



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201625683 A

(43) 公開日：中華民國 105 (2016) 年 07 月 16 日

(21) 申請案號：104137071

(22) 申請日：中華民國 104 (2015) 年 11 月 10 日

(51) Int. Cl. :

*C07K16/24 (2006.01)**C07K16/28 (2006.01)**A61K39/395 (2006.01)**A61K45/06 (2006.01)*

(30) 優先權：2014/11/10 美國

62/077,876

2015/05/22 美國

62/165,732

(71) 申請人：建南德克公司 (美國) GENENTECH, INC. (US)

美國

(72) 發明人：賀斯 菲利浦 E HASS, PHILIP E. (US)；海森 米瑞迪斯 HAZEN, MEREDITH (US)；蕭怡君 HSIAO, YI CHUN (TW)；柯斯拉 瑞吉塔 KHOSLA, RAJITA (US)；娜卡慕拉 傑芮 R NAKAMURA, GERALD R. (US)；西夏沙雅 黛雅 SESHASAYEE, DHAYA (US)；凡 魯克恩 迦配恩 曼諾 VAN LOOKEREN-CAMPAGNE, MENNO (NL)；奚 宏康 XI, HONGKANG (US)；翟 文武 ZHAI, WENWU (US)；畢佛 傑克 三世 BEVERS, JACK, III (US)；江 南西 CHIANG, NANCY (US)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：348 項 圖式數：25 共 631 頁

(54) 名稱

抗介白素-33 抗體及其用途

ANTI-INTERLEUKIN-33 ANTIBODIES AND USES THEREOF

(57) 摘要

本發明提供介白素-33(IL-33)抗體及其使用方法。

The invention provides interleukin-33 (IL-33) antibodies and methods of using the same.

指定代表圖：

基於 IL-33 細胞之阻斷分析

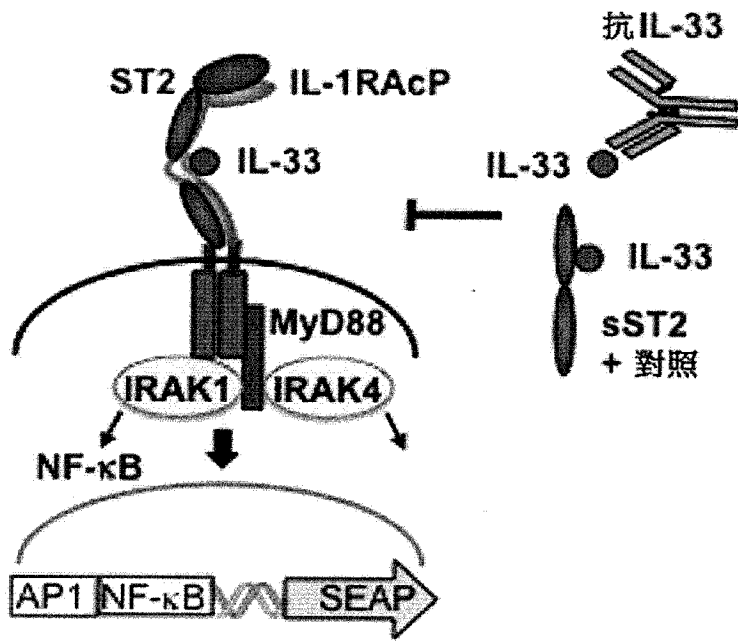


圖 1A

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

抗介白素-33 抗體及其用途

ANTI-INTERLEUKIN-33 ANTIBODIES AND USES THEREOF

【技術領域】

【0001】 本發明係關於抗介白素-33 (IL-33)抗體及其使用方法，包括用於治療 IL-33 介導之病症的方法。

【先前技術】

【0002】 介白素-33 (IL-33)為由 *IL33* 基因編碼之介白素-1 (IL-1)細胞因子家族之成員，且組成性地表現於結構細胞，諸如平滑肌細胞、上皮細胞及內皮細胞中。IL-33 可由巨噬細胞及樹突細胞中之炎性因子誘導。由環境觸發物諸如過敏原、毒素及病原引起之細胞應激可導致 IL-33 釋放。生物可利用 IL-33 與由抑制致瘤性 2 (ST2)蛋白及介白素-1 受體輔助蛋白 (IL-1RAcP)組成之異二聚 IL-33 受體複合體結合以經由接頭蛋白骨髓分化初級反應 88 (MyD88)及可能 MyD88-接頭樣(Mal)蛋白活化 AP-1 及 NF- κ B 路徑。IL-33 刺激多種細胞類型，包括先天 II 型(ILC2)細胞、肥大細胞、嗜鹼性球、嗜伊紅血球及樹突細胞，以促進 2 型免疫性。

【0003】 IL-33 路徑已被證明涉及在各種疾病中，包括過敏相關疾病，對於該等疾病仍存在開發改良之組合物(包括治療性抗 IL-33 拮抗劑)及治療方法的需要。

【發明內容】

【0004】 本發明係關於抗 IL-33 抗體(包括雙特異性抗 IL-33/抗 IL-13 抗體)及其使用方法。

【0005】 在一個態樣中，本發明提供一種經分離抗體，該抗體以約 500 pM 或更低之 K_D 特異性結合人類及食蟹獼猴(cyno)介白素-33 (IL-33)兩者。在一些實施例中，該抗體以約 100 fM 與約 500 pM 之間之 K_D 特異性結合人類 IL-33。在一些實施例中，該抗體以約 1 pM 與約 200 pM 之間之 K_D 特異性結合人類 IL-33。在一些實施例中，該抗體以約 15 pM 與約 180 pM

之間之 K_D 特異性結合人類 IL-33。在一些實施例中，該抗體以約 15 pM 與約 140 pM 之間之 K_D 特異性結合人類 IL-33。在一些實施例中，該抗體以約 100 fM 與約 500 pM 之間之 K_D 特異性結合食蟹獼猴 IL-33。在一些實施例中，該抗體以約 1 pM 與約 500 pM 之間之 K_D 特異性結合食蟹獼猴 IL-33。在一些實施例中，該抗體以約 100 pM 與約 500 pM 之間之 K_D 特異性結合食蟹獼猴 IL-33。在一些實施例中，該抗體以約 125 pM 與約 500 pM 之間之 K_D 特異性結合食蟹獼猴 IL-33。在一些實施例中，該抗體以約 1 pM 與約 500 pM 之間之 K_D 特異性結合人類及食蟹獼猴 IL-33 兩者。在一些實施例中，該抗體以約 1 pM 與約 200 pM 之間之 K_D 特異性結合人類 IL-33。

【0006】 在一些實施例中，前述抗體中任一者能夠抑制 IL-33 與 IL-33 受體(例如，ST2 及/或 IL-1RAcP)之結合。在一些實施例中，使用基於細胞之阻斷分析來量測該抑制。在一些實施例中，該抗體以約 0.001 $\mu\text{g/ml}$ 與約 0.5 $\mu\text{g/ml}$ 之間之 90%抑制性濃度(IC90)抑制人類 IL-33 與 IL-33 受體之結合。在一些實施例中，IC90 為介於約 0.002 $\mu\text{g/ml}$ 與約 0.25 $\mu\text{g/ml}$ 之間。在一些實施例中，IC90 為約 0.17 $\mu\text{g/ml}$ 。在一些實施例中，IC90 為約 0.004 $\mu\text{g/ml}$ 。在一些實施例中，該抗體以約 800 fM 與約 10 pM 之間之 50%抑制性濃度(IC50)抑制人類 IL-33 與 IL-33 受體之結合。在一些實施例中，IC50 為介於約 1 pM 與約 5 pM 之間。在一些實施例中，IC50 為約 2.5 pM。在一些實施例中，該抗體以約 1 nM 與約 5 nM 之間之 IC50 抑制食蟹獼猴 IL-33 與 IL-33 受體之結合。在一些實施例中，IC50 為約 4 nM。在一些實施例中，HEK-BLUE™ IL-33/IL-1 β 細胞用於基於細胞之阻斷分析中。在一些實施例中，HEK-BLUE™ IL-33/IL-1 β 細胞包含核酸，該核酸包含 SEQ ID NO: 311 之序列。在一些實施例中，該分析包括用 IL-33 處理 HEK-BLUE™ IL-33/IL-1 β 細胞。在一些實施例中，IL-33 包含 SEQ ID NO: 313-318 中任一者之胺基酸序列。在一些實施例中，sST2-LZ 在基於細胞之阻斷分析中用作陽性對照。在一些實施例中，sST2-LZ 包含 SEQ ID NO: 310 之胺基酸序列。

【0007】 在上述態樣之一些實施例中，該抗體包含結合域，該結合域包含：(a) HVR-H1，其包含 SFSMS (SEQ ID NO: 1)之胺基酸序列；(b)

HVR-H2, 其包含 TISGGKTFTDYVDSVKG (SEQ ID NO: 2) 之胺基酸序列; 及(c) HVR-H3, 其包含 ANYGNWFFEYV (SEQ ID NO: 3) 之胺基酸序列。在一些實施例中, 該結合域進一步包含: (a) FR-H1, 其包含 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFS (SEQ ID NO: 12) 之胺基酸序列; (b) FR-H2, 其包含 WVRQAPGKGLEWVA (SEQ ID NO: 13) 之胺基酸序列; (c) FR-H3, 其包含 RFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTR (SEQ ID NO: 14) 之胺基酸序列; 及(d) FR-H4, 其包含 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 15) 之胺基酸序列。在一些實施例中, 該結合域進一步包含: (a) FR-H1, 其包含 DVNLVESGGG SVKPGGSLKLSCVASGFTFS (SEQ ID NO: 16) 之胺基酸序列; (b) FR-H2, 其包含 WVRQTPEKRLEWVA (SEQ ID NO: 17) 之胺基酸序列; (c) FR-H3, 其包含 RFTISRDDAKNTLYLQMSSELESDTAMYYCTR (SEQ ID NO: 18) 之胺基酸序列; 及(d) FR-H4, 其包含 WGAGTTVAVSS (SEQ ID NO: 19) 之胺基酸序列。在一些實施例中, 該結合域進一步包含: (a) FR-H1, 其包含 EVQLVESGGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFS (SEQ ID NO: 12) 或 EVQLVESGGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFS (SEQ ID NO: 20) 之胺基酸序列; (b) FR-H2, 其包含 WVRQAPGKGLEWVA (SEQ ID NO: 13) 或 WVRQAPGKGLEWVS (SEQ ID NO: 21) 之胺基酸序列; (c) FR-H3, 其包含 RFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTR (SEQ ID NO: 22)、RFTISRDDAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCTR (SEQ ID NO: 23)、RFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCTR (SEQ ID NO: 24) 或 RFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTR (SEQ ID NO: 14) 之胺基酸序列; 及(d) FR-H4, 其包含 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 15) 之胺基酸序列。在一些實施例中, 該結合域進一步包含: (a) HVR-L1, 其包含 RASESVAKYGLSLLN (SEQ ID NO: 4) 之胺基酸序列; (b) HVR-L2, 其包含 AASNRRGS (SEQ ID NO: 5) 之胺基酸序列; 及(c) HVR-L3, 其包含 QQSKEVPFT (SEQ ID NO: 6) 之胺基酸序列。在一些實施例中, 該結合域進一步包含: (a) FR-L1, 其包含 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC (SEQ ID NO: 25) 之胺基酸序列; (b) FR-L2, 其包含 WFQQKPGQPRLIF (SEQ ID NO: 26) 之胺基酸序列; (c) FR-L3, 其包含 GIPARFSGSGSGTDFT

LTISSELEPEDFAVYYC (SEQ ID NO: 27)之胺基酸序列；及(d) FR-L4，其包含 FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 28)之胺基酸序列。在一些實施例中，該結合域進一步包含：(a) FR-L1，其包含 DIVLTQSPGFLVVSLGQRATISC (SEQ ID NO: 29)之胺基酸序列；(b) FR-L2，其包含 WFQQKPGQPPLLIF (SEQ ID NO: 30)之胺基酸序列；(c) FR-L3，其包含 GVPARFSGSGSGTDFSLNIHPMEEDDTAMYFC (SEQ ID NO: 31)之胺基酸序列；及(d) FR-L4，其包含 FGSGTKLEIK (SEQ ID NO: 32)之胺基酸序列。在一些實施例中，該結合域進一步包含：(a) FR-L1，其包含 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC (SEQ ID NO: 25)之胺基酸序列；(b) FR-L2，其包含 WFQQKPGQPPRLLIF (SEQ ID NO: 26)之胺基酸序列；(c) FR-L3，其包含 GIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYYC (SEQ ID NO: 27)、GVPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYFC (SEQ ID NO: 33)、GVPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYYC (SEQ ID NO: 34)或 GIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYFC (SEQ ID NO: 35)之胺基酸序列；及(d) FR-L4，其包含 FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 28)之胺基酸序列。

【0008】 在上述態樣之一些實施例中，該抗體包含結合域，該結合域包含：(a) HVR-H1，其包含 SSIFYWG (SEQ ID NO: 65)之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SIYYSGRITYYNPSLKS (SEQ ID NO: 66)或 SIYYSGRITYYNPALKS (SEQ ID NO: 67)之胺基酸序列；及(c) HVR-H3，其包含 AGGLYNWNDESFSFYMDV (SEQ ID NO: 68)之胺基酸序列。在一些實施例中，該結合域進一步包含：(a) FR-H1，其包含 ELQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIR (SEQ ID NO: 72)之胺基酸序列；(b) FR-H2，其包含 WIRQPPGKGLEWIG (SEQ ID NO: 73)之胺基酸序列；(c) FR-H3，其包含 RVTISVDTSKNQFSLMLTSVTAADTAVYYCAR (SEQ ID NO: 74)之胺基酸序列；及(d) FR-H4，其包含 WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 75)之胺基酸序列。在一些實施例中，該結合域進一步包含：(a) FR-H1，其包含 QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIR (SEQ ID NO: 76)之胺基酸序列；(b) FR-H2，其包含 WIRQPPGKGLEWIG (SEQ ID NO: 73)之胺基酸序列；(c) FR-H3，其包含 RVTISVDTSKNQFSLMLTSVTAADTAVYYCAR (SEQ ID

NO: 74)之胺基酸序列；及(d) FR-H4，其包含 WGNGTTVTVSS (SEQ ID NO: 78)之胺基酸序列。在一些實施例中，該結合域進一步包含：(a) FR-H1，其包含 ELQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIR (SEQ ID NO: 72)、QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIR (SEQ ID NO: 76)或 QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIR (SEQ ID NO: 77)之胺基酸序列；(b) FR-H2，其包含 WIRQPPGKGLEWIG (SEQ ID NO: 73)之胺基酸序列；(c) FR-H3，其包含 RVTISVDTSKNQFSLMLTSVTAADTAVYYCAR (SEQ ID NO: 74)之胺基酸序列；及(d) FR-H4，其包含 WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 75)或 WGNGTTVTVSS (SEQ ID NO: 78)之胺基酸序列。在一些實施例中，該結合域進一步包含：(a) HVR-L1，其包含 RASQSFSSSYLA (SEQ ID NO: 69)之胺基酸序列；(b) HVR-L2，其包含 GASSRAT (SEQ ID NO: 70)之胺基酸序列；及(c) HVR-L3，其包含 QQYDRSPLT (SEQ ID NO: 71)之胺基酸序列。在一些實施例中，該結合域進一步包含：(a) FR-L1，其包含 EIVLTQSPGTLSPGERATLSC (SEQ ID NO: 79)之胺基酸序列；(b) FR-L2，其包含 WYQQKPGQAPRLLIY (SEQ ID NO: 80)之胺基酸序列；(c) FR-L3，其包含 GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC (SEQ ID NO: 81)之胺基酸序列；及(d) FR-L4，其包含 FGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 82)之胺基酸序列。

【0009】 在另一個態樣中，本發明提供一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體，其中該抗體包含結合域，該結合域包含以下 6 個 HVR：(a) HVR-H1，其包含 SFSX₁S (SEQ ID NO: 62)之胺基酸序列，其中 X₁ 為 Met、Leu 或 Val；(b) HVR-H2，其包含 TISGGKTFTDYVDX₁VKG (SEQ ID NO: 63)之胺基酸序列，其中 X₁ 為 Ser 或 Ala；(c) HVR-H3，其包含 ANYGX₁X₂FFEY (SEQ ID NO: 64)之胺基酸序列，其中 X₁ 為 Asn 或 Asp，且 X₂ 為 Trp 或 Phe；(d) HVR-L1，其包含 RASESVAKYGLSLLN (SEQ ID NO: 4)之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 AASNRGS (SEQ ID NO: 5)之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 QQSKEVPFT (SEQ ID NO: 6)之胺基酸序列。在一些實施例中，該結合域包含以下 6 個 HVR：(a) HVR-H1，其包含 SFSMS (SEQ ID NO: 1)之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 TISGGKTFTDYVDSVKG (SEQ ID NO: 2)之胺基

酸序列；(c) HVR-H3，其包含 ANYGNWFFEV (SEQ ID NO: 3)之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 RASESVAKYGLSLLN (SEQ ID NO: 4)之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 AASNRGS (SEQ ID NO: 5)之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 QQSKEVPFT (SEQ ID NO: 6)之胺基酸序列。

【0010】 在另一個態樣中，本發明提供一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體，其中該抗體包含結合域，該結合域包含(a)重鏈可變(VH)域，其包含與 SEQ ID NO: 36 之胺基酸序列具有至少 95% 序列一致性之胺基酸序列；(b)輕鏈可變(VL)域，其包含與 SEQ ID NO: 37 之胺基酸序列具有至少 95% 序列一致性之胺基酸序列；或(c)如(a)中之 VH 域及如(b)中之 VL 域。在一些實施例中，該 VH 域進一步包含：(a) FR-H1，其包含 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS (SEQ ID NO: 12)之胺基酸序列；(b) FR-H2，其包含 WVRQAPGKGLEWVA (SEQ ID NO: 13)之胺基酸序列；(c) FR-H3，其包含 RFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTR (SEQ ID NO: 14)之胺基酸序列；及(d) FR-H4，其包含 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 15)之胺基酸序列。在一些實施例中，該 VH 域包含 SEQ ID NO: 36 之胺基酸序列。在一些實施例中，該 VL 域進一步包含：(a) FR-L1，其包含 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC (SEQ ID NO: 25)之胺基酸序列；(b) FR-L2，其包含 WFQQKPGQPRLIF (SEQ ID NO: 26)之胺基酸序列；(c) FR-L3，其包含 GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYC (SEQ ID NO: 27)之胺基酸序列；及(d) FR-L4，其包含 FGQGKVEIK (SEQ ID NO: 28)之胺基酸序列。在一些實施例中，該 VL 域包含 SEQ ID NO: 37 之胺基酸序列。在一些實施例中，該 VH 域進一步包含：(a) FR-H1，其包含 DVNLVESGGGSVKPGGSLKLSCVASGFTFS (SEQ ID NO: 16)之胺基酸序列；(b) FR-H2，其包含 WVRQTPEKRLEWVA (SEQ ID NO: 17)之胺基酸序列；(c) FR-H3，其包含 RFTISRDDAKNTLYLQMSSLESEDAMYYCTR (SEQ ID NO: 18)之胺基酸序列；及(d) FR-H4，其包含 WGAGTTVAVSS (SEQ ID NO: 19)之胺基酸序列。在一些實施例中，該 VH 域包含 SEQ ID NO: 38 之胺基酸序列。在一些實施例中，該 VL 域進一步包含：(a) FR-L1，其包含 DIVLTQSPGFLVVS LGQRATISC (SEQ ID NO: 29)之胺基酸序列；(b)

FR-L2, 其包含 WFQQKPGQPPKLLIF (SEQ ID NO: 30)之胺基酸序列; (c) FR-L3, 其包含 GVPARFSGSGSGTDFSLNIHPMEEDDTAMYFC (SEQ ID NO: 31)之胺基酸序列; 及(d) FR-L4, 其包含 FGSGTKLEIK (SEQ ID NO: 32)之胺基酸序列。在一些實施例中, 該 VL 域包含 SEQ ID NO: 39 之胺基酸序列。在一些實施例中, 該 VH 域進一步包含: (a) FR-H1, 其包含 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS (SEQ ID NO: 12)或 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS (SEQ ID NO: 20)之胺基酸序列; (b) FR-H2, 其包含 WVRQAPGKGLEWVA (SEQ ID NO: 13)或 WVRQAPGKGLEWVS (SEQ ID NO: 21)之胺基酸序列; (c) FR-H3, 其包含 RFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTR (SEQ ID NO: 22)、RFTISRDDAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCTR (SEQ ID NO: 23)、RFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTR (SEQ ID NO: 24)或 RFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTR (SEQ ID NO: 14)之胺基酸序列; 及(d) FR-H4, 其包含 WGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 15)之胺基酸序列。在一些實施例中, 該 VH 域包含 SEQ ID NO: 40 之胺基酸序列。在一些實施例中, 該 VL 域進一步包含: (a) FR-L1, 其包含 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC (SEQ ID NO: 25)之胺基酸序列; (b) FR-L2, 其包含 WFQQKPGQPPRLLIF (SEQ ID NO: 26)之胺基酸序列; (c) FR-L3, 其包含 GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYC (SEQ ID NO: 27)、GVPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYC (SEQ ID NO: 33)、GVPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYC (SEQ ID NO: 34)或 GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYC (SEQ ID NO: 35)之胺基酸序列; 及(d) FR-L4, 其包含 FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 28)之胺基酸序列。在一些實施例中, 該 VL 域包含 SEQ ID NO: 41 之胺基酸序列。

【0011】 在另一個態樣中, 本發明提供一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體, 其中該抗體包含結合域, 該結合域包含(a) VH 域, 其包含與 SEQ ID NO: 36 之胺基酸序列具有至少 99% 序列一致性之胺基酸序列; 及(b) VL 域, 其包含與 SEQ ID NO: 37 之胺基酸序列具有至少 99% 序列一致性之胺基酸序列。

【0012】 在另一個態樣中，本發明提供一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體，其中該抗體包含結合域，該結合域包含(a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 38 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列；及(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 39 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列。

【0013】 在另一個態樣中，本發明提供一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體，其中該抗體包含結合域，該結合域包含(a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 40 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列；及(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 41 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列。

【0014】 在另一個態樣中，本發明提供一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體，其中該抗體包含結合域，該結合域包含以下 6 個 HVR：(a) HVR-H1，其包含 SSIFYWG (SEQ ID NO: 65)之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SIYYSGRITYYNPX₁LKS (SEQ ID NO: 90)之胺基酸序列，其中 X₁ 為 Ser 或 Ala；(c) HVR-H3，其包含 AGGLYNWNDESFSFYMDV (SEQ ID NO: 68)之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 RASQSFSSSYLA (SEQ ID NO: 69)之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 GASSRAT (SEQ ID NO: 70)之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 QQYDRSPLT (SEQ ID NO: 71)之胺基酸序列。在一些實施例中，該結合域包含以下 6 個 HVR：(a) HVR-H1，其包含 SSIFYWG (SEQ ID NO: 65)之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SIYYSGRITYYNPSLKS (SEQ ID NO: 66) 之 胺 基 酸 序 列 ； (c) HVR-H3，其包含 AGGLYNWNDESFSFYMDV (SEQ ID NO: 68)之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 RASQSFSSSYLA (SEQ ID NO: 69)之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 GASSRAT (SEQ ID NO: 70)之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 QQYDRSPLT (SEQ ID NO: 71)之胺基酸序列。在一些實施例中，該結合域包含以下 6 個 HVR：(a) HVR-H1，其包含 SSIFYWG (SEQ ID NO: 65)之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SIYYSGRITYYNPALKS (SEQ ID NO: 67) 之 胺 基 酸 序 列 ； (c) HVR-H3，其包含 AGGLYNWNDESFSFYMDV (SEQ ID NO: 68)之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 RASQSFSSSYLA (SEQ ID NO:



69)之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 GASSRAT (SEQ ID NO: 70)之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 QQYDRSPLT (SEQ ID NO: 71)之胺基酸序列。

【0015】 在另一個態樣中，本發明提供一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體，其中該抗體包含結合域，該結合域包含(a)重鏈可變(VH)域，其包含與 SEQ ID NO: 84 之胺基酸序列具有至少95%序列一致性之胺基酸序列；(b)輕鏈可變(VL)域，其包含與 SEQ ID NO: 85 之胺基酸序列具有至少 95 %序列一致性之胺基酸序列；或(c)如(a)中之 VH 域及如(b)中之 VL 域。在一些實施例中，該 VH 域進一步包含：(a) FR-H1，其包含 ELQLQESGPGL VKPSETLSLTCTVSGGSIR (SEQ ID NO: 72)之胺基酸序列；(b) FR-H2，其包含 WIRQPPGKGLEWIG (SEQ ID NO: 73)之胺基酸序列；(c) FR-H3，其包含 RVTISVDTSKNQFSLMLTSVTAADTAVYYCAR (SEQ ID NO: 74)之胺基酸序列；及(d) FR-H4，其包含 WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 75)之胺基酸序列。在一些實施例中，該 VH 域包含 SEQ ID NO: 84 之胺基酸序列。在一些實施例中，該 VL 域進一步包含：(a) FR-L1，其包含 EIVLT QSPGTLSPGERATLSC (SEQ ID NO: 79)之胺基酸序列；(b) FR-L2，其包含 WYQQKPGQAPRLLIY (SEQ ID NO: 80)之胺基酸序列；(c) FR-L3，其包含 GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC (SEQ ID NO: 81)之胺基酸序列；及(d) FR-L4，其包含 FGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 82)之胺基酸序列。在一些實施例中，該 VL 域包含 SEQ ID NO: 85 之胺基酸序列。在一些實施例中，該 VH 域包含 SEQ ID NO: 86 之胺基酸序列。在一些實施例中，該 VL 域進一步包含：(a) FR-L1，其包含 EIVLTQSPGTLSPGERATLSC (SEQ ID NO: 79)之胺基酸序列；(b) FR-L2，其包含 WYQQKPGQAPRLLIY (SEQ ID NO: 80)之胺基酸序列；(c) FR-L3，其包含 GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC (SEQ ID NO: 81)之胺基酸序列；及(d) FR-L4，其包含 FGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 82)之胺基酸序列。在一些實施例中，該 VL 域包含 SEQ ID NO: 87 之胺基酸序列。在一些實施例中，該 VH 域進一步包含：(a) FR-H1，其包含 QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIR (SEQ ID NO: 76)之胺基酸序列；(b) FR-H2，其包含 W

IRQPPGKGLEWIG (SEQ ID NO: 73)之胺基酸序列；(c) FR-H3，其包含 RVTISVDTSKNQFSLMLTSVTAADTAVYYCAR (SEQ ID NO: 74)之胺基酸序列；及(d) FR-H4，其包含 WNGGTTVTVSS (SEQ ID NO: 78)之胺基酸序列。在一些實施例中，該 VH 域包含 SEQ ID NO: 88 之胺基酸序列。在一些實施例中，該 VL 域進一步包含：(a) FR-L1，其包含 EIVLTQSPGTLTSLSPGERATLSC (SEQ ID NO: 79)之胺基酸序列；(b) FR-L2，其包含 WYQQKPGQAPRLLIY (SEQ ID NO: 80)之胺基酸序列；(c) FR-L3，其包含 GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC (SEQ ID NO: 81)之胺基酸序列；及(d) FR-L4，其包含 FGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 82)之胺基酸序列。在一些實施例中，該 VL 域包含 SEQ ID NO: 89 之胺基酸序列。

【0016】 在另一個態樣中，本發明提供一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體，其中該抗體包含結合域，該結合域包含(a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 84 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列；及(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 85 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列。

【0017】 在另一個態樣中，本發明提供一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體，其中該抗體包含結合域，該結合域包含(a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 86 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列；及(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 87 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列。

【0018】 在另一個態樣中，本發明提供一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體，其中該抗體包含結合域，該結合域包含(a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 88 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列；及(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 89 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列。

【0019】 在另一個態樣中，本發明提供一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體，其中該抗體包含結合域，該結合域包含以下 6 個 HVR：(a) HVR-H1，其包含 NYX₁MN (SEQ ID NO: 97)之胺基酸序列，其中 X₁ 為 Trp、Phe 或 Tyr；(b) HVR-H2，其包含 EITLKFNX₁YX₂THYAESVKG (SEQ ID NO: 98)之胺基

酸序列，其中 X_1 為 Asn、Asp、Ser 或 Ala，且 X_2 為 Ser 或 Ala；(c) HVR-H3，其包含 RNYGX₁X₂YINV (SEQ ID NO: 99)之胺基酸序列，其中 X_1 為 Asp 或 Asn，且 X_2 為 Trp 或 Phe；(d) HVR-L1，其包含 RASESVDKFGX₁SFLN (SEQ ID NO: 100)之胺基酸序列，其中 X_1 為 Met、Val 或 Leu；(e) HVR-L2，其包含 VASSQGS (SEQ ID NO: 113)之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 QQSKDIPYT (SEQ ID NO: 114)之胺基酸序列。在一些實施例中，該結合域包含以下 6 個 HVR：(a) HVR-H1，其包含 NYWMN (SEQ ID NO: 101)之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 EITLKFNNYSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 104)之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 RNYGDWYINV (SEQ ID NO: 109)之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 RASESVDKFGMSFLN (SEQ ID NO: 112)之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 VASSQGS (SEQ ID NO: 113)之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 QQSKDIPYT (SEQ ID NO: 114)之胺基酸序列。在一些實施例中，該結合域包含以下 6 個 HVR：(a) HVR-H1，其包含 NYWMN (SEQ ID NO: 101)之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 EITLKFNNYSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 104)之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 RNYGNWYINV (SEQ ID NO: 110)之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 RASESVDKFGMSFLN (SEQ ID NO: 112)之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 VASSQGS (SEQ ID NO: 113)之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 QQSKDIPYT (SEQ ID NO: 114)之胺基酸序列。在一些實施例中，該結合域包含以下 6 個 HVR：(a) HVR-H1，其包含 NYWMN (SEQ ID NO: 101)之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 EITLKFNDYSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 105)之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 RNYGNWYINV (SEQ ID NO: 110)之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 RASESVDKFGVSFLN (SEQ ID NO: 115)之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 VASSQGS (SEQ ID NO: 113)之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 QQSKDIPYT (SEQ ID NO: 114)之胺基酸序列。

【0020】 在另一個態樣中，本發明提供一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體，其中該抗體包含結合域，該結合域包含(a)重鏈可變(VH)域，其包含與 SEQ ID NO: 134 之胺基酸序列具有至少 95%序列一致性之胺基酸序列；(b)輕鏈可變(VL)域，其包含與 SEQ ID NO: 135 之胺基酸序列具有至

少 95% 序列一致性之胺基酸序列；或(c)如(a)中之 VH 域及如(b)中之 VL 域。在一些實施例中，該 VH 域進一步包含：(a) FR-H1，其包含 EVKLEESGG GLVQPGGSMKLSCVASGFTFS (SEQ ID NO: 117)之胺基酸序列；(b) FR-H2，其包含 WVRQSPEKGLEWMA (SEQ ID NO: 119)之胺基酸序列；(c) FR-H3，其包含 RFSISRDDSKSTVYLQMNNLRAEDTGIYYCAR (SEQ ID NO: 121)之胺基酸序列；及(d) FR-H4，其包含 WGAGTTVTVSS (SEQ ID NO: 124)之胺基酸序列。在一些實施例中，該 VH 域包含 SEQ ID NO: 134 之胺基酸序列。在一些實施例中，該 VL 域進一步包含：(a) FR-L1，其包含 DIVLTQSPTSLAVSLGQRATISC (SEQ ID NO: 126)之胺基酸序列；(b) FR-L2，其包含 WFQQKPGQPPKLLIF (SEQ ID NO: 128)之胺基酸序列；(c) FR-L3，其包含 GVPARFSGSGSGTDFSLNIHPVEEDDTAMYFC (SEQ ID NO: 130)之胺基酸序列；及(d) FR-L4，其包含 FGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 132)之胺基酸序列。在一些實施例中，該 VL 域包含 SEQ ID NO: 135 之胺基酸序列。

【0021】 在另一個態樣中，本發明提供一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體，其中該抗體包含結合域，該結合域包含(a)重鏈可變(VH)域，其包含與 SEQ ID NO: 136 之胺基酸序列具有至少 95% 序列一致性之胺基酸序列；(b)輕鏈可變(VL)域，其包含與 SEQ ID NO: 137 之胺基酸序列具有至少 95% 序列一致性之胺基酸序列；或(c)如(a)中之 VH 域及如(b)中之 VL 域。在一些實施例中，該 VH 域進一步包含：(a) FR-H1，其包含 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS (SEQ ID NO: 118)之胺基酸序列；(b) FR-H2，其包含 WVRQAPGKGLEWMA (SEQ ID NO: 120)之胺基酸序列；(c) FR-H3，其包含 RFTISRDN SKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 122)或 RFTISRDDSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 123)之胺基酸序列；及(d) FR-H4，其包含 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 125)之胺基酸序列。在一些實施例中，該 VH 域包含 SEQ ID NO: 138 之胺基酸序列。在一些實施例中，該 VL 域進一步包含：(a) FR-L1，其包含 DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC (SEQ ID NO: 127)之胺基酸序列；(b) FR-L2，其包含 WYQQKPGQPPKLLIF (SEQ ID NO: 129)之胺基酸序列；(c)

FR-L3, 其包含 GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC (SEQ ID NO: 131) 之胺基酸序列; 及(d) FR-L4, 其包含 FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 133) 之胺基酸序列。在一些實施例中, 該 VL 域包含 SEQ ID NO: 139 之胺基酸序列。

【0022】 在另一個態樣中, 本發明提供一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體, 其中該抗體包含結合域, 該結合域包含(a) VH 域, 其包含與 SEQ ID NO: 134 之胺基酸序列具有至少 99% 序列一致性之胺基酸序列; 及(b) VL 域, 其包含與 SEQ ID NO: 135 之胺基酸序列具有至少 99% 序列一致性之胺基酸序列。

【0023】 在另一個態樣中, 本發明提供一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體, 其中該抗體包含結合域, 該結合域包含(a) VH 域, 其包含與 SEQ ID NO: 136 之胺基酸序列具有至少 99% 序列一致性之胺基酸序列; 及(b) VL 域, 其包含與 SEQ ID NO: 137 之胺基酸序列具有至少 99% 序列一致性之胺基酸序列。

【0024】 在另一個態樣中, 本發明提供一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體, 其中該抗體包含結合域, 該結合域包含(a) VH 域, 其包含與 SEQ ID NO: 138 之胺基酸序列具有至少 99% 序列一致性之胺基酸序列; 及(b) VL 域, 其包含與 SEQ ID NO: 139 之胺基酸序列具有至少 99% 序列一致性之胺基酸序列。

【0025】 在另一個態樣中, 本發明提供一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體, 其中該抗體包含結合域, 該結合域包含以下 6 個 HVR: (a) HVR-H1, 其包含 KFWMN (SEQ ID NO: 158) 之胺基酸序列; (b) HVR-H2, 其包含 EIRLX₁X₂INYVKDYAESVKG (SEQ ID NO: 161) 之胺基酸序列, 其中 X₁ 為 Asn 或 Ser, 且 X₂ 為 Ser 或 Ala; (c) HVR-H3, 其包含 RNYGNWFFEI (SEQ ID NO: 160) 之胺基酸序列; (d) HVR-L1, 其包含 RASESVDRYGISFMN (SEQ ID NO: 164) 之胺基酸序列; (e) HVR-L2, 其包含 AASNQGS (SEQ ID NO: 165) 之胺基酸序列; 及(f) HVR-L3, 其包含 QHSKEVPYT (SEQ ID NO: 166) 之胺基酸序列。在一些實施例中, 該結合域包含以下 6 個 HVR: (a) HVR-H1, 其包含 KFWMN (SEQ ID NO: 158) 之胺基酸序列; (b) HVR-H2, 其包含

EIRLNSINYVKDYAESVKG (SEQ ID NO: 159)之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 RNYGNWFFEI (SEQ ID NO: 160)之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 RASESVDRYGISFMN (SEQ ID NO: 164)之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 AASNQGS (SEQ ID NO: 165)之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 QHSKEVPYT (SEQ ID NO: 166)之胺基酸序列。在一些實施例中，該結合域包含以下 6 個 HVR：(a) HVR-H1，其包含 KFWMN (SEQ ID NO: 158)之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 EIRLSSINYVKDYAESVKG (SEQ ID NO: 162)之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 RNYGNWFFEI (SEQ ID NO: 160)之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 RASESVDRYGISFMN (SEQ ID NO: 164)之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 AASNQGS (SEQ ID NO: 165)之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 QHSKEVPYT (SEQ ID NO: 166)之胺基酸序列。在一些實施例中，該結合域包含以下 6 個 HVR：(a) HVR-H1，其包含 KFWMN (SEQ ID NO: 158)之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 EIRLNAINYVKDYAESVKG (SEQ ID NO: 163)之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 RNYGNWFFEI (SEQ ID NO: 160)之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 RASESVDRYGISFMN (SEQ ID NO: 164)之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 AASNQGS (SEQ ID NO: 165)之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 QHSKEVPYT (SEQ ID NO: 166)之胺基酸序列。

【0026】 在另一個態樣中，本發明提供一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體，其中該抗體包含結合域，該結合域包含(a)重鏈可變(VH)域，其包含與 SEQ ID NO: 183 之胺基酸序列具有至少 95%序列一致性之胺基酸序列；(b)輕鏈可變(VL)域，其包含與 SEQ ID NO: 184 之胺基酸序列具有至少 95%序列一致性之胺基酸序列；或(c)如(a)中之 VH 域及如(b)中之 VL 域。在一些實施例中，該 VH 域進一步包含：(a) FR-H1，其包含 EVKLEESGGGLVQPGGSMKLSCVASGFTFN (SEQ ID NO: 167)之胺基酸序列；(b) FR-H2，其包含 WVRQSPEKGLEWVA (SEQ ID NO: 168)之胺基酸序列；(c) FR-H3，其包含 RFTISRDDSKNSVYLQMNNLRAEDTGIYYCIR (SEQ ID NO: 169)之胺基酸序列；及(d) FR-H4，其包含 WGAGTTVTVSS (SEQ ID NO: 170)之胺基酸序列。在一些實施例中，該 VH 域包含 SEQ ID NO:

183 之胺基酸序列。在一些實施例中，該 VL 域進一步包含：(a) FR-L1，其包含 DIVLTQSPASLAVSLGQRATISC (SEQ ID NO: 175)之胺基酸序列；(b) FR-L2，其包含 WFQQKPGQSPKLLIY (SEQ ID NO: 176)之胺基酸序列；(c) FR-L3，其包含 GVPARFSGSGSGTDFSLNIHPLEEDDAAMYFC (SEQ ID NO: 177)之胺基酸序列；及(d) FR-L4，其包含 FGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 178)之胺基酸序列。在一些實施例中，該 VL 域包含 SEQ ID NO: 184 之胺基酸序列。

【0027】 在另一個態樣中，本發明提供一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體，其中該抗體包含結合域，該結合域包含(a)重鏈可變(VH)域，其包含與 SEQ ID NO: 185 之胺基酸序列具有至少 95%序列一致性之胺基酸序列；(b)輕鏈可變(VL)域，其包含與 SEQ ID NO: 186 之胺基酸序列具有至少 95%序列一致性之胺基酸序列；或(c)如(a)中之 VH 域及如(b)中之 VL 域。在一些實施例中，VH 域進一步包含：(a) FR-H1，其包含 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFN (SEQ ID NO: 171)之胺基酸序列；(b) FR-H2，其包含 WVRQAPGKGLEWVA (SEQ ID NO: 172)之胺基酸序列；(c) FR-H3，其包含 RFTISRDNKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCIR (SEQ ID NO: 173)之胺基酸序列；及(d) FR-H4，其包含 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 174)之胺基酸序列。在一些實施例中，該 VH 域包含 SEQ ID NO: 185 之胺基酸序列。在一些實施例中，該 VL 域進一步包含：(a) FR-L1，其包含 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC (SEQ ID NO: 179)之胺基酸序列；(b) FR-L2，其包含 WFQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 180)之胺基酸序列；(c) FR-L3，其包含 GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC (SEQ ID NO: 181)之胺基酸序列；及(d) FR-L4，其包含 FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 182)之胺基酸序列。在一些實施例中，該 VL 域包含 SEQ ID NO: 186 之胺基酸序列。在一些實施例中，該 VH 域包含 SEQ ID NO: 187 之胺基酸序列。在一些實施例中，該 VL 域包含 SEQ ID NO: 188 之胺基酸序列。在一些實施例中，該 VH 域包含 SEQ ID NO: 189 之胺基酸序列。在一些實施例中，該 VL 域包含 SEQ ID NO: 190 之胺基酸序列。

【0028】 在另一個態樣中，本發明提供一種特異性結合 IL-33 之經分

離抗體，其中該抗體包含結合域，該結合域包含(a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 183 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列；及(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 184 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列。

【0029】 在另一個態樣中，本發明提供一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體，其中該抗體包含結合域，該結合域包含(a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 185 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列；及(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 186 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列。

【0030】 在另一個態樣中，本發明提供一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體，其中該抗體包含結合域，該結合域包含(a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 187 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列；及(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 188 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列。

【0031】 在另一個態樣中，本發明提供一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體，其中該抗體包含結合域，該結合域包含(a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 189 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列；及(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 190 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列。

【0032】 在另一個態樣中，本發明提供一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體，其中該抗體包含結合域，該結合域包含以下 6 個 HVR：(a) HVR-H1，其包含 DYNMN (SEQ ID NO: 191)之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 DINPKX₁X₂DTFYNQNFKD (SEQ ID NO: 192)之胺基酸序列，其中 X₁ 為 Asn 或 Ser，且 X₂ 為 Gly 或 Ala；(c) HVR-H3，其包含 HYYYGSSYGGFVY (SEQ ID NO: 196)之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 HASQNINWLS (SEQ ID NO: 197)之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 AASKLHT (SEQ ID NO: 198)之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 QQGQSYPLT (SEQ ID NO: 199)之胺基酸序列。在一些實施例中，該結合域包含以下 6 個 HVR：(a) HVR-H1，其包含 DYNMN (SEQ ID NO: 191)之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含

DINPKNGDTFYNQNFKD (SEQ ID NO: 193)之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 HYYYGSSYGGFVY (SEQ ID NO: 196)之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 HASQNINWLS (SEQ ID NO: 197)之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 AASKLHT (SEQ ID NO: 198)之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 QQGQSYPLT (SEQ ID NO: 199)之胺基酸序列。在一些實施例中，該結合域包含以下 6 個 HVR：(a) HVR-H1，其包含 DYNMN (SEQ ID NO: 191)之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 DINPKSGDTFYNQNFKD (SEQ ID NO: 194)或 DINPKNADTFYQNFKD (SEQ ID NO: 195)之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 HYYYGSSYGGFVY (SEQ ID NO: 196)之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 HASQNINWLS (SEQ ID NO: 197)之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 AASKLHT (SEQ ID NO: 198)之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 QQGQSYPLT (SEQ ID NO: 199)之胺基酸序列。

【0033】 在另一個態樣中，本發明提供一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體，其中該抗體包含結合域，該結合域包含(a)重鏈可變(VH)域，其包含與 SEQ ID NO: 216 之胺基酸序列具有至少 95%序列一致性之胺基酸序列；(b)輕鏈可變(VL)域，其包含與 SEQ ID NO: 217 之胺基酸序列具有至少 95%序列一致性之胺基酸序列；或(c)如(a)中之 VH 域及如(b)中之 VL 域。在一些實施例中，該 VH 域進一步包含：(a) FR-H1，其包含 EVLLQQSGPELVKPGASVKISCNASGYTFS (SEQ ID NO: 200)之胺基酸序列；(b) FR-H2，其包含 WVKQSHGKSLESIG (SEQ ID NO: 201)之胺基酸序列；(c) FR-H3，其包含 KATLTIDKSSSTVYMELRSLTSEDAMYYCAR (SEQ ID NO: 202)之胺基酸序列；及(d) FR-H4，其包含 WGQGTLVTVAA (SEQ ID NO: 203)之胺基酸序列。在一些實施例中，該 VH 域包含 SEQ ID NO: 216 之胺基酸序列。在一些實施例中，該 VL 域進一步包含：(a) FR-L1，其包含 DIQMNQSPSSLSASLGDTITITC (SEQ ID NO: 208)之胺基酸序列；(b) FR-L2，其包含 WYQQKAGNNPKLLIY (SEQ ID NO: 209)之胺基酸序列；(c) FR-L3，其包含 GVPSRFTGSGSGTLFTLTISSLQPEDIATYYC (SEQ ID NO: 210)之胺基酸序列；及(d) FR-L4，其包含 FGSGTNLELK (SEQ ID NO: 211)之胺基酸序列。在一些實施例中，該 VL 域包含 SEQ ID NO: 217 之胺基酸

序列。

【0034】 在另一個態樣中，本發明提供一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體，其中該抗體包含結合域，該結合域包含(a)重鏈可變(VH)域，其包含與 SEQ ID NO: 218 之胺基酸序列具有至少 95%序列一致性之胺基酸序列；(b)輕鏈可變(VL)域，其包含與 SEQ ID NO: 219 之胺基酸序列具有至少 95%序列一致性之胺基酸序列；或(c)如(a)中之 VH 域及如(b)中之 VL 域。在一些實施例中，該 VH 域進一步包含：(a) FR-H1，其包含 EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFS (SEQ ID NO: 204)之胺基酸序列；(b) FR-H2，其包含 WVRQAPGQGLESIG (SEQ ID NO: 205)之胺基酸序列；(c) FR-H3，其包含 RATLTIDKSTSTAYLELSSLRSEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 206)之胺基酸序列；及(d) FR-H4，其包含 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 207)之胺基酸序列。在一些實施例中，該 VH 域包含 SEQ ID NO: 218 之胺基酸序列。在一些實施例中，該 VL 域進一步包含：(a) FR-L1，其包含 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC (SEQ ID NO: 212)之胺基酸序列；(b) FR-L2，其包含 WYQQKPGKNP KLLIY (SEQ ID NO: 213)之胺基酸序列；(c) FR-L3，其包含 GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC (SEQ ID NO: 214)之胺基酸序列；及(d) FR-L4，其包含 FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 215)之胺基酸序列。在一些實施例中，該 VL 域包含 SEQ ID NO: 219 之胺基酸序列。

【0035】 在另一個態樣中，本發明提供一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體，其中該抗體包含結合域，該結合域包含(a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 216 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列；及(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 217 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列。在另一實施例中，該 VH 域包含 SEQ ID NO: 220 之胺基酸序列。在另一實施例中，該 VL 域包含 SEQ ID NO: 219 之胺基酸序列。

【0036】 在另一個態樣中，本發明提供一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體，其中該抗體包含結合域，該結合域包含(a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 218 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列；及(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 219 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸

序列。

【0037】 在另一個態樣中，本發明提供一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體，其中該抗體包含結合域，該結合域包含(a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 220 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列；及(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 219 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列。

【0038】 在另一個態樣中，本發明提供一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體，其中該抗體包含結合域，該結合域包含以下 6 個 HVR:(a) HVR-H1，其包含 SYWIN (SEQ ID NO: 222)之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 RIAPGSGFISYNELFKD (SEQ ID NO: 223)之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 EFYYGSFYGGFAY (SEQ ID NO: 224)之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 HASQNIHVWLS (SEQ ID NO: 225)之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 KASTLHT (SEQ ID NO: 226)之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 QQGQSSPLT (SEQ ID NO: 227)之胺基酸序列。

