

公告本
發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：93133677

※ 申請日期：93.11.4

※IPC 分類：C07K 16/28,

A61K 39/395,

C12N 15/13, 15/85, 5/22,

A61P 35/00, 37/00

一、發明名稱：(中文/英文)

結合介白素-4受體之抗體

ANTIBODIES THAT BIND INTERLEUKIN-4 RECEPTOR

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商艾蒙尼克公司

IMMUNEX CORPORATION

代表人：(中文/英文)

茱莉 史密斯

SMITH, JULIE

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國加州千橡市艾姆根中心大道1號

ONE AMGEN CENTER DRIVE, THOUSAND OAKS, CALIFORNIA

91320-1799, U.S.A.

國籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 2 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 保羅 J 卡特

CARTER, PAUL J.

2. 周宏信

ZHOU, HONGXING

國 籍：(中文/英文)

1. 美國 U.S.A.

2. 中國大陸 PEOPLE'S REPUBLIC OF CHINA

四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項 第一款或 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2003年11月07日；60/518,166

2.

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

相關申請案

本案基於2003年11月7日申請之美國暫時申請案60/518,166號請求優先權。

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於與IL-4受體結合之抗體，該抗體之片段、突變體及衍生物，編碼該抗體、片段、突變體及衍生物之核酸，以及製造及使用該抗體、片段、突變體及衍生物之方法。治療由介白素-4引起之病症之方法包含將IL-4受體結合性抗體、該IL-4受體結合性抗體之IL-4受體結合性片段、突變體及衍生物投與罹患該病症之病人。本發明提供之特別抗體包括人類單株抗體。某些此等抗體可同時抑制IL-4-誘生及IL-13誘生之生物活性。

【先前技術】

介白素-4(IL-4)，先前被稱為B細胞刺激因子或BSF-1，原先係以其回應低濃度針對表面免疫球蛋白之抗體而刺激B細胞增生之能力來定特徵。現已證明IL-4具有遠較先前發現者廣泛之生物活性範圍，包括T細胞、肥大細胞、顆粒球、成巨核細胞及紅血球之生長共刺激。此外，IL-4刺激數種IL-2-及IL-3-依存性細胞系之增生，包括第II類主要組織相容性複合物分子在休止B細胞上之表現，以及藉由經刺激之B細胞增加IgE及IgG1異構型(isotype)之分泌。IL-4與TH2-型免疫回應有關，為TH2細胞分泌之細胞激素之一。

鼠及人類IL-4已被鑑定及定特徵，包括IL-4 cDNAs之選殖以及核苷酸及所編碼之胺基酸序列之決定。參見Yokota et al., 1986, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83:5894；Noma et al., 1986, Nature 319:640；Grabstein et al., 1986；J. Exp. Med. 163:1405；以及美國專利第5,017,691號。

IL-4與特定的細胞表面受體結合，致使生物信號傳導至細胞，諸如各種免疫作用細胞。IL-4受體以及DNA及胺基酸序列資料被揭示於Mosley et al., 1989, Cell 59:335-48(鼠IL-4R)；Idzerda et al., 1990, J. Exp. Med. 171:861-73(人類IL-4R)以及美國專利第5,599,905號。在此等刊物中之IL-4受體有時被稱為IL-4R α 。

曾報告其他蛋白質與一些細胞類型上之IL-4R α 締合，以及為多亞單位IL-4受體複合物之成份。該亞單位之一為IL-2R γ ，亦稱為IL-2R γ c。有關IL-4R複合物之討論請參見Sato et al., 1994, Current Opinion in Cell Biology, 6: 174-79。亦曾報告IL-4R α 為某些多亞單元IL-13受體複合物之成份。見Zurawski et al., 1995, J. Biol. Chem. 270:13869；de Vries, 1998, J. Allergy Clin. Immunol. 102:165；以及Callard et al., 1996, Immunology Today, 17:108。

IL-4涉及許多異常，其之例子為過敏及氣喘。

【發明內容】

本發明提供一種關於新穎IL-4R拮抗劑，尤其是會與IL-4R α 結合之抗體及抗體衍生物之方法及組合物。

一方面，本發明提供一抗體，其中輕鏈可變區域

(domain)包含一與序列編號：4不同之胺基酸序列，該不同處僅為：具有至少一個選自S28T、S30N、S30G、S31N、S32D、S32N、A52T、S54Y、T57P、T57S、G93D、S94H、S94R、P96A、P97G及T99M所成組群中之胺基酸取代，以及視情況可具有一或多個選自E1D、L4M、S7T、G9A、K40R、F50Y、S68F、S77T、V86I、K105R、V106L及E107D所成組群中之胺基酸取代；及/或重鏈可變區域包含一與序列編號：16不同之胺基酸序列，該不同處僅為：具有至少一個選自N58S、Y101W、F102Y、D103T、D103N、D103P、Y104H、Y104N、Y104W及Y104R所成組群中之胺基酸取代，以及視情況可具有一或多個選自Q6E、H13Q、G24A、R86S及M90T所成組群中之胺基酸取代；其中該抗體會與IL-4受體 α 結合。在一具體例子中，輕鏈CDR1包含選自序列編號：6之殘基24-35、序列編號：8之殘基24-35、序列編號：10之殘基24-35、序列編號：12之殘基24-35及序列編號：14之殘基24-35所成組群中之序列；輕鏈CDR2包含選自序列編號：4之殘基51-57、序列編號：6之殘基51-57、序列編號：10之殘基51-57及序列編號：12之殘基51-57所成組群中之序列；輕鏈CDR3包含選自序列編號：4之殘基90-99、序列編號：6之殘基90-99、序列編號：8之殘基90-99及序列編號：14之殘基90-99所成組群中之序列；重鏈CDR1包含序列編號：16之殘基31-35之序列；重鏈CDR2包含選自序列編號：16之殘基50-65及序列編號：18之殘基50-65所成組群中之序

列；及/或重鏈 CDR3 包含選自序列編號：16 之殘基 98-104、序列編號：18 之殘基 98-104、序列編號：20 之殘基 98-104、序列編號：22 之殘基 98-104、序列編號：24 之殘基 98-104、序列編號：26 之殘基 98-104、序列編號：30 之殘基 98-104 及序列編號：34 之殘基 98-104 所成組群中之序列。在另一具體例中，輕鏈 FR1 包含選自序列編號：4 之殘基 1-23、序列編號：10 之殘基 1-23、序列編號：12 之殘基 1-23 及序列編號：14 之殘基 1-23 所成組群中之序列；輕鏈 FR2 包含選自序列編號：4 之殘基 36-50 及序列編號：14 之殘基 36-50 所成組群中之序列；輕鏈 FR3 包含選自序列編號：4 之殘基 58-89、序列編號：10 之殘基 58-89 及序列編號：12 之殘基 58-89 所成組群中之序列；輕鏈 FR4 包含選自序列編號：4 之殘基 100-109、序列編號：8 之殘基 100-109 及序列編號：12 之殘基 100-109 所成組群中之序列；重鏈 FR1 包含選自序列編號：16 之殘基 1-30 及序列編號：42 之殘基 1-30 所成組群中之序列；重鏈 FR2 包含序列編號：16 之殘基 1-30 之序列；重鏈 FR3 包含選自序列編號：16 之殘基 66-97、序列編號：18 之殘基 66-97 及序列編號：42 之殘基 66-97 所成組群中之序列；及/或重鏈 FR4 包含序列編號：16 之殘基 105-115 之序列。

另一方面，本發明提供一抗體，其包含：一輕鏈可變區域，該區域包含與選自序列編號：4、6、8、10、12 及 14 所成組群中之序列具有至少 80% 同一性之序列，限制條件為該輕鏈可變區域不包含序列編號：4，及/或一重鏈可變

區域，該區域包含與選自序列編號：16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60及62所成組群中之序列具有至少80%同一性之序列，限制條件為該重鏈可變區域不包含序列編號：16之序列，其中該抗體可與IL-4受體 α 結合。在一具體例中，該輕鏈可變區域包含與選自序列編號：4、6、8、10、12及14所成組群中之序列具有至少85%同一性之序列，及/或該重鏈可變區域包含與選自序列編號：16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60及62所成組群中之序列具有至少85%同一性之序列。在另一具體例中，該輕鏈可變區域包含與選自序列編號：4、6、8、10、12及14所成組群中之序列具有至少90%同一性之序列，及/或該重鏈可變區域包含與選自序列編號：16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60及62所成組群中之序列具有至少90%同一性之序列。在另一具體例中，該輕鏈可變區域包含與選自序列編號：4、6、8、10、12及14所成組群中之序列具有至少95%同一性之序列，及/或該重鏈可變區域包含與選自序列編號：16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60及62所成組群中之序列具有至少95%同一性之序列。在另一具體例中，該輕鏈可變區域包含選自序列編號：4、6、8、10、12及14所成組群中

之序列；及/或該重鏈可變區域包含選自序列編號：16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60及62所成組群中之序列。

另一方面，本發明提供一抗體，其中輕鏈可變區域包含選自序列編號：4、6、8、10、12及14所成組群中之序列之至少15個連續胺基酸所成之序列，限制條件為該輕鏈可變區域不包含序列編號：4之序列，及/或其中重鏈可變區域包含選自序列編號：16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60及62所成組群中之序列之至少15個連續胺基酸所成之序列，限制條件為該重鏈可變區域不包含序列編號：16之序列；其中該抗體可與IL-4受體 α 結合。在一具體例中，輕鏈可變區域包含選自序列編號：4、6、8、10、12及14所成組群中之序列之至少20個連續胺基酸所成之序列，及/或重鏈可變區域包含選自序列編號：16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60及62所成組群中之序列之至少20個連續胺基酸所成之序列。在另一具體例中，輕鏈可變區域包含選自序列編號：4、6、8、10、12及14所成組群中之序列之至少25個連續胺基酸所成之序列，及/或重鏈可變區域包含選自序列編號：16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60及62所成組群中之

序列之至少25個連續胺基酸所成之序列。在另一具體例中，輕鏈可變區域包含選自序列編號：4、6、8、10、12及14所成組群中之序列之至少35個連續胺基酸所成之序列，及/或重鏈可變區域包含選自序列編號：16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60及62所成組群中之序列之至少35個連續胺基酸所成之序列。在另一具體例中，輕鏈可變區域包含選自序列編號：4、6、8、10、12及14所成組群中之序列之至少50個連續胺基酸所成之序列，及/或重鏈可變區域包含選自序列編號：16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60及62所成組群中之序列之至少50個連續胺基酸所成之序列。在另一具體例中，輕鏈可變區域包含選自序列編號：4、6、8、10、12及14所成組群中之序列之至少75個連續胺基酸所成之序列，及/或重鏈可變區域包含選自序列編號：16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60及62所成組群中之序列之至少75個連續胺基酸所成之序列。在另一具體例中，輕鏈可變區域包含選自序列編號：4、6、8、10、12及14所成組群中之序列之至少100個連續胺基酸所成之序列，及/或重鏈可變區域包含選自序列編號：16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60及62所成組群中之

序列之至少100個連續胺基酸所成之序列。

另一方面，本發明提供一抗體，其包含：輕鏈可變區域，該輕鏈可變區域包含與選自序列編號：3、5、7、9、11及13所成組群中之核苷酸序列至少有80%同一性之核苷酸序列所編碼之胺基酸序列，及/或重鏈可變區域，該重鏈可變區域包含與選自序列編號：15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59及61所成組群中之核苷酸序列至少有80%同一性之核苷酸序列所編碼之胺基酸序列，限制條件為該抗體不同時包含序列編號：4之輕鏈可變區域序列與序列編號：16之重鏈可變區域序列，以及其中該抗體可與IL-4受體 α 結合。在另一具體例中，該輕鏈可變區域包含與選自序列編號：3、5、7、9、11及13所成組群中之核苷酸序列至少有85%同一性之核苷酸序列所編碼之胺基酸序列，及/或該重鏈可變區域包含與選自序列編號：15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59及61所成組群中之核苷酸序列至少有85%同一性之核苷酸序列所編碼之胺基酸序列。在另一具體例中，該輕鏈可變區域包含與選自序列編號：3、5、7、9、11及13所成組群中之核苷酸序列至少有90%同一性之核苷酸序列所編碼之胺基酸序列，及/或該重鏈可變區域包含與選自序列編號：15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59及61所成組群

中之核苷酸序列至少有90%同一性之核苷酸序列所編碼之胺基酸序列。在另一具體例中，該輕鏈可變區域包含與選自序列編號：3、5、7、9、11及13所成組群中之核苷酸序列至少有95%同一性之核苷酸序列所編碼之胺基酸序列，及/或該重鏈可變區域包含與選自序列編號：15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59及61所成組群中之核苷酸序列至少有95%同一性之核苷酸序列所編碼之胺基酸序列。在另一具體例中，該輕鏈可變區域包含與選自序列編號：3、5、7、9、11及13所成組群中之核苷酸序列至少有98%同一性之核苷酸序列所編碼之胺基酸序列，及/或該重鏈可變區域包含與選自序列編號：15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59及61所成組群中之核苷酸序列至少有98%同一性之核苷酸序列所編碼之胺基酸序列。在另一具體例中，該輕鏈可變區域包含選自序列編號：3、5、7、9、11及13所成組群中之核苷酸序列所編碼之胺基酸序列，及/或該重鏈可變區域包含與選自序列編號：15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59及61所成組群中之核苷酸序列所編碼之胺基酸序列。

另一方面，本發明提供一抗體，其包含輕鏈可變區域，該輕鏈可變區域包含於中度嚴苛條件下，可與選自序列編號：3、5、7、9、11及13所成組群中選出之核苷酸序列之

補體雜交之核苷酸序列所編碼之胺基酸序列，及/或重鏈可變區域，該重鏈可變區域包含於中度嚴苛條件下，可與選自序列編號：15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59及61所成組群中選出之核苷酸序列之補體雜交之核苷酸序列所編碼之胺基酸序列，限制條件為該抗體不同時包含序列編號：4之輕鏈可變區域及序列編號：16之重鏈可變區域，以及其中該抗體可與可與IL-4受體 α 結合。在一具體例中，該輕鏈可變區域包含於嚴苛條件下，可與選自序列編號：3、5、7、9、11及13所成組群中選出之核苷酸序列之補體雜交之核苷酸序列所編碼之胺基酸序列，及/或該重鏈可變區域包含於嚴苛條件下，可與選自序列編號：15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59及61所成組群中選出之核苷酸序列之補體雜交之核苷酸序列所編碼之胺基酸序列。

另一方面，本發明提供一單離抗體，其中該抗體之輕鏈可變區域包含選自序列編號：6、8、10、12及14所成組群中之胺基酸序列以及該抗體可與IL-4受體 α 結合。

另一方面，本發明係提供一單離抗體，其中該抗體之重鏈可變區域包含選自序列編號：16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60及62所成組群中之序列之胺基酸，以及該抗體可與IL-4受體 α 結合。

本發明之另一態樣係提供一抗體，其係選自 L2H1、L3H1、L4H1、L5H1、L1H2、L1H3、L1H4、L1H5、L1H6、L1H7、L1H8、L1H9、L1H10、L1H11、L2H4、L2H12、L2H13、L2H14、L6H1、L2H2、L2H3、L2H6、L2H7、L2H8、L2H9、L2H10及L2H11。

另一方面，本發明提供一種人類、人類化或嵌合抗體。

另一方面，本發明提供一種單株抗體。

另一方面，本發明提供一種抗體，其選自 IgD、IgE、IgM、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4及在絞鏈區具有至少一突變(該突變能減少重鏈內部形成二硫鍵之傾向)之IgG4所組成之族群。

另一方面，本發明提供一種包含本發明抗體之IL-4受體結合部分之單離多肽。在一具體例中，該多肽包含Fab、F(ab')₂、scFv、雙功能抗體、三功能抗體或四功能抗體。

另一方面，本發明提供一種單離核酸，其包含編碼本發明抗體之輕鏈之核苷酸序列，本發明抗體之重鏈或本發明之多肽。

另一方面，本發明提供一種包含本發明之單離核酸之載體。另一方面，該載體為表現載體。

另一方面，本發明提供一種包含本發明核酸之單離細胞。另一方面，該細胞為融合瘤。另一方面，該細胞為基因轉移細胞。

另一方面，本發明提供包含本發明抗體之細胞。在一具體例中，該細胞為融合瘤。另一具體例中，該細胞為基因

轉移細胞。

另一方面，本發明提供一種包含本發明多肽之細胞。在一具體例中，該細胞為基因轉移細胞。

另一方面，本發明提供一種製造本發明抗體之方法，其包含培育含有編碼該抗體之輕鏈之核酸及編碼該抗體之重鏈之核酸之細胞，其之培育條件係能使該細胞表現該輕鏈及該重鏈以及使該輕鏈及該重鏈組合成該抗體者；然後自該細胞單離該抗體。在一具體例中，該細胞為融合瘤。在另一具體例中，該細胞為基因轉移細胞。

另一方面，本發明提供一種抑制IL-4受體之方法，其包含將表現IL-4受體 α 之細胞與本發明之抗體或本發明之多肽於能讓該抗體或該多肽與該IL-4受體 α 結合之條件下接觸。在一具體例中，該細胞為人類細胞。在另一具體例中，該人類細胞在人類中。

在另一方面，本發明提供一種治療病人之病症之方法，其包含將本發明之抗體或本發明之多肽以治療該病症有效之量投與該病人。在一具體例中，該病症為發炎病症或癌性病症。在另一具體例中，該發炎或癌性病症為免疫病症。在另一具體例中，該病症為氣喘、敗血性關節炎、疱疹樣皮膚樣、慢性體質特異性蕁麻疹、潰瘍性結腸炎、硬皮症、肥厚性疤痕、輝普耳氏症(Whipple's Disease)、良性前列腺肥大症、有IL-4受體參與之肺異常、有IL-4受體-媒介之表皮障壁損傷參與之病症、有IL-4受體參與之消化系統異常、對於藥物之過敏反應、川崎症、鐮刀細胞疾

病、喬格-史特勞斯徵候群(Churg-Strauss syndrome)、格雷氏疾病(Grave's disease)、子癇前症、修格連氏徵候群(Sjogren's syndrome)、自體免疫淋巴增生性徵候群、自體免疫溶血性貧血、巴瑞特氏食道症(Barrett's esophagus)、自體免疫葡萄膜炎、肺結核、纖維囊腫、過敏性肺支氣管真菌症、慢性阻塞性肺疾病、博來黴素(bleomycin)引起之肺病變及纖維症、放射線引起之肺纖維化、肺泡蛋白質症、成人呼吸窘迫徵候群、類肉瘤病、IgE過高徵候群、體質特異性嗜伊紅性白血球徵候群、自體免疫性起疱症、尋常型天皰瘡、大皰性類天皰瘡、重症肌無力、慢性倦怠徵候群或腎病。

另一方面，本發明提供一種醫藥組合物，其包含本發明之抗體或本發明之多肽以及賦形劑、稀釋劑或緩衝劑。

【實施方式】

本發明提供與抗-IL-4受體(IL-4R)相關之組合物及方法，包括治療某些由IL-4R媒介之病症之方法以及在活體中抑制介白素-4(IL-4)及介白素-13(IL-13)之生物活性之方法。本發明之組合物包括，例如，抗-IL-4R抗體、多肽、聚核苷酸、包含或表現抗體之細胞、本發明之多肽或聚核苷酸，以及醫藥組合物，其之例子列於下文。

聚核苷酸及多肽序列用標準一-或三-字母簡寫表示。除非另有指示，多肽序列在左端具有其之胺基終端以及在右端具有其之羧基終端，以及單股核酸序列及雙股核酸序列之上股(top strand)在左端具有其之5'-終端，在右端具有其

之3'-終端。特定之多肽或聚核苷酸亦可藉由解說其與參照序列如何不同而加以說明。舉例言之，片語「與序列編號：4不同處為S28T之多肽」係指除了在序列編號：4之位置28之絲胺酸殘基以蘇胺酸殘基取代之外，其餘皆與序列編號：4相同之多肽序列。

特定輕鏈及重鏈可變區之聚核苷酸及多肽序列被分別示於圖2及圖3中，在圖中，其被標記成，例如，L1(輕鏈可變區1")及H1(重鏈可變區1)等。包含圖3所示輕鏈及重鏈之抗體藉由輕鏈之名字與重鏈之名字之組合來表示。舉例言之，『L4H7』表示包含L4之輕鏈可變序列及H7之重鏈可變序列之抗體。

「輕鏈可變區域(或區)」、「重鏈可變區域(或區)」、「CDR1、2及3」以及「FR1、2、3及4」依照Kabat等人在Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5thEd., US Dept. of Health and Human Services, PHS, NIH, NIH Publication no. 91-3242, 1991中所述界定。

二核苷酸或二多肽序列之「同一性百分率」藉由使用GAP電腦程式(GCG Wisconsin Package, version 10.3 (Accelrys, San Diego, CA)之一部分)及使用其之預設參數(default parameter)，比較此等序列而決定。

生物分子(例如多肽、抗體或核酸)若大體不含其他生物分子、細胞殘渣及其他在標準實驗室規程中使用之物質，則稱之為「被單離」或「實質被純化」。實質純化多肽、抗體及核酸之方法在本技藝中為眾所週知。

術語「肽」、「多肽」及「蛋白質」在本文中可交互使用，以及係指二或多個胺基酸殘基彼此藉由肽鍵結合而成之分子。

術語「聚核苷酸」、「寡聚核苷酸」及「核酸」在本文中可交互使用，以及包括DNA分子(例如cDNA或基因組DNA)、RNA分子(例如mRNA)、用核苷酸類似物(例如肽核酸及非天然產之核苷酸類似物)製成之DNA或RNA之類似物以及其之雜合物。核酸分子可為單股或雙股。在一具體例中，本發明之核酸分子包含編碼本發明抗體之鄰接開放譯碼區、或其之片段、衍生物、突變蛋白或變異體。

若二單股核酸之序列以反平行方向對準時，在一序列中之每一核苷酸均與在另一序列中之互補核苷酸相對而未引進空隙，以及在各序列之5'或3'端無未成對之核苷酸，則謂該二單股核酸彼此「互補」。與一既定核苷酸序列互補之核酸分子，為與該既定核苷酸序列充分互補，以致於中度嚴苛條件下可與該既定核苷酸序列雜合者。因此，一核酸可在未有其補體下與另一核酸互補。

「載體」係一核酸，可用於將與其連結之另一核酸分子引進細胞。一類型之載體為「質體」，其係指直鏈或環狀雙股DNA分子，其內可連接另外之核酸片段。另一類型之載體為病毒載體(例如複製缺陷性反錄病毒、腺病毒及腺病毒伴生病毒)，其中另外之DNA片段可被引進病毒基因組。某些載體在其所進入之宿主細胞中可自行複製(例如包含細菌之複製起點之細菌類載體及附加體類之哺乳動物

載體(episomal mammalian vector))。其他載體(例如非附加體類之哺乳動物載體(non-episomal mammalian vector))於引進宿主細胞後，會被整合入宿主細胞之基因組中，藉此與宿主基因組一起複製。「表現載體」為可直接表現所選聚核苷酸之載體類型。

若一調節序列會影響一核苷酸之表現(例如表現度、表現時機或表現位置)，則謂該核苷酸序列與該調節序列「可操控地連鎖」。「調節序列」為一核酸，其可影響另一核酸之表現(例如表現度、表現時機或表現位置)。調節序列例如可對被調節之核酸直接施加其作用，或經由一或多個多肽(例如會與該調節序列及/或該核酸結合之多肽)之作用施加其作用。調節序列之例子包括啟動子、促進子及其他表現控制單元(例如聚腺苷酸信號)。調節序列之其他例子例如被述於 Goeddel, 1990, *Gene Expression Technology: Methods in Enzymology* 185, Academic Press, San Diego, CA 以及 Baron et al., 1995, *Nucleic Acids Res.* 23:3605-06。

「宿主細胞」為可被用於表現核酸，例如本發明之核酸之細胞。宿主細胞可為原核細胞，例如大腸桿菌，或可為真核細胞，例如單細胞真核細胞(例如酵母菌或其他真菌)、植物細胞(例如菸草或番茄植物細胞)、動物細胞(例如人類細胞、猴子細胞、倉鼠細胞、大鼠細胞、小鼠細胞或昆蟲細胞)或融合瘤。宿主細胞之例子包括猴子腎臟細胞之 COS-7 細胞系(ATCC CRL 1651)(見 Gluzman et al.,

1981, Cell 23:175)、L細胞、C127細胞、3T3細胞(ATCC CCL 163)、中國倉鼠卵巢(CHO)細胞或其衍生物諸如在無血清培養基中培養之Veggie CHO及相關細胞系(見Rasmussen et al., 1998, Cytotechnology 28:31)或CHO株DX-B11(其缺乏DHFR, 見Urlaub et al., 1980, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4216-20)、HeLa細胞、BHK(ATCC CRL 10)細胞系、衍生自非洲綠猴腎臟細胞系CV1(ATCC CCL 70)之CV1/EBNA細胞系(見McMahan et al., 1991, EMBO J. 10:2821)、人類胚胎腎臟細胞諸如293、293 EBNA或MSR 293、人類表皮A431細胞、人類結腸205細胞、其他經轉形之靈長類細胞系、正常雙倍體細胞、衍生自原生組織之試管培養物之細胞系、初次移植體、HL-60、U937、HaK或Jurkat細胞。宿主細胞通常為可用編碼多肽之核酸轉形或轉染且該核酸繼而可在該宿主細胞中表現之培養細胞。片語「重組宿主細胞」可被用於表示已被待表現之核酸轉形或轉染之宿主細胞。宿主細胞亦可為包含該核酸, 但除非調節序列被引進該宿主細胞以致其與該核酸成為可操控地連鎖, 否則不會使該核酸以期望程度表現之細胞。應當了解術語宿主細胞不僅指特定個體細胞, 亦指該細胞之後代或潛在後代細胞。由於在繼代細胞中可能因突變或環境影響產生某些修改, 該後代細胞可能與親代細胞不完全相同, 但仍包括在本文所用之術語宿主細胞之範圍內。

「嵌合抗體」為抗體中重鏈及/或輕鏈之一部分與來自特定物種或屬於特定抗體類別或亞類之抗體同源或衍生自

該抗體，但各鏈之其餘部分與來自另一物種或屬於另一抗體類別或亞類之抗體同源或衍生自該抗體者。該等抗體之片段，若能顯示期望之生物活性(亦即與IL-4受體特異性結合之能力)，將亦被包括在內。參見美國專利4,816,567號以及Morrison, 1985, Science 229:1202-07。

「CDR接枝抗體」為包含一或多個衍生自特定物種之抗體或其異構型之CDRs以及來自相同或不同物種之抗體或其異構型之骨架(framework)之抗體。

「多重特異性抗體」為能識別在一或多個抗原上一個以上抗原決定部位(epitope)之抗體。該類型抗體之亞類為「二重特異性抗體」，其能識別在一或多個抗原上二個不同的抗原決定部位。

多肽(例如抗體)之「變異體」包含相較於另一多肽序列，在其胺基酸序列中有一或多個胺基酸殘基被插入、刪除或取代而成之胺基酸序列。本發明之變型包括融合蛋白質。

多肽之「衍生物」係經由一些不同於插入、刪除或取代變異體之方式(例如經由與另一化學結構結合)修改之多肽(例如抗體)。除非另有指定，術語「抗體」除了包括具有二全長重鏈及二全長輕鏈之抗體之外，尚包括其之衍生物、變異體、片段及突變蛋白，其之例子被述於下文中。

若一分子與IL-4受體或其片段結合之親合力至少為其與IL-4受體不相關之多肽之結合親合力之10倍以上，則謂該分子「可與IL-4受體特異性地結合」。

「抗原結合區域(domain)」或「抗原結合區(region)」為抗體分子之一部分，其含有可與抗原交互作用且賦予該抗體對該抗原之特異性及親合力之胺基酸殘基(或其他部分)。

「抗原決定部位」為分子中與抗體結合之部分。抗原決定部位可包含分子中非鄰接之部分(例如就多肽而言，於多肽序列中彼此不鄰接，但同在該分子之範圍內且一起與抗體結合之胺基酸殘基)。

適應症

本發明之另一態樣係提供一種治療、預防、根治、緩解或減輕疾病、異常、病症或病態之方法。可依照本發明治療之病症為氣喘、敗血性/反應性關節炎、疱疹樣皮膚炎、慢性異位性蕁麻疹、硬皮症、肥厚性疤痕、惠普耳氏病(Whipple's Disease)、良性前列腺肥大症、IL-4為致病原因之一之肺異常、IL-4誘生之表皮障壁破壞為致病原因之一之病症、IL-4為致病原因之一之消化系統異常(包括發炎性腸疾病及胃腸道之其他發炎病症)、對於藥物之過敏性反應、川崎症(Kawasaki disease)、鐮刀細胞疾病(包括鐮刀細胞危象)、喬格-史特勞斯徵候群(Churg-Strauss syndrome)、格雷氏疾病(Grave's disease)、子癩前症、修格連氏徵候群(Sjogren's syndrome)、自體免疫性淋巴增生徵候群、自體免疫性溶血性貧血、巴瑞特氏食道症(Barrett's esophagus)、自體免疫性葡萄膜炎、肺結核及腎病，此等病症將在下文中詳述。亦發現IL-4R拮抗劑可作

為過敏性免疫治療之佐劑及疫苗佐劑。

適於治療此等病症之抗體之例子被述於下文，以及包括會與IL-4R結合並抑制IL-4與IL-4R結合之抗體。特別有用之抗體亦會抑制IL-13與IL-13受體(IL-13R)結合。本發明之特別具體例包括新穎抗體及抗體衍生物、片段、突變蛋白及變異體、多肽、核酸分子、細胞、製造上述者之方法、抑制IL-4R α 之方法及治療病患之方法，彼等之例子將述於下文。

本發明之一態樣係提供一種將抗IL-4R α 抗體投與病患之方法，在一具體例中，病患罹患或有可能罹患經由IL-4R α 之活性直接或間接引起、誘生、媒介、增強、惡化或受到影響之病症(例如病態、感染、受傷、疾病、或異常)。此等病症包括經由IL-4及/或IL-13直接或間接引起、誘生、媒介、增強、惡化或受到影響之病症。其他因子或細胞激素在此等病症中亦可能擔任某種角色。

IL-4之生物活性經由與特異性細胞表面受體(被稱為介白素-4受體(IL-4R))結合而媒介。IL-4誘生之病症包括經由IL-4與細胞上之天然IL-4受體結合而產生之生物反應或經由防止IL-4與IL-4受體結合而被抑制或減弱之生物反應所引起者。可被治療之病症包括(但不限於)以IL-4或者IL-4R或IL-13R之一或多個組成分之表現異常(包括，例如，過度表現、在特定組織或細胞類型中錯誤表現、或在特定發育階段錯誤表現)，或者宿主對於IL-4製造之反應異常。病症之另外例子為IL-4誘生之抗體製造、增生或特定細胞類

型之流入擔任有角色之病症。IL-4誘生之異常包括IL-4誘使IL-4受體調升者或IL-4誘使在疾病中擔任有角色之另一蛋白質之製造增加者(例如另一種細胞激素)。

治療罹患此等異常之哺乳動物(包括人類病患)之方法包含將抗-IL-4R抗體或其衍生物投與哺乳動物，或者使哺乳動物之IL-4R與抗體或衍生物接觸，例如在活體外方法中者。可依照本發明方法治療之病症，被述於例如2001年5月1日申請之USSN 09/847,816，其之相關揭示內容以參考文獻方式納入本文。此等病症包括(但不限於) 氣喘、敗血性/反應性關節炎、疱疹樣皮膚炎、蕁麻疹(尤其是慢性異位性蕁麻疹)、潰瘍、胃部發炎、黏膜發炎、潰瘍性結腸炎、克隆氏症(Crohn's Disease)、發炎性腸疾病、其他IL-4擔任有角色之消化系統異常(例如IL-4誘生之一部分胃腸道發炎)、IL-4誘生之障壁破壞擔任有角色之病症(例如以肺或消化道中表皮障壁功能減低為特徵之病症)、硬皮症、肥厚性疤痕、惠普耳氏病(Whipple's Disease)、良性前列腺肥大症、IL-4誘生之肺部病症(包括下文所列出者)、對於藥物之過敏性反應、川崎症(Kawasaki Disease)、鐮刀細胞疾病或危象、喬格-史特勞斯徵候群(Churg-Strauss syndrome)、格雷氏疾病(Grave's disease)、子癩前症、修格連氏徵候群(Sjogren's syndrome)、自體免疫性淋巴增生性徵候群、自體免疫性溶血性貧血、巴瑞特氏食道症(Barrett's esophagus)、自體免疫性葡萄膜炎、肺結核、腎病、尋常性天疱瘡或大疱性天疱瘡(自體免疫起疱性疾病)

及重症肌無力(自體免疫性肌肉疾病)。

抗-IL-4R抗體及其衍生物亦可作為過敏免疫治療之佐劑以及疫苗佐劑。所以，抗-IL-4R抗體可被用作過敏免疫治療之佐劑。抗-IL-4R抗體尚可作為疫苗佐劑，諸如癌症疫苗及感染疾病疫苗之佐劑。IL-4佐劑之使用，尤其當針對於對TH1反應之免疫反應時，在治療或預防其所引起之疾病上有效益。

敗血性/反應性關節炎

抗-IL-4R抗體可被用於治療敗血性關節炎(亦被稱為反應性關節炎或細菌性關節炎)。敗血性關節炎可由感染微生物諸如金黃色葡萄球菌、砂眼衣原體、耶氏桿菌(*Yersinia*)諸如小腸結腸耶氏桿菌、沙門氏菌諸如沙門氏腸炎菌、痢疾桿菌(*Shigella*)及彎曲桿菌(*Campylobacter*)。曾報告金黃色葡萄球菌為敗血性關節炎之主要人類致病菌，大多數之病例皆是由該菌引起。

IL-4及IL-4依存性Th2反應在促進敗血性關節炎上擔任有角色。依照本發明，抗-IL-4R抗體可被用於在罹患敗血性關節炎之病人或有危險發生敗血性關節炎之病人中抑制IL-4以及壓制Th2反應。

IL-4經由抑制細菌之清除，會增加關節中之細菌量及細菌持久性。抗-IL-4R抗體可被用於幫助清除與反應性關節炎相關之細菌，藉此減少臨床上之徵候諸如關節之腫脹。可將抗-IL-4R抗體投與至罹患敗血性關節炎之人類病患，以減少IL-4媒介之關節發炎。在一方法中，將一拮抗劑注

入關節中，例如注入膝蓋之滑囊液中。

抗-IL-4R抗體之使用，經由壓制TH2反應及促進對抗感染之TH1反應，可能對於罹患(或可能罹患)敗血性關節炎之病患有所助益。TH2細胞激素可能有助於細菌持續存留於關節中，而TH1反應則在清除細菌方面擔任角色。

可將抗體投與至感染細菌或其他微生物(諸如下表所列者)之病患中，以預防敗血性關節炎之發生。舉例言之，可在診斷出該感染症後，但在敗血性關節炎之臨床症狀出現之前投與抗體。

惠普耳氏病(Whipple's Disease)

*Tropheryma whippelii*為惠普耳氏病之致病菌，惠普耳氏病亦被稱為腸道脂肪營養不良及嗜脂性肉芽腫。該疾病以脂肪性下痢、常為泛發性之淋巴結病、關節炎、發燒及咳嗽。亦曾報告在惠普耳氏病患者中，於空腸固有層有許多「泡沫狀」巨噬細胞，以及淋巴結藉由電子顯微鏡觀察時可見到呈桿菌形之過碘酸-史契夫(schiff)陽性粒子(Steadman's Medical Dictionary, 26th Edition, Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 1995)。

抗-IL-4R抗體之使用，經由恢復病患之免疫反應中TH1組份與TH2組份間之正常平衡，可能對於罹患(或可能罹患)惠普耳氏病之患者有所助益。IL-4(一種TH2-型細胞激素)之生產增加及某些TH1-型細胞激素之濃度減低與惠普耳氏病有關。TH2細胞激素可能造成細菌持續存留，而TH1反應在清除致病細菌上擔任某種角色。不論患者是否

顯現惠普耳氏病之臨床症狀，均可將IL-4R拮抗劑投給感染T. whipplei之患者。

疱疹樣皮膚炎

疱疹樣皮膚炎亦被稱為杜林氏症(Duhring's disease)，其係一種以起疱性皮膚損傷、皮膚IgA沉積及搔癢為特徵之慢性皮膚症狀。病人罹患免疫性大水疱皮膚異常連同麩質敏感性腸病變，其係由Th2免疫反應所媒介。依照本發明，投與抗-IL-4R抗體以抑制IL-4及Th2反應，因此可促進現有損傷之癒合以及減少或防止在伸肌體表面大疱之形成。

肥厚性疤痕

依照本發明，將抗-IL-4R抗體投與罹患或可能罹患肥厚性疤痕之患者。在本文所提供之一方法中，將抗-IL-4R抗體投與罹患燒傷之病人。咸信對於燒傷及其他傷害之免疫反應在肥厚性疤痕之致病因中擔任某種角色。曾報告在罹患肥厚性疤痕之燒傷病人中，TH2-型細胞激素(包括IL-4)之生產增加以及某些TH1-型細胞激素之濃度減少。抗-IL-4R抗體之使用，經由壓制TH2-型免疫反應，可能對於罹患或可能罹患肥厚性疤痕之病患有效益。

蕁麻疹

蕁麻疹，尤其是其之慢性形式諸如慢性體質特異性蕁麻疹(CIU)，可依照本發明用抗-IL-4R抗體治療。CIU病患之IL-4血清濃度比對照組者高，以及可能具有主要為TH2-類型細胞激素之表徵。肥大細胞及Th2-類型T細胞為慢性蕁

麻疹中之主要作用細胞。IL-4刺激肥大細胞增生。肥大細胞脫顆粒導致組織胺釋放，繼而產生紅斑、嗜伊紅血球增多症、皮膚發紅及搔癢。投與抗-IL-4R抗體以抑制IL-4及減少TH2-類型回應，藉此幫助控制病患之蕁麻疹。

潰瘍性結腸炎；胃腸道之其他異常

IL-4涉及潰瘍性結腸炎之致病。包括IL-4之Th2-類型細胞激素在罹患該異常之結腸黏膜中佔有優勢。使用抗-IL-4R抗體壓制TH2反應可減輕該病症。

除了潰瘍性結腸炎，胃腸道或消化系統之其他異常可用抗-IL-4R抗體治療。該異常之例子包括(但不限於)發炎性腸疾病(IBD)(潰瘍性結腸炎及克隆氏疾病以IBD之形式呈現)、胃炎、潰瘍及黏膜發炎。

任何涉及IL-4之胃腸道病症可用依照本發明之抗-IL-4R抗體治療。舉例言之，涉及IL-4誘生之部分胃腸道發炎之病症可用抗-IL-4R抗體治療。一特定之具體例為治療胃腸道之慢性發炎病症。

其他之具體例係針對涉及IL-4誘生之障壁破壞之病症，此等病症之特徵為在至少一部分胃腸道中表皮障壁功能減低。此等病症例如涉及由IL-4直接或間接誘生之表皮損傷。

腸表皮在腸腔與黏膜下層之間形成相對不可通透之障壁。表皮障壁之破壞與諸如發炎性腸疾病等病症有關。見在 Youakim, A. and Ahdieh (*Am. J. Physiol.* 276 (*Gastrointest. Liver Physiol.*39):G1279-G1288, 1999)中之

