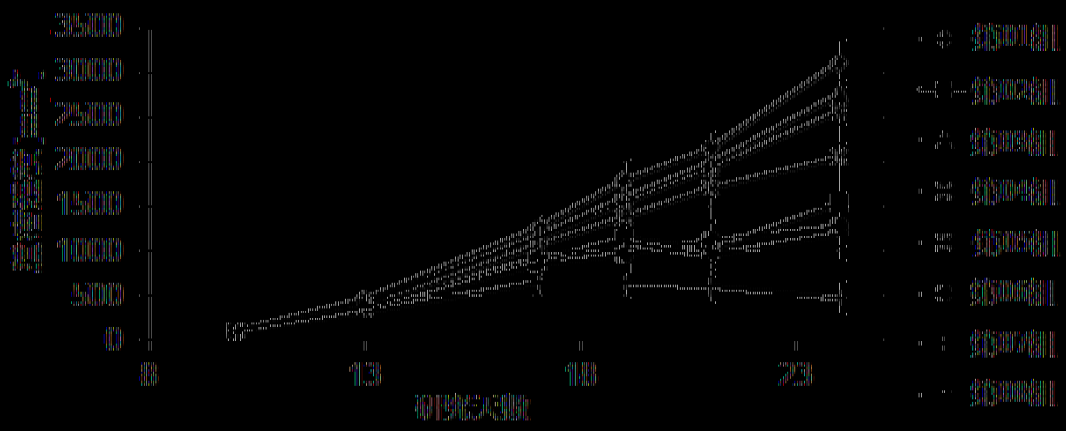




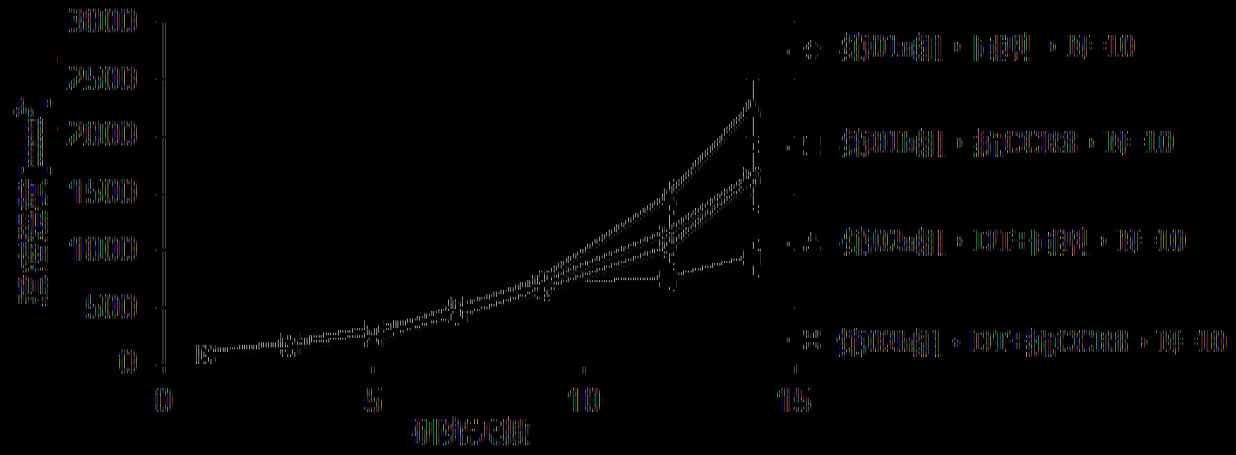




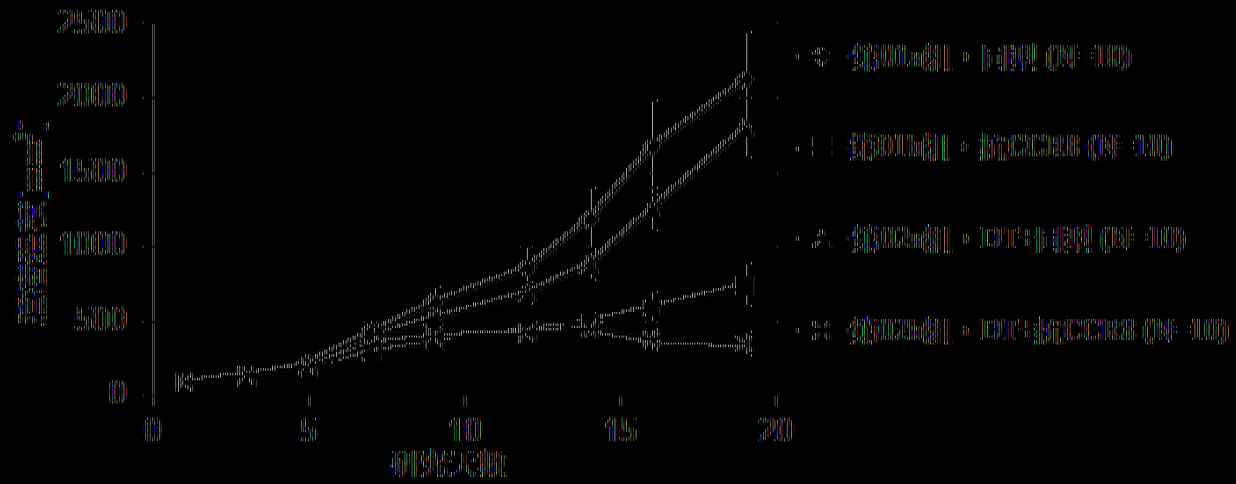
|(圖85)|