【0039】 在另一個態樣中，本發明提供一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體，其中該抗體包含結合域，該結合域包含(a)重鏈可變(VH)域，其包含與 SEQ ID NO: 236 之胺基酸序列具有至少 95%序列一致性之胺基酸序列；(b)輕鏈可變(VL)域，其包含與 SEQ ID NO: 237 之胺基酸序列具有至少 95%序列一致性之胺基酸序列；或(c)如(a)中之 VH 域及如(b)中之 VL 域。在一些實施例中，該 VH 域進一步包含：(a) FR-H1，其包含 QVQLQQSGNDLVKPGASVKLSCKASGYTFT (SEQ ID NO: 228)之胺基酸序列；(b) FR-H2，其包含 WIKQRPGQGLEWIG (SEQ ID NO: 229)之胺基酸序列；(c) FR-H3，其包含 KATLTVDTSSTAYIQLGSLSSSEDSAVYFCAR (SEQ ID NO: 230)之胺基酸序列；及(d) FR-H4，其包含 WGQGTLVTVSA (SEQ ID NO: 231)之胺基酸序列。在一些實施例中，該 VH 域包含 SEQ ID NO: 236 之胺基酸序列。在一些實施例中，該 VL 域進一步包含：(a) FR-L1，其包含 DIQMNQSPSSLSASLGDTITITC (SEQ ID NO: 232)之胺基酸序列；(b) FR-L2，其包含 WYQQKPGNIPKLLIY (SEQ ID NO: 233)之胺基酸序列；(c) FR-L3，其包含 GVPSRFNGSGSGTGTFTLTISLQPEDATYYC (SEQ ID NO:

234)之胺基酸序列；及(d) FR-L4，其包含 FGAGTKLEVK (SEQ ID NO: 235) 之胺基酸序列。在一些實施例中，該 VL 域包含 SEQ ID NO: 237 之胺基酸序列。

【0040】 在另一個態樣中，本發明提供一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體，其中該抗體包含結合域，該結合域包含(a)重鏈可變(VH)域，其包含與 SEQ ID NO: 246 之胺基酸序列具有至少 95%序列一致性之胺基酸序列；(b)輕鏈可變(VL)域，其包含與 SEQ ID NO: 247 之胺基酸序列具有至少 95%序列一致性之胺基酸序列；或(c)如(a)中之 VH 域及如(b)中之 VL 域。在一些實施例中，該 VH 域進一步包含：(a) FR-H1，其包含 EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT (SEQ ID NO: 238)之胺基酸序列；(b) FR-H2，其包含 WVRQAPGQGLEWIG (SEQ ID NO: 239)之胺基酸序列；(c) FR-H3，其包含 RVTITRDTSTSTAYLELSSLRSEDVAVYYCAR (SEQ ID NO: 240)之胺基酸序列；及(d) FR-H4，其包含 WGQGTLLVTVSS (SEQ ID NO: 241)之胺基酸序列。在一些實施例中，該 VH 域包含 SEQ ID NO: 246 之胺基酸序列。在一些實施例中，該 VL 域進一步包含：(a) FR-L1，其包含 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC (SEQ ID NO: 242)之胺基酸序列；(b) FR-L2，其包含 WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 243)之胺基酸序列；(c) FR-L3，其包含 GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC (SEQ ID NO: 244)之胺基酸序列；及(d) FR-L4，其包含 FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 245) 之胺基酸序列。在一些實施例中，該 VL 域包含 SEQ ID NO: 247 之胺基酸序列。

【0041】 在另一個態樣中，本發明提供一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體，其中該抗體包含結合域，該結合域包含(a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 236 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列；及(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 237 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列。

【0042】 在另一個態樣中，本發明提供一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體，其中該抗體包含結合域，該結合域包含(a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 246 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列；及(b) VL 域，

其包含與 SEQ ID NO: 247 之胺基酸序列具有至少 99% 序列一致性之胺基酸序列。

【0043】 在另一個態樣中，本發明提供一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體，其中該抗體包含結合域，該結合域包含以下 6 個 HVR：(a) HVR-H1，其包含 GSAX₁H (SEQ ID NO: 248) 之胺基酸序列，其中 X₁ 為 Met 或 Ile；(b) HVR-H2，其包含 RIRSX₁X₂NX₃YATX₄YX₅ASVKG (SEQ ID NO: 249) 之胺基酸序列，其中 X₁ 為 Arg 或 Lys，X₂ 為 Asn、Thr 或 Gly，X₃ 為 Asn 或 Ser，X₄ 為 Ala 或 Glu，且 X₅ 為 Ala 或 Asp；(c) HVR-H3，其包含 X₁X₂X₃X₄PFDY (SEQ ID NO: 250) 之胺基酸序列，其中 X₁ 為 Leu 或 Gln，X₂ 為 Gln、Gly 或 Phe，X₃ 為 Gln 或 Gly，且 X₄ 為 Pro 或 Asp；(d) HVR-L1，其包含 RASQGIRNDLD (SEQ ID NO: 251) 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 AASSLQS (SEQ ID NO: 252) 之胺基酸序列；及 (f) HVR-L3，其包含 LQHX₁X₂YPX₃T (SEQ ID NO: 253) 之胺基酸序列，其中 X₁ 為 Asp 或 Ser，X₂ 為 Ser 或 Ile，且 X₃ 為 Leu 或 Pro。在一些實施例中，該結合域包含以下 6 個 HVR：(a) HVR-H1，其包含 GSAMH (SEQ ID NO: 254) 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 RIRSRNNNYATAYAASVKG (SEQ ID NO: 255) 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 LQQPPFDY (SEQ ID NO: 256) 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 RASQGIRNDLD (SEQ ID NO: 251) 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 AASSLQS (SEQ ID NO: 252) 之胺基酸序列；及 (f) HVR-L3，其包含 LQHDSYPLT (SEQ ID NO: 257) 之胺基酸序列。在一些實施例中，該結合域包含以下 6 個 HVR：(a) HVR-H1，其包含 GSAIH (SEQ ID NO: 258) 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 RIRSRTNNYATEYDASVKG (SEQ ID NO: 259) 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 LGQPPFDY (SEQ ID NO: 260) 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 RASQGIRNDLD (SEQ ID NO: 251) 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 AASSLQS (SEQ ID NO: 252) 之胺基酸序列；及 (f) HVR-L3，其包含 LQHSIYPPT (SEQ ID NO: 261) 之胺基酸序列。在一些實施例中，該結合域包含以下 6 個 HVR：(a) HVR-H1，其包含 GSAMH (SEQ ID NO: 254) 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 RIRSKGNSYATAYAASVKG (SEQ ID NO: 262) 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，

其包含 QFGDPFDY (SEQ ID NO: 263)之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 RASQGIRNDLD (SEQ ID NO: 251)之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 AASSLQS (SEQ ID NO: 252)之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 LQHDSYPLT (SEQ ID NO: 257)之胺基酸序列。

【0044】 在另一個態樣中，本發明提供一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體，其中該抗體包含結合域，該結合域包含(a)重鏈可變(VH)域，其包含與 SEQ ID NO: 282 之胺基酸序列具有至少 95%序列一致性之胺基酸序列；(b)輕鏈可變(VL)域，其包含與 SEQ ID NO: 283 之胺基酸序列具有至少 95%序列一致性之胺基酸序列；或(c)如(a)中之 VH 域及如(b)中之 VL 域。在一些實施例中，該 VH 域進一步包含：(a) FR-H1，其包含 QVQLVQSGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFS (SEQ ID NO: 264)之胺基酸序列；(b) FR-H2，其包含 WVRQASGKGLEWVG (SEQ ID NO: 267)之胺基酸序列；(c) FR-H3，其包含 RFTISRDDSKRTTYLQMNSLKTEDTAVYYCTR (SEQ ID NO: 269)之胺基酸序列；及(d) FR-H4，其包含 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 272)之胺基酸序列。在一些實施例中，該 VH 域包含 SEQ ID NO: 282 之胺基酸序列。在一些實施例中，該 VL 域進一步包含：(a) FR-L1，其包含 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC (SEQ ID NO: 273)之胺基酸序列；(b) FR-L2，其包含 WYQQKPGKAPKRLIY (SEQ ID NO: 276)之胺基酸序列；(c) FR-L3，其包含 GVPSRFNGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYC (SEQ ID NO: 277)之胺基酸序列；及(d) FR-L4，其包含 FGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 280)之胺基酸序列。在一些實施例中，該 VL 域包含 SEQ ID NO: 283 之胺基酸序列。

【0045】 在另一個態樣中，本發明提供一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體，其中該抗體包含結合域，該結合域包含(a)重鏈可變(VH)域，其包含與 SEQ ID NO: 284 之胺基酸序列具有至少 95%序列一致性之胺基酸序列；(b)輕鏈可變(VL)域，其包含與 SEQ ID NO: 285 之胺基酸序列具有至少 95%序列一致性之胺基酸序列；或(c)如(a)中之 VH 域及如(b)中之 VL 域。在一些實施例中，該 VH 域進一步包含：(a) FR-H1，其包含 EVQLVESGGDLVQPGGSLKLSCAASGFTFS (SEQ ID NO: 265)之胺基酸序

列；(b) FR-H2，其包含 WVRQASGKGLEWVG (SEQ ID NO: 267)之胺基酸序列；(c) FR-H3，其包含 RFTISRDDSKRTAYLQMNSLKTEDTAVYYCTR (SEQ ID NO: 270)之胺基酸序列；及(d) FR-H4，其包含 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 272)之胺基酸序列。在一些實施例中，該 VH 域包含 SEQ ID NO: 284 之胺基酸序列。在一些實施例中，該 VL 域進一步包含：(a) FR-L1，其包含 AIQMTQSPSSLSASVGDRVITC (SEQ ID NO: 274)之胺基酸序列；(b) FR-L2，其包含 WYQQKPGKAPKRLIY (SEQ ID NO: 276)之胺基酸序列；(c) FR-L3，其包含 GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC (SEQ ID NO: 278)之胺基酸序列；及(d) FR-L4，其包含 FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 281)之胺基酸序列。在一些實施例中，該 VL 域包含 SEQ ID NO: 285 之胺基酸序列。

【0046】 在另一個態樣中，本發明提供一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體，其中該抗體包含結合域，該結合域包含(a)重鏈可變(VH)域，其包含與 SEQ ID NO: 286 之胺基酸序列具有至少 95%序列一致性之胺基酸序列；(b)輕鏈可變(VL)域，其包含與 SEQ ID NO: 287 之胺基酸序列具有至少 95%序列一致性之胺基酸序列；或(c)如(a)中之 VH 域及如(b)中之 VL 域。在一些實施例中，該 VH 域進一步包含：(a) FR-H1，其包含 EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFS (SEQ ID NO: 266)之胺基酸序列；(b) FR-H2，其包含 WVRQAPGKGLEWVG (SEQ ID NO: 268)之胺基酸序列；(c) FR-H3，其包含 RFSISRDDSKRTAYLQMSSLKTEDSAVYYCAR (SEQ ID NO: 271)之胺基酸序列；及(d) FR-H4，其包含 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 272)之胺基酸序列。在一些實施例中，該 VH 域包含 SEQ ID NO: 286 之胺基酸序列。在一些實施例中，該 VL 域進一步包含：(a) FR-L1，其包含 AIRITQSPSSLSASVGDRVITC (SEQ ID NO: 275)之胺基酸序列；(b) FR-L2，其包含 WYQQKPGKAPKRLIY (SEQ ID NO: 276)之胺基酸序列；(c) FR-L3，其包含 GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYC (SEQ ID NO: 279)之胺基酸序列；及(d) FR-L4，其包含 FGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 280)之胺基酸序列。在一些實施例中，該 VL 域包含 SEQ ID NO: 287 之胺基酸序列。

【0047】 在另一個態樣中，本發明提供一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體，其中該抗體包含結合域，該結合域包含(a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 282 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列；及(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 283 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列。

【0048】 在另一個態樣中，本發明提供一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體，其中該抗體包含結合域，該結合域包含(a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 284 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列；及(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 285 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列。

【0049】 在另一個態樣中，本發明提供一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體，其中該抗體包含結合域，該結合域包含(a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 286 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列；及(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 287 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列。

【0050】 在另一個態樣中，本發明提供一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體，其中該抗體包含(a)重鏈，其包含與 SEQ ID NO: 288 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列；及(b)輕鏈，其包含與 SEQ ID NO: 289 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列。

【0051】 在另一個態樣中，本發明提供一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體，其中該抗體包含(a)重鏈，其包含與 SEQ ID NO: 290 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列；及(b)輕鏈，其包含與 SEQ ID NO: 291 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列。

【0052】 在另一個態樣中，本發明提供一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體，其中該抗體包含(a)重鏈，其包含與 SEQ ID NO: 292 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列；及(b)輕鏈，其包含與 SEQ ID NO: 293 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列。

【0053】 在另一個態樣中，本發明提供一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體，其中該抗體包含(a)重鏈，其包含與 SEQ ID NO: 294 之胺基酸序列

具有至少 99% 序列一致性之胺基酸序列；及(b)輕鏈，其包含與 SEQ ID NO: 295 之胺基酸序列具有至少 99% 序列一致性之胺基酸序列。

【0054】 在前述態樣中任一者之一些實施例中，該抗體特異性結合人類或食蟹獼猴 IL-33。在一些實施例中，該抗體特異性結合人類及食蟹獼猴 IL-33 兩者。在一些實施例中，該抗體以約 1 nM 或更低之 K_D 特異性結合人類及食蟹獼猴 IL-33 兩者。在一些實施例中，該抗體以約 100 fM 與約 1 nM 之間之 K_D 特異性結合人類 IL-33。在一些實施例中，該抗體以約 1 pM 與約 200 pM 之間之 K_D 特異性結合人類 IL-33。在一些實施例中，該抗體以約 75 pM 與約 180 pM 之間之 K_D 特異性結合人類 IL-33。在一些實施例中，該抗體以約 75 pM 與約 140 pM 之間之 K_D 特異性結合人類 IL-33。在一些實施例中，該抗體以約 100 fM 與約 1 nM 之間之 K_D 特異性結合食蟹獼猴 IL-33。在一些實施例中，該抗體以約 1 pM 與約 500 pM 之間之 K_D 特異性結合食蟹獼猴 IL-33。在一些實施例中，該抗體以約 200 pM 與約 500 pM 之間之 K_D 特異性結合食蟹獼猴 IL-33。在一些實施例中，該抗體以約 250 pM 與約 500 pM 之間之 K_D 特異性結合食蟹獼猴 IL-33。在一些實施例中，該抗體以約 1 pM 與約 500 pM 之間之 K_D 特異性結合人類及食蟹獼猴 IL-33 兩者。在一些實施例中，該抗體以約 1 pM 與約 200 pM 之間之 K_D 特異性結合人類 IL-33。

【0055】 在前述態樣中任一者之一些實施例中，該抗體能夠抑制 IL-33 與 IL-33 受體之結合。在一些實施例中，使用基於細胞之阻斷分析來量測該抑制。在一些實施例中，該抗體以約 0.001 $\mu\text{g/ml}$ 與約 0.5 $\mu\text{g/ml}$ 之間之 90% 抑制性濃度(IC90)抑制人類 IL-33 與 IL-33 受體之結合。在一些實施例中，IC90 為介於約 0.002 $\mu\text{g/ml}$ 與約 0.25 $\mu\text{g/ml}$ 之間。在一些實施例中，IC90 為約 0.17 $\mu\text{g/ml}$ 。在一些實施例中，IC90 為約 0.004 $\mu\text{g/ml}$ 。

【0056】 在前述態樣中任一者之一些實施例中，該抗體包含去糖基化位點突變。

【0057】 在前述態樣中任一者之一些實施例中，該抗體為單株抗體、人類抗體、人類化抗體或嵌合抗體。

【0058】 在前述態樣中任一者之一些實施例中，該抗體為結合 IL-33 之抗體片段。在一些實施例中，抗體片段係選自由 Fab、Fab'-SH、Fv、scFv

及(Fab')₂片段組成之群。

【0059】 在前述態樣中任一者之一些實施例中，該抗體為全長抗體。在一些實施例中，該抗體為 IgG 抗體。在一些實施例中，該 IgG 抗體為 IgG1 抗體。在一些實施例中，該 IgG 抗體為 IgG4 抗體。在一些實施例中，該 IgG4 抗體在鉸鏈區中包含突變。在一些實施例中，該突變為取代突變。在一些實施例中，該取代突變處於胺基酸殘基 S228 (EU 編號)處。在一些實施例中，該取代突變為 S228P 突變。

【0060】 在前述態樣中任一者之一些實施例中，該抗體為單特異性抗體。

【0061】 在前述態樣中任一者之一些實施例中，該抗體為多特異性抗體。在一些實施例中，該抗體為雙特異性抗體。在一些實施例中，該雙特異性抗體包含結合第二生物分子之第二結合域，其中該第二生物分子係選自由以下組成之群：介白素-13 (IL-13)、介白素-4 (IL-4)、介白素-5 (IL-5)、介白素-17 (IL-17)、因子 D、HtrA1、VEGF 及 VEGF 受體。在一些實施例中，該第二生物分子為因子 D。在一些實施例中，該第二生物分子為 HtrA1。在一些實施例中，該第二生物分子為 VEGF。在一些實施例中，該第二生物分子為 IL-13。在一些實施例中，該第二結合域包含以下 6 個 HVR：(a) HVR-H1，其包含 AYSVN (SEQ ID NO: 296)之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 MIWGDGKIVYNSALKS (SEQ ID NO: 297)之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 DGYYPYAMDN (SEQ ID NO: 298)之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 RASKSVDSYGNSFMH (SEQ ID NO: 299)之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 LASNLES (SEQ ID NO: 300)之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 QQNNEDPRT (SEQ ID NO: 301)之胺基酸序列。在一些實施例中，該第二結合域包含(a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 302 之胺基酸序列具有至少 95%序列一致性之胺基酸序列；(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 303 之胺基酸序列具有至少 95%序列一致性之胺基酸序列；或(c)如(a)中之 VH 域及如(b)中之 VL 域。在一些實施例中，該 VH 域包含 SEQ ID NO: 302 之胺基酸序列。在一些實施例中，該 VL 域包含 SEQ ID NO: 303 之胺基酸序列。

【0062】 在另一個態樣中，本發明提供一種特異性結合 IL-33 及 IL-13 兩者之經分離抗體，其中該抗體包含特異性結合 IL-33 之第一結合域，該第一結合域包含以下 6 個 HVR：(a) HVR-H1，其包含 SFSMS (SEQ ID NO: 1) 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 TISGGKTFTDYVDSVKG (SEQ ID NO: 2) 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 ANYGNWFFEY (SEQ ID NO: 3) 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 RASESVAKYGLSLLN (SEQ ID NO: 4) 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 AASNRGS (SEQ ID NO: 5) 之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 QQSKEVPFT (SEQ ID NO: 6) 之胺基酸序列；及特異性結合 IL-13 之第二結合域，該第二結合域包含以下 6 個 HVR：(a) HVR-H1，其包含 AYSVN (SEQ ID NO: 296) 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 MIWGDGKIVYNSALKS (SEQ ID NO: 297) 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 DGYYPYAMDN (SEQ ID NO: 298) 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 RASKSVDSYGNSFMH (SEQ ID NO: 299) 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 LASNLES (SEQ ID NO: 300) 之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 QQNEDPRT (SEQ ID NO: 301) 之胺基酸序列。

【0063】 在另一個態樣中，本發明提供一種特異性結合 IL-33 及 IL-13 兩者之經分離抗體，其中該抗體包含特異性結合 IL-33 之第一結合域，該第一結合域包含以下 6 個 HVR：(a) HVR-H1，其包含 SSIFYWG (SEQ ID NO: 65) 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SIYYSGRTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 66) 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 AGGLYNWNDESFSFYMDV (SEQ ID NO: 68) 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 RASQSFSSSYLA (SEQ ID NO: 69) 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 GASSRAT (SEQ ID NO: 70) 之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 QQYDRSPLT (SEQ ID NO: 71) 之胺基酸序列；及特異性結合 IL-13 之第二結合域，該第二結合域包含以下 6 個 HVR：(a) HVR-H1，其包含 AYSVN (SEQ ID NO: 296) 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 MIWGDGKIVYNSALKS (SEQ ID NO: 297) 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 DGYYPYAMDN (SEQ ID NO: 298) 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 RASKSVDSYGNSFMH (SEQ ID NO: 299) 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 LASNLES (SEQ ID NO: 300) 之胺基酸序列；及(f)

HVR-L3，其包含 QQNNEDPRT (SEQ ID NO: 301)之胺基酸序列。

【0064】 在另一個態樣中，本發明提供一種特異性結合 IL-33 及 IL-13 兩者之經分離抗體，其中該抗體包含特異性結合 IL-33 之第一結合域，該第一結合域包含：(a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 36 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列，及(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 37 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列；及特異性結合 IL-13 之第二結合域，該第二結合域包含：(a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 302 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列，及(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 303 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列。

【0065】 在另一個態樣中，本發明提供一種特異性結合 IL-33 及 IL-13 兩者之經分離抗體，其中該抗體包含特異性結合 IL-33 之第一結合域，該第一結合域包含：(a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 84 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列，及(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 85 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列；及特異性結合 IL-13 之第二結合域，該第二結合域包含：(a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 302 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列，及(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 303 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列。

【0066】 在另一個態樣中，本發明提供一種特異性結合 IL-33 及 IL-13 兩者之經分離抗體，其中該抗體包含：(a)特異性結合 IL-33 之第一重鏈及第一輕鏈，其中該第一重鏈包含與 SEQ ID NO: 306 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列，且該第一輕鏈包含與 SEQ ID NO: 307 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列；及(b)特異性結合 IL-13 之第二重鏈及第二輕鏈，其中該第二重鏈包含與 SEQ ID NO: 304 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列，且該第二輕鏈包含與 SEQ ID NO: 305 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列。

【0067】 在另一個態樣中，本發明提供一種特異性結合 IL-33 及 IL-13 兩者之經分離抗體，其中該抗體包含：(a)特異性結合 IL-33 之第一重鏈及第

一輕鏈，其中該第一重鏈包含與 SEQ ID NO: 308 之胺基酸序列具有至少 99% 序列一致性之胺基酸序列，且該第一輕鏈包含與 SEQ ID NO: 309 之胺基酸序列具有至少 99% 序列一致性之胺基酸序列；及(b)特異性結合 IL-13 之第二重鏈及第二輕鏈，其中該第二重鏈包含與 SEQ ID NO: 304 之胺基酸序列具有至少 99% 序列一致性之胺基酸序列，且該第二輕鏈包含與 SEQ ID NO: 305 之胺基酸序列具有至少 99% 序列一致性之胺基酸序列。

【0068】 在前述態樣中任一者之一些實施例中，該抗體為抗原結合抗體片段。在一些實施例中，該抗原結合抗體片段係選自由 Fab、Fab'-SH、Fv、scFv 及(Fab')₂ 片段組成之群。在一些實施例中，該抗原結合抗體片段為 Fab。

● 【0069】 在另一個態樣中，本發明提供一種編碼本文所述抗體中之任一者的經分離核酸。在另一個態樣中，本發明提供一種包含該經分離核酸之載體(例如，表現載體)以用於表現該抗體。在另一個態樣中，本發明提供包含前述核酸及/或載體之宿主細胞。在一些實施例中，該宿主細胞為哺乳動物細胞。在一些實施例中，該哺乳動物細胞為中國倉鼠卵巢(CHO)細胞。在一些實施例中，該宿主細胞為原核細胞。在一些實施例中，該原核細胞為大腸桿菌細胞。

● 【0070】 在另一個態樣中，本發明提供一種產生本文所述抗體中之任一者的方法，該方法包括在培養基中培養包含前述載體(例如，表現載體)中之任一者的宿主細胞。在一些實施例中，該方法進一步包括由該宿主細胞或培養基回收該抗體。

● 【0071】 在另一個態樣中，本發明提供一種包含前述抗體中之任一者的組合物。在一些實施例中，該組合物進一步包含醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑。在一些實施例中，該組合物為醫藥組合物。在一些實施例中，該醫藥組合物進一步包含 ST2 結合拮抗劑、因子 D 結合拮抗劑、HtrA1 拮抗劑、VEGF 拮抗劑、類胰蛋白酶-β 結合拮抗劑、在 Th2 細胞上表現之化學引誘劑受體同源分子(CRTH2)結合拮抗劑、介白素-13 (IL-13)結合拮抗劑、介白素-17 (IL-17)結合拮抗劑、JAK1 拮抗劑及/或介白素-5 (IL-5)結合拮抗劑。在一些實施例中，該醫藥組合物包含因子 D 結合拮抗劑。在一些

實施例中，該因子 D 結合拮抗劑為抗因子 D 抗體或其抗原結合片段。在一些實施例中，該醫藥組合物包含 HtrA1 拮抗劑。在一些實施例中，該 HtrA1 結合拮抗劑為抗 HtrA1 抗體或其抗原結合片段。在一些實施例中，該醫藥組合物包含因子 VEGF 拮抗劑。在一些實施例中，該 VEGF 拮抗劑為抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段。

【0072】 在一些態樣中，前述抗體中之任一者均可用作藥劑。

【0073】 在一些態樣中，前述抗體中之任一者均可用於治療 IL-33 介導之病症。在一些實施例中，IL-33 介導之病症係選自由以下組成之群：發炎性病狀、免疫病症、纖維變性病、嗜伊紅白血球性病、感染、疼痛、中樞神經系統病症、實體腫瘤及眼科病症。在一些實施例中，該發炎性病狀係選自由以下組成之群：氣喘、敗血症、敗血性休克、異位性皮炎、過敏性鼻炎、類風濕性關節炎及慢性阻塞性肺病(COPD)。在一些實施例中，該免疫病症係選自由以下組成之群：氣喘、類風濕性關節炎、過敏性鼻炎、牛皮癬、發炎性腸病(IBD)、克羅恩氏病、糖尿病及肝病。在一些實施例中，該纖維變性疾病為特發性肺纖維化(IPF)。在一些實施例中，該嗜伊紅白血球性病為嗜伊紅白血球相關之胃腸病症(EGID)。在一些實施例中，EGID 為嗜伊紅白血球性食管炎。在一些實施例中，感染為蠕蟲感染、原蟲感染或病毒感染。在一些實施例中，原蟲感染為碩大利什曼原蟲(*Leishmania major*)感染。在一些實施例中，病毒感染為呼吸道融合性病毒(RSV)感染或流行性感冒感染。在一些實施例中，疼痛為發炎性疼痛。在一些實施例中，該中樞神經系統病症為阿茲海默氏病。在一些實施例中，該實體腫瘤係選自由以下組成之群：乳腺腫瘤、結腸腫瘤、前列腺腫瘤、肺腫瘤、腎腫瘤、肝腫瘤、胰腺腫瘤、胃腫瘤、腸腫瘤、腦腫瘤、骨腫瘤及皮膚腫瘤。在一些實施例中，該眼科病症係選自由以下組成之群：年齡相關性黃斑變性(AMD)、眼睛之視網膜病變、息肉樣脈絡膜血管病變(PCV)、糖尿病性黃斑水腫、乾眼病、貝塞特氏病、視網膜脫離、青光眼、葡萄膜炎、色素性視網膜炎、萊伯氏先天性黑朦(*Leber Congenital Amaurosis*)、斯塔加特氏病、創傷性眼損傷及結膜炎。在一些實施例中，該 AMD 為濕性

AMD、乾性 AMD 或地圖狀萎縮(GA)。在一些實施例中，該 AMD 為中期 AMD 或晚期 AMD。在一些實施例中，眼睛之視網膜病變為糖尿病性視網膜病變(DR)或早產兒視網膜病變(ROP)。在一些實施例中，眼睛之視網膜病變為高原 DR。在一些實施例中，結膜炎為感染性結膜炎或非感染性結膜炎。在一些實施例中，結膜炎為過敏性結膜炎。

【0074】 在一些態樣中，前述抗體中之任一者均可用於製造用以治療 IL-33 介導之病症之藥劑。在一些實施例中，IL-33 介導之病症係選自由以下組成之群：發炎性病狀、免疫病症、纖維變性病症、嗜伊紅白血球性病症、感染、疼痛、中樞神經系統病症、實體腫瘤及眼科病症。在一些實施例中，該發炎性病狀係選自由以下組成之群：氣喘、敗血症、敗血性休克、異位性皮炎、過敏性鼻炎、類風濕性關節炎及慢性阻塞性肺病(COPD)。在一些實施例中，該免疫病症係選自由以下組成之群：氣喘、類風濕性關節炎、過敏性鼻炎、牛皮癬、發炎性腸病(IBM)、克羅恩氏病、糖尿病及肝病。在一些實施例中，該纖維變性疾病為特發性肺纖維化(IPF)。在一些實施例中，該嗜伊紅白血球性病症為嗜伊紅白血球相關之胃腸病症(EGID)。在一些實施例中，EGID 為嗜伊紅性白血球食管炎。在一些實施例中，感染為蠕蟲感染、原蟲感染或病毒感染。在一些實施例中，原蟲感染為碩大利什曼原蟲感染。在一些實施例中，病毒感染為呼吸道融合性病毒(RSV)感染或流行性感冒感染。在一些實施例中，疼痛為發炎性疼痛。在一些實施例中，該中樞神經系統病症為阿茲海默氏病。在一些實施例中，該實體腫瘤係選自由以下組成之群：乳腺腫瘤、結腸腫瘤、前列腺腫瘤、肺腫瘤、腎腫瘤、肝腫瘤、胰腺腫瘤、胃腫瘤、腸腫瘤、腦腫瘤、骨腫瘤及皮膚腫瘤。在一些實施例中，該眼科病症係選自由以下組成之群：年齡相關性黃斑變性(AMD)、眼睛之視網膜病變、息肉樣脈絡膜血管病變(PCV)、糖尿病性黃斑水腫、乾眼病、貝塞特氏病、視網膜脫離、青光眼、葡萄膜炎、色素性視網膜炎、萊伯氏先天性黑矇、斯塔加特氏病、創傷性眼損傷及結膜炎。在一些實施例中，AMD 為濕性 AMD、乾性 AMD 或地圖狀萎縮(GA)。在一些實施例中，該 AMD 為中期 AMD 或晚期 AMD。在

一些實施例中，眼睛之視網膜病變為糖尿病性視網膜病變(DR)或早產兒視網膜病變(ROP)。在一些實施例中，眼睛之視網膜病變為高原 DR。在一些實施例中，結膜炎為感染性結膜炎或非感染性結膜炎。在一些實施例中，結膜炎為過敏性結膜炎。在一些實施例中，該藥劑經調配以用於與 ST2 結合拮抗劑、因子 D 結合拮抗劑、HtrA1 結合拮抗劑、VEGF 拮抗劑、類胰蛋白酶- β 結合拮抗劑、在 Th2 細胞上表現之化學引誘劑受體同源分子(CRTH2) 結合拮抗劑、介白素-13 (IL-13) 結合拮抗劑、介白素-17 (IL-17) 結合拮抗劑、JAK1 拮抗劑及/或介白素-5 (IL-5) 結合拮抗劑組合使用。在一些實施例中，該藥劑經調配以用於與因子 D 結合拮抗劑組合使用。在一些實施例中，該因子 D 結合拮抗劑為抗因子 D 抗體或其抗原結合片段。在一些實施例中，該藥劑經調配以用於與 HtrA1 結合拮抗劑組合使用。在一些實施例中，該 HtrA1 結合拮抗劑為抗 HtrA1 抗體或其抗原結合片段。在一些實施例中，該藥劑經調配以用於與 VEGF 拮抗劑組合使用。在一些實施例中，該 VEGF 拮抗劑為抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段。

【0075】 在另一個態樣中，本發明提供特異性結合 IL-33 及因子 D 兩者之雙特異性抗體或其抗原結合抗體片段在製造用於治療地圖狀萎縮(GA) 之藥劑中之用途。在一些實施例中，該抗原結合抗體片段為(Fab')₂ 片段。

【0076】 在另一個態樣中，前述抗體中之任一者均可用於製造用以治療地圖狀萎縮(GA) 之藥劑，其中該藥劑經調配以用於與因子 D 結合拮抗劑組合使用。在一些實施例中，該因子 D 結合拮抗劑為抗因子 D 抗體或其抗原結合片段。

【0077】 在另一個態樣中，本發明提供特異性結合 IL-33 及 HtrA1 兩者之雙特異性抗體或其抗原結合抗體片段在製造用於治療地圖狀萎縮(GA)、AMD (濕性或乾性)、DR、PCV 或 ROP 之藥劑中之用途。在一些實施例中，該抗原結合抗體片段為(Fab')₂ 片段。

【0078】 另一個態樣中，前述抗體中之任一者均可用於製造用以治療地圖狀萎縮(GA)、AMD (濕性或乾性)、DR、PCV 或 ROP 之藥劑，其中該藥劑經調配以用於與 HtrA1 結合拮抗劑組合使用。在一些實施例中，該 HtrA1 結合拮抗劑為抗 HtrA1 抗體或其抗原結合片段。

【0079】 在另一個態樣中，本發明提供特異性結合 IL-33 及 VEGF 兩者之雙特異性抗體或其抗原結合抗體片段在製造用於治療濕性 AMD 之藥劑中之用途。在一些實施例中，該抗原結合抗體片段為(Fab')₂ 片段。

【0080】 在另一個態樣中，前述抗體中之任一者均可用於製造用以治療濕性 AMD 之藥劑，其中該藥劑經調配以用於與 VEGF 拮抗劑組合使用。在一些實施例中，該 VEGF 拮抗劑為抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段。

【0081】 在另一個態樣中，本發明提供一種治療有需要之受試者中 IL-33 介導之病症的方法，該方法包括向該受試者投與治療有效量之前述抗體中之任一者。在一些實施例中，IL-33 介導之病症係選自由以下組成之群：發炎性病狀、免疫病症、纖維變性病、嗜伊紅白血球性病、感染、疼痛、中樞神經系統病症、實體腫瘤及眼科病症。在一些實施例中，該發炎性病狀係選自由以下組成之群：氣喘、敗血症、敗血性休克、異位性皮炎、過敏性鼻炎、類風濕性關節炎及慢性阻塞性肺病(COPD)。在一些實施例中，該免疫病症係選自由以下組成之群：氣喘、類風濕性關節炎、過敏性鼻炎、牛皮癬、發炎性腸病(IBM)、克羅恩氏病、糖尿病及肝病。在一些實施例中，該纖維變性疾病為特發性肺纖維化(IPF)。在一些實施例中，該嗜伊紅白血球性病為嗜伊紅白血球相關之胃腸病症(EGID)。在一些實施例中，EGID 為嗜伊紅白血球性食管炎。在一些實施例中，感染為蠕蟲感染、原蟲感染或病毒感染。在一些實施例中，原蟲感染為碩大利什曼原蟲感染。在一些實施例中，病毒感染為呼吸道融合性病毒(RSV)感染或流行性感冒感染。在一些實施例中，疼痛為發炎性疼痛。在一些實施例中，該中樞神經系統病症為阿茲海默氏病。在一些實施例中，該實體腫瘤係選自由以下組成之群：乳腺腫瘤、結腸腫瘤、前列腺腫瘤、肺腫瘤、腎腫瘤、肝腫瘤、胰腺腫瘤、胃腫瘤、腸腫瘤、腦腫瘤、骨腫瘤及皮膚腫瘤。在一些實施例中，該眼科病症係選自由以下組成之群：年齡相關性黃斑變性(AMD)、眼睛之視網膜病變、息肉樣脈絡膜血管病變(PCV)、糖尿病性黃斑水腫、乾眼病、貝塞特氏病、視網膜脫離、青光眼、葡萄膜炎、色素性視網膜炎、萊伯氏先天性黑矇、斯塔加特氏病、創傷性眼損傷

及結膜炎。在一些實施例中，AMD 為濕性 AMD、乾性 AMD 或地圖狀萎縮(GA)。在一些實施例中，該 AMD 為中期 AMD 或晚期 AMD。在一些實施例中，眼睛之視網膜病變為糖尿病性視網膜病變(DR)或早產兒視網膜病變(ROP)。在一些實施例中，眼睛之視網膜病變為高原 DR。在一些實施例中，結膜炎為感染性結膜炎或非感染性結膜炎。在一些實施例中，結膜炎為過敏性結膜炎。在一些實施例中，該方法進一步包括向該受試者投與 ST2 結合拮抗劑、因子 D 結合拮抗劑、HtrA1 結合拮抗劑、VEGF 拮抗劑、類胰蛋白酶-β 結合拮抗劑、在 Th2 細胞上表現之化學引誘劑受體同源分子(CRTH2)結合拮抗劑、介白素-13 (IL-13)結合拮抗劑、介白素-17 (IL-17)結合拮抗劑、JAK1 拮抗劑及/或介白素-5 (IL-5)結合拮抗劑。在一些實施例中，該方法進一步包括向該受試者投與因子 D 結合拮抗劑。在一些實施例中，該因子 D 結合拮抗劑為抗因子 D 抗體或其抗原結合片段。在一些實施例中，該方法進一步包括向該受試者投與 HtrA1 結合拮抗劑。在一些實施例中，該 HtrA1 結合拮抗劑為抗 HtrA1 抗體或其抗原結合片段。在一些實施例中，該方法進一步包括向該受試者投與 VEGF 拮抗劑。在一些實施例中，該 VEGF 拮抗劑為抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段。

【0082】 在另一個態樣中，本發明提供一種治療有需要之受試者中地圖狀萎縮(GA)的方法，該方法包括向該受試者投與治療有效量之特異性結合 IL-33 及因子 D 兩者之雙特異性抗體或其抗原結合抗體片段。在一些實施例中，該抗原結合抗體片段為(Fab')₂ 片段。

【0083】 在另一個態樣中，本發明提供一種治療有需要之受試者中地圖狀萎縮(GA)的方法，該方法包括向該受試者投與治療有效量之前述抗體中之任一者及治療有效量之因子 D 結合拮抗劑。在一些實施例中，該因子 D 結合拮抗劑為抗因子 D 抗體或其抗原結合片段。

【0084】 在另一個態樣中，本發明提供一種治療有需要之受試者中地圖狀萎縮(GA)、AMD (濕性或乾性)、DR、PCV 或 ROP 的方法，該方法包括向該受試者投與治療有效量之特異性結合 IL-33 及 HtrA1 兩者之雙特異性抗體或其抗原結合抗體片段。在一些實施例中，該抗原結合抗體片段為(Fab')₂ 片段。

【0085】 在另一個態樣中，本發明提供一種治療有需要之受試者中地圖狀萎縮(GA)、AMD (濕性或乾性)、DR、PCV 或 ROP 的方法，該方法包括向該受試者投與治療有效量之前述抗體中之任一者及治療有效量之 HtrA1 結合拮抗劑。在一些實施例中，該 HtrA1 結合拮抗劑為抗 HtrA1 抗體或其抗原結合片段。

【0086】 在另一個態樣中，本發明提供一種治療有需要之受試者中濕性 AMD 的方法，該方法包括向該受試者投與治療有效量之特異性結合 IL-33 及 VEGF 兩者之雙特異性抗體或其抗原結合抗體片段。在一些實施例中，該抗原結合抗體片段為(Fab')₂ 片段。

【0087】 在另一個態樣中，本發明提供一種治療有需要之受試者中濕性 AMD 的方法，該方法包括向該受試者投與治療有效量之前述抗體中之任一者及治療有效量之 VEGF 拮抗劑。在一些實施例中，該 VEGF 拮抗劑為抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段。

【0088】 在前述方法中之任一者的一些實施例中，該抗體係經皮下、靜脈內、肌肉內、經局部、經口、經皮、腹膜內、眶內、藉由植入、藉由吸入、鞘內、心室內、鼻內、玻璃體內、眼內、眼周、經結膜、結膜下、筋膜下、前房內、視網膜下、眼球後或小管內投與。在一些實施例中，該受試者為人類。

【圖式簡單說明】

【0089】 圖 1A 為顯示基於細胞之 IL-33 阻斷分析之示意圖的圖。SEAP 用作 NF- κ B/AP-1 分泌之鹼性磷酸酶的報導基因。可溶性 ST2 (sST2) 用作陽性對照。

【0090】 圖 1B 為顯示針對人類 IL-33 之基於細胞之 IL-33 阻斷分析結果的圖。

【0091】 圖 1C 為顯示針對食蟹獼猴(cyno) IL-33 之基於細胞之 IL-33 阻斷分析結果的圖。

【0092】 圖 2 為顯示針對所指示抗 IL-33 抗體純系之基於細胞之 IL-33 阻斷分析結果的圖。

【0093】 圖 3 為顯示針對所指示親本及人類化抗 IL-33 抗體之基於細

胞之 IL-33 阻斷分析(IC₅₀ 及 IC₉₀)結果的表。

【0094】 圖 4A 為顯示經解剖用於 RNA-seq 分析之黃斑及周邊視網膜的影像。使用解剖剪使上顳血管弓與下顳血管弓之間之黃斑區與周邊眼底分離。RNA 係自黃斑及周邊視網膜組織分離以用於 RNA-seq。虛線輪廓指示黃斑區，且實心圓形指示視網膜中央窩區。箭頭指示視神經盤之位置。

【0095】 圖 4B 為顯示健康供體眼睛之黃斑及周邊視網膜中 IL-1 α 、IL-1 β 、IL-33 及 IL-18 之表現的圖。分離正常供體眼睛之黃斑(n=14)及周邊視網膜(n=22)且藉由 RNA-seq 對 RNA 加以分析。資料呈現為每百萬總讀數每千鹼基之讀數(RPKM)。水準條表示平均值。**, P<0.01;****, P<0.0001; 不成對雙尾司徒頓(Student's) t 檢驗。

【0096】 圖 5A 為顯示藉由定量分析(參見圖 5B)研究之具有分別由實線及虛線指示之中央及周邊區域的眼睛之代表性截面的影像。箭頭指示視網膜中央窩及睫狀體。條，5 mm。

【0097】 圖 5B 及 5C 為顯示來自 84 歲男性供體之對照眼睛之中央(圖 5B)及周邊(圖 5C)視網膜中 IL-33 (綠色)、波形蛋白(紅色)及 GFAP (黃色)之免疫組織化學三重染色的影像。4',6-二甲咪基-2-苯基吡啶(DAPI)染色以藍色顯示。箭頭指示內核層(INL)中之 IL-33⁺ Müller 細胞；閉合箭頭形(arrowhead)指示視網膜色素上皮(RPE)中之 IL-33⁺細胞；開放箭頭形指示脈絡膜血管結構中之 IL-33⁺細胞；且尖括號指示神經節細胞層(GCL)中之 IL-33⁺星形細胞。條，50 μ m。

【0098】 圖 5D 為顯示中央及周邊區域之各視網膜層中 IL-33⁺細胞之定量的圖。沿來自年齡在 67-89 歲範圍之正常人類供體(中值年齡 84 歲，5 名男性及 2 名女性)之 7 雙眼睛的中央及周邊區域內之大約 500 μ m 切片定量 IL-33⁺細胞。相較於周邊視網膜，中央視網膜中內核層(INL)及視網膜色素上皮(RPE)中之 IL-33⁺細胞的數目更高。GCL，神經節細胞層；ONL，外核層。*，P<0.05；****，P<0.0001；ns，不顯著；不成對雙尾司徒頓 t 檢驗。

【0099】 圖 5E 為對照供體眼睛之中央區域中 GCL、INL、RPE 及脈絡膜中之 IL-33⁺細胞的一系列代表性高放大率影像。IL-33 (綠色)、波形蛋

白(紅色)及 GFAP (黃色)共染色顯示 IL-33⁺星形細胞(GFAP⁺, 尖括號)及 IL-33⁺ Müller 細胞(波形蛋白⁺, 箭頭)。脈絡膜血管結構之 IL-33⁺內皮細胞(開放箭頭形)藉由 IL-33 (紅色)及 PLVAP (綠色)共染色顯示。閉合箭頭形, IL-33⁺ RPE。DAPI 染色以藍色顯示。條, 10 μm 。

【0100】 圖 6A 為顯示來自無眼部疾病病史之 84 歲男性及來自經診斷患有 AMD 之 82 歲女性供體之對照人類供體眼睛的中央視網膜中 IL-33 (綠色)、Iba1 (紅色)及 GFAP (黃色)之螢光免疫組織化學三重染色的一系列代表性影像。IL-33⁺ Muller 細胞及單核吞噬細胞(Iba1⁺細胞)之數目相較於相同供體之未展現視網膜變性之鄰近區域(AMD: 非病變)或相較於對照供體眼睛之中央視網膜(對照: 中央)在視網膜變性(AMD: 病變)之區域中顯著增加。箭頭, IL-33⁺ Müller 細胞; 箭頭形, 視網膜下腔中之 Iba1⁺細胞。DAPI (藍色), 核染色。條, 100 μm 。

【0101】 圖 6B 為顯示對照眼睛之中央視網膜及 AMD 眼睛之病變及非病變區域中 IL-33 (綠色)、Iba1 (紅色)及 GFAP (黃色)之免疫組織化學染色的一系列代表性高放大率影像。亮視野(BF)影像顯示 AMD 病變部位中之 RPE 損失。條, 50 μm 。

【0102】 圖 6C-6E 為顯示沿 7 名 67-89 歲(中值年齡 84 歲)對照人類供體之中央視網膜及來自 7 名 82-92 歲(中值年齡 86) AMD 供體眼睛之病變及非病變區域內之大約 500 μm 長切片計數的 INL 中之 IL-33⁺ Müller 細胞(圖 6C)、脈絡膜中之 IL-33⁺細胞(圖 6D)及視網膜中之 Iba1⁺細胞(圖 6E)之定量的圖。**, $P < 0.01$; ***, $P < 0.001$, ****, $P < 0.0001$; 單向 ANOVA 與圖凱氏後檢驗(Tukey's post-test)。水準條表示平均值。

【0103】 圖 6F 為顯示來自人類 AMD 患者之玻璃體中 IL-33 水準增加的圖。藉由 ELISA 測定自 AMD 患者($n=6$, 1 名男性及 5 名女性, 年齡 68-91, 中值年齡 79)、具有黃斑皺褶之對照患者($n=12$, 3 名男性及 9 名女性, 年齡 56-79, 中值年齡 72)及具有黃斑裂孔之對照患者($n=21$, 5 名男性及 16 名女性, 年齡 46-75, 中值年齡 65)獲得的玻璃體樣品中之 IL-33 濃度。****, $P < 0.0001$; 單向 ANOVA 與圖凱氏後檢驗。水準條表示平均值。

【0104】 圖 7A 顯示斯普拉格-道利(Sprague-Dawley) (SD)大鼠視網膜

中之 IL-33 (棕色)及波形蛋白(紅色)之免疫組織化學染色的結果。左圖中之影像中的箭頭指示 IL-33⁺ Müller 細胞。左圖中之插圖顯示 IL-33⁺ Müller 細胞(波形蛋白⁺)。沿約 500 μm 長切片計數中央及周邊視網膜中之 INL、RPE、GCL 及脈絡膜中的 IL-33⁺細胞。此定量之結果顯示於右圖中。條，10 μm 。ND，未偵測。

【0105】 圖 7B 顯示 BALB/c 小鼠中之 IL-33 (棕色)之免疫組織化學染色的結果。左圖中之影像中的箭頭指示 IL-33⁺ Müller 細胞。沿約 500 μm 長切片計數中央及周邊視網膜中之 INL、RPE、GCL 及脈絡膜中的 IL-33⁺細胞。此定量之結果顯示於右圖中。條，10 μm 。

【0106】 圖 7C 為顯示如藉由 ELISA 測定之 BALB/c 小鼠視網膜中 IL-1 家族基因(IL-1 α 、IL-1 β 、IL-33 及 IL-18)之表現的圖。每一資料點代表個別小鼠(n=5)。該資料表示具有類似結果之至少兩個實驗。

【0107】 圖 7D 為顯示使用 GFAP 特異性抗體及波形蛋白特異性抗體或對照抗體藉由細胞內染色、隨後流式細胞術量測之 rMC-1 細胞中 GFAP 及波形蛋白之表現的一系列圖。活化之 Müller 細胞為 GFAP⁺。