討論，該文獻之全部內容以參考文獻方式納入本文。損傷或「滲漏」之障壁允許抗原通過障壁，其最終會誘發免疫反應，而進一步引起對胃腸組織之損傷。該免疫反應可能包括例如嗜中性球或T細胞之增加。可投與抗-IL-4R抗體，以抑制免疫反應之不期望刺激。

肺異常

本發明提供治療IL-4誘生之肺異常之方法。該異常包括(但不限於)肺纖維化(包括慢性纖維性肺疾病)、其他以肺中IL-4誘生之纖維母細胞增生或膠原蓄積為特徵之病症、涉及TH2-類型免疫反應之肺病症、以肺中障壁功能減低(例如由IL-4誘生之表皮損傷引起)為特徵之病症或發炎反應中IL-4擔任有角色之病症(例如氣喘)。

纖維囊腫係以黏液之過度生產及慢性感染之發生為特徵。抑制IL-4及Th2反應將減少黏液產生以及幫助控制感染諸如過敏性支氣管肺黃麴菌病(aspergillosis)(ABPA)。

過敏性支氣管肺黴菌病主要出現在罹患纖維囊腫或氣喘之病患中，其中Th2免疫反應顯著。抑制IL-4及Th2反應將有助於清除及控制此等感染症。

慢性阻塞性肺疾病與黏液過度分泌及纖維化相關。抑制IL-4及Th2反應將減少黏液之產生及纖維化之發生，藉此改良呼吸功能及延遲疾病進展。

博來黴素-誘生之肺病變及纖維化以及輻射-誘生之肺纖維化係以肺纖維化為特徵之異常，其之表徵為流入Th2、CD4⁺及巨噬細胞，此等細胞產生IL-4，最終導致纖維化之

發生。抑制IL-4及Th2反應將減少或防止此等異常之發生。

肺泡蛋白質沉積症以界面活性劑清除之破壞為特徵。IL-4會增加界面活性劑產物。抗-IL-4R抗體之使用將減少界面活性劑產生及降低對全部肺灌洗之需要。

成人呼吸窘迫徵候群(ARDS)可歸因於許多因素，其中之一為暴露於毒性化學品。易罹患ARDS之一群病人為使用呼吸器之嚴重病患。ARDS為此等病人常見之併發症。抗-IL-4R抗體治療可經由減少發炎及黏著分子而減輕ARDS，惟依照本發明治療此等病患之方法不受特殊作用機制所限。可使用抗-IL-4R抗體防止或治療ARDS。

類肉瘤病以肉芽腫樣損傷為特徵。本發明包括使用抗-IL-4R抗體治療類肉瘤病，尤其是肺部類肉瘤病。

涉及IL-4誘生之障壁破壞之病症(例如以肺部中表皮障壁功能減低為特徵之病症)可用抗-IL-4R抗體治療。肺部中表皮障壁之損傷可由IL-4直接或間接誘生。肺部中之表皮具有選擇性障壁之功能，可防止肺腔中之內容物進入黏膜下層。損傷或「滲漏」之障壁允許抗原穿過障壁，其最終會引起免疫反應，而造成肺組織之進一步損傷。該免疫反應可包括例如嗜伊紅性白血球或肥大細胞增加。可投與抗-IL-4R抗體，以抑制此等不被期望之免疫反應刺激。

可使用抗IL-4R抗體促進肺表皮之癒合，因此恢復障壁功能。例如可使用抗-IL-4R抗體促進氣喘患者之肺表皮之癒合。或者可為了預防之目的投與拮抗劑，以防止IL-4誘

生之肺表皮損傷。

肺結核

TH2-型免疫反應在肺結核(TB)病患中在引起組織損傷上擔任某種角色(例如肺組織之壞死)。IL-4濃度之升高與TB相關。IL-4製造在空洞性肺結核患者中特別會上升(例如在已出現肺空洞之TB病人中，可藉由胸部放射線顯影等技術檢測及/或觀察)。

抗-IL-4R抗體經由壓制TH2-型免疫反應，可能對TB病患(尤其是空洞性TB患者)有效益。不過，依照本發明，治療此等病患之方法不受特定作用機制限制。抗-IL-4R抗體宜以能恢復所期望之免疫反應之TH1與TH2組成份間之平衡以及減少IL-4誘生之組織損傷之量投與病人。

喬格-史特勞斯徵候群(Churg-Strauss syndrome)

喬格-史特勞斯徵候群，亦被稱為過敏性肉芽腫血管炎，其特徵為在有氣喘或過敏病史之人中出現血管發炎及嗜伊紅性白血球增多症。可將抗-IL-4R抗體投與至該徵候群之患者以減輕發炎。使用抗-IL-4R抗體壓制TH2-型免疫反應以及對抗嗜伊紅性白血球增多症將對患者有助益。

子癩前症

子癩前症為懷孕後期之毒血症。該病症以懷孕第三期血壓急遽上升為特徵，通常伴隨水腫及白蛋白尿。

TH-1型及TH-2型免疫反應提高在該病症中可能擔任某種角色。本發明提供一治療方法，其包含將抗-IL-4R抗體投與至已出現子癩前症之懷孕婦女。抗-IL-4R抗體

之投與量及投與期間應足以使IL-4(或全部TH2-型細胞激素)減低至在懷孕期間被視為正常之濃度。總言之，在懷孕全期反覆投與抗-IL-4R抗體。

硬皮症

依照本發明，將抗-IL-4R抗體投與至罹患硬皮症之病患。該抗體在病患體內會減少IL-4所誘生之經由纖維母細胞之膠原合成。可使用該抗體防止或減少皮膚、肺組織及其他在硬皮症病患中發生纖維化之組織之纖維化，以及治療與硬皮症相關之肺疾病。

良性前列腺增生

良性前列腺增生(BPH)，亦被稱為良性前列腺肥大，可用抗-IL-4R抗體治療。雖然不期望受特定作用機制所限，但抗-IL-4R抗體之投與，經由壓制IL-4誘生之發炎或經由壓制TH2-型免疫反應，可能對BPH病患有助益。

格雷氏疾病(Grave's Disease)

對抗促甲狀腺激素(thyrotropin)受體之抗體在以甲狀腺亢進為特徵之格雷氏疾病中擔任重要角色。對於格雷氏疾病病患體內細胞激素生產之研究顯示移向TH2-型細胞激素反應。使用抗-IL-4R抗體壓制TH2-型免疫反應及壓制抗體生產對於格雷氏疾病病患將有助益。

鐮刀細胞疾病

鐮刀細胞疾病通常經歷稱之為危象(crisis)之間歇性急性惡化，該危象分為貧血或血管阻塞二類。抗-IL-4R抗體在治療或預防鐮刀細胞危象上 useful，尤其是對於IL-4濃度上

升之病患或免疫反應移向TH2-型反應之病患更為有用。鐮刀細胞疾病(尤其是鐮刀細胞危象)與對於感染性疾病(包括細菌性感染症)之感受性增加有關。將抗-IL-4R抗體投給鐮刀細胞疾病病患將有助於病患建立對抗感染性疾病之免疫反應。

修格連氏徵候群(Sjogren's syndrome)

被稱為修格連氏徵候群或乾燥徵候群之免疫疾病通常合併有乾眼及口乾，同時伴隨結締組織異常諸如類風濕性關節炎、狼瘡、硬皮症或多發性肌炎。大部分之病人為中年(或更老)之婦女。修格連氏徵候群為身體之腺體(例如淚腺及唾液腺)及其他組織之發炎性疾病。該徵候群通常與自體抗體產生有關。

可投與抗-IL-4R抗體以減少此等病患之發炎反應(諸如腺體(包括淚腺)之發炎)。抗-IL-4R抗體，經由壓制TH2-型免疫反應，可能對於修格連氏綜合症有所助益。不過，依照本發明治療病患之方法不受特定之作用機制所限。

自體免疫性淋巴增生徵候群

自體免疫性淋巴增生徵候群之表徵包括淋巴增生及自體抗體產生。據報告罹患該徵候群之病患在細胞凋亡方面具有遺傳的缺陷。抗-IL-4R抗體經由壓制TH2-型免疫反應，可能對罹患該徵候群之病患有所助益。不過依照本發明治療此等病患之方法不受特定之作用機制所限。

自體免疫性溶血性貧血

過多之IL-4分泌及TH1-型細胞激素缺陷涉及自體免疫性

溶血性貧血之致病。依照本發明投與抗-IL-4R抗體，經由減少自體抗體產生以及經由恢復免疫反應之TH1與TH2組成份間之較正常平衡，可能對於此等病人有所助益。

自體免疫性葡萄膜炎

葡萄膜炎涉及葡萄膜(通常被認為包括彩虹、睫狀體及脈絡膜或一起)之發炎。過多之IL-4分泌在該視力受威脅之發炎性眼疾病之致病上擔任某種角色。依照本發明，將抗-IL-4R抗體投給罹患或可能罹患葡萄膜炎之病患。在一具體例中，將抗-IL-4R抗體投給具有自體免疫性葡萄膜炎視網膜炎之病患。

川崎症(Kawasaki Disease)

川崎症(KD)，亦被稱為黏膜皮膚淋巴結徵候群，主要侵犯小兒童。該疾病之特徵為在內襯於嘴唇及口之黏膜上有特殊變化以及淋巴結腫大及觸痛。症狀通常包括發燒、結膜炎、嘴唇及口腔黏膜發炎、頸部腺體腫大以及覆蓋於手及腳之疹子，導致在手及腳上硬化、腫脹及剝落之皮膚。在罹患川崎症(KD)之孩童中，可能發生動脈發炎。川崎病由於在血管系統有病，所以曾報告其為引起孩童後天性心臟病之主要原因。

可將抗-IL-4R抗體投給罹患川崎症之病患。過多之IL-4分泌及TH-1型細胞激素缺陷導致該疾病之致病。

巴瑞特氏食道症

巴瑞特氏食道症係以內襯食道較下部之表皮組織中細胞之改變(繼發於刺激)為特徵。長時間胃部內容物經常流入

食道可能導致巴瑞特氏食道症。罹患巴瑞特氏食道症之病患患有發生食道癌(例如腺癌)之虞。雖然不希望受特定作用機制所限，抗-IL-4R抗體之投與經由壓制TH-2型免疫反應，可能對巴瑞特氏食道症患者有所助益。在一具體例中，將抗-IL-4R抗體投與罹患食道炎之病患，以抑制巴瑞特氏食道症之進行。

腎病

腎病，亦被稱為腎性徵候群，係非發炎性及非惡性腎疾病。在被稱為輕微變化型腎病之情況中，絲球體損傷(咸信由絲球體表皮細胞之結構性改變引起)造成包括蛋白尿之異常。TH2-型免疫反應(尤其是TH2-型細胞激素IL-4及IL-13之分泌)在輕微變化型腎病之致病上擔任某種角色。

其他適應症

可依照本發明治療之病症之其他例子包括(但不限於)下列者。可使用抗-IL-4R抗體治療或預防IgE過高徵候群、體質特異性嗜伊紅性白血球過高徵候群、對於治療藥劑之過敏性反應、自體免疫性起疱疾病(例如尋常性天疱瘡或大疱性天泡瘡)、重症肌無力(自體免疫性肌肉疾病)及慢性疲倦徵候群。抗-IL-4R抗體可被用於治療GVHD；以該抗體與其他治療劑之組合治療GVHD之特定方法被述於下文。亦發現抗-IL-4R抗體可用於治療或預防藥物諸如雙氯滅痛(diclofenac，一種非類固醇類消炎藥)引起之肝毒性。

抗-IL-4R抗體可被用作過敏免疫治療之佐劑。抗-IL-4R抗體亦可作為疫苗佐劑，諸如癌症疫苗及感染症疫苗之佐

劑。當促進TH-1-型免疫反應在預防或治療有待投與疫苗之病症上有效益時，使用抗-IL-4R抗體特別有利。當期望減少抗體-媒介之免疫反應及/或促進T-細胞-媒介之免疫反應時，可使用抗-IL-4R抗體。

抗-IL-4R抗體

本發明之一態樣為提供一種抗體及其之片段、衍生物、突變蛋白及變異體，彼等會與IL-4受體 α (例如人類IL-4受體 α)結合。

依照本發明可使用之抗-IL-4R抗體包括能抑制IL-4之生物活性之抗體。此等生物活性之例子包括與另一受體成分(例如IL-2R γ 或IL-13R α)締合、與一信號分子(例如IL-4或IL-13)結合(以單獨或為多元受體複合物之一部分之方式結合)、以及回應與信號分子之結合而轉導信號。

不同之抗-IL-4R抗體可與IL-4R之抗原決定部位之不同區域結合或經由不同的作用機制作用。其例子包括(但不限於)會干擾IL-4與IL-4R結合之抗體或抑制信號轉導之抗體。作用部位可為，例如，細胞內(例如經由干擾細胞內發信號系列)或細胞外。抗體無需完全抑制IL-4誘生之活性在本發明中亦有用途；降低IL-4之特定活性之抗體被認為亦有用。

上文關於抗-IL-4R抗體之特定作用機制之討論只是例示說明，本發明之方法不受其所限。抗-IL-4R抗體減輕疾病之作用機制不受上文討論者所限。

抗-IL-4R抗體可能會抑制經由IL-4媒介之參與免疫或發

炎反應之細胞之流入。抗體可經由例如減少特定細胞類型之增生、活化、移行、流入或蓄積，或者經由抑制直接或間接歸因於特定細胞類型之生物反應。特定細胞類型之例子為纖維母細胞、肥大細胞及嗜伊紅性白血球。

如上文所討論者，一些病症可經由壓制TH2-類型免疫反應而治療。IL-4R與TH2反應相關，且為由類型2之T-輔助細胞(TH2細胞)分泌之細胞激素之一。可投與抗-IL-4R抗體以減少TH2-類型免疫反應。據報IL-4R抗體可減少TH2細胞之增生、壓制TH2細胞、使免疫反應移向TH1反應或促進TH1-類型反應。可將其他TH2-類型細胞激素諸如IL-5、IL-10或IL-13之拮抗劑投給罹患涉及此等細胞激素濃度上升之異常之病患。測量病患(例如病患血清)中此等細胞激素之量之技術為眾所熟知。

本發明之一具體例係針對抑制IL-4誘生之表皮損傷之方法，其包含將抗-IL-4R抗體投給罹患或有可能罹患IL-4-媒介之表皮障壁破壞為致病因之一之病症。

本發明方法之特定具體例包含投與抗-IL-4R抗體，以抑制IL-4所誘生之在胃腸道或肺中之表皮傷害。此等方法可被用於防止表皮損傷或恢復表皮障壁功能(亦即促進表皮之修復或癒合)。抗-IL-4R抗體抑制IL-4誘生之表皮損傷之能力可經由許多測定方法(如本文中所述者)之任一種確証。

任何與感染相關或繼發於感染之發炎亦可用抗-IL-4R抗體治療。可投與抗體，以抑制任何IL-4所誘生之源自於例

如胃腸道中微生物感染之發炎反應之成分。

二或多種抗體或抗體衍生物之組合，或者一種抗體或抗體衍生物與一或多種其他IL-4、IL-13、IL-4R及/或IL-13R拮抗劑(例如在美國專利5,599,905、5,840,869、5,856,296、5,767,065、5,717,072、6,391,581、5,710,023、Idzerda *et al.*, 1990, *J. Exp. Med.* 171:861-73及Mosley *et al.*, 1989, *Cell* 59:335-48，全部內容以參考文獻方式納入本文)之組合可被用於本發明之方法及組合物。

寡核苷酸導引之定點突變方法可被用於提供具有依照所需之取代、刪除或插入而改變之特定密碼子之修改基因。產生此等修改之技術之例子被述於Walder *et al.*, 1986, *Gene* 42:133; Bauer *et al.*, 1985, *Gene* 37:73; Craik, *Bio Techniques*, January 1985, 12-19; Smith *et al.*, 1981, *Genetic Engineering: Principles and Methods*, Plenum Press; 以及美國專利4,518,584號及4,737,462號中。此等及其他方法可被用於製造，例如，抗-IL-4R抗體之衍生物，此等衍生物與未衍化之抗體相較，具有增加之親和性、活力或對於IL-4R之特異性。

在本發明範圍內之抗-IL-4R抗體之其他衍生物包括抗-IL-4R抗體之共價性或聚集性結合物、或其之片段、或者具有其他蛋白質或多肽者(諸如經由表現包含與抗-IL-4R抗體多肽之N-終端或C-終端融合之異源多肽之重組融合蛋白質而得者)。舉例言之，結合型肽可為異源信號(或前導)多肽例如酵母 α -因子前導序列，或者肽諸如抗原決定部位標

籤。含抗-IL-4R抗體之融合蛋白質可包含加入以促進抗-IL-4R抗體之純化或鑑定之肽(例如聚-His)。抗-IL-4R抗體多肽亦可與FLAG肽 Asp-Tyr-Lys-Asp-Asp-Asp-Asp-Lys(DYKDDDDK)(序列編號：69)連結，如 Hopp et al., Bio/Technology 6:1204, 1988以及美國專利5,011,912中所述。FLAG肽具有高度抗原性，以及提供一可與特異性單株抗體(mAb)可逆性結合之抗原決定部位，因而能使被表現之重組蛋白質快速測定及容易純化。在製備FLAG肽與既定多肽融合而成之融合蛋白質上有用之試劑在市面有售(Sigma, St. Louis, MO)。

含有一或多種抗-IL-4R抗體多肽之寡聚物可被用作IL-4R拮抗劑。寡聚物可為共價鍵結或非共價鍵結之二聚物、三聚物或較高寡聚物。可使用包含二或多個抗-IL-4R抗體多肽之寡聚物，其之一例為同元二聚物(homodimer)。其他寡聚物包括雜二聚物及雜三聚物等。

一具體例係針對包含多個抗-IL-4R抗體多肽之寡聚物，該多個抗-IL-4R抗體多肽藉由肽部分之間之共價或非共價交互作用融合而成抗-IL-4R抗體多肽。該肽部分可為肽類連結子(間隔基)或具有促進寡聚性質之肽。白胺酸拉鍊(leucine zipper)及某些衍生自抗體之多肽係屬可促進連接於IL-4R上之多肽寡聚之肽類，在下文中將對彼等更詳細地說明。

在一特定具體例中，寡聚物包含2至4個抗-IL-4R抗體多肽。寡聚物之抗-IL-4R抗體部分可為上述之任何形式，例

如變異體或片段。該寡聚物較佳包含具有IL-4R結合活性之抗-IL-4R抗體多肽。

在一具體例中，寡聚物使用衍生自免疫球蛋白之多肽製備。包含與衍生自抗體之多肽(包括Fc區域)之各種部分融合之某些異源多肽之融合蛋白質之製備曾被述於下列文獻中：Ashkenazi et al., 1991, PNAS USA 88:10535; Byrn et al., 1990, Nature 344:677; 以及 Hollenbaugh et al., 1992 "Construction of Immunoglobulin Fusion Proteins", in Current Protocols in Immunology, Suppl. 4, pages 10.19.1-10.19.11。

本發明之一具體例係針對包含二融合蛋白質之二聚物，該融合蛋白質係由抗-IL-4R抗體之IL-4R結合片段與抗體之Fc區融合而成。該二聚物可藉由，例如，將編碼融合蛋白質之基因融合物插入適當表現載體中，再經由該重組表現載體轉形之宿主細胞中表現基因融合物，以及讓該被表現之融合蛋白質組裝成十分類似抗體之分子，此時在Fc部分之間形成鏈間之二硫鍵，得到二聚物。

在本文中所用之術語「Fc多肽」包括衍生自抗體之Fc區之多肽之天然及突變蛋白形式。亦包括含有能促進二聚化之絞鏈區之此等多肽之截短形式。包含Fc部分之融合蛋白質(以及從其形成之寡聚物)提供易於經由蛋白質A或蛋白質G管柱之親和層析純化之優點。

在PCT申請案WO 93/10151(以參考文獻之方式納入本文)中所述之一適當Fc多肽為從人類IgG1抗體之N-終端絞鏈區

延伸至Fc區之天然C-終端。另一有用之Fc多肽為在美國專利5,457,035及Baum et al., 1994, EMBO J. 13:3992-4001中所述之Fc突變蛋白。該突變蛋白之胺基酸序列與在WO 93/10151中呈現之天然Fc序列相同，惟胺基酸19從Leu改變為Ala，胺基酸20從Leu改變為Glu以及胺基酸22從Gly改變為Ala。突變蛋白顯示對於Fc受體之親和力減低。

在其他具體例中，抗-IL-4R抗體之重鏈及/或輕鏈之可變部分可以另一抗體之重鏈及/或輕鏈之可變部分取代。

寡聚物之另一選擇為包含多個抗-IL-4R抗體多肽，連同或不連同肽類連結子(間隔基肽)之融合蛋白質。此等適當的肽類連結子如美國專利4,751,180號及4,935,233號所述者。

製備寡聚抗-IL-4R抗體衍生物之另一方法涉及使用白胺酸拉鍊。白胺酸拉鍊區域為促進其所存在之蛋白質進行寡聚之肽。白胺酸拉鍊原先係在數個DNA-結合性蛋白質中被鑑定出(Landschulz et al., 1988, Science 240:1759)以及曾在各種不同的蛋白質中被發現。已知之白胺酸拉鍊中有天然產生之肽及其二聚化或三聚化而成之衍生物。適於產生可溶性寡聚蛋白質之白胺酸拉鍊之例子被述於PCT申請案WO 94/10308號中，以及衍生自肺界面活性劑蛋白質D (SPD)之白胺酸拉鍊被述於Hoppe et al., 1994, FEBS Letters 344:191中，此等文獻皆以參考文獻之方式那入本文中。白胺酸拉鍊中經修飾而允許與其融合之異源蛋白質安定地三聚化者之用途被述於Fanslow et al., 1994, Semin.

Immunol. 6:267-78中。在一方法中，將包含與白胺酸拉鍊肽融合之抗-IL-4R抗體片段或衍生物之重組融合蛋白質在適當宿主細胞中表現，以及從培養上清液回收所生成之可溶性寡聚抗-IL-4R抗體片段或衍生物。

本文中所述之抗-IL-4R抗體多肽及融合蛋白質可藉由許多習知技術之任一種製備。舉例言之，抗-IL-4R抗體多肽可從天然表現該多肽之細胞純化，或者可用任何本技藝已知之技術在重組表現系統中產生。

在本技藝中已知之任何表現系統可被用於製造本發明之重組多肽。一般而言，宿主細胞用包含編碼期望之抗-IL-4R抗體多肽之DNA之重組表現載體轉形。可被使用之宿主細胞為原核細胞、酵母菌或較高等之真核細胞。原核細胞包括格蘭氏陰性或格蘭氏陽性生物，舉例言之，大腸桿菌或桿菌。較高等之真核細胞包括昆蟲細胞及已建立之來自哺乳動物之細胞系。適當的哺乳動物宿主細胞之例子包括猴子腎臟細胞之COS-7細胞系(ATCC CRL 1651) (Gluzman et al., 1981, Cell 23:175)、L細胞、293細胞、C127細胞、3T3細胞(ATCC CCL 163)、中國倉鼠卵細胞(CHO)、HeLa細胞、BHK(ATCC CRL 10)細胞系以及衍生自非洲綠猴腎臟細胞系CVI(ATCC CCL 70)之CVI/EBNA細胞系(McMahan et al., 1991, EMBO J. 10:2821)。供細菌、真菌、酵母菌及哺乳動物細胞宿主用之適當選殖及表現載體為Pouwels et al. (Cloning Vectors: A Laboratory Manual, Elsevier, New York, 1985)所述者。

將轉形細胞在促進抗-IL-4R抗體多肽表現之條件下培養，以及藉由習知蛋白質純化方法回收多肽。該純化方法之一包括使用在結合有IL-4R之一部分(例如細胞外區域)或全部之基質上進行之親和性層析。供本發明使用之多肽包括實質上無內源性物質污染之實質均質之重組哺乳動物抗-IL-4R抗體多肽。

本發明之另一態樣為提供一種可干擾IL-4與IL-4受體結合之抗體。此等抗體(在本文中稱為封阻抗體)可對抗IL-4R或其之片段、變異體或衍生物，以及藉由習知測定法篩選其之干擾IL-4與IL-4受體結合之能力。適當測定法之例子為測試該抗體抑制IL-4與表現IL-4R細胞結合之能力之測定法，或測試該抗體減少源自IL-4與IL-4受體結合之生物或細胞反應之能力之測定法。

曾報告IL-4R α 為某些多亞單位IL-13受體複合物之組成份(Zurawski et al., 1995, J. Biol. Chem. 270:13869; de Vries, 1998, J. Allergy Clin. Immunol. 102:165; 以及 Callard et al., 1996, Immunology Today, 17:108, 各個均以參考文獻之方式納入本文)。所以，在一具體例中，提供一封阻IL-4與IL-13二者皆與細胞結合之抗體。該抗體抑制IL-4誘生之生物活性，亦抑制IL-13誘生之活性，因此可被用於治療該二細胞激素之任一者或二者誘生之病症。該病症之例子包括(但不限於)IgE-媒介之病症、氣喘、過敏性病症、過敏性鼻炎以及包括異位性皮膚炎之皮膚炎。

與IL-4R α 結合之抗體可藉由各種習知測定法測定彼等是

否會干擾 IL-13 與含 IL-4R α 之 IL-13 受體複合物結合而篩選。此等抗體例如可藉由結合測定法或測試其抑制 IL-13 誘生之生物活性之能力而篩選。一適合之測定法如以下實施例 2 中之說明。

對於 IL-4R α 具有特異性之抗體可使用本技藝已知之任何技術製備。例如，參見 *Monoclonal Antibodies, Hybridomas: A New Dimension in Biological Analyses*, Kennet et al. (eds.), Plenum Press, New York (1980); and *Antibodies: A Laboratory Manual*, Harlow and Land (eds.), Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, (1988)。

本發明抗體之抗原-結合片段可藉由習知技術製造。此等片段之例子包括(但不限於)Fab及F(ab')₂片段。亦包括由基因工程技術產生之抗體片段及衍生物。除非另有指定，在本文中所使用之術語「抗體」及「單株抗體」涵蓋所有抗體及其之抗原-結合片段及/或衍生物。

另外之具體例包括嵌合抗體，例如鼠單株抗體之人類化版(humanized version)。該人類化抗體可藉由已知技術製備，以及當將抗體投與至人類時，提供免疫引發能力減低之優點。在一具體例中，人類化單株抗體包含鼠抗體之可變區域(其之抗原結合部位之全部或一部分)以及衍生自人類抗體之恆定區域。或者，人類化抗體片段可包含鼠單株抗體之抗原結合部位及衍生自人類抗體之可變區域片段(缺乏抗原結合部位)。嵌合及再加工單株抗體之製造方法

包括 Riechmann et al., 1988, Nature 332:323, Liu et al., 1987, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 84:3439, Larrick et al., 1989, Bio/Technology 7:934 以及 Winter et al., 1993, TIPS 14:139 所述者。在一具體例中，嵌合抗體為 CDR 接枝抗體。

已發展出在非人類動物中產生人類或部分人類抗體抗體之方法。舉例言之，曾製備一或多種內源性免疫球蛋白基因已藉由各種方法去活化之小鼠，並將人類免疫球蛋白基因引進小鼠中，以取代去活化之小鼠基因。該動物產生之抗體納入被引進該動物之人類基因物質所編碼之人類免疫球蛋白多肽鏈。在一具體例中，非人類動物諸如基因轉移小鼠用 IL-4R 多肽免疫，以致在該動物中產生對抗 IL-4R 多肽之抗體。適當免疫原之一例為可溶性人類 IL-4R，諸如包含序列編號：2 之蛋白質之細胞外區域之多肽，或者序列編號：2 之蛋白質之其他免疫原片段。

製造人類或部分人類抗體用之基因轉移動物之製造技術實例及用途被述於美國專利 5,814,318 號、5,569,825 號及 5,545,806 號中，此等專利以參考文獻之方式納入本文。

本發明之另一態樣為提供可與 IL-4 受體結合之單株抗體。單株抗體可用本技藝已知之任何技術製造，例如藉由將取自基因轉移動物動物之脾臟細胞於完成免疫處理後予以不死化。該脾臟細胞可用本技藝已知之任何技術不死化，例如將其與骨髓細胞融合，生成融合瘤。供產生融合瘤之融合方法用之骨髓細胞較佳不會產生抗體、具有高融

合效率、以及缺乏某種酶以致在某種僅支持期望之融合細胞(融合瘤)生長之選擇性培養基中不會生長。供小鼠細胞融合用之適當細胞系之例子包括Sp-20、P3-X63/Ag8、P3-X63-Ag8.653、NS1/1.Ag41、Sp210-Ag14、FO、NSO/U、MPC-11、MPC11-X45-GTG 1.7及S194/5XX0 Bul；供大鼠細胞融合用之適當細胞系之例子包括R210.RCY3、Y3-Ag 1.2.3、IR983F及4B210。其他供細胞融合用之細胞系為U-266、GM1500-GRG2、LICR-LON-HMy2及UC729-6。

在一具體例中，融合瘤細胞系藉由下述方法產生：將動物(例如具有人類免疫球蛋白序列之基因轉移動物)用IL-4R免疫原使動物免疫；從被免疫之動物收取脾臟細胞；將收取之免疫細胞與骨髓瘤細胞融合，藉此生成融合瘤細胞；從融合瘤細胞建立融合瘤細胞系，以及鑑別出可產生會與IL-4R多肽結合之抗體之融合瘤細胞系。此等融合瘤細胞系及從其產生之抗-IL-4R單株抗體皆被涵蓋在本發明之中。

由融合瘤細胞系分泌之單株抗體可用任何本技藝已知之技術純化。尚可進一步篩選融合瘤或mAbs以鑑別出具有特殊性質之mAbs，諸如封阻IL-4及/或IL-13誘生之活性之能力。此等篩選之例子被記載於實例2、3及4中。

製備針對人類IL-4之抗體(包括單株抗體)之方法之另外實例、鑑定出封阻性抗體之測定法、以及產生抗-IL-4抗體之人型化衍生物或經遺傳工程修飾之衍生物之方法被記載於美國專利5,041,381號、5,863,537號、5,928,904號及

5,676,940號，此等專利均以參考文獻之方式列入本文。可被作為IL-4拮抗劑之抗體之其他例子被記載於WO 91/09059中，該專利亦以參考文獻之方式列入本文。

本發明之另一態樣為提供會與IL-4R結合之人類抗體。在本發明之一實施例中，藉由涉及使用基因轉移小鼠之技術產生之對抗IL-4R α 之人類抗體會封阻IL-4及IL-13二者與細胞之結合。此等抗體為IL-4拮抗劑，此外亦作為IL-13拮抗劑。

本發明之抗體可包含本技藝已知之任何恆定區。輕鏈恆定區可為例如 κ -或 λ -型輕鏈恆定區，例如人類 κ -或 λ -型輕鏈恆定區。重鏈恆定區可為例如 α -、 δ -、 ϵ -、 γ -或 μ -型重鏈恆定區，例如人類 α -、 δ -、 ϵ -、 γ -或 μ -型重鏈恆定區。在一實施例中，輕鏈或重鏈恆定區可為天然產生恆定區之片段、衍生物、變異體或突變蛋白質。

對抗IL-4R之抗體可被用於例如在試管中或活體中檢測IL-4R多肽之存在之測定。此等抗體亦可被用於純化IL-4R蛋白質之免疫親和層析中。此等可封阻IL-4與IL-4R結合之抗體可被用於抑制此等結合產生之生物活性。封阻性抗體可供本發明之方法使用。此等作為IL-4拮抗劑之抗體可被用於治療任何IL-4誘生之病症，包括(但不限於)氣喘及過敏疾病(例如過敏性鼻炎、接觸性皮膚炎及異位性皮膚炎)。在一實施例中，由包含基因轉移小鼠之免疫化之方法產生之人類抗-IL-4R單株抗體被用於治療此等病症。

抗體可被用於試管內之方法或投與至活體內，以抑制

IL-4誘生之生物活性。因此，可以治療由IL-4與細胞表面IL-4受體之交互作用(直接或間接)所引起或惡化之異常，此等異常之例子如上述。在一實施例中，本發明提供一種治療方法，該方法包含將IL-4及/或IL-13封阻性抗體投與至需要其之哺乳動物中，投與量為能有效減少IL-4及/或IL-13誘生之生物活性者。

本發明之抗體包括(但不限於)會抑制IL-4之生物活性，亦會抑制IL-13之生物活性之部分人類或完全人類單株抗體。一實施例係針對會至少部分封阻IL-4與細胞之結合以及會至少部分封阻IL-13與細胞之結合之人類單株抗體。在一實施例中，抗體藉由用IL-4受體免疫原免疫基因轉移小鼠而產生。在另一實施例中，免疫原為人類IL-4受體多肽。本發明亦提供衍生自如此免疫之小鼠之融合瘤細胞系，其中該融合瘤分泌會與IL-4R結合之單株抗體。

雖然人類、部份人類或人型化抗體適於許多應用，尤其涉及將該抗體投與至人類者，但其他類型抗體將適於其他應用。本發明之非人類抗體例如可衍生自任何產生抗體動物，諸如小鼠、大鼠、兔子、山羊、鱸子或非人類靈長類(諸如猴子(例如狒狒或恆河猴)或猿猴(例如猩猩))。本發明之非人類抗體可被用於例如試管內細胞培養方面之應用，或者任何其他對於本發明之抗體不會或幾乎不會產生反應、或該反應可被防止、該反應無關緊要、或該反應受到期待之應用。在一實施例中，將本發明之非人類抗體投與至非人類個體中。在另一實施例中，非人類抗體不會在非

人類個體中激發免疫反應。在又一實施例中，非人類抗體來自與非人類個體來自相同之物種，例如將本發明之小鼠抗體投與至小鼠。來自特定物種之抗體例如可藉由下述方法製造：用期望之免疫原(例如可溶性IL-4受體多肽)免疫該物種之動物；或使用產生該物種之抗體之人造系統(例如供產生特定物種之抗體之細菌或嗜菌體顯示系統)；或來自一物種之抗體經由以來自其他物種之恆定區取代該抗體之恆定區而轉變為另一物種之抗體；或取代該抗體之一個或多個胺基酸殘基使其更為類似來自其他物種之抗體之序列。在一實施例中，該抗體為嵌合抗體，其包含從來自二或多種不同物種之抗體衍生而來之胺基酸序列。

本發明之另一態樣為提供一種抗體，其包含選自L1-L6所成組群中之輕鏈可變區及/或選自H1-H24所成組群中之重鏈可變區，以及其之片段、衍生物、突變蛋白質及變異體(參見圖2及3)。該抗體可用「L_xH_y」表示，其中x對應於輕鏈可變區之數目以及y對應於重鏈可變區之數目，如在圖3中所標記者。舉例言之，L4H17，如圖3所示，係指具有一包含L4之胺基酸序列之輕鏈可變區及一包含H17之胺基酸序列之重鏈可變區之抗體。圖2及圖3亦顯示出此等可變區域序列之各個之CDR及框架區之位置。本發明之抗體包括例如L2H1、L3H1、L4H1、L5H1、L1H2、L1H3、L1H4、L1H5、L1H6、L1H7、L1H8、L1H9、L1H10、L1H11、L2H4、L2H12、L2H13、L2H14、L6H1、L2H2、L2H3、L2H6、L2H7、L2H8、L2H9、L2H10及L2H11。亦

可使用另外之抗體可變序列，例如人類抗體可變序列。例如參見Sblattero et al., 1998, Immunotechnology 3:271-78, de Haard et al., 1999, J. Biol. Chem. 274:18218-30。

在一實施例中，本發明提供一種抗體，其包含一輕鏈可變區，該輕鏈可變區在L2-L6之序列之任一者與L1之序列皆不同之處，包含與L1之序列僅有一或多個殘基不同之胺基酸序列(例如該抗體之該序列在殘基1、4及7等處與L1之序列不同)。在另一實施例中，該輕鏈可變區域之該序列包含L2-L6之任一者之任何序列之至少一個胺基酸殘基且該胺基酸殘基位於與L1之序列不同之位置(例如該序列包含殘基E1D、L4M及S7T等)。在另一實施例中，該序列在至少一CDR(例如CDR1、CDR2或CDR3)中與L1之序列不同。在另一實施例中，該序列在至少一FR處(例如FR1、FR2、FR3或FR4)與L1之序列不同。在另一實施例中，本發明提供一種抗體，該重鏈可變區在H2-H24之序列之任一者與H1之序列皆不同之處，包含與H1之序列僅有一或多個殘基不同之胺基酸序列(例如該抗體之該序列在殘基6、13及24等處與H1之序列不同)。在另一實施例中，該重鏈可變區域之該序列包含H2-H24之任一者之任何序列之至少一個胺基酸殘基且該胺基酸殘基位於與H1之序列不同之位置(例如該序列包含殘基Q6E、H13Q及G24A等)。在另一實施例中，該序列在至少一CDR(例如CDR2或CDR3)中與H1之序列不同。在另一實施例中，該序列在至少一FR處(例如FR1或FR3)與H1之序列不同。

在另一實施例中，本發明提供一種抗體，其包含選自下列者所成組群中之胺基酸序列：輕鏈互補性決定區(CDR)1，其經由插入、刪除或取代不超過3、2、1或0個胺基酸殘基而與選自下列者所成組群中之序列不同：序列編號：6之殘基24-35(其中在殘基8之N未被S取代)、序列編號：8之殘基24-35(其中在殘基5之T未被S取代及/或在殘基7之N未被S取代及/或在殘基9之D未被S取代)、序列編號：10之殘基24-35(其中在殘基9之D未被S取代)、序列編號：12之殘基24-35(其中在殘基7之N未被S取代及/或在殘基9之N未被S取代)及序列編號：14之殘基24-35(其中在殘基7之G未被S取代)；輕鏈CDR2，其經由插入、刪除或取代不超過3、2、1或0個胺基酸殘基而與選自下列者所成組群中之序列不同：序列編號：6之殘基51-57(其中在殘基7之P未被T取代)、序列編號：10之殘基51-57(其中在殘基7之S未被T取代)、及序列編號：12之殘基51-57(其中在殘基2之T未被A取代及/或在殘基4之Y未被S取代)；輕鏈CDR3，其經由插入、刪除或取代不超過3、2、1或0個胺基酸殘基而與選自下列者所成組群中之序列不同：序列編號：6之殘基90-99(其中在殘基4之D未被G取代，在殘基5之H未被S取代，在殘基7之A未被P取代及/或在殘基8之G未被P取代)、序列編號：8之殘基90-99(其中在殘基5之R未被S取代)及序列編號：14之殘基90-99(其中在殘基10之M未被T取代)；