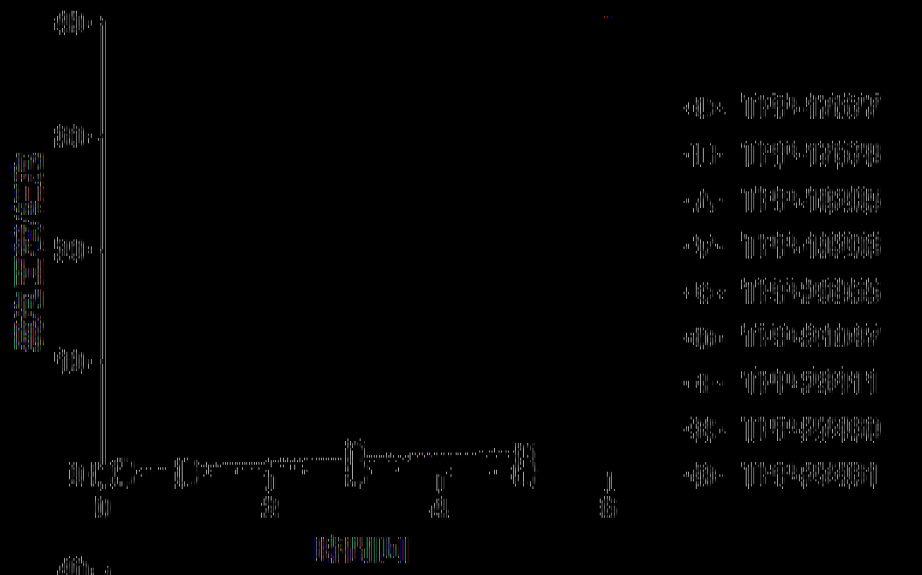
圖(圖86)

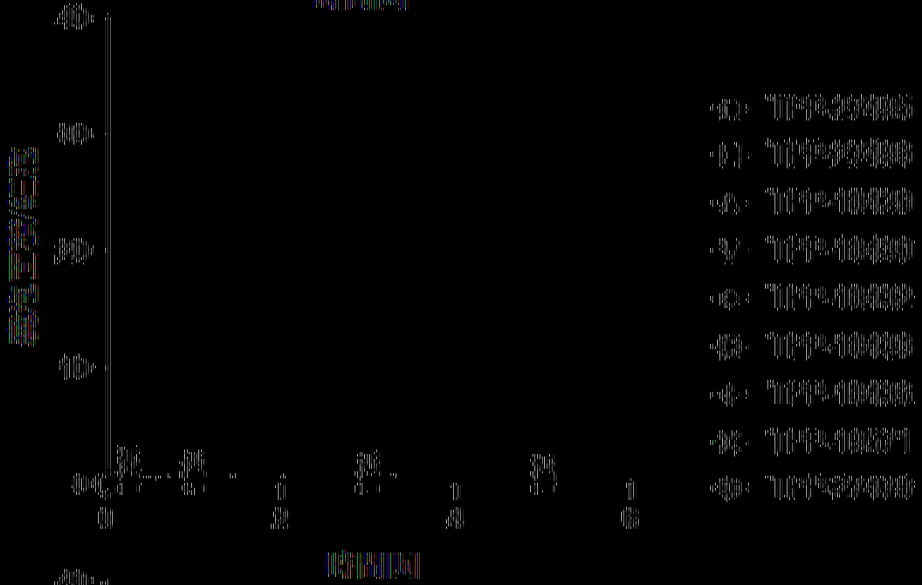


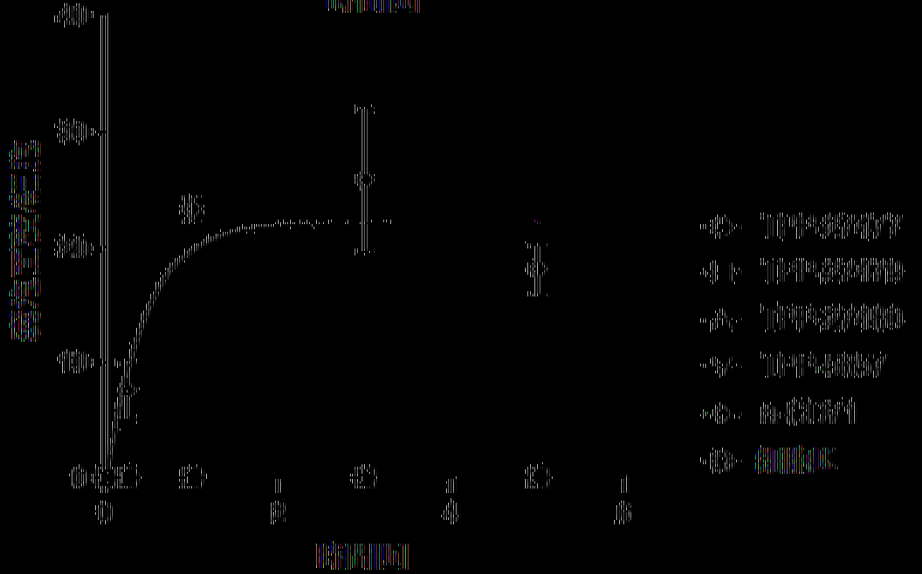
圖(圖87)



圖(圖88)







|(圖89)|