【0108】 圖 7E 為顯示 rMC-1 細胞之核(「nucl」)及細胞質(「cyto」)部分中之 IL-33 表現的西方墨點分析。在細胞核中偵測到 IL-33 之全長(IL-33p30)及加工形式(IL-33p19)，但僅 IL-33p19 存在於細胞質中。該資料表示具有類似結果之至少兩個實驗。

【0109】 圖 7F 為顯示藉由 qPCR 進行之於高葡萄糖培養基(「HG」)中培養之 rMC-1 細胞中 GFAP 表現之時程分析結果的圖。將 GFAP mRNA 針對 β -肌動蛋白 mRNA 加以校正。在 0 小時處 GFAP 表現設定為 1。資料表示一式三份實驗之平均值 \pm SEM。***， $P<0.001$ ；****， $P<0.0001$ ；單向 ANOVA，隨後杜奈特氏(Dunnett's)後檢驗。

【0110】 圖 7G 顯示於含高葡萄糖(HG)及低葡萄糖(LG)培養基中培養之 rMC-1 細胞之 IL-33 分泌的 ELISA (左圖)及西方墨點(右圖)分析。IL-33p19 同時存在於大鼠玻璃體及 rMC-1 培養物上清液中。所顯示資料為一式三份孔之平均值 \pm SEM 且表示三個獨立實驗。***， $P<0.001$ ；****， $P<0.0001$ 。

【0111】 雙向 ANOVA 與邦費羅尼氏(Bonferroni's)後檢驗。該資料表示具有類似結果之至少兩個實驗。

【0112】 圖 7H 為顯示於 HG 培養基中培養之 rMC-1 細胞中之 IL-33p19 分泌增加(參見圖 7G)與細胞死亡增加不相關的圖。藉由膜聯蛋白 V 之流式細胞術分析及碘化丙啶(PI)染色來評估細胞活力。活細胞被門控為膜聯蛋白 V⁺PI⁻。所顯示資料為一式三份孔之平均值± SEM。該資料表示具有類似結果之至少兩個實驗。

【0113】 圖 7I 為顯示用於偵測光受體細胞死亡之視網膜切片之末端去氧核苷醯基轉移酶 dUTP 鏈裂端標記(TUNEL)染色(褐色)的一系列圖。使斯普拉格-道利(SD)大鼠暴露於光(1200 lux)持續如所指示之天數。箭頭指示 TUNEL+光受體。條，50 μm。

【0114】 圖 7J 為顯示藉由流式細胞術進行之視杆細胞(左圖)及視錐細胞(右圖)之定量的一系列圖。每一資料點代表個別大鼠(n=8/時間點)。*，P<0.05；***，P<0.001；****，P<0.0001。

【0115】 圖 7K 顯示 CLE 增加大鼠玻璃體(左圖)及視網膜(右圖)中 IL-33p19 之表現及分泌。使 SD 大鼠暴露於強光持續達 10 天(參見示意圖)。藉由 ELISA 及西方墨點法(WB)對玻璃體及視網膜中之 IL-33 表現加以分析。用 ImageJ 軟體定量視網膜中之 IL-33p19 與 IL-33p30 之比率。重組大鼠 IL-33 蛋白(rrIL-33) (a.a. 109-264；大約 18 kDa)用作偵測抗體之陽性對照。ELISA 中之每一資料點代表來自兩個獨立實驗之一的個別大鼠(n=8/時間點)。****，P<0.0001；ns，不顯著；單向 ANOVA 與杜奈特氏後檢驗。該資料表示具有類似結果之至少兩個實驗。

【0116】 圖 7L 為顯示經活化之 rMC-1 細胞及光損傷之視網膜(CLE)中 IL-33 轉錄物之 RT-PCR 分析的影像。FL，全長。

【0117】 圖 7M 顯示具有由 dsRed 替代之 IL-33 細胞因子域及完整核定位序列(NLS)及染色質結合域(CBD)之 IL33^{tm2/tm2} 小鼠顯示 INL 中 Müller 細胞核中之 IL-33 N-末端-dsRed 的定位。影像(左圖)為 IL33^{tm2/tm2} 視網膜平坦安裝之共焦顯微鏡成像的 Z-截面圖。dsRed 信號以紅色示出；DAPI 信號以藍色示出。箭頭指示 IL-33⁺ Müller 細胞。IL33^{tm2/tm2} 視網膜之流式細胞術

分析(中間圖)證實 IL-33 於 Müller 細胞(MC)中之表現，但不在視杆細胞、神經節細胞(RGC)或小神經膠質細胞(MGL)中表現。在 CLE 之後對 IL-33 N-末端-dsRed 進行加工。藉由流式細胞術來量測 IL33^{tm2/tm2} Müller 細胞之 dsRed 平均螢光強度(MFI)以及在第 0 天及 CLE 之第 7 天的細胞數目(右圖)。資料代表藉由 IL33^{+/+}小鼠之 MFI 校正之 IL33^{tm2/tm2} 小鼠中 dsRed 之 MFI。每一資料點代表自兩個實驗匯合之個別小鼠(n=6-7/組)。Rho，視紫紅質；FCS，前向散射。****，P<0.0001；不成對雙尾司徒頓 t 檢驗。該資料表示具有類似結果之至少兩個實驗。

【0118】 圖 8A 為顯示在 CLE 後，膜結合(ST2L，左圖)及可溶性 ST2 (sST2，右圖)之表現增加的一系列圖。使用對 ST2L 及 sST2 具有特異性之探針藉由 qPCR 對來自暴露於光持續不同天數之 BALB/c 小鼠的視網膜 RNA 加以分析，且藉由 18s rRNA 表現加以校正。ST2 表現之倍數變化相對於未暴露小鼠(第 0 天)中之 ST2 表現顯示。每一資料點代表個別小鼠(n=5-6/時間點)。資料表示兩個獨立實驗。*，P<0.05；****，P<0.0001；ns，不顯著；單向 ANOVA 與杜奈特氏後檢驗。

【0119】 圖 8B 為顯示不同視網膜細胞群體上之 ST2 表現之流式細胞術分析的一系列圖。結果指示在 7 天光暴露之後經活化之 Müller 細胞(MC)上 ST2 之獨有表現。ST2 僅在經活化之 Müller 細胞(GFAP⁺波形蛋白⁺MC)上表現，但不在靜止 Müller 細胞(GFAP⁻波形蛋白⁺MC)、小神經膠質細胞(CD11b⁺ CD45^{lo} MGL)或光受體細胞上表現。除同型對照抗體之外，ST2^{-/-}小鼠亦用作陰性對照。

【0120】 圖 8C 顯示在基線(第 0 天)及 7 天暴露於光之後 ST2^{+/+}及 ST2^{-/-}小鼠中視網膜厚度之光學相干斷層攝影術(OCT)分析。顯示代表性截面 OCT 影像。對於每只小鼠(n=10/基因型)，藉由第 0 天之視網膜厚度減去第 7 天之視網膜厚度來計算視網膜厚度之變化(Δ)。所顯示資料表示三個獨立實驗。條，100 μ m。***，P<0.001；****，P<0.0001；不成對雙尾司徒頓 t 檢驗。

【0121】 圖 8D 為顯示在 CLE 之後 IL-1R1^{-/-}及 IL-18R1^{-/-}小鼠中缺乏視網膜保護的一系列圖。使 ST2^{-/-}、IL-1R1^{-/-}及 IL-18R1^{-/-}小鼠以及相應野生

型(+/+)小鼠暴露於光持續 14 天。藉由 OCT 量測視網膜厚度。對於個別小鼠，藉由第 0 天之視網膜厚度減去第 14 天之視網膜厚度來計算 Δ 視網膜厚度。每一資料點代表個別小鼠(n=10-15/基因型)。****, P<0.0001。

【0122】 圖 8E 為顯示視杆細胞及視錐細胞在 ST2^{-/-}小鼠中受保護之一系列圖。藉由流式細胞術對基線(第 0 天)及在 CLE 之後不同時間點處 ST2^{+/+}及 ST2^{-/-}小鼠中之視網膜細胞進行定量。流式細胞術圖(左上圖)指示在基線及 CLE 第 7 天 ST2^{+/+}及 ST2^{-/-}小鼠中視杆細胞及視錐細胞(x10⁵)之門控策略及百分比以及絕對數目(圓括號之間)。下圖中該等圖中之每一資料點代表個別小鼠(n=5-6/基因型)。資料表示具有類似結果之兩個獨立實驗。Rho，視紫紅質；CAR，視錐細胞抑制蛋白。*, P<0.05；**, P<0.01；***, P<0.001；****, P<0.0001；ns，不顯著；不成對雙尾司徒頓 t 檢驗。

【0123】 圖 8F 為顯示在基線(第 0 天)及在 14 天暴露於光之後，繪製為與視神經頭(ONH)之距離之函數的 ST2^{+/+}及 ST2^{-/-}小鼠之 ONL 厚度之形態測定分析的圖。在上象限及下象限兩者中均觀察到 ST2^{-/-}小鼠中視網膜 ONL 之顯著保護。所顯示資料為平均值± SEM(n=5-7/基因型)。*, P<0.05；**, P<0.01；雙向 ANOVA 與圖凱氏後檢驗。

【0124】 圖 8G 為顯示在基線(第 0 天)及 CLE 7 天之後 ST2^{+/+}及 ST2^{-/-}小鼠之視網膜電描記術(ERG)分析的一系列圖。顯示基線及 CLE 7 天之後在 25 cd·s/m² 閃光強度下之代表性 ERG 記錄。在 CLE7 天後，在 1 及 25 cd·s/m² 閃光強度下之平均暗適應 a-及 b-波振幅相較於 ST2^{+/+}小鼠在 ST2^{-/-}小鼠中顯著更大。所顯示資料為平均值± SEM(n=10/基因型)。*, P<0.05；**, P<0.01；***, P<0.001；雙向 ANOVA 與圖凱氏後檢驗。

【0125】 圖 9A 為顯示可溶性 ST2 之活體外活性的一系列圖。將源於骨髓之肥大細胞(BMMC)在不存在或存在 20 μg/ml 之可溶性 ST2-His (sST2)或對照 His 標記之蛋白之情形下用 1 ng/ml 重組小鼠 IL-33 刺激 24 小時。藉由 ELISA 定量上清液中之 IL-13 及 IL-6 分泌。資料表示來自兩個獨立實驗之一式三份實驗之平均值± SEM。

【0126】 圖 9B 顯示 AAV-sST2 之表現。將 HEK293 細胞用表現 sST2-His (sST2)之 AAV 載體或空載體(EV)感染。在感染之後 6 天，藉由

ELISA (左圖)及西方墨點法(右圖)測定培養物上清液中之 sST2 表現。資料表示兩個實驗之平均值 \pm SEM (n=8)。ND，未偵測；rsST2，重組可溶性 ST2-His。

【0127】 圖 9C 顯示 AAV-sST2 之表現。將 BALB/c 小鼠視網膜下注射表現可溶性 ST2 之 AAV (AAV-sST2)或 AAV 空載體(AAV-EV)，該空載體充當陰性對照。在感染後三週藉由 ELISA 及西方墨點法(WB)對視網膜(左圖)及 RPE/脈絡膜(右圖)中之 sST2 之表現加以分析。對 10 μ g 之視網膜溶解物及 3 μ g 之 RPE/脈絡膜溶解物進行 ST2 及 GAPDH 之西方墨點分析。rsST2，重組可溶性 ST2-His。

【0128】 圖 10 為顯示投與可溶性 ST2 保護光受體免受光毒性應激的一系列圖。將小鼠視網膜下注射表現可溶性 ST2 之 AAV (AAV-sST2)且在感染後暴露於光 21 天(上圖中之示意圖)。注射 AAV 空載體(AAV-EV)之小鼠充當對照。在光暴露之前(第 0 天)及光暴露 7 天之後(第 7 天)藉由流式細胞術定量視杆細胞及視錐細胞。每一資料點代表個別小鼠(n=10/組)。***， $P<0.001$ ；****， $P<0.0001$ ；不成對雙尾司徒頓 t 檢驗。資料表示具有類似結果之兩個獨立實驗。

【0129】 圖 11A 顯示在 CLE 持續 3 天之後相較於 ST2^{+/+}小鼠在 ST2^{-/-}小鼠中減少之前 22 種光暴露誘導性基因。左圖為顯示如藉由微陣列所分析在 CLE 之前(第 0 天)及之後(第 3 天)視網膜中基因表現之結果的熱圖。N=5。右圖為顯示基因符號、表現之 log₂ 倍數變化及 P 值的表。

【0130】 圖 11B 為顯示相較於 ST2^{+/+}小鼠在 ST2^{-/-}小鼠中表現降低之基因(參見圖 11A)之基因本體(GO)分析的表。顯示前 17 種增濃 GO 項。

【0131】 圖 11C 為顯示 CCL2、IL-6 及 IL-1 β 之表現的一系列圖。上圖顯示在 CLE 之後視網膜中之 CCL2、IL-6 及 IL-1 β 表現的時程 qPCR 分析。結果顯示相較於 ST2^{+/+}小鼠在 ST2^{-/-}小鼠中表現降低(n=5-6/基因型)。第 0 天 ST2^{+/+}小鼠中之基因表現設定為 1。藉由 ELISA 量測視網膜中之 CCL2 蛋白質表現(下圖)。資料表示具有類似結果之兩個獨立實驗。*， $P<0.05$ ；**， $P<0.01$ ；***， $P<0.001$ ；****， $P<0.0001$ ；單向 ANOVA 與圖凱氏後檢驗。

【0132】 圖 11D 為顯示添加 IL-33 誘導自 rMC-1 細胞分泌 CCL2 的

一系列圖。藉由流式細胞術偵測 rMC-1 細胞表面上之 ST2 表現(左圖)。用 IL-33 刺激 rMC-1 細胞以劑量依賴性方式誘導 CCL2 分泌,且在 IL-33 TRAP 而不是對照蛋白存在下消除刺激(右圖)。藉由 ELISA 量測第 24 小時培養物上清液中之 CCL2 水準。所顯示資料為一式三份孔之平均值 \pm SEM 且表示具有類似結果之兩個獨立實驗。*, P<0.05; **, P<0.01; ****, P<0.0001; 雙向 ANOVA 與圖凱氏後檢驗。

【0133】 圖 11E 為顯示藉由添加 IL-33 TRAP 阻斷自 rMC-1 細胞自分泌誘導及釋放 CCL2 的一系列圖。將 rMC-1 細胞在含 HG 培養基中在 IL-33 TRAP 或對照蛋白質存在下培養達 72 小時。分別藉由 qPCR 及 ELISA 量測 CCL2 mRNA 表現(左圖)及分泌(右圖)。所顯示資料為一式三份實驗之平均值 \pm SEM。***, P<0.001; ****, P<0.0001; 雙向 ANOVA 與圖凱氏後檢驗。

【0134】 圖 12A 為顯示如藉由流式細胞術所測定在 CLE 之前(第 0 天)及之後(第 7 天)視網膜 CD11b⁺CD45^{lo} 骨髓細胞上之 CCR2、Ly6C 及 CD115 表現的一系列圖。該資料表示具有類似結果之至少兩個獨立實驗。

【0135】 圖 12B 及 12C 顯示在光暴露之後,相較於 ST2^{+/+}小鼠,ST2^{-/-}小鼠中之 ONL、OS 及 GCL 中之 Iba1⁺細胞減少。影像(圖 12B)顯示 Iba1 染色(紅色)之代表性免疫組織化學。定量在 CLE 之前(第 0 天)及之後(第 14 天)整個上及下視網膜之每個視網膜層內之總 Iba1⁺細胞(箭頭)。該定量之結果顯示於圖 12C 中。每一資料點代表個別小鼠(n=10/基因型)。條, 40 μ m。*, P<0.05; **, P<0.01; ****, P<0.0001; 單向 ANOVA 與圖凱氏後檢驗。

【0136】 圖 12D 顯示用於定量在 CLE 處理期間氮磷酸鹽耗減中之血液單核細胞子集之流式細胞術門控策略。在 CLE 期間用氮磷酸鹽脂質體(Clod)或對照脂質體(Ctrl)每日處理 ST2^{+/+}及 ST2^{-/-}小鼠。在 CLE 之後七天,藉由流式細胞術定量周邊血液單核細胞。顯示用於識別 CD115⁺Ly6C^{hi} 單核細胞及 CD115⁺Ly6C^{lo/-}單核細胞之代表性流式細胞術圖(左圖)。結果在右圖中之圖中示出。n=4-6/組。

【0137】 圖 12E 顯示 CLE 中之 IL-33/ST2 介導之光受體細胞損失依賴於循環單核細胞。如左圖中之圖中所顯示,在 CLE 之前 2 天開始用氮磷酸鹽脂質體(Clod)每日靜脈內處理 ST2^{+/+}及 ST2^{-/-}小鼠。用對照脂質體(Ctrl)

處理充當對照。在 CLE 之後 7 天藉由流式細胞術定量視網膜細胞(參見圖 12D)。n=4-6/組。*， $P<0.05$ ；****， $P<0.0001$ ；ns，不顯著；單向 ANOVA 與圖凱氏後檢驗。資料表示具有類似結果之至少兩個獨立實驗。

【0138】 圖 12F 顯示其中 N 末端核定位序列及染色質結合域由 dsRed 替代(在左圖中之圖中顯示)但保留 C 末端細胞因子域之 IL33^{tm1/tm1} 小鼠顯示 Müller 細胞之細胞質中 dsRed-IL-33-C-末端之定位。影像(左圖)為 IL33^{tm1/tm1} 視網膜平坦安裝之共焦顯微鏡成像的 Z-截面圖。dsRed 信號以紅色示出；DAPI 信號以藍色示出。箭頭指示 IL-33⁺ Müller 細胞。藉由流式細胞術驗證 Müller 細胞中之 dsRed-IL-33-C-末端之表現(右下圖)。雖然 IL33^{tm1/-} 及 IL33^{tm1/tm1} 視網膜中藉由 qPCR 量測之 IL-33 mRNA 可與野生型(WT)視網膜相比，但 IL33^{tm1/-} 及 IL33^{tm1/tm1} 小鼠中之視網膜及血清中藉由 ELISA 量測之 IL-33 蛋白質水準顯著高於 WT 小鼠中之 IL-33 蛋白質水準，從而指示自細胞釋放缺乏 N 末端之 IL-33。每一資料點代表個別小鼠(n=6/基因型)。資料表示具有類似結果之兩個獨立實驗。**， $P<0.01$ ；***， $P<0.001$ ；****， $P<0.0001$ ；單向 ANOVA 與圖凱氏後檢驗。

【0139】 圖 12G 為顯示 IL33^{tm1/tm1} 小鼠中 CCL2 及 IL-6 表現之 ST2 依賴性增加以及視錐細胞及 RGC 之損失。藉由 qPCR 及流式細胞術對來自於 ST2^{+/+} 或 ST2^{-/-} 背景下育種之 IL33^{+/+}、IL33^{tm1/+} 及 IL33^{tm1/tm1} 小鼠之視網膜加以分析。相較於 IL33^{+/+} 對照小鼠，在 ST2^{+/+} 背景下在 IL33^{tm1/+} 及 IL33^{tm1/tm1} 小鼠中觀察到 CCL2 及 IL-6 表現之顯著增加以及視錐細胞及 RGC 之損失，但在 ST2^{-/-} 背景下未觀察到。每一資料點代表個別小鼠(n=3-7/基因型)。資料表示具有類似結果之兩個獨立實驗。**， $P<0.01$ ；***， $P<0.001$ ；****， $P<0.0001$ ；ns，不顯著；單向 ANOVA 與圖凱氏後檢驗。

【0140】 圖 13A 為顯示用 NaIO₃ 處理之小鼠中 Müller 細胞活化的一系列影像。相較於鹽水處理之小鼠，用 NaIO₃ 處理之小鼠中 GFAP 表現之免疫組織化學(紅色)顯示 GFAP⁺ Müller 細胞增加(箭頭)。條，100 μm。

【0141】 圖 13B 顯示用 NaIO₃ 處理之小鼠之視網膜中 IL-33 加工增加。藉由西方墨點法對視網膜中之 IL-33 表現加以分析(左圖)。用 ImageJ 軟體定量 IL-33p19 與 IL-33p30 之比率(右圖)。在 NaIO₃ 處理之後 IL-33 之 19-kDa

加工形式在第 3 天達到峰值。資料表示兩個獨立實驗。

【0142】 圖 13C 為顯示相較於 $ST2^{+/+}$ 小鼠， $NaIO_3$ 處理之 $ST2^{-/-}$ 小鼠之視網膜中 CCL2 誘導降低的圖。藉由 ELISA 測定視網膜中之 CCL2 表現。n=5-7/基因型。****， $P<0.0001$ ；ns，不顯著；單向 ANOVA 與圖凱氏後檢驗。

【0143】 圖 13D 為顯示相較於 $ST2^{+/+}$ 小鼠， $NaIO_3$ 處理之 $ST2^{-/-}$ 小鼠之視網膜中巨噬細胞浸潤降低的一系列圖。藉由流式細胞術定量視網膜中之巨噬細胞($CD11b^+CD45^{hi}$) (左上圖)。相較於小神經膠質細胞，視網膜巨噬細胞表現較高水準之 CCR2 ($CD11b^+CD45^{lo}$) (左下圖) n=6-7/基因型。資料表示三個獨立實驗。MΦ，巨噬細胞；MGL，小神經膠質細胞。****， $P<0.0001$ ；ns，不顯著；單向 ANOVA 與圖凱氏後檢驗。

【0144】 圖 13E 為顯示相較於 $ST2^{+/+}$ 小鼠， $NaIO_3$ 處理之 $ST2^{-/-}$ 小鼠中之 OS 及 ONL 中 $Iba1^+$ 細胞減少的一系列圖。藉由免疫組織化學將視網膜切片對 $Iba1$ 染色。定量鹽水或 $NaIO_3$ 處理之小鼠(第 3 天)中整個上視網膜及下視網膜之 OS 及 ONL 中的 $Iba1^+$ 細胞。n=6/基因型。*， $P<0.05$ ；**， $P<0.01$ ；***， $P<0.001$ ；****， $P<0.0001$ ；單向 ANOVA 與圖凱氏後檢驗。

【0145】 圖 13F 顯示 $ST2^{-/-}$ 小鼠中光受體之保護。藉由 OCT 量測在 $NaIO_3$ 處理之前(第 0 天)及之後(第 7 天) $ST2^{+/+}$ 及 $ST2^{-/-}$ 小鼠之視網膜厚度(中間圖)。顯示代表性截面 OCT 影像(上圖)。對於個別小鼠，藉由第 0 天之視網膜厚度減去第 7 天之視網膜厚度來計算 Δ 視網膜厚度。條，100 μm 。藉由流式細胞術定量用鹽水或 $NaIO_3$ 處理(第 3 天及第 7 天)之 $ST2^{+/+}$ 及 $ST2^{-/-}$ 小鼠之視網膜細胞(下圖)。每一資料點代表個別小鼠(n=6-8/基因型)。資料表示具有類似結果之至少兩個獨立實驗。*， $P<0.05$ ；**， $P<0.01$ ；***， $P<0.001$ ；****， $P<0.0001$ ；不成對雙尾司徒頓 t 檢驗。

【0146】 圖 13G 為顯示在 RPE 損傷誘導之視網膜變性中 $IL-1R1^{-/-}$ 及 $IL-18^{-/-}$ 小鼠中缺乏視網膜保護的一系列圖。用 20 mg $NaIO_3$ 處理 $IL-1R1^{-/-}$ 及 $IL-18^{-/-}$ 小鼠。藉由 OCT 量測在基線(第 0 天)及第 7 天之視網膜厚度。對於個別小鼠，藉由第 0 天之視網膜厚度減去第 7 天之視網膜厚度來計算 Δ 視網膜厚度。每一資料點代表個別小鼠(n=10-13/基因型)。

【0147】 圖 13H 為顯示血液單核細胞之氯磷酸鹽耗減的一系列圖。在 NaIO₃ 處理之前 1 天開始用氯磷酸鹽脂質體(「 Clod 」)或對照脂質體(「 Ctrl 」)每日處理 ST2^{+/+}及 ST2^{-/-}小鼠。在 NaIO₃ 處理之後三天，當使小鼠安樂死以用於視網膜細胞定量時，藉由流式細胞術定量周邊血液單核細胞。顯示用於識別 CD115⁺Ly6C^{hi} 單核細胞及 CD115⁺Ly6C^{lo/-}單核細胞之代表性流式細胞術圖。每一資料點代表個別小鼠(n=5/組)。

【0148】 圖 13I 為顯示 IL-33/ST2 介導之光受體細胞損失依賴於循環單核細胞的一系列圖。如示意圖中所顯示，在 NaIO₃ 處理之前 1 天開始用氯磷酸鹽脂質體(Clod)每日靜脈內處理 ST2^{+/+}及 ST2^{-/-}小鼠。用對照脂質體(Ctrl)處理充當對照。在鹽水或 NaIO₃ 處理之後 3 天藉由流式細胞術定量視網膜細胞。每一資料點代表個別小鼠(n=5/組)。*，P<0.05；****，P<0.0001；ns，不顯著；單向 ANOVA 與圖凱氏後檢驗。

【0149】 圖 14A 顯示 2 型(Th2)肺發炎之巴西日圓線蟲(*Nippostrongylus brasiliensis*)感染模型的示意圖。

【0150】 圖 14B 顯示在感染巴西日圓線蟲之後源自 ST2^{+/+}及 ST2^{-/-}(ST2 KO)小鼠之肺組織(左圖)及 BALF (右圖)中之嗜伊紅白血球(eos)數目。如實例 4 之章節 A 中所描述，用對照抗豬草或抗 IL-13 (α-IL-13)抗體處理具有所指示基因型之小鼠。未處理 ST2^{+/+}小鼠充當對照。下圖為顯示來自該研究之原始資料之表。*，P<0.05；ns，不顯著。

【0151】 圖 14C 顯示來自實例 4 中描述之 Th2 肺發炎之巴西日圓線蟲感染模型之 BALF 細胞因子分析的結果。示出如實例 4 之章節 A 中所描述用對照抗豬草、抗 IL-13 (α-IL-13)及/或抗 IL-4 (α-IL-4)抗體處理之具有所指示基因型之小鼠的 IL-4、IL-5 及 IL-13 水準。未處理小鼠充當對照。下圖為顯示來自該研究之原始資料之表。*，P<0.05；ns，不顯著。

【0152】 圖 15A 顯示在用 TNP-OVA 抗原敏化/激發之後源自 ST2^{+/+}及 ST2^{-/-}小鼠之肺組織(左上圖)及 BALF (右上圖)中之嗜伊紅白血球數目。下圖中之表顯示來自該研究之原始資料。如實例 4 之章節 B 中所描述，用對照抗豬草或抗 IL-13 (α-IL-13)抗體處理具有所指示基因型之小鼠。未處理小鼠充當對照。*，P<0.05。

【0153】 圖 15B 為顯示來自實例 4 之章節 B 中所描述之 TNP-OVA 模型之抗原記憶分析(IL-5, 中間圖; IL-13, 右圖)中細胞活力(左圖)及細胞因子分泌的一系列圖。抗 GP120 (α -GP120)抗體用作對照。

【0154】 圖 16A 顯示藉由 IL-33 增強肥大細胞脫粒。上圖顯示肥大細胞脫粒分析之示意圖, 且下圖顯示來自 β -己糖胺酶(左)、類胰蛋白酶(中)及組胺(右)之肥大細胞脫粒分析之結果的圖。

【0155】 圖 16B 為顯示實例 5 中描述之全身性過敏性分析之示意圖。

【0156】 圖 16C 及 16D 為顯示來自被動全身性過敏性分析(參見例如, 圖 16B)之結果的圖。圖 16C 顯示在無 DNP-HSA 添加情形下來自用 IgE 及 IL-33 處理之 $ST2^{+/+}$ (WT)或 $ST2^{-/-}$ (KO)小鼠之結果。圖 16D 顯示在無 IL-33 添加情形下來自用 IgE 及 DNP-HSA 處理之 $ST2^{+/+}$ (WT)或 $ST2^{-/-}$ (KO)小鼠之結果。

【0157】 圖 16E 顯示一系列圖, 該等圖顯示來自被動全身性過敏性分析之結果。左圖中之圖顯示用 IgE、DNP-HSA 及 IL-33 處理之 $ST2^{+/+}$ (WT)或 $ST2^{-/-}$ (KO)小鼠隨時間(分鐘)變化之體溫($^{\circ}$ F)。右圖中之圖顯示所指示基因型及激發之 45 至 60 分鐘之曲線下面積(AUC)。

【0158】 圖 16F 顯示 IL-33 增強活體外人類肥大細胞之 IgE 交聯依賴性細胞因子分泌。上圖顯示實驗之示意圖。下圖中之圖顯示對於 IL-5 (左)、IL-13 (中)及 IL-8 (右), 在用 IL-33 及 IgE 交聯刺激之後來自肥大細胞細胞因子量測之結果。

【0159】 圖 16G 顯示 IL-33 在活體外獨立於 IgE 或抗原直接刺激肥大細胞細胞因子分泌。上圖顯示實驗之示意圖。下圖中之圖顯示用於在不存在 IL-33 (0 ng/ml)或在存在 10 ng/mL IL-33 情形下測定所指示細胞因子(TNF- α 、IL-10、IL-13、IL-5 或 IL-8)之表現水準之 ELISA 實驗的結果。

【0160】 圖 16H 為顯示如藉由微陣列分析所測定在 IL-33 刺激之後肥大細胞中之所指示基因之相對表現的一系列圖。左圖顯示在 IL-33 刺激之後上調之基因之實例, 該等基因包括參與平滑肌生長/遷移之基因(例如, CCL1、IL-3 及 IL-8); 參與平滑肌收縮之基因(例如, TNF α 、IL-10、IL-6、IL13 及

IL-3)；及參與高反應性之基因(例如，TNF α 、IL-10 及 TNFSF14)。

【0161】 圖 17A 為顯示相較於 IL33^{+/+}小鼠，IL33^{-/-}小鼠中來自如實例 6 中所述之 K/BxN 血清轉移實驗之關節炎計分的圖。資料表示來自 ST2^{-/-}或 ST2^{+/+}小鼠之組之平均值。

【0162】 圖 17B 為顯示相較於野生型(ST2^{+/+})小鼠(C57Bl/6 背景)，ST2^{-/-}小鼠中來自如實例 6 中所述之 K/BxN 血清轉移實驗之關節炎計分的圖。資料表示來自 ST2^{-/-}或 ST2^{+/+}小鼠之組之平均值。在 Balb/C 背景下使用 ST2^{-/-}基因型獲得類似結果。

【0163】 圖 17C-17D 為顯示相較於野生型(ST2^{+/+})小鼠，ST2^{-/-}小鼠中來自 K/BxN 血清轉移研究之關節炎計分的圖。圖 17C 顯示在整個實驗內之平均每日臨床計分，而圖 17D 顯示對於個別小鼠在第 7 天之臨床得分。

【0164】 圖 18A 為如實例 7 中所述，用於確定 IL-33 誘導之巨噬細胞募集是否依賴於 IL-4、IL-5 及 IL-13 之實驗的示意圖。

【0165】 圖 18B 及 18C 為顯示 IL-33 誘導之巨噬細胞募集至肺中不依賴於 IL-4、IL-5 及 IL-13 的圖。

【0166】 圖 19A 為顯示如實例 8 中所述，使用 HEK-BLUE™ IL-33 細胞，針對人類 IL-33 之基於細胞之 IL-33 阻斷分析結果的圖。人類 IL-33 N-His 之濃度為 15 pM。將細胞刺激 20 小時。該圖下方之表顯示 10C12.38.H6.87Y.58I IgG4 (抗 IL-33/抗 IL-13 雙特異性克隆 10C12.38.H6.87Y.58I/IL-13 IgG4)(縮寫為「10C12-IL-13 KIH IgG4」)、對照 IgG4 抗體及 ST2-LZ 之 IC90 及 IC50。對於 IC90 表，圓括號內之值為 IC90 值(以 $\mu\text{g/ml}$ 為單位)。

【0167】 圖 19B 為實例 8 中描述之嗜鹼性球 IL-33 磷酸化 p38 分析之示意圖。

【0168】 圖 19C 為顯示來自如實例 8 中描述之嗜鹼性球 IL-33 磷酸化 p38 分析之結果的一系列圖。該等圖顯示隨磷酸化 p38 螢光強度變化之最大螢光強度之百分比。

【0169】 圖 19D 為顯示如實例 8 中所描述，單特異性抗 IL-33 抗體 10C12.38.H6.87Y.58I IgG4 及雙特異性抗體 10C12.38.H6.87Y.58I/IL-13 IgG4

(「10C12-IL13 KIH IgG4」)引起嗜鹼性球中 IL-33 誘導之磷酸化 p38 水準之劑量依賴性抑制的圖。該圖繪製隨抗體濃度變化之平均螢光強度(MFI) (來自兩個供體之平均值)。對照 IgG4 抗體不會抑制磷酸化 p38 水準。該圖亦顯示來自未添加抗體(「無 Ab」)或未添加 IL-33 (「無 IL-33」)之對照實驗之結果。

【0170】 圖 20 為顯示如藉由 BIACORE® 3000 SPR 分析所評估，10C12.38.H6.87Y.58I/IL-13 IgG4 雙特異性抗體(10C12-IL-13 KIH IgG4)與人類 IL-33、食蟹獼猴 IL-33 及人類 IL-13 之結合動力學的表。該表顯示來自三種獨立抗體製劑(批)之結果。

【0171】 圖 21A 為顯示使用 HEK-BLUE™ IL-33/IL-1 β 報導細胞，基於細胞之人類 IL-33 阻斷之結果的圖。劑量反應曲線用於確定經由所指示之抗 IL-33 抗體(RG1-20 及 10C12.38.H6.87Y.58I IgG4)、sST2-LZ 及同型對照抗體(IgG4)抑制 10 pM 人類 IL-33 活性(藉由 OD 620 量測)。該圖亦顯示來自未添加抗體(「無 Ab」)或未添加 IL-33 (「無 IL-33」)之對照實驗之結果。

【0172】 圖 21B 為顯示 HEK-BLUE™ IL-33/IL-1 β 報導細胞對人類 IL-33 之劑量反應的圖。

【0173】 圖 21C 為顯示經由所指示之抗 IL-33 抗體抑制 HEK-BLUE™ IL-33/IL-1 β 報導細胞之人類及食蟹獼猴 IL-33 活化的表。

【0174】 圖 21D 為顯示相較於 10C12.38.H6.87Y.58I IgG4 及 sST2-LZ，具有最高人類 IL-33 阻斷活性之五種抗 IL-33 RG 抗體之劑量反應曲線的圖。該圖亦顯示來自未添加抗體(「無 Ab」)或未添加 IL-33 (「無 IL-33」)之對照實驗之結果。

【0175】 圖 22A 為顯示使用 HEK-BLUE™ IL-33/IL-1 β 報導細胞，基於細胞之食蟹獼猴 IL-33 阻斷分析之結果的圖。劑量反應曲線用於確定經由所指示之抗 IL-33 抗體(RG1-20 及 5C12.38.H6.87Y.58I IgG4)、sST2-LZ 及同型對照抗體(IgG4)抑制 5 pM 食蟹獼猴 IL-33 活性。

【0176】 圖 22B 為顯示 HEK-BLUE™ IL-33/IL-1 β 報導細胞對食蟹獼猴 IL-33 之劑量反應的圖。

【0177】 圖 22C 為顯示相對於 10C12.38.H6.87Y.58I IgG4 及 sST2-LZ，

具有最高食蟹獼猴 IL-33 阻斷活性之五種抗 IL-33 RG 抗體之劑量反應曲線的圖。該圖亦顯示來自未添加抗體(「無 Ab」)或未添加 IL-33 (「無 IL-33」)之對照實驗之結果。

【0178】 圖 22D 為顯示對於食蟹獼猴 IL-33 而言非阻斷之抗 IL-33 RG 抗體之劑量反應曲線的圖。

【0179】 圖 23A 為顯示來自人類 PBMC 之經富集 NK 細胞(CD56⁺ CD3⁻)之純度之流式細胞術分析的一系列圖。

【0180】 圖 23B 為顯示響應於人類 IL-33，來自原代 NK 細胞之人類 IFN- γ 分泌之 ELISA 分析結果的圖。自 IFN- γ ELISA OD 450 值生成劑量反應曲線。

【0181】 圖 23C 為顯示經由所指示之抗 IL-33 抗體抑制原代 NK 細胞之人類 IL-33 活化的圖。劑量反應曲線用於確定經由所指示之抗 IL-33 抗體(RG1-RG20 及 10C12.38.H6.87Y.58I IgG4)、sST2-LZ 及同型對照抗體(IgG4)抑制 NK 細胞中之人類 IL-33 活性。

【0182】 圖 23D 為顯示經由所指示之抗 IL-33 抗體抑制原代 NK 細胞之人類 IL-33 活化的表。

【0183】 圖 23E 為顯示相對於 10C12.38.H6.87Y.58I IgG4 及 sST2-LZ，具有最高人類 IL-33 阻斷活性之五種抗 IL-33 RG 抗體之劑量反應曲線的圖。

【0184】 圖 23F 為顯示相對於 10C12.38.H6.87Y.58I IgG4 及 sST2-LZ，抗 IL-33 抗體 RG1-RG5 之劑量反應曲線的圖。

【0185】 圖 23G 為顯示相對於 10C12.38.H6.87Y.58I IgG4 及 sST2-LZ，抗 IL-33 抗體 RG6-RG10 之劑量反應曲線的圖。

【0186】 圖 23H 為顯示相對於 10C12.38.H6.87Y.58I IgG4 及 sST2-LZ，抗 IL-33 抗體 RG11-RG15 之劑量反應曲線的圖。

【0187】 圖 23I 為顯示相對於 10C12.38.H6.87Y.58I IgG4 及 sST2-LZ，抗 IL-33 抗體 RG16-RG20 之劑量反應曲線的圖。

【0188】 圖 24A 為顯示來自人類 PBMC 之原代嗜鹼性球(CD123⁺)中 IL-33 誘導之 p38 MAPK (Thr180/Tyr182)磷酸化之流式細胞術分析的示意

圖。

【0189】 圖 24B 為顯示響應於增加劑量之人類 IL-33，來自原代嗜鹼性球之 p38 MAPK (Thr180/Tyr182)磷酸化(ph-p38)之平均螢光強度(MFI)的圖。

【0190】 圖 24C 為顯示經由所指示之抗 IL-33 抗體抑制原代嗜鹼性球中之人類 IL-33 活性的圖。劑量反應曲線用於確定經由所指示之抗 IL-33 抗體(RG1-RG20 及 10C12.38.H6.87Y.58I IgG4)、sST2-LZ 及同型對照抗體(IgG4)抑制嗜鹼性球中之人類 IL-33 活性。

【0191】 圖 24D 為顯示經由抗 IL-33 抗體抑制原代嗜鹼性球中之人類 IL-33 活化表。「部分阻斷」指示在最高抗體濃度下未能達到基線水準之劑量依賴性阻斷活性。

【0192】 圖 24E 為顯示相對於 10C12.38.H6.87Y.58I IgG4 及 sST2-LZ，具有最高人類 IL-33 阻斷活性之五種抗 IL-33 RG 抗體之劑量反應曲線的圖。

【0193】 圖 24F 為顯示抑制原代嗜鹼性球中之人類 IL-33 活性的圖。該圖繪製相對於 10C12.38.H6.87Y.58I IgG4 及 sST2-LZ，抗 IL-33 抗體 RG1-RG5 之劑量反應曲線的圖。

【0194】 圖 24G 為顯示抑制原代嗜鹼性球中之人類 IL-33 活性的圖。該圖繪製相對於 10C12.38.H6.87Y.58I IgG4 及 sST2-LZ，抗 IL-33 抗體 RG6-RG10 之劑量反應曲線的圖。

【0195】 圖 24H 為顯示抑制原代嗜鹼性球中之人類 IL-33 活性的圖。該圖繪製相對於 10C12.38.H6.87Y.58I IgG4 及 sST2-LZ，抗 IL-33 抗體 RG11-RG15 之劑量反應曲線的圖。

【0196】 圖 24I 為顯示抑制原代嗜鹼性球中之人類 IL-33 活性的圖。該圖繪製相對於 10C12.38.H6.87Y.58I IgG4 及 sST2-LZ，抗 IL-33 抗體 RG16-RG20 之劑量反應曲線的圖。

【0197】 圖 24J 及 24K 為顯示用於確定經由 0.4 nM (圖 24J)或 2 nM (圖 24K)抗 IL-33 抗體(RG1-RG20 及 10C12.38.H6.87Y.58I IgG4)、sST2-LZ 及同型對照抗體(IgG4)抑制嗜鹼性球中之 500 pM 人類 IL-33 活性之程度的

p38 MAPK (Thr180/Tyr182)磷酸化(Ph-p38)之平均螢光強度(MFI)的圖。每幅圖左側的表概述所指示抗體的結果。

【0198】 圖 25A 及 25B 為顯示如實例 9，章節 F 中所描述，用於量測抗 IL-33 抗體對人類(圖 25A)或食蟹獼猴(圖 25B) IL-33 之阻斷活性的競爭性結合 ELISA 實驗之結果的圖。該等圖繪製隨抗 IL-33 抗體濃度(M)變化之 IL-33 結合%。

【實施方式】

I. 定義

【0199】 如本文中所使用之術語「約」係指熟習此技術領域者容易獲知的各別值之慣常誤差範圍。本文中提及「約」某一值或參數包括(且描述)針對該值或參數本身之實施例。

【0200】 出於本文之目的，「接受體人類構架」為以下構架，其包含源於如以下定義之人類免疫球蛋白構架或人類共同構架之輕鏈可變域(VL)構架或重鏈可變域(VH)構架的胺基酸序列。「源於」人類免疫球蛋白構架或人類共同構架之接受體人類構架可包含與人類免疫球蛋白構架或人類共同構架相同之胺基酸序列，或其可含有胺基酸序列變化。在一些實施例中，胺基酸變化數目為 10 處或 10 處以下、9 處或 9 處以下、8 處或 8 處以下、7 處或 7 處以下、6 處或 6 處以下、5 處或 5 處以下、4 處或 4 處以下、3 處或 3 處以下，或 2 處或 2 處以下。在一些實施例中，VL 接受體人類構架之序列與 VL 人類免疫球蛋白構架序列或人類共同構架序列一致。

【0201】 「親和力」係指分子(例如抗體)之單個結合位點與其結合搭配物(例如抗原)之間非共價相互作用的強度總和。除非另外指示，否則如本文所用，「結合親和力」係指反映結合對之成員(例如抗體與抗原)之間的 1:1 相互作用之固有結合親和力。分子 X 對其搭配物 Y 之親和力通常可由解離常數(K_D)表示。親和力可藉由此項技術中已知之常用方法(包括本文中所描述之彼等方法)加以量測。在下文中描述用於量測結合親和力之特定說明性及例示性實施例。

【0202】 「親和力成熟之」抗體係為在一或多個 HVR 及/或構架區中具有一或多個改變之抗體，該等改變導致該抗體對抗原之親和力相較於不

具有彼等改變之親本抗體得以改良。較佳之親和力成熟抗體將對標靶抗原具有奈莫耳級或甚至皮莫耳級親和力。親和力成熟抗體藉由此項技術中已知之程序產生。例如，Marks 等人 *Bio/Technology* 10:779-783, 1992 描述藉由 VH 及 VL 域改組之親和力成熟。HVR 及/或構架殘基之隨機突變誘發描述於：Barbas 等人 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91:3809-3813, 1994；Shier 等人 *Gene* 169:147-155, 1995；Yelton 等人 *J. Immunol.* 155:1994-2004, 1995；Jackson 等人 *J. Immunol.* 154(7):3310-3319, 1995；及 Hawkins 等人 *J. Mol. Biol.* 226:889-896, 1992。

【0203】 術語「抗體」在本文中係以最廣泛意義使用且涵蓋各種抗體結構，包括但不限於單株抗體、多株抗體、多特異性抗體(例如，雙特異性抗體，包括抗 IL-33/抗 IL-13 雙特異性抗體)及抗體片段，只要其展現所要抗原結合活性即可。

【0204】 除非另外指示，否則如本文所用之術語「介白素-33 (IL-33)」係指來自任何脊椎動物來源之任何天然 IL-33，該脊椎動物來源包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及食蟹獼猴)及齧齒動物(例如小鼠及大鼠)。IL-33 在此項技術中亦稱為高內皮小靜脈之核因子(NF-HEV；參見例如，Baekkevold 等人 *Am. J. Pathol.* 163(1): 69-79, 2003)、DVS27、C9orf26 及介白素-1 家族成員 11 (IL-1F11)。該術語涵蓋「全長」未加工 IL-33 以及 IL-33 之由在細胞中加工所產生之任何形式。人類全長未加工 IL-33 包含 270 個胺基酸(a.a.)且亦可稱為 IL-33₁₋₂₇₀。人類 IL-33 之加工形式包括例如 IL-33₉₅₋₂₇₀、IL-33₉₉₋₂₇₀、IL-33₁₀₉₋₂₇₀、IL-33₁₁₂₋₂₇₀、IL-33₁₋₁₇₈ 及 IL-33₁₇₉₋₂₇₀ (Lefrançois 等人 *Proc. Natl. Acad. Sci.* 109(5):1673-1678, 2012 及 Martin, *Semin. Immunol.* 25: 449-457, 2013)。在一些實施例中，人類 IL-33 之加工形式，例如 IL-33₉₅₋₂₇₀、IL-33₉₉₋₂₇₀、IL-33₁₀₉₋₂₇₀ 或由蛋白酶(諸如鈣蛋白酶、蛋白酶 3、嗜中性白血球彈性蛋白酶及組織蛋白酶 G)加工之其他形式相較於全長 IL-33 可具有增加之生物活性。該術語亦涵蓋 IL-33 之天然存在之變異體，例如剪接變異體(例如，缺乏外顯子 3 之組成性活性剪接變異體 spIL-33, Hong 等人 *J. Biol. Chem.* 286(22):20078-20086, 2011)或對偶基因變異體。IL-33 可存在於細胞內(例如，細胞核內)或作為經分泌細胞因子形式存在。全長 IL-33 蛋白包含含有核定

位序列之螺旋-轉角-螺旋 DNA 結合基元(人類 IL-33 之 a.a.1-75)，該 DNA 結合基元包含染色質結合基元(人類 IL-33 之 a.a. 40-58)。IL-33 之加工及經分泌形式缺乏此等 N 末端基元。例示性人類 IL-33 之胺基酸序列可例如以 UniProtKB 寄存編號 O95760 找到。

【0205】 「IL-33 軸」意謂參與 IL-33 信號轉導之核酸(例如，基因或自該基因轉錄之 mRNA)或多肽。例如，IL-33 軸可包括配體 IL-33、受體(例如，ST2 及/或 IL-1RAcP)、接頭分子(例如，MyD88)或與受體分子及/或接頭分子結合之蛋白質(例如，激酶，諸如介白素-1 受體相關激酶 1 (IRAK1) 及介白素-1 受體相關激酶 4 (IRAK4)，或 E3 泛素連接酶，諸如 TNF 受體相關因子 6 (TRAF6))。