重鏈CDR2，其經由插入、刪除或取代不超過3個胺基酸

殘基而與序列編號：18之殘基50-65不同(其中在殘基9之S未被N取代)；以及重鏈CDR3，其經由插入、刪除或取代不超過3、2、1或0個胺基酸殘基而與選自下列者所成組群中之序列不同：序列編號：18之殘基98-104(其中在殘基6之T未被D取代，及/或在殘基7之H未被Y取代)、序列編號：20之殘基98-104(其中在殘基4之W未被Y取代，在殘基5之Y未被F取代，在殘基6之N未被D取代及/或在殘基7之N未被Y取代)、序列編號：22之殘基98-104(其中在殘基6之P未被D取代及/或在殘基7之W未被Y取代)、序列編號：24之殘基98-104(其中在殘基6之T未被D取代及/或在殘基7之R未被Y取代)、序列編號：26之殘基98-104(其中在殘基5之Y未被F取代)、序列編號：30之殘基98-104(其中在殘基4之W未被Y取代)、序列編號：34之殘基98-104(其中在殘基4之W未被Y取代及/或在殘基5之Y未被F取代)；其中該抗體會與IL-4受體 α 結合。

在另一實施例中，該抗體會抑制IL-4與IL-4受體之結合。在另一實施例中，該抗體會抑制IL-13與IL-13受體之結合。在另一實施例中，抗體會抑制IL-4與IL-4受體之結合以及IL-13與IL-13受體之結合。在另一實施例中，該抗體會與IL-4受體 α 特異性地結合。

在另一實施例中，該抗體包含二或三個該輕鏈互補性決定區(CDR)。

在另一實施例中，該抗體包含二或三個該重鏈互補性決定區。

在另一實施例中，該抗體尚包含框架片段(FR)，該框架片段包含選自下列者所成組群中之序列：輕鏈框架片段(FR)1，其經由插入、刪除或取代不超過3、2、1或0個胺基酸殘基而與選自下列者所成組群中之序列不同：序列編號：4之殘基1-23、序列編號：10之殘基1-23、序列編號：12之殘基1-23及序列編號：14之殘基1-23所成組群中之序列；輕鏈FR2，其經由插入、刪除或取代不超過3、2、1或0個胺基酸殘基而與選自下列者所成組群中之序列不同：序列編號：4之殘基36-50、序列編號：6之殘基36-50及序列編號：14之殘基36-50；輕鏈FR3，其經由插入、刪除或取代不超過3、2、1或0個胺基酸殘基而與選自下列者所成組群中之序列不同：包含一選自序列編號：4之殘基58-89、序列編號：10之殘基58-89及序列編號：12之殘基58-89；輕鏈FR4，其經由插入、刪除或取代不超過3、2、1或0個胺基酸殘基而與選自下列者所成組群中之序列不同：序列編號：4之殘基100-109、序列編號：8之殘基100-109及序列編號：12之殘基100-109；重鏈FR1，其經由插入、刪除或取代不超過3、2、1或0個胺基酸殘基而與選自下列者所成組群中之序列不同：序列編號：16之殘基1-30及序列編號：42之殘基1-30所成組群中之序列；重鏈FR2，其經由插入、刪除或取代不超過3、2、1或0個胺基酸殘基而與序列編號：16之殘基36-49不同；重鏈FR3，其經由插入、刪除或取代不超過3、2、1或0個胺基酸殘基而與選自下列者所成組群中之序列不同：序列編號：16之殘基66-

97、序列編號：18之殘基66-97及序列編號：42之殘基66-97；及重鏈FR4，其經由插入、刪除或取代不超過3個胺基酸殘基而與序列編號：16之殘基105-115不同。

在另一具體例中，該抗體包含輕鏈可變區域，該輕鏈可變區域與選自序列編號：6、8、10、12及14所成組群中之序列具有至少80%、85%、90%、95%或100%之同一性，限制條件為該輕鏈可變區域不包含序列編號：4之序列。

在另一具體例中，該抗體包含重鏈可變區域，該重鏈可變區域與選自序列編號：18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60及62所成組群中之序列具有至少80%、85%、90%、95%或100%之同一性，限制條件為該重鏈可變區域不包含序列編號：16之序列。

在另一具體例中，本發明提供該抗體之片段，其中該片段會與IL-4受體 α 結合。

在一具體例中，本發明之特定抗體選自下列者所成之組群：L2H1、與L2H1具交叉反應性之抗體、會和與L2H1相同之抗原決定部位結合之抗體、會與L2H1競爭與表現人類IL-4R之細胞結合之抗體、具有L2H1之生物活性之抗體及L2H1之抗原-結合性片段(包括藉由重組方式衍生者)。在一實施例中，該抗體具有對人類IL-4R之結合親和性且該結合親和性實質上與L2H1對人類IL-4R之結合親和性相等。本發明亦提供產生該抗體之任一種之融合瘤細胞系。

L2H1之生物活性之一例為作為IL-4拮抗劑及IL-13拮抗

劑之能力。在一實施例中，本發明之抗體具有與L2H1實質相等之IL-4封阻活性以及具有與L2H1實質相等之IL-13封阻活性。該活性能以任何適當之習知測定方法測量(例如以實施例2所述之CD23表現測定法測量)。

既定抗體之互補性決定區(CDRs)可用Kabat et al.在Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5thED., US Dept. of Health and Human Services, PHS, NIH, NIH Publication no. 91-3242, 1991中所述之系統鑑定。本發明抗體之特定實施例在其之輕鏈之可變區域中包含至少一個在L2H1之輕鏈中所發現之互補性決定區(CDRs)或超變區。L2H1之CDRs將在實施例5中討論。因此，本發明提供之抗體中，亦涵蓋包含L2H1之輕鏈可變區域中之下列序列中之一至所有三個者：序列編號：6之胺基酸殘基24-35、殘基51-57以及殘基90-99。本發明提供之特定抗體在其之重鏈之可變區域中包含至少一個在L2H1之重鏈中所發現之CDRs。因此，本發明提供之抗體中，亦涵蓋包含重鏈可變區域中之下列序列中之一至所有三個者：序列編號：16之胺基酸殘基31-35、殘基50-65以及殘基98-104。

L2H1之輕鏈可變區域之DNA序列呈現於序列編號：5中，以及其所編碼之胺基酸序列呈現於序列編號：6中。L2H1之重鏈可變區域之DNA序列呈現於序列編號：15中，以及其所編碼之胺基酸序列呈現於序列編號：16中。本發明之抗體包括(但不限於)在輕鏈中包含序列編號：6及/或在重鏈中包含序列編號：16之抗體。

在一具體例中，本發明之特定抗體選自下列者所成之組群：L3H1、與L3H1具交叉反應性之抗體、會和與L3H1相同之抗原決定部位結合之抗體、會與L3H1競爭與表現人類IL-4R之細胞結合之抗體、具有L3H1之生物活性之抗體及上述抗體之任一者之抗原-結合性片段。在一實施例中，該抗體具有對人類IL-4R之結合親和性且該結合親和性實質上與L3H1對人類IL-4R之結合親和性相等。本發明亦提供產生該抗體之任一種之融合瘤細胞系。

L3H1之生物活性之一例為作為IL-4拮抗劑及IL-13拮抗劑之能力。在一實施例中，本發明之抗體具有與L3H1實質相等之IL-4封阻活性以及具有與L3H1實質相等之IL-13封阻活性。該活性能以任何適當之習知測定方法測量(例如以實施例2所述之CD23表現測定法測量)。

本發明提供衍生自L3H1之IgG4抗體。另一實施例係針對衍生自L3H1之IgM抗體。轉換(改變)抗體之亞類或異構型(isotope)之方法在本領域中為已知。該方法可包含，例如，藉由重組DNA技術，用編碼能賦與期望亞類特徵之抗體多肽鏈之DNA取代編碼母抗體之對應多肽鏈之DNA。

L3H1之輕鏈可變區域之DNA序列呈現於序列編號：7中，以及其所編碼之胺基酸序列呈現於序列編號：8中。L3H1之重鏈可變區域之DNA序列呈現於序列編號：15中，以及其所編碼之胺基酸序列呈現於序列編號：16中。本發明之抗體包括(但不限於)在輕鏈中包含序列編號：8之殘基1至109及/或在重鏈中包含序列編號：16之殘基1至

115之抗體。

本發明抗體之特定實施例在其之輕鏈可變區域中包含至少一個在L3H1之輕鏈中所發現之互補性決定區(CDRs)或超變區。L3H1之CDRs將在實施例5中討論。因此，本發明提供之抗體中，亦涵蓋包含L3H1之輕鏈可變區域中之下列序列中之一至所有三個者：序列編號：8之胺基酸殘基24-35、殘基51-57以及殘基90-99。本發明提供之特定抗體在其之重鏈可變區域中包含至少一個在L3H1之重鏈中所發現之CDRs。因此，本發明提供之抗體中，亦涵蓋包含重鏈可變區域中之下列序列中之一至所有三個者：序列編號：16之殘基31-35、殘基50-65以及殘基98-104。

在另一具體例中，本發明之特定抗體選自下列者所成之組群：L4H1、與L4H1具交叉反應性之抗體、會和與L4H1相同之抗原決定部位結合之抗體、會與L4H1競爭與表現人類IL-4R之細胞結合之抗體、具有L4H1之生物活性之抗體及上述抗體之任一者之抗原-結合性片段。在一實施例中，該抗體具有對人類IL-4R之結合親和性且該結合親和性實質上與L4H1對人類IL-4R之結合親和性相等。本發明亦提供產生該抗體之任一種之融合瘤細胞系。

L4H1之生物活性之一例為作為IL-4拮抗劑及IL-13拮抗劑之能力。在一實施例中，本發明之抗體具有與L4H1實質相等之IL-4封阻活性以及具有與L4H1實質相等之IL-13封阻活性。該活性能以任何適當之習知測定方法測量(例如以實施例2所述之CD23表現測定法測量)。

L4H1之輕鏈可變區域之DNA序列呈現於序列編號：9中，以及其所編碼之胺基酸序列呈現於序列編號：10中。L4H1重鏈之可變區域之DNA序列呈現於序列編號：15中，以及其所編碼之胺基酸序列呈現於序列編號：16中。本發明之抗體包括(但不限於)在輕鏈中包含序列編號：10之殘基1至109之抗體及/或在重鏈中包含序列編號：16之殘基1至115之抗體。

本發明抗體之特定實施例在其之輕鏈可變區域中包含至少一個在L4H1之輕鏈中所發現之互補性決定區(CDRs)或超變區。L4H1之CDRs將在實施例5中討論。因此，本發明提供之抗體中，亦涵蓋包含L4H1之輕鏈可變區域中之下列序列中之一至所有三個者：序列編號：10之胺基酸殘基24-35、殘基51-57以及殘基90-99。本發明提供之特定抗體在其之重鏈之可變區域中包含至少一個在L4H1之重鏈中所發現之CDRs。因此，本發明提供之抗體中，亦涵蓋包含重鏈可變區域中之下列序列中之一至所有三個者：序列編號：16之殘基31-35、殘基50-65以及殘基99-104。

在另一具體例中，本發明之特定抗體選自下列者所成之組群：L5H1、與L5H1具交叉反應性之抗體、會和與L5H1相同之抗原決定部位結合之抗體、會與L5H1競爭與表現人類IL-4R之細胞結合之抗體、具有L5H1之生物活性之抗體及上述抗體之任一者之抗原-結合性片段。在一實施例中，該抗體具有對人類IL-4R之結合親和性且該結合親和性實質上與L5H1對人類IL-4R之結合親和性相等。本發明

亦提供產生該抗體之任一種之融合瘤細胞系。

L5H1之生物活性之一例為作為IL-4拮抗劑及IL-13拮抗劑之能力。在一實施例中，本發明之抗體具有與L5H1實質相等之IL-4封阻活性以及具有與L5H1實質相等之IL-13封阻活性。該活性能以任何適當之習知測定方法測量(例如以實施例2所述之CD23表現測定法測量)。

L5H1之輕鏈可變區域之DNA序列呈現於序列編號：11中，以及其所編碼之胺基酸序列呈現於序列編號：12中。L5H1之重鏈可變區域之DNA序列呈現於序列編號：15中，以及其所編碼之胺基酸序列呈現於序列編號：16中。本發明之抗體包括(但不限於)在輕鏈中包含序列編號：12之殘基1至109及/或在重鏈中包含序列編號：16之殘基1至115之抗體。

本發明抗體之特定實施例在其之輕鏈可變區域中包含至少一個在L5H1之輕鏈中所發現之互補性決定區(CDRs)或超變區。L5H1之CDRs將在實施例5中討論。因此，本發明提供之抗體中，亦涵蓋包含L5H1之輕鏈可變區域中之下列序列中之一至所有三個者：序列編號：12之胺基酸殘基24-35、殘基51-57以及殘基90-99。本發明提供之特定抗體在其之重鏈可變區域中包含至少一個在L5H1之重鏈中所發現之CDRs。因此，本發明提供之抗體中，亦涵蓋包含重鏈可變區域中之下列序列中之一至所有三個者：序列編號：16之殘基31-35、殘基50-65以及殘基98-104。

在另一具體例中，本發明之特定抗體選自下列者所成之

組群：L1H2、與L1H2具交叉反應性之抗體、會和與L1H2相同之抗原決定部位結合之抗體、會與L1H2競爭與表現人類IL-4R之細胞結合之抗體、具有L1H2之生物活性之抗體及上述抗體之任一者之抗原-結合性片段。在一實施例中，該抗體具有對人類IL-4R之結合親和性且該結合親和性實質上與L1H2對人類IL-4R之結合親和性相等。本發明亦提供產生該抗體之任一種之融合瘤細胞系。

L1H2之生物活性之一例為作為IL-4拮抗劑及IL-13拮抗劑之能力。在一實施例中，本發明之抗體具有與L1H2實質相等之IL-4封阻活性以及具有與L1H2實質相等之IL-13封阻活性。該活性能以任何適當之習知測定方法測量(例如以實施例2所述之CD23表現測定法測量)。

L1H2之輕鏈可變區域之DNA序列呈現於序列編號：3中，以及其所編碼之胺基酸序列呈現於序列編號：4中。L1H2之重鏈可變區域之DNA序列呈現於序列編號：17中，以及其所編碼之胺基酸序列呈現於序列編號：18中。本發明之抗體包括(但不限於)在輕鏈中包含序列編號：4之殘基1至109及/或在重鏈中包含序列編號：18之殘基1至115之抗體。

本發明抗體之特定實施例在其之輕鏈可變區域中包含至少一個在L1H2之輕鏈中所發現之互補性決定區(CDRs)或超變區。L1H2之CDRs將在實施例5中討論。因此，本發明提供之抗體中，亦涵蓋包含L1H2之輕鏈可變區域中之下列序列中之一至所有三個者：序列編號：4之胺基酸殘基

24-35、殘基51-57以及殘基90-99。本發明提供之特定抗體在其之重鏈可變區域中包含至少一個在L1H2之重鏈中所發現之CDRs。因此，本發明提供之抗體中，亦涵蓋包含重鏈可變區域中之下列序列中之一至所有三個者：序列編號：18之殘基31-35、殘基50-65以及殘基98-104。

在另一具體例中，本發明之特定抗體選自下列者所成之組群：L1H3、與L1H3具交叉反應性之抗體、會和與L1H3相同之抗原決定部位結合之抗體、會與L1H3競爭與表現人類IL-4R之細胞結合之抗體、具有L1H3之生物活性之抗體及上述抗體之任一者之抗原-結合性片段。在一實施例中，該抗體具有對人類IL-4R之結合親和性且該結合親和性實質上與L1H3對人類IL-4R之結合親和性相等。本發明亦提供產生該抗體之任一種之融合瘤細胞系。

L1H3之生物活性之一例為作為IL-4拮抗劑及IL-13拮抗劑之能力。在一實施例中，本發明之抗體具有與L1H3實質相等之IL-4封阻活性以及具有與L1H3實質相等之IL-13封阻活性。該活性能以任何適當之習知測定方法測量(例如以實施例2所述之CD23表現測定法測量)。

L1H3之輕鏈可變區域之DNA序列呈現於序列編號：3中，以及其所編碼之胺基酸序列呈現於序列編號：4中。L1H3之重鏈可變區域之DNA序列呈現於序列編號：19中，以及其所編碼之胺基酸序列呈現於序列編號：20中。本發明之抗體包括(但不限於)在輕鏈中包含序列編號：4之殘基1至109及/或在重鏈中包含序列編號：20之殘基1至

115之抗體。

本發明抗體之特定實施例在其之輕鏈可變區域中包含至少一個在L1H3之輕鏈中所發現之互補性決定區(CDRs)或超變區。L1H3之CDRs將在實施例5中討論。因此，本發明提供之抗體中，亦涵蓋包含L1H3之輕鏈可變區域中之下列序列中之一至所有三個者：序列編號：4之胺基酸殘基24-35、殘基51-57以及殘基90-99。本發明提供之特定抗體在其之重鏈可變區域中包含至少一個在L1H3之重鏈中所發現之CDRs。因此，本發明提供之抗體中，亦涵蓋包含重鏈可變區域中之下列序列中之一至所有三個者：序列編號：20之殘基31-35、殘基50-65以及殘基98-104。

在另一具體例中，本發明之特定抗體選自下列者所成之組群：L1H4、與L1H4具交叉反應性之抗體、會和與L1H4相同之抗原決定部位結合之抗體、會與L1H4競爭與表現人類IL-4R之細胞結合之抗體、具有L1H4之生物活性之抗體及上述抗體之任一者之抗原-結合性片段。在一實施例中，該抗體具有對人類IL-4R之結合親和性且該結合親和性實質上與L1H4對人類IL-4R之結合親和性相等。本發明亦提供產生該抗體之任一種之融合瘤細胞系。

L1H4之生物活性之一例為作為IL-4拮抗劑及IL-13拮抗劑之能力。在一實施例中，本發明之抗體具有與L1H4實質相等之IL-4封阻活性以及具有與L1H4實質相等之IL-13封阻活性。該活性能以任何適當之習知測定方法測量(例如以實施例2所述之CD23表現測定法測量)。

L1H4之輕鏈可變區域之DNA序列呈現於序列編號：3中，以及其所編碼之胺基酸序列呈現於序列編號：4中。L1H4之重鏈可變區域之DNA序列呈現於序列編號：21中，以及其所編碼之胺基酸序列呈現於序列編號：22中。本發明之抗體包括(但不限於)在輕鏈中包含序列編號：4之殘基1至109及/或在重鏈中包含序列編號：22之殘基1至115之抗體。

本發明抗體之特定實施例在其之輕鏈可變區域中包含至少一個在L1H4之輕鏈中所發現之互補性決定區(CDRs)或超變區。L1H4之CDRs將在實施例5中討論。因此，本發明提供之抗體中，亦涵蓋包含L1H4之輕鏈可變區域中之下列序列中之一至所有三個者：序列編號：4之胺基酸殘基24-35、殘基51-57以及殘基90-99。本發明提供之特定抗體在其之重鏈可變區域中包含至少一個在L1H4之重鏈中所發現之CDRs。因此，本發明提供之抗體中，亦涵蓋包含重鏈可變區域中之下列序列中之一至所有三個者：序列編號：22之殘基31-35、殘基50-65以及殘基98-104。

在另一具體例中，本發明之特定抗體選自下列者所成之組群：L1H5、與L1H5具交叉反應性之抗體、會和與L1H5相同之抗原決定部位結合之抗體、會與L1H5競爭與表現人類IL-4R之細胞結合之抗體、具有L1H5之生物活性之抗體及上述抗體之任一者之抗原-結合性片段。在一實施例中，該抗體具有對人類IL-4R之結合親和性且該結合親和性實質上與L1H5對人類IL-4R之結合親和性相等。本發明

亦提供產生該抗體之任一種之融合瘤細胞系。

L1H5之生物活性之一例為作為IL-4拮抗劑及IL-13拮抗劑之能力。在一實施例中，本發明之抗體具有與L1H5實質相等之IL-4封阻活性以及具有與L1H5實質相等之IL-13封阻活性。該活性能以任何適當之習知測定方法測量(例如以實施例2所述之CD23表現測定法測量)。

L1H5之輕鏈可變區域之DNA序列呈現於序列編號：3中，以及其所編碼之胺基酸序列呈現於序列編號：4中。L1H5之重鏈可變區域之DNA序列呈現於序列編號：23中，以及其所編碼之胺基酸序列呈現於序列編號：24中。本發明之抗體包括(但不限於)在輕鏈中包含序列編號：4之殘基1至109及/或在重鏈中包含序列編號：24之殘基1至115之抗體。

本發明抗體之特定實施例在其之輕鏈可變區域中包含至少一個在L1H5之輕鏈中所發現之互補性決定區(CDRs)或超變區。L1H5之CDRs將在實施例5中討論。因此，本發明提供之抗體中，亦涵蓋包含輕鏈可變區域中之下列序列中之一至所有三個者：序列編號：4之胺基酸殘基24-35、殘基51-57以及殘基90-99。本發明提供之特定抗體在其之重鏈可變區域中包含至少一個在L1H5之重鏈中所發現之CDRs。因此，本發明提供之抗體中，亦涵蓋包含重鏈可變區域中之下列序列中之一至所有三個者：序列編號：24之殘基31-35、殘基50-65以及殘基98-104。

在另一具體例中，本發明之特定抗體選自下列者所成

之組群：L1H6、與L1H6具交叉反應性之抗體、會和與L1H6相同之抗原決定部位結合之抗體、會與L1H6競爭與表現人類IL-4R之細胞結合之抗體、具有L1H6之生物活性之抗體及上述抗體之任一者之抗原-結合性片段。在一實施例中，該抗體具有對人類IL-4R之結合親和性且該結合親和性實質上與L1H6對人類IL-4R之結合親和性相等。本發明亦提供產生該抗體之任一種之融合瘤細胞系。

L1H6之生物活性之一例為作為IL-4拮抗劑及IL-13拮抗劑之能力。在一實施例中，本發明之抗體具有與L1H6實質相等之IL-4封阻活性以及具有與L1H6實質相等之IL-13封阻活性。該活性能以任何適當之習知測定方法測量(例如以實施例2所述之CD23表現測定法測量)。

L1H6之輕鏈可變區域之DNA序列呈現於序列編號：3中，以及其所編碼之胺基酸序列呈現於序列編號：4中。L1H6之重鏈可變區域之DNA序列呈現於序列編號：25中，以及其所編碼之胺基酸序列呈現於序列編號：26中。本發明之抗體包括(但不限於)在輕鏈中包含序列編號：4之殘基1至109及/或在重鏈中包含序列編號：26之殘基1至115之抗體。

本發明抗體之特定實施例在其之輕鏈可變區域中包含至少一個在L1H6之輕鏈中所發現之互補性決定區(CDRs)或超變區。L1H6之CDRs將在實施例5中討論。因此，本發明提供之抗體中，亦涵蓋包含輕鏈可變區域中之下列序列之一至所有三個者：序列編號：4之胺基酸殘基24-35、殘

基 51-57 以及殘基 90-99。本發明提供之特定抗體在其之重鏈可變區域中包含至少一個在 L1H6 之重鏈中所發現之 CDRs。因此，本發明提供之抗體中，亦涵蓋包含重鏈可變區域中之下列序列中之一至所有三個者：序列編號：26 之殘基 31-35、殘基 50-65 以及殘基 98-104。

在另一具體例中，本發明之特定抗體選自下列者所成之組群：L1H7、與 L1H7 具交叉反應性之抗體、會和與 L1H7 相同之抗原決定部位結合之抗體、會與 L1H7 競爭與表現人類 IL-4R 之細胞結合之抗體、具有 L1H7 之生物活性之抗體及上述抗體之任一者之抗原-結合性片段。在一實施例中，該抗體具有對人類 IL-4R 之結合親和性且該結合親和性實質上與 L1H7 對人類 IL-4R 之結合親和性相等。本發明亦提供產生該抗體之任一種之融合瘤細胞系。

L1H7 之生物活性之一例為作為 IL-4 拮抗劑及 IL-13 拮抗劑之能力。在一實施例中，本發明之抗體具有與 L1H7 實質相等之 IL-4 封阻活性以及具有與 L1H7 實質相等之 IL-13 封阻活性。該活性能以任何適當之習知測定方法測量(例如以實施例 2 所述之 CD23 表現測定法測量)。

L1H7 之輕鏈可變區域之 DNA 序列呈現於序列編號：3 中，以及其所編碼之胺基酸序列呈現於序列編號：4 中。L1H7 之重鏈可變區域之 DNA 序列呈現於序列編號：27 中，以及其所編碼之胺基酸序列呈現於序列編號：28 中。本發明之抗體包括(但不限於)在輕鏈中包含序列編號：4 之殘基 1 至 109 及 / 或在重鏈中包含序列編號：28 之殘基 1 至

115之抗體。

本發明抗體之特定實施例在其之輕鏈可變區域中包含至少一個在L1H7之輕鏈中所發現之互補性決定區(CDRs)或超變區。L1H7之CDRs將在實施例5中討論。因此，本發明提供之抗體中，亦涵蓋包含輕鏈可變區域中之下列序列中之一至所有三個者：序列編號：4之胺基酸殘基24-35、殘基51-57以及殘基90-99。本發明提供之特定抗體在其之重鏈可變區域中包含至少一個在L1H7之重鏈中所發現之CDRs。因此，本發明提供之抗體中，亦涵蓋包含重鏈可變區域中之下列序列中之一至所有三個者：序列編號：28之殘基31-35、殘基50-65以及殘基98-104。

在另一具體例中，本發明之特定抗體選自下列者所成之組群：L1H8、與L1H8具交叉反應性之抗體、會和與L1H8相同之抗原決定部位結合之抗體、會與L1H8競爭與表現人類IL-4R之細胞結合之抗體、具有L1H8之生物活性之抗體及上述抗體之任一者之抗原-結合性片段。在一實施例中，該抗體具有對人類IL-4R之結合親和性且該結合親和性實質上與L1H8對人類IL-4R之結合親和性相等。本發明亦提供產生該抗體之任一種之融合瘤細胞系。

L1H8之生物活性之一例為作為IL-4拮抗劑及IL-13拮抗劑之能力。在一實施例中，本發明之抗體具有與L1H8實質相等之IL-4封阻活性以及具有與L1H8實質相等之IL-13封阻活性。該活性能以任何適當之習知測定方法測量(例如以實施例2所述之CD23表現測定法測量)。

L1H8之輕鏈可變區域之DNA序列呈現於序列編號：3中，以及其所編碼之胺基酸序列呈現於序列編號：4中。L1H8之重鏈可變區域之DNA序列呈現於序列編號：29中，以及其所編碼之胺基酸序列呈現於序列編號：30中。本發明之抗體包括(但不限於)在輕鏈中包含序列編號：4之殘基1至109及/或在重鏈中包含序列編號：30之殘基1至115之抗體。

本發明抗體之特定實施例在其之輕鏈可變區域中包含至少一個在L1H8之輕鏈中所發現之互補性決定區(CDRs)或超變區。L1H8之CDRs將在實施例5中討論。因此，本發明提供之抗體中，亦涵蓋包含輕鏈可變區域中之下列序列中之一至所有三個者：序列編號：4之胺基酸殘基24-35、殘基51-57以及殘基90-99。本發明提供之特定抗體在其之重鏈可變區域中包含至少一個在L1H8之重鏈中所發現之CDRs。因此，本發明提供之抗體中，亦涵蓋包含重鏈可變區域中之下列序列中之一至所有三個者：序列編號：30之殘基31-35、殘基50-65以及殘基98-104。

在另一具體例中，本發明之特定抗體選自下列者所成之組群：L1H9、與L1H9具交叉反應性之抗體、會和與L1H9相同之抗原決定部位結合之抗體、會與L1H9競爭與表現人類IL-4R之細胞結合之抗體、具有L1H9之生物活性之抗體及上述抗體之任一者之抗原-結合性片段。在一實施例中，該抗體具有對人類IL-4R之結合親和性且該結合親和性實質上與L1H9對人類IL-4R之結合親和性相等。本發明

亦提供產生該抗體之任一種之融合瘤細胞系。

L1H9之生物活性之一例為作為IL-4拮抗劑及IL-13拮抗劑之能力。在一實施例中，本發明之抗體具有與L1H9實質相等之IL-4封阻活性以及具有與L1H9實質相等之IL-13封阻活性。該活性能以任何適當之習知測定方法測量(例如以實施例2所述之CD23表現測定法測量)。

L1H9之輕鏈可變區域之DNA序列呈現於序列編號：3中，以及其所編碼之胺基酸序列呈現於序列編號：4中。L1H9之重鏈可變區域之DNA序列呈現於序列編號：31中，以及其所編碼之胺基酸序列呈現於序列編號：32中。本發明之抗體包括(但不限於)在輕鏈中包含序列編號：4之殘基1至109及/或在重鏈中包含序列編號：32之殘基1至115之抗體。

本發明抗體之特定實施例在其之輕鏈可變區域中包含至少一個在L1H9之輕鏈中所發現之互補性決定區(CDRs)或超變區。L1H9之CDRs將在實施例5中討論。因此，本發明提供之抗體中，亦涵蓋包含輕鏈可變區域中之下列序列中之一至所有三個者：序列編號：4之胺基酸殘基24-35、殘基51-57以及殘基90-99。本發明提供之特定抗體在其之重鏈可變區域中包含至少一個在L1H9之重鏈中所發現之CDRs。因此，本發明提供之抗體中，亦涵蓋包含重鏈可變區域中之下列序列中之一至所有三個者：序列編號：32之殘基31-35、殘基50-65以及殘基98-104。

在另一具體例中，本發明之特定抗體選自下列者所成之

組群：L1H10、與L1H10具交叉反應性之抗體、會和與L1H10相同之抗原決定部位結合之抗體、會與L1H10競爭與表現人類IL-4R之細胞結合之抗體、具有L1H10之生物活性之抗體及上述抗體之任一者之抗原-結合性片段。在一實施例中，該抗體具有對人類IL-4R之結合親和性且該結合親和性實質上與L1H10對人類IL-4R之結合親和性相等。本發明亦提供產生該抗體之任一種之融合瘤細胞系。

L1H10之生物活性之一例為作為IL-4拮抗劑及IL-13拮抗劑之能力。在一實施例中，本發明之抗體具有與L1H10實質相等之IL-4封阻活性以及具有與L1H10實質相等之IL-13封阻活性。該活性能以任何適當之習知測定方法測量(例如以實施例2所述之CD23表現測定法測量)。

L1H10之輕鏈可變區域之DNA序列呈現於序列編號：3中，以及其所編碼之胺基酸序列呈現於序列編號：4中。L1H10之重鏈可變區域之DNA序列呈現於序列編號：33中，以及其所編碼之胺基酸序列呈現於序列編號：34中。本發明之抗體包括(但不限於)在輕鏈中包含序列編號：4之殘基1至109及/或在重鏈中包含序列編號：34之殘基1至115之抗體。

本發明抗體之特定實施例在其之輕鏈可變區域中包含至少一個在L1H10之輕鏈中所發現之互補性決定區(CDRs)或超變區。L1H10之CDRs將在實施例5中討論。因此，本發明提供之抗體中，亦涵蓋包含輕鏈可變區域中之下列序列中之一至所有三個者：序列編號：4之胺基酸殘基24-35、

殘基 51-57 以及殘基 90-99。本發明提供之特定抗體在其之重鏈可變區域中包含至少一個在 L1H10 之重鏈中所發現之 CDRs。因此，本發明提供之抗體中，亦涵蓋包含重鏈可變區域中之下列序列中之一至所有三個者：序列編號：34 之殘基 31-35、殘基 50-65 以及殘基 98-104。

在另一具體例中，本發明之特定抗體選自下列者所成之組群：L1H11、與 L1H11 具交叉反應性之抗體、會和與 L1H11 相同之抗原決定部位結合之抗體、會與 L1H11 競爭與表現人類 IL-4R 之細胞結合之抗體、具有 L1H11 之生物活性之抗體及上述抗體之任一者之抗原-結合性片段。在一實施例中，該抗體具有對人類 IL-4R 之結合親和性且該結合親和性實質上與 L1H11 對人類 IL-4R 之結合親和性相等。本發明亦提供產生該抗體之任一種之融合瘤細胞系。

L1H11 之生物活性之一例為作為 IL-4 拮抗劑及 IL-13 拮抗劑之能力。在一實施例中，本發明之抗體具有與 L1H11 實質相等之 IL-4 封阻活性以及具有與 L1H11 實質相等之 IL-13 封阻活性。該活性能以任何適當之習知測定方法測量(例如以實施例 2 所述之 CD23 表現測定法測量)。

L1H11 之輕鏈可變區域之 DNA 序列呈現於序列編號：3 中，以及其所編碼之胺基酸序列呈現於序列編號：4 中。L1H11 之重鏈可變區域之 DNA 序列呈現於序列編號：35 中，以及其所編碼之胺基酸序列呈現於序列編號：36 中。本發明之抗體包括(但不限於)在輕鏈中包含序列編號：4 之殘基 1 至 109 及 / 或在重鏈中包含序列編號：36 之殘基 1 至

115之抗體。

本發明抗體之特定實施例在其之輕鏈可變區域中包含至少一個在L1H11之輕鏈中所發現之互補性決定區(CDRs)或超變區。L1H11之CDRs將在實施例5中討論。因此，本發明提供之抗體中，亦涵蓋包含輕鏈可變區域中之下列序列中之一至所有三個者：序列編號：4之胺基酸殘基24-35、殘基51-57以及殘基90-99。本發明提供之特定抗體在其之重鏈可變區域中包含至少一個在L1H11之重鏈中所發現之CDRs。因此，本發明提供之抗體中，亦涵蓋包含重鏈可變區域中之下列序列中之一至所有三個者：序列編號：36之殘基31-35、殘基50-65以及殘基98-104。

在另一具體例中，本發明之特定抗體選自下列者所成之組群：L2H4、與L2H4具交叉反應性之抗體、會和與L2H4相同之抗原決定部位結合之抗體、會與L2H4競爭與表現人類IL-4R之細胞結合之抗體、具有L2H4之生物活性之抗體及上述抗體之任一者之抗原-結合性片段。在一實施例中，該抗體具有對人類IL-4R之結合親和性且該結合親和性實質上與L2H4對人類IL-4R之結合親和性相等。本發明亦提供產生該抗體之任一種之融合瘤細胞系。

L2H4之生物活性之一例為作為IL-4拮抗劑及IL-13拮抗劑之能力。在一實施例中，本發明之抗體具有與L2H4實質相等之IL-4封阻活性以及具有與L2H4實質相等之IL-13封阻活性。該活性能以任何適當之習知測定方法測量(例如以實施例2所述之CD23表現測定法測量)。

L2H4之輕鏈可變區域之DNA序列呈現於序列編號：5中，以及其所編碼之胺基酸序列呈現於序列編號：6中。L2H4之重鏈可變區域之DNA序列呈現於序列編號：21中，以及其所編碼之胺基酸序列呈現於序列編號：22中。本發明之抗體包括(但不限於)在輕鏈中包含序列編號：6之殘基1至109及/或在重鏈中包含序列編號：22之殘基1至115之抗體。

本發明抗體之特定實施例在其之輕鏈可變區域中包含至少一個在L2H4之輕鏈中所發現之互補性決定區(CDRs)或超變區。L2H4之CDRs將在實施例5中討論。因此，本發明提供之抗體中，亦涵蓋包含輕鏈可變區域中之下列序列中之一至所有三個者：序列編號：6之胺基酸殘基24-35、殘基51-57以及殘基90-99。本發明提供之特定抗體在其之重鏈可變區域中包含至少一個在L2H4之重鏈中所發現之CDRs。因此，本發明提供之抗體中，亦涵蓋包含重鏈可變區域中之下列序列中之一至所有三個者：序列編號：22之殘基31-35、殘基50-65以及殘基98-104。

在另一具體例中，本發明之特定抗體選自下列者所成之組群：L2H12、與L2H12具交叉反應性之抗體、會和與L2H12相同之抗原決定部位結合之抗體、會與L2H12競爭與表現人類IL-4R之細胞結合之抗體、具有L2H12之生物活性之抗體及上述抗體之任一者之抗原-結合性片段。在一實施例中，該抗體具有對人類IL-4R之結合親和性且該結合親和性實質上與L2H12對人類IL-4R之結合親和性相等。

本發明亦提供產生該抗體之任一種之融合瘤細胞系。

L2H12之生物活性之一例為作為IL-4拮抗劑及IL-13拮抗劑之能力。在一實施例中，本發明之抗體具有與L2H12實質相等之IL-4封阻活性以及具有與L2H12實質相等之IL-13封阻活性。該活性能以任何適當之習知測定方法測量(例如以實施例2所述之CD23表現測定法測量)。

L2H12之輕鏈可變區域之DNA序列呈現於序列編號：5中，以及其所編碼之胺基酸序列呈現於序列編號：6中。L2H12之重鏈可變區域之DNA序列呈現於序列編號：37中，以及其所編碼之胺基酸序列呈現於序列編號：38中。本發明之抗體包括(但不限於)在輕鏈中包含序列編號：6之殘基1至109及/或在重鏈中包含序列編號：38之殘基1至115之抗體。

本發明抗體之特定實施例在其之輕鏈可變區域中包含至少一個在L2H12之輕鏈中所發現之互補性決定區(CDRs)或超變區。L2H12之CDRs將在實施例5中討論。因此，本發明提供之抗體中，亦涵蓋包含輕鏈可變區域中之下列序列中之一至所有三個者：序列編號：6之胺基酸殘基24-35、殘基51-57以及殘基90-99。本發明提供之特定抗體在其之重鏈可變區域中包含至少一個在L2H12之重鏈中所發現之CDRs。因此，本發明提供之抗體中，亦涵蓋包含重鏈可變區域中之下列序列中之一至所有三個者：序列編號：38之殘基31-35、殘基50-65以及殘基98-104。

在另一具體例中，本發明之特定抗體選自下列者所成

之組群：L2H13、與L2H13具交叉反應性之抗體、會和與L2H13相同之抗原決定部位結合之抗體、會與L2H13競爭與表現人類IL-4R之細胞結合之抗體、具有L2H13之生物活性之抗體及上述抗體之任一者之抗原-結合性片段。在一實施例中，該抗體具有對人類IL-4R之結合親和性且該結合親和性實質上與L2H13對人類IL-4R之結合親和性相等。本發明亦提供產生該抗體之任一種之融合瘤細胞系。

L2H13之生物活性之一例為作為IL-4拮抗劑及IL-13拮抗劑之能力。在一實施例中，本發明之抗體具有與L2H13實質相等之IL-4封阻活性以及具有與L2H13實質相等之IL-13封阻活性。該活性能以任何適當之習知測定方法測量(例如以實施例2所述之CD23表現測定法測量)。

L2H13之輕鏈可變區域之DNA序列呈現於序列編號：5中，以及其所編碼之胺基酸序列呈現於序列編號：6中。L2H13之重鏈可變區域之DNA序列呈現於序列編號：39中，以及其所編碼之胺基酸序列呈現於序列編號：40中。本發明之抗體包括(但不限於)在輕鏈中包含序列編號：6之殘基1至109及/或在重鏈中包含序列編號：40之殘基1至115之抗體。

本發明抗體之特定實施例在其之輕鏈可變區域中包含至少一個在L2H13之輕鏈中所發現之互補性決定區(CDRs)或超變區。L2H13之CDRs將在實施例5中討論。因此，本發明提供之抗體中，亦涵蓋包含輕鏈可變區域中之下列序列中之一至所有三個者：序列編號：6之胺基酸殘基24-35、