【0206】 除非另外指示，否則在本文中可互換使用之術語「介白素-1 受體樣 1 (IL1RL1)」及「ST2」係指來自任何脊椎動物來源之任何天然 ST2，該脊椎動物來源包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類)及齧齒動物(例如小鼠及大鼠)。ST2 在此項技術中亦稱為 DER4、T1 及 FIT-1。該術語涵蓋「全長」未加工 ST2 以及 ST2 之由在細胞中加工所產生之任何形式。ST2 之至少四種同功異型物在此項技術中為已知的，包括可溶性(sST2，亦稱為 IL1RL1-a)及跨膜(ST2L，亦稱為 IL1RL1-b)，其由來自雙啟動子系統之差異性 mRNA 表現產生；及 ST2V 及 ST2LV，其由替代性剪接產生，如下文所描述。ST2L 之域結構包括三個細胞外免疫球蛋白樣 C2 域、跨膜域及細胞質 Toll/介白素-1 受體(TIR)域。sST2 缺乏包含於 ST2L 內之跨膜域及細胞質域且包含獨特 9 胺基酸(a.a.) C 末端序列(參見例如，Kakkar 等人 *Nat. Rev. Drug Disc. 7*: 827-840, 2008)。sST2 可充當誘餌受體以抑制可溶性 IL-33。該術語亦涵蓋 ST2 之天然存在之變異體，例如，剪接變異體(例如，ST2V，其缺乏第三免疫球蛋白基元且具有獨特疏水性尾；及 ST2LV，其缺乏 ST2L 之跨膜域)或對偶基因變異體(例如，如本文所述針對氣喘風險為保護性或賦予氣喘風險之變異體)。例示性人類 ST2 之胺基酸序列可例如以 UniProtKB 寄存編號 Q01638 找到。ST2 為 IL-33 受體連同共受體蛋白 IL-1RAcP 之一部分。IL-33 與 ST2 及共受體介白素-1 受體輔助蛋白(IL-1RAcP)之結合形成 1:1:1 三元信號傳導複合物以促進下游信號轉導，如圖 1A 中所展示(參見例

如·Lingel等人 *Structure* 17(10): 1398-1410, 2009, 及 Liu等人 *Proc. Natl. Acad. Sci.* 110(37): 14918-14924, 2013)。

● 【0207】 術語「抗 IL-33 抗體」、「結合 IL-33 之抗體」及「特異性結合 IL-33 之抗體」係指能夠以足夠親和力結合 IL-33，以使得該抗體適用作靶向 IL-33 之診斷劑及/或治療劑的抗體。在一個實施例中，抗 IL-33 抗體與無關非 IL-33 蛋白之結合程度小於該抗體與 IL-33 之結合之約 10%，如例如藉由放射免疫分析(RIA)所量測。在某些實施例中，結合 IL-33 之抗體之解離常數(K_D)為 $\leq 1 \mu\text{M}$ 、 $\leq 100 \text{ nM}$ 、 $\leq 10 \text{ nM}$ 、 $\leq 1 \text{ nM}$ 、 $\leq 0.1 \text{ nM}$ 、 $\leq 0.01 \text{ nM}$ 或 $\leq 0.001 \text{ nM}$ (例如， 10^{-8} M 或 10^{-8} M 以下，例如 10^{-8} M 至 10^{-13} M ，例如 10^{-9} M 至 10^{-13} M)。在某些實施例中，抗 IL-33 抗體結合在來自不同物種之 IL-33 中保守的 IL-33 抗原決定基。

● 【0208】 與參照抗體「結合相同抗原決定基之抗體」係指在競爭分析中將參照抗體與其抗原之結合阻斷 50%或 50%以上之抗體，且反之，參照抗體在競爭分析中將該抗體與其抗原之結合阻斷 50%或 50%以上。本文提供例示性競爭分析。

● 【0209】 「抗體片段」包含完整抗體之一部分，較佳為完整抗體之抗原結合或可變區。抗體片段之實例包括 Fab、Fab'、F(ab')₂ 及 Fv 片段；雙功能抗體；線性抗體(參見美國專利第 5,641,870 號，實例 2；Zapata 等人 *Protein Eng.* 8(10):1057-1062, 1995)；單鏈抗體分子；及由抗體片段形成之多特異性抗體。

● 【0210】 抗體之木瓜蛋白酶消化產生兩個稱為「Fab」片段的相同抗原結合片段；及殘留「Fc」片段，其為反映易於結晶能力之名稱。Fab 片段由整個 L 鏈連同 H 鏈之可變區域(VH)及一個重鏈之第一恆定區(C_H1)組成。抗體之胃蛋白酶產生單一大 F(ab')₂ 片段，該片段大致對應於具有二價抗原結合活性之兩個二硫鍵連接之 Fab 片段且仍能夠交聯抗原。Fab' 片段與 Fab 片段不同之處在於在 C_H1 域之羧基末端具有一些額外殘基，包括一或多個來自抗體鉸鏈區之半胱胺酸。Fab'-SH 在本文中為用於其中恆定域之半胱胺酸殘基帶有自由硫醇基之 Fab' 之名稱。F(ab')₂ 抗體片段最初產生為成對的 Fab' 片段，該等片段在其間具有鉸鏈半胱胺酸。抗體片段之其他化學偶合亦

為已知的。

【0211】 術語「Fc 區」在本文中用於定義免疫球蛋白重鏈之含有恆定區之至少一部分的 C 末端區。該術語包括天然序列 Fc 區及變異型 Fc 區。在一個實施例中，人類 IgG 重鏈 Fc 區自 Cys226 或 Pro230 延伸至重鏈之羧基末端。然而，Fc 區之 C 末端離胺酸(Lys447)可能存在或可能不存在。除非本文另外規定，否則 Fc 區或恆定區中之胺基酸殘基之編號係根據 EU 編號系統，亦稱為 EU 索引，如 Kabat 等人, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 第 5 版 Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1991 中所述。

【0212】 「Fv」由一個重鏈可變區域與一個輕鏈可變區域呈緊密、非共價結合形式之二聚體組成。自此等兩個域之褶疊產生六個高變環(3 個環各自來自 H 及 L 鏈)，該等高變環有助於胺基酸殘基用於抗原結合且賦予該抗體抗原結合特異性。然而，即使單一可變域(或 Fv 之僅包含三個對抗原具有特異性之 Hs 的一半)亦具有識別且結合抗原之能力，但經常以比整個結合位點更低之親和力結合。

【0213】 亦縮寫為「sFv」或「scFv」之「單鏈 Fv」為包含連接至單一多肽鏈中之 VH 及 VL 抗體域之抗體片段。較佳地，sFv 多肽進一步包含介於 VH 域與 VL 域之間之多肽接頭，該多肽接頭使 sFv 能夠形成用於抗原結合之所要結構。關於 sFv 之綜述，參見 Pluckthun, *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, 第 113 卷, Rosenberg and Moore 編, Springer-Verlag, New York, 第 269-315 頁, 1994。

【0214】 術語「雙功能抗體」係指藉由構築 sFv 片段(參見前一段落)製備之小抗體片段其在 VH 域與 VL 域之間具有短接頭(約 5-10 個殘基)以使得達成 V 域之鏈間而不是鏈內配對，從而產生二價片段，亦即，具有兩個抗原結合位點之片段。雙特異性雙功能抗體為兩個「交叉」sFv 片段之異二聚體，其中兩個抗體之 VH 域及 VL 域存在於不同多肽鏈上。雙功能抗體更充分描述於例如 EP 404,097; WO 93/11161; 及 Hollinger 等人 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:6444-6448, 1993 中。

【0215】 「結合域」意謂化合物或分子之特異性結合標靶抗原決定基、

抗原、配體或受體之一部分。結合域包括但不限於抗體(例如單株、多株、重組、人類化及嵌合抗體)、抗體片段或其部分(例如, Fab 片段、Fab'2、scFv 抗體、SMIP、域抗體、雙功能抗體、迷你抗體、scFv-Fc、親和體、奈米抗體及抗體之 VH 及/或 VL 域)、受體、配體、適體及具有所鑑別之結合搭配物的其他分子。

【0216】 「阻斷」抗體或「拮抗劑」抗體為抑制或降低其所結合之抗原之生物活性的抗體。某些阻斷抗體或拮抗劑抗體實質上或完全抑制抗原的生物活性。

【0217】 「基於細胞之阻斷分析」係指其中能夠量測抗體抑制或降低其所結合之抗原之生物活性之能力的分析。例如, 基於細胞之分析可用於量測抑制特定生物或生物化學功能所需之抗體的濃度。在一些實施例中, 使用基於細胞之阻斷分析來量測抗體(例如, 本發明之抗 IL-33 抗體)之半數最大抑制性濃度(IC50)及/或 90%抑制性濃度(IC90)。在一些實施例中, 基於細胞之阻斷分析用於測定抗體是否阻斷配體(例如, IL-33)與其受體(例如, ST2 及/或共受體 IL-1RAcP)之間之相互作用。用於 IL-33 之例示性基於細胞之阻斷分析在本文提供於實例 2B 中。用於 IL-33 之額外例示性基於細胞之阻斷分析在本文提供, 例如, 於實例 8 中, 包括原代天然殺手(NK)細胞分析及原代嗜鹼性球細胞分析。

【0218】 抗體之「類別」係指抗體重鏈所具有之恆定域或恆定區之類型。存在五種主要抗體類別: IgA、IgD、IgE、IgG 及 IgM, 且此等類別中之若干類別可進一步分成子類(同型), 例如 IgG₁、IgG₂、IgG₃、IgG₄、IgA₁ 及 IgA₂。對應於不同免疫球蛋白類別之重鏈恆定域分別稱為 α 、 δ 、 ϵ 、 γ 及 μ 。

【0219】 抗體「效應功能」係指可歸因於抗體之 Fc 區(天然序列 Fc 區或胺基酸序列變異型 Fc 區)且隨抗體同型而變化之彼等生物活性。抗體效應功能之實例包括: C1q 結合及補體依賴性細胞毒性; Fc 受體結合; 抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC); 吞噬作用; 細胞表面受體(例如 B 細胞受體)之下調; 及 B 細胞活化。

【0220】 「抗體依賴性細胞介導之細胞毒性」或「ADCC」係指細胞

毒性之一種形式，其中存在於某些細胞毒性細胞(例如天然殺手(NK)細胞、嗜中性白血球及巨噬細胞)上之結合至 Fc 受體(FcR)上之經分泌 Ig 使此等細胞毒性效應細胞能夠特異性結合帶有抗原之標靶細胞且隨後用細胞毒素殺死標靶細胞。抗體「武裝」細胞毒性細胞且為此種殺傷絕對所需的。用於介導 ADCC 之原代細胞 NK 細胞僅表現 Fc γ RIII，而單核細胞表現 Fc γ RI、Fc γ RII 及 Fc γ RIII。FcR 在造血細胞上之表現概述於 Ravetch 等人 *Annu. Rev. Immunol.* 9:457-492, 1991 第 464 頁上之表 3 中。為評估相關分子之 ADCC 活性，可進行活體外 ADCC 分析，諸如描述於美國專利第 5,500,362 號或第 5,821,337 號中之活體外 ADCC 分析。用於此等分析之適用效應細胞包括外周血液單核細胞(PBMC)及天然殺手(NK)細胞。或者或另外，相關分子之 ADCC 活性可例如在動物模型，諸如 Clynes 等人 *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 95:652-656, 1998 中揭示之動物模型中進行活體內評估。

【0221】 「Fc 受體」或「FcR」描述結合抗體之 Fc 區之受體。較佳 FcR 為天然序列人類 FcR。此外，較佳 FcR 為結合 IgG 抗體之 FcR (γ 受體) 且包括 Fc γ RI、Fc γ RII 及 Fc γ RIII 子類之受體，包括此等受體之對偶基因變異體及交替剪接形式。Fc γ RII 受體包括 Fc γ RIIA (「活化受體」)及 Fc γ RIIB (「抑制受體」)，該等受體具有主要在其細胞質域方面不同之類似胺基酸序列。活化受體 Fc γ RIIA 在其細胞質域中包含基於免疫受體酪胺酸之活化基元(ITAM)。抑制受體 Fc γ RIIB 在其細胞質域中包含基於免疫受體酪胺酸之抑制基元(ITIM) (參見綜述 M.於 Daëron, *Annu. Rev. Immunol.* 15:203-234, 1997 中)。FcR 綜述於例如 Ravetch 等人 *Annu. Rev. Immunol.* 9:457-492, 1991；Capel 等人 *Immunomethods* 4:25-34, 1994；及 de Haas 等人 *J. Lab. Clin. Med.* 126:330-41, 1995 中。其他 FcR (包括在未來欲鑑別之彼等 FcR)由本文中術語「FcR」涵蓋。該術語亦包括新生兒受體 FcRn，其負責將母體 IgG 轉移至胎兒(參見例如，Guyer 等人 *J. Immunol.* 117:587, 1976；及 Kim 等人 *J. Immunol.* 24:249, 1994)。

【0222】 「人類效應細胞」為表現一或多種 FcR 且執行效應功能之白血球。較佳地，該等細胞表現至少 Fc γ RIII 且執行 ADCC 效應功能。介導 ADCC 之人類白血球之實例包括外周血單核細胞(PBMC)、天然殺手(NK)

細胞、單核細胞、細胞毒性 T 細胞及嗜中性白血球；其中 PBMC 及 NK 細胞為較佳的。效應細胞可自天然來源，例如自血液分離。

【0223】 「補體依賴性細胞毒性」或「CDC」係指在補體存在下溶解標靶細胞。經典補體路徑之活化係藉由補體系統(C1q)之第一組分結合至抗體(適當子類)來起始，該等抗體結合至其同源抗原。為評估補體活化，可進行例如如 Gazzano-Santoro 等人 *J. Immunol. Methods* 202:163, 1996 中所述之 CDC 分析。

【0224】 「抗原決定基」為抗原中抗體所選擇性地結合的部分。對於多肽抗原，抗原決定基一般為約 4-15 個胺基酸殘基之肽部分。

【0225】 術語「全長抗體」、「完整抗體」及「完全抗體」在本文中可互換用於指具有與天然抗體結構實質上類似之結構或具有含有如本文中所定義之 Fc 區之重鏈的抗體。

【0226】 「人類抗體」為具有對應於由人類所產生抗體之胺基酸序列之胺基酸序列及/或具有使用用於製備人類抗體之任何技術所製備之抗體。人類抗體之此定義明確排除包含非人類抗原結合殘基之人類化抗體。

【0227】 「人類共同構架」為代表在人類免疫球蛋白 VL 或 VH 構架序列之選擇中最常存在之胺基酸殘基的構架。一般而言，人類免疫球蛋白 VL 或 VH 序列係選自可變域序列之亞群。一般而言，序列亞群為如 Kabat 等人, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 第 5 版, NIH Publication 91-3242, Bethesda MD, 第 1-3 卷, 1991 中之亞群。在一個實施例中，對於 VL，亞群為如 Kabat 等人(同上)中之亞群 κ III 或 κ IV。在一個實施例中，對於 VH，亞群為如 Kabat 等人(同上)中之亞群 III。

【0228】 非人類(例如，齧齒動物)抗體之「人類化」形式為包含源自非人類抗體之最小序列之嵌合抗體。在很大程度上，人類化抗體為人類免疫球蛋白(接受者抗體)，其中來自接受者之高變區之殘基經來自具有所要抗體特異性、親和力及能力之諸如小鼠、大鼠、兔或非人類靈長類動物之非人類物種(供體抗體)的高變區之殘基替代。在一些情形下，人類免疫球蛋白之構架區(FR)殘基經相應非人類殘基替代。此外，人類化抗體可包含在接受者抗體中或在供體抗體中未發現之殘基。進行此等改性以進一步精製抗體

效能。一般而言，人類化抗體將包含至少一個且通常兩個可變域之實質上全部，其中全部或實質上全部高變環對應於非人類免疫球蛋白之高變環，且全部或實質上全部 FR 為人類免疫球蛋白序列之 FR。人類化抗體視情況亦將包含免疫球蛋白恆定區(Fc)之至少一部分，通常為人類免疫球蛋白之至少一部分。關於進一步細節，參見 Jones 等人 *Nature* 321:522-525, 1986；Riechmann 等人 *Nature* 332:323-329, 1988；及 Presta, *Curr. Op. Struct. Biol.* 2:593-596, 1992。

【0229】 「免疫結合物」為結合於一或多個異源分子(包括但不限於細胞毒性劑)之抗體。

【0230】 術語「經分離」當用於描述本文揭示之各種抗體時意謂已自其得到表現之細胞或細胞培養物鑑別及分開及/或回收之抗體。其天然環境中之污染物組分為通常將干擾多肽之診斷性或治療性使用的物質，且可包括酶、激素及其他蛋白質或非蛋白質溶解物。在一些實施例中，將抗體純化至純度大於 95%或 99%，如藉由例如電泳(例如，十二烷基硫酸鈉聚丙烯醯胺凝膠電泳(SDS-PAGE)、等電聚焦(IEF)、毛細管電泳)或層析(例如離子交換或逆相 HPLC)方法所測定。關於評定抗體純度之方法之綜述，參見例如 Flatman 等人 *J. Chromatogr. B* 848:79-87, 2007。在較佳實施例中，抗體將經純化以(1)達到足以藉由使用旋杯式測序儀獲得 N 末端或內部胺基酸序列之至少 15 個殘基之程度，或(2)藉由 SDS-PAGE 在還原或非還原條件下使用庫馬斯藍(Coomassie blue)或較佳使用銀染色劑測定具均一性。經分離之抗體包括原位處於重組細胞內之抗體，因為將不存在多肽天然環境中之至少一種組分。然而，通常，經分離之多肽將藉由至少一個純化步驟來製備。

【0231】 如本文所用之術語「單株抗體」係指自實質上均質抗體之群體獲得之抗體，亦即除可能之變異型抗體(例如含有天然存在之突變或在製造單株抗體製劑之期間產生之突變，此等變異體通常以少量存在)之外，構成該群體之個別抗體相同及/或結合相同抗原決定基。與通常包括針對不同決定子(抗原決定基)之不同抗體之多株抗體製劑不同，單株抗體製劑之各單株抗體係針對抗原上之單個決定子。因此，修飾語「單株」指示抗體係獲自實質上均質之抗體群體的特徵，且不應解釋為需要藉由任何特定方法來

產生抗體。舉例而言，欲根據本發明使用之單株抗體可藉由多種技術製備，該等技術包括但不限於融合瘤方法、重組 DNA 方法、噬菌體呈現方法及利用含有全部或部分人類免疫球蛋白基因座之轉殖基因動物之方法，此等方法及製備單株抗體之其他例示性方法在本文中加以描述。

【0232】 術語「多特異性抗體」係以最廣泛意義使用且具體涵蓋包含重鏈可變域(VH)及輕鏈可變域(VL)之抗體，其中該 VHVL 單元具有多抗原決定基特異性(亦即，能夠結合一個生物分子上之兩種不同抗原決定基或不同生物分子上之各抗原決定基)。此等多特異性抗體包括但不限於全長抗體、具有兩個或兩個以上 VL 及 VH 域之抗體、抗體片段諸如 Fab、Fv、dsFv、scFv、雙功能抗體、雙特異性雙功能抗體及三功能抗體、共價或非共價連接之抗體片段。「多抗原決定基特異性」係指特異性結合同一或不同標靶上之兩種或兩種以上不同抗原決定基的能力。「雙重特異性」或「雙特異性」係指特異性結合同一或不同標靶上之兩種不同抗原決定基的能力。然而，與雙特異性抗體相比，雙重特異性抗體具有在胺基酸序列上相同之兩個抗原結合臂，且各 Fab 臂能夠識別兩種抗原決定基。雙重特異性允許抗體以高親和力與兩種不同抗原如單一 Fab 或 IgG 分子相互作用。根據一個實施例，呈 IgG1 形式之多特異性抗體以 5 μ M 至 0.001 pM、3 μ M 至 0.001 pM、1 μ M 至 0.001 pM、0.5 μ M 至 0.001 pM 或 0.1 μ M 至 0.001 pM 之親和力結合各抗原決定基。「單特異性」係指結合僅一種抗原決定基之能力。

【0233】 如本文所用之術語「鈕入孔」或「KnH」技術係指藉由在一個多肽與另一多肽相互作用之介面處將隆凸(鈕)引入一個多肽且凹穴(孔)引入另一多肽來在活體外或活體內指導兩個多肽配對在一起的技術。例如，KnH 已引入抗體之 Fc:Fc 結合介面、CL:CH1 介面或 VH/VL 介面(參見例如，US 2011/0287009、US2007/0178552、WO 96/027011、WO 98/050431 及 Zhu 等人 Protein Science 6:781-788, 1997)。在一些實施例中，KnH 在多特異性抗體之製造期間驅動兩個不同重鏈配對在一起。例如，在其 Fc 區中具有 KnH 之多特異性抗體可進一步包含連接至各 Fc 區之單一可變域，或進一步包含與相似或不同輕鏈可變域配對之不同重鏈可變域。KnH 技術亦可用於將兩個不同受體細胞外域配對在一起或用於配對包含不同標靶識別序列之任何

其他多肽序列(例如，包括親和體、肽體及其他 Fc 融合體)。

【0234】 如本文所用，術語「鈕突變」係指在多肽與另一個多肽相互作用之介面處將隆凸(鈕)引入該多肽之突變。在一些實施例中，該另一多肽具有孔突變(參見例如，美國專利第 5,731,168 號；第 5,807,706 號；第 5,821,333 號；第 7,695,936 號；及第 8,216,805 號，該等專利各自以全文引用的方式併入本文中)。

【0235】 如本文所用，術語「孔突變」係指在多肽與另一個多肽相互作用之介面處將凹穴(孔)引入該多肽之突變。在一些實施例中，該另一多肽具有鈕突變(參見例如，美國專利第 5,731,168 號；第 5,807,706 號；第 5,821,333 號；第 7,695,936 號；及 8,216,805 號，該等專利各自以全文引用的方式併入本文中)。

【0236】 「裸抗體」係指未結合於異源部分(例如細胞毒性部分)或放射性標記之抗體。裸抗體可存在於醫藥組合物中。

【0237】 關於抗體與標靶分子之結合，術語「特異性結合」或「特異性地結合」或「對特定多肽或特定多肽標靶上之抗原決定基具有特異性」意謂明顯不同於非特異性相互作用之結合。特異性結合可例如藉由相較於對照分子之結合測定分子之結合來量測。舉例而言，特異性結合可藉由與類似於標靶(例如，過量未經標記之標靶)之對照分子之競爭來測定。在此情形下，若該經標記之標靶與探針之結合由過量未經標記之標靶競爭性地抑制，則指示特異性結合。如本文所用之術語「特異性結合」或「特異性地結合」或「對特定多肽或特定多肽標靶上之抗原決定基具有特異性」可例如由對該標靶具有 10^{-4} M 或 10^{-4} M 以下、或者 10^{-5} M 或 10^{-5} M 以下、或者 10^{-6} M 或 10^{-6} M 以下、或者 10^{-7} M 或 10^{-7} M 以下、或者 10^{-8} M 或 10^{-8} M 以下、或者 10^{-9} M 或 10^{-9} M 以下、或者 10^{-10} M 或 10^{-10} M 以下、或者 10^{-11} M 或 10^{-11} M 以下、或者 10^{-12} M 或 10^{-12} M 以下之 K_D ，或 10^{-4} M 至 10^{-6} M 或 10^{-6} M 至 10^{-10} M 或 10^{-7} M 至 10^{-9} M 範圍內之 K_D 的分子展現。如將由熟練技藝人士所瞭解，親和力及 K_D 值為反向相關的。藉由低 K_D 值量測對抗原之高親和力。在一個實施例中，術語「特異性結合」係指其中分子結合特定多肽或特定多肽上之抗原決定基而不實質上結合任何其他多肽或多肽抗

原決定基之結合。

【0238】 術語「可變」係指可變域之某些區段之序列於抗體之間廣泛不同。可變或「V」域介導抗原結合且限定特定抗體對其特定抗原之特異性。然而，可變性在可變域之 110 個胺基酸跨度內並非均勻分佈。實情為，V 區由具有 15-30 個胺基酸的稱為構架區(FR)之相對不變伸長區組成，該等伸長區係藉由各自為 9-12 個胺基酸長的稱為「高變區」之極具可變性的較短區分開。當在本文中使用时術語「高變區」或「HVR」係指抗體之負責抗原結合之胺基酸殘基。高變區一般包含來自例如 VL 中之約殘基 24-34 (L1)、50-56 (L2)及 89-97 (L3)及 VH 中之約殘基 26-35 (H1)、49-65 (H2)及 95-102 (H3) (在一個實施例中，H1 為約殘基 31-35)之胺基酸殘基；Kabat 等人同上)及/或來自「高變環」之彼等殘基(例如，VL 中之殘基 26-32 (L1)、50-52 (L2)及 91-96 (L3)及 VH 中之殘基 26-32 (H1)、53-55 (H2)及 96-101 (H3)；Chothia 等人 *J. Mol. Biol.* 196:901-917, 1987。天然重鏈及輕鏈之可變域各自包含四個 FR，其主要採用由形成環連接之三個高變區連接之 β -褶疊構型，且在一些情形下，形成 β -褶疊結構之一部分。各鏈中之高變區由 FR 緊密鄰近保持在一起，且與來自另一鏈之高變區一起促進抗原結合位點之形成(參見 Kabat 等人，同上)。因此，HVR 及 FR 序列一般按以下順序出現在 VH(或 VL)中：FR1-H1(L1)-FR2-H2(L2)-FR3-H3(L3)-FR4。恆定域不直接參與抗體與抗原之結合，但展現各種效應功能，諸如抗體參與抗體依賴性細胞毒性(ADCC)。

【0239】 術語「如 Kabat 中之可變域殘基編號」或「如 Kabat 中之胺基酸位置編號」係指 Kabat 等人(同上)中用於編輯抗體之重鏈可變域或輕鏈可變域之編號系統。使用此編號系統，實際線性胺基酸序列可含有較少或額外胺基酸，該等胺基酸對應於可變域之 FR 或 HVR 之縮短或對其進行的插入。舉例而言，重鏈可變域可包括 H2 之殘基 52 之後的單一胺基酸插入(根據 Kabat 之殘基 52a)及重鏈 FR 殘基 82 之後的插入殘基(例如根據 Kabat 之殘基 82a、82b 及 82c 等)。可藉由將抗體序列中具有同源性之區與「標準」Kabat 編號序列比對來判定既定抗體中殘基之 Kabat 編號。

【0240】 在提及可變域中之殘基(大致而言，輕鏈之殘基 1-107 及重鏈之殘基 1-113)時一般使用 Kabat 編號系統(例如，Kabat 等人，同上)。在

提及免疫球蛋白重鏈恆定區中之殘基時一般使用「EU 編號系統」或「EU 索引」(例如, Kabat 等人(同上)中報導之 EU 索引)。「如 Kabat 中之 EU 索引」係指人類 IgG1 EU 抗體之殘基編號。除非在本文另外陳述, 否則提及抗體可變域中之殘基編號意謂藉由 Kabat 編號系統進行殘基編號。除非本文另外陳述, 否則提及抗體恆定域中之殘基編號意謂藉由 EU 編號系統進行殘基編號(例如, 參見美國臨時申請案第 60/640,323 號, 用於 EU 編號之圖)。

【0241】 如本文中所使用, 「投與」意謂給予受試者一定劑量之化合物(例如, 本發明之抗 IL-33 抗體或編碼本發明之抗 IL-33 抗體的核酸)或組合物(例如, 醫藥組合物, 例如包含本發明之抗 IL-33 抗體的醫藥組合物)之方法。本文中所描述之方法中所利用的組合物可例如經玻璃體內、肌肉內、靜脈內、皮內、經皮膚、動脈內、腹膜內、病灶內、顱骨內、關節內、前列腺內、胸膜內、氣管內、鞘內、鼻內、陰道內、直腸內、經局部、腫瘤內、腹膜、皮下、結膜下、囊泡內、黏膜、心囊內、臍索內、眼內、眶內、經口、經局部、經皮、眼周、經結膜、眼筋膜囊內、前房內、視網膜下、眼球後、小管內、藉由吸入、藉由注射、藉由植入、藉由輸注、藉由連續輸注、藉由直接局部灌注洗浴靶細胞、藉由導管、藉由灌洗、於乳膏中或於脂質組合物中投與。本文中所描述之方法中所利用的組合物亦可全身性或局部投與。投與方法可視各種因素(例如所投與之化合物或組合物及所治療之病狀、疾病或病症之嚴重程度)而變化。

【0242】 術語「氣喘」在本文中係指以可變及復發症狀、可逆氣流阻塞(例如, 藉由支氣管擴張劑)及支氣管高反應性為特徵之病症, 其可能或可能不與潛伏發炎相關。氣喘因此可為發炎性/發炎氣喘或非發炎性/非發炎氣喘。氣喘之實例包括過敏性氣喘、運動誘發之氣喘、阿司匹林敏感性/加劇性氣喘、異位性氣喘、重度氣喘、輕度氣喘、中度至重度氣喘、皮質類固醇天真氣喘、慢性氣喘、皮質類固醇耐藥型氣喘、皮質類固醇難治性氣喘、新近診斷且未經治療之氣喘、由於吸煙所致之氣喘、服用皮質類固醇不受控制氣喘之氣喘, 以及如 Bousquet 等人 *J. Allergy Clin. Immunol.* 126(5): 926-938, 2010 中所提及之其他氣喘。

【0243】 「病症」或「疾病」為將受益於用抗體治療之任何病狀。例

如，病症可為 IL-33 介導之病症。此包括慢性及急性病症或疾病，包括使哺乳動物易患所討論病症之彼等病理學病狀。本文中欲治療之病症的實例包括 IL-33 介導之病症(例如，氣喘、過敏性鼻炎、異位性皮炎及纖維化(例如，肺纖維化，例如特發性肺纖維化))。

【0244】 「化學治療劑」為適用於治療癌症之化合物。化學治療劑之實例包括烷基化劑，諸如噻替派(thiotepa)及環磷醯胺(CYTOXAN®)；烷基磺酸鹽，諸如白消安(busulfan)、英丙舒凡(improsulfan)及保釋芬(piposulfan)；氮丙啶，諸如苯佐替派(benzodopa)、卡波醯(carboquone)、美妥替哌(meturedopa)及烏瑞替哌(uredopa)；伸乙基亞胺及甲基三聚氰胺，包括六甲密胺(altretamine)、三伸乙基密胺、三伸乙基磷醯胺、三伸乙基硫代磷醯胺及三羥甲基三聚氰胺；多聚乙醯(尤其布拉它辛(bullatacin)及布拉它辛酮(bullatacinone))； δ -9-四氫大麻酚(屈大麻酚(dronabinol)，MARINOL®)； β -拉帕醯；拉帕醇；秋水仙鹼；樺木酸；喜樹鹼(包括合成類似物拓朴替康(topotecan)(HYCAMTIN®)、CPT-11(伊立替康(irinotecan)，CAMPTOSAR®)、乙醯基喜樹鹼、東莨菪素(scopolectin)及 9-胺基喜樹鹼)；苔蘚抑素(bryostatin)；卡利他汀(callystatin)；CC-1065(包括其阿多來新(adozelesin)、卡摺來新(carzelesin)及比折來新(bizelesin)合成類似物)；足葉草毒素(podophyllotoxin)；足葉草酸(podophyllinic acid)；替尼泊苷(teniposide)；念珠藻素(cryptophycin)(尤其念珠藻素 1 及念珠藻素 8)；朵拉司他汀(dolastatin)；度卡黴素(duocarmycin)(包括合成類似物 KW-2189 及 CB1-TM1)；艾榴塞洛素(eleutherobin)；水鬼蕉鹼(pancratistatin)；珊瑚素(sarcodictyin)；海綿素(spongistatin)；氮芥類，諸如苯丁酸氮芥、萘氮芥(chlomaphazine)、氯環磷醯胺(chlorophosphamide)、雌氮芥、異環磷醯胺(ifosfamide)、甲氮芥、氧化甲氮芥鹽酸鹽、苯丙胺酸氮芥、新恩比興(novembichin)、苯芥膽固醇(phenesterine)、潑尼氮芥(prednimustine)、曲洛磷胺(trofosfamide)、尿嘧啶氮芥；亞硝基脲，諸如卡莫司汀(carmustine)、氯脲菌素(chlorozotocin)、福莫司汀(fotemustine)、洛莫司汀(lomustine)、尼莫司汀(nimustine)及雷莫司汀(ranimustine)；抗生素，諸如烯二炔抗生素(例如卡奇黴素(calicheamicin)，尤其卡奇黴素 γ II 及卡奇黴素 ω II)(參見例如 Nicolaou 等人 *Angew. Chem Intl.*

Ed. Engl., 33: 183-186 (1994)); CDP323、口服 α -4 整合素抑制劑；達內黴素 (dynemicin)，包括達內黴素 A；埃斯培拉黴素(esperamicin)；以及新制癌菌素發色團及相關色蛋白烯二炔抗生素發色團)、阿克拉黴素(aclacinomysins)、放線菌素(actinomycin)、安麩黴素(authramycin)、重氮絲胺酸(azaserine)、爭光黴素(bleomycins)、放線菌素 C (cactinomycin)、卡柔比星(carabycin)、洋紅黴素(caminomycin)、嗜癌菌素(carzinophilin)、色黴素(chromomycins)、放線菌素 D (dactinomycin)、道諾黴素(daunorubicin)、阿黴素(detorubicin)、6-重氮-5-側氧基-L-正白胺酸、阿黴素(包括 ADRIAMYCIN®、N-嗎啉基阿黴素、氰基(N-嗎啉基)阿黴素、2-吡咯啉基阿黴素、去氧阿黴素鹽酸脂質體注射液(DOXIL®)、脂質體阿黴素 TLC D-99 (MYOCET®)、聚乙二醇化脂質體阿黴素(CAELYX®)及去氧阿黴素)、表柔比星(epirubicin)、依索比星(esorubicin)、伊達比星(idarubicin)、麻西羅黴素(marcellomycin)、絲裂黴素(mitomycins)(諸如絲裂黴素 C)、黴酚酸(mycophenolic acid)、諾加黴素(nogalamycin)、橄欖黴素(olivomycins)、培洛黴素(peplomycin)、泊非黴素(porfiromycin)、嘌呤黴素(puromycin)、三鐵阿黴素(quelamycin)、羅多比星(rodorubicin)、鏈黑菌素(streptonigrin)、鏈脲黴素(streptozocin)、殺結核菌素(tubercidin)、烏苯美司(ubenimex)、淨司他丁(zinostatin)、佐柔比星(zorubicin)；抗代謝物，諸如胺甲蝶呤、吉西他濱(gemcitabine) (GEMZAR®)、替加氟(tegafur) (UFTORAL®)、卡培他濱(capecitabine) (XELODA®)、埃博黴素及 5-氟尿嘧啶(5-FU)；康普立停(combretastatin)；葉酸類似物，諸如二甲葉酸、胺甲蝶呤、蝶羅呤(pteropterin)、曲美沙特(trimetrexate)；嘌呤類似物,諸如氟達拉濱(fludarabine)、6-巰基嘌呤、硫咪嘌呤(thiamiprine)、硫鳥嘌呤；嘧啶類似物，諸如環胞苷、阿紮胞苷、6-氮尿苷、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷、二去氧尿苷、去氧氟尿苷(doxifluridine)、依諾他濱(enocitabine)、氟尿苷；雄激素，諸如卡魯甾酮(calusterone)、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、環硫雄醇(epitiostanol)、美雄烷(mepitiostane)、甾內酯；抗腎上腺抗體，諸如胺魯米特(aminogluthetimide)、米托坦(mitotane)、曲洛司坦(trilostane)；葉酸補充劑，諸如亞葉酸；醋葡內酯；醛磷醯胺糖苷；胺基乙醯丙酸；恩尿嘧啶(eniluracil)；安吡啶(amsacrine)；貝斯布希(bestrabucil)；比生群(bisantrene)；

依達曲沙(edatraxate)；地磷醯胺(defofamine)；脫羧秋水仙鹼(demecolcine)；
 地吡醯(diaziquone)；依洛尼塞(elfomithine)；依利醋鉍(elliptinium acetate)；
 埃博黴素(epothilone)；依託格魯(etoglucid)；硝酸鎂；脛基脲；香菇多糖；
 氯尼達明(lonidainine)；美登素類，諸如美坦生及安絲菌素(ansamitocins)；
 米托胍脲(mitoguazone)；米托蒽醯(mitoxantrone)；莫哌達醇(mopidanmol)；
 硝呋旦(nitraerine)；噴司他丁(pentostatin)；苯來美特(phenamet)；吡柔比星
 (pirarubicin)；洛索蒽醯(losoxantrone)；2-乙基醯肼；丙卡巴肼(procarbazine)；
 PSK®多糖複合物(JHS Natural Products, Eugene, Oreg.)；雷佐生(razoxane)；
 根瘤菌素(rhizoxin)；西索菲蘭(sizofuran)；鎳螺胺(spirogermanium)；細交鏈
 孢菌酮酸(tenuazonic acid)；三亞胺醯(triaziquone)；2,2',2'-三氯三乙胺；單端
 孢菌素(尤其 T-2 毒素、黏液黴素 A (verracurin A)、漆斑菌素 A (roridin A)及
 蛇形菌素(anguidine))；尿烷(urethan)；長春地辛(vindesine) (ELDISINE®、
 FILDESIN®)；達卡巴嗪(dacarbazine)；甘露醇氮芥；二溴甘露醇；二溴衛
 矛醇(mitolactol)；哌泊溴烷(pipobroman)；加西托辛(gacytosine)；阿拉伯糖
 苷(「Ara-C」)；噻替派；紫杉烷，例如太平洋紫杉醇(TAXOL®, Bristol-Myers
 Squibb Oncology, Princeton, N.J.)、紫杉醇之經白蛋白工程改造之奈米粒子
 調配物 (ABRAXANE™) 及多烯紫杉醇 (docetaxel) (TAXOTERE®,
 Rhone-Poulenc Rorer, Antony, France)；苯丁酸氮芥；6-硫代鳥嘌呤；巰基
 嘌呤；胺甲蝶呤；鉑劑，諸如順鉑(cisplatin)、奧沙利鉑(oxaliplatin) (例如
 ELOXATIN®)及卡鉑(carboplatin)；長春花，其防止微管蛋白聚合形成微管，
 包括長春花鹼(VELBAN®)、長春新鹼(ONCOVIN®)、去乙醯長春醯胺
 (ELDISINE®、FILDESIN®)及長春瑞濱(vinorelbine) (NAVELBINE®)；依託
 泊苷(etoposide) (VP-16)；異環磷醯胺(ifosfamide)；米托蒽醯(mitoxantrone)；
 甲醯四氫葉酸；諾消靈(novantrone)；依達曲沙；道諾黴素；胺基蝶呤；伊
 班膦酸鹽(ibandronate)；拓撲異構酶抑制劑 RFS 2000；二氟甲基鳥胺酸
 (DMFO)；類視黃素，諸如視黃酸，包括蓓薩羅丁(bexarotene) (TARGRETIN®)；
 二膦酸鹽，諸如氯膦酸鹽(例如 BONEFOS®或 OSTAC®)、依替膦酸鹽
 (etidronate) (DIDROCAL®)、NE-58095、唑來膦酸(zoledronic acid)/唑來膦酸
 鹽(zoledronate) (ZOMETA®)、阿侖膦酸鹽(alendronate) (FOSAMAX®)、帕

米膦酸鹽(pamidronate) (AREDIA®)、替魯膦酸鹽(tiludronate) (SKELID®)或利塞膦酸鹽(risedronate) (ACTONEL®)；曲沙他濱(1,3-二氧戊環核苷胞嘧啶類似物)；反義寡核苷酸，尤其在異常細胞增殖中所牽涉之信號傳導路徑中抑制基因表現之彼等反義寡核苷酸，諸如，例如 PKC- α 、Raf、H-Ras 及表皮生長因子受體(EGF-R) (例如埃羅替尼(erlotinib) (Tarceva™))；及減輕細胞增殖之 VEGF-A；疫苗，諸如 THERATOPE®疫苗及基因療法疫苗，例如 ALLOVECTIN®疫苗、LEUVECTIN®疫苗及 VAXID®疫苗；拓撲異構酶 1 抑制劑(例如 LURTOTECAN®)；rmRH (例如 ABARELIX®)；BAY439006 (索拉非尼(sorafenib)；Bayer)；SU-11248 (舒尼替尼(sunitinib) SUTENT®, Pfizer)；哌立福辛(perifosine)、COX-2 抑制劑(例如塞來昔布或依託考昔)、蛋白體抑制劑(例如 PS341)；硼替佐米(bortezomib) (VELCADE®)；CCI-779；替吡法尼(tipifarnib) (R11577)；奧拉非尼、ABT510；Bcl-2 抑制劑，諸如奧利默森鈉(oblimersen sodium) (GENASENSE®)；匹生群(pixantrone)；EGFR 抑制劑；酪胺酸激酶抑制劑；絲胺酸-蘇胺酸激酶抑制劑，諸如雷帕黴素(西羅莫司, RAPAMUNE®)；法尼基轉移酶抑制劑，諸如洛那法尼(lonafarnib) (SCH 6636, SARASAR™)；及上述任一者之醫藥學上可接受之鹽、酸或衍生物；以及上述中兩者或更多者之組合，諸如 CHOP，即環磷醯胺、阿黴素、長春新鹼及氫化潑尼松之組合療法之縮寫；及 FOLFOX，即奧沙利鉑(ELOXATIN™)與 5-FU 及甲醯四氫葉酸組合之治療方案之縮寫，及上述任一者之醫藥學上可接受之鹽、酸或衍生物；以及上述中兩者或更多者之組合。

【0245】 如本文中所定義之化學治療劑包括用於調控、減輕、阻斷或抑制會促進癌症生長之激素效應的「抗激素劑」或「內分泌治療劑」。其可為激素自身，包括但不限於：具有混合之促效劑/拮抗劑特性之抗雌激素，包括他莫西芬(NOLVADEX®)、4-羥基他莫西芬、托瑞米芬(FARESTON®)、艾多昔芬、屈洛昔芬、雷洛昔芬(EVISTA®)、曲沃昔芬、克沃昔芬(keoxifene)，及選擇性雌激素受體調節劑(SERM)諸如 SERM3；無促效劑特性之純抗雌激素，諸如氟維司群(FASLODEX®)及 EM800 (此等藥劑可阻斷雌激素受體(ER)二聚化、抑制 DNA 結合、增加 ER 轉換及/或遏制 ER 水準)；芳香酶抑制劑，包括類固醇芳香酶抑制劑，諸如福美司坦及依西美坦(AROMASIN®)，

及非類固醇芳香酶抑制劑，諸如阿那曲唑(ARIMIDEX®)、來曲唑(FEMARA®)及胺魯米特，及其他芳香酶抑制劑，包括伏氯唑(RIVISOR®)、醋酸甲地孕酮(MEGASE®)、法屈唑及 4(5)-咪唑；黃體化激素釋放激素促效劑，包括亮丙瑞林(LUPRON®及 ELIGARD®)、歌舍瑞林、布舍瑞林及曲普瑞林(tripterelin)；性類固醇，包括孕酮，諸如醋酸甲地孕酮及醋酸甲羟孕酮，雌激素，諸如己烯雌酚及普雷馬林(premarin)，及雄激素/類視色素，諸如氟脛甲基甾酮、全反視黃酸及芬維 A 胺；奧那斯酮；抗黃體酮；雌激素受體下調劑(ERD)；抗雄激素，諸如氟他胺、尼魯米特及比卡魯胺；及上述任一者之醫藥學上可接受之鹽、酸或衍生物；以及上述兩者或更多者之組合。

【0246】 如本文所用之術語「細胞毒性劑」係指抑制或阻止細胞功能及/或導致細胞死亡或破壞之物質。細胞毒性劑包括(但不限於)放射性同位素(例如 At^{211} 、 I^{131} 、 I^{125} 、 Y^{90} 、 Re^{186} 、 Re^{188} 、 Sm^{153} 、 Bi^{212} 、 P^{32} 、 Pb^{212} 及 Lu 之放射性同位素)；化學治療劑或藥物(例如甲胺蝶呤、阿德力黴素、長春花生物鹼(長春新鹼、長春花鹼、依託泊苷)、阿黴素、美法侖、絲裂黴素 C、苯丁酸氮芥、道諾紅菌素或其他插入劑)；生長抑制劑；酶及其片段，諸如核分解酶；抗生素；毒素，諸如細菌、真菌、植物或動物來源之小分子毒素或酶活性毒素，包括其片段及/或變異體；及本文揭示之各種抗腫瘤劑或抗癌劑。

【0247】 藥劑(例如醫藥調配物)之「有效量」係指在必需劑量下且持續必需時期，有效達成所要治療或防治結果之量。

【0248】 「生長抑制劑」當用於本文中時係指在活體外或活體內抑制細胞生長之化合物或組合物。因此，生長抑制劑可為顯著降低 S 期細胞之百分比的生長抑制劑。生長抑制劑之實例包括阻斷細胞週期進展(在除 S 期以外處)之藥劑，諸如誘導 G1 停滯及 M 期停滯的藥劑。經典 M 期阻斷劑包括長春花類(長春新鹼及長春花鹼)、紫杉烷類及拓撲異構酶 II 抑制劑，諸如阿黴素、表柔比星、道諾紅菌素、依託泊苷及爭光黴素。阻滯 G1 之彼等藥劑亦深入至 S 期停滯中，例如 DNA 烷基化劑，諸如他莫西芬、潑尼松、氮烯唑胺、甲氮芥、順鉑、胺甲蝶呤、5-氟尿嘧啶及 ara-C。其他資訊可見於 Mendelsohn 等人編, *The Molecular Basis of Cancer*, 第 1 章, Murakami 等人,

標題為「Cell cycle regulation, oncogenes, and antineoplastic drugs」(W.B. Saunders, Philadelphia, 1995), 例如第 13 頁。紫杉烷(太平洋紫杉醇及多烯紫杉醇)為均來源於紫杉樹之抗癌藥。來源於歐洲紫杉之多烯紫杉醇(TAXOTERE®, Rhone-Poulenc Rorer)為太平洋紫杉醇(TAXOL®, Bristol-Myers Squibb)之半合成類似物。太平洋紫杉醇及多烯紫杉醇促進由微管蛋白二聚物組裝微管且藉由防止解聚來穩定微管, 由此抑制細胞中之有絲分裂。

【0249】 如本文所用, 術語「IL-33 介導之病症」係指由 IL-33 軸介導之或與 IL-33 軸相關之任何病症或病狀。在一些實施例中, IL-33 介導之病症與過量 IL-33 水準或活性相關, 其中非典型症狀可由於體內局部及/或全身性 IL-33 之水準或活性而顯現。例示性 IL-33 介導之病症包括發炎性病狀、免疫病症、纖維變性病狀、嗜伊紅白血球性病狀、感染、疼痛、中樞神經系統病症、實體腫瘤及眼科病症。IL-33 介導之病症描述於例如 Liew 等人 *Nature Reviews Immunology* 10: 103-110, 2010 中, 其以全文引用的方式併入本文中。

【0250】 例示性發炎性病狀包括氣喘(例如, 過敏性氣喘、運動誘發之氣喘、阿司匹林敏感性/加劇性氣喘、異位性氣喘、重度氣喘、輕度氣喘、中度至重度氣喘、皮質類固醇天真氣喘、慢性氣喘、皮質類固醇耐藥型氣喘、皮質類固醇難治性氣喘、新近診斷且未經治療之氣喘、由於吸煙所致之氣喘、服用皮質類固醇不受控制氣喘之氣喘等)、氣道發炎、氣道高反應性(airway hyperreactivity)、氣道高反應性(airway hyperresponsiveness)、鼻竇炎、鼻竇炎伴鼻息肉、鼻息肉、關節炎(例如, 骨關節炎、類風濕性關節炎、膠原蛋白誘發之關節炎、由於損傷所致關節炎性關節等)、嗜伊紅白血球性發炎、肥大細胞介導之發炎性疾病、敗血症、敗血性休克、血清反應陰性末端病及關節病(SEA)症候群、骨質疏鬆症、嗜伊紅白血球性食管炎、硬皮病、皮炎、異位性皮炎、過敏性鼻炎、大疱性類天皰瘡、慢性蕁麻疹、軟骨發炎、風濕性多肌痛、結節性多動脈炎、韋格納氏肉芽腫病、貝塞特氏病、肌炎(myolitis)、多發性肌炎(polymyolitis)、皮肌炎(dermatomyolitis)、皮肌炎(dermatomyositis)、血管炎、動脈炎、糖尿病性腎病、間質性膀胱炎、

移植物抗宿主病(GVHD)、胃腸發炎性病狀(例如，發炎性腸病(IBD)、潰瘍性結腸炎(UC)、克羅恩氏病(CD)、結腸炎(例如，由環境損害引起之結腸炎(例如，由治療方案引起或與治療方案相關之結腸炎，該治療方案諸如化學療法、放射療法等)、感染性結腸炎、缺血性結腸炎、膠原性或淋巴細胞性結腸炎、壞死性小腸結腸炎、諸如慢性肉芽腫病或乳糜瀉、食物過敏、胃炎、感染性胃炎或小腸結腸炎(例如，幽門螺桿菌感染之慢性活動性胃炎)病狀中之結腸炎及由傳染劑引起之其他形式之胃腸發炎)、發炎性肺部病狀(例如，慢性阻塞性肺病(COPD)、嗜酸性肺部發炎、感染誘發之肺部病狀(包括與病毒(例如，流行性感冒、副流感、輪狀病毒、人類間質肺炎病毒及呼吸道融合性病毒)、細菌、真菌(例如，麴菌屬)、寄生蟲或朊病毒感染相關之彼等感染誘發之肺部病狀)、過敏原誘發之肺部病狀、污染物誘發之肺部病狀(例如，石棉沈著病、矽肺病或鉍中毒)、胃吸入誘發之肺部病狀、免疫调控異常、具有遺傳傾向性之發炎性病狀諸如囊性纖維化、身體創傷誘發之肺部病狀(例如，呼吸機損傷)、肺氣腫、支氣管炎、類肉瘤病、組織細胞增多症、淋巴管肌瘤病、急性肺損傷、急性呼吸窘迫症候群、慢性肺病、支氣管肺發育異常、肺炎(例如，社區獲得性肺炎、醫院獲得性肺炎、呼吸機相關肺炎、病毒性肺炎、細菌性肺炎及重度肺炎)、氣道惡化及急性呼吸窘迫症候群(ARDS))。

【0251】 例示性免疫病症包括至少部分藉由肥大細胞介導之彼等免疫病症，諸如氣喘(例如，過敏性氣喘)、濕疹、瘙癢、過敏、異位性過敏、過敏性、過敏性休克、過敏性支氣管肺麴菌病、過敏性鼻炎、過敏性結膜炎；以及自體免疫性病症，包括類風濕性關節炎、青少年類風濕性關節炎、牛皮癬關節炎、胰腺炎、牛皮癬、斑塊狀牛皮癬、滴狀牛皮癬、皮褶牛皮癬、膿皰性牛皮癬、紅皮性牛皮癬、副腫瘤性自體免疫性疾病、自體免疫性肝炎、大皰性類天皰瘡、重症肌無力、發炎性腸病、克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎、乳糜瀉、甲狀腺炎(例如，格雷福斯病)、修格連氏症候群、格林-巴厘疾病、雷諾氏現象、阿狄森氏病、肝臟疾病(例如，原發性膽汁性肝硬化、原發性硬化性膽管炎、非酒精性脂肪肝病及非酒精性脂肪性肝炎)及糖尿病(例如，I型糖尿病)。

【0252】 如本文所用，術語「纖維變性病變」或「纖維化」係指涉及在器官或組織中形成過量纖維結締組織之病狀。例示性纖維變性病變包括肺纖維化、肝纖維化(例如，與肝硬化(例如，酒精誘發之肝硬化、病毒誘發之肝硬化、丙型肝炎後肝硬化及原發性膽汁性肝硬化)、血吸蟲病、膽管炎(例如，硬化性膽管炎)及自體免疫誘發之肝炎相關之纖維化)、腎纖維化(例如，腎小管間質纖維化、硬皮病、糖尿病性腎炎及腎小球性腎炎)、皮膚纖維化(例如，硬皮病，肥大性及癩痕疙瘩性癩痕、腎源性纖維化皮膚病及燒傷)、骨髓纖維化、神經纖維瘤病、纖維瘤、腸纖維化及由外科手術程序產生之纖維化黏連)、心臟纖維化(例如，與心肌梗塞相關之纖維化)、血管纖維化(例如，與血管成形術後動脈再狹窄及動脈粥樣硬化相關之纖維化)、眼睛纖維化(例如，與白內障術後、增生性玻璃體視網膜病變及眶後纖維化相關之纖維化)及骨髓纖維化(例如，特發性骨髓纖維化及藥物誘發之骨髓纖維化)。纖維化可為器官特異性或全身性(例如，全身性硬化症及與 GVHD 相關之纖維化)。

【0253】 肺纖維化之實例包括，例如，與特發性肺纖維化、伴隨膠原蛋白血管病之纖維化、赫曼斯基-普德拉克(Hermansky-Pudlak)症候群、成人呼吸窘迫症候群、非特異性間質性肺炎、呼吸性細支氣管炎、類肉瘤病、組織細胞增多症 X、閉塞性細支氣管炎及隱原性機化性肺炎相關之肺部或肺纖維化。在一個實施例中，肺纖維化為特發性肺纖維化。

【0254】 如本文所用，「嗜伊紅白血球性病變」為與過量嗜伊紅白血球數目相關之病變，其中非典型症狀可由於體內局部或全身性嗜伊紅白血球之水準或活性而顯現。嗜伊紅白血球性病變包括但不限於，氣喘(包括阿司匹林敏感性氣喘、異位性氣喘及重度氣喘)、嗜伊紅白血球性發炎、異位性皮炎、過敏性鼻炎(包括季節性過敏性鼻炎)、非過敏性鼻炎、慢性嗜伊紅白血球性肺炎、過敏性支氣管肺麴菌病、乳糜瀉、車格-施特勞斯症候群(Churg-Strauss syndrome)(結節性動脈周圍炎加特異反應性)、嗜伊紅白血球性肌痛症候群、嗜伊紅白血球增多症候群、水腫性反應(包括陣發性血管性水腫)、蠕蟲感染(其中嗜伊紅白血球可具有保護作用)、盤尾絲蟲性皮炎(onchocercal dermatitis)、嗜伊紅白血球相關之胃腸病變(EGID)(包括但不限

於嗜伊紅白血球性食管炎、嗜伊紅白血球性胃炎、嗜伊紅白血球性胃腸炎、嗜伊紅白血球性腸炎及嗜伊紅白血球性結腸炎)、鼻胃息肉病及息肉病、阿司匹林耐受不良及阻塞性睡眠呼吸暫停。嗜伊紅白血球源性之分泌產物亦與腫瘤中血管生成及結締組織形成之促進及見於諸如慢性氣喘、克羅恩氏病、硬皮病及心內膜心肌纖維化之病狀中的纖維變性應答相關(Munitz 等人 *Allergy* 59: 268-275, 2004 ; Adamko 等人 *Allergy* 60: 13-22, 2005 ; Oldhoff 等人 *Allergy* 60: 693-696, 2005)。其他實例包括癌症(例如，膠質母細胞瘤(如多形性膠質母細胞瘤)及非霍奇金氏淋巴瘤(NHL))、異位性皮炎、過敏性鼻炎、發炎性腸病、纖維化(例如，肺纖維化(例如，特發性肺纖維化(IPF)及繼發於硬化症之肺纖維化)及肝纖維化)及 COPD。

● **【0255】** 感染之實例包括蠕蟲感染(例如，線蟲感染，諸如小鼠鼠鞭蟲感染，其是用於人類寄生蟲毛首鞭形線蟲感染之模型)、原生動物感染(例如，碩大利什曼原蟲感染)及病毒感染(例如，呼吸道融合性病毒感染及流行性感冒病毒感染)。

【0256】 疼痛之實例包括發炎性疼痛、痛覺過敏(例如，機械性痛覺過敏)、異常性疼痛及超傷害感受(例如，皮膚及關節超傷害感受，其可能或可能不為抗原誘導的)。

● **【0257】** 中樞神經系統病症之實例包括蛛網膜下出血、中樞神經系統發炎性疾病、神經退化性疾病(例如，阿茲海默氏病、實驗性自體免疫性腦脊髓炎、多發性硬化、帕金森氏病、亨廷頓氏病)、雙極性病症及中樞神經系統感染(例如，病毒感染)。

【0258】 實體腫瘤之實例包括結腸、乳腺、前列腺、肺、腎、肝、胰腺、卵巢、頭及頸、口腔、胃、十二指腸、小腸、大腸、胃腸道、肛門、膽囊、陰唇、鼻咽、皮膚、子宮、男性生殖器、泌尿器官、膀胱及皮膚之腫瘤。非上皮起源之實體腫瘤包括肉瘤、腦腫瘤及骨腫瘤。

【0259】 眼科病症之實例包括年齡相關性黃斑變性(AMD) (包括濕性 AMD、乾性 AMD、中期 AMD、晚期 AMD 及地圖狀萎縮(GA))、視網膜病變(例如，糖尿病性視網膜病變(DR)、早產兒視網膜病變(ROP)及高原 DR)、息肉樣脈絡膜血管病變(PCV)、糖尿病性黃斑水腫、乾眼病、貝塞特

氏病、視網膜脫離、青光眼、葡萄膜炎(例如，感染性及非感染性葡萄膜炎)、色素性視網膜炎、萊伯氏先天性黑朦(Leber Congenital Amaurosis)(亦稱為萊伯氏先天性黑朦(Leber's congenital amaurosis))、斯塔加特氏病、創傷性眼損傷及結膜炎(例如，感染性結膜炎、非感染性結膜炎及過敏性結膜炎)。

【0260】 在一些實施例中，眼科病症包括 AMD (包括濕性 AMD、乾性 AMD 及 GA)、視網膜病變(例如，DR 及 ROP)、PCV、糖尿病性黃斑水腫、乾眼病、貝塞特氏病、過敏性結膜炎及視網膜脫離。

【0261】 應瞭解在其他實施例中，眼科病症包括中期 AMD、晚期 AMD、青光眼、葡萄膜炎(例如，感染性及非感染性葡萄膜炎)、色素性視網膜炎、萊伯氏先天性黑朦(Leber Congenital Amaurosis)(亦稱為萊伯氏先天性黑朦(Leber's congenital amaurosis))、斯塔加特氏病、高原糖尿病性視網膜病變、創傷性眼損傷及結膜炎(例如，感染性結膜炎及非感染性結膜炎)。

【0262】 上述清單並非詳盡的，且熟練技藝人士將瞭解疾病或病症可屬於各種類別。例如，氣喘可在一些情形下分類為發炎性病症及免疫病症且由一些臨床醫師認為係自體免疫性病症。

【0263】 「IL-33 軸結合拮抗劑」係指抑制 IL-33 軸結合搭配物與一或多種其結合搭配物之相互作用的分子。如本文所用，IL-33 軸結合拮抗劑包括 IL-33 結合拮抗劑、ST2 結合拮抗劑及 IL1RAcP 結合拮抗劑。例示性 IL-33 軸結合拮抗劑包括抗 IL-33 抗體及其抗原結合片段(例如，描述於歐洲專利 EP1725261 及/或 WO 2014/164959 中之抗 IL-33 抗體，該等專利各自以全文引用之方式併入本文中)；結合 IL-33 及/或其受體(ST2 及/或 IL-1RAcP)且阻斷配體受體相互作用之多肽(例如，ST2-Fc 蛋白，諸如描述於 WO 2014/152195 中之彼等 ST2-Fc 蛋白，該專利各自以全文引用之方式併入本文中；免疫黏附素、肽體及可溶性 ST2 或其衍生物)；抗 IL-33 受體抗體(例如，抗 ST2 抗體，例如，描述於 WO 2013/173761 及 WO 2013/165894 中之抗 ST2 抗體，或 ST2-Fc 蛋白，諸如描述於 WO 2013/173761；WO 2013/165894；或 WO 2014/152195 中之彼等 ST2-Fc 蛋白，該等專利各自以全文引用之方式併入本文中)；及 IL-33 受體拮抗劑，諸如小分子抑制劑、結合 IL-33 之適體及在嚴格條件下與 IL-33 軸核酸序列雜交之核酸(例如，短干擾 RNA

(siRNA)或成簇規律間隔的短迴文重複序列RNA (CRISPR-RNA 或 crRNA)，包括具有 crRNA 及 tracrRNA 序列之單引導 RNA (sgRNA)，如描述於 Mali 等人(*Science*. 339: 823-26, 2013)中，該文獻以全文引用之方式併入本文中)。

【0264】 除非另外指示，否則如本文所用，「在 Th2 細胞上表現之化學引誘劑受體同源分子(CRTH2)」係指來自任何脊椎動物來源之任何天然 CRTH2，該脊椎動物來源包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類)及齧齒動物(例如小鼠及大鼠)。CRTH2 亦稱為 G 蛋白偶合受體 44 (GPR44)、分化叢集 294 (CD294)、DL1R 及 DP2。該術語涵蓋「全長」未加工 CRTH2 以及 CRTH2 之由在細胞中加工所產生之任何形式。例示性人類 CRTH2 之胺基酸序列可例如以 UniProtKB 寄存編號 Q9Y5Y4 找到。

【0265】 術語「CRTH2 結合拮抗劑」係指減少、阻斷、抑制、阻止或干擾由 CRTH2 與一或多個其結合搭配物(諸如前列腺素 D₂)之相互作用引起之信號轉導的分子。此項技術中已知之例示性 CRTH2 結合拮抗劑包括 AMG-853、AP768、AP-761、MLN6095 及 ACT129968。

【0266】 除非另外指示，否則如本文所用之術語「介白素-5 (IL-5)」係指來自任何脊椎動物來源之任何天然 IL-5，該脊椎動物來源包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類)及齧齒動物(例如小鼠及大鼠)。該術語涵蓋「全長」未加工 IL-5 以及 IL-5 之由在細胞中加工所產生之任何形式。該術語亦涵蓋 IL-5 之天然存在之變異體，諸如剪接變異體或對偶基因變異體。例示性 IL-5 之胺基酸序列可例如以 UniProtKB 寄存編號 P05113 找到。

【0267】 術語「IL-5 結合拮抗劑」係指減少、阻斷、抑制、阻止或干擾由 IL-5 與一或多個其結合搭配物(諸如 IL-5 受體 α (IL5RA))之相互作用引起之信號轉導的分子。可用於本發明方法中之例示性 IL-5 結合拮抗劑包括，例如，抗 IL-5 抗體(例如，美泊利單抗及瑞利珠單抗)及抗 IL-5R 抗體。

【0268】 除非另外指示，否則如本文所用，術語「介白素-13 (IL-13)」係指來自任何脊椎動物來源之任何天然 IL-13，該脊椎動物來源包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類)及齧齒動物(例如小鼠及大鼠)。IL-13 為由許多細胞類型(包括 T 輔助 2 型(Th2)細胞)分泌之細胞因子。該術語涵蓋「全

長」未加工 IL-13 以及 IL-13 之由在細胞中加工所產生之任何形式。例示性人類 IL-13 之胺基酸序列可例如以 UniProtKB 寄存編號 P35225 找到。

【0269】 術語「IL-13 結合拮抗劑」係指減少、阻斷、抑制、阻止或干擾由 IL-13 與一或多個其結合搭配物(諸如 IL-4 受體 α (IL4R α)、IL-13 受體 $\alpha 1$ (IL13RA1)及 IL-13 受體 $\alpha 2$ (IL13RA2))之相互作用引起之信號轉導的分子。IL-13 結合拮抗劑包括抗 IL-13 抗體，例如來金珠單抗、228B/C-1、228A-4、227-26 及 227-43 (參見例如，美國專利第 7,674,459 號；第 8,067,199 號；第 8,088,618 號；第 8,318,160 號；及第 8,734,797 號)。

【0270】 除非另外指示，否則如本文所用，術語「介白素-17 (IL-17)」係指來自任何脊椎動物來源之任何天然 IL-17，該脊椎動物來源包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類)及齧齒動物(例如小鼠及大鼠)，且包括家族成員 IL-17A、IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17E 及 IL-17F。該術語涵蓋「全長」未加工 IL-17 以及 IL-17 之由在細胞中加工所產生之任何形式。例示性人類 IL-17A 之胺基酸序列可例如以 UniProtKB 寄存編號 Q16552 找到。例示性人類 IL-17B 之胺基酸序列可例如以 UniProtKB 寄存編號 Q9UHF5 找到。例示性人類 IL-17C 之胺基酸序列可例如以 UniProtKB 寄存編號 Q9P0M4 找到。例示性人類 IL-17D 之胺基酸序列可例如以 UniProtKB 寄存編號 Q8TAD2 找到。例示性人類 IL-17E 之胺基酸序列可例如以 UniProtKB 寄存編號 Q9H293 找到。例示性人類 IL-17F 之胺基酸序列可例如以 UniProtKB 寄存編號 Q96PD4 找到。

【0271】 術語「IL-17 結合拮抗劑」係指減少、阻斷、抑制、阻止或干擾由 IL-17 與一或多個其結合搭配物(諸如介白素-17 受體(IL-17R)家族成員蛋白質介白素 17 受體 A (IL17RA)、介白素 17 受體 B (IL17RB)、介白素 17 受體 C (IL17RC)、介白素 17 受體 D (IL17RD)、介白素 17 受體 E (IL17RE) 及介白素 17 受體 E 樣(IL17REL)之相互作用引起之信號轉導的分子。例示性 IL-17 結合拮抗劑包括例如抗 IL-17 抗體(例如，伊克塞珠單抗(ixekizumab) (LY2439821) 及抗 IL-17R 抗體(例如，巴羅達魯單抗(brodalumab) (AMG-827))。

【0272】 除非另外指示，否則如本文所用之術語「詹納斯激酶(Janus

kinase)1 (JAK1)」係指來自任何脊椎動物來源之任何天然 JAK1，該脊椎動物來源包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類)及齧齒動物(例如小鼠及大鼠)。該術語涵蓋「全長」未加工 JAK1 以及 JAK1 之由在細胞中加工所產生之任何形式。該術語亦涵蓋 JAK1 之天然存在之變異體，例如剪接變異體或對偶基因變異體。例示性 JAK1 之胺基酸序列可例如以 UniProtKB 寄存編號 P23458 找到。

【0273】 如本文所用之術語「JAK1 拮抗劑」係指抑制或降低 JAK1 之生物活性之化合物或藥劑。例示性 JAK1 拮抗劑包括小分子抑制劑(例如，盧梭利替尼(ruxolitinib)、GLPG0634 及 GSK2586184)。

【0274】 術語「ST2 結合拮抗劑」係指抑制 ST2 與 IL-33、IL1RAcP 及/或第二 ST2 分子之相互作用之分子。ST2 結合拮抗劑可為蛋白質，諸如包含 IL-33 結合域(例如，ST2 或 IL1RAcP 蛋白之全部或一部分)及多聚化域(例如，免疫球蛋白之 Fc 部分，例如，選自同型 IgG1、IgG2、IgG3 及 IgG4 以及各同型組內之任何同種異型之 IgG 的 Fc 域)之「ST2-Fc 蛋白」，該 IL-33 結合域及多聚化域直接或經由接頭(例如，絲胺酸-甘胺酸(SG)接頭、甘胺酸-甘胺酸(GG)接頭或其變異體(例如，SGG、GGS、SGS 或 GSG 接頭))彼此連接；且包括但不限於描述於 WO 2013/173761、WO 2013/165894 及 WO 2014/152195 中之 ST2-Fc 蛋白及其變異體，該等專利各自以全文引用之方式併入本文中。在一些實例中，ST2 結合拮抗劑可為抗 ST2 抗體，例如描述於 WO 2013/173761 及 WO 2013/165894 中之抗 ST2 抗體。

【0275】 除非另外指示，否則如本文所用，「類胰蛋白酶-β」係指來自任何脊椎動物來源之任何天然類胰蛋白酶-β，該脊椎動物來源包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類)及齧齒動物(例如小鼠及大鼠)。如本文所用，該術語涵蓋類胰蛋白酶 β-1 (由 *TPSAB1* 基因編碼，該基因亦編碼類胰蛋白酶 α-1)及類胰蛋白酶 β-2 (由 *TPSB2* 基因編碼)。該術語涵蓋「全長」未加工類胰蛋白酶-β 以及類胰蛋白酶-β 之由在細胞中加工所產生之任何形式。例示性人類類胰蛋白酶 β-2 之胺基酸序列可例如以 P20231 寄存編號 O95760 找到。

【0276】 如本文所用之術語「類胰蛋白酶-β 拮抗劑」係指抑制或降

低類胰蛋白酶- β 之生物活性之化合物或藥劑。

【0277】 除非另外指示，否則如本文所用，「因子 D」係指來自任何脊椎動物來源之任何天然因子 D，該脊椎動物來源包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類)及齧齒動物(例如小鼠及大鼠)。因子 D 亦稱為 C3 前活化因子轉化酶、備解素因子 D 酯酶、因子 D (補體)、補體因子 D、CFD 及降脂素(adipsin)。該術語涵蓋「全長」未加工因子 D 以及因子 D 之由在細胞中加工所產生之任何形式。例示性人類因子 D 之胺基酸序列可例如以 UniProtKB 寄存編號 P00746 找到。

【0278】 如本文所用之術語「因子 D 結合拮抗劑」係指抑制或降低因子 D 之生物活性之化合物或藥劑。例示性因子 D 結合拮抗劑包括，例如，小分子抑制劑及抗因子 D 抗體，例如，描述於 WO 2007/056227、WO 01/70818 及/或 US 2002/0081293 中之任何抗因子 D 抗體，該等專利各自以全文引用之方式併入本文中。在一些實施例中，抗因子 D 抗體為或源自單株抗體 166-32，其藉由由 ATCC 寄存且指定 HB 12476 之融合瘤產生。

【0279】 除非另外指示，否則如本文所用之術語「高溫需要 A 絲胺酸胺酶 1」或「HtrA1」係指來自任何脊椎動物來源之任何天然 HtrA1，該脊椎動物來源包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類)及齧齒動物(例如小鼠及大鼠)。HtrA1 在此項技術中亦已知為 HtrA 絲胺酸胺酶 1、L56 及絲胺酸蛋白酶 11。該術語涵蓋「全長」未加工 HtrA1 以及 HtrA1 之由在細胞中加工所產生之任何形式。該術語亦涵蓋 HtrA1 之天然存在之變異體，例如剪接變異體或對偶基因變異體。例示性人類 HtrA1 之胺基酸序列可例如以 UniProtKB 寄存編號 Q92743 找到。

【0280】 如本文所用之術語「HtrA1 結合拮抗劑」係指抑制或降低 HtrA1 之生物活性之化合物或藥劑。例示性 HtrA1 結合拮抗劑包括，例如，小分子抑制劑及抗 HtrA1 抗體，例如，描述於 WO 2013/055998 中之任何抗 HtrA1 抗體，該專利以全文引用之方式併入本文中。

【0281】 術語「血管內皮生長因子」或「VEGF」係指血管內皮生長因子蛋白 A，如由 Swiss Prot 寄存編號 P15692 例示。術語「VEGF」涵蓋具有由 Swiss Prot 寄存編號 P15692 例示之胺基酸序列之蛋白質及其同源物

及同功異型物。術語「VEGF」亦涵蓋已知之同功異型物，例如，VEGF 之剪接同功異型物(例如 VEGF₁₁₁、VEGF₁₂₁、VEGF₁₄₅、VEGF₁₆₅、VEGF₁₈₉ 及 VEGF₂₀₆)，連同其天然存在之對偶基因形式及加工形式，包括藉由 VEGF₁₆₅ 之纖維蛋白溶酶裂解產生之 110 個胺基酸的人類血管內皮生長因子，如描述於 Ferrara *Mol. Biol. Cell.* 21:687 (2010)；Leung 等人 *Science*, 246:1306 (1989)及 Houck 等人, *Mol. Endocrin.*, 5:1806 (1991)中。術語「VEGF」亦指來自非人類物種諸如小鼠、大鼠或靈長類動物之 VEGF。有時來自特定物種之 VEGF 由術語諸如 hVEGF(對於人類 VEGF)、mVEGF(對於鼠類 VEGF) 等指示。術語「VEGF」亦用於指包含 165 個胺基酸之人類血管內皮生長因子之胺基酸 8 至 109 或 1 至 109 的多肽的截短形式。提及 VEGF 之任何此類形式可在本申請案中例如由「VEGF₁₀₉」、「VEGF (8-109)」、「VEGF (1-109)」或「VEGF₁₆₅」鑑別。「截短」天然 VEGF 之胺基酸位置係如天然 VEGF 序列中所指示進行編號。例如，截短天然 VEGF 中之胺基酸位置 17 (甲硫胺酸)亦為天然 VEGF 中之位置 17 (甲硫胺酸)。截短天然 VEGF 對 KDR 及 Flt-1 受體具有可與 VEGF 相當之結合親和力。如本文所用之術語「VEGF 變異體」係指 VEGF 多肽，其在天然 VEGF 序列中包含一或多個胺基酸突變。視情況，該一或多個胺基酸突變包括胺基酸取代。出於本文所述 VEGF 變異體之簡寫名稱之目的，應注意數字係指沿推定天然 VEGF 之胺基酸序列的胺基酸殘基(在 Leung 等人, 同上及 Houck 等人, 同上中提供)。除非另外規定，否則如本文所用之術語「VEGF」指示 VEGF-A。

【0282】 如本文所用之術語「VEGF 拮抗劑」係指能夠結合 VEGF、降低 VEGF 表現水準或中和、阻斷、抑制、阻止、降低或干擾 VEGF 生物活性之分子，該等 VEGF 生物活性包括但並不限於，VEGF 結合一或多種 VEGF 受體、VEGF 信號傳導及 VEGF 介導之血管生成及內皮細胞存活或增殖。例如，能夠中和、阻斷、抑制、阻止、降低或干擾 VEGF 生物活性之分子能夠藉由結合一或多種 VEGF 受體(VEGFR) (例如，VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3、膜結合 VEGF 受體(mbVEGFR)或可溶性 VEGF 受體(sVEGFR)) 來發揮其作用。包括為適用於本發明方法中之 VEGF 拮抗劑為特異性結合 VEGF 之多肽、抗 VEGF 抗體及其抗原結合片段、特異性結合 VEGF 從而

隔絕其與一或多種受體之結合之受體分子及衍生物、融合蛋白(例如，VEGF-Trap (Regeneron))及 VEGF₁₂₁-白樹毒素(Peregrine)。VEGF 拮抗劑亦包括 VEGF 多肽之拮抗劑變異體，與編碼 VEGF 多肽之核酸分子之至少一個片段互補的反義核苷鹼基寡聚物；與編碼 VEGF 多肽之核酸分子之至少一個片段互補的小 RNA；靶向 VEGF 之核糖酶；針對 VEGF 之肽體；及 VEGF 適體。VEGF 拮抗劑亦包括結合 VEGFR 之多肽，抗 VEGFR 抗體及其抗原結合片段，及結合 VEGFR 從而阻斷、抑制、阻止、降低或干擾 VEGF 生物活性(例如，VEGF 信號傳導)之衍生物，或融合蛋白。VEGF 拮抗劑亦包括結合 VEGF 或 VEGFR 且能夠阻斷、抑制、阻止、降低或干擾 VEGF 生物活性之非肽小分子。因此，術語「VEGF 活性」具體地包括 VEGF 之 VEGF 介導之生物活性。在某些實施例中，VEGF 拮抗劑將 VEGF 之表現水準或生物活性降低或抑制至少 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或 90%以上。在一些實施例中，VEGF 特異性拮抗劑抑制之 VEGF 為 VEGF (8-109)、VEGF (1-109)或 VEGF₁₆₅。

【0283】 如本文所用，VEGF 拮抗劑可包括但不限於，抗 VEGFR2 抗體及相關分子(例如，雷莫蘆單抗(ramucirumab)、tanibirumab、阿柏西普)；抗 VEGFR1 抗體及相關分子(例如，伊克蘆庫單抗(icrucumab)、阿柏西普(VEGF Trap-Eye；EYLEA®)及 ziv-阿柏西普(VEGF Trap；ZALTRAP®))；雙特異性 VEGF 抗體(例如，MP-0250、vanucizumab (VEGF-ANG2)及揭示於 US 2001/0236388 中之雙特異性抗體)；包括抗 VEGF、抗 VEGFR1 及抗 VEGFR2 臂中兩者之組合之雙特異性抗體；抗 VEGF 抗體(例如，貝伐單抗、賽伐珠單抗(sevacizumab)及雷珠單抗)；及非肽小分子 VEGF 拮抗劑(例如，帕唑帕尼、阿西替尼、凡德他尼、癌瑞格(stivarga)、卡博替尼、樂伐替尼(lenvatinib)、尼達尼布(nintedanib)、orantinib、替拉替尼(telatinib)、多韋替尼(dovitinig)、西地尼布、莫特塞尼(motesanib)、索凡替尼(sulfatinib)、阿法替尼(apatinib)、氟瑞替尼(foretinib)、法米替尼(famitinib)及替脲紫尼(tivozanib))。

【0284】 術語「抗 VEGF 抗體」、「結合 VEGF 之抗體」及「特異性結合 VEGF 之抗體」係指能夠以足夠親和力結合 VEGF，以使得該抗體適

用作靶向 VEGF 之診斷劑及/或治療劑的抗體。在一個實施例中，抗 VEGF 抗體與無關非 VEGF 蛋白之結合程度小於該抗體與 VEGF 之結合之約 10%，如例如藉由放射免疫分析(RIA)所量測。在某些實施例中，結合 VEGF 之抗體之解離常數(Kd)為 $\leq 1 \mu\text{M}$ 、 $\leq 100 \text{ nM}$ 、 $\leq 10 \text{ nM}$ 、 $\leq 1 \text{ nM}$ 、 $\leq 0.1 \text{ nM}$ 、 $\leq 0.01 \text{ nM}$ 或 $\leq 0.001 \text{ nM}$ (例如， 10^{-8} M 或 10^{-8} M 以下，例如 10^{-8} M 至 10^{-13} M ，例如 10^{-9} M 至 10^{-13} M)。在某些實施例中，抗 VEGF 抗體結合 VEGF 中在來自不同物種之 VEGF 中保守的抗原決定基。

【0285】 在某些實施例中，抗 VEGF 抗體可用作靶向且干擾其中涉及 VEGF 活性之疾病或病狀之治療劑。此外，可使該抗體經受其他生物活性分析，例如以便評估其作為治療劑之有效性。此類分析為此項技術中已知的且視標靶抗原及該抗體之預期用途而定。實例包括 HUVEC 抑制分析；腫瘤細胞生長抑制分析(如例如描述於 WO 89/06692 中)；抗體依賴性細胞毒性(ADCC)及補體介導之細胞毒性(CDC)分析(美國第 5,500,362 號)；及促效活性或造血作用分析(參見 WO 95/27062)。抗 VEGF 抗體通常將不會結合其他 VEGF 同源物，諸如 VEGF-B 或 VEGF-C，亦不會結合其他生長因子，諸如 PlGF、PDGF 或 bFGF。在一個實施例中，抗 VEGF 抗體為與由融合瘤 ATCC HB 10709 產生之單株抗 VEGF 抗體 A4.6.1 結合相同抗原決定基之單株抗體。在另一個實例中，抗 VEGF 抗體為根據 Presta 等人(1997) *Cancer Res.* 57:4593-4599 產生之重組人類化抗 VEGF 單株抗體，包括但不限於已知為貝伐單抗(BV；AVASTIN®)之抗體。

【0286】 亦已知為「rhuMAb VEGF」或「AVASTIN®」之抗 VEGF 抗體「貝伐單抗(BV)」為根據 Presta 等人(1997) *Cancer Res.* 57:4593-4599 產生之重組人類化抗 VEGF 單株抗體。其包含來自阻斷人類 VEGF 與其受體之結合之鼠類抗 hVEGF 單株抗體 A.4.6.1 的突變 IgG1 構架區及抗原結合互補決定區。貝伐單抗之大約 93%的胺基酸序列(包括大部分構架區)係來源於人類 IgG1，且約 7%之序列係來源於鼠類抗體 A4.6.1。貝伐單抗具有約 149,000 道爾頓之分子質量且經糖基化。貝伐單抗及其他人類化抗 VEGF 抗體進一步描述於 2005 年 2 月 26 日頒予之美國專利第 6,884,879 號中，該專利之全部揭示內容以引用的方式明確併入本文中。額外較佳抗體包括 G6 或

B20 系列抗體(例如, G6-31、B20-4.1), 如描述於 PCT 申請公開案第 WO 2005/012359 及 WO 2005/044853 號中, 其各自以全文引用之方式併入本文中。關於額外較佳抗體參見美國專利第 7,060,269 號、第 6,582,959 號、第 6,703,020 號、第 6,054,297 號; WO98/45332; WO 96/30046; WO94/10202; EP 0666868B1; 美國專利申請公開案第 2006009360 號、第 20050186208 號、第 20030206899 號、第 20030190317 號、第 20030203409 號及第 20050112126 號; 及 Popkov 等人, *Journal of Immunological Methods* 288:149-164 (2004)。其他較佳抗體包括結合人類 VEGF 上包含殘基 F17、M18、D19、Y21、Y25、Q89、191、K101、E103 及 C104 或可替代地包含殘基 F17、Y21、Q22、Y25、D63、183 及 Q89 之功能性抗原決定基之彼等抗體。額外抗 VEGF 抗體包括描述於 PCT 申請公開案第 WO 2009/155724 號中之抗 VEGF 抗體。

【0287】 亦稱為「LUCENTIS®」或「rhuFab V2」之抗 VEGF 抗體「雷珠單抗」為人類化、親和力成熟之抗人類 VEGF Fab 片段。雷珠單抗係藉由標準重組技術方法在大腸桿菌表現載體及細菌發酵中產生。雷珠單抗未經糖基化且具有約 48,000 道爾頓之分子質量。參見 WO 98/45331 及 US 2003/0190317。

【0288】 「經分離核酸」係指已與其自然環境之組分分離的核酸分子。經分離核酸包括通常含有核酸分子、但該核酸分子係存在於染色體外或存在於不同於其天然染色體位置之染色體位置處的細胞中含有之核酸分子。

【0289】 術語「控制序列」係指用於在特定宿主生物體中表現可操作連接之編碼序列所需之 DNA 序列。適於原核生物之控制序列例如包括啟動子, 視情況包括操縱子序列, 及核糖體結合位點。已知真核細胞利用啟動子、聚腺苷酸化信號及強化子。

【0290】 術語「宿主細胞」、「宿主細胞株」及「宿主細胞培養物」可互換使用且係指已引入外源核酸之細胞, 包括此等細胞之子代。宿主細胞包括「轉型體」及「轉化細胞」, 其包括初代轉化細胞及源於其之子代而不考慮繼代數目。子代在核酸內含物方面可能與親本細胞不完全一致, 而可能含有突變。本文包括具有與在最初轉化細胞中所篩選或選擇相同之功能或生物活性之突變子代。

【0291】 當核酸與另一核酸序列呈某一功能關係時，其「經可操作地連接」。例如，若用於前序列或分泌前導序列之 DNA 表現為參與多肽分泌之前蛋白，則其可操作地連接至用於多肽之 DNA；若啟動子或增強子影響序列轉錄，則其可操作地連接至編碼序列；或若核糖體結合位點經定位以便於翻譯，則其可操作地連接至編碼序列。一般而言，「可操作地連接」意謂連接之 DNA 序列為鄰近的，且就分泌前導序列而言，為鄰近的且處於閱讀相中。然而，增強子不必為連續的。連接藉由於適宜之限制位點接合來實現。若此等位點不存在，則根據習知實踐使用合成寡核苷酸轉接子或接頭。

【0292】 關於本文所鑑別之多肽序列之「胺基酸序列一致性百分比(%)」定義為在比對該等多肽序列與候選序列且必要時引入間隙以達成最大序列一致性百分比之後，且在不將任何保守性取代視為序列一致性之一部分的情形下，候選序列中與所比較多肽序列中之胺基酸殘基一致的胺基酸殘基之百分比。用於測定胺基酸序列一致性百分比之目的的比對可以此項技術中之技能範圍內之多種方式達成，例如使用可公開獲得之電腦軟體，諸如 BLAST、BLAST-2、ALIGN 或 Megalign (DNASTAR)軟體。熟習此項技術者可確定適用於量測比對之參數，包括在所比較之序列之全長上達成最大比對所需之任何演算法。然而，出於本文目的，使用序列比較電腦程序 ALIGN-2 產生胺基酸序列一致性%值。ALIGN-2 序列比較電腦程序由 Genentech 公司創造，且原始碼已與用戶檔一起在美國版權辦公室(U.S. Copyright Office, Washington D.C., 20559)備案，其中其在美國版權登記號 TXU510087 下登記。ALIGN-2 程序可自 Genentech 公司, South San Francisco, California 公開獲得。ALIGN-2 程序應經編譯以在 UNIX 操作系統(較佳地數位 UNIX V4.0D)上使用。所有序列比較參數皆由 ALIGN-2 程序設定且不改變。

【0293】 在採用 ALIGN-2 進行胺基酸序列比較之情形下，既定胺基酸序列 A 對於、與或相對於既定胺基酸序列 B 之胺基酸序列一致性%(或者可表述為既定胺基酸序列 A 對於、與或相對於既定胺基酸序列 B 具有或包含某一胺基酸序列一致性%)係如下加以計算：

100×分數 X/Y

其中 X 為藉由序列比對程序 ALIGN-2 在彼程序進行 A 與 B 比對時計分為一致匹配之胺基酸殘基數，且其中 Y 為 B 中之胺基酸殘基總數。應瞭解當胺基酸序列 A 之長度不等於胺基酸序列 B 之長度時，A 對於 B 之胺基酸序列一致性%將不等於 B 對於 A 之胺基酸序列一致性%。除非另外明確陳述，否則本文使用之所有胺基酸序列一致性%值皆係使用 ALIGN-2 電腦程序如前一段落中所述來獲得。

【0294】 除非另外指定，否則本文所述之胺基酸序列為連續胺基酸序列。

【0295】 術語「包裝插頁」用於指慣常包括在治療性產品之商業包裝中之說明書，其含有關於與使用此等治療性產品相關之適應症、用法、劑量、投藥、組合療法、禁忌症及/或警告的資訊。

【0296】 術語「醫藥組合物」係指以下製劑：其呈允許其中所含之活性成分之生物活性有效之形式，且不含對將投與調配物之受試者具有不可接受毒性之額外組分。

【0297】 「醫藥學上可接受之載劑」係指醫藥調配物中除活性成分以外之對受試者無毒的成分。醫藥學上可接受之載劑包括但不限於緩衝劑、賦形劑、穩定劑或防腐劑。

【0298】 如本申請案中所用之術語「前藥」係指醫藥活性物質之前驅體或衍生物形式，其相較於母體藥物對腫瘤細胞具有較低細胞毒性且能夠酶促活化或轉化成活性較高之母體形式。參見，例如 Wilman, 「Prodrugs in Cancer Chemotherapy」 *Biochemical Society Transactions*, 14, 第 375-382 頁, 615th Meeting Belfast(1986)及 Stella 等人「Prodrugs: A Chemical Approach to Targeted Drug Delivery,」 *Directed Drug Delivery*, Borhardt 等人(編), 第 247-267 頁, Humana Press(1985)。本發明之前藥包括但不限於含磷酸鹽前藥、含硫代磷酸鹽前藥、含硫酸鹽前藥、含肽前藥、D-胺基酸改質前藥、糖基化前藥、含 β-內醯胺前藥、含視情況經取代之苯氧基乙醯胺前藥或含視情況經取代之苯基乙醯胺前藥、5-氟胞嘧啶及可轉化成活性較高之無細胞毒性之藥物之其他 5-氟尿苷前藥。可衍生化成用於本發明之前藥形式的細胞

毒性藥物之實例包括但不限於上文所述之化學治療劑。

【0299】 「降低或抑制」意謂能夠引起總體上降低較佳地 20%或 20% 以上、更佳地 50%或 50%以上，且最佳地 75%、85%、90%、95%或 95% 以上。降低或抑制可指所治療病症的症狀、轉移之存在或尺寸、原發性腫瘤之尺寸。

【0300】 「受試者」為脊椎動物，較佳地哺乳動物，更佳地人類。哺乳動物包括但不限於農場動物(諸如母牛及綿羊)、運動動物、寵物(諸如貓、狗及馬)、靈長類動物(例如，人類及非人類靈長類動物，諸如猴)、及齧齒動物(例如小鼠及大鼠)。

● 【0301】 術語「治療有效量」係指用於治療受試者之疾病或病症之抗體或抗體片段的量。在 IL-33 介導之病症之情形下，治療有效量之抗體或抗體片段(例如，抗 IL-33 抗體，包括結合 IL-33 及第二生物分子(例如，IL-13)之雙特異性抗 IL-33 抗體，例如雙特異性抗 IL-33/抗 IL-13 抗體)可改善或治療疾病，或預防、減輕、改善或治療與該疾病相關之症狀。在增生性疾病(例如，實體腫瘤)之情形下，治療有效量之抗體或抗體片段可減少癌細胞之數目；降低原發性腫瘤尺寸；抑制(亦即在某種程度上減慢且較佳地停止)癌細胞浸潤至外周器官中；抑制(亦即在某種程度上減慢且較佳地停止)腫瘤轉移；在某種程度上抑制腫瘤生長；及/或在某種程度上減輕與病症相關之一或多種症狀。在抗體或抗體片段可預防生長及/或殺死現有癌細胞之程度上，其可為細胞抑制性的及/或細胞毒性的。對於癌症療法，可例如藉由評估存活持續時間、疾病進展時間(TTP)、無疾病存活持續時間(DFS)、無進展存活持續時間(PFS)、反應率(RR)、反應持續時間及/或生活品質來量測活體內功效。

● 【0302】 如本文所用，「治療(treatment)」(及其語法變化形式，諸如「治療(treat)」或「治療(treating)」)係指試圖改變所治療個體之自然病程之臨床介入，且可為達成防治目的或在臨床病理過程中進行。合乎需要之治療作用包括但不限於防止疾病發生或復發、減輕症狀、減弱疾病之任何直接或間接病理學結果、預防轉移、降低疾病進展速率、改善或緩解疾病病況及緩和或改善預後。在一些實施例中，本發明之抗體用於延遲疾病發展

或減緩疾病進展。若例如，在接受氣喘療法之後，患者顯示以下中一或多者之可觀察到及/或可量測之減少或不存在，則該患者可針對氣喘經成功「治療」：反復喘息、咳嗽、呼吸困難、胸部緊迫感、在夜間發生或惡化之症狀、由冷空氣、運動或暴露於過敏原引起之症狀。

【0303】 如本文中所使用之「腫瘤」係指所有贅生性細胞生長及增殖，無論為惡性或良性，及所有癌症前及癌性細胞及組織。

【0304】 如本文所用，術語「載體」意欲指能夠轉運已連接之另一核酸之核酸分子。一種類型之載體為「質體」，其係指其中可接合額外 DNA 區段之環狀雙鏈 DNA 環。另一類型之載體為噬菌體載體。另一類型之載體為病毒載體，其中額外 DNA 區段可接合至病毒基因組中。某些載體能夠在引有其之宿主細胞(例如具有細菌複製起點之細菌載體，及附加型哺乳動物載體)中自體複製。其他載體(例如非附加型哺乳動物載體)在引入宿主細胞中時可整合至宿主細胞之基因組中，且藉此連同宿主基因組一起複製。此外，某些載體能夠引導與其可操作地連接之基因之表現。此等載體在本文中稱為「重組表現載體」(或簡稱為「重組載體」或「表現載體」)。一般而言，表現載體在重組 DNA 技術中之效用經常呈質體形式。在本說明書中，「質體」及「載體」可互換使用。

II. 組合物及方法

【0305】 在一個態樣中，本發明係部分基於結合 IL-33 之新穎抗體。本發明之抗體例如適用於診斷或治療 IL-33 介導之病症。

A. 例示性抗 IL-33 抗體

【0306】 本發明提供結合 IL-33 之經分離抗體。在某些實施例中，本發明之抗 IL-33 抗體以 100 nM 或 100 nM 以下(例如，100 nM 或 100 nM 以下、10 nM 或 10 nM 以下、1 nM 或 1 nM 以下、100 pM 或 100 pM 以下、10 pM 或 10 pM 以下、1 pM 或 1 pM 以下或 0.1 pM 或 0.1 pM 以下)之 K_D 特異性結合人類及食蟹獼猴(cyno) IL-33 兩者。在一些情形下，該抗體以 1 nM 或 1 nM 以下(例如 1 nM 或 1 nM 以下、100 pM 或 100 pM 以下、10 pM 或 10 pM 以下、1 pM 或 1 pM 以下、或 0.1 pM 或 0.1 pM 以下)之 K_D 結合人類 IL-33。舉例而言，在一些情形下，該抗體以 100 fM 與 1 nM 之間之 K_D

特異性結合人類 IL-33。在一些情形下，該抗體以 1 nM 或 1 nM 以下(例如 1 nm 或 1 nm 以下、100 pM 或 100 pM 以下、10 pM 或 10 pM 以下、1 pM 或 1 pM 以下、或 0.1 pM 或 0.1 pM 以下)之 K_D 結合食蟹獼猴 IL-33。舉例而言，在一些情形下，該抗體以 100 fM 與 1 nM 之間之 K_D 特異性結合食蟹獼猴 IL-33。在某些情形下，該抗體以 1 nM 或 1 nM 以下(例如 1 nm 或 1 nm 以下、100 pM 或 100 pM 以下、10 pM 或 10 pM 以下、1 pM 或 1 pM 以下、或 0.1 pM 或 0.1 pM 以下)之 K_D 結合人類及食蟹獼猴 IL-33 兩者。舉例而言，在一些情形下，該抗體以 1 pM 與 500 pM 之間之 K_D 特異性結合人類及食蟹獼猴 IL-33 兩者。在一些情形下，該抗體以 1 pM 與 10 pM 之間之 K_D 特異性結合人類 IL-33。在一些情形下，該抗體不特異性結合鼠類 IL-33。

● **【0307】** 舉例而言，在一些情形下，該抗體以約 1 pM 與約 1 nM 之間(例如，約 1 pM 與約 900 pM 之間、約 1 pM 與約 800 pM 之間、約 1 pM 與約 700 pM 之間、約 1 pM 與約 600 pM 之間、約 1 pM 與約 500 pM 之間、約 1 pM 與約 400 pM 之間、約 1 pM 與約 300 pM 之間、約 1 pM 與約 200 pM 之間、約 1 pM 與約 190 pM 之間、約 1 pM 與約 180 pM 之間、約 1 pM 與約 170 pM 之間、約 1 pM 與約 160 pM 之間、約 1 pM 與約 150 pM 之間、約 1 pM 與約 140 pM 之間、約 1 pM 與約 130 pM 之間、約 1 pM 與約 120 pM 之間、約 1 pM 與約 110 pM 之間、約 1 pM 與約 100 pM 之間、約 1 pM 與約 90 pM 之間、約 1 pM 與約 80 pM 之間、約 1 pM 與約 70 pM 之間、約 1 pM 與約 60 pM 之間、約 1 pM 與約 50 pM 之間、約 1 pM 與約 40 pM 之間、約 1 pM 與約 30 pM 之間、約 1 pM 與約 20 pM 之間或約 1 pM 與約 10 pM 之間)之 K_D 特異性結合人類 IL-33。在一些情形下，該抗體以約 1 pM 與約 250 pM 之間(例如，約 1 pM 與約 250 pM 之間、約 1 pM 與約 225 pM 之間、約 1 pM 與約 200 pM 之間、約 1 pM 與約 190 pM 之間、約 1 pM 與約 180 pM 之間、約 1 pM 與約 170 pM 之間、約 1 pM 與約 160 pM 之間、約 1 pM 與約 150 pM 之間、約 1 pM 與約 140 pM 之間、約 1 pM 與約 130 pM 之間、約 1 pM 與約 120 pM 之間、約 1 pM 與約 110 pM 之間、約 1 pM 與約 100 pM 之間、約 1 pM 與約 90 pM 之間、約 1 pM 與約 80 pM 之間、約 1 pM 與約 70 pM 之間、約 1 pM 與約 60 pM 之間、約 1 pM 與約 50 pM 之間、約 1 pM