殘基 51-57 以及殘基 90-99。本發明提供之特定抗體在其之重鏈可變區域中包含至少一個在 L2H13 之重鏈中所發現之 CDRs。因此，本發明提供之抗體中，亦涵蓋包含重鏈可變區域中之下列序列中之一至所有三個者：序列編號：40 之殘基 31-35、殘基 50-65 以及殘基 98-104。

在另一具體例中，本發明之特定抗體選自下列者所成之組群：L2H14、與 L2H14 具交叉反應性之抗體、會和與 L2H14 相同之抗原決定部位結合之抗體、會與 L2H14 競爭與表現人類 IL-4R 之細胞結合之抗體、具有 L2H14 之生物活性之抗體及上述抗體之任一者之抗原-結合性片段。在一實施例中，該抗體具有對人類 IL-4R 之結合親和性且該結合親和性實質上與 L2H14 對人類 IL-4R 之結合親和性相等。本發明亦提供產生該抗體之任一種之融合瘤細胞系。

L2H14 之生物活性之一例為作為 IL-4 拮抗劑及 IL-13 拮抗劑之能力。在一實施例中，本發明之抗體具有與 L2H14 實質相等之 IL-4 封阻活性以及具有與 L2H14 實質相等之 IL-13 封阻活性。該活性能以任何適當之習知測定方法測量(例如以實施例 2 所述之 CD23 表現測定法測量)。

L2H14 之輕鏈可變區域之 DNA 序列呈現於序列編號：5 中，以及其所編碼之胺基酸序列呈現於序列編號：6 中。L2H14 之重鏈可變區域之 DNA 序列呈現於序列編號：41 中，以及其所編碼之胺基酸序列呈現於序列編號：42 中。本發明之抗體包括(但不限於)在輕鏈中包含序列編號：6 之殘基 1 至 109 及 / 或在重鏈中包含序列編號：42 之殘基 1 至

115之抗體。

本發明抗體之特定實施例在其之輕鏈可變區域中包含至少一個在L2H14之輕鏈中所發現之互補性決定區(CDRs)或超變區。L2H14之CDRs將在實施例5中討論。因此，本發明提供之抗體中，亦涵蓋包含輕鏈可變區域中之下列序列中之一至所有三個者：序列編號：6之胺基酸殘基24-35、殘基51-57以及殘基90-99。本發明提供之特定抗體在其之重鏈可變區域中包含至少一個在L2H14之重鏈中所發現之CDRs。因此，本發明提供之抗體中，亦涵蓋包含重鏈可變區域中之下列序列中之一至所有三個者：序列編號：42之殘基31-35、殘基50-65以及殘基98-104。

在另一具體例中，本發明之特定抗體選自下列者所成之組群：L6H1、與L6H1具交叉反應性之抗體、會和與L6H1相同之抗原決定部位結合之抗體、會與L6H1競爭與表現人類IL-4R之細胞結合之抗體、具有L6H1之生物活性之抗體及上述抗體之任一者之抗原-結合性片段。在一實施例中，該抗體具有對人類IL-4R之結合親和性且該結合親和性實質上與L6H1對人類IL-4R之結合親和性相等。本發明亦提供產生該抗體之任一種之融合瘤細胞系。

L6H1之生物活性之一例為作為IL-4拮抗劑及IL-13拮抗劑之能力。在一實施例中，本發明之抗體具有與L6H1實質相等之IL-4封阻活性以及具有與L6H1實質相等之IL-13封阻活性。該活性能以任何適當之習知測定方法測量(例如以實施例2所述之CD23表現測定法測量)。

L6H1之輕鏈可變區域之DNA序列呈現於序列編號：13中，以及其所編碼之胺基酸序列呈現於序列編號：14中。L6H1之重鏈可變區域之DNA序列呈現於序列編號：15中，以及其所編碼之胺基酸序列呈現於序列編號：16中。本發明之抗體包括(但不限於)在輕鏈中包含序列編號：14之殘基1至109之抗體、在重鏈中包含序列編號：16之殘基1至115之抗體、以及在輕鏈中包含序列編號：14之殘基1至109且在重鏈中包含序列編號：16之殘基1至115之抗體。

本發明抗體之特定實施例在其之輕鏈可變區域中包含至少一個在L6H1之輕鏈中所發現之互補性決定區(CDRs)或超變區。L6H1之CDRs將在實施例5中討論。因此，本發明提供之抗體中，亦涵蓋包含輕鏈可變區域中之下列序列中之一至所有三個者：序列編號：14之胺基酸殘基24-35、殘基51-57以及殘基90-99。本發明提供之特定抗體在其之重鏈可變區域中包含至少一個在L6H1之重鏈中所發現之CDRs。因此，本發明提供之抗體中，亦涵蓋包含重鏈可變區域中之下列序列中之一至所有三個者：序列編號：16之殘基31-35、殘基50-65以及殘基98-104。

在另一具體例中，本發明之特定抗體選自下列者所成之組群：L2H2、與L2H2具交叉反應性之抗體、會和與L2H2相同之抗原決定部位結合之抗體、會與L2H2競爭與表現人類IL-4R之細胞結合之抗體、具有L2H2之生物活性之抗體及上述抗體之任一者之抗原-結合性片段。在一實施例

中，該抗體具有對人類IL-4R之結合親和性且該結合親和性實質上與L2H2對人類IL-4R之結合親和性相等。本發明亦提供產生該抗體之任一種之融合瘤細胞系。

L2H2之生物活性之一例為作為IL-4拮抗劑及IL-13拮抗劑之能力。在一實施例中，本發明之抗體具有與L2H2實質相等之IL-4封阻活性以及具有與L2H2實質相等之IL-13封阻活性。該活性能以任何適當之習知測定方法測量(例如以實施例2所述之CD23表現測定法測量)。

L2H2之輕鏈可變區域之DNA序列呈現於序列編號：5中，以及其所編碼之胺基酸序列呈現於序列編號：6中。L2H2之重鏈可變區域之DNA序列呈現於序列編號：17中，以及其所編碼之胺基酸序列呈現於序列編號：18中。本發明之抗體包括(但不限於)在輕鏈中包含序列編號：6之殘基1至109之抗體及/或在重鏈中包含序列編號：18之殘基1至115之抗體。

本發明抗體之特定實施例在其之輕鏈可變區域中包含至少一個在L2H2之輕鏈中所發現之互補性決定區(CDRs)或超變區。L2H2之CDRs將在實施例5中討論。因此，本發明提供之抗體中，亦涵蓋包含輕鏈可變區域中之下列序列中之一至所有三個者：序列編號：6之胺基酸殘基24-35、殘基51-57以及殘基90-99。本發明提供之特定抗體在其之重鏈可變區域中包含至少一個在L2H2之重鏈中所發現之CDRs。因此，本發明提供之抗體中，亦涵蓋包含重鏈可變區域中之下列序列中之一至所有三個者：序列編號：18

之殘基31-35、殘基50-65以及殘基98-104。

在另一具體例中，本發明之特定抗體選自下列者所成之組群：L2H3、與L2H3具交叉反應性之抗體、會和與L2H3相同之抗原決定部位結合之抗體、會與L2H3競爭與表現人類IL-4R之細胞結合之抗體、具有L2H3之生物活性之抗體及上述抗體之任一者之抗原-結合性片段。在一實施例中，該抗體具有對人類IL-4R之結合親和性且該結合親和性實質上與L2H3對人類IL-4R之結合親和性相等。本發明亦提供產生該抗體之任一種之融合瘤細胞系。

L2H3之生物活性之一例為作為IL-4拮抗劑及IL-13拮抗劑之能力。在一實施例中，本發明之抗體具有與L2H3實質相等之IL-4封阻活性以及具有與L2H3實質相等之IL-13封阻活性。該活性能以任何適當之習知測定方法測量(例如以實施例2所述之CD23表現測定法測量)。

L2H3之輕鏈可變區域之DNA序列呈現於序列編號：5中，以及其所編碼之胺基酸序列呈現於序列編號：6中。L2H3之重鏈可變區域之DNA序列呈現於序列編號：19中，以及其所編碼之胺基酸序列呈現於序列編號：20中。本發明之抗體包括(但不限於)在輕鏈中包含序列編號：6之殘基1至109及/或在重鏈中包含序列編號：20之殘基1至115之抗體。

本發明抗體之特定實施例在其之輕鏈可變區域中包含至少一個在L2H3之輕鏈中所發現之互補性決定區(CDRs)或超變區。L2H3之CDRs將在實施例5中討論。因此，本發明

提供之抗體中，亦涵蓋包含輕鏈可變區域中之下列序列中之一至所有三個者：序列編號：6之胺基酸殘基24-35、殘基51-57以及殘基90-99。本發明提供之特定抗體在其之重鏈可變區域中包含至少一個在L2H3之重鏈中所發現之CDRs。因此，本發明提供之抗體中，亦涵蓋包含重鏈可變區域中之下列序列中之一至所有三個者：序列編號：20之殘基31-35、殘基50-65以及殘基98-104。

在另一具體例中，本發明之特定抗體選自下列者所成之組群：L2H6、與L2H6具交叉反應性之抗體、會和與L2H6相同之抗原決定部位結合之抗體、會與L2H6競爭與表現人類IL-4R之細胞結合之抗體、具有L2H6之生物活性之抗體及上述抗體之任一者之抗原-結合性片段。在一實施例中，該抗體具有對人類IL-4R之結合親和性且該結合親和性實質上與L2H6對人類IL-4R之結合親和性相等。本發明亦提供產生該抗體之任一種之融合瘤細胞系。

L2H6之生物活性之一例為作為IL-4拮抗劑及IL-13拮抗劑之能力。在一實施例中，本發明之抗體具有與L2H6實質相等之IL-4封阻活性以及具有與L2H6實質相等之IL-13封阻活性。該活性能以任何適當之習知測定方法測量(例如以實施例2所述之CD23表現測定法測量)。

L2H6之輕鏈可變區域之DNA序列呈現於序列編號：5中，以及其所編碼之胺基酸序列呈現於序列編號：6中。L2H6之重鏈可變區域之DNA序列呈現於序列編號：25中，以及其所編碼之胺基酸序列呈現於序列編號：26中。

本發明之抗體包括(但不限於)在輕鏈中包含序列編號：6之殘基1至109及/或在重鏈中包含序列編號：26之殘基1至115之抗體。

本發明抗體之特定實施例在其之輕鏈可變區域中包含至少一個在L2H6之輕鏈中所發現之互補性決定區(CDRs)或超變區。L2H6之CDRs將在實施例5中討論。因此，本發明提供之抗體中，亦涵蓋包含輕鏈可變區域中之下列序列中之一至所有三個者：序列編號：6之胺基酸殘基24-35、殘基51-57以及殘基90-99。本發明提供之特定抗體在其之重鏈可變區域中包含至少一個在L2H6之重鏈中所發現之CDRs。因此，本發明提供之抗體中，亦涵蓋包含重鏈可變區域中之下列序列中之一至所有三個者：序列編號：26之殘基31-35、殘基50-65以及殘基98-104。

在另一具體例中，本發明之特定抗體選自下列者所成之組群：L2H7、與L2H7具交叉反應性之抗體、會和與L2H7相同之抗原決定部位結合之抗體、會與L2H7競爭與表現人類IL-4R之細胞結合之抗體、具有L2H7之生物活性之抗體及上述抗體之任一者之抗原-結合性片段。在一實施例中，該抗體具有對人類IL-4R之結合親和性且該結合親和性實質上與L2H7對人類IL-4R之結合親和性相等。本發明亦提供產生該抗體之任一種之融合瘤細胞系。

L2H7之生物活性之一例為作為IL-4拮抗劑及IL-13拮抗劑之能力。在一實施例中，本發明之抗體具有與L2H7實質相等之IL-4封阻活性以及具有與L2H7實質相等之IL-13

封阻活性。該活性能以任何適當之習知測定方法測量(例如以實施例2所述之CD23表現測定法測量)。

L2H7之輕鏈可變區域之DNA序列呈現於序列編號：5中，以及其所編碼之胺基酸序列呈現於序列編號：6中。L2H7之重鏈可變區域之DNA序列呈現於序列編號：27中，以及其所編碼之胺基酸序列呈現於序列編號：28中。本發明之抗體包括(但不限於)在輕鏈中包含序列編號：6之殘基1至109及/或在重鏈中包含序列編號：28之殘基1至115之抗體。

本發明抗體之特定實施例在其之輕鏈可變區域中包含至少一個在L2H7之輕鏈中所發現之互補性決定區(CDRs)或超變區。L2H7之CDRs將在實施例5中討論。因此，本發明提供之抗體中，亦涵蓋包含輕鏈可變區域中之下列序列中之一至所有三個者：序列編號：6之胺基酸殘基24-35、殘基51-57以及殘基90-99。本發明提供之特定抗體在其之重鏈可變區域中包含至少一個在L2H7之重鏈中所發現之CDRs。因此，本發明提供之抗體中，亦涵蓋包含重鏈可變區域中之下列序列中之一至所有三個者：序列編號：28之殘基31-35、殘基50-65以及殘基98-104。

在另一具體例中，本發明之特定抗體選自下列者所成之組群：L2H8、與L2H8具交叉反應性之抗體、會和與L2H8相同之抗原決定部位結合之抗體、會與L2H8競爭與表現人類IL-4R之細胞結合之抗體、具有L2H8之生物活性之抗體及上述抗體之任一者之抗原-結合性片段。在一實施例

中，該抗體具有對人類IL-4R之結合親和性且該結合親和性實質上與L2H8對人類IL-4R之結合親和性相等。本發明亦提供產生該抗體之任一種之融合瘤細胞系。

L2H8之生物活性之一例為作為IL-4拮抗劑及IL-13拮抗劑之能力。在一實施例中，本發明之抗體具有與L2H8實質相等之IL-4封阻活性以及具有與L2H8實質相等之IL-13封阻活性。該活性能以任何適當之習知測定方法測量(例如以實施例2所述之CD23表現測定法測量)。

L2H8之輕鏈可變區域之DNA序列呈現於序列編號：5中，以及其所編碼之胺基酸序列呈現於序列編號：6中。L2H8之重鏈可變區域之DNA序列呈現於序列編號：29中，以及其所編碼之胺基酸序列呈現於序列編號：30中。本發明之抗體包括(但不限於)在輕鏈中包含序列編號：6之殘基1至109及/或在重鏈中包含序列編號：30之殘基1至115之抗體。

本發明抗體之特定實施例在其之輕鏈可變區域中包含至少一個在L2H8之輕鏈中所發現之互補性決定區(CDRs)或超變區。L2H8之CDRs將在實施例5中討論。因此，本發明提供之抗體中，亦涵蓋包含輕鏈可變區域中之下列序列中之一至所有三個者：序列編號：6之胺基酸殘基24-35、殘基51-57以及殘基90-99。本發明提供之特定抗體在其之重鏈可變區域中包含至少一個在L2H8之重鏈中所發現之CDRs。因此，本發明提供之抗體中，亦涵蓋包含重鏈可變區域中之下列序列中之一至所有三個者：序列編號：30

之殘基31-35、殘基50-65以及殘基98-104。

在另一具體例中，本發明之特定抗體選自下列者所成之組群：L2H9、與L2H9具交叉反應性之抗體、會和與L2H9相同之抗原決定部位結合之抗體、會與L2H9競爭與表現人類IL-4R之細胞結合之抗體、具有L2H9之生物活性之抗體及上述抗體之任一者之抗原-結合性片段。在一實施例中，該抗體具有對人類IL-4R之結合親和性且該結合親和性實質上與L2H9對人類IL-4R之結合親和性相等。本發明亦提供產生該抗體之任一種之融合瘤細胞系。

L2H9之生物活性之一例為作為IL-4拮抗劑及IL-13拮抗劑之能力。在一實施例中，本發明之抗體具有與L2H9實質相等之IL-4封阻活性以及具有與L2H9實質相等之IL-13封阻活性。該活性能以任何適當之習知測定方法測量(例如以實施例2所述之CD23表現測定法測量)。

L2H9之輕鏈可變區域之DNA序列呈現於序列編號：5中，以及其所編碼之胺基酸序列呈現於序列編號：6中。L2H9之重鏈可變區域之DNA序列呈現於序列編號：31中，以及其所編碼之胺基酸序列呈現於序列編號：32中。本發明之抗體包括(但不限於)在輕鏈中包含序列編號：6之殘基1至109及/或在重鏈中包含序列編號：32之殘基1至115之抗體。

本發明抗體之特定實施例在其之輕鏈可變區域中包含至少一個在L2H9之輕鏈中所發現之互補性決定區(CDRs)或超變區。L2H9之CDRs將在實施例5中討論。因此，本發明

提供之抗體中，亦涵蓋包含輕鏈可變區域中之下列序列中之一至所有三個者：序列編號：6之胺基酸殘基24-35、殘基51-57以及殘基90-99。本發明提供之特定抗體在其之重鏈可變區域中包含至少一個在L2H9之重鏈中所發現之CDRs。因此，本發明提供之抗體中，亦涵蓋包含重鏈可變區域中之下列序列中之一至所有三個者：序列編號：32之殘基31-35、殘基50-65以及殘基98-104。

在另一具體例中，本發明之特定抗體選自下列者所成之組群：L2H10、與L2H10具交叉反應性之抗體、會和與L2H10相同之抗原決定部位結合之抗體、會與L2H10競爭與表現人類IL-4R之細胞結合之抗體、具有L2H10之生物活性之抗體及上述抗體之任一者之抗原-結合性片段。在一實施例中，該抗體具有對人類IL-4R之結合親和性且該結合親和性實質上與L2H10對人類IL-4R之結合親和性相等。本發明亦提供產生該抗體之任一種之融合瘤細胞系。

L2H10之生物活性之一例為作為IL-4拮抗劑及IL-13拮抗劑之能力。在一實施例中，本發明之抗體具有與L2H10實質相等之IL-4封阻活性以及具有與L2H10實質相等之IL-13封阻活性。該活性能以任何適當之習知測定方法測量(例如以實施例2所述之CD23表現測定法測量)。

L2H10之輕鏈可變區域之DNA序列呈現於序列編號：5中，以及其所編碼之胺基酸序列呈現於序列編號：6中。L2H10之重鏈可變區域之DNA序列呈現於序列編號：33中，以及其所編碼之胺基酸序列呈現於序列編號：34中。

本發明之抗體包括(但不限於)在輕鏈中包含序列編號：6之殘基1至109及/或在重鏈中包含序列編號：34之抗體。

本發明抗體之特定實施例在其之輕鏈可變區域中包含至少一個在L2H10之輕鏈中所發現之互補性決定區(CDRs)或超變區。L2H10之CDRs將在實施例5中討論。因此，本發明提供之抗體中，亦涵蓋包含輕鏈可變區域中之下列序列中之一至所有三個者：序列編號：6之胺基酸殘基24-35、殘基51-57以及殘基90-99。本發明提供之特定抗體在其之重鏈可變區域中包含至少一個在L2H10之重鏈中所發現之CDRs。因此，本發明提供之抗體中，亦涵蓋包含重鏈可變區域中之下列序列中之一至所有三個者：序列編號：34之殘基31-35、殘基50-65以及殘基98-104。

在另一具體例中，本發明之特定抗體選自下列者所成之組群：L2H11、與L2H11具交叉反應性之抗體、會和與L2H11相同之抗原決定部位結合之抗體、會與L2H11競爭與表現人類IL-4R之細胞結合之抗體、具有L2H11之生物活性之抗體及上述抗體之任一者之抗原-結合性片段。在一實施例中，該抗體具有對人類IL-4R之結合親和性且該結合親和性實質上與L2H11對人類IL-4R之結合親和性相等。本發明亦提供產生該抗體之任一種之融合瘤細胞系。

L2H11之生物活性之一例為作為IL-4拮抗劑及IL-13拮抗劑之能力。在一實施例中，本發明之抗體具有與L2H11實質相等之IL-4封阻活性以及具有與L2H11實質相等之IL-13封阻活性。該活性能以任何適當之習知測定方法測量(例

如以實施例2所述之CD23表現測定法測量)。

L2H11之輕鏈可變區域之DNA序列呈現於序列編號：5中，以及其所編碼之胺基酸序列呈現於序列編號：6中。L2H11之重鏈可變區域之DNA序列呈現於序列編號：35中，以及其所編碼之胺基酸序列呈現於序列編號：36中。本發明之抗體包括(但不限於)在輕鏈中包含序列編號：6之殘基1至109及/或在重鏈中包含序列編號：36之殘基1至115之抗體。

本發明抗體之特定實施例在其之輕鏈可變區域中包含至少一個在L2H11之輕鏈中所發現之互補性決定區(CDRs)或超變區。L2H11之CDRs將在實施例5中討論。因此，本發明提供之抗體中，亦涵蓋包含輕鏈可變區域中之下列序列中之一至所有三個者：序列編號：6之胺基酸殘基24-35、殘基51-57以及殘基90-99。本發明提供之特定抗體在其之重鏈可變區域中包含至少一個在L2H11之重鏈中所發現之CDRs。因此，本發明提供之抗體中，亦涵蓋包含重鏈可變區域中之下列序列中之一至所有三個者：序列編號：36之殘基31-35、殘基50-65以及殘基98-104。

核酸

本發明之一態樣提供一種單離核酸分子。該核酸包含例如編碼本發明之抗體之多肽、其之片段、衍生物、突變蛋白或變異體之聚核苷酸，足以作為雜合探針之聚核苷酸、供鑑定、分析、致突變或擴增編碼多肽之聚核苷酸用之PCR引子或定序引子、抑制聚核苷酸表現用之反義核酸、

以及上述者之互補序列。該核酸可為任何長度。彼等在長度上可為例如 5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、75、100、125、150、175、200、250、300、350、400、450、500、750、1000、1500、3000、5000 或以上個核苷酸及/或可包含 1 或多個另外序列，例如調節序列及/或較大型核酸(例如載體)之一部分。該核酸可為單股或雙股以及可包含 RNA 及/或 DNA 核苷酸以及其之人造變異體(例如肽核酸)。

編碼抗體多肽(例如重鏈或輕鏈、只有可變區域或全長)之 DNA 可從曾用 IL-4R 免疫之小鼠之 B-細胞單離。DNA 可藉由習知方法諸如聚合酶連鎖反應(PCR)單離。嗜菌體展示法(phage display)為可製備抗體之衍生物之已知技術之一例。在一方法中，使為所探討抗體之組成分之多肽在任何適當之重組表現系統中表現，以及讓被表現之多肽集合成抗體分子。

圖 2 提供編碼圖 3 所示之重鏈可變區及輕鏈可變區之核酸序列。由於遺傳密碼之簡併，圖 3 中多肽序列之各個亦由許多其他核酸序列編碼。本發明提供編碼本發明之各抗體之各簡併核苷酸序列。

本發明尚提供於特定雜合條件下，與其他核酸(例如包含圖 2 之核苷酸序列之核酸)雜合之核酸。雜合核酸之方法在本技藝中為眾所周知。例如參見 Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, N.Y.(1989), 6.3.1-6.3.6。如在本中所界定，中度嚴苛雜合條件為：使用含有

5X 氯化鈉 / 檸檬酸鈉 (SSC) 、 0.5%SDS 、 1.0 mM EDTA(pH8.0)之預沖洗溶液；使用含有約50%甲醯胺及6X SSC之雜合緩衝液；雜合溫度：55°C (或使用其他類似雜合溶液，諸如含有約50%甲醯胺者，且雜合溫度為42°C)；以及沖洗條件：在0.5X SSC、0.1%SDS中且溫度為60°C。嚴苛雜合條件：6X SSC/45°C，繼而以0.1X SSC、0.2% SDS於68°C沖洗1或多次。再者，熟悉本技術人士可調整雜合及/或沖洗條件以增加或減少雜合之嚴苛度，致使包含彼此具有至少65、70、75、80、85、90、95、98或99%相同性之核苷酸序列之核酸通常仍可彼此雜合。影響雜合條件之選擇之基本參數以及設計適當條件之指南被記載於 Sambrook, Fritsch, and Maniatis (1989, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., chapters 9 and 11；以及 *Current Protocols in Molecular Biology*, 1995, Ausubel et al., eds., John Wiley & Sons, Inc., sections 2.10 and 6.3-6.4)，以及可由一般熟習本技藝之人士依據DNA之長度及/或鹼基組成而決定。

可藉由突變將改變引進核酸，藉此導致其所編碼之多肽(例如抗體)之胺基酸序列改變。突變可藉由標準技術諸如定點突變及PCR-媒介之突變而引進。較佳在一或多個預期非為胺基酸殘基之處進行保守性胺基酸取代。或者可沿著編碼序列之全部或部分，藉由諸如飽和突變之技術隨機引進突變，以及篩選生成之突變體之生物活性以鑑別出保留

活性之突變體(例如與IL-4受體之結合)。致突變之後，可重組地表現被編碼之蛋白質以及決定蛋白質之活性。可將突變引進核酸中而不明顯改變其所編碼之肽之生物活性。舉例言之，可以使核苷酸取代而導致在非必須胺基酸殘基之胺基酸取代。在一實施例中，使圖2提供之核苷酸序列或其之期望片段、變異體或衍生物發生突變，致使其所編碼之胺基酸序列包含圖3所示之胺基酸殘基之一或多個刪除或取代，而導致二或多個序列在此等殘基處不同。在另一具體例中，致突變作用在圖3所示之一或多個胺基酸殘基鄰近處插入胺基酸，而導致二或多個序列在此等殘基處不同。或者，可將突變引進核酸中，以選擇性地改變其所編碼之多肽之生物活性(例如IL-4受器之結合，抑制IL-4及/或IL-13等)。舉例言之，突變可定量或定性地改變生物活性。定量改變之例子包括增加、減少或清除活性。定性改變之例子包括改變抗體之抗原特異性。

在另一態樣中，本發明提供適於作為檢測本發明之核酸序列之引子或雜合探針之核酸分子。本發明之核酸分子可僅包括編碼本發明全長多肽之核酸序列之一部分，舉例言之，可作為探針或引子之片段或者編碼本發明多肽之活性部分(例如IL-4受體結合部份)之片段。

依據本發明核酸之序列之探針可被用於檢測本發明之核酸或相似核酸(例如編碼本發明多肽之轉錄體)。該探針可包含標籤基，例如放射線同位素、螢光化合物、酶或酶輔因子。該探針可被用於鑑定表現多肽之細胞。

在另一態樣中，本發明提供一載體，其包含編碼本發明之多肽或其一部分之核酸。該載體之例子包括(但不限於)質體、病毒載體、非遊動基因類(non-episomal)哺乳動物載體及表現載體(例如重組表現載體)。

本發明之重組表現載體可包含本發明之核酸且其呈現在宿主細胞中適於表現之形式。重組表現載體包括一或多個調節序列，該調節序列依據用於表現之宿主細胞來選擇，其與待表現之核酸序列可操作式地連鎖。調節序列包括在許多類型宿主細胞中指引核苷酸序列之構成性表現者(例如SV40早期基因增強子、羅絲(Rous)肉瘤病毒啟動子及巨細胞病毒啟動子)；只在某些宿主細胞中指引核苷酸序列表現者(例如組織-特異性調節序列，參見Voss et al., 1986, Trends Biochem. Sci. 11:287, Maniatis et al., 1987, Science 236:1237，其所有內容皆以參考文獻之方式納入本文)；指引核苷酸序列之誘導性表現以回應特殊之處理或條件(例如在哺乳動物細胞中之代謝啟動子以及在原核及真核系統二者中之tet-反應性及/或鏈黴素反應性啟動子)(見上文)。熟習本技藝者當了解表現載體之設計可視待轉形之宿主細胞之選擇以及所期望之蛋白質表現度等而定。可將本發明之表現載體引進宿主細胞中，藉此製造由本文所述之核酸編碼之蛋白質或肽(包括融合蛋白質或肽)。

本發明之另一態樣提供一種引進有本發明之重組表現載體之宿主細胞。宿主細胞可為任何原核細胞(例如大腸桿菌)或真核細胞(例如酵母菌、昆蟲或哺乳動物細胞(例如

CHO細胞))。可將載體DNA經由習知轉形或轉染技術引進原核或真核細胞。就哺乳動物細胞之安定轉染而言，已知視所用之表現載體及轉染技術而定，只有一小部分之細胞可將外來DNA整合入其之基因組。為了鑑定及選擇此等整合體，編碼選擇用標記(例如對抗生素之抗性)之基因通常與感興趣之基因一起被引進宿主細胞中。較佳之選擇用標記包括賦與對藥物(諸如G418、濕黴素及胺甲蝶呤)之抗性。以所引進之核酸安定地轉染之細胞可藉由藥物選擇鑑定(例如納入選擇用標記之基因之細胞可存活，而其他細胞則死亡)，以及其他方法。

抗體之衍生物、片段及突變體

對抗IL-4R之抗體之衍生物可藉由許多已知技術之任一種製備或篩選其性質。某些技術涉及單離編碼感興趣抗體之多肽鏈(或其之一部分)之DNA以及藉由重組DNA技術處理DNA。該DNA可與另一感興趣之DNA融合，或者予以改變(例如致突變作用或其他習知技術)以加入、刪除或取代一或多個胺基酸殘基。

本發明之另一態樣係提供本發明抗體之抗原-結合性片段。該片段可完全由自抗體衍生之序列組成或者可包含另外之序列。抗原-結合性片段之例子包括Fab及F(ab')₂。其他例子被記載在Lunde et al., 2002, Biochem. Soc. Trans. 30:500-06中。

單鏈抗體可藉由胺基酸橋(短肽類連結子)將重鏈及輕鏈可變區域(Fv區)片段連結在一起，生成單一多肽鏈。該單

鏈 Fvs(scFvs) 曾藉由在編碼二可變區域多肽 (V_L 及 V_H) 之 DNAs 之間融合編碼肽類連結子之 DNA。生成之多肽可被摺疊回其本身上形成抗原-結合性單體或可形成多聚物(例如二聚物、三聚物或四聚物)，此視二可變區域間之可撓曲連結子之長度而定 (Kortt et al., 1997, *Prot. Eng.* 10:423; Kortt et al., 2001, *Biomol. Eng.* 18:95-108)。藉由組合不同的 V_L 及 V_H -包含性多肽，可以形成與不同抗原決定部位結合之多聚 scFvs (Kriangkum et al., 2001, *Biomol. Eng.* 18:31-40)。被開發用來製造單鏈抗體之技術包括在美國專利 4,946,778 號; Bird, 1988, *Science* 242:423; Huston et al., 1988, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879; Ward et al., 1989, *Nature* 334:544, de Graaf et al., 2002, *Methods Mol Biol.* 178:379-87 中所述者。在本文中提供之衍生自抗體之單鏈抗體(非限定性地包括包含可變區域組合 L2H1、L3H1、L4H1、L5H1、L1H2、L1H3、L1H4、L1H5、L1H6、L1H7、L1H8、L1H9、L1H10、L1H11、L2H4、L2H12、L2H13、L2H14、L6H1、L2H2、L2H3、L2H6、L2H7、L2H8、L2H9、L2H10 及 L2H11 之 scFvs)。

自感興趣之抗體衍生成不同亞類或異構型之抗體之技術(即亞類轉換法)為已知。因此，IgG 抗體例如可衍生自 IgM 抗體，反之亦然。該技術不僅允許製備具有既定抗體(母抗體)之抗原-結合性質之新穎抗體，而且顯示與母抗體不同之與抗體異構型或亞類締合之生物性質。可以使用重組 DNA 技術。經選殖之編碼特殊抗體多肽之 DNA(例如編碼

期望之異構型抗體之恆定區域之DNA)可被應用於此等方法。亦可參見 Lantto et al., 2002, *Methods Mol. Biol.* 178:303-16。

所以，本發明之抗體包括：包含例如可變區域之組合 L2H1、L3H1、L4H1、L5H1、L1H2、L1H3、L1H4、L1H5、L1H6、L1H7、L1H8、L1H9、L1H10、L1H11、L2H4、L2H12、L2H13、L2H14、L6H1、L2H2、L2H3、L2H6、L2H7、L2H8、L2H9、L2H10及L2H11者，彼等具有期望之異構型(例如 IgA、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgE及IgD)以及其之 Fab 或 F(ab')₂ 片段。再者，如 Bloom et al., 1997, *Protein Science* 6:407(該文以參考文獻方式納入本文)所述者，若 IgG4 被期望，亦可在絞鏈區引進點突變(CPSCP→CPPCP)，以減少形成重鏈內二硫鍵之傾向，該傾向會導致 IgG4 抗體內之異質性。

再者，衍生具有不同性質之抗體(即改變對於其所結合之抗原之親和性)之技術亦為已知。此等技術之一，即鏈拖曳法(chain shuffling)，涉及在絲狀噬菌體之表面上顯示免疫球蛋白可變區域基因清單，其常被稱為噬菌體呈現(phage display)。鏈拖曳法曾被用於製備半抗原-2-苯嘔唑-5-酮之高親和性抗體，如 Marks et al., 1992, *BioTechnology*, 10:779 中所述。

在抗體結合部位之中心互補性決定區(CDRs)之分子評估曾被用於單離具增加親和性之抗體，舉例言之，具有對 c-erbB-2 之增加親和性之抗體，如 Schier et al., 1996, *J.*

Mol. Biol. 263:551所述。所以，此等技術在製備IL-4R之抗體上有用。

在特殊具體例中，本發明抗體對IL-4R之結合親合力(Ka)為至少 1×10^8 。在其他實施例中，該抗體顯示Ka為至少 1×10^9 ，至少 1×10^{10} 或至少 1×10^{11} 。

本發明尚包括多特異性抗體，例如具有二不同抗原結合部位或區之二特異性抗體，諸如IL-4R之二不同抗原決定部位，或IL-4R之抗原決定部位及IL-13R之抗原決定部位。再者，本文所揭示之二特異性抗體可包含來自本文所述抗體之一之抗原結合部位以及來自本文所述抗體之另一者之第二抗原結合區。或者，二特異性抗體可包含來自本文所述抗體之一之抗原結合部位以及來自本技藝已知之另一IL-4R抗體之第二抗原結合部位(或可藉由已知方法製備者)。

製備二特異性抗體之許多方法在本技藝中為已知以及在2001年4月20日申請之美國專利申請案09/839,632中被論及(該案以參考文獻之方式納入本文中)。此等方法包括Milstein et al., 1983, Nature 305:537以及其他文獻(美國專利第4,474,893號以及美國專利第6,106,833號)所述之雜合-融合瘤之使用、以及抗體片段之化學性偶合(Brennan et al., 1985, Science 229:81 ; Glennie et al., 1987, J. Immunol. 139:2367 ; 美國專利案第6,010,902號)。再者，二特異性抗體可經由重組方式製造，例如藉由使用白胺酸拉鍊部分(亦即來自Fos及Jun蛋白質，其較佳形成雜二聚

物；Kostelny et al., 1992, J. Immunol. 148:1547)或其他美國專利第5,582,996號所述之鎖匙交互作用區域結構。其他有用的技術包括Kortt et al., 1997, supra；美國專利第5,959,083號及美國專利第5,807,706號。

本發明之另一態樣為提供一種抗體之衍生物。該衍生之抗體可包含賦予該抗體期望性質之任何分子或物質，諸如在特殊用途方面增加之半衰期。衍生之抗體可包含，例如，可檢測(或標記)之部分(例如放射活性分子、比色用分子、抗原性或酶類分子)、可檢測珠粒(諸如磁性或金粒子)或會與其他分子結合之分子(例如生物素))、治療或診斷部分(例如放射活性、細胞毒性或藥理活性部分)、或增加抗體在特定用途上之適用性之分子(例如投與至病患諸如人類病患，或其他活體內或試管內用途)。可被用於衍化抗體之分子之例子為白蛋白(例如人類血清白蛋白)及聚乙二醇(PEG)。可用本技藝已知之技術製備抗體之白蛋白-鍵連及PEG化衍生物。在一實施例中，抗體與甲狀腺素結合前白蛋白(TTR)或TTR變異體結合或鍵連。該TTR或TTR變異體可用例如選自葡聚糖、聚(正-乙烯基吡咯啉酮)、聚乙二醇、丙二醇同元聚合物、聚環氧丙烷/環氧乙烷共聚物、聚氧乙基化多元醇及聚乙烯醇之化學品進行化學修飾。美國專利申請案第20030195154號。

治療方法及抗體之投與

本文所提供之方法包含將抗-IL-4R抗體投與病患，藉此減少在特定病症中擔任有角色之IL-4誘生之生物反應。在

特定具體例中，本發明方法涉及在活體外步驟中，使內源性IL-4R與抗-IL-4R抗體接觸。

治療涵蓋異常之至少一種症狀之減輕或預防或者疾病嚴重度之減輕。要作為有用之治療劑，抗體無需完全「治癒」或根除疾病之每一症狀或表徵。如在相關領域中所公認者，作為治療劑之藥物可減少既定疾病狀態之嚴重度，但無需去除該疾病之所有表徵方被視為有用之治療劑。本發明之一實施例係針對一包含將IL-4R拮抗劑投與病人之方法，其中投與之量及時間必須足以使反應特定疾病嚴重度之指標之基礎值持續改善。

抑制IL-4及IL-13二者與細胞結合之抗體在本文中被討論。抑制人類中IL-4-誘生及IL-13誘生之活性之方法，其包含投與有效量之該抗體。因此可以治療IL-4或IL-13或該二細胞激素誘生之病症。

如在相關領域中所了解者，將該抗體以適於該適應症之方式投與病患。可藉由任何適當之技術投與抗體，此等技術非限定性地包括腸道外、局部或經由吸入投與。該抗體若以注射法投與，可經由關節內、靜脈內、肌內、損傷處內、腹膜內或皮下途徑藉著濃注或連續輸注投與。當需要皮內輸送及從移植片持續釋放時，可考慮在疾病或受傷部位局部投與。藉由吸入輸送包括，例如(使用噴霧器)經鼻或口吸入及以氣化噴霧劑形式吸入拮抗劑等。其他投與方式包括眼滴劑；口服製劑，包括丸劑、糖漿、含錠或口香糖；以及局部製劑諸如洗劑、凝膠、噴霧劑及軟膏。

抗-IL-4R抗體亦可用於體外之方法。舉例言之，將病人之血液或其他體液與會和IL-4R結合之抗體接觸。可將該抗體與適當之不溶性基質或固體支持物質結合。

該抗體宜以包含至少一種抗-IL-4R抗體及一或多種其他成分諸如生理容許之載劑、賦形劑或稀釋劑之組合物之形式投與。本發明提供此等供本發明方法使用之包含有效量抗-IL-4R抗體之組合物。

該組合物含有呈本文所述形式之任一者之抗-IL-4R抗體。該抗體可為整個抗體或其之抗原-結合性片段或以遺傳工程法製作之衍生物。

該等組合物可包含，例如，抗體連同緩衝劑、抗氧化劑(諸如抗壞血酸)、低分子量多肽(諸如具有少於10個胺基酸者)、蛋白質、胺基酸、碳水化合物(諸如葡萄糖、蔗糖或糊精)、螯合劑諸如EDTA、穀胱甘肽、以及其他安定劑及賦形劑。中性緩衝食鹽水或與非特異性血清白蛋白混合之食鹽水為適當稀釋劑之例子。依照適當的工業標準，亦可加入保存劑諸如苧醇。可在用適當之賦形劑溶液(例如蔗糖)作為稀釋劑下將該組合物調配成凍乾液。適當之成分在所用劑量及濃度下，對於接受者無毒。可用於醫藥組合物之成份之其他例子被記載於Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th Ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1980。