與約 40 pM 之間、約 1 pM 與約 30 pM 之間、約 1 pM 與約 20 pM 之間或約 1 pM 與約 10 pM 之間)之 K_D 特異性結合人類 IL-33。在一些情形下，該抗體以約 50 pM 與約 180 pM 之間(例如，約 50 pM、約 60 pM、約 70 pM、約 80 pM、約 90 pM、約 100 pM、約 110 pM、約 120 pM、約 130 pM、約 140 pM、約 150 pM、約 160 pM 或約 180 pM)之 K_D 特異性結合人類 IL-33。在一些實施例中，前述 K_D 值中任一者可藉由表面電漿子共振來測定，例如，如本文所述(參見例如，實例，包括實例 2 章節 D 及實例 8 章節 E)。

【0308】 在一些情形下，該抗體在 25°C 下以約 400 pM 或 400 pM 以下之 K_D 特異性結合人類 IL-33。舉例而言，在一些情形下，該抗體在 25°C 下以約 390 pM 或 390 pM 以下、約 380 pM 或 380 pM 以下、約 375 pM 或 375 pM 以下、約 350 pM 或 350 pM 以下、約 325 pM 或 325 pM 以下、約 300 pM 或 300 pM 以下、約 275 pM 或 275 pM 以下、約 250 pM 或 250 pM 以下、約 250 pM 或 250 pM 以下、約 225 pM 或 225 pM 以下、約 200 pM 或 225 pM 以下、約 175 pM 或 175 pM 以下、約 150 pM 或 150 pM 以下、約 130 pM 或 130 pM 以下、約 125 pM 或 125 pM 以下、約 100 pM 或 100 pM 以下、約 75 pM 或 75 pM 以下、約 50 pM 或 50 pM 以下、或約 25 pM 或 25 pM 以下之 K_D 特異性結合人類 IL-33。在一些情形下，該抗體在 25°C 下以約 20 pM 至約 150 pM (例如，約 20 pM、約 30 pM、約 40 pM、約 50 pM、約 60 pM、約 70 pM、約 80 pM、約 90 pM、約 100 pM、約 110 pM、約 120 pM、約 130 pM、約 140 pM 或約 150 pM)之 K_D 特異性結合人類 IL-33。在一些情形下，該抗體在 25°C 下以約 130 pM 之 K_D 特異性結合人類 IL-33。在一些實施例中，前述 K_D 值中任一者可藉由表面電漿子共振來測定，例如，如本文所述(參見例如，實例，包括實例 2 章節 D 及實例 8 章節 E)。

【0309】 在一些情形下，該抗體在 37°C 下以約 200 pM 或 200 pM 以下之 K_D 特異性結合人類 IL-33。舉例而言，在一些情形下，該抗體在 37°C 下以約 190 pM 或 190 pM 以下、約 180 pM 或 180 pM 以下、約 175 pM 或 175 pM 以下、約 150 pM 或 150 pM 以下、約 130 pM 或 130 pM 以下、約 125 pM 或 125 pM 以下、約 100 pM 或 100 pM 以下、約 90 pM 或 90 pM 以下、約 80 pM 或 80 pM 以下、約 75 pM 或 75 pM 以下、約 50 pM 或 50 pM

以下、或約 25 pM 或 25 pM 以下之 K_D 特異性結合人類 IL-33。在一些情形下，該抗體在 37°C 下以約 20 pM 至約 100 pM (例如，約 20 pM、約 30 pM、約 40 pM、約 50 pM、約 60 pM、約 70 pM、約 80 pM、約 90 pM 或約 100 pM) 之 K_D 特異性結合人類 IL-33。在一些情形下，該抗體在 37°C 下以約 90 pM 之 K_D 特異性結合人類 IL-33。在一些實施例中，前述 K_D 值中任一者可藉由表面電漿子共振來測定，例如，如本文所述(參見例如，實例，包括實例 2 章節 D 及實例 8 章節 E)。

【0310】 在一些情形下，該抗體以約 1 pM 與約 1 nM 之間(例如，約 1 pM 與約 900 pM 之間、約 1 pM 與約 800 pM 之間、約 1 pM 與約 700 pM 之間、約 1 pM 與約 600 pM 之間、約 1 pM 與約 500 pM 之間、約 1 pM 與約 400 pM 之間、約 1 pM 與約 300 pM 之間、約 1 pM 與約 200 pM 之間、約 1 pM 與約 190 pM 之間、約 1 pM 與約 180 pM 之間、約 1 pM 與約 170 pM 之間、約 1 pM 與約 160 pM 之間、約 1 pM 與約 150 pM 之間、約 1 pM 與約 140 pM 之間、約 1 pM 與約 130 pM 之間、約 1 pM 與約 120 pM 之間、約 1 pM 與約 110 pM 之間、約 1 pM 與約 100 pM 之間、約 1 pM 與約 90 pM 之間、約 1 pM 與約 80 pM 之間、約 1 pM 與約 70 pM 之間、約 1 pM 與約 60 pM 之間、約 1 pM 與約 50 pM 之間、約 1 pM 與約 40 pM 之間、約 1 pM 與約 30 pM 之間、約 1 pM 與約 20 pM 之間或約 1 pM 與約 10 pM 之間)之 K_D 特異性結合食蟹獼猴 IL-33。在一些情形下，該抗體以約 100 pM 與約 750 pM 之間(例如，約 100 pM 與約 750 pM 之間、約 200 pM 與約 750 pM 之間、約 225 pM 與約 750 pM 之間、約 250 pM 與約 750 pM 之間、約 265 pM 與約 750 pM 之間、約 275 pM 與約 750 pM 之間、約 300 pM 與約 750 pM 之間、約 325 pM 與約 750 pM 之間、約 350 pM 與約 750 pM 之間、約 375 pM 與約 750 pM 之間、約 400 pM 與約 750 pM 之間、約 425 pM 與約 750 pM 之間、約 450 pM 與約 750 pM 之間、約 475 pM 與約 750 pM 之間、約 500 pM 與約 750 pM 之間、約 525 pM 與約 750 pM 之間、約 550 pM 與約 750 pM 之間、約 575 pM 與約 750 pM 之間、約 600 pM 與約 750 pM 之間、約 650 pM 與約 750 pM 之間或約 250 pM 與約 650 pM 之間)之 K_D 特異性結合食蟹獼猴 IL-33。在一些實施例中，前述 K_D 值中任一者可藉由表面電漿子共振來測定，

例如，如本文所述(參見例如，實例，包括實例 2 章節 D 及實例 8 章節 E)。

【0311】 舉例而言，在一些情形下，該抗體在 25°C 下以約 650 pM 或 650 pM 以下之 K_D 特異性結合食蟹獼猴 IL-33。舉例而言，在一些情形下，該抗體在 25°C 下以約 650 pM 或 650 pM 以下、約 625 pM 或 625 pM 以下、約 600 pM 或 600 pM 以下、約 575 pM 或 575 pM 以下、約 550 pM 或 550 pM 以下、約 525 pM 或 525 pM 以下、約 500 pM 或 500 pM 以下、約 475 pM 或 475 pM 以下、約 450 pM 或 450 pM 以下、約 425 pM 或 425 pM 以下、約 400 pM 或 400 pM 以下、約 375 pM 或 375 pM 以下、約 350 pM 或 350 pM 以下、約 325 pM 或 325 pM 以下、約 300 pM 或 300 pM 以下、約 275 pM 或 275 pM 以下、約 265 pM 或 265 pM 以下、約 250 pM 或 250 pM 以下、約 225 pM 或 225 pM 以下、約 200 pM 或 200 pM 以下、約 175 pM 或 175 pM 以下、約 150 pM 或 150 pM 以下、約 125 pM 或 125 pM 以下、約 100 pM 或 100 pM 以下、約 75 pM 或 75 pM 以下、約 50 pM 或 50 pM 以下、或約 25 pM 或 25 pM 以下之 K_D 特異性結合食蟹獼猴 IL-33。在一些情形下，該抗體在 25°C 下以約 150 pM 至約 500 pM (例如，約 150 pM、約 175 pM、約 200 pM、約 225 pM、約 250 pM、約 265 pM、約 275 pM、約 300 pM、約 325 pM、約 350 pM、約 375 pM、約 400 pM、約 425 pM、約 450 pM、約 475 pM 或約 500 pM) 之 K_D 特異性結合食蟹獼猴 IL-33。在一些情形下，該抗體在 25°C 下以約 265 pM 之 K_D 特異性結合食蟹獼猴 IL-33。在一些實施例中，前述 K_D 值中任一者可藉由表面電漿子共振來測定，例如，如本文所述(參見例如，實例，包括實例 2 章節 D 及實例 8 章節 E)。

【0312】 在其他情形下，該抗體在 37°C 下以約 1 nM 或 1 nM 以下之 K_D 特異性結合食蟹獼猴 IL-33。舉例而言，在一些情形下，該抗體在 37°C 下以約 1 nM 或 1 nM 以下、約 950 pM 或以 950 pM 下、約 900 pM 或 900 pM 以下、約 850 pM 或 850 pM 以下、約 800 pM 或 800 pM 以下、約 750 pM 或 750 pM 以下、約 700 pM 或 700 pM 以下、約 650 pM 或 650 pM 以下、約 600 pM 或 600 pM 以下、約 550 pM 或 550 pM 以下、約 525 pM 或 525 pM 以下、約 500 pM 或 500 pM 以下、約 475 pM 或 475 pM 以下、約 450 pM 或 450 pM 以下、約 425 pM 或 425 pM 以下、約 400 pM 或 400 pM 以下、

約 350 pM 或 350 pM 以下、約 300 pM 或 300 pM 以下、約 250 pM 或 250 pM 以下、約 200 pM 或 200 pM 以下、約 150 pM 或 150 pM 以下、約 100 pM 或 100 pM 以下、或約 50 pM 或 50 pM 以下之 K_D 特異性結合食蟹獼猴 IL-33。在一些情形下，該抗體在 37°C 下以約 250 pM 至約 750 pM (例如，約 250 pM、約 275 pM、約 300 pM、約 325 pM、約 350 pM、約 375 pM、約 400 pM、約 425 pM、約 450 pM、約 475 pM、約 500 pM、約 525 pM、約 550 pM、約 575 pM、約 600 pM、約 625 pM、約 650 pM、約 675 pM、約 700 pM、約 725 pM 或約 750 pM) 之 K_D 特異性結合食蟹獼猴 IL-33。在一些情形下，該抗體在 37°C 下以約 475 pM 之 K_D 特異性結合食蟹獼猴 IL-33。在一些實施例中，前述 K_D 值中任一者可藉由表面電漿子共振來測定，例如，如本文所述(參見例如，實例，包括實例 2 章節 D 及實例 8 章節 E)。在一些實施例中，本發明之抗 IL-33 抗體能夠抑制 IL-33 與 IL-33 受體之結合。在一些實施例中，使用基於細胞之阻斷分析來量測該抑制。在一些情形下，該抗體以約 0.0001 $\mu\text{g/ml}$ 至約 1 $\mu\text{g/ml}$ 之間(例如，約 0.001 $\mu\text{g/ml}$ 至約 0.5 $\mu\text{g/ml}$) 之 90% 抑制性濃度(IC90)抑制人類 IL-33 與 IL-33 受體之結合。在一些實施例中，IC90 為介於約 0.002 $\mu\text{g/ml}$ 至約 0.25 $\mu\text{g/ml}$ 之間。在一些實施例中，IC90 為約 0.17 $\mu\text{g/ml}$ 。在一些實施例中，IC90 為約 0.004 $\mu\text{g/ml}$ 。在一些實施例中，IC90 為約 0.003 $\mu\text{g/ml}$ 。在一些實施例中，IC90 為約 0.002 $\mu\text{g/ml}$ 。在一些實施例中，IC90 為約 0.001 $\mu\text{g/ml}$ 。

【0313】 在一些情形下，該抗體以約 750 fM 與約 250 pM 之間(例如，約 750 fM 與約 250 pM 之間、約 1 pM 與約 250 pM 之間、約 1 pM 與約 100 pM 之間、約 1 pM 與約 50 pM 之間、約 1 pM 與約 10 pM 之間或約 1 pM 與約 5 pM 之間)之半數最大抑制性濃度(IC50)抑制人類 IL-33 與 IL-33 受體之結合。在一些情形下，該抗體以約 10 pM 或 10 pM 以下(例如，約 10 pM 或 10 pM 以下、約 9 pM 或 9 pM 以下、約 8 pM 或 8 pM 以下、約 7 pM 或 7 pM 以下、約 6 pM 或 6 pM 以下、約 5 pM 或 5 pM 以下、約 4 pM 或 4 pM 以下、約 3 pM 或 3 pM 以下、約 2.5 pM 或 2.5 pM 以下、約 2 pM 或 2 pM 以下、約 1 pM 或 1 pM 以下、約 900 fM 或 900 fM 以下、約 800 fM 或 800 fM 以下、或約 750 fM 或 750 fM 以下)之 IC50 抑制人類 IL-33 與 IL-33 受體之結

合。在一些情形下，該抗體以約 2.4 pM 之 IC₅₀ 抑制人類 IL-33 與 IL-33 受體之結合。在一些情形下，使用基於細胞之阻斷分析使用 HEK-BLUE™ 細胞來量測抑制，例如，如實例 8 章節 B 中所描述。

【0314】 在一些情形下，該抗體以約 1 nM 與約 10 nM 之間(例如，約 1 nM 與約 10 nM 之間、約 1 nM 與約 9 nM 之間、約 1 nM 與約 8 nM 之間、約 1 nM 與約 7 nM 之間、約 1 nM 與約 6 nM 之間、約 1 nM 與約 5 nM 之間、約 1 nM 與約 4 nM 之間或約 1 nM 與約 3 nM 之間)之 IC₅₀ 抑制食蟹獼猴 IL-33 與 IL-33 受體之結合。在一些情形下，該抗體以約 4.2 nM 之 IC₅₀ 抑制食蟹獼猴 IL-33 與 IL-33 受體之結合。在一些情形下，使用基於細胞之阻斷分析使用 HEK-BLUE™ 細胞來量測抑制，例如，如實例 8 章節 B 中所描述。

【0315】 在一些情形下，該抗體抑制來自人類天然殺手(NK)細胞之 TNF- α 之人類 IL-33 及 IL-12 介導的誘導。舉例而言，在一些情形下，該抗體以約 1 pM 與約 200 pM (例如約 1 pM 與約 200 pM 之間、約 1 pM 與約 175 pM 之間、約 1 pM 與約 150 pM 之間、約 1 pM 與約 125 pM 之間、約 1 pM 與約 100 pM 之間、約 1 pM 與約 75 pM 之間、約 1 pM 與約 50 pM 之間、約 1 pM 與約 30 pM 之間或約 1 pM 與約 25 pM 之間)之 IC₅₀ 抑制來自人類 NK 細胞之 TNF- α 之人類 IL-33 及 IL-12 介導的誘導。在一些情形下，該抗體以約 100 pM 或 100 pM 以下，例如，100 pM 或 100 pM 以下、75 pM 或 75 pM 以下、50 pM 或 50 pM 以下、30 pM 或 30 pM 以下、或 25 pM 或 25 pM 以下之 IC₅₀ 抑制來自人類 NK 細胞之 TNF- α 之人類 IL-33 及 IL-12 介導的誘導。在一些情形下，該抗體以約 30 pM 之 IC₅₀ 抑制來自人類 NK 細胞之 TNF- α 之人類 IL-33 及 IL-12 介導的誘導。在一些情形下，使用 NK 原代細胞分析來量測抑制，例如，如實例 8 章節 C 中所描述。

【0316】 在一些情形下，該抗體抑制人類嗜鹼性球中 p38 MAPK (Thr180/Tyr182)磷酸化之人類 IL-33 介導的誘導。舉例而言，在一些情形下，該抗體以約 1 pM 或 1 pM 以下(例如，1 pM 或 1 pM 以下、0.75 pM 或 0.75 pM 以下、0.5 pM 或 0.5 pM 以下、0.25 pM 或 0.25 pM 以下、0.15 pM 或 0.15 pM 以下、0.1 pM 或 0.1 pM 以下、或 0.05 pM 或 0.05 pM 以下)之 IC₅₀ 抑制人

類嗜鹼性球中 p38 MAPK (Thr180/Tyr182)磷酸化之人類 IL-33 介導的誘導。在一些情形下,該抗體以約 0.15 pM 之 IC50 抑制人類嗜鹼性球中 p38 MAPK (Thr180/Tyr182)磷酸化之人類 IL-33 介導的誘導。在一些情形下,使用嗜鹼性球原代細胞分析來量測抑制,例如,如實例 8 章節 D 中所描述。

【0317】 在一些情形下,該抗體在競爭性結合 ELISA 分析中抑制人類 IL-33 與 IL-33 受體之結合。在一些情形下,該抗體在競爭性結合 ELISA 分析中以約 1 pM 與約 200 pM (例如,約 1 pM 與約 200 pM 之間、約 1 pM 與約 175 pM 之間、約 1 pM 與約 150 pM 之間、約 1 pM 與約 125 pM 之間、約 1 pM 與約 100 pM 之間、約 1 pM 與約 75 pM 之間、約 1 pM 與約 60 pM 之間、約 1 pM 與約 50 pM 之間、約 1 pM 與約 25 pM 之間、約 10 pM 與約 60 pM 之間、約 10 pM 與約 50 pM 之間或約 20 pM 與約 50 pM 之間)之 IC50 抑制人類 IL-33 與 IL-33 受體之結合。在一些情形下,該抗體在競爭性結合 ELISA 分析中以約 21 pM 之 IC50 抑制人類 IL-33 與 IL-33 受體之結合。在一些情形下,使用競爭性結合 ELISA 來量測抑制,例如,如實例 8 章節 F 中所描述。

【0318】 在一些情形下,該抗體在競爭性結合 ELISA 分析中抑制食蟹獼猴 IL-33 與 IL-33 受體之結合。在一些情形下,該抗體在競爭性結合 ELISA 分析中以約 1 pM 與約 20 nM 之間(例如,約 1 pM 與約 20 nM 之間、約 1 pM 與約 15 nM 之間、約 1 pM 與約 10 nM 之間、約 1 pM 與約 5 nM 之間、約 1 pM 與約 1 nM 之間、約 1 pM 與約 800 pM 之間、約 1 pM 與約 600 pM 之間、約 1 pM 與約 500 pM 之間、約 1 nM 與約 400 pM 之間、約 1 nM 與約 300 pM 之間、約 200 pM 與約 1 nM 之間、約 200 pM 與約 800 pM 之間、約 200 pM 與約 600 pM 之間、約 200 pM 與約 500 pM 之間、約 300 pM 與約 600 pM 之間或約 300 pM 與約 500 pM 之間)之 IC50 抑制食蟹獼猴 IL-33 與 IL-33 受體之結合。在一些情形下,該抗體在競爭性結合 ELISA 分析中以約 1 nM 或 1 nM 以下,例如約 1 nM 或 1 nM 以下、約 800 pM 或 800 pM 以下、約 600 pM 或 600 pM 以下、約 500 pM 或 500 pM 以下、約 430 pM 或 430 pM 以下、約 400 pM 或 400 pM 以下、或約 300 pM 或 300 pM 以下之 IC50 抑制食蟹獼猴 IL-33 與 IL-33 受體之結合。在一些情形下,該抗體

在競爭性結合 ELISA 分析中以約 430 pM 之 IC₅₀ 抑制食蟹獼猴 IL-33 與 IL-33 受體之結合。在一些情形下，使用競爭性結合 ELISA 來量測抑制，例如，如實例 8 章節 F 中所描述。

【0319】 在一些情形下，本文所述之抗 IL-33 抗體中之任一者(例如，上文或下文所述)可具有一或多種(例如，1、2、3、4、5、6、7 或 8)以下特徵：(i)該抗體以約 1 pM 與約 1 nM 之間之 K_D 特異性結合人類 IL-33；(ii)該抗體以約 1 pM 與約 1 nM 之間之 K_D 特異性結合食蟹獼猴 IL-33；(iii)該抗體在使用 HEK-BLUE™細胞之基於細胞的阻斷分析中以約 750 fM 與約 250 pM 之間之 IC₅₀ 抑制人類 IL-33 與 IL-33 受體(例如，ST2 及/或 IL-1RAcP)之結合；(iv)該抗體在使用 HEK-BLUE™細胞之基於細胞的阻斷分析中以約 1 nM 與約 10 nM 之間之 IC₅₀ 抑制食蟹獼猴 IL-33 與 IL-33 受體(例如，ST2 及/或 IL-1RAcP)之結合；(v)該抗體以約 1 pM 與約 200 pM 之間之 IC₅₀ 抑制來自人類 NK 細胞之 TNF- α 之人類 IL-33 及 IL-12 介導的誘導；(vi)該抗體以約 1 pM 或 1 pM 以下之 IC₅₀ 抑制人類嗜鹼性球中 p38 MAPK (Thr180/Tyr182)磷酸化之人類 IL-33 介導的誘導；(vii)該抗體在競爭性結合 ELISA 分析中以約 1 pM 與約 200 pM 之間之 IC₅₀ 抑制人類 IL-33 與 IL-33 受體(例如，ST2 及/或 IL-1RAcP)之結合；及/或(viii)該抗體在競爭性結合 ELISA 分析中以約 1 pM 與約 20 nM 之間之 IC₅₀ 抑制食蟹獼猴 IL-33 與 IL-33 受體(例如，ST2 及/或 IL-1RAcP)之結合。在一些實施例中，本文所述之抗 IL-33 抗體中任一者可具有前述特徵中之一種。在一些實施例中，本文所述之抗 IL-33 抗體中任一者可具有前述特徵中之兩種。在一些實施例中，本文所述之抗 IL-33 抗體中任一者可具有前述特徵中之三種。在一些實施例中，本文所述之抗 IL-33 抗體中任一者可具有前述特徵中之四種。在一些實施例中，本文所述之抗 IL-33 抗體中任一者可具有前述特徵中之五種。在一些實施例中，本文所述之抗 IL-33 抗體中任一者可具有前述特徵中之六種。在一些實施例中，本文所述之抗 IL-33 抗體中任一者可具有前述特徵中之七種。在一些實施例中，本文所述之抗 IL-33 抗體中任一者可具有前述特徵中之八種。

【0320】 舉例而言，在一些實施例中，本文所述之抗 IL-33 抗體中任

一者可具有以下特徵：(i)該抗體以約 1 pM 與約 1 nM 之間(例如，約 15 pM 與約 180 pM 之間)之 K_D 特異性結合人類 IL-33；及(ii)該抗體以約 1 pM 與約 1 nM 之間(例如，約 100 pM 與約 500 pM 之間)之 K_D 特異性結合食蟹獼猴 IL-33。

【0321】 在另一實例中，在一些實施例中，本文所述之抗 IL-33 抗體中任一者可具有以下特徵：(i)該抗體以約 1 pM 與約 1 nM 之間(例如，約 15 pM 與約 180 pM 之間)之 K_D 特異性結合人類 IL-33；及(ii)該抗體例如在使用 HEK-BLUE™細胞之基於細胞的阻斷分析中以約 750 fM 與約 250 pM 之間(例如，約 800 fM 與約 10 pM 之間)之 IC50 抑制人類 IL-33 與 IL-33 受體之結合。

● 【0322】 在另一實例中，在一些實施例中，本文所述之抗 IL-33 抗體中任一者可具有以下特徵：(i)該抗體以約 1 pM 與約 1 nM 之間(例如，約 15 pM 與約 180 pM 之間)之 K_D 特異性結合人類 IL-33；及(ii)該抗體例如在使用 HEK-BLUE™細胞之基於細胞的阻斷分析中以約 1 nM 與約 10 nM 之間(例如，約 1 nM 與約 5 nM 之間)之 IC50 抑制食蟹獼猴 IL-33 與 IL-33 受體之結合。

● 【0323】 在又一實例中，在一些實施例中，本文所述之抗 IL-33 抗體中任一者可具有以下特徵：(i)該抗體以約 1 pM 與約 1 nM 之間(例如，約 15 pM 與約 180 pM 之間)之 K_D 特異性結合人類 IL-33；及(ii)該抗體以約 1 pM 與約 200 pM 之間(例如，約 1 pM 與約 80 pM 之間)之 IC50 抑制來自人類 NK 細胞之 TNF- α 之人類 IL-33 及 IL-12 介導的誘導。

【0324】 在另一實例中，在一些實施例中，本文所述之抗 IL-33 抗體中任一者可具有以下特徵：(i)該抗體以約 1 pM 與約 1 nM 之間(例如，約 15 pM 與約 180 pM 之間)之 K_D 特異性結合人類 IL-33；及(ii)該抗體以約 1 pM 或 1 pM 以下(例如，約 0.05 pM 至約 0.5 pM 之間)之 IC50 抑制人類嗜鹼性球中 p38 MAPK (Thr180/Tyr182)磷酸化之人類 IL-33 介導的誘導。

【0325】 在另一實例中，在一些實施例中，本文所述之抗 IL-33 抗體中任一者可具有以下特徵：(i)該抗體以約 1 pM 與約 1 nM 之間(例如，約 15 pM 與約 180 pM 之間)之 K_D 特異性結合人類 IL-33；及(ii)該抗體在競爭性

結合 ELISA 分析中以約 1 pM 與約 200 pM 之間(例如, 約 1 pM 至約 50 pM 之間)之 IC₅₀ 抑制人類 IL-33 與 IL-33 受體之結合。

【0326】 在另一實施例中, 本文所述之抗 IL-33 抗體中任一者可具有以下特徵:(i)該抗體以約 1 pM 與約 1 nM 之間(例如, 約 15 pM 與約 180 pM 之間)之 K_D 特異性結合人類 IL-33; 及(ii)該抗體在競爭性結合 ELISA 分析中以約 1 pM 與約 20 nM 之間(例如, 約 200 pM 至約 1 nM 之間)之 IC₅₀ 抑制食蟹獼猴 IL-33 與 IL-33 受體之結合。

【0327】 在另一實施例中, 在一些實施例中, 本文所述之抗 IL-33 抗體中任一者可具有以下特徵:(i)該抗體以約 1 pM 與約 1 nM 之間(例如, 約 100 pM 與約 500 pM 之間)之 K_D 特異性結合食蟹獼猴 IL-33; 及(ii)該抗體例如在使用 HEK-BLUE™細胞之基於細胞的阻斷分析中以約 750 fM 與約 250 pM 之間(例如, 約 800 fM 與約 10 pM 之間)之 IC₅₀ 抑制人類 IL-33 與 IL-33 受體之結合。

【0328】 在又一實施例中, 在一些實施例中, 本文所述之抗 IL-33 抗體中任一者可具有以下特徵:(i)該抗體以約 1 pM 與約 1 nM 之間(例如, 約 100 pM 與約 500 pM 之間)之 K_D 特異性結合食蟹獼猴 IL-33; 及(ii)該抗體例如在使用 HEK-BLUE™細胞之基於細胞的阻斷分析中以約 1 nM 與約 10 nM 之間(例如, 約 1 nM 與約 5 nM 之間)之 IC₅₀ 抑制食蟹獼猴 IL-33 與 IL-33 受體之結合。在另一實施例中, 在一些實施例中, 本文所述之抗 IL-33 抗體中任一者可具有以下特徵:(i)該抗體以約 1 pM 與約 1 nM 之間(例如, 約 100 pM 與約 500 pM 之間)之 K_D 特異性結合食蟹獼猴 IL-33; 及(ii)該抗體以約 1 pM 與約 200 pM 之間(例如, 約 1 pM 與約 80 pM 之間)之 IC₅₀ 抑制來自人類 NK 細胞之 TNF- α 之人類 IL-33 及 IL-12 介導的誘導。

【0329】 在另一實施例中, 在一些實施例中, 本文所述之抗 IL-33 抗體中任一者可具有以下特徵:(i)該抗體以約 1 pM 與約 1 nM 之間(例如, 約 100 pM 與約 500 pM 之間)之 K_D 特異性結合食蟹獼猴 IL-33; 及(ii)該抗體以約 1 pM 或 1 pM 以下(例如, 約 0.05 pM 至約 0.5 pM 之間)之 IC₅₀ 抑制人類嗜鹼性球中 p38 MAPK (Thr180/Tyr182)磷酸化之人類 IL-33 介導的誘導。

【0330】 在又一實施例中, 在一些實施例中, 本文所述之抗 IL-33 抗體

中任一者可具有以下特徵：(i)該抗體以約 1 pM 與約 1 nM 之間(例如，約 100 pM 與約 500 pM 之間)之 K_D 特異性結合食蟹獼猴 IL-33；及(ii)該抗體在競爭性結合 ELISA 分析中以約 1 pM 與約 200 pM 之間(例如，約 1 pM 至約 50 pM 之間)之 IC50 抑制人類 IL-33 與 IL-33 受體之結合。

【0331】 在另一實施例中，本文所述之抗 IL-33 抗體中任一者可具有以下特徵：(i)該抗體以約 1 pM 與約 1 nM 之間(例如，約 100 pM 與約 500 pM 之間)之 K_D 特異性結合食蟹獼猴 IL-33；及(ii)該抗體在競爭性結合 ELISA 分析中以約 1 pM 與約 20 nM 之間(例如，約 200 pM 至約 1 nM 之間)之 IC50 抑制食蟹獼猴 IL-33 與 IL-33 受體之結合。

【0332】 在另一實施例中，在一些實施例中，本文所述之抗 IL-33 抗體中任一者可具有以下特徵：(i)該抗體例如在使用 HEK-BLUE™細胞之基於細胞的阻斷分析中以約 750 fM 與約 250 pM 之間(例如，約 800 fM 與約 10 pM 之間)之 IC50 抑制人類 IL-33 與 IL-33 受體之結合；及(ii)該抗體例如在使用 HEK-BLUE™細胞之基於細胞的阻斷分析中以約 1 nM 與約 10 nM 之間(例如，約 1 nM 與約 5 nM 之間)之 IC50 抑制食蟹獼猴 IL-33 與 IL-33 受體之結合。

【0333】 在另一實施例中，在一些實施例中，本文所述之抗 IL-33 抗體中任一者可具有以下特徵：(i)該抗體例如在使用 HEK-BLUE™細胞之基於細胞的阻斷分析中以約 750 fM 與約 250 pM 之間(例如，約 800 fM 與約 10 pM 之間)之 IC50 抑制人類 IL-33 與 IL-33 受體之結合；及(ii)該抗體以約 1 pM 與約 200 pM 之間(例如，約 1 pM 與約 80 pM 之間)之 IC50 抑制來自人類 NK 細胞之 TNF- α 之人類 IL-33 及 IL-12 介導的誘導。

【0334】 在另一實施例中，在一些實施例中，本文所述之抗 IL-33 抗體中任一者可具有以下特徵：(i)該抗體例如在使用 HEK-BLUE™細胞之基於細胞的阻斷分析中以約 750 fM 與約 250 pM 之間(例如，約 800 fM 與約 10 pM 之間)之 IC50 抑制人類 IL-33 與 IL-33 受體之結合；及(ii)該抗體以約 1 pM 或 1 pM 以下(例如，約 0.05 pM 至約 0.5 pM 之間)之 IC50 抑制人類嗜鹼性球中 p38 MAPK (Thr180/Tyr182)磷酸化之人類 IL-33 介導的誘導。

【0335】 在另一實施例中，在一些實施例中，本文所述之抗 IL-33 抗體

中任一者可具有以下特徵：(i)該抗體例如在使用 HEK-BLUE™細胞之基於細胞的阻斷分析中以約 750 fM 與約 250 pM 之間(例如，約 800 fM 與約 10 pM 之間)之 IC50 抑制人類 IL-33 與 IL-33 受體之結合；及(ii)該抗體在競爭性結合 ELISA 分析中以約 1 pM 與約 200 pM 之間(例如，約 1 pM 至約 50 pM 之間)之 IC50 抑制人類 IL-33 與 IL-33 受體之結合。

【0336】 在另一實施例中，本文所述之抗 IL-33 抗體中任一者可具有以下特徵：(i)該抗體例如在使用 HEK-BLUE™細胞之基於細胞的阻斷分析中以約 750 fM 與約 250 pM 之間(例如，約 800 fM 與約 10 pM 之間)之 IC50 抑制人類 IL-33 與 IL-33 受體之結合；及(ii)該抗體在競爭性結合 ELISA 分析中以約 1 pM 與約 20 nM 之間(例如，約 200 pM 至約 1 nM 之間)之 IC50 抑制食蟹獼猴 IL-33 與 IL-33 受體之結合。

【0337】 在另一實例中，在一些實施例中，本文所述之抗 IL-33 抗體中任一者可具有以下特徵：(i)該抗體例如在使用 HEK-BLUE™細胞之基於細胞的阻斷分析中以約 1 nM 與約 10 nM 之間(例如，約 1 nM 與約 5 nM 之間)之 IC50 抑制食蟹獼猴 IL-33 與 IL-33 受體之結合；及(ii)該抗體以約 1 pM 與約 200 pM 之間(例如，約 1 pM 與約 80 pM 之間)之 IC50 抑制來自人類 NK 細胞之 TNF- α 之人類 IL-33 及 IL-12 介導的誘導。

【0338】 在另一實例中，在一些實施例中，本文所述之抗 IL-33 抗體中任一者可具有以下特徵：(i)該抗體例如在使用 HEK-BLUE™細胞之基於細胞的阻斷分析中以約 1 nM 與約 10 nM 之間(例如，約 1 nM 與約 5 nM 之間)之 IC50 抑制食蟹獼猴 IL-33 與 IL-33 受體之結合；及(ii)該抗體以約 1 pM 或 1 pM 以下(例如，約 0.05 pM 至約 0.5 pM 之間)之 IC50 抑制人類嗜鹼性球中 p38 MAPK (Thr180/Tyr182)磷酸化之人類 IL-33 介導的誘導。

【0339】 在另一實例中，在一些實施例中，本文所述之抗 IL-33 抗體中任一者可具有以下特徵：(i)該抗體例如在使用 HEK-BLUE™細胞之基於細胞的阻斷分析中以約 1 nM 與約 10 nM 之間(例如，約 1 nM 與約 5 nM 之間)之 IC50 抑制食蟹獼猴 IL-33 與 IL-33 受體之結合；及(ii)該抗體在競爭性結合 ELISA 分析中以約 1 pM 與約 200 pM 之間(例如，約 1 pM 至約 50 pM 之間)之 IC50 抑制人類 IL-33 與 IL-33 受體之結合。

【0340】 在另一實施例中，本文所述之抗 IL-33 抗體中任一者可具有以下特徵：(i)該抗體例如在使用 HEK-BLUE™細胞之基於細胞的阻斷分析中以約 1 nM 與約 10 nM 之間(例如，約 1 nM 與約 5 nM 之間)之 IC50 抑制食蟹獼猴 IL-33 與 IL-33 受體之結合；及(ii)該抗體在競爭性結合 ELISA 分析中以約 1 pM 與約 20 nM 之間(例如，約 200 pM 至約 1 nM 之間)之 IC50 抑制食蟹獼猴 IL-33 與 IL-33 受體之結合。

【0341】 在又一實施例中，在一些實施例中，本文所述之抗 IL-33 抗體中任一者可具有以下特徵：(i)該抗體以約 1 pM 與約 200 pM 之間(例如，約 1 pM 與約 80 pM 之間)之 IC50 抑制來自人類 NK 細胞之 TNF- α 之人類 IL-33 及 IL-12 介導的誘導；及(ii)該抗體以約 1 pM 或 1 pM 以下(例如，約 0.05 pM 至約 0.5 pM 之間)之 IC50 抑制人類嗜鹼性球中 p38 MAPK (Thr180/Tyr182) 磷酸化之人類 IL-33 介導的誘導。

【0342】 在另一實施例中，在一些實施例中，本文所述之抗 IL-33 抗體中任一者可具有以下特徵：(i)該抗體以約 1 pM 與約 200 pM 之間(例如，約 1 pM 與約 80 pM 之間)之 IC50 抑制來自人類 NK 細胞之 TNF- α 之人類 IL-33 及 IL-12 介導的誘導；及(ii)該抗體在競爭性結合 ELISA 分析中以約 1 pM 與約 200 pM 之間(例如，約 1 pM 至約 50 pM 之間)之 IC50 抑制人類 IL-33 與 IL-33 受體之結合。

【0343】 在另一實施例中，在一些實施例中，本文所述之抗 IL-33 抗體中任一者可具有以下特徵：(i)該抗體以約 1 pM 與約 200 pM 之間(例如，約 1 pM 與約 80 pM 之間)之 IC50 抑制來自人類 NK 細胞之 TNF- α 之人類 IL-33 及 IL-12 介導的誘導；及(ii)該抗體在競爭性結合 ELISA 分析中以約 1 pM 與約 20 nM 之間(例如，約 200 pM 至約 1 nM 之間)之 IC50 抑制食蟹獼猴 IL-33 與 IL-33 受體之結合。

【0344】 在另一實施例中，在一些實施例中，本文所述之抗 IL-33 抗體中任一者可具有以下特徵：(i)該抗體以約 1 pM 或 1 pM 以下(例如，約 0.05 pM 至約 0.5 pM 之間)之 IC50 抑制人類嗜鹼性球中 p38 MAPK (Thr180/Tyr182)磷酸化之人類 IL-33 介導的誘導；及(ii)該抗體在競爭性結合 ELISA 分析中以約 1 pM 與約 200 pM 之間(例如，約 1 pM 至約 50 pM 之間)

之 IC50 抑制人類 IL-33 與 IL-33 受體之結合。

【0345】 在另一實例中，在一些實施例中，本文所述之抗 IL-33 抗體中任一者可具有以下特徵：(i)該抗體以約 1 pM 或 1 pM 以下(例如，約 0.05 pM 至約 0.5 pM 之間)之 IC50 抑制人類嗜鹼性球中 p38 MAPK (Thr180/Tyr182)磷酸化之人類 IL-33 介導的誘導；及(ii)該抗體在競爭性結合 ELISA 分析中以約 1 pM 與約 20 nM 之間(例如，約 200 pM 至約 1 nM 之間)之 IC50 抑制食蟹獼猴 IL-33 與 IL-33 受體之結合。

【0346】 在另一實例中，在一些實施例中，本文所述之抗 IL-33 抗體中任一者可具有以下特徵：(i)該抗體在競爭性結合 ELISA 分析中以約 1 pM 與約 200 pM 之間(例如，約 1 pM 至約 50 pM 之間)之 IC50 抑制人類 IL-33 與 IL-33 受體之結合；及/或(ii)該抗體在競爭性結合 ELISA 分析中以約 1 pM 與約 20 nM 之間(例如，約 200 pM 至約 1 nM 之間)之 IC50 抑制食蟹獼猴 IL-33 與 IL-33 受體之結合。

【0347】 在一些情形下，抗 IL-33 抗體可包括選自以下之至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個 HVR：(a) HVR-H1，其包含 SFSX₁S (SEQ ID NO: 62)之胺基酸序列，其中 X₁ 為 Met、Leu 或 Val；(b) HVR-H2，其包含 TISGGKTFDYVDX₁VKG (SEQ ID NO: 63)之胺基酸序列，其中 X₁ 為 Ser 或 Ala；(c) HVR-H3，其包含 ANYGX₁X₂FFEY (SEQ ID NO: 64)之胺基酸序列，其中 X₁ 為 Asn 或 Asp，且 X₂ 為 Trp 或 Phe；(d) HVR-L1，其包含 RASESVAKYGLSLLN (SEQ ID NO: 4)之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 AASNRGS (SEQ ID NO: 5)之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 QQSKEVPFT (SEQ ID NO: 6)之胺基酸序列，或以上 HVR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 4-6 或 62-64 中任一者具有至少約 80%序列一致性(例如，81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多種變異體的組合。

【0348】 舉例而言，抗 IL-33 抗體可包括選自以下之至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個 HVR：(a) HVR-H1，其包含 SFSMS (SEQ ID NO: 1)、SFSL (SEQ ID NO: 7)或 SFSVS (SEQ ID NO: 8)之胺基酸序列；(b)

HVR-H2，其包含 TISGGKTFTDYVDSVKG (SEQ ID NO: 2) 或 TISGGKTFTDYVDAVKG (SEQ ID NO: 9)之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 ANYGNWFFEYV (SEQ ID NO: 3)、ANYGNFFFEV (SEQ ID NO: 10)或 ANYGDWFFEYV (SEQ ID NO: 11)之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 RASESVAKYGLSLLN (SEQ ID NO: 4)之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 AASNRGS (SEQ ID NO: 5)之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 QQSKEVPFT (SEQ ID NO: 6)之胺基酸序列，或以上 HVR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 1-11 中任一者具有至少約 80%序列一致性(例如，81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多種變異體的組合。

● **【0349】** 在一些情形下，抗 IL-33 抗體可包括以下重鏈構架區中之一個、兩個、三個或四個：FR-H1，其包含 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSC AASGFTFS (SEQ ID NO: 12)、DVLNIVESGGGSVKPGGSLKLSCVASGFTFS (SEQ ID NO: 16)或 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS (SEQ ID NO: 20)之胺基酸序列；FR-H2，其包含 WVRQAPGKGLEWVA (SEQ ID NO: 13)、WVRQTPEKRLEWVA (SEQ ID NO: 17)或 WVRQAPGKGLEWVS (SEQ ID NO: 21)之胺基酸序列；FR-H3，其包含 RFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTR (SEQ ID NO: 14)、RFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTR (SEQ ID NO: 22)、RFTISRDDAKNTLYLQMSSLESEDAMYYCTR (SEQ ID NO: 18)、RFTISRDDAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCTR (SEQ ID NO: 23)、RFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCTR (SEQ ID NO: 24)或 RFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTR (SEQ ID NO: 14)之胺基酸序列；及 FR-H4，其包含 WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO: 15)或 WGAGTTVAVSS (SEQ ID NO: 19)之胺基酸序列。

● **【0350】** 在一些情形下，抗 IL-33 抗體可包括以下輕鏈構架區中之一個、兩個、三個或四個：FR-L1，其包含 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC (SEQ ID NO: 25)或 DIVLTQSPGFLVVSLGQRATISC (SEQ ID NO: 29)之胺基酸序列；FR-L2，其包含 WFQQKPGQPRLIF (SEQ ID NO: 26)或 W

FQQKPGQPPKLLIF (SEQ ID NO: 30)之胺基酸序列；FR-L3，其包含 GIPARFSGSGSGTDFTLTSSLEPEDFAVYYC (SEQ ID NO: 27)、GVPARFSGSGSGTDFSLNIHPMEEDDTAMYFC (SEQ ID NO: 31)、GVPARFSGSGSGTDFTLTSSLEPEDFAVYYC (SEQ ID NO: 33)、GVPARFSGSGSGTDFTLTSSLEPEDFAVYYC (SEQ ID NO: 34)或 GIPARFSGSGSGTDFTLTSSLEPEDFAVYYC (SEQ ID NO: 35)之胺基酸序列；及 FR-L4，其包含 FGQGTVK (SEQ ID NO: 28)或 FGSGTKLEIK (SEQ ID NO: 32)之胺基酸序列。

【0351】 在一些情形下，抗 IL-33 抗體包含(a)重鏈可變(VH)域，其包含與 SEQ ID NO: 36、38 或 40-50 中任一者具有至少 90%序列一致性(例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%序列一致性)之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 36、38 或 40-50 中任一者之序列；(b)輕鏈可變(VL)域，其包含與 SEQ ID NO: 37、39 或 51-61 中任一者具有至少 90%序列一致性(例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%序列一致性)之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 37、39 或 51-61 中任一者之序列；或(c)如(a)中之 VH 域及如(b)中之 VL 域。舉例而言，在一些情形下，該抗體包含結合域，該結合域包含 VH 域，其包含 SEQ ID NO: 36 之胺基酸序列；及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 37 之胺基酸序列。在一些情形下，該抗體包含結合域，該結合域包含 VH 域，其包含 SEQ ID NO: 38 之胺基酸序列；及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 39 之胺基酸序列。在一些情形下，該抗體包含結合域，該結合域包含 VH 域，其包含 SEQ ID NO: 40 之胺基酸序列；及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 51 之胺基酸序列。在一些情形下，該抗體包含結合域，該結合域包含 VH 域，其包含 SEQ ID NO: 41 之胺基酸序列；及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 52 之胺基酸序列。在一些情形下，該抗體包含結合域，該結合域包含 VH 域，其包含 SEQ ID NO: 42 之胺基酸序列；及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 53 之胺基酸序列。在一些情形下，該抗體包含結合域，該結合域包含 VH 域，其包含 SEQ ID NO: 43 之胺基酸序列；及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 54 之胺基酸序列。在一些情形下，該抗體包含結合域，該結合域包含 VH 域，其包含 SEQ ID NO: 44 之胺基酸序列；及

VL 域，其包含 SEQ ID NO: 55 之胺基酸序列。在一些情形下，該抗體包含結合域，該結合域包含 VH 域，其包含 SEQ ID NO: 45 之胺基酸序列；及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 56 之胺基酸序列。在一些情形下，該抗體包含結合域，該結合域包含 VH 域，其包含 SEQ ID NO: 46 之胺基酸序列；及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 57 之胺基酸序列。在一些情形下，該抗體包含結合域，該結合域包含 VH 域，其包含 SEQ ID NO: 47 之胺基酸序列；及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 58 之胺基酸序列。在一些情形下，該抗體包含結合域，該結合域包含 VH 域，其包含 SEQ ID NO: 48 之胺基酸序列；及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 59 之胺基酸序列。在一些情形下，該抗體包含結合域，該結合域包含 VH 域，其包含 SEQ ID NO: 49 之胺基酸序列；及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 60 之胺基酸序列。在一些情形下，該抗體包含結合域，該結合域包含 VH 域，其包含 SEQ ID NO: 50 之胺基酸序列；及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 61 之胺基酸序列。

【0352】 舉例而言，該抗 IL-33 抗體可包含：(a) HVR-H1，其包含 SFSMS (SEQ ID NO: 1) 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 TISGGKTFTDYVDSVKG (SEQ ID NO: 2) 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 ANYGNWFFEY (SEQ ID NO: 3) 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 RASESVAKYGLSLLN (SEQ ID NO: 4) 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 AASNRGS (SEQ ID NO: 5) 之胺基酸序列；及 (f) HVR-L3，其包含 QQSKEVPFT (SEQ ID NO: 6) 之胺基酸序列。在一些情形下，抗 IL-33 抗體包含 (a) 重鏈可變 (VH) 域，其包含與 SEQ ID NO: 36 具有至少 90% 序列一致性 (例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 序列一致性) 之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 36 之序列；(b) 輕鏈可變 (VL) 域，其包含與 SEQ ID NO: 37 具有至少 90% 序列一致性 (例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 序列一致性) 之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 37 之序列；或 (c) 如 (a) 中之 VH 域及如 (b) 中之 VL 域。在一些情形下，該抗 IL-33 抗體包含以下重鏈構架區：FR-H1，其包含 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS (SEQ ID NO: 12) 之胺基酸序列；FR-H2，其包含 WVRQAPGKGLEWVA (SEQ ID NO: 13) 之胺基酸序列；

FR-H3，其包含 RFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTR (SEQ ID NO: 14)之胺基酸序列；及 FR-H4，其包含 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 15)之胺基酸序列。在一些情形下，該抗 IL-33 抗體包含以下輕鏈構架區：FR-L1，其包含 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC (SEQ ID NO: 25)之胺基酸序列；FR-L2，其包含 WFQQKPGQPRLIF (SEQ ID NO: 26)之胺基酸序列；FR-L3，其包含 GIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYYC (SEQ ID NO: 27)之胺基酸序列；及 FR-L4，其包含 FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 28)之胺基酸序列。在一些情形下，該抗 IL-33 抗體包含結合域，該結合域包含(a) VH 域，其包含 SEQ ID NO: 36 之胺基酸序列；及(b) VL 域，其包含 SEQ ID NO: 37 之胺基酸序列。在一些情形下，例示性抗 IL-33 抗體為 10C12.38.H6.87Y.58I。

【0353】 在其他情形下，抗 IL-33 抗體可包括選自以下之至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個 HVR：(a) HVR-H1，其包含 SSIFYWG (SEQ ID NO: 65)之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SIYYSGRTYYNPX₁LKS (SEQ ID NO: 90)之胺基酸序列，其中 X₁ 為 Ser 或 Ala；(c) HVR-H3，其包含 AGGLYNWNDESFSFYMDV (SEQ ID NO: 68)之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 RASQSFSSSYLA (SEQ ID NO: 69)之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 GASSRAT (SEQ ID NO: 70)之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 QQYDRSPLT (SEQ ID NO: 71)之胺基酸序列，或以上 HVR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 65、68-71 或 90 中任一者具有至少約 80%序列一致性(例如，81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多種變異體的組合。

【0354】 舉例而言，抗 IL-33 抗體可包括選自以下之至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個 HVR：(a) HVR-H1，其包含 SSIFYWG (SEQ ID NO: 65)之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SIYYSGRTYYNP₁SLKS (SEQ ID NO: 66)或 SIYYSGRTYYNPALKS (SEQ ID NO: 67)之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 AGGLYNWNDESFSFYMDV (SEQ ID NO: 68)之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 RASQSFSSSYLA (SEQ ID NO: 69)之胺基酸序列；(e)

HVR-L2, 其包含 GASSRAT (SEQ ID NO: 70) 之胺基酸序列; 及(f) HVR-L3, 其包含 QQYDRSPLT (SEQ ID NO: 71) 之胺基酸序列, 或以上 HVR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 65-71 中任一者具有至少約 80% 序列一致性(例如, 81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 一致性)之一或多種變異體的組合。

【0355】 在一些情形下, 該抗 IL-33 抗體可包含以下重鏈構架區中之一個、兩個、三個或四個: FR-H1, 其包含 ELQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIR (SEQ ID NO: 72)、QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIR (SEQ ID NO: 77) 或 QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIR (SEQ ID NO: 76) 之胺基酸序列; FR-H2, 其包含 WIRQPPGKGLEWIG (SEQ ID NO: 73) 之胺基酸序列; FR-H3, 其包含 RVTISVDTSKNQFSLMLTSVTAADTAVYYCAR (SEQ ID NO: 74) 之胺基酸序列; 及 FR-H4, 其包含 WGQTTVTVSS (SEQ ID NO: 75) 或 WNGTTVTVSS (SEQ ID NO: 78) 之胺基酸序列。

【0356】 在一些情形下, 該抗 IL-33 抗體可包含以下輕鏈構架區中之一個、兩個、三個或四個: FR-L1, 其包含 EIVLTQSPGTLSPGERATLSC (SEQ ID NO: 79) 之胺基酸序列; FR-L2, 其包含 WYQQKPGQAPRLLIY (SEQ ID NO: 80) 之胺基酸序列; FR-L3, 其包含 GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC (SEQ ID NO: 81) 或 GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPKDFAVYYC (SEQ ID NO: 83) 之胺基酸序列; 及 FR-L4, 其包含 FGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 82) 之胺基酸序列。

【0357】 在一些情形下, 抗 IL-33 抗體包含(a)重鏈可變(VH)域, 其包含與 SEQ ID NO: 84、86、88、91、92 或 95 中任一者具有至少 90% 序列一致性(例如, 至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 序列一致性)之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 84、86、88、91、92 或 95 中任一者之序列; (b)輕鏈可變(VL)域, 其包含與 SEQ ID NO: 85、87、89、93、94 或 96 中任一者具有至少 90% 序列一致性(例如, 至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 序列一致性)之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 85、

87、89、93、94 或 96 中任一者之序列；或(c)如(a)中之 VH 域及如(b)中之 VL 域。舉例而言，在一些情形下，該抗體包含結合域，該結合域包含 VH 域，其包含 SEQ ID NO: 84 之胺基酸序列；及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 85 之胺基酸序列。在一些情形下，該抗體包含結合域，該結合域包含 VH 域，其包含 SEQ ID NO: 86 之胺基酸序列；及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 87 之胺基酸序列。在一些情形下，該抗體包含結合域，該結合域包含 VH 域，其包含 SEQ ID NO: 88 之胺基酸序列；及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 89 之胺基酸序列。在一些情形下，該抗體包含結合域，該結合域包含 VH 域，其包含 SEQ ID NO: 91 之胺基酸序列；及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 93 之胺基酸序列。在一些情形下，該抗體包含結合域，該結合域包含 VH 域，其包含 SEQ ID NO: 92 之胺基酸序列；及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 94 之胺基酸序列。在一些情形下，該抗體包含結合域，該結合域包含 VH 域，其包含 SEQ ID NO: 95 之胺基酸序列；及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 96 之胺基酸序列。

【0358】 舉例而言，該抗 IL-33 抗體可包含：(a) HVR-H1，其包含 SSIFYWG (SEQ ID NO: 65)之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SIYYSGRTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 66)之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 AGGLYNWNDESFSFYMDV (SEQ ID NO: 68)之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 RASQSFSSSYLA (SEQ ID NO: 69)之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 GASSRAT (SEQ ID NO: 70)之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 QQYDRSPLT (SEQ ID NO: 71)之胺基酸序列。在一些情形下，抗體包含(a)重鏈可變(VH)域，其包含與 SEQ ID NO: 84 具有至少 90%序列一致性(例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%序列一致性)之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 84 之序列；(b)輕鏈可變(VL)域，其包含與 SEQ ID NO: 85 具有至少 90%序列一致性(例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%序列一致性)之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 85 之序列；或(c)如(a)中之 VH 域及如(b)中之 VL 域。在一些情形下，該抗 IL-33 抗體包含以下重鏈構架區：FR-H1，其包含 ELQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGGSIR (SEQ ID NO: 72)之胺基酸序列；

FR-H2, 其包含 WIRQPPGKGGLEWIG (SEQ ID NO: 73) 之胺基酸序列; FR-H3, 其包含 RVTISVDTSKNQFSLMLTSVTAADTAVYYCAR (SEQ ID NO: 74) 之胺基酸序列; 及 FR-H4, 其包含 WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 75) 之胺基酸序列。在一些情形下, 該抗 IL-33 抗體包含以下輕鏈構架區: FR-L1, 其包含 EIVLTQSPGTLSPGERATLSC (SEQ ID NO: 79) 之胺基酸序列; FR-L2, 其包含 WYQQKPGQAPRLLIY (SEQ ID NO: 80) 之胺基酸序列; FR-L3, 其包含 GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC (SEQ ID NO: 81) 之胺基酸序列; 及 FR-L4, 其包含 FGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 82) 之胺基酸序列。在一些情形下, 該抗 IL-33 抗體包含結合域, 該結合域包含(a) VH 域, 其包含 SEQ ID NO: 84 之胺基酸序列; 及(b) VL 域, 其包含 SEQ ID NO: 85 之胺基酸序列。在一些情形下, 例示性抗 IL-33 抗體為 4G12.FW4。

【0359】 在一些情形下, 抗 IL-33 抗體可包含選自以下之至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個 HVR: (a) HVR-H1, 其包含 NYX₁MN (SEQ ID NO: 97) 之胺基酸序列, 其中 X₁ 為 Trp、Phe 或 Tyr; (b) HVR-H2, 其包含 EITLKFNX₁YX₂THYAESVKG (SEQ ID NO: 98) 之胺基酸序列, 其中 X₁ 為 Asn、Asp、Ser 或 Ala, 且 X₂ 為 Ser 或 Ala; (c) HVR-H3, 其包含 RNYGX₁X₂YINV (SEQ ID NO: 99) 之胺基酸序列, 其中 X₁ 為 Asp 或 Asn, 且 X₂ 為 Trp 或 Tyr; (d) HVR-L1, 其包含 RASESVDKFGX₁SFLN (SEQ ID NO: 100) 之胺基酸序列, 其中 X₁ 為 Met、Val 或 Leu; (e) HVR-L2, 其包含 VASSQGS (SEQ ID NO: 113) 之胺基酸序列; 及(f) HVR-L3, 其包含 QQSKDIPYT (SEQ ID NO: 114) 之胺基酸序列, 或以上 HVR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 97-100、113 或 114 中任一者具有至少約 80% 序列一致性(例如, 81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 一致性)之一或多種變異體的組合。在一些實施例中, 前述抗體中之任一者不包含 HVR-H1, 其包含 NYWMN (SEQ ID NO: 101) 之胺基酸序列。

【0360】 舉例而言, 抗 IL-33 抗體可包含選自以下之至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個 HVR: (a) HVR-H1, 其包含 NYWMN (SEQ ID NO: 101)、NYFMN (SEQ ID NO: 102) 或 NYYMN (SEQ ID NO: 103) 之

胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 EITLKFNNYSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 104)、EITLKFNDYSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 105)、EITLKFNSYSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 106)、EITLKFNAYSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 107)或EITLKFNNYATHYAESVKG (SEQ ID NO: 108)之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 RNYGDWYINV (SEQ ID NO: 109)、RNYGNWYINV (SEQ ID NO: 110)或 RNYGNFYINV (SEQ ID NO: 111)之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 RASESVDKFGMSFLN (SEQ ID NO: 112)、RASESVDKFGVSFLN (SEQ ID NO: 115)或 RASESVDKFGLSFLN (SEQ ID NO: 116)之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 VASSQGS (SEQ ID NO: 113)之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 QQSKDIPYT (SEQ ID NO: 114)之胺基酸序列，或以上 HVR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 101-116 中任一者具有至少約 80%序列一致性(例如，81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多種變異體的組合。在一些實施例中，前述抗體中之任一者不包含 HVR-H1，其包含 NYWMN (SEQ ID NO: 101)之胺基酸序列。

【0361】 在一些情形下，抗 IL-33 抗體可包括以下重鏈構架區中之一個、兩個、三個或四個：FR-H1，其包含 EVKLEESGGGLVQPGGSMKLSCVASGFTFS (SEQ ID NO: 117)或EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS (SEQ ID NO: 118)之胺基酸序列；FR-H2，其包含 WVRQSPEKGLEWMA (SEQ ID NO: 119)或 WVRQAPGKGLEWMA (SEQ ID NO: 120)之胺基酸序列；FR-H3，其包含 RFSISRDDSKSTVYQLQMNNLRAEDTGIYYCAR (SEQ ID NO: 121)、RFTISRDNKNTVYQLQMNSLRAEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 122)或 RFTISRDDSKNTVYQLQMNSLRAEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 123)之胺基酸序列；及 FR-H4，其包含 WGAGTTVTVSS (SEQ ID NO: 124)或 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 125)之胺基酸序列。在一些實施例中，前述抗體中之任一者不包含 HVR-H1，其包含 NYWMN (SEQ ID NO: 101)之胺基酸序列。

【0362】 在一些情形下，抗 IL-33 抗體可包含以下輕鏈構架區中之一

個、兩個、三個或四個：FR-L1，其包含 DIVLTQSPTSLAVSLGQRATISC (SEQ ID NO: 126)或 DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC (SEQ ID NO: 127)之胺基酸序列；FR-L2，其包含 WFQQKPGQPPKLLIF (SEQ ID NO: 128)或 WYQQKPGQPPKLLIF (SEQ ID NO: 129)之胺基酸序列；FR-L3，其包含 GVPARFSGSGSGTDFSLNIHPVEEDDTAMYFC (SEQ ID NO: 130) 或 GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC (SEQ ID NO: 131)之胺基酸序列；及 FR-L4，其包含 FGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 132)或 FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 133)之胺基酸序列。在一些實施例中，前述抗體中之任一者不包含 HVR-H1，其包含 NYWMN (SEQ ID NO: 101)之胺基酸序列。

【0363】 在一些情形下，抗 IL-33 抗體包含(a)重鏈可變(VH)域，其包含與 SEQ ID NO: 134、136、138 或 140-148 中任一者具有至少 90%序列一致性(例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%序列一致性)之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 134、136、138 或 140-148 中任一者之序列；(b)輕鏈可變(VL)域，其包含與 SEQ ID NO: 135、137、139 或 149-157 中任一者具有至少 90%序列一致性(例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%序列一致性)之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 135、137、139 或 149-157 中任一者之序列；或(c)如(a)中之 VH 域及如(b)中之 VL 域。舉例而言，在一些情形下，該抗體包含結合域，該結合域包含 VH 域，其包含 SEQ ID NO: 134 之胺基酸序列；及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 135 之胺基酸序列。在一些情形下，該抗體包含結合域，該結合域包含 VH 域，其包含 SEQ ID NO: 136 之胺基酸序列；及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 137 之胺基酸序列。在一些情形下，該抗體包含結合域，該結合域包含 VH 域，其包含 SEQ ID NO: 138 之胺基酸序列；及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 139 之胺基酸序列。在一些情形下，該抗體包含結合域，該結合域包含 VH 域，其包含 SEQ ID NO: 140 之胺基酸序列；及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 149 之胺基酸序列。在一些情形下，該抗體包含結合域，該結合域包含 VH 域，其包含 SEQ ID NO: 141 之胺基酸序列；及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 150 之胺基酸序列。在一些情形下，該抗體包含結合域，該結合域包含 VH 域，其包含 SEQ ID NO: 142 之胺基酸序列；及 VL 域，其包含 SEQ ID NO:

151 之胺基酸序列。在一些情形下，該抗體包含結合域，該結合域包含 VH 域，其包含 SEQ ID NO: 143 之胺基酸序列；及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 152 之胺基酸序列。在一些情形下，該抗體包含結合域，該結合域包含 VH 域，其包含 SEQ ID NO: 144 之胺基酸序列；及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 153 之胺基酸序列。在一些情形下，該抗體包含結合域，該結合域包含 VH 域，其包含 SEQ ID NO: 145 之胺基酸序列；及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 154 之胺基酸序列。在一些情形下，該抗體包含結合域，該結合域包含 VH 域，其包含 SEQ ID NO: 146 之胺基酸序列；及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 155 之胺基酸序列。在一些情形下，該抗體包含結合域，該結合域包含 VH 域，其包含 SEQ ID NO: 147 之胺基酸序列；及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 156 之胺基酸序列。在一些情形下，該抗體包含結合域，該結合域包含 VH 域，其包含 SEQ ID NO: 148 之胺基酸序列；及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 157 之胺基酸序列。在一些實施例中，前述抗體中之任一者不包含 HVR-H1，其包含 NYWMN (SEQ ID NO: 101) 之胺基酸序列。

【0364】 舉例而言，該抗 IL-33 抗體可包含：(a) HVR-H1，其包含 NYWMN (SEQ ID NO: 101) 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 EITLKFNNYSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 104) 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 RNYGDWYINV (SEQ ID NO: 109) 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 RASESVDKFGMSFLN (SEQ ID NO: 112) 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 VASSQGS (SEQ ID NO: 113) 之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 QQSKDIPYT (SEQ ID NO: 114) 之胺基酸序列。在一些情形下，抗體包含(a) 重鏈可變(VH)域，其包含與 SEQ ID NO: 134 具有至少 90% 序列一致性(例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 序列一致性)之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 134 之序列；(b) 輕鏈可變(VL)域，其包含與 SEQ ID NO: 135 具有至少 90% 序列一致性(例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 序列一致性)之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 135 之序列；或(c) 如(a) 中之 VH 域及如(b) 中之 VL 域。在一些情形下，該抗 IL-33 抗體包含以下重鏈構架區：FR-H1，其包含 EVKLEESGGGLVQPGGSMKLSVASGFTFS (SEQ ID NO: 117) 之胺基酸序

列;FR-H2,其包含 WVRQSPEKGLEWMA (SEQ ID NO: 119)之胺基酸序列;FR-H3,其包含 RFSISRDDSKSTVYLQMNNLRAEDTGIYYCAR (SEQ ID NO: 121)之胺基酸序列;及FR-H4,其包含 WGAGTTVTVSS (SEQ ID NO: 124)之胺基酸序列。在一些情形下,該抗 IL-33 抗體包含以下輕鏈構架區:FR-L1,其包含 DIVLTQSPTSLAVSLGQRATISC (SEQ ID NO: 126)之胺基酸序列;FR-L2,其包含 WFQQKPGQPPKLLIF (SEQ ID NO: 128)之胺基酸序列;FR-L3,其包含 GVPARFSGSGSGTDFSLNIHPVEEDDTAMYFC (SEQ ID NO: 130)之胺基酸序列;及FR-L4,其包含 FGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 132)之胺基酸序列。在一些情形下,該抗 IL-33 抗體包含結合域,該結合域包含(a) VH 域,其包含 SEQ ID NO: 134 之胺基酸序列;及(b) VL 域,其包含 SEQ ID NO: 135 之胺基酸序列。在一些情形下,例示性抗 IL-33 抗體為 10H2。

【0365】 在一些情形下,抗 IL-33 抗體可包括選自以下之至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個 HVR:(a) HVR-H1,其包含 KFWMN (SEQ ID NO: 158) 之 胺 基 酸 序 列 ; (b) HVR-H2, 其 包 含 EIRLX₁X₂INYVKDYAESVKG (SEQ ID NO: 161)之胺基酸序列,其中 X₁ 為 Asn 或 Ser 且 X₂ 為 Ser 或 Ala,其中 X₁ 為 Asn、Asp、Ser 或 Ala 且 X₂ 為 Ser 或 Ala;(c) HVR-H3,其包含 RNYGNWFFEI (SEQ ID NO: 160)之胺基酸序列;(d) HVR-L1,其包含 RASESVDRYGISFMN (SEQ ID NO: 164)之胺基酸序列;(e) HVR-L2,其包含 AASNQGS (SEQ ID NO: 165)之胺基酸序列;及(f) HVR-L3,其包含 QHSKEVPYT (SEQ ID NO: 166)之胺基酸序列,或以上 HVR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 158、160、161 或 164-166 中任一者具有至少約 80%序列一致性(例如,81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99%一致性)之一或多種變異體的組合。

【0366】 舉例而言,抗 IL-33 抗體可包括選自以下之至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個 HVR:(a) HVR-H1,其包含 KFWMN (SEQ ID NO: 158)之胺基酸序列;(b) HVR-H2,其包含 EIRLNSINYVKDYAESVKG (SEQ ID NO: 159)、EIRLSSINYVKDYAESVKG (SEQ ID NO: 162) 或 EIRLNAINYVKDYAESVKG (SEQ ID NO: 163)之胺基酸序列;(c) HVR-H3,

其包含 RNYGNWFFEI (SEQ ID NO: 160)之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 RASESVDRYGISFMN (SEQ ID NO: 164)之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 AASNQGS (SEQ ID NO: 165)之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 QHSKEVPYT (SEQ ID NO: 166)之胺基酸序列，或以上 HVR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 158-160 或 162-166 中任一者具有至少約 80%序列一致性(例如，81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多種變異體的組合。

【0367】 在一些情形下，抗 IL-33 抗體可包括以下重鏈構架區中之一個、兩個、三個或四個：FR-H1，其包含 EVKLEESGGGLVQPGGSMKLSC VASGFTFN (SEQ ID NO: 167)或 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFN (SEQ ID NO: 171)之胺基酸序列；FR-H2，其包含 WVRQSPEKGL EWVA (SEQ ID NO: 168)或 WVRQAPGKGLEWVA (SEQ ID NO: 172)之胺基酸序列；FR-H3，其包含 RFTISRDDSKNSVYLQMNNLRAEDTGIY YCIR (SEQ ID NO: 169)或 RFTISRDNKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYC IR (SEQ ID NO: 173)之胺基酸序列；及 FR-H4，其包含 WGAGTTVTVSS (SEQ ID NO: 170)或 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 174)之胺基酸序列。

【0368】 在一些情形下，抗 IL-33 抗體可包含以下輕鏈構架區中之一個、兩個、三個或四個：FR-L1，其包含 DIVLTQSPASLAVSLGQRATISC (SEQ ID NO: 175)或 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC (SEQ ID NO: 179)之胺基酸序列；FR-L2，其包含 WFQKPGQSPKLLIY (SEQ ID NO: 176)或 WFQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 180)之胺基酸序列；FR-L3，其包含 GVPARFSGSGSGTDFSLNIHPLEEDDAAMYFC (SEQ ID NO: 177) 或 GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC (SEQ ID NO: 181)之胺基酸序列；及 FR-L4，其包含 FGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 178)或 FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 182)之胺基酸序列。

【0369】 在一些情形下，抗 IL-33 抗體包含(a)重鏈可變(VH)域，其包含與 SEQ ID NO: 183、185、187 或 189 中任一者具有至少 90%序列一致性

(例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%序列一致性)之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 183、185、187 或 189 中任一者之序列；(b)輕鏈可變(VL)域，其包含與 SEQ ID NO: 184、186、188、190 中任一者具有至少 90%序列一致性(例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%序列一致性)之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 184、186、188、190 中任一者之序列；或(c)如(a)中之 VH 域及如(b)中之 VL 域。例如，在一些情形下，該抗體包含結合域，該結合域包含 VH 域，其包含 SEQ ID NO: 183 之胺基酸序列；及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 184 之胺基酸序列。在一些情形下，該抗體包含結合域，該結合域包含 VH 域，其包含 SEQ ID NO: 185 之胺基酸序列；及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 186 之胺基酸序列。在一些情形下，該抗體包含結合域，該結合域包含 VH 域，其包含 SEQ ID NO: 187 之胺基酸序列；及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 188 之胺基酸序列。在一些情形下，該抗體包含結合域，該結合域包含 VH 域，其包含 SEQ ID NO: 189 之胺基酸序列；及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 190 之胺基酸序列。

【0370】 舉例而言，該抗 IL-33 抗體可包含：(a) HVR-H1，其包含 KFWMN (SEQ ID NO: 158)之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 EIRLNSINYVKDYAESVKG (SEQ ID NO: 159)之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 RNYGNWFFEI (SEQ ID NO: 160)之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 RASESVDYRIGISFMN (SEQ ID NO: 164)之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 AASNQGS (SEQ ID NO: 165)之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 QHSKEVPYT (SEQ ID NO: 166)之胺基酸序列。在一些情形下，抗體包含(a)重鏈可變(VH)域，其包含與 SEQ ID NO: 183 具有至少 90%序列一致性(例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%序列一致性)之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 183 之序列；(b)輕鏈可變(VL)域，其包含與 SEQ ID NO: 184 具有至少 90%序列一致性(例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%序列一致性)之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 184 之序列；或(c)如(a)中之 VH 域及如(b)中之 VL 域。在一些情形下，該抗 IL-33 抗體包含以下重鏈構架區：FR-H1，其包含 EVKLEESGGGLVQPGGSMKLSCVASGFTFN (SEQ ID NO: 167)之胺基酸

序列；FR-H2，其包含 WVRQSPEKGLEWVA (SEQ ID NO: 168)之胺基酸序列；FR-H3，其包含 RFTISRDDSKNSVYLQMNNLRAEDTGIYYCIR (SEQ ID NO: 169)之胺基酸序列；及 FR-H4，其包含 WGAGTTVTVSS (SEQ ID NO: 170)之胺基酸序列。在一些情形下，該抗 IL-33 抗體包含以下輕鏈構架區：FR-L1，其包含 DIVLTQSPASLAVSLGQRATISC (SEQ ID NO: 175)之胺基酸序列；FR-L2，其包含 WFQQKPGQSPKLLIY (SEQ ID NO: 176)之胺基酸序列；FR-L3，其包含 GVPARFSGSGSGTDFSLNIHPLEEDDAAMYFC (SEQ ID NO: 177)之胺基酸序列；及 FR-L4，其包含 FGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 178)之胺基酸序列。在一些情形下，該抗 IL-33 抗體包含結合域，該結合域包含 (a) VH 域，其包含 SEQ ID NO: 183 之胺基酸序列；及(b) VL 域，其包含 SEQ ID NO: 184 之胺基酸序列。在一些情形下，例示性抗 IL-33 抗體為 6C11。

【0371】 在其他情形下，抗 IL-33 抗體可包括選自以下之至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個 HVR：(a) HVR-H1，其包含 DYNMN (SEQ ID NO: 191)之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 DINPKX₁X₂DTFYNQNFKD (SEQ ID NO: 192)之胺基酸序列，其中 X₁ 是 Asn 或 Ser 且 X₂ 為 Gly 或 Ala；(c) HVR-H3，其包含 HYYYGSSYGGFVY (SEQ ID NO: 196)之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 HASQNIN VWLS (SEQ ID NO: 197)之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 AASKLHT (SEQ ID NO: 198)之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 QQGQSYPLT (SEQ ID NO: 199)之胺基酸序列，或以上 HVR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 191、192 或 196-199 中任一者具有至少約 80% 序列一致性(例如，81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多種變異體的組合。

【0372】 舉例而言，抗 IL-33 抗體可包括選自以下之至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個 HVR：(a) HVR-H1，其包含 DYNMN (SEQ ID NO: 191)之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 DINPKNGDTFYNQNFKD (SEQ ID NO: 193)、DINPKSGDTFYNQNFKD (SEQ ID NO: 194) 或 DINPKNADTFYEQNFKD (SEQ ID NO: 195)之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 HYYYGSSYGGFVY (SEQ ID NO: 196)之胺基酸序列；(d) HVR-L1，

其包含 HASQNINVWLS (SEQ ID NO: 197)之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 AASKLHT (SEQ ID NO: 198)之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 QQGQSYPLT (SEQ ID NO: 199)之胺基酸序列，或以上 HVR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 191 或 193-199 中任一者具有至少約 80%序列一致性(例如，81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多種變異體的組合。

【0373】 在一些情形下，抗 IL-33 抗體可包括以下重鏈構架區中之一個、兩個、三個或四個：FR-H1，其包含 EVLLQQSGPELVKPGASVKISCN ASGYTFS (SEQ ID NO: 200)或 EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASG YTFS (SEQ ID NO: 204)之胺基酸序列；FR-H2，其包含 WVKQSHGKSL ESIG (SEQ ID NO: 201)或 WVRQAPGQGLESIG (SEQ ID NO: 205)之胺基酸序列；FR-H3，其包含 KATLTIDKSSSTVYMELRSLTSEDAMYYCAR (SEQ ID NO: 202)或 RATLTIDKSTSTAYLELSSLRSEDVAVYYCAR (SEQ ID NO: 206)之胺基酸序列；及 FR-H4，其包含 WGQGTLVTVAA (SEQ ID NO: 203)或 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 207)之胺基酸序列。

【0374】 在一些情形下，抗 IL-33 抗體可包含以下輕鏈構架區中之一個、兩個、三個或四個：FR-L1，其包含 DIQMNQSPSSLSASLGDTITITC (SEQ ID NO: 208)或 DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITC (SEQ ID NO: 212)之胺基酸序列；FR-L2，其包含 WYQQKAGNNPKLLIY (SEQ ID NO: 209)或 WYQQKPGKNPKLLIY (SEQ ID NO: 213)之胺基酸序列；FR-L3，其包含 GVPSRFTGSGSGTLFTLTISSLQPEDIATYYC (SEQ ID NO: 210) 或 GVPSRFSGSGSGTDFLTISSLQPEDFATYYC (SEQ ID NO: 214)之胺基酸序列；及 FR-L4，其包含 FGSGTNLELK (SEQ ID NO: 211)或 FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 215)之胺基酸序列。

【0375】 在一些情形下，抗 IL-33 抗體包含(a)重鏈可變(VH)域，其包含與 SEQ ID NO: 216、218、220 或 221 中任一者具有至少 90%序列一致性(例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%序列一致性)之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 216、218、220 或 221 中任一者之序列；

(b)輕鏈可變(VL)域，其包含與 SEQ ID NO: 217 或 SEQ ID NO: 219 具有至少 90%序列一致性(例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性)之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 217 或 SEQ ID NO: 219 之序列；或(c)如(a)中之 VH 域及如(b)中之 VL 域。例如，在一些情形下，該抗體包含結合域，該結合域包含 VH 域，其包含 SEQ ID NO: 216 之胺基酸序列；及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 217 之胺基酸序列。在一些情形下，該抗體包含結合域，該結合域包含 VH 域，其包含 SEQ ID NO: 218 之胺基酸序列；及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 219 之胺基酸序列。在一些情形下，該抗體包含結合域，該結合域包含 VH 域，其包含 SEQ ID NO: 220 之胺基酸序列；及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 219 之胺基酸序列。在一些情形下，該抗體包含結合域，該結合域包含 VH 域，其包含 SEQ ID NO: 221 之胺基酸序列；及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 219 之胺基酸序列。

【0376】 舉例而言，該抗 IL-33 抗體可包含：(a) HVR-H1，其包含 DYNMN (SEQ ID NO: 191)之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 DINPKNGDTFYNQNFKD (SEQ ID NO: 193)之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 HYYYGSSYGGFVY (SEQ ID NO: 196)之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 HASQNINWLS (SEQ ID NO: 197)之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 AASKLHT (SEQ ID NO: 198)之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 QQGQSYPLT (SEQ ID NO: 199)之胺基酸序列。在一些情形下，抗體包含(a)重鏈可變(VH)域，其包含與 SEQ ID NO: 216 具有至少 90%序列一致性(例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%序列一致性)之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 216 之序列；(b)輕鏈可變(VL)域，其包含與 SEQ ID NO: 217 具有至少 90%序列一致性(例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%序列一致性)之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 217 之序列；或(c)如(a)中之 VH 域及如(b)中之 VL 域。在一些情形下，該抗 IL-33 抗體包含以下重鏈構架區：FR-H1，其包含 EVLLQQSGPELVKPGASVKISCNASGYTFS (SEQ ID NO: 200)之胺基酸序列；FR-H2，其包含 WVKQSHGKSLESIG (SEQ ID NO: 201)之胺基酸序列；FR-H3，其包含 KATLTIDKSSSTVYMELRSLTSEDAMYYCAR (SEQ ID

NO: 202)之胺基酸序列；及 FR-H4，其包含 WGQGTLVTVAA (SEQ ID NO: 203)之胺基酸序列。在一些情形下，該抗 IL-33 抗體包含以下輕鏈構架區：FR-L1，其包含 DIQMNQSPSSLSASLGDTITITC (SEQ ID NO: 208)之胺基酸序列；FR-L2，其包含 WYQQKAGNNPKLLIY (SEQ ID NO: 209)之胺基酸序列；FR-L3，其包含 GVPSRFTGSGSGTLFTLTISSLQPEDIATYYC (SEQ ID NO: 210)之胺基酸序列；及 FR-L4，其包含 FGSGTNLELK (SEQ ID NO: 211)之胺基酸序列。在一些情形下，該抗 IL-33 抗體包含結合域，該結合域包含 (a) VH 域，其包含 SEQ ID NO: 216 之胺基酸序列；及 (b) VL 域，其包含 SEQ ID NO: 217 之胺基酸序列。在一些情形下，例示性抗 IL-33 抗體為 2B6。

【0377】 舉例而言，抗 IL-33 抗體可包括選自以下之至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個 HVR：(a) HVR-H1，其包含 SYWIN (SEQ ID NO: 222)之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 RIAPGSGFISYNELFKD (SEQ ID NO: 223)之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 EFYYGSFYGGFAY (SEQ ID NO: 224)之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 HASQNIHVWLS (SEQ ID NO: 225)之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 KASTLHT (SEQ ID NO: 226)之胺基酸序列；及 (f) HVR-L3，其包含 QQGQSSPLT (SEQ ID NO: 227)之胺基酸序列，或以上 HVR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 222-227 中任一者具有至少約 80% 序列一致性(例如，81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 一致性)之一或多種變異體的組合。

【0378】 在一些情形下，抗 IL-33 抗體可包括以下重鏈構架區中之一個、兩個、三個或四個：FR-H1，其包含 QVQLQQSGNDLVKPGASVKLSCKASGYTFT (SEQ ID NO: 228) 或 EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT (SEQ ID NO: 238) 之胺基酸序列；FR-H2，其包含 WIKQRPGQGLEWIG (SEQ ID NO: 229) 或 WVRQAPGQGLEWIG (SEQ ID NO: 239) 之胺基酸序列；FR-H3，其包含 KATLTVDTSSSTAYIQLGSLSSSEDSAVYFCAR (SEQ ID NO: 230) 或 RVTITRDTSTSTAYLELSSLRSEDVAVYYCAR (SEQ ID NO: 240) 之胺基酸序列；及 FR-H4，其包含 WGQGTLVTVSA (SEQ ID NO: 241) 或 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 241) 之胺基酸序列。

【0379】 在一些情形下，抗 IL-33 抗體可包含以下輕鏈構架區中之一個、兩個、三個或四個：FR-L1，其包含 DIQMNQSPSSLSASLGDTITITC (SEQ ID NO: 232)或 DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITC (SEQ ID NO: 242)之胺基酸序列；FR-L2，其包含 WYQQKPGNIPKLLIY (SEQ ID NO: 233)或 WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 243)之胺基酸序列；FR-L3，其包含 GVPSRFNGSGSGTGFTLTISSLQPEDIATYYC (SEQ ID NO: 234) 或 GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC (SEQ ID NO: 244)之胺基酸序列；及 FR-L4，其包含 FGAGTKLEVK (SEQ ID NO: 235)或 FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 245)之胺基酸序列。

【0380】 在一些情形下，抗 IL-33 抗體包含(a)重鏈可變(VH)域，其包含與 SEQ ID NO: 236 或 SEQ ID NO: 246 具有至少 90%序列一致性(例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%序列一致性)之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 236 或 SEQ ID NO: 246 之序列；(b)輕鏈可變(VL)域，其包含與 SEQ ID NO: 237 或 SEQ ID NO: 247 具有至少 90%序列一致性(例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%序列一致性)之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 237 或 SEQ ID NO: 247 之序列；或(c)如(a)中之 VH 域及如(b)中之 VL 域。

【0381】 舉例而言，該抗 IL-33 抗體可包含：(a) HVR-H1，其包含 SYWIN (SEQ ID NO: 222)之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 RIAPGSGFISYNELFKD (SEQ ID NO: 223)之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 EFYYGSFYGGFAY (SEQ ID NO: 224)之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 HASQNIHVWLS (SEQ ID NO: 225)之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 KASTLHT (SEQ ID NO: 226)之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 QQGQSSPLT (SEQ ID NO: 227)之胺基酸序列。在一些情形下，抗體包含(a)重鏈可變(VH)域，其包含與 SEQ ID NO: 236 具有至少 90%序列一致性(例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%序列一致性)之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 236 之序列；(b)輕鏈可變(VL)域，其包含與 SEQ ID NO: 237 具有至少 90%序列一致性(例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%序列一致性)之胺基酸序列或 SEQ ID NO:

237 之序列；或(c)如(a)中之 VH 域及如(b)中之 VL 域。在一些情形下，該抗 IL-33 抗體包含以下重鏈構架區：FR-H1，其包含 QVQLQQSGNDLVKPGASVKLSCKASGYTFT (SEQ ID NO: 228)之胺基酸序列；FR-H2，其包含 WIKQRPQGGLWIG (SEQ ID NO: 229)之胺基酸序列；FR-H3，其包含 KATLTVDTSSSTAYIQLGSLSSSEDSAVYFCAR (SEQ ID NO: 230)之胺基酸序列；及 FR-H4，其包含 WGQGTLVTVSA (SEQ ID NO: 231)之胺基酸序列。在一些情形下，該抗 IL-33 抗體包含以下輕鏈構架區：FR-L1，其包含 DIQMNQSPSSLASLGDTITITC (SEQ ID NO: 232)之胺基酸序列；FR-L2，其包含 WYQQKPGNIPKLLIY (SEQ ID NO: 233)之胺基酸序列；FR-L3，其包含 GVPSRFNGSGSGTGFSLTISSLPEDIATYYC (SEQ ID NO: 234)之胺基酸序列；及 FR-L4，其包含 FGAGTKLEVK (SEQ ID NO: 235)之胺基酸序列。在一些情形下，該抗 IL-33 抗體包含結合域，該結合域包含 (a) VH 域，其包含 SEQ ID NO: 236 之胺基酸序列；及(b) VL 域，其包含 SEQ ID NO: 237 之胺基酸序列。在一些情形下，例示性抗 IL-33 抗體為 9F6。

【0382】 在其他情形下，抗 IL-33 抗體可包含選自以下之至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個 HVR：(a) HVR-H1，其包含 GSAX₁H (SEQ ID NO: 248)之胺基酸序列，其中 X₁ 為 Met 或 Ile；(b) HVR-H2，其包含 RIRSX₁X₂NX₃YATX₄YX₅ASVKG (SEQ ID NO: 249)，其中 X₁ 為 Arg 或 Lys，X₂ 為 Asn、Thr 或 Gly，X₃ 為 Asn 或 Ser，X₄ 為 Ala 或 Glu，且 X₅ 為 Ala 或 Asp；(c)包含 X₁X₂X₃X₄PFDY (SEQ ID NO: 250)之胺基酸序列，其中 X₁ 為 Leu 或 Gln，X₂ 為 Gln、Gly 或 Phe，X₃ 為 Gln 或 Gly，且 X₄ 為 Pro 或 Asp；(d) HVR-L1，其包含 RASQGIRNDLD (SEQ ID NO: 251)之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 AASSLQS (SEQ ID NO: 252)之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 LQHX₁X₂YPX₃T (SEQ ID NO: 253)之胺基酸序列，其中 X₁ 為 Asp 或 Ser，X₂ 為 Ser 或 Ile，且 X₃ 為 Leu 或 Pro，或以上 HVR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 248-253 中任一者具有至少約 80%序列一致性(例如，81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多種變異體的組合。

【0383】 舉例而言，抗 IL-33 抗體可包括選自以下之至少一個、兩個、

三個、四個、五個或六個 HVR：(a) HVR-H1，其包含 GSAMH (SEQ ID NO: 254)或 GSAIH (SEQ ID NO: 258)之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 RIRSRNNNYATAYAASVKG (SEQ ID NO: 255)、RIRSRTNNYATEYD ASVKG (SEQ ID NO: 259)或 RIRSKGNSYATAYAASVKG (SEQ ID NO: 262)之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 LQQPPFDY (SEQ ID NO: 256)、LGQPPFDY (SEQ ID NO: 260)或 QFGDPFDY (SEQ ID NO: 263)之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 RASQGIRNDLD (SEQ ID NO: 251)之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 AASSLQS (SEQ ID NO: 252)之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 LQHDSYPLT (SEQ ID NO: 257)或 LQHSIYPPT (SEQ ID NO: 261)之胺基酸序列，或以上 HVR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 251、252 或 254-263 中任一者具有至少約 80%序列一致性(例如，81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多種變異體的組合。

【0384】 在一些情形下，抗 IL-33 抗體可包括以下重鏈構架區中之一個、兩個、三個或四個：FR-H1，其包含 QVQLVQSGGGLVQPGGSLKLSC AASGFTFS (SEQ ID NO: 264)、EVQLVESGGDLVQPGGSLKLSCAASGFTFS (SEQ ID NO: 265)或EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFS (SEQ ID NO: 266)之胺基酸序列；FR-H2，其包含 WVRQASGKGLEWVG (SEQ ID NO: 267)或 WVRQAPGKGLEWVG (SEQ ID NO: 268)之胺基酸序列；FR-H3，其包含 RFTISRDDSKRTTYLQMNSLKTEDTAVYYCTR (SEQ ID NO: 269)、RFTISRDDSKRTAYLQMNSLKTEDTAVYYCTR (SEQ ID NO: 270)或 RFSISRDDSKRTAYLQMSSLKTEDSAVYYCAR (SEQ ID NO: 271)之胺基酸序列；及 FR-H4，其包含 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 272)之胺基酸序列。

【0385】 在一些情形下，抗 IL-33 抗體可包括以下輕鏈構架區中之一個、兩個、三個或四個：FR-L1，其包含 DIQMTQSPSSLSASVGDRVITIC (SEQ ID NO: 273)、AIQMTQSPSSLSASVGDRVITIC (SEQ ID NO: 274)或 AIRITQSPSSLSASVGDRVITIC (SEQ ID NO: 275)之胺基酸序列；FR-L2，

其包含 WYQQKPGKAPKRLIY (SEQ ID NO: 276)之胺基酸序列；FR-L3，其包含 GVPSRFNGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYC (SEQ ID NO: 277)、GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC (SEQ ID NO: 278) 或 GVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYC (SEQ ID NO: 279)之胺基酸序列；及 FR-L4，其包含 FGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 280)或 FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 281)之胺基酸序列。

【0386】 在一些情形下，抗 IL-33 抗體包含(a)重鏈可變(VH)域，其包含與 SEQ ID NO: 282、284 或 286 中任一者具有至少 90%序列一致性(例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%序列一致性)之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 282、284 或 286 中任一者之序列；(b)輕鏈可變(VL)域，其包含與 SEQ ID NO: 283、285 或 287 中任一者具有至少 90%序列一致性(例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%序列一致性)之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 283、285 或 287 中任一者之序列；或(c)如(a)中之 VH 域及如(b)中之 VL 域。在一些情形下，該抗體包含結合域，該結合域包含 VH 域，其包含 SEQ ID NO: 282 之胺基酸序列；及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 283 之胺基酸序列。在一些情形下，該抗體包含結合域，該結合域包含 VH 域，其包含 SEQ ID NO: 284 之胺基酸序列；及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 285 之胺基酸序列。在一些情形下，該抗體包含結合域，該結合域包含 VH 域，其包含 SEQ ID NO: 286 之胺基酸序列；及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 287 之胺基酸序列。

【0387】 舉例而言，該抗 IL-33 抗體可包含：(a) HVR-H1，其包含 GSAMH (SEQ ID NO: 254)之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 RIRSRNNNYATAYAASVKG (SEQ ID NO: 255)之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 LQQPPFDY (SEQ ID NO: 256)之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 RASQGIRNDLD (SEQ ID NO: 251)之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 AASSLQS (SEQ ID NO: 252)之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 LQHDSYPLT (SEQ ID NO: 257)之胺基酸序列。在一些情形下，抗體包含(a)重鏈可變(VH)域，其包含與 SEQ ID NO: 282 具有至少 90%序列一致性(例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%序列一

致性)之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 282 之序列；(b)輕鏈可變(VL)域，其包含與 SEQ ID NO: 283 具有至少 90% 序列一致性(例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 序列一致性)之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 283 之序列；或(c)如(a)中之 VH 域及如(b)中之 VL 域。在一些情形下，該抗 IL-33 抗體包含以下重鏈構架區：FR-H1，其包含 QVQLVQSGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFS (SEQ ID NO: 264)之胺基酸序列；FR-H2，其包含 WVRQASGKGLEWVG (SEQ ID NO: 267)之胺基酸序列；FR-H3，其包含 RFTISRDDSKRTTYLQMNSLKTEDTAVYYCTR (SEQ ID NO: 269)之胺基酸序列；及 FR-H4，其包含 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 272)之胺基酸序列。在一些情形下，該抗 IL-33 抗體包含以下輕鏈構架區：FR-L1，其包含 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC (SEQ ID NO: 273)之胺基酸序列；FR-L2，其包含 WYQQKPGKAPKRLIY (SEQ ID NO: 276)之胺基酸序列；FR-L3，其包含 GVPSRFNGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYC (SEQ ID NO: 277)之胺基酸序列；及 FR-L4，其包含 FGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 280)之胺基酸序列。在一些情形下，該抗 IL-33 抗體包含結合域，該結合域包含 (a) VH 域，其包含 SEQ ID NO: 282 之胺基酸序列；及 (b) VL 域，其包含 SEQ ID NO: 283 之胺基酸序列。在一些情形下，例示性抗 IL-33 抗體為 101.B11。

【0388】 在一些情形下，本發明提供一種抗體，該抗體包含(a)重鏈，其包含 SEQ ID NO: 288 之胺基酸序列；及/或(b)輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 289 之胺基酸序列。在某些實施例中，該抗體為以 IgG4.S228P 形式表現之 10C12.38.H6.87Y.58I。

【0389】 在一些情形下，本發明提供一種抗體，該抗體包含(a)重鏈，其包含 SEQ ID NO: 292 之胺基酸序列；及/或(b)輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 293 之胺基酸序列。在某些實施例中，該抗體為以 IgG4.S228P 形式表現之 4G12.FW4。

【0390】 在一些情形下，本發明提供一種抗體，該抗體包含(a)重鏈，其包含 SEQ ID NO: 290 之胺基酸序列；及/或(b)輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 291 之胺基酸序列。在某些實施例中，該抗體為以 IgG1 形式表現之 10C12.38.H6.87Y.58I。

【0391】 在一些情形下，本發明提供一種抗體，該抗體包含(a)重鏈，其包含 SEQ ID NO: 294 之胺基酸序列；及/或(b)輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 295 之胺基酸序列。在某些實施例中，該抗體為以 IgG1 形式表現之 4G12.FW4。

【0392】 在另一態樣中，本發明提供一種抗體，該抗體與本文提供之抗 IL-33 抗體結合相同抗原決定基。舉例而言，在某些實施例中，提供與 10C12.38.H6.87Y.58I 或 4G12.FW4 結合相同抗原決定基之抗體。

【0393】 在本發明之另一態樣中，根據上述實施例中任一者之抗 IL-33 抗體為單株抗體，包括嵌合、人類化或人類抗體。在一個實施例中，抗 IL-33 抗體為抗體片段，例如 Fv、Fab、Fab'、scFv、雙功能抗體或 F(ab')₂ 片段。在另一實施例中，該抗體為全長抗體，例如，完整 IgG1 抗體、完整 IgG4 抗體或如本文所定義之其他抗體類別或同型。在一些情形下，該抗體為在鉸鏈區中包含突變之 IgG4 抗體。在一些情形下，該突變為取代突變。在一些情形下，該取代突變處於胺基酸殘基 S228 (EU 編號)處。在一些情形下，該取代突變為 S228P 突變。

【0394】 在另一態樣中，根據任何以上實施例之抗 IL-33 抗體可併有單一或呈組合形式之如以下章節 1-7 中所述之任何特徵。

1. 抗體親和力

【0395】 在某些實施例中，本文中所提供之抗體的解離常數(K_D) ≤ 1 μM、≤ 100 nM、≤ 10 nM、≤ 1 nM、≤ 0.1 nM、≤ 0.01 nM、≤ 1 pM 或 ≤ 0.1 pM (例如 10⁻⁶ M 或 10⁻⁶ M 以下，例如 10⁻⁶ M 至 10⁻⁹ M 或 10⁻⁹ M 以下，例如 10⁻⁹ M 至 10⁻¹³ M 或 10⁻¹³ M 以下)。

【0396】 在一個實施例中，K_D 係藉由放射性標記抗原結合分析法 (RIA) 來量測。在一個實施例中，RIA 係利用相關抗體及其抗原之 Fab 型式進行。舉例而言，Fab 對抗原之溶液結合親和力係藉由在未標記抗原之滴定系列存在下用極低濃度之(¹²⁵I)標記抗原平衡 Fab，接著用經抗 Fab 抗體塗佈之培養盤俘獲已結合抗原來量測(參見例如 Chen 等人, *J. Mol. Biol.* 293:865-881, 1999)。為建立用於該分析法之條件，將 MICROTITER® 多孔培養盤(Thermo Scientific)用含 5 μg/ml 俘獲抗 Fab 抗體(Cappel Labs)之 50

mM 碳酸鈉(pH 9.6))塗佈隔夜，且隨後在室溫(約 23°C)下用含 2% (w/v)牛血清白蛋白之 PBS 阻斷 2 至 5 小時。在一非吸附盤(Nunc #269620)中，將 100 pM 或 26 pM [¹²⁵I]-抗原與相關 Fab 之連續稀釋液混合(例如與 Presta 等人, *Cancer Res.* 57:4593-4599, 1997)中對抗 VEGF 抗體 Fab-12 之評估一致)。接著將相關 Fab 培育隔夜；然而，培育可持續較長時期(例如約 65 小時)以確保達到平衡。此後，將混合物轉移至捕捉盤中且在室溫下培育(例如 1 小時)。接著移除溶液且用含 0.1% 聚山梨醇酯 20(TWEEN®-20)之 PBS 將盤洗滌八次。當盤已乾燥時，每孔添加 150 μ l 閃爍體(MICROSCINT-20™; Packard)，且在 TOPCOUNT™ γ 計數器(Packard)上對盤持續 10 分鐘計數。選擇各 Fab 之達成小於或等於最大結合之 20%的濃度以用於競爭性結合分析中。