醫事人員使用之套組包括抗-IL-4R抗體以及說明如何使用在治療本文討論之病症之任一者之標籤或其他指南。該

套組較佳包括一種或以上抗-IL-4R抗體之無菌製劑，其可為上文揭示之組合物之形式，以及可裝在一或多個小瓶中。

投與之劑量及頻率可視投與途徑、所用之特定抗體、待治療之疾病之本質及嚴重度、病症為急性或慢性以及病患之體型及一般狀況而變化。適當的劑量可藉由相關技藝已知之方法決定，例如以涉及劑量漸增研究之臨床試驗決定。

該抗體可以一定之距離投與例如一或多次歷一段時間。在特定實施例中，可投與該抗體歷至少一個月或更久，例如1、2或3個月，甚至無限期。就治療慢性病症而言，長期治療通常最為有效。不過，就治療急性病症而言，投與短時間，例如1至6個星期，可能已經足夠。一般而言，投與抗體直至病人顯示所選擇之單一指標或複數指標之基礎值獲得醫療上相關程度之改善。

本發明之特定實施例涉及將抗體以約1 ng抗體/公斤(病患體重)/日(「1 ng/kg/日」)至約10 mg/kg/日之劑量投與至病患，該劑量以約500 ng/kg/日至約5 mg/kg/日為更佳，以約5 µg/kg/日至約2 mg/kg/日為最佳。在其他實施例中，將抗體投給成人每星期1次，每星期2次，每星期3次或3次以上，以治療IL-4及/或IL-13媒介之疾病、病症或異常，例如本文所揭示之醫療異常。若注射，該抗體之成人有效劑量可在1-20 mg/m²之範圍內，以約5-12 mg/m²為較佳。或者，可投與統一劑量(flat dose)，該量在5-100 mg/劑量之

範圍內。該統一劑量之一範圍為20-30 mg/劑量。在本發明之一實施例中，反覆注射25 mg/劑量之統一劑量。若使用注射以外之投與途徑，可依照標準醫療實務適當地調整劑量。給藥法之一例為注射約20-30 mg之抗-IL-4R抗體，每星期1至3次歷至少3個星期，惟可能需要治療較長時間以誘生期望程度之改善。就兒科病患(4-17歲)而言，給藥法之一例為皮下注射0.4 mg/kg之抗體，直至最大劑量為25 mg，每星期投與2至3次。

本文所提供方法之特定實施例涵蓋皮下注射0.5 mg至10 mg(以3至5 mg為較佳)之抗-IL-4R抗體，每星期1或2次。另一實施例為經由肺投與(藉用噴霧器)3 mg或以上之抗體，一星期一次。

本文提供之給藥法之例子包含皮下注射抗-IL-4R抗體一星期一次，劑量為1.5至3 mg，以治療氣喘、肺類肉瘤症、輕微變化型腎病、自體免疫性葡萄膜炎、喬格-史特勞斯徵候群(Churg-Strauss syndrome)、修格連氏徵候群(Sjogren's syndrome)、自體免疫性淋巴增生性徵候群、子癩前症、自體免疫性溶血性貧血、巴瑞特氏食道症(Barrett's esophagus)、格雷氏疾病(Grave's Disease)、川崎症(Kawasaki Disease)及空洞性肺結核。繼續每星期投與抗-IL-4R抗體直至達成期望之結果，例如病患症狀減輕。該治療可於需要時再度施行，或者可投與維持劑量。

在另一實施例中，將抗體投與至病患，其投與量及投與期間必須足以使反應正治療中疾病之嚴重度之至少一種指

標改善，較佳為持續改善。可評估反應病患之病態、疾病或病症之程度之各種指標以決定治療之量及時間是否足夠。此等指標包括，例如，所針對之異常之疾病嚴重度、症狀或表徵在臨床上公認之指標。在大多數情況，若病患在分開2至4星期之至少二時點顯示改善，該改善將被視為持續。改善程度通常由醫師決定，醫師可依據徵候或症狀做決定，亦可使用給病人之調查表諸如為該疾病開發之生活品質調查表來決定。

關於治療良性前列腺肥大之一例，將抗-IL-4R抗體投與至病患，投與量及時間在疤痕緩解或完全治癒上有效。可給予維持劑量或於需要時再度施行治療。

IL-4濃度提高與上文討論之許多疾病有關。可以篩選罹患特定異常之病患，以鑑定出具有提高之IL-4濃度之個別患者，或鑑定出具有提高之TH2-型免疫反應者，藉此鑑定出用抗-IL-4R抗體治療時可獲最大效益之病患。因此，本文提供之治療方法視情況可包含測量病患之IL-4濃度之第一步驟。可將抗-IL-4R抗體投與至IL-4濃度超過正常值之病患。另一選擇或可另加之步驟為在投與對抗一或多種TH2-型細胞激素之抗體及/或拮抗劑之前預先篩選病患，以決定病患是否具有提高之TH2-型免疫反應。

在用抗-IL-4R抗體治療當時及/或之後，可以監測病患之IL-4(或其他TH2-型細胞激素)之濃度，以檢測此等細胞激素之濃度是否下降。對於一些異常而言，IL-4濃度提高之發生率以及TH1-型與TH2-型免疫反應間之平衡可視疾病

之階段或疾病之特定形式而定。可使用已知技術測量例如在病患血清中之IL-4濃度，以及評估TH2-型免疫反應。在血液檢體中細胞激素濃度例如可藉由ELISA、LUMINEX™多種細胞激素分析(德州奧斯丁Luminex公司)或DELFI A®(PerkinElmer LifeScience, Wallac Oy., Turku, Finland)測量。

本發明之方法及組合物之特定實施例涉及使用抗-IL-4R抗體以及一或多種另外的IL-4R拮抗劑，例如二或多種本發明之抗體或抗體衍生物，或者本發明之抗體或抗體衍生物與一或多種其他IL-4R拮抗劑。在另一實施例中，抗-IL-4R抗體可被單獨投與或者與在治療病人所患病症上有用之其他藥劑組合式投與。此等藥劑之例子包括蛋白質類及非蛋白質類藥劑。當多種治療劑被一起投與時，如相關技藝公知者，可調整劑量。「組合式投與」及合併療法不限於同時投與，而是包括「於將至少一種其他治療劑投給病人之治療期間，投與IL-4R抗體至少一次」之治療法。

可與IL-4R抗體組合式投與之其他藥劑之例子為其他抗體、細胞激素或細胞激素受體，其係依照待治療之特定病症來選擇。另一選擇為將在治療本文所討論之病症之一上有用之非蛋白質類藥物與IL-4R拮抗劑組合式投與。

就治療IgE-媒介之病症而言，可將抗-IL-4R抗體與IgE拮抗劑組合式投與。其之一例為抗-IgE抗體，例如XOLAIR®(Genentech, South San Francisco, CA)。人類化抗-IgE單株抗體被記載於例如Presta et al., 1993, J.

Immunol. 151:2623-32及Adelroth et al., 2000, J. Allergy Clin. Immunol. 106:253-59。

抗-IL-4R抗體可與IL-5拮抗劑組合式投與，IL-5拮抗劑可為干擾IL-5與IL-5受體結合之分子，諸如抗-IL-5R或抗-IL-5抗體(例如人類或人類化抗-IL-5或抗-IL-5R單株抗體)，或受體諸如可溶性人類IL-5受體多肽。曾暗示IL-5在媒介過敏性反應上擔任某種角色。因此，咸認為IL-4R及IL-5之拮抗劑之投與可治療過敏性反應，包括(但不限於)過敏性氣喘。

可與IL-4R抗體合用之藥劑之其他例子包括抗-IL-4抗體、IL-4-突變蛋白質、IL-4R之IL-4結合性衍生物(被記載於例如美國專利第5,840,869號、5,599,905號、5,856,296號、5,767,065號、5,717,072號、6,391,581號、6,548,655號、6,472,179號及5,844,099號中)、IL-13之IL-13結合性衍生物、IL-4R及IL-13R之IL-4及/或IL-13結合性嵌合衍生物、IL-13突變蛋白質及CD23之拮抗劑[例如抗-CD23抗體諸如IDEC-152TM(加州聖地牙哥市IDEC藥品公司)]; 磷醯二酯酶4(例如ROFLUMILAST[®], Byk Gulden Pharmaceuticals, Konstanz, Germany)、整合蛋白(例如R411TM, Roche, Nutley, NJ)、TIMs、Gob5、STAT6及白三烯。

就治療氣喘而言，IL-4R抗體可與其他抗氣喘藥物諸如吸入型皮質固醇、 β -激動劑、白三烯拮抗劑、黃嘌呤類、氟替卡松(fluticasone)、沙美泰羅(salmeterol)、沙丁胺醇(albuterol)、非類固醇類藥劑諸如色甘酸鈉(cromolyn)以及

類似物組合式投與。IL-4R抗體可與其他抗過敏性藥物組合式投與以治療過敏性反應。

本發明之一實施例係將本發明之抗體或抗體衍生物與氟替卡松及/或沙美泰羅組合式投與以治療異常諸如氣喘。本發明提供包含本發明之抗體或抗體衍生物、氟替卡松及沙美泰羅之組合物。ADVAIR DISKUS[®] (GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC)包含氟替卡松丙酸酯及沙美泰羅羥萘丙酸鹽。ADVAIR DISKUS[®]以及抗體或抗體衍生物可經由任何對治療或預防特定疾病、異常、傷害或病症而言係有效之投與途徑(例如對氣喘而言藉由吸入)輸送。

組合療法之另一例包含將本發明之抗體或抗體衍生物與IL-9拮抗劑組合式投與至罹患氣喘的病人。可使用任何適當的IL-9拮抗劑，諸如IL-9受體(例如其之可溶形式)、干擾IL-9與細胞表面受體結合之抗體(例如與IL-9或IL-9受體多肽結合之抗體)或抑制IL-9-誘生之生物活性之另一化合物。IL-9受體包括WO 93/18047及美國專利5,789,237號及5,962,269號所述者，此等專利以參考文獻之方式納入本文。

在組合療法之另一實施例中，治療潰瘍性結腸炎之方法包含組合式投與本發明之抗體或抗體衍生物以及至少一種IL-1拮抗劑。IL-1拮抗劑之例子包括I型IL-1受體、II型IL-1受體、IL-1受體拮抗劑(IL-1Ra)、針對IL-1之拮抗性(封阻性)抗體以及針對IL-1受體之拮抗性抗體。可以使用受體之各種形式，諸如片段、變異體及融合物，例如II型IL-1受

體之可溶形式，例如美國專利5,350,683號所揭示者，該專利可以參考文獻之方式納入本文。

本發明之一方法包含將本發明之抗體或抗體衍生物，或者其與IL-13拮抗劑之組合式投與至罹患輕微型變化腎病之病患中，以減少疾病之嚴重度。

本發明提供之另一方法為治療各種過敏性發炎病症之方法，包含組合式投與本發明之抗體或抗體衍生物以及IL-13拮抗劑。病症諸如氣喘、過敏及慢性肺疾病諸如纖維性囊腫及慢性阻塞性肺疾病藉由該方法治療。

可使用任何適當的IL-13拮抗劑，包括(但不限於)IL-13受體(較佳其之可溶形式)、IL-13受體拮抗劑、對抗IL-13或IL-13R之抗體、干擾IL-13與IL-13R結合之其他蛋白質以及抑制IL-13-媒介之信號轉導之化合物。IL-13受體以及以IL-13R多肽為其成份之雜二聚物如上文所述。抗IL-4R抗體，可如上述依其作為IL-13拮抗劑之能力而加以篩選。

治療或預防以表皮障壁功能減輕為特徵之方法，該方法包含組合式投與本發明之抗體或抗體衍生物以及一或多種IL-13拮抗劑。該病症如上所討論。在一實施例中，該病症為氣喘。一特定實施例係將一或多種本發明之抗體或抗體衍生物以及一或多種IL-13拮抗劑組合式投與至罹患涉及肺表皮障壁功能或腸表皮障壁功能減低之病症(在此等病症中，IL-4及IL-13皆擔任某一角色)之病患。IL-13對於肺及腸表皮障壁功能之不良影響可用諸如在實施例3中所述之分析技術確證。亦可參見Zund et al., 1996, J. Biol.

Chem. 271:7460-64。

本發明提供之另一方法包含將本發明之抗體或抗體衍生物及干擾素- γ (IFN- γ)投與至罹患涉及肺表皮障壁功能減低之病患。視情況，該方法尚包含將一或多種IL-13拮抗劑組合式投與至病患(亦即組合式投與本發明之抗體或抗體衍生物、IFN- γ 及IL-13拮抗劑)。在一實施例中，病患罹患氣喘。本發明之抗體或抗體衍生物、IFN- γ 及/或IL-13拮抗劑可經由任何有效治療或預防特定疾病、異常、病症或傷害之輸送方法投與，例如以經由吸入或注射治療氣喘。

本發明提供一種治療氣喘之方法，包含將本發明之抗體或抗體衍生物及干擾素- γ 投與至罹患氣喘之人類。另一治療氣喘之方法包含將本發明之抗體或抗體衍生物、IFN- γ 及IL-13拮抗劑投與至罹患氣喘之人類。在一實施例中，將IFN- γ 與同時作為IL-4及IL-13之拮抗劑之抗體組合式投與至氣喘病患。此等抗體之例子在本文之他處被說明。

如上所述，本發明之單一抗體或抗體衍生物可作為IL-4拮抗劑及IL-13拮抗劑。該藥劑之一例為一些對抗IL-4R α 之抗體可同時干擾IL-4及IL-13受體複合物之結合，因為在此等多亞單位受體複合物中共有IL-4R α 成分(如上所述者)。因此，在抑制障壁功能減少之方法中可使用本發明之單一抗體或抗體衍生物。

可將本發明之抗體或抗體衍生物與一或多種白三烯受體拮抗劑組合式投與，以治療諸如過敏性發炎疾病(例如氣喘及過敏症)之異常。白三烯受體拮抗劑之例子包括(但非

限於)蒙太司特(montelukast)(例如 SINGULAIR[®], Merck & Co., Whitehouse, NJ)、普倫司特(pranlukast)(例如 ONON[®], Ono Pharmaceuticals, Osaka, Japan)及札佛司特(zafirlukast)(例如 ACCOLATE[®], AstraZeneca, Wilmington, DE)。作為5-脂質氧化酶抑制劑之藥物可與IL-4R拮抗劑組合式投與以治療氣喘。

本發明提供之方法包含將本發明之抗體或抗體衍生物以及一或多種之下列藥劑投給喬格-史特勞斯徵候群(Churg-Strauss syndrome)患者：IL-4R拮抗劑、IL-5拮抗劑、IL-13拮抗劑及IgE拮抗劑。該方法之一例涉及將本發明之抗體或抗體衍生物及IL-5拮抗劑投給喬格-史特勞斯徵候群(Churg-Strauss syndrome)患者。在另一實施例中，將本發明之抗體或抗體衍生物以及IgE拮抗劑組合式投與給病人。在又一實施例中，將本發明之抗體或抗體衍生物以及IL-13拮抗劑組合式投與給病人。

激素鬆弛素(relaxin)可與本發明之抗體或抗體衍生物組合式投與，以治療硬皮症(全身性硬化症)、體質特異性肺纖維化或任何以肺纖維化(諸如上文所討論之涉及肺部纖維化之病症)為特徵之其他異常。較佳使用重組人類鬆弛素治療人類。

治療良性前列腺肥大之方法包含組合式投與本發明之抗體或抗體衍生物以及一或多種其他消炎藥劑。抑制發炎之藥劑之例子包括腫瘤壞死因子(TNF)拮抗劑及IL-17拮抗劑。

可使用任何適當的IL-17拮抗劑，包括(但不限於)IL-17受體(例如其之可溶形式)、IL-17受體拮抗劑、對抗IL-17或IL-17受體之抗體、其他會干擾IL-17與IL-17受體結合之蛋白質以及會抑制IL-17媒介之信號轉導之化合物。IL-17受體，包括其之可溶形式及其之寡聚物，被記載於WO 96/29408中，該專利申請案以參考文獻之方式納入本文。本發明提供之另一方法包含投與IL-17拮抗劑，以治療罹患良性前列腺肥大之病患。

同樣地，可以使用任何適當之TNF拮抗劑，包括(但不限於)TNF受體(較佳其之可溶形式)、包含TNF受體(或包含TNF受體之TNF-結合部分)之融合蛋白質、TNF受體拮抗劑、對抗TNF或TNF受體之抗體、其他干擾TNF與TNF受體結合之蛋白質、以及抑制TNF-媒介之信號轉導之化合物。TNF抑制劑之另一例子為藥物沙利多邁(thalidomide)及己酮可可鹼(pentoxifylline)。以使用被稱為p75或p80 TNF-R之TNF受體蛋白質為較佳。較佳之TNF拮抗劑為二聚物形式之可溶性人類TNF受體(sTNF-R)，諸如sTNF-R/Fc融合蛋白質之二聚物。一該二聚物為恩利(etanercept)(ENBREL[®]，Immunex Corporation，Seattle，WA)。p75/p80 TNF-R(包括可溶性片段及其之其他形式)被記載於WO 91/03553中，該專利申請案以參考文獻之方式被納入本文。

所以，在本發明之一具體例中，組合式投與本發明之抗體或抗體衍生物以及TNF拮抗劑以治療任何不期望之IL-

4R媒介且TNF-誘生之免疫反應參與之病症，諸如發炎。本發明提供之一方法包含將本發明之抗體或抗體衍生物及TNF拮抗劑組合式投與至罹患發炎性腸疾病之病患、克隆氏症或潰瘍性結腸炎。其他實施例係關於將本發明之抗體或抗體組合物及TNF拮抗劑組合式投與至罹患川崎症、自體免疫性溶血性貧血、自體免疫性葡萄膜視網膜炎、自體免疫性淋巴增生性徵候群、修格連氏徵候群(Sjogren's syndrome)、慢性倦怠徵候群或諸如雙氯滅痛(diclofenac)等藥物誘生之肝毒性。

本發明提供之另一方法包含將本發明之抗體或抗體衍生物與TNF拮抗劑組合式投與至發生子癩前症之懷孕婦女。在一實施例中，於懷孕期間持續投與本發明TNF-拮抗劑之抗體或抗體衍生物。

恩利(etanercept)之適當劑量隨待治療之疾病之本質、疾病嚴重度、病人之體型(例如成人或小孩)以及在相關技藝中公認之其他因子而變。在本發明提供之方法之一實施例中，每星期皮下注射ENBREL[®]二次，每次劑量為1至25 mg。孩童劑量之一實施例為0.4 mg/kg。本發明提供之特定方法包含將本發明之抗體或抗體衍生物與ENBREL[®]組合式投與至罹患自體免疫性淋巴增生性徵候群或修格連氏徵候群之病患，其中皮下注射ENBREL[®]，劑量為1至25 mg。

為了治療移植體對宿主疾病(「GVHD」)，組合式投與本發明之抗體或抗體衍生物以及至少一種下列藥劑：TNF拮抗劑、IL-1拮抗劑、類固醇或皮質固醇類。在一實施例

中，TNF抑制劑為ENBREL[®]。在另一實施例中，IL-1拮抗劑為II型IL-1受體之可溶形式，例如在美國專利5,350,683號中所述者。在另一實施例中，GVHD與骨髓移植相關。在壓制對抗移植細胞、組織及/或同種異體抗原(alloantigen)之免疫反應之方法中，可將本發明之抗體或抗體衍生物與至少一種上述藥劑合用。

許多細胞激素拮抗劑及其他藥劑/藥物由於在治療特定療法之組合療法(例如與本發明之抗體或抗體衍生物組合投與)中 useful，所以被揭示於本文中。應了解該等拮抗劑、藥劑、或藥物在治療此等疾病上亦可以單一藥劑使用。亦應了解涉及投與特定細胞激素之拮抗劑以治療疾病之方法之內容，除非另有指定，涵蓋投與一類型之拮抗劑，亦涵蓋投與該細胞激素之二或多種不同之拮抗劑。

實施例1：單株抗體

該實施例示範製備識別人類IL-4受體之單株抗體之方法。

可使用IL-4受體多肽作為藉由習知技術(例如美國專利第5,599,905號)產生單株抗體時之免疫原，該專利之全文以參考文獻之方式納入本文。咸認為可使用各種形式之多肽作為免疫原；該各種形式之多肽例如為全長蛋白質、其之片段、其之融合蛋白質諸如Fc融合物、在細胞表面上表現重組抗體之細胞等。

該法之一例摘要於下：將在弗氏完全佐劑中乳化之IL-4R免疫原皮下注射入路易士鼠中，注射量為10至100 μ l。

三星期後，經免疫之動物以在弗氏不完全佐劑中乳化之另一免疫原追加免疫，之後每三星期追加一次。藉由後眼窩放血或尾端切割定期抽取血清檢體，以供藉由點-吸漬分析法、ELISA(酶連結免疫吸附分析法)或 ^{125}I -IL-4與IL-4R-表現性細胞之萃取物之結合之抑制而測試。檢測適當抗體力價後，對於陽性動物最後一次由靜脈注射在食鹽水中之抗原。3至4日後，將動物犧牲，收取脾細胞以及與鼠骨髓瘤細胞系AG8653融合。將生成之融合瘤細胞平面接種於多個微滴定盤之HAT選擇性培養基(次黃嘌呤、胺甲蝶呤及胸腺嘧啶)中，以抑制非融合細胞、骨髓瘤融合細胞及脾細胞融合細胞之增殖。

如此生成之融合瘤純系就其與IL-4R之反應性來篩選。融合瘤上清液之初始篩選係利用部分純化之 ^{125}I -IL-4受體之抗體捕捉及結合。在該篩選法中為陽性之雜合瘤藉由經修飾之抗體捕捉來測試，以檢測出產生封阻性抗體之融合瘤細胞系。因此檢測出可分泌能抑制 ^{125}I -IL-4與表現IL-4R之細胞結合之單株抗體之雜合瘤。然後將該融合瘤注射入裸鼠之腹膜腔內，以產生含高濃度(>1 mg/ml)抗-IL-4R單株抗體之腹水。生成之單株抗體可藉由硫酸銨沉澱，繼而藉由凝膠排阻層析及/或以抗體與蛋白質G之結合為基本之親和層析而純化。

在基因轉移小鼠中產生人類抗體之方法在本技藝中已被揭示且為眾所週知。例如參見Chen et al., 1993, *Internat. Immunol.* 5:647-56; Chen et al., 1993, *EMBO J.* 12:821-30;

Choi et al., 1993, *Nature Genetics* 4:117-23 ; Fishwild et al., 1996, *Nature Biotech.* 14: 845-51 ; Harding et al., 1995, *Annals New York Acad. Sci* ; Lonberg et al., 1994, *Nature* 368:856-59 ; Lonberg, 1994, *Handbook Exper. I Pharmacol.* 113:49-101 ; Lonberg et al., 1995, *Internal Rev. Immunol.* 13:65-93 ; Morrison, S, 1994, *Nature* 368:812-13 ; Neuberger, 1996, *Nature Biotech.* 14:826 ; Taylor et al., 1992, *Nuc. Acids Res.* 20:6287-95 ; Taylor et al., 1994, *Internat. Immunol.* 6:579-91 ; Tomizuka et al., 1997, *Nature Genetics* 16:133-43; Tomizuka et al., 2000, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 97:722-27 ; Tuailleon et al., 1993, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 90:3720-24; Tuailleon et al., 1994, *J. Immunol.* 152:2912-20 ; Russel et al., 2000, *Infection and Immunity* April 2000: 1820-26 ; Gallo et al., 2000, *Eur. J. Immunol.* 30:534-40 ; Davis et al., 1999, *Cancer Metastasis Rev.* 18:421-25 ; Green, 1999, *J. Immunol. Methods* 231:11-23 ; Jakobovits, 1998, *Advanced Drug Delivery Rev.* 31:33-42 ; Green et al., 1998, *J. Exp. Med.* 188:483-95 ; Jakobovits, 1998, *Exp. Opin. Invest. Drugs* 7:607-14 ; Tsuda et al., 1997, *Genomics* 42:413-21 ; Mendez et al., 1997, *Nature Genetics* 15:146-56 ; Jakobovits, 1996, *Weir's Handbook of Experimental Immunology, The Intergrated Immune System* Vol. IV, 194.1-194.7 ; Mendez et al., 1995, *Genomics* 26:294-307 ; Jakobovits, 1994, *Current Biol.* 4:761-63;

Arbones, 1994, *Immunity* 1:247-60 ; Green et al., 1994, *Nature Genetics* 7:13-21 ; Jakobovits et al., 1993, *Nature* 362:255-58 ; Jakobovits et al., 1993, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 90:2551-55 。

實施例 2：評估封阻活性之分析

本實施例係示範說明可被用於鑑定能減少 CD23 之 IL-4 及 / 或 IL-13- 依存性表現之抗體之分析。該分析係基於 IL-4 及 IL-13 二者在人類 B 細胞表面上具有增加活化-相關表面抗原 CD23 之表現之能力。

對抗人類 IL-4R(huIL-4R) 之抗體以融合瘤上清液之形式或以純化蛋白質之形式被測試。於加至培養物之前，將抗體對著培養基(RPMI 1640 + 10%熱去活化牛胎血清)進行緩衝液交換，該交換係藉由離心及使用截除點為 10 kDa 之 Centricon 過濾裝置(Amicon)進行。

將人類周圍血液 B 細胞如先前所述純化(Morris et al., 1999, *J. Biol. Chem.* 274:418-23)。將在培養基中之 B 細胞 (3×10^5 /孔)置於 96-孔圓底微量滴定皿中，並與所示最終濃度之受試抗體於室溫預培育 30 分鐘。然後將重組人類 IL-4 或 IL-13 以所示濃度加至培養物中，並將該細胞在含 5%CO₂ 之濕化大氣中於 37°C 培養 20 至 24 小時。於培養期終結時，將細胞在 96-孔培養皿中以 PBS + 0.02% NaN₃ 沖洗一次並再懸浮於封阻緩衝液(2%正常兔子血清 + 在 PBS 中之 1% 正常山羊血清 + NaN₃) 中。然後將藻紅素(phycoerythrin, PE)-結合之 CD23 單株抗體(mAb)或 PE-結

合之異構型對照 mAb(二者皆得自 Pharmingen)加至細胞中且最終稀釋度為 1 : 10。將細胞於 4°C 培育 30 分鐘，用 PBS + NaN₃ 沖洗 3 次及在 FacScan (Becton Dickinson) 上測定 CD23 表現。

包括作為陰性對照組之用融合瘤生長培養基培養之細胞或與異構型-相配之非封阻性人類抗-hIL-4R 抗體。使用先前顯示會封阻 hIL-4 及 hIL-13 二者之結合及功能之抗-huIL-4R 鼠 mAb(MAB 230, R&D Systems, Minneapolis, MN), 以作為中和 IL-4 及 IL-13 誘生之 CD23 之陽性對照組。

實施例 3：測量障壁功能損失之分析

該實施例提供評估 IL-4 拮抗劑抑制 IL-4 誘生之表皮組織損傷及表皮障壁功能減損之能力之方法。

本發明之一態樣為提供一種使用 IL-4 拮抗劑抑制 IL-4 誘生之表皮(非限定性地包括肺表皮或腸表皮)損傷之方法。表皮損傷會造成障壁功能減損。用於評估 IL-4 拮抗劑抑制 IL-4 誘生之表皮損傷及表皮障壁功能減損之技術之非限定實施例述於下文。

可用於製備表皮之試管模型(表皮障壁)之細胞為已知。舉例言之，Calu-3 人類肺表皮細胞適合用於障壁功能研究(Ahdieh et al., 2001, Am. J. Physiol. Cell Physiol. 281:C2029-38)。另一適當之細胞系為被命名為 T84 之人類腸表皮細胞系。如 Madara et al., 1985, J. Cell Biol., 101:2124-33, Madara et al., 1989, J. Clin. Invest. 83:724-27 以及 Youakim et al., 1999, Am. J. Physiol. 276

(Gastrointest. Liver Physiol. 39):G1279-88所述，在能於通透性支持物上形成單層表皮細胞之條件下培養T48細胞。如此生成之表皮單層類似腸表皮障壁。

對於培養得之表皮，測試可用於區別完整表皮與受傷表皮之性質(例如對於被動穿表皮離子流之耐性)。該分析之一為測定一特定放射線標記之化合物是否能夠穿過表皮單層。該放射線標記之化合物穿過單層而滲漏顯示該障壁可以通透而非完整。舉例言之，可以使用甘露醇通量分析，亦即藉由評估經放射線標記之甘露醇(例如 H^3 甘露醇)通過單層之移動(見Madara and Stafford，同上文)來檢測表皮損傷。

評估表皮狀況之方法之其他例子包括照影法(例如在Madara and Stafford，上文中所討論者)及穿表皮電耐性測量(例如在Youakim and Ahdieh，上文中所討論者)。

美國專利第6,033,688號(「'688專利」)(其之全文以參考文獻之方式納入本文)亦揭示可用於障壁通透性研究之方法；例如參見專利之實施例1及4。在能使單層顯示穿表皮電耐性之條件下培養人類氣管表皮細胞。使用伏特計測定穿表皮耐性(顯示完整之障壁)。物質或治療對於表皮單層之影響藉由將單層暴露於物質或治療而評估，然後測量在Ussing室中之離子輸送活性(第8欄第40-56行)。可使用從其他類型細胞(例如來自人類纖維性囊腫病患之支氣管表皮細胞)產生之單層進行相似之方法(見'688專利實施例4，第11欄)。

因此一物質或治療抑制IL-4誘生之表皮層障壁功能減低之能力可藉由將表皮層暴露於IL-4及暴露於該物質或治療，分析表皮層之狀況，以及將該表皮層之狀況與於不存在該物質或治療下暴露於IL-4之表皮層之狀況加以比較而評估。暴露於該物質或治療之表皮層相對於未暴露於該物質或治療之表皮層若顯示改良，表示該物質或治療能抑制IL-4誘生之表皮組織損傷及表皮障壁功能減損。

在一該測定中，如上所述，單層T84細胞作為腸表皮障壁之試管內模型。曾發現加至極性化表皮細胞之基底膜側之IL-4在治療之48至72小時內會減少障壁功能70%。當由細胞外區域組成之可溶性IL-4受體多肽與IL-4同時加入時，可以防止障壁功能之減少以及障壁功能維持在與未處理細胞(對照細胞)相同之位準。

亦對衍生自肺表皮細胞之單層進行該分析法，該單層係作為肺表皮障壁之試管內模型。曾發現加至極性化肺表皮細胞之基底膜側之IL-4在治療之48至72小時內會減少障壁功能50%。當IL-4受體多肽與IL-4同時加入時，可以防止障壁功能之減少以及障壁功能維持在與未處理細胞(對照細胞)相同之位準。

實施例4：測量結合活性之分析

本實施例提供評估抗-IL-4R抗體之結合活性之方法。

使用固相氬胺-T類似物(IODOGEN[®]，Pierce，St. Louis,MO)或其適當之放射性標記技術，將抗-人類IL-4R(或其之變異體、衍生物或片段)以¹²⁵I予以放射性標

記，比活性為約 3×10^{16} cpm/mmol。藉由與對應之未標記蛋白質比較結合抑制度或其他生物性質抑制度來評估生物活性之減損。另一選擇為可以測量抗-huIL-4R(或其之變異體或片段)對於經放射性標記之IL-4結合之抑制度。對於表現IL-4R之細胞之平衡結合度分析大體如 Idzerda, et al., 1990, J. Exp. Med. 171:3 861-73所述，在96孔微量滴定盤中進行。簡言之，將經放射性標記之蛋白質以補充有0.5 mg/ml人類IgG及5%人類血清之結合用培養基(RPMI 1640, 2.5% BSA, 20 mM HEPES, 0.02% 疊氮化鈉，pH 7.2)系列稀釋，將該系列稀釋液與細胞(2.5×10^6 /孔)於4°C培育2小時，其中總體積為150微升。游離型及結合型之經放射性標記之探針藉由通過苯二甲酸酯-油分離混合物之微量離心而分離以及以 γ -計數器計數。抑制分析係於存在或不存在潛在抑制劑下使用恆定濃度為0.5 nM之經放射性標記之蛋白質。於存在100-倍過量之未標記蛋白質下測定非特異性結合。如 Dower et al., 1984, J. Immunol. 132:751所述，將依據單部位競爭性抑制模型之理論曲線與數據擬合。依據方程式 $I(\%) = [100 \text{ Ki}(I) / [1 + \text{Ka}(L) + \text{Ki}(I)]]$ 計算抑制百分率，其中I為抑制劑之莫耳濃度，L為經放射性標記之蛋白質之莫耳濃度，以及Ki及Ka分別為抑制劑及蛋白質之親和常數。

等溫平衡結合度及競爭性抑制度亦可在包覆有IL-4R/Fc或對照Fc蛋白質之96孔微量滴定板中測定，其中經由山羊抗-人類Fc多株抗體(或其他適當的抗-人類Fc抗體)來捕

捉。簡言之，將微量滴定板與5 µg/ml之抗-人類Fc在PBS中於4°C培育，用PBS沖洗二次，然後與IL-4R/Fc或對照Fc蛋白質在PBS/0.01% Tween 20中於4°C培育約12小時及再次用PBS沖洗2次。等溫平衡結合度使用在結合培養基中之¹²⁵I-標記結合蛋白質之系列稀釋液，以及抑制測定如上述係於存在或不存在未經標記之潛在競爭性抑制劑下使用恆定濃度為0.5 nM之經¹²⁵I-標記之抗-huIL-4R。於4°C培育2小時後，將該板用PBS沖洗2次，以及用50 mM檸檬酸鹽(pH 3.0)或SDS處理釋出特異性結合之蛋白質，以及以γ-計數器測量釋出之經¹²⁵I-標記之抗-huIL-4R。數據如 Dower et al.，上文所述處理。

結合活性亦可藉由使用BIAcore®生物感測器(BIAcore International AB, Uppsala, Sweden)以表面電漿共振評估。簡言之，使用標準胺偶合法及依照廠商指示之試劑將γ-鏈特異性山羊-抗人類IgG(或其他適當的γ-鏈特異性抗體；GHFC)與生物感測器晶片共價性偶合。將抗-huIL-4R或對照抗體注射在固定之GHFC上，以及將變化量之IL-4R各自獨立地通過以GHFC包覆之晶片(陰性對照組)以及以抗-huIL-4R包覆之晶片。晶片之再生係用一次高達10 µl量之100 mM磷酸以10 µl/分鐘之頻率沖洗而達成。所有結合均係在HBS (10 mM HEPES, 0.15 M NaCl, 3.4 mM EDTA, 0.02% NaN₃, 0.005%界面活性劑P₂O, pH 7.4)中進行。

實施例5：IL-4受體結合性抗體

本實施例係提供會與 huIL-4R 結合之抗體及抗體衍生物之重鏈及輕鏈之可變區域之胺基酸序列及編碼彼等之核苷酸序列。

包含 L1 之輕鏈可變區及 H1 之重鏈可變區之全長人類 IgG4 抗體被記載在 WO 01/92340 (公開日：2001 年 12 月 6 日) 之實施例 8 中，該專利申請案之全文以參考文獻方式納入本文。

重鏈 H1 之可變區藉由聚合酶連鎖反應 (PCR) 從產生抗體 L1H1 之融合瘤細胞系進行 cDNA 選殖而單離，在該 PCR 中使用下列寡核苷酸作為引子：

GTCGACGCCGCCACCATGGA (A/G) TT (G/T) GGGCTGAGCTGG (序列編號：70)
Sal I

簡併；與 VH3030 互補

CTTGACCAGGCAGCCCAGGGC (序列編號：71)

與 huIgG 互補，Apa I 部位之 3' 端

將擴增產物以 Sal I/Apa I 片段插入 pGem-T easy (Promega, Madison, WI)。為了增進斷裂，原本的 H1 前導序列以 VH3-30 前導序列取代 (Matsuda et al., 1993, Nature Genetics 3:88-94)。

使用 H1 之重鏈可變區域之以寡核苷酸為本之致突變創建如圖 3 所示之重鏈可變區域序列 H2-H14。此等重鏈可變區域序列之各個，在與 L1 之輕鏈可變區域序列組合時，顯示在酶-連結免疫吸附分析 (ELISA) 中會與 IL-4 受體 α 結合。

天然人類輕鏈可變區域基因藉由 PCR 從人類 B 細胞產生

以及被用於構築可變區 cDNA 基因庫。從該基因庫中篩選出當與重鏈可變區 H1 組合時可與人類 IL-4 受體結合者。使用該方法鑑定出輕鏈可變區 L2-L6。彼等之核苷酸及胺基酸序列被分別顯示於圖 2 及圖 3 中，其中各鏈之 CDR 區以粗體字表示以及在 L1 中係以加底線表示。框架 (FR) 區亦被示出。

為了選殖人類 κ 恆定區，使用 RNeasy Mini Kit (Qiagen, Valencia, CA) 從表現人類 κ 輕鏈之鼠融合瘤細胞系單離出 RNA。該 RNA 用第一股 cDNA 合成套組 (Amersham Pharmacia Biotech, Piscataway, NJ) 予以反錄。藉由 PCR 從為 BswI/Not I 組合體 (cassette) 之 cDNA 擴增人類 κ 輕鏈核

ATCAAACCGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATC (序列編號: 72)
BsiW I

GTTTAAACCGCGCCGCGGATCCTAACACTCTCCCCTGTTGAAGCTCTTT (序列編號: 73)
Not I

將輕鏈可變區 L1 及 L2 各自獨立地與人類 κ 輕鏈恆定區如下述接合：使用 VkIII 前導序列將編碼 L1 之輕鏈可變區之 *Nhe* I/*Bsi* WI DNA 片段與編碼人類 κ 輕鏈恆定區之 *Bsi* WI/*Not* I DNA 片段同時分段選殖入 pDC409 哺乳動物表現載體 (記載於 Giri et al., 1994, EMBO J. 13: 2822-30 及美國專利第 6,642,358 號中，彼等之全文以參考文獻之方式納入本文中)。該 VkIII 前導序列係藉由以 PCR 方式擴增 Kozak (Kozak, 1989, J Cell Biol. 108: 229-41) 及 VkIII A27

(Straubinger et al., 1988, J Mol Biol. 199: 23-34)前導序列而構築成 *Sal* I/*Nhe* I 組合體，在該 PCR 中使用下列寡核苷酸作為引子：

GTCGACGCCGCCACCATGGAAACCCCAGCGCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAGA
Sal I

TACCGCTAGCGAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCA (序列編號:74)

TGGAGACTGCGTCAACACAATTTTCGCTAGCGGTATCTGGGAGCCAGAGTAGCAGGAGGAAGAGAAG
 CTGCGCTGGGGTTTCCATGGTGGCGGCGTCGAC (序列編號:75)
Sal I

在天然 VkIII A27 前導序列中最後 6 個核苷酸以編碼 *Nhe* I 部位之核苷酸取代。此造成胺基酸從酰胺酸改變為甘胺酸以及從丙胺酸改變為絲胺酸，但不影響斷裂部位。

將各重鏈可變區 H1、H4 及 H14 如下述與人類 IgG4 恆定區接合：使用 VH5a 前導序列，將編碼 H1 之重鏈可變區之 *Sal* I/*Apa* I DNA 片段及編碼人類 IgG4 恆定區之 *Apa* I/*Not* I DNA 片段(序列編號：77)同時插入以 *Sal* I/*Not* I 消化之哺乳動物表現載體 pDC409 (記載於 Giri et al., 1994, EMBO J. 13: 2822-30)中，其中該 VH5a 前導序列之 3' 端被修改成編碼 *Nhe* I 部位：

ATGGGGTCAACCGCCATCCTTGGCCTCCTCCTGGCTGTTCTCCAAGGAGTCGCTAGC
 (序列編號:76) *Nhe* I

該修改之結果為最後二胺基酸為丙胺酸及絲胺酸，而野生型 VH5a 之最後 2 個胺基酸為半胱胺酸及丙胺酸。將定點突變用於編碼 H4-IgG4 之構築體，以製造包含 H12 及 H13 重鏈可變區之構築體。H1-H14 之核苷酸及胺基酸序列被分別

示於圖2及圖3中，其中各鏈之CDR區以粗體表示以及在H1中係加底線。亦示出框架(FR)區。

包含可變區域組合 L1H1， L1H2， L1H3， L1H4， L1H5， L1H6， L1H7， L1H8， L1H9， L1H10， L1H11， L2H1， L2H2， L2H3， L2H4， L2H5， L2H6， L2H7， L2H8， L2H9， L2H10， L2H11， L2H12， L2H13， L2H14， L3H1， L4H1， L5H1及L6H1之抗體及/或抗體衍生物用生物化學結合分析及/或實施例2之方法測試，以及發現會與IL-4受體結合。

實施例6：抗體之物種及序列特異性

本實施例提供一種測定會與IL-4受體結合之抗體之物種及序列特異性之方法。

可以使用螢光激活細胞分類儀(FACS)結合分析評估抗-IL-4受體抗體之物種及/或序列特異性。IL-4受體之細胞外區域包含細胞激素受體區域(區域I)及第III型纖維黏連蛋白(fibronectin)區域(區域II)(Hage et al., 1999, Cell 97:271-81)。包含人類IL-4受體區域I及/或II、鼠IL-4受體區域I及/或II、人類及鼠IL-4受體區域I及II之組合、或者人類或鼠IL-4受體區域I及/或II之片段之構築體係以C-終端與鷄卵白素(avidin)以可譯碼方式融合(in-frame fusion)之形式被表現。(鼠IL-4受體序列例如由Schulte et al., 1997, J. Exp. Med. 186: 1419-29; Wrighton et al., 1992, Growth Factors 6:103-18, Harada et al., 1990, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 87: 857-61, Mosley et al., 1989, Cell 59:335-48)提

供。將融合蛋白質表現載體個別暫時轉染入293T細胞中。將未純化之條件培養基(conditioned media, 意指細胞培養上清液經一定步驟處理過者)作為融合蛋白質之來源。藉由生物素-包覆之珠粒從溶液中捕捉IL-4受體構築體之卵白素標籤。使用以FITC標記之抗-卵白素抗體檢測融合構築體之卵白素部份。將抗-IL-4受體抗體與以生物素捕捉之IL-4受體構築體一起培育。使用以FITC標記之鼠F(ab')₂抗-人類IgG作為檢測用之二次抗體。珠粒-抗體混合物在Becton Dickinson Bioscience FACScan (BD, Franklin Lakes, NJ)上進行FACS分析。

使用上述方法, 發現數種本文所述之抗-IL-4受體抗體與包含人類IL-4受體之區域I及II之構築體結合良好, 但不會與包含鼠IL-4受體之區域I及II之構築體結合。此等抗體與包含人類IL-4受體之區域I(但不包含區域II)之構築體結合微弱, 與包含人類IL-4受體之區域II(但不包含區域I)之構築體則完全無法結合。另發現此等抗體與包含人類IL-4受體之區域I及鼠IL-4受體之區域II之構築體結合良好。

上述實施例, 不論是實作性或預測性, 皆非用於設限, 而係舉例說明本發明之特定具體例。本文所引用之所有文獻皆係以其全文作為參考文獻之方式納入本文。

【圖式簡單說明】

圖1A-C呈現人類IL-4受體 α cDNA之編碼區之核苷酸序列。亦呈現cDNA所編碼之胺基酸序列。將cDNA純系從衍生自人類T細胞系T22之cDNA庫單離。被編碼之蛋白質包

含(從N-端至C-端)N-終端信號肽，繼而為細胞外區域、跨膜區(下方被劃線)及細胞質區域，其在PCT公開公報WO 01/92340 A3中被進一步討論。圖1A至1C之核苷酸序列及胺基酸序列亦被分別列於序列編號：1及2中。

圖2A至2D呈現編碼L1(序列編號：3)、L2(序列編號：5)、L3(序列編號：7)、L4(序列編號：9)、L5(序列編號：11)及L6(序列編號：13)之輕鏈可變區之聚核苷酸序列，以及編碼H1(序列編號：15)、H2(序列編號：17)、H3(序列編號：19)、H4(序列編號：21)、H5(序列編號：23)、H6(序列編號：25)、H7(序列編號：27)、H8(序列編號：29)、H9(序列編號：31)、H10(序列編號：33)、H11(序列編號：35)、H12(序列編號：37)、H13(序列編號：39)、H14(序列編號：41)、H15(序列編號：43)、H16(序列編號：45)、H17(序列編號：47)、H18(序列編號：49)、H19(序列編號：51)、H20(序列編號：53)、H21(序列編號：55)、H22(序列編號：57)、H23(序列編號：59)及H24(序列編號：61)之重鏈可變區之聚核苷酸序列。該序列以一字母核苷酸簡稱表示。對應於CDR1、CDR2及CDR3區之序列在各序列中以粗體字表示，在L1及H1中下方被劃線。對應於FR1、FR2、FR3及FR4之序列用普通字體表示。

圖3呈現L1(序列編號：4)、L2(序列編號：6)、L3(序列編號：8)、L4(序列編號：10)、L5(序列編號：12)及L6(序列編號：14)之輕鏈可變區之胺基酸序列，編碼H1(序列編

號：16)、H2(序列編號：18)、H3(序列編號：20)、H4(序列編號：22)、H5(序列編號：24)、H6(序列編號：26)、H7(序列編號：28)、H8(序列編號：30)、H9(序列編號：32)、H10(序列編號：34)、H11(序列編號：36)、H12(序列編號：38)、H13(序列編號：40)、H14(序列編號：42)、H15(序列編號：44)、H16(序列編號：46)、H17(序列編號：48)、H18(序列編號：50)、H19(序列編號：52)、H20(序列編號：54)、H21(序列編號：56)、H22(序列編號：58)、H23(序列編號：60)及H24(序列編號：62)之重鏈可變區之胺基酸序列。該序列以一字母胺基酸簡稱表示。其他輕鏈及重鏈可變序列在與L1或H1相同之殘基處以破折號表示，在與L1或H1不同處以適當的一字母胺基酸簡寫表示。對應於CDR1、CDR2及CDR3區之序列在各序列中以粗體字表示，在L1及H1中下方被劃線。對應於FR1、FR2、FR3及FR4之序列用普通字體表示。

序列表

<110> 美商艾蒙尼克公司

<120> 與介白素-4受體結合之抗體

<140> TW 093133677

<141> 2004-11-04

<150> 60/518,166

<151> 2003-11-07

<160> 77

<170> PatentIn version 3.2

<210> 1

<211> 2475

<212> DNA

<213> 人類

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(2475)

<400> 1

atg ggg tgg ctt tgc tct ggg ctc ctg ttc cct gtg agc tgc ctg gtc	48
Met Gly Trp Leu Cys Ser Gly Leu Leu Phe Pro Val Ser Cys Leu Val	
1 5 10 15	
ctg ctg cag gtg gca agc tct ggg aac atg aag gtc ttg cag gag ccc	96
Leu Leu Gln Val Ala Ser Ser Gly Asn Met Lys Val Leu Gln Glu Pro	
20 25 30	
acc tgc gtc tcc gac tac atg agc atc tct act tgc gag tgg aag atg	144
Thr Cys Val Ser Asp Tyr Met Ser Ile Ser Thr Cys Glu Trp Lys Met	
35 40 45	
aat ggt ccc acc aat tgc agc acc gag ctc cgc ctg ttg tac cag ctg	192
Asn Gly Pro Thr Asn Cys Ser Thr Glu Leu Arg Leu Leu Tyr Gln Leu	
50 55 60	
gtt ttt ctg ctc tcc gaa gcc cac acg tgt atc cct gag aac aac gga	240
Val Phe Leu Leu Ser Glu Ala His Thr Cys Ile Pro Glu Asn Asn Gly	
65 70 75 80	
ggc gcg ggg tgc gtg tgc cac ctg ctc atg gat gac gtg gtc agt gcg	288
Gly Ala Gly Cys Val Cys His Leu Leu Met Asp Asp Val Val Ser Ala	
85 90 95	
gat aac tat aca ctg gac ctg tgg gct ggg cag cag ctg ctg tgg aag	336
Asp Asn Tyr Thr Leu Asp Leu Trp Ala Gly Gln Gln Leu Leu Trp Lys	
100 105 110	

ggc tcc ttc aag ccc agc gag cat gtg aaa ccc agg gcc cca gga aac	384
Gly Ser Phe Lys Pro Ser Glu His Val Lys Pro Arg Ala Pro Gly Asn	
115 120 125	
ctg aca gtt cac acc aat gtc tcc gac act ctg ctg ctg acc tgg agc	432
Leu Thr Val His Thr Asn Val Ser Asp Thr Leu Leu Leu Thr Trp Ser	
130 135 140	
aac ccg tat ccc cct gac aat tac ctg tat aat cat ctc acc tat gca	480
Asn Pro Tyr Pro Pro Asp Asn Tyr Leu Tyr Asn His Leu Thr Tyr Ala	
145 150 155 160	
gtc aac att tgg agt gaa aac gac ccg gca gat ttc aga atc tat aac	528
Val Asn Ile Trp Ser Glu Asn Asp Pro Ala Asp Phe Arg Ile Tyr Asn	
165 170 175	
gtg acc tac cta gaa ccc tcc ctc cgc atc gca gcc agc acc ctg aag	576
Val Thr Tyr Leu Glu Pro Ser Leu Arg Ile Ala Ala Ser Thr Leu Lys	
180 185 190	
tct ggg att tcc tac agg gca cgg gtg agg gcc tgg gct cag tgc tat	624
Ser Gly Ile Ser Tyr Arg Ala Arg Val Arg Ala Trp Ala Gln Cys Tyr	
195 200 205	
aac acc acc tgg agt gag tgg agc ccc agc acc aag tgg cac aac tcc	672
Asn Thr Thr Trp Ser Glu Trp Ser Pro Ser Thr Lys Trp His Asn Ser	
210 215 220	
tac agg gag ccc ttc gag cag cac ctc ctg ctg gcc gtc agc gtt tcc	720
Tyr Arg Glu Pro Phe Glu Gln His Leu Leu Leu Gly Val Ser Val Ser	
225 230 235 240	
tgc att gtc atc ctg gcc gtc tgc ctg ttg tgc tat gtc agc atc acc	768
Cys Ile Val Ile Leu Ala Val Cys Leu Leu Cys Tyr Val Ser Ile Thr	
245 250 255	
aag att aag aaa gaa tgg tgg gat cag att ccc aac cca gcc cgc agc	816
Lys Ile Lys Lys Glu Trp Trp Asp Gln Ile Pro Asn Pro Ala Arg Ser	
260 265 270	
cgc ctc gtg gct ata ata atc cag gat gct cag ggg tca cag tgg gag	864
Arg Leu Val Ala Ile Ile Ile Gln Asp Ala Gln Gly Ser Gln Trp Glu	
275 280 285	
aag cgg tcc cga gcc cag gaa cca gcc aag tgc cca cac tgg aag aat	912
Lys Arg Ser Arg Gly Gln Glu Pro Ala Lys Cys Pro His Trp Lys Asn	
290 295 300	
tgt ctt acc aag ctc ttg ccc tgt ttt ctg gag cac aac atg aaa agg	960
Cys Leu Thr Lys Leu Leu Pro Cys Phe Leu Glu His Asn Met Lys Arg	
305 310 315 320	
gat gaa gat cct cac aag gct gcc aaa gag atg cct ttc cag gcc tct	1008
Asp Glu Asp Pro His Lys Ala Ala Lys Glu Met Pro Phe Gln Gly Ser	
325 330 335	
gga aaa tca gca tgg tgc cca gtg gag atc agc aag aca gtc ctc tgg	1056
Gly Lys Ser Ala Trp Cys Pro Val Glu Ile Ser Lys Thr Val Leu Trp	
340 345 350	

cca gag agc atc agc gtg gtg cga tgt gtg gag ttg ttt gag gcc ccg	1104
Pro Glu Ser Ile Ser Val Val Arg Cys Val Glu Leu Phe Glu Ala Pro	
355 360 365	
gtg gag tgt gag gag gag gag gag gta gag gaa gaa aaa ggg agc ttc	1152
Val Glu Cys Glu Glu Glu Glu Glu Val Glu Glu Glu Lys Gly Ser Phe	
370 375 380	
tgt gca tcg cct gag agc agc agg gat gac ttc cag gag gga agg gag	1200
Cys Ala Ser Pro Glu Ser Ser Arg Asp Asp Phe Gln Glu Gly Arg Glu	
385 390 395 400	
ggc att gtg gcc cgg cta aca gag agc ctg ttc ctg gac ctg ctc gga	1248
Gly Ile Val Ala Arg Leu Thr Glu Ser Leu Phe Leu Asp Leu Leu Gly	
405 410 415	
gag gag aat ggg ggc ttt tgc cag cag gac atg ggg gag tca tgc ctt	1296
Glu Glu Asn Gly Gly Phe Cys Gln Gln Asp Met Gly Glu Ser Cys Leu	
420 425 430	
ctt cca cct tcg gga agt acg agt gct cac atg ccc tgg gat gag ttc	1344
Leu Pro Pro Ser Gly Ser Thr Ser Ala His Met Pro Trp Asp Glu Phe	
435 440 445	
cca agt gca ggg ccc aag gag gca cct ccc tgg ggc aag gag cag cct	1392
Pro Ser Ala Gly Pro Lys Glu Ala Pro Pro Trp Gly Lys Glu Gln Pro	
450 455 460	
ctc cac ctg gag cca agt cct cct gcc agc ccg acc cag agt cca gac	1440
Leu His Leu Glu Pro Ser Pro Pro Ala Ser Pro Thr Gln Ser Pro Asp	
465 470 475 480	
aac ctg act tgc aca gag acg ccc ctc gtc atc gca ggc aac cct gct	1488
Asn Leu Thr Cys Thr Glu Thr Pro Leu Val Ile Ala Gly Asn Pro Ala	
485 490 495	
tac cgc agc ttc agc aac tcc ctg agc cag tca ccg tgt ccc aga gag	1536
Tyr Arg Ser Phe Ser Asn Ser Leu Ser Gln Ser Pro Cys Pro Arg Glu	
500 505 510	
ctg ggt cca gac cca ctg ctg gcc aga cac ctg gag gaa gta gaa ccc	1584
Leu Gly Pro Asp Pro Leu Leu Ala Arg His Leu Glu Glu Val Glu Pro	
515 520 525	
gag atg ccc tgt gtc ccc cag ctc tct gag cca acc act gtg ccc caa	1632
Glu Met Pro Cys Val Pro Gln Leu Ser Glu Pro Thr Thr Val Pro Gln	
530 535 540	
cct gag cca gaa acc tgg gag cag atc ctc cgc cga aat gtc ctc cag	1680
Pro Glu Pro Glu Thr Trp Glu Gln Ile Leu Arg Arg Asn Val Leu Gln	
545 550 555 560	
cat ggg gca gct gca gcc ccc gtc tcg gcc ccc acc agt ggc tat cag	1728
His Gly Ala Ala Ala Ala Pro Val Ser Ala Pro Thr Ser Gly Tyr Gln	
565 570 575	
gag ttt gta cat gcg gtg gag cag ggt ggc acc cag gcc agt gcg gtg	1776
Glu Phe Val His Ala Val Glu Gln Gly Gly Thr Gln Ala Ser Ala Val	
580 585 590	

gtg ggc ttg ggt ccc cca gga gag gct ggt tac aag gcc ttc tca agc Val Gly Leu Gly Pro Pro Gly Glu Ala Gly Tyr Lys Ala Phe Ser Ser 595 600 605	1824
ctg ctt gcc agc agt gct gtg tcc cca gag aaa tgt ggg ttt ggg gct Leu Leu Ala Ser Ser Ala Val Ser Pro Glu Lys Cys Gly Phe Gly Ala 610 615 620	1872
agc agt ggg gaa gag ggg tat aag cct ttc caa gac ctc att cct ggc Ser Ser Gly Glu Glu Gly Tyr Lys Pro Phe Gln Asp Leu Ile Pro Gly 625 630 635 640	1920
tgc cct ggg gac cct gcc cca gtc cct gtc ccc ttg ttc acc ttt gga Cys Pro Gly Asp Pro Ala Pro Val Pro Val Pro Leu Phe Thr Phe Gly 645 650 655	1968
ctg gac agg gag cca cct cgc agt ccg cag agc tca cat ctc cca agc Leu Asp Arg Glu Pro Pro Arg Ser Pro Gln Ser Ser His Leu Pro Ser 660 665 670	2016
agc tcc cca gag cac ctg ggt ctg gag ccg ggg gaa aag gta gag gac Ser Ser Pro Glu His Leu Gly Leu Glu Pro Gly Glu Lys Val Glu Asp 675 680 685	2064
atg cca aag ccc cca ctt ccc cag gag cag gcc aca gac ccc ctt gtg Met Pro Lys Pro Pro Leu Pro Gln Glu Gln Ala Thr Asp Pro Leu Val 690 695 700	2112
gac agc ctg ggc agt ggc att gtc tac tca gcc ctt acc tgc cac ctg Asp Ser Leu Gly Ser Gly Ile Val Tyr Ser Ala Leu Thr Cys His Leu 705 710 715 720	2160
tgc ggc cac ctg aaa cag tgt cat ggc cag gag gat ggt ggc cag acc Cys Gly His Leu Lys Gln Cys His Gly Gln Glu Asp Gly Gly Gln Thr 725 730 735	2208
cct gtc atg gcc agt cct tgc tgt ggc tgc tgc tgt gga gac agg tcc Pro Val Met Ala Ser Pro Cys Cys Gly Cys Cys Cys Gly Asp Arg Ser 740 745 750	2256
tcg ccc cct aca acc ccc ctg agg gcc cca gac ccc tct cca ggt ggg Ser Pro Pro Thr Thr Pro Leu Arg Ala Pro Asp Pro Ser Pro Gly Gly 755 760 765	2304
gtt cca ctg gag gcc agt ctg tgt ccg gcc tcc ctg gca ccc tcg ggc Val Pro Leu Glu Ala Ser Leu Cys Pro Ala Ser Leu Ala Pro Ser Gly 770 775 780	2352
atc tca gag aag agt aaa tcc tca tca tcc ttc cat cct gcc cct ggc Ile Ser Glu Lys Ser Lys Ser Ser Ser Ser Phe His Pro Ala Pro Gly 785 790 795 800	2400
aat gct cag agc tca agc cag acc ccc aaa atc gtg aac ttt gtc tcc Asn Ala Gln Ser Ser Ser Gln Thr Pro Lys Ile Val Asn Phe Val Ser 805 810 815	2448
gtg gga ccc aca tac atg agg gtc tct Val Gly Pro Thr Tyr Met Arg Val Ser 820 825	2475

<210> 2
 <211> 825
 <212> PRT
 <213> 人類

<400> 2

Met Gly Trp Leu Cys Ser Gly Leu Leu Phe Pro Val Ser Cys Leu Val
 1 5 10 15

Leu Leu Gln Val Ala Ser Ser Gly Asn Met Lys Val Leu Gln Glu Pro
 20 25 30

Thr Cys Val Ser Asp Tyr Met Ser Ile Ser Thr Cys Glu Trp Lys Met
 35 40 45

Asn Gly Pro Thr Asn Cys Ser Thr Glu Leu Arg Leu Leu Tyr Gln Leu
 50 55 60

Val Phe Leu Leu Ser Glu Ala His Thr Cys Ile Pro Glu Asn Asn Gly
 65 70 75 80

Gly Ala Gly Cys Val Cys His Leu Leu Met Asp Asp Val Val Ser Ala
 85 90 95

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

Gly Ser Phe Lys Pro Ser Glu His Val Lys Pro Arg Ala Pro Gly Asn
 115 120 125

Leu Thr Val His Thr Asn Val Ser Asp Thr Leu Leu Leu Thr Trp Ser
 130 135 140

Asn Pro Tyr Pro Pro Asp Asn Tyr Leu Tyr Asn His Leu Thr Tyr Ala
 145 150 155 160

Val Asn Ile Trp Ser Glu Asn Asp Pro Ala Asp Phe Arg Ile Tyr Asn
 165 170 175

Val Thr Tyr Leu Glu Pro Ser Leu Arg Ile Ala Ala Ser Thr Leu Lys
 180 185 190

Ser Gly Ile Ser Tyr Arg Ala Arg Val Arg Ala Trp Ala Gln Cys Tyr
 195 200 205

Asn Thr Thr Trp Ser Glu Trp Ser Pro Ser Thr Lys Trp His Asn Ser
 210 215 220

Tyr Arg Glu Pro Phe Glu Gln His Leu Leu Leu Gly Val Ser Val Ser
 225 230 235 240

Cys Ile Val Ile Leu Ala Val Cys Leu Leu Cys Tyr Val Ser Ile Thr
 245 250 255

Lys Ile Lys Lys Glu Trp Trp Asp Gln Ile Pro Asn Pro Ala Arg Ser
 260 265 270

Arg Leu Val Ala Ile Ile Ile Gln Asp Ala Gln Gly Ser Gln Trp Glu
 275 280 285

Lys Arg Ser Arg Gly Gln Glu Pro Ala Lys Cys Pro His Trp Lys Asn
 290 295 300

Cys Leu Thr Lys Leu Leu Pro Cys Phe Leu Glu His Asn Met Lys Arg
 305 310 315 320

Asp Glu Asp Pro His Lys Ala Ala Lys Glu Met Pro Phe Gln Gly Ser
 325 330 335

Gly Lys Ser Ala Trp Cys Pro Val Glu Ile Ser Lys Thr Val Leu Trp
 340 345 350

Pro Glu Ser Ile Ser Val Val Arg Cys Val Glu Leu Phe Glu Ala Pro
 355 360 365

Val Glu Cys Glu Glu Glu Glu Glu Val Glu Glu Glu Lys Gly Ser Phe
 370 375 380

Cys Ala Ser Pro Glu Ser Ser Arg Asp Asp Phe Gln Glu Gly Arg Glu
 385 390 395 400

Gly Ile Val Ala Arg Leu Thr Glu Ser Leu Phe Leu Asp Leu Leu Gly
 405 410 415

Glu Glu Asn Gly Gly Phe Cys Gln Gln Asp Met Gly Glu Ser Cys Leu
 420 425 430

Leu Pro Pro Ser Gly Ser Thr Ser Ala His Met Pro Trp Asp Glu Phe
 435 440 445

Pro Ser Ala Gly Pro Lys Glu Ala Pro Pro Trp Gly Lys Glu Gln Pro
 450 455 460

Leu His Leu Glu Pro Ser Pro Pro Ala Ser Pro Thr Gln Ser Pro Asp
 465 470 475 480

Asn Leu Thr Cys Thr Glu Thr Pro Leu Val Ile Ala Gly Asn Pro Ala
 485 490 495

Tyr Arg Ser Phe Ser Asn Ser Leu Ser Gln Ser Pro Cys Pro Arg Glu
 500 505 510

Leu Gly Pro Asp Pro Leu Leu Ala Arg His Leu Glu Glu Val Glu Pro
 515 520 525

Glu Met Pro Cys Val Pro Gln Leu Ser Glu Pro Thr Thr Val Pro Gln
 530 535 540

Pro Glu Pro Glu Thr Trp Glu Gln Ile Leu Arg Arg Asn Val Leu Gln
 545 550 555 560

His Gly Ala Ala Ala Ala Pro Val Ser Ala Pro Thr Ser Gly Tyr Gln
 565 570 575

Glu Phe Val His Ala Val Glu Gln Gly Gly Thr Gln Ala Ser Ala Val
 580 585 590

Val Gly Leu Gly Pro Pro Gly Glu Ala Gly Tyr Lys Ala Phe Ser Ser
 595 600 605

Leu Leu Ala Ser Ser Ala Val Ser Pro Glu Lys Cys Gly Phe Gly Ala
 610 615 620

Ser Ser Gly Glu Glu Gly Tyr Lys Pro Phe Gln Asp Leu Ile Pro Gly
 625 630 635 640

Cys Pro Gly Asp Pro Ala Pro Val Pro Val Pro Leu Phe Thr Phe Gly
 645 650 655

Leu Asp Arg Glu Pro Pro Arg Ser Pro Gln Ser Ser His Leu Pro Ser
 660 665 670

Ser Ser Pro Glu His Leu Gly Leu Glu Pro Gly Glu Lys Val Glu Asp
 675 680 685

Met Pro Lys Pro Pro Leu Pro Gln Glu Gln Ala Thr Asp Pro Leu Val
 690 695 700

Asp Ser Leu Gly Ser Gly Ile Val Tyr Ser Ala Leu Thr Cys His Leu
 705 710 715 720

Cys Gly His Leu Lys Gln Cys His Gly Gln Glu Asp Gly Gly Gln Thr
 725 730 735

Pro Val Met Ala Ser Pro Cys Cys Gly Cys Cys Cys Gly Asp Arg Ser
 740 745 750

Ser Pro Pro Thr Thr Pro Leu Arg Ala Pro Asp Pro Ser Pro Gly Gly
 755 760 765

Val Pro Leu Glu Ala Ser Leu Cys Pro Ala Ser Leu Ala Pro Ser Gly
 770 775 780

Ile Ser Glu Lys Ser Lys Ser Ser Ser Ser Phe His Pro Ala Pro Gly
 785 790 795 800

Asn Ala Gln Ser Ser Ser Gln Thr Pro Lys Ile Val Asn Phe Val Ser
 805 810 815

Val Gly Pro Thr Tyr Met Arg Val Ser
 820 825

<210> 3
 <211> 327
 <212> DNA
 <213> 人造

<220>
 <223> 輕鏈可變序列

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(327)

<400> 3
 gaa att gtg ttg acg cag tct cca ggc acc ctg tct ttg tct cca ggg 48
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 gaa aga gcc acc ctc tcc tgc agg gcc agt cag agt gtt agc agc agc 96
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
 20 25 30
 tac tta gcc tgg tac cag cag aaa cct ggc cag gct ccc agg ctc ctc 144
 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 35 40 45
 atc ttt ggt gca tcc agc agg gcc act ggc atc cca gac agg ttc agt 192
 Ile Phe Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

ggc agt ggg tct ggg aca gac ttc act ctc acc atc agc aga ctg gag 240
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
 65 70 75 80

cct gaa gat ttt gca gtg tat tac tgt cag cag tat ggt agc tca cct 288
 Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
 85 90 95

ccg tgg acg ttc ggc caa ggg acc aag gtg gaa atc aaa 327
 Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 4
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> 人造

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 4

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

<210> 5
 <211> 327
 <212> DNA
 <213> 人造

<220>
 <223> 輕鏈可變序列

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(327)

<400> 5

gaa att gtg ttg acg cag tct cca ggc acc ctg tct ttg tct cca ggg 48
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15

gaa aga gcc acc ctc tcc tgc agg gcc agt cag agt gtt agc aac agc 96
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Ser
 20 25 30

tac tta gcc tgg tac cag cag aaa cct ggc cag gct ccc agg ctc ctc 144
 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 35 40 45

atc tat ggt gca tcc agc agg gcc cct ggc atc cca gac agg ttc agt 192
 Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Pro Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

ggc agt ggg tct ggg aca gac ttc act ctc acc atc agc aga ctg gag 240
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
 65 70 75 80

cct gaa gat ttt gca gtg tat tac tgt cag cag tat gat cac tca gca 288
 Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp His Ser Ala
 85 90 95

ggg tgg acg ttc ggc caa ggg acc aag gtg gag atc aaa 327
 Gly Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 6

<211> 109

<212> PRT

<213> 人造

<220>

<223> 合成構築體

<400> 6

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

<210> 7
<211> 327
<212> DNA
<213> 人造

<220>
<223> 輕鏈可變序列

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(327)

<400> 7
gaa att gtg ttg acg cag tct cca ggc acc ctg tct ttg tct ccg ggg 48
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
gaa aga gcc acc ctc tcc tgc agg gcc agt cag act gtt aac agc gac 96
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Thr Val Asn Ser Asp
20 25 30
tac tta gcc tgg tac cag cag aaa ccg ggc cag gct ccc agg ctc ctc 144
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
atc tat ggt gca tcc agc agg gcc act ggc atc cca gac agg ttc agt 192
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
ggc agt ggg tct ggg aca gac ttc act ctc acc atc agc aga ctg gag 240
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80
cct gaa gat ttt gca gtc tat tac tgt cag cag tat ggt agg tca cct 288
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Arg Ser Pro
85 90 95
ccg tgg acg ttc ggc caa ggg acc aaa gtg gat atc aaa 327
Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 8
<211> 109
<212> PRT
<213> 人造

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 8

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
 100 105

<210> 9
 <211> 327
 <212> DNA
 <213> 人造

<220>
 <223> 輕鏈可變序列

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(327)

<400> 9

gaa att gtg atg acg cag tct cca gcc acc ctg tct ttg tct cca ggg 48
 Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15

gaa aga gcc acc ctc tcc tgc agg gcc agt cag agt gtt agc agc gac 96
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asp
 20 25 30

tac tta gcc tgg tac cag cag aaa cct gcc cag gct ccc agg ctc ctc 144
 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 35 40 45

atc tat ggt gca tct agc agg gcc tct ggc atc cca gac agg ttc agt 192
 Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

ggc agt ggg ttt ggg aca gac ttc act ctc acc atc agc aga ctg gag 240
 Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
 65 70 75 80

cct gaa gat ttt gca ata tat tac tgt cag cag tat ggt agc tca cct 288
 Pro Glu Asp Phe Ala Ile Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
 85 90 95

ccg tgg acg ttc ggc caa ggg acc aag gtg gaa atc aaa 327
 Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 10
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> 人造

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 10

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

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

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

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

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

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

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

<210> 11
 <211> 327
 <212> DNA
 <213> 人造

<220>

<223> 輕鏈可變序列

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(327)

<400> 11

gat att gtg ctg acc cag tct cca gcc acc ctg tct ttg tct cca ggg 48
 Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15

gaa aga gcc acc ctc tcc tgc agg gcc agt cag agt gtt aac agc aac 96
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Asn Ser Asn
 20 25 30

tac tta gcc tgg tac cag cag aaa cct ggc cag gct ccc agg ctc ctc 144
 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 35 40 45

atc tat ggt aca tcc tac agg gcc act ggc atc cca gac agg ttc agt 192
 Ile Tyr Gly Thr Ser Tyr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

ggc agt ggg tct ggg aca gac ttc act ctc acc atc acc aga ctg gag 240
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Thr Arg Leu Glu
 65 70 75 80

cct gaa gat ttt gca gtg tat tac tgt cag cag tat ggt agc tca cca 288
 Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
 85 90 95

ccg tgg acg ttc ggc caa ggg aca cga ctg gag att aaa 327
 Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 12

<211> 109

<212> PRT

<213> 人造

<220>

<223> 合成構築體

<400> 12

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

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

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

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

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

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

Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 13
 <211> 327
 <212> DNA
 <213> 人造

<220>
 <223> 輕鏈可變序列

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(327)

<400> 13
 gat att gtg ctg acg cag act cca gcc acc ctg tct ttg tct cca ggg 48
 Asp Ile Val Leu Thr Gln Thr Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 gaa aga gcc acc ctc tcc tgc agg gcc agt cag agt gtt ggc agc agc 96
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser
 20 25 30
 tac tta gcc tgg tac cag cag aga cct ggc cag gct ccc agg ctc ctc 144
 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 35 40 45
 atc tat ggt gca tcc agc agg gcc act ggc atc ccg gac agg ttc agt 192
 Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60
 ggc agt ggg tct ggg aca gac ttc act ctc acg atc agc aga ctg gag 240
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
 65 70 75 80
 cct gaa gat ttt gca gtg tat tat tgt cag cag tat gga agt tca cct 288
 Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
 85 90 95
 ccg tgg atg ttc ggc caa ggg acc aag gtg gag atc aaa 327
 Pro Trp Met Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 14
 <211> 109

<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 合成構築體

<400> 14

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

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

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

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

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

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

Pro Trp Met Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 15
<211> 345
<212> DNA
<213> 人造

<220>
<223> 重鏈可變序列

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(345)

<400> 15
gag gtt cag ctg gtg cag tct ggg gga ggc ttg gta cat cct ggg ggg 48
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val His Pro Gly Gly
1 5 10 15
tcc ctg aga ctc tcc tgt gca ggc tct gga ttc acc ttc agt aga aat 96
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Asn
20 25 30
gct atg ttc tgg gtt cgc cag gct cca gga aaa ggt ctg gag tgg gta 144
Ala Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

tca ggt att ggt act ggt ggt gcc aca aac tat gca gac tcc gtg aag 192
 Ser Gly Ile Gly Thr Gly Gly Ala Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 50 55 60

ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat gcc aag aac tcc ttg tat ctt 240
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
 65 70 75 80

caa atg aac agc ctg aga gcc gag gac atg gct gtg tat tac tgt gca 288
 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Met Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

aga ggg agg tac tac ttt gac tac tgg ggc cag gga acc ctg gtc acc 336
 Arg Gly Arg Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110

gtc tcc tca 345
 Val Ser Ser
 115

<210> 16
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> 人造

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 16

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val His Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Asn
 20 25 30

Ala Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Gly Ile Gly Thr Gly Gly Ala Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 50 55 60

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

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Met Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

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

Val Ser Ser
115

<210> 17
<211> 345
<212> DNA
<213> 人造

<220>
<223> 重鏈可變序列

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(345)

<400> 17
gag gtt cag ctg gtg cag tct ggg gga ggc ttg gta cat cct ggg ggg 48
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val His Pro Gly Gly
1 5 10 15
tcc ctg aga ctc tcc tgt gca ggc tct gga ttc acc ttc agt aga aat 96
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Asn
20 25 30
gct atg ttc tgg gtt cgc cag gct cca gga aaa ggt ctg gag tgg gta 144
Ala Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
tca ggt att ggt act ggt ggt gcc aca agc tat gca gac tcc gtg aag 192
Ser Gly Ile Gly Thr Gly Gly Ala Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60
ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat gcc aag aac tcc ttg tat ctt 240
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
65 70 75 80
caa atg aac agc ctg agt gcc gag gac atg gct gtg tat tac tgt gca 288
Gln Met Asn Ser Leu Ser Ala Glu Asp Met Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
aga ggg agg tac tac ttc acc cac tgg ggc cag gga acc ctg gtc acc 336
Arg Gly Arg Tyr Tyr Phe Thr His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110
gtc tcc tca 345
Val Ser Ser
115

<210> 18
<211> 115
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 合成構築體

<400> 18

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val His Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Asn
 20 25 30

Ala Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

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

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

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

Arg Gly Arg Tyr Tyr Phe Thr His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110

Val Ser Ser
 115

<210> 19
 <211> 345
 <212> DNA
 <213> 人造

<220>
 <223> 重鏈可變序列

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(345)

<400> 19
 gag gtt cag ctg gtg cag tct ggg gga ggc ttg gta cat cct ggg ggg 48
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Leu Val His Pro Gly Gly
 1 5 10 15

tcc ctg aga ctc tcc tgt gca ggc tct gga ttc acc ttc agt aga aat 96
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Asn
 20 25 30

gct atg ttc tgg gtt cgc cag gct cca gga aaa ggt ctg gag tgg gta 144
 Ala Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

tca ggt att ggt act ggt ggt gcc aca agc tat gca gac tcc gtg aag 192
 Ser Gly Ile Gly Thr Gly Gly Ala Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 50 55 60

ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat gcc aag aac tcc ttg tat ctt 240
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
 65 70 75 80

caa atg aac agc ctg aga gcc gag gac atg gct gtg tat tac tgt gca 288
 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Met Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

aga ggg agg tac tgg tac aac aac tgg ggc cag gga acc ctg gtc acc 336
 Arg Gly Arg Tyr Trp Tyr Asn Asn Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110

gtc tcc tca 345
 Val Ser Ser
 115

<210> 20
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> 人造

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 20

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val His Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Asn
 20 25 30

Ala Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

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

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

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Met Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

Arg Gly Arg Tyr Trp Tyr Asn Asn Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110

Val Ser Ser
 115

<210> 21
 <211> 345
 <212> DNA
 <213> 人造

<220>
 <223> 重鏈可變序列

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(345)

<400> 21
 gag gtt cag ttg gtg cag tct ggg gga ggc ttg gta cat cct ggg ggg 48
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val His Pro Gly Gly
 1 5 10 15

tcc ctg aga ctc tcc tgt gca ggc tct gga ttc acc ttc agt aga aat 96
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Asn
 20 25 30

gct atg ttc tgg gtt cgc cag gct cca gga aaa ggt ctg gag tgg gta 144
 Ala Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

tca ggt att ggt act ggt ggt gcc aca aac tat gca gac tcc gtg aag 192
 Ser Gly Ile Gly Thr Gly Gly Ala Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 50 55 60

ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat gcc aag aac tcc ttg tat ctt 240
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
 65 70 75 80

caa atg aac agc ctg aga gcc gag gac atg gct gtg tat tac tgt gca 288
 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Met Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

aga ggg agg tac tac ttc ccg tgg tgg ggc cag gga acc ctg gtc acc 336
 Arg Gly Arg Tyr Tyr Phe Pro Trp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110

gtc tcc tca 345
 Val Ser Ser
 115

<210> 22
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> 人造

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 22
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val His Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Asn
 20 25 30

Ala Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Gly Ile Gly Thr Gly Gly Ala Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 50 55 60

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

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Met Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

Arg Gly Arg Tyr Tyr Phe Pro Trp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110

Val Ser Ser
 115

<210> 23
 <211> 345
 <212> DNA
 <213> 人造

<220>
 <223> 重鏈可變序列

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(345)

<400> 23
 gag gtt cag ctg gtg cag tct ggg gga ggc ttg gta cat cct ggg ggg 48
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val His Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 tcc ctg aga ctc tcc tgt gca ggc tct gga ttc acc ttc agt aga aat 96
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Asn
 20 25 30
 gct atg ttc tgg gtt cgc cag gct cca gga aaa ggt ctg gag tgg gta 144
 Ala Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 tca ggt att ggt act ggt ggt gcc aca aac tat gca gac tcc gtg aag 192
 Ser Gly Ile Gly Thr Gly Gly Ala Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 50 55 60
 ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat gcc aag aac tcc ttg tat ctt 240
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
 65 70 75 80

<220>

<223> 重鏈可變序列

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(345)

<400> 25

gag gtt cag ttg gtg cag tct ggg gga ggc ttg gta cat cct ggg ggg 48
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val His Pro Gly Gly
 1 5 10 15

tcc ctg aga ctc tcc tgt gca ggc tct gga ttc acc ttc agt aga aat 96
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Asn
 20 25 30

gct atg ttc tgg gtt cgc cag gct cca gga aaa ggt ctg gag tgg gta 144
 Ala Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

tca ggt att ggt act ggt ggt gcc aca aac tat gca gac tcc gtg aag 192
 Ser Gly Ile Gly Thr Gly Gly Ala Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 50 55 60

ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat gcc aag aac tcc ttg tat ctt 240
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
 65 70 75 80

caa atg aac agc ctg aga gcc gag gac atg gct gtg tat tac tgt gca 288
 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Met Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

aga ggg agg tac tgg tac ccg tgg tgg ggc cag gga acc ctg gtc acc 336
 Arg Gly Arg Tyr Trp Tyr Pro Trp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110

gtc tcc tca 345
 Val Ser Ser
 115

<210> 26

<211> 115

<212> PRT

<213> 人造

<220>

<223> 合成構築體

<400> 26

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val His Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Asn
 20 25 30

Ala Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Gly Ile Gly Thr Gly Gly Ala Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 50 55 60

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

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Met Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

Arg Gly Arg Tyr Trp Tyr Pro Trp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110

Val Ser Ser
 115

<210> 27
 <211> 345
 <212> DNA
 <213> 人造

<220>
 <223> 重鏈可變序列

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(345)

<400> 27
 gag gtt cag ctg gtg cag tct ggg gga ggc ttg gta cat cct ggg ggg 48
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val His Pro Gly Gly
 1 5 10 15

tcc ctg aga ctc tcc tgt gca ggc tct gga ttc acc ttc agt aga aat 96
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Asn
 20 25 30

gct atg ttc tgg gtt cgc cag gct cca gga aaa ggt ctg gag tgg gta 144
 Ala Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

tca ggt att ggt act ggt ggt gcc aca agc tat gca gac tcc gtg aag 192
 Ser Gly Ile Gly Thr Gly Gly Ala Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 50 55 60

ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat gcc aag aac tcc ttg tat ctt 240
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
 65 70 75 80

caa atg aac agc ctg aga gcc gag gac atg gct gtg tat tac tgt gca 288
 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Met Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

aga ggg agg tac tgg tac ccg tgg tgg ggc cag gga acc ctg gtc acc 336
 Arg Gly Arg Tyr Trp Tyr Pro Trp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110

gtc tcc tca 345
 Val Ser Ser
 115

<210> 28
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> 人造

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 28

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val His Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Asn
 20 25 30

Ala Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

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

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

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Met Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

Arg Gly Arg Tyr Trp Tyr Pro Trp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110

Val Ser Ser
 115

<210> 29
 <211> 345
 <212> DNA
 <213> 人造

<220>
 <223> 重鏈可變序列

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(345)

<400> 29

gag gtt cag ttg gtg cag tct ggg gga ggc ttg gta cat cct ggg ggg 48
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val His Pro Gly Gly
 1 5 10 15

tcc ctg aga ctc tcc tgt gca ggc tct gga ttc acc ttc agt aga aat 96
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Asn
 20 25 30

gct atg ttc tgg gtt cgc cag gct cca gga aaa ggt ctg gag tgg gta 144
 Ala Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

tca ggt att ggt act ggt ggt gcc aca aac tat gca gac tcc gtg aag 192
 Ser Gly Ile Gly Thr Gly Gly Ala Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 50 55 60

ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat gcc aag aac tcc ttg tat ctt 240
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
 65 70 75 80

caa atg aac agc ctg aga gcc gag gac atg gct gtg tat tac tgt gca 288
 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Met Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

aga ggg agg tac tgg ttc ccg tgg tgg ggc cag gga acc ctg gtc acc 336
 Arg Gly Arg Tyr Trp Phe Pro Trp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110

gtc tcc tca 345
 Val Ser Ser
 115

<210> 30

<211> 115

<212> PRT

<213> 人造

<220>

<223> 合成構築體

<400> 30

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val His Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Asn
 20 25 30

Ala Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Gly Ile Gly Thr Gly Gly Ala Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 50 55 60

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

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Met Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

Arg Gly Arg Tyr Trp Phe Pro Trp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110

Val Ser Ser
 115

<210> 31
 <211> 345
 <212> DNA
 <213> 人造

<220>
 <223> 重鏈可變序列

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(345)

<400> 31
 gag gtt cag ctg gtg cag tct ggg gga ggc ttg gta cat cct ggg ggg 48
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val His Pro Gly Gly
 1 5 10 15

tcc ctg aga ctc tcc tgt gca ggc tct gga ttc acc ttc agt aga aat 96
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Asn
 20 25 30

gct atg ttc tgg gtt cgc cag gct cca gga aaa ggt ctg gag tgg gta 144
 Ala Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

tca ggt att ggt act ggt ggt gcc aca agc tat gca gac tcc gtg aag 192
 Ser Gly Ile Gly Thr Gly Gly Ala Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 50 55 60

ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat gcc aag aac tcc ttg tat ctt 240
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
 65 70 75 80

caa atg aac agc ctg aga gcc gag gac atg gct gtg tat tac tgt gca 288
 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Met Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

aga ggg agg tac tgg ttc ccg tgg tgg ggc cag gga acc ctg gtc acc 336
 Arg Gly Arg Tyr Trp Phe Pro Trp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110

gtc tcc tca
Val Ser Ser
115

<210> 32
<211> 115
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 合成構築體

<400> 32

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val His Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Asn
20 25 30

Ala Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

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

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Met Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Gly Arg Tyr Trp Phe Pro Trp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 33
<211> 345
<212> DNA
<213> 人造

<220>
<223> 重鏈可變序列

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(345)

<400> 33
gag gtt cag ttg gtg cag tct ggg gga ggc ttg gta cat cct ggg ggg 48
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val His Pro Gly Gly
1 5 10 15

tcc ctg aga ctc tcc tgt gca ggc tct gga ttc acc ttc agt aga aat 96
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Asn
20 25 30

gct atg ttc tgg gtt cgc cag gct cca gga aaa ggt ctg gag tgg gta 144
Ala Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

tca ggt att ggt act ggt ggt gcc aca aac tat gca gac tcc gtg aag 192
Ser Gly Ile Gly Thr Gly Gly Ala Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat gcc aag aac tcc ttg tat ctt 240
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
65 70 75 80

caa atg aac agc ctg aga gcc gag gac atg gct gtg tat tac tgt gca 288
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Met Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

aga ggg agg tac tgg tac ccg tgg tgg ggc cag gga acc ctg gtc acc 336
Arg Gly Arg Tyr Trp Tyr Pro Trp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

gtc tcc tca 345
Val Ser Ser
115

<210> 34
<211> 115
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 合成構築體

<400> 34
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val His Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Asn
20 25 30

Ala Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Gly Thr Gly Gly Ala Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

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

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Met Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Gly Arg Tyr Trp Tyr Pro Trp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 35
<211> 345
<212> DNA
<213> 人造

<220>
<223> 重鏈可變序列

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(345)

<400> 35
gag gtt cag ctg gtg cag tct ggg gga ggc ttg gta cat cct ggg ggg 48
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val His Pro Gly Gly
1 5 10 15
tcc ctg aga ctc tcc tgt gca ggc tct gga ttc acc ttc agt aga aat 96
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Asn
20 25 30
gct atg ttc tgg gtt cgc cag gct cca gga aaa ggt ctg gag tgg gta 144
Ala Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
tca ggt att ggt act ggt ggt gcc aca agc tat gca gac tcc gtg aag 192
Ser Gly Ile Gly Thr Gly Gly Ala Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60
ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat gcc aag aac tcc ttg tat ctt 240
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
65 70 75 80
caa atg aac agc ctg aga gcc gag gac atg gct gtg tat tac tgt gca 288
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Met Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
aga ggg agg tac tgg tac ccg tgg tgg ggc cag gga acc ctg gtc acc 336
Arg Gly Arg Tyr Trp Tyr Pro Trp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110
gtc tcc tca 345
Val Ser Ser
115

<210> 36
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> 人造

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 36

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val His Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Asn
 20 25 30

Ala Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

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

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

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Met Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

Arg Gly Arg Tyr Trp Tyr Pro Trp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110

Val Ser Ser
 115

<210> 37
 <211> 345
 <212> DNA
 <213> 人造

<220>
 <223> 重鏈可變序列

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(345)

<400> 37

gag gtt cag ctg gtg cag tct ggg gga ggc ttg gta cat cct ggg ggg
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val His Pro Gly Gly
 1 5 10 15

48

tcc ctg aga ctc tcc tgt gca ggc tct gga ttc acc ttc agt aga aat 96
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Asn
 20 25 30

gct atg ttc tgg gtt cgc cag gct cca gga aaa ggt ctg gag tgg gta 144
 Ala Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

tca ggt att ggt act ggt ggt gcc aca agc tat gca gac tcc gtg aag 192
 Ser Gly Ile Gly Thr Gly Gly Ala Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 50 55 60

ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat gcc aag aac tcc ttg tat ctt 240
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
 65 70 75 80

caa atg aac agc ctg aga gcc gag gac atg gct gtg tat tac tgt gca 288
 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Met Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

aga ggg agg tac tac ttc ccg tgg tgg ggc cag gga acc ctg gtc acc 336
 Arg Gly Arg Tyr Tyr Phe Pro Trp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110

gtc tcc tca 345
 Val Ser Ser
 115

<210> 38
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> 人造

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 38

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val His Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Asn
 20 25 30

Ala Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

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

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

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Met Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

Arg Gly Arg Tyr Tyr Phe Pro Trp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110

Val Ser Ser
 115

<210> 39
 <211> 345
 <212> DNA
 <213> 人造

<220>
 <223> 重鏈可變序列

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(345)

<400> 39
 gag gtt cag ctg gtg cag tct ggg gga ggc ttg gta cat cct ggg ggg 48
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val His Pro Gly Gly
 1 5 10 15

tcc ctg aga ctc tcc tgt gca ggc tct gga ttc acc ttc agt aga aat 96
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Asn
 20 25 30

gct atg ttc tgg gtt cgc cag gct cca gga aaa ggt ctg gag tgg gta 144
 Ala Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

tca ggt att ggt act ggt ggt gcc aca agc tat gca gac tcc gtg aag 192
 Ser Gly Ile Gly Thr Gly Gly Ala Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 50 55 60

ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat gcc aag aac tcc ttg tat ctt 240
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
 65 70 75 80

caa atg aac agc ctg agt gcc gag gac atg gct gtg tat tac tgt gca 288
 Gln Met Asn Ser Leu Ser Ala Glu Asp Met Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

aga ggg agg tac tac ttc ccg tgg tgg ggc cag gga acc ctg gtc acc 336
 Arg Gly Arg Tyr Tyr Phe Pro Trp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110

gtc tcc tca 345
 Val Ser Ser
 115

<210> 40
 <211> 115

<212> PRT
 <213> 人造

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 40

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val His Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Asn
 20 25 30

Ala Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

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

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

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

Arg Gly Arg Tyr Tyr Phe Pro Trp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110

Val Ser Ser
 115

<210> 41
 <211> 345
 <212> DNA
 <213> 人造

<220>
 <223> 重鏈可變序列

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(345)

<400> 41

gag gtt cag ttg gtg gag tct ggg gga ggc ttg gta cag cct ggg ggg 48
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

tcc ctg aga ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc acc ttc agt aga aat 96
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Asn
 20 25 30

gct atg ttc tgg gtt cgc cag gct cca gga aaa ggt ctg gag tgg gta 144
 Ala Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

tca ggt att ggt act ggt ggt gcc aca agc tat gca gac tcc gtg aag 192
 Ser Gly Ile Gly Thr Gly Gly Ala Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 50 55 60

ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat gcc aag aac tcc ttg tat ctt 240
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
 65 70 75 80

caa atg aac agc ctg aga gcc gag gac acg gct gtg tat tac tgt gca 288
 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

aga ggg agg tac tac ttc ccg tgg tgg ggc cag gga acc ctg gtc acc 336
 Arg Gly Arg Tyr Tyr Phe Pro Trp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110

gtc tcc tca 345
 Val Ser Ser
 115

<210> 42
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> 人造

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 42

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Asn
 20 25 30

Ala Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

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

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

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

Arg Gly Arg Tyr Tyr Phe Pro Trp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110

Val Ser Ser
 115

<210> 43
 <211> 345
 <212> DNA
 <213> 人造

<220>
 <223> 重鏈可變序列

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(345)

<400> 43
 gag gtt cag ttg gtg gag tct ggg gga ggc ttg gta cag cct ggg ggg 48
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 tcc ctg aga ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc acc ttc agt aga aat 96
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Asn
 20 25 30
 gct atg ttc tgg gtt cgc cag gct cca gga aaa ggt ctg gag tgg gta 144
 Ala Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 tca ggt att ggt act ggt ggt gcc aca agc tat gca gac tcc gtg aag 192
 Ser Gly Ile Gly Thr Gly Gly Ala Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 50 55 60
 ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat gcc aag aac tcc ttg tat ctt 240
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
 65 70 75 80
 caa atg aac agc ctg aga gcc gag gac acg gct gtg tat tac tgt gca 288
 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 aga ggg agg tac tac ttt gac tac tgg ggc cag gga acc ctg gtc acc 336
 Arg Gly Arg Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110
 gtc tcc tca 345
 Val Ser Ser
 115

<210> 44
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> 人造

<220>

<223> 合成構築體

<400> 44

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Asn
20 25 30

Ala Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

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

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

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

Val Ser Ser
115

<210> 45

<211> 345

<212> DNA

<213> 人造

<220>

<223> 重鏈可變序列

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(345)

<400> 45

gag gtt cag ttg gtg gag tct ggg gga ggc ttg gta cag cct ggg ggg 48
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

tcc ctg aga ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc acc ttc agt aga aat 96
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Asn
20 25 30

Val Ser Ser
115

<210> 47
<211> 345
<212> DNA
<213> 人造

<220>
<223> 重鏈可變序列

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(345)

<400> 47
gag gtt cag ttg gtg gag tct ggg gga ggc ttg gta cag cct ggg ggg 48
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
tcc ctg aga ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc acc ttc agt aga aat 96
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Asn
20 25 30
gct atg ttc tgg gtt cgc cag gct cca gga aaa ggt ctg gag tgg gta 144
Ala Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
tca ggt att ggt act ggt ggt gcc aca agc tat gca gac tcc gtg aag 192
Ser Gly Ile Gly Thr Gly Gly Ala Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60
ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat gcc aag aac tcc ttg tat ctt 240
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
65 70 75 80
caa atg aac agc ctg aga gcc gag gac acg gct gtg tat tac tgt gca 288
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
aga ggg agg tac tgg tac aac aac tgg ggc cag gga acc ctg gtc acc 336
Arg Gly Arg Tyr Trp Tyr Asn Asn Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110
gtc tcc tca 345
Val Ser Ser
115

<210> 48
<211> 115
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 合成構築體

<400> 48

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Asn
 20 25 30

Ala Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

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

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

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

Arg Gly Arg Tyr Trp Tyr Asn Asn Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110

Val Ser Ser
 115

- <210> 49
- <211> 345
- <212> DNA
- <213> 人造

- <220>
- <223> 重鏈可變序列

- <220>
- <221> CDS
- <222> (1)..(345)

<400> 49
 gag gtt cag ttg gtg gag tct ggg gga ggc ttg gta cag cct ggg ggg 48
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

tcc ctg aga ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc acc ttc agt aga aat 96
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Asn
 20 25 30

gct atg ttc tgg gtt cgc cag gct cca gga aaa ggt ctg gag tgg gta 144
 Ala Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

tca ggt att ggt act ggt ggt gcc aca agc tat gca gac tcc gtg aag 192
 Ser Gly Ile Gly Thr Gly Gly Ala Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 50 55 60

ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat gcc aag aac tcc ttg tat ctt 240
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
 65 70 75 80

caa atg aac agc ctg aga gcc gag gac acg gct gtg tat tac tgt gca 288
 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

aga ggg agg tac tac ttc acg agg tgg ggc cag gga acc ctg gtc acc 336
 Arg Gly Arg Tyr Tyr Phe Thr Arg Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110

gtc tcc tca 345
 Val Ser Ser
 115

<210> 50
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> 人造

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 50

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Asn
 20 25 30

Ala Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

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

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

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

Arg Gly Arg Tyr Tyr Phe Thr Arg Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110

Val Ser Ser
 115

<210> 51
 <211> 345
 <212> DNA
 <213> 人造

<220>
 <223> 重鏈可變序列

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(345)

<400> 51
 gag gtt cag ttg gtg gag tct ggg gga ggc ttg gta cag cct ggg ggg 48
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 tcc ctg aga ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc acc ttc agt aga aat 96
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Asn
 20 25 30
 gct atg ttc tgg gtt cgc cag gct cca gga aaa ggt ctg gag tgg gta 144
 Ala Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 tca ggt att ggt act ggt ggt gcc aca agc tat gca gac tcc gtg aag 192
 Ser Gly Ile Gly Thr Gly Gly Ala Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 50 55 60
 ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat gcc aag aac tcc ttg tat ctt 240
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
 65 70 75 80
 caa atg aac agc ctg aga gcc gag gac acg gct gtg tat tac tgt gca 288
 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 aga ggg agg tac tgg tac ccg tgg tgg ggc cag gga acc ctg gtc acc 336
 Arg Gly Arg Tyr Trp Tyr Pro Trp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110
 gtc tcc tca 345
 Val Ser Ser
 115

<210> 52
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> 人造

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 52
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Asn
 20 25 30

Ala Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

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

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

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

Arg Gly Arg Tyr Trp Tyr Pro Trp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110

Val Ser Ser
 115

<210> 53
 <211> 345
 <212> DNA
 <213> 人造

<220>
 <223> 重鏈可變序列

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(345)

<400> 53
 gag gtt cag ttg gtg gag tct ggg gga ggc ttg gta cag cct ggg ggg 48
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

tcc ctg aga ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc acc ttc agt aga aat 96
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Asn
 20 25 30

gct atg ttc tgg gtt cgc cag gct cca gga aaa ggt ctg gag tgg gta 144
 Ala Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

tca ggt att ggt act ggt ggt gcc aca aac tat gca gac tcc gtg aag 192
 Ser Gly Ile Gly Thr Gly Gly Ala Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 50 55 60

ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat gcc aag aac tcc ttg tat ctt 240
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
 65 70 75 80

caa atg aac agc ctg aga gcc gag gac acg gct gtg tat tac tgt gca 288
 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

aga ggg agg tac tgg tac ccg tgg tgg ggc cag gga acc ctg gtc acc 336
 Arg Gly Arg Tyr Trp Tyr Pro Trp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110

gtc tcc tca 345
 Val Ser Ser
 115

<210> 54
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> 人造

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 54

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Asn
 20 25 30

Ala Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Gly Ile Gly Thr Gly Gly Ala Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 50 55 60

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

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

Arg Gly Arg Tyr Trp Tyr Pro Trp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110

Val Ser Ser
 115

<210> 55
 <211> 345

<212> DNA

<213> 人造

<220>

<223> 重鏈可變序列

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(345)

<400> 55

gag gtt cag ttg gtg gag tct ggg gga ggc ttg gta cag cct ggg ggg 48
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

tcc ctg aga ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc acc ttc agt aga aat 96
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Asn
 20 25 30

gct atg ttc tgg gtt cgc cag gct cca gga aaa ggt ctg gag tgg gta 144
 Ala Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

tca ggt att ggt act ggt ggt gcc aca agc tat gca gac tcc gtg aag 192
 Ser Gly Ile Gly Thr Gly Gly Ala Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 50 55 60

ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat gcc aag aac tcc ttg tat ctt 240
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
 65 70 75 80

caa atg aac agc ctg aga gcc gag gac acg gct gtg tat tac tgt gca 288
 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

aga ggg agg tac tgg ttc ccg tgg tgg ggc cag gga acc ctg gtc acc 336
 Arg Gly Arg Tyr Trp Phe Pro Trp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110

gtc tcc tca 345
 Val Ser Ser
 115

<210> 56

<211> 115

<212> PRT

<213> 人造

<220>

<223> 合成構築體

<400> 56

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Asn
 20 25 30

Ala Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

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

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

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

Arg Gly Arg Tyr Trp Phe Pro Trp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110

Val Ser Ser
 115

- <210> 57
- <211> 345
- <212> DNA
- <213> 人造

- <220>
- <223> 重鏈可變序列

- <220>
- <221> CDS
- <222> (1)..(345)

<400> 57
 gag gtt cag ttg gtg gag tct ggg gga ggc ttg gta cag cct ggg ggg 48
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

tcc ctg aga ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc acc ttc agt aga aat 96
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Asn
 20 25 30

gct atg ttc tgg gtt cgc cag gct cca gga aaa ggt ctg gag tgg gta 144
 Ala Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

tca ggt att ggt act ggt ggt gcc aca aac tat gca gac tcc gtg aag 192
 Ser Gly Ile Gly Thr Gly Gly Ala Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 50 55 60

ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat gcc aag aac tcc ttg tat ctt 240
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
 65 70 75 80

<220>

<223> 重鏈可變序列

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(345)

<400> 59

gag gtt cag ttg gtg gag tct ggg gga ggc ttg gta cag cct ggg ggg 48
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

tcc ctg aga ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc acc ttc agt aga aat 96
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Asn
 20 25 30

gct atg ttc tgg gtt cgc cag gct cca gga aaa ggt ctg gag tgg gta 144
 Ala Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

tca ggt att ggt act ggt ggt gcc aca agc tat gca gac tcc gtg aag 192
 Ser Gly Ile Gly Thr Gly Gly Ala Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 50 55 60

ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat gcc aag aac tcc ttg tat ctt 240
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
 65 70 75 80

caa atg aac agc ctg aga gcc gag gac acg gct gtg tat tac tgt gca 288
 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

aga ggg agg tac tgg tac ccg tgg tgg ggc cag gga acc ctg gtc acc 336
 Arg Gly Arg Tyr Trp Tyr Pro Trp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110

gtc tcc tca 345
 Val Ser Ser
 115

<210> 60

<211> 115

<212> PRT

<213> 人造

<220>

<223> 合成構築體

<400> 60

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Asn
 20 25 30

Ala Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

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

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

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

Arg Gly Arg Tyr Trp Tyr Pro Trp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110

Val Ser Ser
 115

<210> 61
 <211> 345
 <212> DNA
 <213> 人造

<220>
 <223> 重鏈可變序列

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(345)

<400> 61
 gag gtt cag ttg gtg gag tct ggg gga ggc ttg gta cag cct ggg ggg 48
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

tcc ctg aga ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc acc ttc agt aga aat 96
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Asn
 20 25 30

gct atg ttc tgg gtt cgc cag gct cca gga aaa ggt ctg gag tgg gta 144
 Ala Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

tca ggt att ggt act ggt ggt gcc aca aac tat gca gac tcc gtg aag 192
 Ser Gly Ile Gly Thr Gly Gly Ala Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 50 55 60

ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat gcc aag aac tcc ttg tat ctt 240
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
 65 70 75 80

caa atg aac agc ctg aga gcc gag gac acg gct gtg tat tac tgt gca 288
 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

aga ggg agg tac tgg tac ccg tgg tgg ggc cag gga acc ctg gtc acc 336
 Arg Gly Arg Tyr Trp Tyr Pro Trp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110

gtc tcc tca 345
 Val Ser Ser
 115

<210> 62
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> 人造

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 62

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Asn
 20 25 30

Ala Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Gly Ile Gly Thr Gly Gly Ala Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 50 55 60

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

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

Arg Gly Arg Tyr Trp Tyr Pro Trp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110

Val Ser Ser
 115

<210> 63
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> 人造

<220>
 <223> 27A1輕鏈可變區

<400> 63

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

<210> 64
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> 人造

<220>
 <223> 27A1重鏈可變區

<400> 64

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
 20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ala Ile Ile Trp Phe Glu Gly Asn Asn Gln Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

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

Thr Val Ser Ser
 115

<210> 65
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人造

<220>
 <223> 5Al輕鏈可變區

<400> 65

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

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

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

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

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

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

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

<210> 66
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> 人造

<220>
 <223> 5Al重鏈可變區

<400> 66

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val His Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Thr Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Phe
20 25 30

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

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

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

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Met Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Arg Pro Met Val Arg Gly Val Ile Ile Asp Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 67
<211> 107
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 63輕鏈可變區

<400> 67

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
 100 105

<210> 68
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> 人造

<220>
 <223> 63重鏈可變區

<400> 68

Glu Val Gln Val Leu Glu Ser Gly Gly Asn 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 Ser Ile Thr 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 Ile Phe Tyr Cys
 85 90 95

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

Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 69
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人造

<220>
 <223> 1B7輕鏈可變區

<400> 69

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

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

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

Tyr Ile Ala Ser Ile Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

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

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
 100 105

<210> 70
 <211> 36
 <212> DNA
 <213> 人造

<220>
 <223> 引子

<220>
 <221> misc_特徴
 <222> (21)..(21)
 <223> N為A或G

<220>
 <221> misc_特徴
 <222> (24)..(24)
 <223> N為G或T

<400> 70
 gtcgacgccg ccaccatgga nttngggctg agctgg 36

<210> 71
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> 人造

<220>
 <223> 引子

<400> 71
 cttgaccagg cagcccaggg c 21

<210> 72
 <211> 36
 <212> DNA
 <213> 人造

<220>
 <223> 引子

<400> 72
 atcaaacgta cggtaggctgc accatctgtc ttcac 36

<210> 73
 <211> 49
 <212> DNA
 <213> 人造

<220>
 <223> 引子

<400> 73
 gtttaaacgc ggccgcggat cctaactctc tcccctgttg aagctcttt 49

<210> 74
 <211> 99
 <212> DNA
 <213> 人造

<220>
 <223> 引子

<400> 74
 gtcgacgccg ccaccatgga aaccccagcg cagettctct tcctcctgct actctggctc 60

ccagataccg ctagcgaat tgtggtgacg cagtctcca 99

<210> 75
 <211> 99
 <212> DNA
 <213> 人造

<220>
 <223> 引子

<400> 75
 tggagactgc gtcaacacaa tttcgctagc ggtatctggg agccagagta gcaggaggaa 60

gagaagctgc gctgggggttt ccatgggtggc ggcgtcgac 99

<210> 76
 <211> 57
 <212> DNA
 <213> 人造

<220>
 <223> 引子

<400> 76

atgggggtcaa ccgccatcct tggcctcctc ctggctgttc tccaaggagt cgctagc

57

<210> 77

<211> 327

<212> PRT

<213> 人類

<400> 77

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 325

五、中文發明摘要：

本發明係關於與IL-4受體結合之抗體，該抗體之片段、突變體及衍生物，編碼該抗體、片段、突變體及衍生物之核酸，以及製造及使用該抗體、片段、突變體及衍生物之方法。治療由介白素-4引起之病症之方法包含將IL-4受體結合性抗體、該IL-4受體結合性抗體之IL-4受體結合性片段、突變體及衍生物投與罹患該病症之病人。本發明提供之特別抗體包括人類單株抗體。某些此等抗體可同時抑制IL-4-誘生及IL-13誘生之生物活性。

六、英文發明摘要：

公 告 本

十一、圖式：

圖 1A

ATG	GGG	TGG	CTT	TGC	TCT	GGG	CTC	CTG	TTC	CCT	GTG	AGC	TGC	CTG	-31
Met	Gly	Trp	Leu	Cys	Ser	Gly	Leu	Leu	Phe	Pro	Val	Ser	Cys	Leu	-11
GTC	CTG	CTG	CAG	GTG	GCA	AGC	TCT	GGG	AAC	ATG	AAG	GTC	TTG	CAG	15
Val	Leu	Leu	Gln	Val	Ala	Ser	Ser	Gly	Asn	<u>Met</u>	Lys	Val	Leu	Gln	5
GAG	CCC	ACC	TGC	GTC	TCC	GAC	TAC	ATG	AGC	ATC	TCT	ACT	TGC	GAG	60
Glu	Pro	Thr	Cys	Val	Ser	Asp	Tyr	Met	Ser	Ile	Ser	Thr	Cys	Glu	20
TGG	AAG	ATG	AAT	GGT	CCC	ACC	AAT	TGC	AGC	ACC	GAG	CTC	CGC	CTG	105
Trp	Lys	Met	Asn	Gly	Pro	Thr	Asn	Cys	Ser	Thr	Glu	Leu	Arg	Leu	35
TTG	TAC	CAG	CTG	GTT	TTT	CTG	CTC	TCC	GAA	GCC	CAC	ACG	TGT	ATC	150
Leu	Tyr	Gln	Leu	Val	Phe	Leu	Leu	Ser	Glu	Ala	His	Thr	Cys	Ile	50
CCT	GAG	AAC	AAC	GGA	GGC	GCG	GGG	TGC	GTG	TGC	CAC	CTG	CTC	ATG	195
Pro	Glu	Asn	Asn	Gly	Gly	Ala	Gly	Cys	Val	Cys	His	Leu	Leu	Met	65
GAT	GAC	GTG	GTC	AGT	GCG	GAT	AAC	TAT	ACA	CTG	GAC	CTG	TGG	GCT	240
Asp	Asp	Val	Val	Ser	Ala	Asp	Asn	Tyr	Thr	Leu	Asp	Leu	Trp	Ala	80
GGG	CAG	CAG	CTG	CTG	TGG	AAG	GGC	TCC	TTC	AAG	CCC	AGC	GAG	CAT	285
Gly	Gln	Gln	Leu	Leu	Trp	Lys	Gly	Ser	Phe	Lys	Pro	Ser	Glu	His	95
GTG	AAA	CCC	AGG	GCC	CCA	GGA	AAC	CTG	ACA	GTT	CAC	ACC	AAT	GTC	330
Val	Lys	Pro	Arg	Ala	Pro	Gly	Asn	Leu	Thr	Val	His	Thr	Asn	Val	110
TCC	GAC	ACT	CTG	CTG	CTG	ACC	TGG	AGC	AAC	CCG	TAT	CCC	CCT	GAC	375
Ser	Asp	Thr	Leu	Leu	Leu	Thr	Trp	Ser	Asn	Pro	Tyr	Pro	Pro	Asp	125
AAT	TAC	CTG	TAT	AAT	CAT	CTC	ACC	TAT	GCA	GTC	AAC	ATT	TGG	AGT	420
Asn	Tyr	Leu	Tyr	Asn	His	Leu	Thr	Tyr	Ala	Val	Asn	Ile	Trp	Ser	140
GAA	AAC	GAC	CCG	GCA	GAT	TTC	AGA	ATC	TAT	AAC	GTG	ACC	TAC	CTA	465
Glu	Asn	Asp	Pro	Ala	Asp	Phe	Arg	Ile	Tyr	Asn	Val	Thr	Tyr	Leu	155
GAA	CCC	TCC	CTC	CGC	ATC	GCA	GCC	AGC	ACC	CTG	AAG	TCT	GGG	ATT	510
Glu	Pro	Ser	Leu	Arg	Ile	Ala	Ala	Ser	Thr	Leu	Lys	Ser	Gly	Ile	170
TCC	TAC	AGG	GCA	CGG	GTG	AGG	GCC	TGG	GCT	CAG	TGC	TAT	AAC	ACC	555
Ser	Tyr	Arg	Ala	Arg	Val	Arg	Ala	Trp	Ala	Gln	Cys	Tyr	Asn	Thr	185
ACC	TGG	AGT	GAG	TGG	AGC	CCC	AGC	ACC	AAG	TGG	CAC	AAC	TCC	TAC	600
Thr	Trp	Ser	Glu	Trp	Ser	Pro	Ser	Thr	Lys	Trp	His	Asn	Ser	Tyr	200
AGG	GAG	CCC	TTC	GAG	CAG	CAC	CTC	CTG	CTG	GGC	GTC	AGC	GTT	TCC	645
Arg	Glu	Pro	Phe	Glu	Gln	His	<u>Leu</u>	<u>Leu</u>	<u>Leu</u>	<u>Gly</u>	<u>Val</u>	<u>Ser</u>	<u>Val</u>	<u>Ser</u>	215
TGC	ATT	GTC	ATC	CTG	GCC	GTC	TGC	CTG	TTG	TGC	TAT	GTC	AGC	ATC	690
Cys	Ile	Val	Ile	Leu	Ala	Val	Cys	Leu	Leu	Cys	Tyr	Val	Ser	Ile	230
ACC	AAG	ATT	AAG	AAA	GAA	TGG	TGG	GAT	CAG	ATT	CCC	AAC	CCA	GCC	735
<u>Thr</u>	<u>Lys</u>	<u>Ile</u>	<u>Lys</u>	<u>Lys</u>	<u>Glu</u>	<u>Trp</u>	<u>Trp</u>	<u>Asp</u>	<u>Gln</u>	<u>Ile</u>	<u>Pro</u>	<u>Asn</u>	<u>Pro</u>	<u>Ala</u>	245

圖 1B

CGC	AGC	CGC	CTC	GTG	GCT	ATA	ATA	ATC	CAG	GAT	GCT	CAG	GGG	TCA	780
Arg	Ser	Arg	Leu	Val	Ala	Ile	Ile	Ile	Gln	Asp	Ala	Gln	Gly	Ser	260
CAG	TGG	GAG	AAG	CGG	TCC	CGA	GGC	CAG	GAA	CCA	GCC	AAG	TGC	CCA	825
Gln	Trp	Glu	Lys	Arg	Ser	Arg	Gly	Gln	Glu	Pro	Ala	Lys	Cys	Pro	275
CAC	TGG	AAG	AAT	TGT	CTT	ACC	AAG	CTC	TTG	CCC	TGT	TTT	CTG	GAG	870
His	Trp	Lys	Asn	Cys	Leu	Thr	Lys	Leu	Leu	Pro	Cys	Phe	Leu	Glu	290
CAC	AAC	ATG	AAA	AGG	GAT	GAA	GAT	CCT	CAC	AAG	GCT	GCC	AAA	GAG	915
His	Asn	Met	Lys	Arg	Asp	Glu	Asp	Pro	His	Lys	Ala	Ala	Lys	Glu	305
ATG	CCT	TTC	CAG	GGC	TCT	GGA	AAA	TCA	GCA	TGG	TGC	CCA	GTG	GAG	960
Met	Pro	Phe	Gln	Gly	Ser	Gly	Lys	Ser	Ala	Trp	Cys	Pro	Val	Glu	320
ATC	AGC	AAG	ACA	GTC	CTC	TGG	CCA	GAG	AGC	ATC	AGC	GTG	GTG	CGA	1005
Ile	Ser	Lys	Thr	Val	Leu	Trp	Pro	Glu	Ser	Ile	Ser	Val	Val	Arg	335
TGT	GTG	GAG	TTG	TTT	GAG	GCC	CCG	GTG	GAG	TGT	GAG	GAG	GAG	GAG	1050
Cys	Val	Glu	Leu	Phe	Glu	Ala	Pro	Val	Glu	Cys	Glu	Glu	Glu	Glu	350
GAG	GTA	GAG	GAA	GAA	AAA	GGG	AGC	TTC	TGT	GCA	TCG	CCT	GAG	AGC	1095
Glu	Val	Glu	Glu	Glu	Lys	Gly	Ser	Phe	Cys	Ala	Ser	Pro	Glu	Ser	365
AGC	AGG	GAT	GAC	TTC	CAG	GAG	GGA	AGG	GAG	GGC	ATT	GTG	GCC	CGG	1140
Ser	Arg	Asp	Asp	Phe	Gln	Glu	Gly	Arg	Glu	Gly	Ile	Val	Ala	Arg	380
CTA	ACA	GAG	AGC	CTG	TTC	CTG	GAC	CTG	CTC	GGA	GAG	GAG	AAT	GGG	1185
Leu	Thr	Glu	Ser	Leu	Phe	Leu	Asp	Leu	Leu	Gly	Glu	Glu	Asn	Gly	395
GGC	TTT	TGC	CAG	CAG	GAC	ATG	GGG	GAG	TCA	TGC	CTT	CTT	CCA	CCT	1230
Gly	Phe	Cys	Gln	Gln	Asp	Met	Gly	Glu	Ser	Cys	Leu	Leu	Pro	Pro	410
TCG	GGA	AGT	ACG	AGT	GCT	CAC	ATG	CCC	TGG	GAT	GAG	TTC	CCA	AGT	1275
Ser	Gly	Ser	Thr	Ser	Ala	His	Met	Pro	Trp	Asp	Glu	Phe	Pro	Ser	425
GCA	GGG	CCC	AAG	GAG	GCA	CCT	CCC	TGG	GGC	AAG	GAG	CAG	CCT	CTC	1320
Ala	Gly	Pro	Lys	Glu	Ala	Pro	Pro	Trp	Gly	Lys	Glu	Gln	Pro	Leu	440
CAC	CTG	GAG	CCA	AGT	CCT	CCT	GCC	AGC	CCG	ACC	CAG	AGT	CCA	GAC	1365
His	Leu	Glu	Pro	Ser	Pro	Pro	Ala	Ser	Pro	Thr	Gln	Ser	Pro	Asp	455
AAC	CTG	ACT	TGC	ACA	GAG	ACG	CCC	CTC	GTC	ATC	GCA	GGC	AAC	CCT	1410
Asn	Leu	Thr	Cys	Thr	Glu	Thr	Pro	Leu	Val	Ile	Ala	Gly	Asn	Pro	470
GCT	TAC	CGC	AGC	TTC	AGC	AAC	TCC	CTG	AGC	CAG	TCA	CCG	TGT	CCC	1455
Ala	Tyr	Arg	Ser	Phe	Ser	Asn	Ser	Leu	Ser	Gln	Ser	Pro	Cys	Pro	485
AGA	GAG	CTG	GGT	CCA	GAC	CCA	CTG	CTG	GCC	AGA	CAC	CTG	GAG	GAA	1500
Arg	Glu	Leu	Gly	Pro	Asp	Pro	Leu	Leu	Ala	Arg	His	Leu	Glu	Glu	500
GTA	GAA	CCC	GAG	ATG	CCC	TGT	GTC	CCC	CAG	CTC	TCT	GAG	CCA	ACC	1545

Val Glu Pro Glu Met Pro Cys Val Pro Gln Leu Ser Glu Pro Thr 515

圖 1C

ACT	GTG	CCC	CAA	CCT	GAG	CCA	GAA	ACC	TGG	GAG	CAG	ATC	CTC	CGC	1590
Thr	Val	Pro	Gln	Pro	Glu	Pro	Glu	Thr	Trp	Glu	Gln	Ile	Leu	Arg	530
CGA	AAT	GTC	CTC	CAG	CAT	GGG	GCA	GCT	GCA	GCC	CCC	GTC	TCG	GCC	1635
Arg	Asn	Val	Leu	Gln	His	Gly	Ala	Ala	Ala	Ala	Pro	Val	Ser	Ala	545
CCC	ACC	AGT	GGC	TAT	CAG	GAG	TTT	GTA	CAT	GCG	GTG	GAG	CAG	GGT	1680
Pro	Thr	Ser	Gly	Tyr	Gln	Glu	Phe	Val	His	Ala	Val	Glu	Gln	Gly	560
GGC	ACC	CAG	GCC	AGT	GCG	GTG	GTG	GGC	TTG	GGT	CCC	CCA	GGA	GAG	1725
Gly	Thr	Gln	Ala	Ser	Ala	Val	Val	Gly	Leu	Gly	Pro	Pro	Gly	Glu	575
GCT	GGT	TAC	AAG	GCC	TTC	TCA	AGC	CTG	CTT	GCC	AGC	AGT	GCT	GTG	1770
Ala	Gly	Tyr	Lys	Ala	Phe	Ser	Ser	Leu	Leu	Ala	Ser	Ser	Ala	Val	590
TCC	CCA	GAG	AAA	TGT	GGG	TTT	GGG	GCT	AGC	AGT	GGG	GAA	GAG	GGG	1815
Ser	Pro	Glu	Lys	Cys	Gly	Phe	Gly	Ala	Ser	Ser	Gly	Glu	Glu	Gly	605
TAT	AAG	CCT	TTC	CAA	GAC	CTC	ATT	CCT	GGC	TGC	CCT	GGG	GAC	CCT	1860
Tyr	Lys	Pro	Phe	Gln	Asp	Leu	Ile	Pro	Gly	Cys	Pro	Gly	Asp	Pro	620
GCC	CCA	GTC	CCT	GTC	CCC	TTG	TTC	ACC	TTT	GGA	CTG	GAC	AGG	GAG	1905
Ala	Pro	Val	Pro	Val	Pro	Leu	Phe	Thr	Phe	Gly	Leu	Asp	Arg	Glu	635
CCA	CCT	CGC	AGT	CCG	CAG	AGC	TCA	CAT	CTC	CCA	AGC	AGC	TCC	CCA	1950
Pro	Pro	Arg	Ser	Pro	Gln	Ser	Ser	His	Leu	Pro	Ser	Ser	Ser	Pro	650
GAG	CAC	CTG	GGT	CTG	GAG	CCG	GGG	GAA	AAG	GTA	GAG	GAC	ATG	CCA	1995
Glu	His	Leu	Gly	Leu	Glu	Pro	Gly	Glu	Lys	Val	Glu	Asp	Met	Pro	665
AAG	CCC	CCA	CTT	CCC	CAG	GAG	CAG	GCC	ACA	GAC	CCC	CTT	GTG	GAC	2040
Lys	Pro	Pro	Leu	Pro	Gln	Glu	Gln	Ala	Thr	Asp	Pro	Leu	Val	Asp	680
AGC	CTG	GGC	AGT	GGC	ATT	GTC	TAC	TCA	GCC	CTT	ACC	TGC	CAC	CTG	2085
Ser	Leu	Gly	Ser	Gly	Ile	Val	Tyr	Ser	Ala	Leu	Thr	Cys	His	Leu	695
TGC	GGC	CAC	CTG	AAA	CAG	TGT	CAT	GGC	CAG	GAG	GAT	GGT	GGC	CAG	2130
Cys	Gly	His	Leu	Lys	Gln	Cys	His	Gly	Gln	Glu	Asp	Gly	Gly	Gln	710
ACC	CCT	GTC	ATG	GCC	AGT	CCT	TGC	TGT	GGC	TGC	TGC	TGT	GGA	GAC	2175
Thr	Pro	Val	Met	Ala	Ser	Pro	Cys	Cys	Gly	Cys	Cys	Cys	Gly	Asp	725
AGG	TCC	TCG	CCC	CCT	ACA	ACC	CCC	CTG	AGG	GCC	CCA	GAC	CCC	TCT	2220
Arg	Ser	Ser	Pro	Pro	Thr	Thr	Pro	Leu	Arg	Ala	Pro	Asp	Pro	Ser	740
CCA	GGT	GGG	GTT	CCA	CTG	GAG	GCC	AGT	CTG	TGT	CCG	GCC	TCC	CTG	2265
Pro	Gly	Gly	Val	Pro	Leu	Glu	Ala	Ser	Leu	Cys	Pro	Ala	Ser	Leu	755
GCA	CCC	TCG	GGC	ATC	TCA	GAG	AAG	AGT	AAA	TCC	TCA	TCA	TCC	TTC	2310
Ala	Pro	Ser	Gly	Ile	Ser	Glu	Lys	Ser	Lys	Ser	Ser	Ser	Ser	Phe	770
CAT	CCT	GCC	CCT	GGC	AAT	GCT	CAG	AGC	TCA	AGC	CAG	ACC	CCC	AAA	2355
His	Pro	Ala	Pro	Gly	Asn	Ala	Gln	Ser	Ser	Ser	Gln	Thr	Pro	Lys	785

ATC GTG AAC TTT GTC TCC GTG GGA CCC ACA TAC ATG AGG GTC TCT 2400
Ile Val Asn Phe Val Ser Val Gly Pro Thr Tyr Met Arg Val Ser 800

圖 2A

FR1									
L1	1	GAAATTGTGT	TGACGCAGTC	TCCAGGCACC	CTGTCTTTGT	CTCCAGGGGA	AAGAGCCACC	60	
L2	1	GAAATTGTGT	TGACGCAGTC	TCCAGGCACC	CTGTCTTTGT	CTCCAGGGGA	AAGAGCCACC	60	
L3	1	GAAATTGTGT	TGACGCAGTC	TCCAGGCACC	CTGTCTTTGT	CTCCGGGGGA	AAGAGCCACC	60	
L4	1	GAAATTGTGA	TGACGCAGTC	TCCAGGCACC	CTGTCTTTGT	CTCCAGGGGA	AAGAGCCACC	60	
L5	1	GATATTGTGC	TGACCCAGTC	TCCAGCCACC	CTGTCTTTGT	CTCCAGGGGA	AAGAGCCACC	60	
L6	1	GATATTGTGC	TGACGCAGAC	TCCAGCCACC	CTGTCTTTGT	CTCCAGGGGA	AAGAGCCACC	60	
CDR1									
L1	61	CTCTCCTGCA	<u>GGGCCAGTCA</u>	<u>GAGTGTTAGC</u>	<u>AGCAGCTACT</u>	<u>TAGCCTGGTA</u>	CCAGCAGAAA	120	
L2	61	CTCTCCTGCA	<u>GGGCCAGTCA</u>	<u>GAGTGTTAGC</u>	<u>AACAGCTACT</u>	<u>TAGCCTGGTA</u>	CCAGCAGAAA	120	
L3	61	CTCTCCTGCA	<u>GGGCCAGTCA</u>	<u>GACTGTTAAC</u>	<u>AGCGACTACT</u>	<u>TAGCCTGGTA</u>	CCAGCAGAAA	120	
L4	61	CTCTCCTGCA	<u>GGGCCAGTCA</u>	<u>GAGTGTTAGC</u>	<u>AGCGACTACT</u>	<u>TAGCCTGGTA</u>	CCAGCAGAAA	120	
L5	61	CTCTCCTGCA	<u>GGGCCAGTCA</u>	<u>GAGTGTTAAC</u>	<u>AGCAACTACT</u>	<u>TAGCCTGGTA</u>	CCAGCAGAAA	120	
L6	61	CTCTCCTGCA	<u>GGGCCAGTCA</u>	<u>GAGTGTTGGC</u>	<u>AGCAGCTACT</u>	<u>TAGCCTGGTA</u>	CCAGCAGAGA	120	
FR2					CDR2				
L1	121	CCTGGCCAGG	CTCCCAGGCT	CCTCATCTTT	<u>GGTGCATCCA</u>	<u>GCAGGGCCAC</u>	<u>TGGCATCCCA</u>	180	
L2	121	CCTGGCCAGG	CTCCCAGGCT	CCTCATCTAT	<u>GGTGCATCCA</u>	<u>GCAGGGCCCC</u>	<u>TGGCATCCCA</u>	180	
L3	121	CCGGGCCAGG	CTCCCAGGCT	CCTCATCTAT	<u>GGTGCATCCA</u>	<u>GCAGGGCCAC</u>	<u>TGGCATCCCA</u>	180	
L4	121	CCTGGCCAGG	CTCCCAGGCT	CCTCATCTAT	<u>GGTGCATCTA</u>	<u>GCAGGGCCTC</u>	<u>TGGCATCCCA</u>	180	
L5	121	CCTGGCCAGG	CTCCCAGGCT	CCTCATCTAT	<u>GGTACATCCT</u>	<u>ACAGGGCCAC</u>	<u>TGGCATCCCA</u>	180	
L6	121	CCTGGCCAGG	CTCCCAGGCT	CCTCATCTAT	<u>GGTGCATCCA</u>	<u>GCAGGGCCAC</u>	<u>TGGCATCCCG</u>	180	
FR3									
L1	181	GACAGGTTCA	GTGGCAGTGG	GTCTGGGACA	GACTTCACTC	TCACCATCAG	CAGACTGGAG	240	
L2	181	GACAGGTTCA	GTGGCAGTGG	GTCTGGGACA	GACTTCACTC	TCACCATCAG	CAGACTGGAG	240	
L3	181	GACAGGTTCA	GTGGCAGTGG	GTCTGGGACA	GACTTCACTC	TCACCATCAG	CAGACTGGAG	240	
L4	181	GACAGGTTCA	GTGGCAGTGG	GTTTGGGACA	GACTTCACTC	TCACCATCAG	CAGACTGGAG	240	
L5	181	GACAGGTTCA	GTGGCAGTGG	GTCTGGGACA	GACTTCACTC	TCACCATCAC	CAGACTGGAG	240	
L6	181	GACAGGTTCA	GTGGCAGTGG	GTCTGGGACA	GACTTCACTC	TCACGATCAG	CAGACTGGAG	240	
CDR3									
L1	241	CCTGAAGATT	TTGCAGTGTA	TTACTGTCAG	<u>CAGTATGGTA</u>	<u>GCTCACCTCC</u>	<u>GTGGACGTTC</u>	300	
L2	241	CCTGAAGATT	TTGCAGTGTA	TTACTGTCAG	<u>CAGTATGATC</u>	<u>ACTCAGCAGG</u>	<u>GTGGACGTTC</u>	300	
L3	241	CCTGAAGATT	TTGCAGTCTA	TTACTGTCAG	<u>CAGTATGGTA</u>	<u>GGTCACCTCC</u>	<u>GTGGACGTTC</u>	300	
L4	241	CCTGAAGATT	TTGCAATATA	TTACTGTCAG	<u>CAGTATGGTA</u>	<u>GCTCACCTCC</u>	<u>GTGGACGTTC</u>	300	
L5	241	CCTGAAGATT	TTGCAGTGTA	TTACTGTCAG	<u>CAGTATGGTA</u>	<u>GCTCACCCACC</u>	<u>GTGGACGTTC</u>	300	
L6	241	CCTGAAGATT	TTGCAGTGTA	TTATTGTCAG	<u>CAGTATGGAA</u>	<u>GTTCACCTCC</u>	<u>GTGGATGTTC</u>	300	
FR4									
L1	301	GGCCAAGGGA	CCAAGGTGGA	AATCAAA	327				
L2	301	GGCCAAGGGA	CCAAGGTGGA	GATCAAA	327				
L3	301	GGCCAAGGGA	CCAAGGTGGA	TATCAAA	327				
L4	301	GGCCAAGGGA	CCAAGGTGGA	AATCAAA	327				
L5	301	GGCCAAGGGA	CACGACTGGA	GATTAAA	327				
L6	301	GGCCAAGGGA	CCAAGGTGGA	GATCAAA	327				

圖 2D

H1	241	CAAATGAACA	GCCTGAGAGC	CGAGGACATG	GCTGTGTATT	ACTGTGCAAG	<u>AGGGAGGTAC</u>	300
H2	241	CAAATGAACA	GCCTGAGTGC	CGAGGACATG	GCTGTGTATT	ACTGTGCAAG	<u>AGGGAGGTAC</u>	300
H3	241	CAAATGAACA	GCCTGAGAGC	CGAGGACATG	GCTGTGTATT	ACTGTGCAAG	<u>AGGGAGGTAC</u>	300
H4	241	CAAATGAACA	GCCTGAGAGC	CGAGGACATG	GCTGTGTATT	ACTGTGCAAG	<u>AGGGAGGTAC</u>	300
H5	241	CAAATGAACA	GCCTGAGAGC	CGAGGACATG	GCTGTGTATT	ACTGTGCAAG	<u>AGGGAGGTAC</u>	300
H6	241	CAAATGAACA	GCCTGAGAGC	CGAGGACATG	GCTGTGTATT	ACTGTGCAAG	<u>AGGGAGGTAC</u>	300
H7	241	CAAATGAACA	GCCTGAGAGC	CGAGGACATG	GCTGTGTATT	ACTGTGCAAG	<u>AGGGAGGTAC</u>	300
H8	241	CAAATGAACA	GCCTGAGAGC	CGAGGACATG	GCTGTGTATT	ACTGTGCAAG	<u>AGGGAGGTAC</u>	300
H9	241	CAAATGAACA	GCCTGAGAGC	CGAGGACATG	GCTGTGTATT	ACTGTGCAAG	<u>AGGGAGGTAC</u>	300
H10	241	CAAATGAACA	GCCTGAGAGC	CGAGGACATG	GCTGTGTATT	ACTGTGCAAG	<u>AGGGAGGTAC</u>	300
H11	241	CAAATGAACA	GCCTGAGAGC	CGAGGACATG	GCTGTGTATT	ACTGTGCAAG	<u>AGGGAGGTAC</u>	300
H12	241	CAAATGAACA	GCCTGAGAGC	CGAGGACATG	GCTGTGTATT	ACTGTGCAAG	<u>AGGGAGGTAC</u>	300
H13	241	CAAATGAACA	GCCTGAGTGC	CGAGGACATG	GCTGTGTATT	ACTGTGCAAG	<u>AGGGAGGTAC</u>	300
H14	241	CAAATGAACA	GCCTGAGAGC	CGAGGACACG	GCTGTGTATT	ACTGTGCAAG	<u>AGGGAGGTAC</u>	300
H15	241	CAAATGAACA	GCCTGAGAGC	CGAGGACACG	GCTGTGTATT	ACTGTGCAAG	<u>AGGGAGGTAC</u>	300
H16	241	CAAATGAACA	GCCTGAGAGC	CGAGGACACG	GCTGTGTATT	ACTGTGCAAG	<u>AGGGAGGTAC</u>	300
H17	241	CAAATGAACA	GCCTGAGAGC	CGAGGACACG	GCTGTGTATT	ACTGTGCAAG	<u>AGGGAGGTAC</u>	300
H18	241	CAAATGAACA	GCCTGAGAGC	CGAGGACACG	GCTGTGTATT	ACTGTGCAAG	<u>AGGGAGGTAC</u>	300
H19	241	CAAATGAACA	GCCTGAGAGC	CGAGGACACG	GCTGTGTATT	ACTGTGCAAG	<u>AGGGAGGTAC</u>	300
H20	241	CAAATGAACA	GCCTGAGAGC	CGAGGACACG	GCTGTGTATT	ACTGTGCAAG	<u>AGGGAGGTAC</u>	300
H21	241	CAAATGAACA	GCCTGAGAGC	CGAGGACACG	GCTGTGTATT	ACTGTGCAAG	<u>AGGGAGGTAC</u>	300
H22	241	CAAATGAACA	GCCTGAGAGC	CGAGGACACG	GCTGTGTATT	ACTGTGCAAG	<u>AGGGAGGTAC</u>	300
H23	241	CAAATGAACA	GCCTGAGAGC	CGAGGACACG	GCTGTGTATT	ACTGTGCAAG	<u>AGGGAGGTAC</u>	300
H24	241	CAAATGAACA	GCCTGAGAGC	CGAGGACACG	GCTGTGTATT	ACTGTGCAAG	<u>AGGGAGGTAC</u>	300

		CDR3		FR4				
H1	301	<u>TACTTTGACT</u>	<u>ACTGGGGCCA</u>	GGGAACCCTG	GTCACCGTCT	CCTCA	345	
H2	301	<u>TACTTCACCC</u>	<u>ACTGGGGCCA</u>	GGGAACCCTG	GTCACCGTCT	CCTCA	345	
H3	301	<u>TGGTACAACA</u>	<u>ACTGGGGCCA</u>	GGGAACCCTG	GTCACCGTCT	CCTCA	345	
H4	301	<u>TACTTCCCCT</u>	<u>GGTGGGGCCA</u>	GGGAACCCTG	GTCACCGTCT	CCTCA	345	
H5	301	<u>TACTTCACGA</u>	<u>GGTGGGGCCA</u>	GGGAACCCTG	GTCACCGTCT	CCTCA	345	
H6	301	<u>TGGTACCCCT</u>	<u>GGTGGGGCCA</u>	GGGAACCCTG	GTCACCGTCT	CCTCA	345	
H7	301	<u>TGGTACCCCT</u>	<u>GGTGGGGCCA</u>	GGGAACCCTG	GTCACCGTCT	CCTCA	345	
H8	301	<u>TGGTCCCCT</u>	<u>GGTGGGGCCA</u>	GGGAACCCTG	GTCACCGTCT	CCTCA	345	
H9	301	<u>TGGTCCCCT</u>	<u>GGTGGGGCCA</u>	GGGAACCCTG	GTCACCGTCT	CCTCA	345	
H10	301	<u>TGGTACCCCT</u>	<u>GGTGGGGCCA</u>	GGGAACCCTG	GTCACCGTCT	CCTCA	345	
H11	301	<u>TGGTACCCCT</u>	<u>GGTGGGGCCA</u>	GGGAACCCTG	GTCACCGTCT	CCTCA	345	
H12	301	<u>TACTTCCCCT</u>	<u>GGTGGGGCCA</u>	GGGAACCCTG	GTCACCGTCT	CCTCA	345	
H13	301	<u>TACTTCCCCT</u>	<u>GGTGGGGCCA</u>	GGGAACCCTG	GTCACCGTCT	CCTCA	345	
H14	301	<u>TACTTCCCCT</u>	<u>GGTGGGGCCA</u>	GGGAACCCTG	GTCACCGTCT	CCTCA	345	
H15	301	<u>TACTTTGACT</u>	<u>ACTGGGGCCA</u>	GGGAACCCTG	GTCACCGTCT	CCTCA	345	
H16	301	<u>TACTTCACCC</u>	<u>ACTGGGGCCA</u>	GGGAACCCTG	GTCACCGTCT	CCTCA	345	
H17	301	<u>TGGTACAACA</u>	<u>ACTGGGGCCA</u>	GGGAACCCTG	GTCACCGTCT	CCTCA	345	
H18	301	<u>TACTTCACGA</u>	<u>GGTGGGGCCA</u>	GGGAACCCTG	GTCACCGTCT	CCTCA	345	
H19	301	<u>TGGTACCCCT</u>	<u>GGTGGGGCCA</u>	GGGAACCCTG	GTCACCGTCT	CCTCA	345	
H20	301	<u>TGGTACCCCT</u>	<u>GGTGGGGCCA</u>	GGGAACCCTG	GTCACCGTCT	CCTCA	345	
H21	301	<u>TGGTCCCCT</u>	<u>GGTGGGGCCA</u>	GGGAACCCTG	GTCACCGTCT	CCTCA	345	
H22	301	<u>TGGTCCCCT</u>	<u>GGTGGGGCCA</u>	GGGAACCCTG	GTCACCGTCT	CCTCA	345	
H23	301	<u>TGGTACCCCT</u>	<u>GGTGGGGCCA</u>	GGGAACCCTG	GTCACCGTCT	CCTCA	345	
H24	301	<u>TGGTACCCCT</u>	<u>GGTGGGGCCA</u>	GGGAACCCTG	GTCACCGTCT	CCTCA	345	

	FR1	CDR1	FR2	CDR2	FR3	CDR3	FR4
L1	EIVLTQSPGTLISLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQKPGQAPRLIFGASSRATGIPDRFSSGSGTDFTLTISRLEPEDPAVYYCQOYGSPPMTFGQGTKEIK						
L2	-----	-----N-----	-----Y-----	-----P-----	-----	-----DH-AG-----	-----D-----
L3	-----	-T-N-D-----	-----Y-----	-----S-----	-----F-----	-----R-----	-----
L4	-----	-M-----D-----	-----Y-----	-----S-----	-----I-----	-----	-----
L5	-----	-A-----N-N-----	-----Y-T-Y-----	-----T-----	-----	-----	-----RL-----
L6	D-----T-A-----	-----G-----	-----R-----	-----Y-----	-----	-----	-----M-----

	FR1	CDR1	FR2	CDR2	FR3	CDR3	FR4
H1	EVQLVQSGGGLVHPGSLRLSCAGSGFTFSR RAM FWVRQAPGKGLEWVSGIGTGGATNTYADSVKGRFTTISRDNAKNSLYIQMNSLRRAEDMAVYYCARGRYYFDYWGQGTLVTVSS						
H2	-----	-----	-----	-----S-----	-----S-----	-----	-----TH-----
H3	-----	-----	-----	-----S-----	-----	-----	-----WYNN-----
H4	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----PW-----
H5	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----TR-----
H6	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----YPW-----
H7	-----	-----	-----	-----S-----	-----	-----	-----W-PW-----
H8	-----	-----	-----	-----S-----	-----	-----	-----W-PW-----
H9	-----	-----	-----	-----S-----	-----	-----	-----WYPW-----
H10	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----WYPW-----
H11	-----	-----	-----	-----S-----	-----	-----	-----WYPW-----
H12	-----	-----	-----	-----S-----	-----	-----	-----PW-----
H13	-----	-----	-----	-----	-----S-----	-----	-----PW-----
H14	-----	-----A-----	-----	-----S-----	-----	-----	-----PW-----
H15	-----	-----A-----	-----	-----S-----	-----	-----	-----T-----
H16	-----	-----A-----	-----	-----S-----	-----	-----	-----T-----
H17	-----	-----A-----	-----	-----S-----	-----	-----	-----TH-----
H18	-----	-----A-----	-----	-----S-----	-----	-----	-----WYNN-----
H19	-----	-----A-----	-----	-----S-----	-----	-----	-----TR-----
H20	-----	-----A-----	-----	-----S-----	-----	-----	-----YPW-----
H21	-----	-----A-----	-----	-----S-----	-----	-----	-----YPW-----
H22	-----	-----A-----	-----	-----S-----	-----	-----	-----W-PW-----
H23	-----	-----A-----	-----	-----S-----	-----	-----	-----W-PW-----
H24	-----	-----A-----	-----	-----S-----	-----	-----	-----WYPW-----

圖 3

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (3) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)

1. 一種單離抗體，其包含下列a)至c)中之任一者：

a) 輕鏈可變區域，該輕鏈可變區域包含選自下列者所成組群中之胺基酸序列：

i) 與選自序列編號：4、6、8、10、12及14所成組群中之序列至少有95%相同之序列；

ii) 與選自序列編號：3、5、7、9、11及13所成組群中之核苷酸序列至少有95%同一性之核苷酸序列所編碼之胺基酸序列；及

iii) 於高度嚴苛條件下可與選自序列編號：3、5、7、9、11及13所成組群中之核苷酸序列之互補體雜交之核苷酸序列所編碼之序列；或

b) 重鏈可變區域，該重鏈可變區域包含選自下列者所成組群中之胺基酸序列：

i) 與選自序列編號：16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60及62所成組群中之序列具有至少95%同一性之序列；

ii) 與選自序列編號：15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59及61所成組群中之核苷酸序列至少有95%同一性之核苷酸序列所編碼之胺基酸序列；及

iii) 於高度嚴苛條件下可與選自序列編號：15、17、

19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、
39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59
及61所成組群中之核苷酸序列之互補體雜交之核
苷酸序列所編碼之序列；或

c) a)之輕鏈可變區域與b)之重鏈可變區域；

其限制條件為該抗體不同時包含序列編號：4、序列
編號：63、序列編號：65、序列編號：67或序列編號：
69之輕鏈可變區域胺基酸序列以及序列編號：16、序列
編號：64、序列編號：66或序列編號：68之重鏈可變區
域胺基酸序列；

以及其中該抗體會與人類IL-4受體結合。

2. 如請求項1之抗體，其包含下列a)至c)中之任一者：

a) 輕鏈可變區域，該輕鏈可變區域包含選自下列者所
成組群中之胺基酸序列：

i) 與選自序列編號：4，6，8，10，12及14所成組
群中之序列至少有97%相同之序列；及

ii) 與選自序列編號：3、5、7、9、11及13所成組群
中之核苷酸序列至少有97%同一性之核苷酸序列
所編碼之胺基酸序列；或

b) 重鏈可變區域，該重鏈可變區域包含選自下列者所
成組群中之胺基酸序列：

i) 與選自序列編號：16、18、20、22、24、26、
28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、
48、50、52、54、56、58、60及62所成組群中之

序列具有至少97%同一性之序列；及

- ii) 與選自序列編號：15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59及61所成組群中之核苷酸序列至少有97%同一性之核苷酸序列所編碼之序列；或

c) a)之輕鏈可變區域與b)之重鏈可變區域。

3. 如請求項2之抗體，其包含下列a)至c)中之任一者：

a) 輕鏈可變區域，該輕鏈可變區域包含選自下列者所成組群中之胺基酸序列：

- i) 與選自序列編號：4、6、8、10、12及14所成組群中之序列至少有99%相同之序列；及
- ii) 與選自序列編號：3、5、7、9、11及13所成組群中之核苷酸序列至少有99%同一性之核苷酸序列所編碼之胺基酸序列；或

b) 重鏈可變區域，該重鏈可變區域包含選自下列者所成組群中之胺基酸序列：

- i) 與選自序列編號：16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60及62所成組群中之序列具有至少99%同一性之序列；及
- ii) 與選自序列編號：15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59及61所成組群中之

核苷酸序列至少有99%同一性之核苷酸序列所編碼之序列；或

c) a)之輕鏈可變區域與b)之重鏈可變區域。

4. 如請求項3之抗體，其包含下列a)至c)中之任一者：

a) 輕鏈可變區域，其包含選自序列編號：4，6，8，10，12及14所成組群中之胺基酸序列；或

b) 重鏈可變區域，其包含選自序列編號：16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60及62所成組群中之胺基酸序列；或

c) a)之輕鏈可變區域與b)之重鏈可變區域。

5. 如請求項1之抗體，其包含下列a)至c)中之任一者：

a) 輕鏈可變區域，其包含與序列編號：4不同之胺基酸序列，該不同處為具有至少一選自S28T、S30N、S30G、S31N、S32D、S32N、A52T、S54Y、T57P、T57S、G93D、S94H、S94R、P96A、P97G及T99M所成組群中之胺基酸取代；或

b) 重鏈可變區域，其包含與序列編號：16不同之胺基酸序列，該不同處為具有至少一選自N58S、Y101W、F102Y、D103T、D103N、D103P、Y104H、Y104N、Y104W、Y104R及T99M所成組群中之胺基酸取代；或

c) a)之輕鏈可變區域與b)之重鏈可變區域。

6. 如請求項1之抗體，其包含下列a)至c)中之任一者：

- a) 輕鏈可變區域，其包含與序列編號：4不同之胺基酸序列，該不同處僅在於：
- i) 具有至少一選自 S28T、S30N、S30G、S31N、S32D、S32N、A52T、S54Y、T57P、T57S、G93D、S94H、S94R、P96A、P97G及T99M所成組群中之胺基酸取代，及
 - ii) 具有至少一選自 E1D、L4M、S7T、G9A、K40R、F50Y、S68F、S77T、V86I、K105R、V106L及E107D所成組群中之胺基酸取代；或
- b) 重鏈可變區域，其包含與序列編號：16不同之胺基酸序列，該不同處僅在於：
- i) 具有至少一選自 N58S、Y101W、F102Y、D103T、D103N、D103P、Y104H、Y104N、Y104W及Y104R所成組群中之胺基酸取代，及
 - ii) 具有至少一選自 Q6E、H13Q、G24A、R86S及M90T所成組群中之胺基酸取代；或
- c) a)之輕鏈可變區域與b)之重鏈可變區域。

7. 如請求項1之抗體，其中：

- a. 輕鏈CDR1包含選自序列編號：6之殘基24-35、序列編號：8之殘基24-35、序列編號：10之殘基24-35、序列編號：12之殘基24-35及序列編號：14之殘基24-35所成組群中之序列；或
- b. 輕鏈CDR2包含選自序列編號：4之殘基51-57、序列編號：6之殘基51-57、序列編號：10之殘基51-57及序列

- 編號：12之殘基51-57所成組群中之序列；或
- c. 輕鏈CDR3包含選自序列編號：4之殘基90-99、序列編號：6之殘基90-99、序列編號：8之殘基90-99及序列編號：14之殘基90-99所成組群中之序列；或
- d. 重鏈CDR1包含序列編號：16之殘基31-35之序列；或
- e. 重鏈CDR2包含選自序列編號：16之殘基50-65及序列編號：18之殘基50-65所成組群中之序列；或
- f. 重鏈CDR3包含選自序列編號：4之殘基90-99、序列編號：18之殘基98-104、序列編號：20之殘基98-104、序列編號：22之殘基98-104、序列編號：24之殘基98-104、序列編號：26之殘基98-104、序列編號：30之殘基98-104及序列編號：34之殘基98-104所成組群中之序列。
8. 如請求項7之抗體，其中：
- a. 輕鏈CDR1包含選自序列編號：6之殘基24-35、序列編號：8之殘基24-35、序列編號：10之殘基24-35、序列編號：12之殘基24-35及序列編號：14之殘基24-35所成組群中之序列；及
- b. 輕鏈CDR2包含選自序列編號：4之殘基51-57、序列編號：6之殘基51-57、序列編號：10之殘基51-57及序列編號：12之殘基51-57所成組群中之序列；及
- c. 輕鏈CDR3包含選自序列編號：4之殘基90-99、序列編號：6之殘基90-99、序列編號：8之殘基90-99及序列編號：14之殘基90-99所成組群中之序列；及

- d. 重鏈 CDR1 包含序列編號：16 之殘基 31-35 之序列；及
 - e. 重鏈 CDR2 包含選自序列編號：16 之殘基 50-65 及序列編號：18 之殘基 50-65 所成組群中之序列；及
 - f. 重鏈 CDR3 包含選自序列編號：4 之殘基 90-99、序列編號：18 之殘基 98-104、序列編號：20 之殘基 98-104、序列編號：22 之殘基 98-104、序列編號：24 之殘基 98-104、序列編號：26 之殘基 98-104、序列編號：30 之殘基 98-104 及序列編號：34 之殘基 98-104 所成組群中之序列。
9. 如請求項 1 之抗體，其中：
- a) 輕鏈 FR1 包含選自序列編號：4 之殘基 1-23、序列編號：10 之殘基 1-23、序列編號：12 之殘基 1-23 及序列編號：14 之殘基 1-23 所成組群中之序列；或
 - b) 輕鏈 FR2 包含選自序列編號：4 之殘基 36-50 及序列編號：14 之殘基 36-50 所成組群中之序列；或
 - c) 輕鏈 FR3 包含選自序列編號：4 之殘基 58-89、序列編號：10 之殘基 58-89 及序列編號：12 之殘基 58-89 所成組群中之序列；或
 - d) 輕鏈 FR4 包含選自序列編號：4 之殘基 100-109、序列編號：8 之殘基 100-109 及序列編號：12 之殘基 100-109 所成組群中之序列；或
 - e) 重鏈 FR1 包含選自序列編號：16 之殘基 1-30 及序列編號：42 之殘基 1-30 所成組群中之序列；或
 - f) 重鏈 FR2 包含序列編號：16 之殘基 36-49 之序列；或

g) 重鏈FR3包含選自序列編號：16之殘基66-97、序列編號：18之殘基66-97及序列編號：42之殘基66-97所成組群中之序列；或

h) 重鏈FR4包含序列編號：16之殘基105-115之序列。

10. 如請求項9之抗體，其中：

a) 輕鏈FR1包含選自序列編號：4之殘基1-23、序列編號：10之殘基1-23、序列編號：12之殘基1-23及序列編號：14之殘基1-23所成組群中之序列；及

b) 輕鏈FR2包含選自序列編號：4之殘基36-50及序列編號：14之殘基36-50所成組群中之序列；及

c) 輕鏈FR3包含選自序列編號：4之殘基58-89、序列編號：10之殘基58-89及序列編號：12之殘基58-89所成組群中之序列；及

d) 輕鏈FR4包含選自序列編號：4之殘基100-109、序列編號：8之殘基100-109及序列編號：12之殘基100-109所成組群中之序列；及

e) 重鏈FR1包含選自序列編號：16之殘基1-30及序列編號：42之殘基1-30所成組群中之序列；及

f) 重鏈FR2包含序列編號：16之殘基36-49之序列；及

g) 重鏈FR3包含選自序列編號：16之殘基66-97、序列編號：18之殘基66-97及序列編號：42之殘基66-97所成組群中之序列；及

h) 重鏈FR4包含序列編號：16之殘基105-115之序列。

11. 如請求項1之抗體，其中該抗體係選自L1H2、L1H3、

L1H4、L1H5、L1H6、L1H7、L1H8、L1H9、L1H10、L1H11、L2H1、L2H2、L2H3、L2H4、L2H5、L2H6、L2H7、L2H8、L2H9、L2H10、L2H11、L2H12、L2H13、L2H14、L3H1、L4H1、L5H1及L6H1所成組群中之抗體。

12. 如請求項1之抗體，其中該抗體為人類、人類化或嵌合抗體。
13. 如請求項1之抗體，其中該抗體為單株抗體。
14. 如請求項1之抗體，其中該抗體選自IgD、IgE、IgM、IgG1、IgG2、IgG3及IgG4所成組群且在絞鏈區具有至少一突變，該突變會使形成重鏈內二硫鍵之傾向減少。
15. 一種經單離之多肽，其包含請求項1之抗體之IL-4受體結合部分。
16. 如請求項15之經單離之多肽，其中該多肽包含Fab、F(ab')₂、scFv、雙功能抗體、三功能抗體或四功能抗體。
17. 一種經單離之核酸，其包含下列a)至d)中之任一者：
 - a) 編碼請求項1(a)之抗體之輕鏈之核苷酸序列或其補體；或
 - b) 編碼請求項1(b)之抗體之重鏈之核苷酸序列或其補體；或
 - c) 編碼包含請求項1之抗體之IL-4受體結合部分之多肽之核苷酸序列或其補體；或
 - d) a)之核苷酸序列及b)之核苷酸序列。

18. 如請求項17之經單離核酸，其中該核酸包含至少一選自序列編號：5、7、9、11、13、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59及61所成組群中之序列。
19. 一種載體，其包含請求項17之核酸。
20. 如請求項19之載體，其中該載體為表現載體。
21. 一種經單離之細胞，其包含請求項17之核酸。
22. 如請求項21之經單離之細胞，其中該細胞為融合瘤。
23. 如請求項21之經單離之細胞，其中該細胞為基因轉移細胞。
24. 一種製造請求項1之抗體之方法，其包含培育包含編碼該抗體之輕鏈之核酸及編碼該抗體之重鏈之核酸之細胞，其之培育條件係能使該細胞表現該輕鏈及該重鏈以及使該輕鏈及該重鏈組合成該抗體者；然後自該細胞單離該抗體。
25. 如請求項24之方法，其中該細胞為融合瘤。
26. 如請求項24之方法，其中該細胞為基因轉移細胞。
27. 一種如請求項1之抗體於製造抑制IL-4受體之藥物之用途。
28. 如請求項27之用途，其中該藥劑係與表現IL-4受體之細胞接觸並與該IL-4受體結合以抑制經由該IL-4受體之信號轉導。
29. 如請求項28之用途，其中該細胞為人類細胞。
30. 如請求項29之用途，其中該人類細胞在人類中。

31. 一種如請求項15之多肽於製造抑制IL-4受體之藥物之用途。
32. 如請求項31之用途，其中該藥劑係與表現IL-4受體之細胞接觸並與該IL-4受體結合以抑制經由該IL-4受體之信號轉導。
33. 如請求項32之用途，其中該細胞為人類細胞。
34. 如請求項33之用途，其中該人類細胞在人類中。
35. 一種如請求項1之抗體於製造經IL-4誘生或惡化之病症之藥劑之用途。
36. 如請求項35之用途，其中該病症為發炎病症或癌性病。
37. 如請求項36之用途，其中該發炎病症或癌性病為免疫性病。
38. 如請求項37之用途，其中該病症為氣喘、敗血性關節炎、疱疹樣皮膚樣、慢性體質特異性蕁麻疹、潰瘍性結腸炎、硬皮症、肥厚性疤痕、輝普耳氏症(Whipple's Disease)、良性前列腺肥大症、有IL-4受體參與之肺異常、有IL-4受體-媒介之表皮障壁損傷參與之病症、有IL-4受體參與之消化系統異常、對於藥物之過敏反應、川崎症、鐮刀細胞疾病、喬格-史特勞斯徵候群(Churg-Strauss syndrome)、格雷氏疾病(Grave's disease)、子癩前症、修格連氏徵候群(Sjogren's syndrome)、自體免疫淋巴增生性徵候群、自體免疫溶血性貧血、巴瑞特氏食道症(Barrett's esophagus)、自體免疫葡萄膜炎、肺結

核、纖維囊腫、過敏性肺支氣管真菌症、慢性阻塞性肺疾病、博來黴素(bleomycin)引起之肺病變及纖維症、放射線引起之肺纖維化、肺泡蛋白質症、成人呼吸窘迫徵候群、類肉瘤病、IgE過高徵候群、體質特異性嗜伊紅性白血球徵候群、自體免疫性起疱症、尋常型天皰瘡、大皰性類天皰瘡、重症肌無力、慢性倦怠徵候群或腎病。

39. 一種如請求項15之多肽於製造治療經IL-4誘生或惡化之病症之藥劑之用途。

40. 如請求項39之用途，其中該病症為發炎病症或癌性病。

41. 如請求項40之用途，其中該發炎病症或癌性病為免疫性病。

42. 如請求項41之用途，其中該病症為氣喘、敗血性關節炎、疱疹樣皮膚樣、慢性體質特異性蕁麻疹、潰瘍性結腸炎、硬皮症、肥厚性疤痕、輝普耳氏症(Whipple's Disease)、良性前列腺肥大症、有IL-4受體參與之肺異常、有IL-4受體-媒介之表皮障壁損傷參與之病症、有IL-4受體參與之消化系統異常、對於藥物之過敏反應、川崎症、鐮刀細胞疾病、喬格-史特勞斯徵候群(Churg-Strauss syndrome)、格雷氏疾病(Grave's disease)、子癩前症、修格連氏徵候群(Sjogren's syndrome)、自體免疫淋巴增生性徵候群、自體免疫溶血性貧血、巴瑞特氏食道症(Barrett's esophagus)、自體免疫葡萄膜炎、肺結

核、纖維囊腫、過敏性肺支氣管真菌症、慢性阻塞性肺疾病、博來黴素(bleomycin)引起之肺病變及纖維症、放射線引起之肺纖維化、肺泡蛋白質症、成人呼吸窘迫徵候群、類肉瘤病、IgE過高徵候群、體質特異性嗜伊紅性白血球徵候群、自體免疫性起疱症、尋常型天皰瘡、大皰性類天皰瘡、重症肌無力、慢性倦怠徵候群或腎病。

43. 一種治療經IL-4誘生或惡化之疾病之醫藥組合物，其包含請求項1之抗體以及賦形劑、稀釋劑或緩衝劑。
44. 一種治療經IL-4誘生或惡化之疾病之醫藥組合物，其包含請求項15之多肽以及賦形劑、稀釋劑或緩衝劑。
45. 如請求項1之抗體，其中該抗體不會與鼠IL-4受體結合。
46. 如請求項1之抗體，其中該抗體會與人類IL-4受體之區域1結合。