【0397】 根據另一實施例， K_D 係使用 BIACORE®表面電漿子共振分析法來量測。舉例而言，使用 BIACORE®-2000 或 BIACORE®-3000 (BIAcore, Inc., Piscataway, NJ)之分析法係在 25°C 下用經固定之抗原 CM5 晶片以約 10 個反應單位(RU)進行。在一個實施例中，根據供應商之說明書用 *N*-乙基-*N'*-(3-二甲基胺基丙基)-碳化二亞胺鹽酸鹽(EDC)及 *N*-羥基丁二醯亞胺(NHS)活化羧甲基化葡聚糖生物感測器晶片(CM5, BIACORE 公司)。用 10 mM 乙酸鈉(pH 4.8)將抗原稀釋至 5 μ g/ml(約 0.2 μ M)，隨後以 5 μ l/分鐘流速注入以達成約 10 個反應單位(RU)之偶合蛋白質。在注射抗原之後，注射 1 M 乙醇胺以阻斷未反應基團。對於動力學量測，在 25°C 下在約 25 μ l/min 流速下注射 Fab 於含 0.05% 聚山梨醇酯 20 (TWEEN®-20)介面活性劑之磷酸鹽緩衝鹽水(PBS) (PBST)中之兩倍連續稀釋液(0.78 nM 至 500 nM)。藉由同時擬合結合及解離感測器圖，使用簡單一對一朗繆爾結合模型(BIACORE®評估軟體 3.2 版)計算結合速率(k_{on})及解離速率(k_{off})。平衡解離常數(K_D)係計算為比率 k_{off}/k_{on} 。參見例如 Chen 等人(*J. Mol. Biol.* 293:865-881, 1999)。若由以上表面電漿子共振分析獲得之結合速率超過 $10^6 M^{-1} s^{-1}$ ，則可藉由使用螢光淬滅技術來測定結合速率，該技術量測在如在分光計(諸如停流配備分光光度計(Aviv Instruments)或具有攪拌比色皿之 8000 系列 SLM-AMINCO™分光光度計(ThermoSpectronic))中量測之遞增濃度之抗原存在下，在 25°C 下於 PBS(pH 7.2)中之 20 nM 抗抗原抗體(Fab 形式)之螢光

發射強度(激發= 295 nm ; 發射= 340 nm , 16 nm 帶通)的增加或降低。

2. 抗體片段

【0398】 在某些實施例中，本文中所提供之抗體為抗體片段。抗體片段包括但不限於 Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')₂、Fv 及 scFv 片段及下述其他片段。關於某些抗體片段之綜述，參見 Hudson 等人, *Nat. Med.* 9:129-134 (2003)。關於 scFv 片段之綜述，參見例如 Pluckthün, *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, 第 113 卷, Rosenberg 及 Moore 編, (Springer-Verlag, New York), 第 269-315 頁(1994)；亦參見 WO 93/16185；及美國專利第 5,571,894 號及第 5,587,458 號。對於包含結合抗原決定基殘基之補救受體且活體內半衰期增加之 Fab 及 F(ab')₂ 片段之論述，參見美國專利第 5,869,046 號。

【0399】 雙功能抗體為可為二價或雙特異性之具有兩個抗原結合位點之抗體片段。參見例如 EP 404,097；WO 1993/01161；Hudson 等人 *Nat. Med.* 9:129-134, 2003；及 Hollinger 等人 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 6444-6448, 1993。三功能抗體及四功能抗體亦描述於 Hudson 等人 *Nat. Med.* 9:129-134, 2003 中。

【0400】 單域抗體為包含抗體之全部或一部分重鏈可變域或全部或一部分輕鏈可變域之抗體片段。在某些實施例中，單域抗體為人類單域抗體(參見例如，美國專利第 6,248,516 B1 號)。

【0401】 抗體片段可藉由各種技術製備，包括但不限於蛋白水解消化完整抗體以及如本文所述，藉由重組宿主細胞(例如大腸桿菌或噬菌體)產生。

3. 嵌合及人類化抗體

【0402】 在某些實施例中，本文中所提供之抗體為嵌合抗體。某些嵌合抗體例如描述於美國專利第 4,816,567 號；及 Morrison 等人 *Natl. Acad. Sci. USA*, 81:6851-6855, 1984)中。在一個實例中，嵌合抗體包含非人類可變區(例如源於小鼠、大鼠、倉鼠、兔或非人類靈長類動物(諸如猴)之可變區)及人類恆定區。在另一實例中，嵌合抗體為「類別轉換」抗體，其中類別或子類已自親本抗體之類別或子類發生改變。嵌合抗體包括其抗原結合片段。

【0403】 在某些實施例中，嵌合抗體為人類化抗體。通常，非人類抗體經人類化以降低對人類之免疫原性，同時保留親本非人類抗體之特異性及親和力。一般而言，人類化抗體包含一或多個可變域，其中例如 HVR(或其部分)源於非人類抗體，且 FR(或其部分)源於人類抗體序列。人類化抗體視情況亦將包含至少一部分人類恆定區。在一些實施例中，人類化抗體中之一些 FR 殘基經來自非人類抗體(例如 HVR 殘基所來源之抗體)之相應殘基取代，例如以恢復或改良抗體特異性或親和力。

【0404】 人類化抗體及其製備方法綜述於例如 Almagro 等人 *Front. Biosci.* 13:1619-1633, 2008 中，且進一步描述於例如 Riechmann 等人 *Nature* 332:323-329, 1988；Queen 等人 *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 86:10029-10033, 1989；美國專利第 5,821,337 號、第 7,527,791 號、第 6,982,321 號及第 7,087,409 號；Kashmiri 等人 *Methods* 36:25-34, 2005 (描述特異性決定區(SDR)移植)；Padlan, *Mol. Immunol.* 28:489-498, 1991 (描述「表面重塑」)；Dall'Acqua 等人 *Methods* 36:43-60, 2005 (描述「FR 改組」)；及 Osbourn 等人 *Methods* 36:61-68 2005 及 Klimka 等人, *Br. J. Cancer*, 83:252-260, 2000 (描述 FR 改組之「引導選擇」方法)中。

【0405】 可用於人類化之人類構架區包括但不限於：使用「最佳擬合」方法選擇之構架區(參見例如 Sims 等人 *J. Immunol.* 151:2296, 1993)；源於輕鏈或重鏈可變區之特定子組之人類抗體的共同序列之構架區(參見例如 Carter 等人 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89:4285, 1992；及 Presta 等人 *J. Immunol.*, 151:2623, 1993)；人類成熟(體細胞突變)構架區或人類生殖系構架區(參見例如 Almagro 等人 *Front. Biosci.* 13:1619-1633, 2008)；及由篩檢 FR 文庫獲得之構架區(參見例如 Baca 等人 *J. Biol. Chem.* 272:10678-10684, 1997 及 Rosok 等人 *J. Biol. Chem.* 271:22611-22618, 1996)。

4. 人類抗體

【0406】 在某些實施例中，本文中所提供之抗體為人類抗體。人類抗體可使用此項技術中已知的各種技術產生。人類抗體一般描述於 van Dijk 等人 *Curr. Opin. Pharmacol.* 5:368-74, 2001 及 Lonberg, *Curr. Opin. Immunol.* 20:450-459, 2008 中。

【0407】 人類抗體可藉由向已經修改以回應於抗原激發而產生完整人類抗體或具有人類可變區之完整抗體之轉殖基因動物投與免疫原來製備。此等動物通常含有全部或一部分人類免疫球蛋白基因座，其置換內源性免疫球蛋白基因座或存在於染色體外或隨機整合至動物之染色體中。在此等轉殖基因小鼠中，內源性免疫球蛋白基因座通常已不活化。關於自轉殖基因動物獲得人類抗體之方法之綜述參見 Lonberg, *Nat. Biotech.* 23:1117-1125, 2005。亦參見例如描述 XENOMOUSE™ 技術之美國專利第 6,075,181 號及第 6,150,584 號；描述 HUMAB® 技術之美國專利第 5,770,429 號；描述 K-MOUSE® 技術之美國專利第 7,041,870 號及描述 VELOCIMOUSE® 技術之美國專利申請公開案第 US 2007/0061900 號)。來自由此等動物產生之完整抗體之人類可變區可例如藉由與不同人類恆定區組合而進一步修飾。

【0408】 人類抗體亦可藉由基於融合瘤之方法製備。用於產生人類單株抗體之人類骨髓瘤及小鼠-人類異源骨髓瘤細胞株已有描述。(參見例如 Kozbor *J. Immunol.*, 133: 3001, 1984；Brodeur 等人 *Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications*, 第 51-63 頁(Marcel Dekker 公司, New York, 1987)；及 Boerner 等人, *J. Immunol.*, 147: 86, 1991)。經由人類 B 細胞融合瘤技術產生之人類抗體亦描述於 Li 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103:3557-3562, 2006 中。額外方法包括例如描述於美國專利第 7,189,826 號(描述自融合瘤細胞株產生單株人類 IgM 抗體)及 Ni, *Xiandai Mianyixue*, 26(4):265-268, 2006 (描述人類-人類融合瘤)中之方法。人類融合瘤技術(三源融合瘤技術)亦描述於 Vollmers 等人 *Histology and Histopathology*20(3):927-937, 2005 及 Vollmers 等人 *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*27(3):185-91, 2005 中。

【0409】 人類抗體亦可藉由分離自人類來源噬菌體呈現文庫選擇之 Fv 純系可變域序列來產生。此等可變域序列可接著與所要人類恆定域組合。用於自抗體文庫選擇人類抗體之技術在以下描述。

5. 文庫來源之抗體

【0410】 本發明之抗體可藉由篩檢組合文庫中具有一或多種所要活性之抗體來分離。舉例而言，此項技術中已知多種用於產生噬菌體呈現文

庫及篩檢此等文庫中具有所要結合特徵之抗體之方法。此等方法綜述於例如 Hoogenboom 等人 *Methods in Molecular Biology* 178:1-37(O'Brien 等人編, Human Press, Totowa, NJ, 2001)中, 且進一步描述於例如 McCafferty 等人 *Nature* 348:552-554, 1990 ; Clackson 等人 *Nature* 352: 624-628, 1991 ; Marks 等人 *J. Mol. Biol.* 222: 581-597, 1992 ; Marks 等人 *Methods in Molecular Biology* 248:161-175 (Lo 編, Human Press, Totowa, NJ, 2003) ; Sidhu 等人 *J. Mol. Biol.* 338(2): 299-310, 2004 ; Lee 等人 *J. Mol. Biol.* 340(5): 1073-1093, 2004 ; Fellouse, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101(34): 12467-12472, 2004 ; 及 Lee 等人 *J. Immunol. Methods* 284(1-2): 119-132(2004)中。

【0411】 在某些噬菌體呈現方法中, 藉由聚合酶鏈反應(PCR)分別選殖 VH 及 VL 基因之譜系且隨機重組於噬菌體文庫中, 可接著篩檢抗原結合噬菌體, 如 Winter 等人, *Ann. Rev. Immunol.*, 12: 433-455, 1994 中所述。噬菌體通常呈現呈單鏈 Fv(scFv)片段形式或呈 Fab 片段形式之抗體片段。來自經免疫來源之文庫提供對免疫原具有高親和力之抗體而無需構築融合瘤。或者, 可選殖(例如自人類選殖)天然譜系以提供單一來源之針對廣泛範圍之非自體抗原以及自體抗原的抗體而不進行任何免疫, 如 Griffiths 等人 *EMBO J.* 12: 725-734, 1993 所述。最後, 天然文庫亦可藉由以下方式合成製備: 自幹細胞選殖未重排 V 基因區段, 及使用含有隨機序列之 PCR 引子以編碼高度可變 HVR3 區及在活體外達成重排, 如 Hoogenboom 等人 *J. Mol. Biol.*, 227: 381-388, 1992 所述。描述人類抗體噬菌體文庫之專利公開案包括例如: 美國專利第 5,750,373 號、及美國專利公開案第 2005/0079574 號、第 2005/0119455 號、第 2005/0266000 號、第 2007/0117126 號、第 2007/0160598 號、第 2007/0237764 號、第 2007/0292936 號及第 2009/0002360 號。

【0412】 自人類抗體文庫分離之抗體或抗體片段在本文中被視為人類抗體或人類抗體片段。

6. 多特異性抗體

【0413】 在某些實施例中, 本文提供之抗體為多特異性抗體, 例如雙特異性抗體。多特異性抗體為對至少兩個不同位點具有結合特異性之單株抗體。在某些實施例中, 雙特異性抗體可結合 IL-33 之兩個不同抗原決定基。

在某些實施例中，該等結合特異性之一為針對 IL-33 且另一者為針對任何其他抗原(例如，第二生物分子，例如，IL-13、IL-4、IL-5、IL-17、因子 D、HtrA1、VEGF 或 VEGF 受體)。因此，雙特異性抗體可具有針對 IL-33 及 IL-13；IL-33 及 IL-4；IL-33 及 IL-5；IL-33 及 IL-17；IL-33 及因子 D；IL-33 及 HtrA1；IL-33 及 VEGF；或 IL-33 及 VEGF 受體(例如，VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3、膜結合 VEGF 受體(mbVEGFR)或可溶性 VEGF 受體(sVEGFR))之結合特異性。在一些情形下，該雙特異性抗體可具有針對 IL-33 及因子 D 之結合特異性。在其他情形下，該雙特異性抗體可具有針對 IL-33 及 HtrA1 之結合特異性。在其他情形下，該雙特異性抗體可具有針對 IL-33 及 VEGF 之結合特異性。在其他情形下，該雙特異性抗體可具有針對 IL-33 及 VEGF 受體之結合特異性。具體而言，該雙特異性抗體可具有針對 IL-33 及 IL-13 之結合特異性。雙特異性抗體可製備為全長抗體或抗體片段。

【0414】 舉例而言，在一些情形下，包含特異性結合 IL-33 之第一結合域的雙特異性抗 IL-33 抗體可具有結合 IL-13 之第二結合域，該第一結合域包含選自以下之至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個 HVR：(a) HVR-H1，其包含 SFSX₁S (SEQ ID NO: 62)之胺基酸序列，其中 X₁ 為 Met、Leu 或 Val；(b) HVR-H2，其包含 TISGGKTFTDYVDX₁VKG (SEQ ID NO: 63)之胺基酸序列，其中 X₁ 為 Ser 或 Ala；(c) HVR-H3，其包含 ANYGX₁X₂FFEY (SEQ ID NO: 64)之胺基酸序列，其中 X₁ 為 Asn 或 Asp，且 X₂ 為 Trp 或 Phe；(d) HVR-L1，其包含 RASESVAKYGLSLLN (SEQ ID NO: 4)之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 AASNRGS (SEQ ID NO: 5)之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 QQSKEVPFT (SEQ ID NO: 6)之胺基酸序列，或以上 HVR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 4-6 或 62-64 中任一者具有至少約 80%序列一致性(例如，81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多種變異體的組合。特異性結合 IL-13 之第二結合域可例如包含選自以下之至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個 HVR：(a) HVR-H1，其包含 AYSVN (SEQ ID NO: 296)之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 MIWGDGKIVYNSALKS (SEQ ID NO: 297)之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 DGYYPYAMDN (SEQ

ID NO: 298)之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 RASKSVDSYGNFSFMH (SEQ ID NO: 299)之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 LASNLES (SEQ ID NO: 300)之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 QQNNEDPRT (SEQ ID NO: 301)之胺基酸序列，或以上 HVR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 296-301 中任一者具有至少約 80%序列一致性(例如，81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多種變異體的組合。在一些實施例中，該第二結合域包含抗 IL-13 抗體來金珠單抗之一個、兩個、三個、四個、五個或六個 HVR。

【0415】 例如，在一些情形下，包含特異性結合 IL-33 之第一結合域的雙特異性抗 IL-33 抗體(諸如 10C12.38.H6.87Y.58I)具有結合 IL-13 之第二結合域，該第一結合域包含選自以下之至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個高變區(HVR)：(a) HVR-H1，其包含 SFSMS (SEQ ID NO: 1)之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 TISGGKTFDYVDSVKG (SEQ ID NO: 2)之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 ANYGNWFFEY (SEQ ID NO: 3)之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 RASESVAKYGLSLLN (SEQ ID NO: 4)之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 AASNRGS (SEQ ID NO: 5)之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 QQSKEVPFT (SEQ ID NO: 6)之胺基酸序列。特異性結合 IL-13 之第二結合域可包含例如選自以下之至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個高變區 HVR：(a) HVR-H1，其包含 AYSVN (SEQ ID NO: 296)之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 MIWGDGKIVYNSALKS (SEQ ID NO: 297)之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 DGYYPYAMDN (SEQ ID NO: 298)之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 RASKSVDSYGNFSFMH (SEQ ID NO: 299)之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 LASNLES (SEQ ID NO: 300)之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 QQNNEDPRT (SEQ ID NO: 301)之胺基酸序列。在一些實施例中，該第二結合域包含抗 IL-13 抗體來金珠單抗之一個、兩個、三個、四個、五個或六個 HVR。

【0416】 在一些情形下，雙特異性抗 IL-33 抗體(諸如 10C12.38.H6.87Y.58I)包含特異性結合 IL-33 之第一結合域，該第一結合域

包含(a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 36 具有至少 80%序列一致性(例如，80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%序列一致性)之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 36 之序列；(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 37 具有至少 80%序列一致性(例如，80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%序列一致性)之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 37 之序列；或(c)如(a)中之 VH 域及如(b)中之 VL 域，可具有結合 IL-13 之第二結合域。特異性結合 IL-13 之第二結合域可例如包含(a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 302 具有至少 80%序列一致性(例如，80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%序列一致性)之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 302 之序列；(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 303 具有至少 80%序列一致性(例如，80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%序列一致性)之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 303 之序列；或(c)如(a)中之 VH 域及如(b)中之 VL 域。在一些情形下，特異性結合 IL-13 之第二結合域可包含(a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 328 具有至少 80%序列一致性(例如，80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%序列一致性)之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 328 之序列；(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 329 具有至少 80%序列一致性(例如，80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%序列一致性)之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 329 之序列；或(c)如(a)中之 VH 域及如(b)中之 VL 域。在一些情形下，特異性結合 IL-13 之第二結合域可包含(a) VH 域，其包含與抗 IL-13 抗體來金珠單抗具有至少 80%序列一致性(例如，80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%序列一致性)之胺基酸序列或抗 IL-13 抗體來金珠單抗之序列；(b) VL 域，其包含與抗 IL-13 抗體來金珠單抗具有至少 80%序列一致性(例如，80%、

81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性)之胺基酸序列或抗IL-13 抗體來金珠單抗之序列；或(c)如(a)中之 VH 域及如(b)中之 VL 域。

【0417】 在其他情形下，包含特異性結合 IL-33 之第一結合域的雙特異性抗 IL-33 抗體可具有結合 IL-13 之第二結合域，該第一結合域包含選自以下之至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個 HVR：(a) HVR-H1，其包含 SSIFYWG (SEQ ID NO: 65)之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SIYYSGRTYYNPX₁LKS (SEQ ID NO: 90)之胺基酸序列，其中 X₁ 為 Ser 或 Ala；(c) HVR-H3，其包含 AGGLYNWNDESFSFYMDV (SEQ ID NO: 68)之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 RASQSFSSSYLA (SEQ ID NO: 69)之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 GASSRAT (SEQ ID NO: 70)之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 QQYDRSPLT (SEQ ID NO: 71)之胺基酸序列，或以上 HVR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 65、68-71 或 90 中任一者具有至少約 80%序列一致性(例如，81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性)之一或多種變異體的組合。特異性結合 IL-13 之第二結合域可例如包含選自以下之至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個 HVR：(a) HVR-H1，其包含 AYSVN (SEQ ID NO: 296)之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 MIWGDGKIVYNSALKS (SEQ ID NO: 297)之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 DGYYPYAMDN (SEQ ID NO: 298)之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 RASKSVDSYGNSFMH (SEQ ID NO: 299)之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 LASNLES (SEQ ID NO: 300)之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 QQNNEDPRT (SEQ ID NO: 301)之胺基酸序列，或以上 HVR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 296-301 中任一者具有至少約 80%序列一致性(例如，81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性)之一或多種變異體的組合。在一些實施例中，該第二結合域包含抗 IL-13 抗體來金珠單抗之一個、兩個、三個、四個、五個或六個 HVR。

【0418】 例如，在一些情形下，包含特異性結合 IL-33 之第一結合域

的雙特異性抗 IL-33 抗體(諸如 4G12.FW4)可具有結合 IL-13 之第二結合域，該第一結合域包含選自以下之至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個高變區(HVR)：(a) HVR-H1，其包含 SSIFYWG (SEQ ID NO: 65)之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SIYYSGRITYYNPSLKS (SEQ ID NO: 66)之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 AGGLYNWNDESFSFYMDV (SEQ ID NO: 68)之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 RASQSFSSSYLA (SEQ ID NO: 69)之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 GASSRAT (SEQ ID NO: 70)之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 QQYDRSPLT (SEQ ID NO: 71)之胺基酸序列。特異性結合 IL-13 之第二結合域可包含例如選自以下之至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個高變區 HVR：(a) HVR-H1，其包含 AYSVN (SEQ ID NO: 296)之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 MIWGDGKIVYNSALKS (SEQ ID NO: 297)之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 DGYYPYAMDN (SEQ ID NO: 298)之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 RASKSVDSYGNFSMH (SEQ ID NO: 299)之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 LASNLES (SEQ ID NO: 300)之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 QQNNEDPRT (SEQ ID NO: 301)之胺基酸序列。在一些實施例中，該第二結合域包含抗 IL-13 抗體來金珠單抗之一個、兩個、三個、四個、五個或六個 HVR。

【0419】 在一些情形下，包含特異性結合 IL-33 之第一結合域的雙特異性抗 IL-33 抗體(諸如 4G12.FW4)可具有結合 IL-13 之第二結合域，該第一結合域包含(a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 84 具有至少 80%序列一致性(例如，80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%序列一致性)之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 84 之序列；(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 85 具有至少 80%序列一致性(例如，80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%序列一致性)之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 85 之序列；或(c)如(a)中之 VH 域及如(b)中之 VL 域。特異性結合 IL-13 之第二結合域可例如包含(a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 302 具有至少 80%序列一致性(例如，80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、

94%、95%、96%、97%、98%或 99%序列一致性)之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 302 之序列；(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 303 具有至少 80%序列一致性(例如，80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%序列一致性)之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 303 之序列；或(c)如(a)中之 VH 域及如(b)中之 VL 域。在一些情形下，特異性結合 IL-13 之第二結合域可包含(a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 328 具有至少 80%序列一致性(例如，80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%序列一致性)之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 328 之序列；(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 329 具有至少 80%序列一致性(例如，80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%序列一致性)之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 329 之序列；或(c)如(a)中之 VH 域及如(b)中之 VL 域。在一些情形下，特異性結合 IL-13 之第二結合域可包含(a) VH 域，其包含與抗 IL-13 抗體來金珠單抗具有至少 80%序列一致性(例如，80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%序列一致性)之胺基酸序列或抗 IL-13 抗體來金珠單抗之序列；(b) VL 域，其包含與抗 IL-13 抗體來金珠單抗具有至少 80%序列一致性(例如，80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%序列一致性)之胺基酸序列或抗 IL-13 抗體來金珠單抗之序列；或(c)如(a)中之 VH 域及如(b)中之 VL 域。

【0420】 在一些情形下，雙特異性抗 IL-33 抗體可包含(a)特異性結合 IL-33 之第一重鏈及第一輕鏈，其中該第一重鏈包含與 SEQ ID NO: 306 具有至少 80%序列一致性(例如，80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%序列一致性)之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 306 之序列，且該第一輕鏈包含與 SEQ ID NO: 307 具有至少 80%序列一致性(例如，80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、

95%、96%、97%、98%或99%序列一致性)之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 307 之序列；及(b)特異性結合 IL-13 之第二重鏈及第二輕鏈，其中該第二重鏈包含與 SEQ ID NO: 304 或 330 具有至少 80%序列一致性(例如，80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性)之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 304 或 330 之序列，且該第二輕鏈包含與 SEQ ID NO: 305 或 331 具有至少 80%序列一致性(例如，80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性)之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 305 或 331 之序列。在一些實施例中，特異性結合 IL-13 之第二重鏈及第二輕鏈為抗 IL-13 抗體來金珠單抗之重鏈及輕鏈。

【0421】 在一些情形下，雙特異性抗 IL-33 抗體可包含(a)特異性結合 IL-33 之第一重鏈及第一輕鏈，其中該第一重鏈包含與 SEQ ID NO: 308 具有至少 80%序列一致性(例如，80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性)之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 308 之序列，且該第一輕鏈包含與 SEQ ID NO: 309 具有至少 80%序列一致性(例如，80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性)之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 309 之序列；及(b)特異性結合 IL-13 之第二重鏈及第二輕鏈，其中該第二重鏈包含與 SEQ ID NO: 304 或 330 具有至少 80%序列一致性(例如，80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性)之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 304 或 330 之序列，且該第二輕鏈包含與 SEQ ID NO: 305 或 331 具有至少 80%序列一致性(例如，80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性)之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 305 或 331 之序列。在一些實施例中，特異性結合 IL-13 之第二重鏈及第二輕鏈為抗 IL-13 抗體來金珠單抗之重鏈及輕鏈。

【0422】 前述雙特異性抗體中任一者可以約 1 nM 或 1 nM 以下之 K_D 特異性結合人類及食蟹獼猴(cyno) IL-33 兩者。前述雙特異性抗體中任一者可以約 1 nM 或 1 nM 以下之 K_D 特異性結合人類 IL-33。例如，在一些情形下，該雙特異性抗體以約 1 pM 與約 1 nM 之間(例如，約 1 pM 與約 900 pM 之間、約 1 pM 與約 800 pM 之間、約 1 pM 與約 700 pM 之間、約 1 pM 與約 600 pM 之間、約 1 pM 與約 500 pM 之間、約 1 pM 與約 400 pM 之間、約 1 pM 與約 300 pM 之間、約 1 pM 與約 200 pM 之間、約 1 pM 與約 190 pM 之間、約 1 pM 與約 180 pM 之間、約 1 pM 與約 170 pM 之間、約 1 pM 與約 160 pM 之間、約 1 pM 與約 150 pM 之間、約 1 pM 與約 140 pM 之間、約 1 pM 與約 130 pM 之間、約 1 pM 與約 120 pM 之間、約 1 pM 與約 110 pM 之間、約 1 pM 與約 100 pM 之間、約 1 pM 與約 90 pM 之間、約 1 pM 與約 80 pM 之間、約 1 pM 與約 70 pM 之間、約 1 pM 與約 60 pM 之間、約 1 pM 與約 50 pM 之間、約 1 pM 與約 40 pM 之間、約 1 pM 與約 30 pM 之間、約 1 pM 與約 25 pM 之間、約 1 pM 與約 20 pM 之間或約 1 pM 與約 10 pM 之間)之 K_D 特異性結合人類 IL-33。在一些情形下，該雙特異性抗體以約 1 pM 與約 250 pM 之間(例如，約 1 pM 與約 250 pM 之間、約 1 pM 與約 225 pM 之間、約 1 pM 與約 200 pM 之間、約 1 pM 與約 190 pM 之間、約 1 pM 與約 180 pM 之間、約 1 pM 與約 170 pM 之間、約 1 pM 與約 160 pM 之間、約 1 pM 與約 150 pM 之間、約 1 pM 與約 140 pM 之間、約 1 pM 與約 130 pM 之間、約 1 pM 與約 120 pM 之間、約 1 pM 與約 110 pM 之間、約 1 pM 與約 100 pM 之間、約 1 pM 與約 90 pM 之間、約 1 pM 與約 80 pM 之間、約 1 pM 與約 70 pM 之間、約 1 pM 與約 60 pM 之間、約 1 pM 與約 50 pM 之間、約 1 pM 與約 40 pM 之間、約 1 pM 與約 30 pM 之間、約 1 pM 與約 25 pM 之間、約 1 pM 與約 20 pM 之間或約 1 pM 與約 10 pM 之間)之 K_D 特異性結合人類 IL-33。在一些實施例中，該雙特異性抗體以約 25 pM 之 K_D 特異性結合人類 IL-33。

【0423】 前述雙特異性抗體中任一者可以約 1 nM 或 1 nM 以下之 K_D 特異性結合人類 IL-13。例如，在一些情形下，該雙特異性抗體以約 1 pM 與約 1 nM 之間(例如，約 1 pM 與約 900 pM 之間、約 1 pM 與約 800 pM 之

間、約 1 pM 與約 700 pM 之間、約 1 pM 與約 600 pM 之間、約 1 pM 與約 500 pM 之間、約 1 pM 與約 400 pM 之間、約 1 pM 與約 300 pM 之間、約 1 pM 與約 200 pM 之間、約 1 pM 與約 190 pM 之間、約 1 pM 與約 180 pM 之間、約 1 pM 與約 170 pM 之間、約 1 pM 與約 160 pM 之間、約 1 pM 與約 150 pM 之間、約 1 pM 與約 140 pM 之間、約 1 pM 與約 130 pM 之間、約 1 pM 與約 120 pM 之間、約 1 pM 與約 110 pM 之間、約 1 pM 與約 100 pM 之間、約 1 pM 與約 90 pM 之間、約 1 pM 與約 80 pM 之間、約 1 pM 與約 70 pM 之間、約 1 pM 與約 60 pM 之間、約 1 pM 與約 50 pM 之間、約 1 pM 與約 40 pM 之間、約 1 pM 與約 30 pM 之間、約 1 pM 與約 25 pM 之間、約 1 pM 與約 20 pM 之間或約 1 pM 與約 10 pM 之間)之 K_D 特異性結合人類 IL-13。

● 在一些情形下，該雙特異性抗體以約 1 pM 與約 250 pM 之間(例如，約 1 pM 與約 250 pM 之間、約 1 pM 與約 225 pM 之間、約 1 pM 與約 200 pM 之間、約 1 pM 與約 190 pM 之間、約 1 pM 與約 180 pM 之間、約 1 pM 與約 170 pM 之間、約 1 pM 與約 160 pM 之間、約 1 pM 與約 150 pM 之間、約 1 pM 與約 140 pM 之間、約 1 pM 與約 130 pM 之間、約 1 pM 與約 120 pM 之間、約 1 pM 與約 110 pM 之間、約 1 pM 與約 100 pM 之間、約 1 pM 與約 90 pM 之間、約 1 pM 與約 80 pM 之間、約 1 pM 與約 70 pM 之間、約 1 pM 與約 60 pM 之間、約 1 pM 與約 50 pM 之間、約 1 pM 與約 40 pM 之間、約 1 pM 與約 30 pM 之間、約 1 pM 與約 25 pM 之間、約 1 pM 與約 20 pM 之間或約

● 1 pM 與約 10 pM 之間)之 K_D 特異性結合人類 IL-13。在一些實施例中，該雙特異性抗體以約 10 pM 或 10 pM 以下之 K_D 特異性結合人類 IL-13。在一些實施例中，該雙特異性抗體以約 1 pM 至約 10 pM (例如，約 1 pM、約 2 pM、約 3 pM、約 4 pM、約 5 pM、約 6 pM、約 7 pM、約 8 pM、約 9 pM 或約 10 pM)之 K_D 特異性結合人類 IL-13。

【0424】 用於製備多特異性抗體之技術包括但不限於重組共表現具有不同特異性之兩對免疫球蛋白重鏈-輕鏈(參見 Milstein 等人 *Nature* 305: 537, 1983 ; WO 93/08829 及 Traunecker 等人 *EMBO J.* 10: 3655 , 1991)及「孔入鈕」工程改造(參見例如美國專利第 5,731,168 號)。多特異性抗體亦可藉由以下方式來製備：工程改造用於製備抗體 Fc 異二聚分子之靜電牽引效應

(WO 2009/089004A1)；交聯兩個或兩個以上抗體或片段(參見例如美國專利第 4,676,980 號及 Brennan 等人 *Science*, 229: 81, 1985)；使用白胺酸拉鍊以產生雙特異性抗體(參見例如 Kostelny 等人 *J. Immunol.*, 148(5):1547-1553, 1992)；使用「雙功能抗體」技術來製備雙特異性抗體片段(參見例如 Hollinger 等人 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90:6444-6448, 1993)；及使用單鏈 Fv (sFv) 二聚體(參見例如 Gruber 等人 *J. Immunol.*, 152:5368, 1994)；及如例如 Tutt 等人 *J. Immunol.* 147: 60, 1991 中所述製備三特異性抗體。

【0425】 本文亦包括具有三個或三個以上功能性抗原結合位點之工程改造抗體，包括「章魚抗體」(參見例如 US 2006/0025576A1)。

【0426】 本文之抗體或片段亦包括「雙重作用性 Fab」或「DAF」，其包含結合 IL-33 以及另一不同抗原之抗原結合位點(參見例如 US 2008/0069820)。

鈕入孔

【0427】 使用鈕入孔作為產生多特異性抗體之方法描述於例如美國專利第 5,731,168 號、WO2009/089004、US2009/0182127、US2011/0287009、Marvin 及 Zhu, *Acta Pharmacol. Sin.* (2005) 26(6):649-658 及 Kontermann (2005) *Acta Pharmacol. Sin.*, 26:1-9 中。以下提供簡要非限制性討論。

【0428】 「隆凸」係指至少一個胺基酸側鏈，其例如從第一多肽之介面凸出且因此可定位於相鄰介面(亦即，第二多肽之介面)中之補償凹穴中以便使異二聚體穩定且由此相對於同二聚體形成有利於異二聚體形成。隆凸可存在於原始介面中或可合成引入(例如，藉由改變編碼該介面之核酸)。在一些實施例中，編碼該第一多肽之介面的核酸經改變以編碼該隆凸。為達成此，將編碼該第一多肽之介面中之至少一個「原始」胺基酸殘基之核酸用編碼至少一個「輸入」胺基酸殘基之核酸替代，該輸入胺基酸殘基具有比該原始胺基酸殘基更大之側鏈體積。將瞭解，可存在一個以上原始及對於輸入殘基。不同胺基殘基之側鏈體積在例如 US 2011/0287009 之表 1 或美國專利第 7,642,228 號之表 1 中顯示。

【0429】 在一些實施例中，用於形成隆凸之輸入殘基為選自精胺酸(R)、苯丙胺酸(F)、酪胺酸(Y)及色胺酸(W)之天然存在之胺基酸殘基。在一

些實施例中，輸入殘基為色胺酸或酪胺酸。在一些實施例中，用於形成隆凸之原始殘基具有較小側鏈體積，諸如丙胺酸、天冬醯胺、天冬胺酸、甘胺酸、絲胺酸、蘇胺酸或纈胺酸。參見例如，美國專利第 7,642,228 號。

【0430】 「凹穴」係指至少一個胺基酸側鏈，其自第二多肽之介面凹入且因此容納第一多肽之相鄰介面上的相應隆凸。凹穴可存在於原始介面中或可合成引入(例如，藉由改變編碼該介面之核酸)。在一些實施例中，編碼該第二多肽之介面的核酸經改變以編碼該凹穴。為達成此，將編碼該第二多肽之介面中之至少一個「原始」胺基酸殘基之核酸用編碼至少一個「輸入」胺基酸殘基之 DNA 替代，該輸入胺基酸殘基具有比該原始胺基酸殘基更小之側鏈體積。將瞭解，可存在一個以上原始及對於輸入殘基。在一些實施例中，用於形成凹穴之輸入殘基為選自丙胺酸(A)、絲胺酸(S)、蘇胺酸(T)及纈胺酸(V)之天然存在之胺基酸殘基。在一些實施例中，輸入殘基為絲胺酸、丙胺酸或蘇胺酸。在一些實施例中，用於形成凹穴之原始殘基具有較大側鏈體積，諸如酪胺酸、精胺酸、苯丙胺酸或色胺酸。

【0431】 隆凸「可定位」於凹穴中意謂對應第一多肽及第二多肽上之隆凸及凹穴之空間位置且隆凸及凹穴之尺寸為使得該隆凸可位於該凹穴中而不會顯著擾亂該第一及第二多肽在該介面處之正常結合。因為隆凸諸如 Tyr、Phe 及 Trp 通常不會自該介面之軸垂直延伸且具有較佳構形，所以隆凸與相應凹穴之對準在一些情形下可依賴於基於三維結構(諸如藉由 X 射線晶體學或核磁共振(NMR)獲得之三維結構)建模該隆凸/凹穴對。這可使用此項技術中廣泛接受之技術來達成。

【0432】 在一些實施例中，IgG1 恆定區中之鈕突變為 T366W。在一些實施例中，IgG1 恆定區中之孔突變包含選自 T366S、L368A 及 Y407V 之一或多個突變。在一些實施例中，IgG1 恆定區中之孔突變包含 T366S、L368A 及 Y407V。

【0433】 在一些實施例中，IgG4 恆定區中之鈕突變為 T366W。在一些實施例中，IgG4 恆定區中之孔突變包含選自 T366S、L368A 及 Y407V 之一或多個突變。在一些實施例中，IgG4 恆定區中之孔突變包含 T366S、L368A 及 Y407V。

7. 抗體變異體

【0434】 在某些實施例中，涵蓋本文提供之抗體之胺基酸序列變異體。舉例而言，可能需要改良抗體之結合親和力及/或其他生物性質。抗體之胺基酸序列變異體可藉由將適當修飾引入編碼抗體之核苷酸序列中或藉由肽合成來製備。此等修飾包括例如抗體之胺基酸序列內之殘基的缺失及/或插入及/或取代。可對缺失、插入及取代進行任何組合以獲得最終構築體，其限制條件為最終構築體具有所要特徵，例如抗原結合性。

a) 取代、插入及缺失變異體

【0435】 在某些實施例中，提供具有一或多個胺基酸取代之抗體變異體。用於取代性突變誘發之相關位點包括 HVR 及 FR。保守性取代顯示於表 1 中之標題「較佳取代」下。更多實質性變化提供於表 1 中之標題「例示性取代」下，且如以下關於胺基酸側鏈類別進一步所述。胺基酸取代可引入相關抗體中且篩檢具有所要活性(例如維持/改良之抗原結合性、降低之免疫原性或改良之 ADCC 或 CDC)之產物。

表 1

原始殘基	例示性取代	較佳取代
Ala (A)	Val ; Leu ; Ile	Val
Arg (R)	Lys ; Gln ; Asn	Lys
Asn (N)	Gln ; His ; Asp, Lys ; Arg	Gln
Asp (D)	Glu ; Asn	Glu
Cys (C)	Ser ; Ala	Ser
Gln (Q)	Asn ; Glu	Asn
Glu (E)	Asp ; Gln	Asp
Gly (G)	Ala	Ala
His (H)	Asn ; Gln ; Lys ; Arg	Arg
Ile (I)	Leu ; Val ; Met ; Ala ; Phe ; 正 白胺酸	Leu
Leu (L)	正白胺酸 ; Ile ; Val ; Met ; Ala ; Phe	Ile
Lys (K)	Arg ; Gln ; Asn	Arg
Met (M)	Leu ; Phe ; Ile	Leu
Phe (F)	Trp ; Leu ; Val ; Ile ; Ala ; Tyr	Tyr

原始殘基	例示性取代	較佳取代
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Val ; Ser	Ser
Trp (W)	Tyr ; Phe	Tyr
Tyr (Y)	Trp ; Phe ; Thr ; Ser	Phe
Val (V)	Ile ; Leu ; Met ; Phe ; Ala ; 正 白胺酸	Leu

【0436】 可根據共同側鏈性質對胺基酸分組：

- (1) 疏水性：正白胺酸、Met、Ala、Val、Leu、Ile；
- (2) 中性親水性：Cys、Ser、Thr、Asn、Gln；
- (3) 酸性：Asp、Glu；
- (4) 鹼性：His、Lys、Arg；
- (5) 影響鏈定向之殘基：Gly、Pro；
- (6) 芳族：Trp、Tyr、Phe。

【0437】 非保守性取代將需要將此等類別之一之成員更換成另一類別。

【0438】 一種類型之取代變異體涉及取代親本抗體(例如，人類化或人類抗體)之一或多個高變區殘基。一般而言，選用於進一步研究之所得變異體相對於親本抗體將在某些生物性質方面具有改變(例如改良)(例如親和力增加、免疫原性降低)及/或將實質上保留親本抗體之某些生物性質。一例示性取代變異體為親和力成熟抗體，其可例如使用基於噬菌體呈現之親和力成熟技術(諸如本文所述者)便利地產生。簡言之，使一或多個 HVR 殘基突變且使變異型抗體呈現在噬菌體上且針對特定生物活性(例如結合親和力)加以篩檢。

【0439】 可在 HVR 中進行改變(例如取代)例如以改良抗體親和力。可在 HVR「熱點」(亦即由在體細胞成熟過程期間以高頻率經受突變之密碼子編碼之殘基)(參見例如 Chowdhury, *Methods Mol. Biol.* 207:179-196, 2008)及/或接觸抗原之殘基中進行此等改變，且測試所得變異型 VH 或 VL 之結合親和力。藉由構築二級文庫且自其進行再選擇來達成親和力成熟已例如

描述於 Hoogenboom 等人 *Methods in Molecular Biology* 178:1-37(O'Brien 等人編, Human Press, Totowa, NJ, 2001)中。在親和力成熟之一些實施例中,藉由多種方法(例如易出錯 PCR、鏈改組或寡核苷酸定向突變誘發)中之任一者將多樣性引入選用於成熟之可變基因中。接著產生二級文庫。接著篩檢文庫以識別具有所要親和力之任何抗體變異體。引入多樣性之另一方法涉及 HVR 定向方法,其中使若干 HVR 殘基(例如一次 4-6 個殘基)隨機化。可例如使用丙胺酸掃描突變誘發或模型化來特異性鑑別抗原結合中涉及之 HVR 殘基。特定言之,通常以 HVR-H3 及 HVR-L3 為標靶。

【0440】 在某些實施例中,取代、插入或缺失可發生在一或多個 HVR 內,只要此等改變不實質上降低抗體結合抗原之能力即可。舉例而言,可在 HVR 中進行不實質上降低結合親和力之保守性改變(例如如本文提供之保守性取代)。舉例而言,該等變化可在 HVR 中之抗原接觸殘基以外。在以上提供之變異型 VH 及 VL 序列之某些實施例中,各 HVR 未改變或含有不超過一個、兩個或三個胺基酸取代。

【0441】 一種適用於識別抗體之可作為突變誘發標靶之殘基或區域的方法稱為「丙胺酸掃描突變誘發」,如 Cunningham 等人 *Science*244:1081-1085, 1989 所描述。在此方法中,鑑別某一殘基或一組標靶殘基(例如帶電荷殘基,諸如 Arg、Asp、His、Lys 及 Glu)且置換為中性或帶負電荷胺基酸(例如 Ala 或聚丙胺酸)以確定抗體與抗原之相互作用是否受到影響。可在對初始取代顯示功能敏感性之胺基酸位置上引入進一步取代。或者或另外,使用抗原-抗體複合物之晶體結構來識別抗體與抗原之間的接觸點。此等接觸殘基及相鄰殘基可作為取代候選物而靶向或消除。可篩檢變異體以確定其是否含有所要性質。

【0442】 胺基酸序列插入包括長度在一個殘基至含有一百個或一百個以上殘基之多肽之範圍內的胺基末端及/或羧基末端融合、以及具有單一或多個胺基酸殘基之序列內插入。末端插入之實例包括具有 N 端甲硫胺醯基殘基之抗體。抗體分子之其他插入變異體包括抗體之 N 端或 C 端與增加抗體之血清半衰期之酶(例如,用於 ADEPT)或多肽的融合。

b) 糖基化變異體

【0443】 在某些實施例中，改變本文提供之抗體以增加或降低抗體糖基化之程度。對抗體添加糖基化位點或使抗體缺失糖基化位點可藉由改變胺基酸序列以使得產生或移除一或多個糖基化位點來便利地達成。

【0444】 當抗體包含 Fc 區時，可改變與其連接之碳水化合物。由哺乳動物細胞產生之天然抗體通常包含通常藉由 N-鍵聯連接於 Fc 區之 CH2 域之 Asn297 的分支雙觸角寡醣。參見，例如 Wright 等人 *TIBTECH* 15:26-32, 1997。寡醣可包括各種碳水化合物，例如甘露糖、N-乙醯基葡萄糖胺(GlcNAc)、半乳糖及唾液酸、以及連接於雙觸角寡醣結構之「主幹」中之 GlcNAc 的海藻糖。在一些實施例中，可對本發明之抗體中之寡醣進行修飾以產生具有某些改良性質之抗體變異體。

● 【0445】 在一個實施例中，提供具有缺乏(直接或間接)連接於 Fc 區之海藻糖之碳水化合物結構的抗體變異體。舉例而言，海藻糖在此抗體中之量可為 1%至 80%、1%至 65%、5%至 65%或 20%至 40%。如藉由 MALDI-TOF 質譜法所量測，藉由相對於連接於 Asn297 之所有糖結構(例如複合、雜合及高甘露糖結構)之總和計算 Asn297 上之糖鏈內海藻糖的平均量來測定海藻糖之量，如例如 WO 2008/077546 中所述。Asn297 係指位於 Fc 區中約位置 297(Fc 區殘基之 Eu 編號)上之天冬醯胺殘基；然而，Asn297 亦可由於抗體中之微小序列變化而位於位置 297 之上游或下游約 ± 3 個胺基酸處，亦即在位置 294 與 300 之間。此等海藻糖基化變異體可具有改良之 ADCC 功能。參見，例如，美國專利公開案第 2003/0157108 號及第 2004/0093621 號。與「去海藻糖基化」或「海藻糖缺乏」抗體變異體相關之公開案之實例包括：US 2003/0157108；WO 2000/61739；WO 2001/29246；US 2003/0115614；US 2002/0164328；US 2004/0093621；US 2004/0132140；US 2004/0110704；US 2004/0110282；US 2004/0109865；WO 2003/085119；WO 2003/084570；WO 2005/035586；WO 2005/035778；WO 2005/053742；WO 2002/031140；Okazaki 等人 *J. Mol. Biol.* 336:1239-1249, 2004；Yamane-Ohnuki 等人 *Biotech. Bioeng.* 87: 614.2004。能夠產生去海藻糖基化抗體之細胞株之實例包括缺乏蛋白質海藻糖基化作用之 Lec13 CHO 細胞 (Ripka 等人 *Arch. Biochem. Biophys.* 249:533-545, 1986；US 2003/0157108；

及 WO 2004/056312 A1，尤其在實例 11 中)及基因剔除細胞株，諸如 α -1,6-海藻糖基轉移酶基因 *FUT8* 基因剔除 CHO 細胞(參見例如 Yamane-Ohnuki 等人 *Biotech. Bioeng.* 87: 614, 2004；Kanda 等人, *Biotechnol. Bioeng.*, 94(4):680-688, 2006；及 WO 2003/085107)。

【0446】 進一步提供具有二等分寡醣之抗體變異體，例如其中連接於抗體之 Fc 區之雙觸角寡醣係由 GlcNAc 二等分。此等抗體變異體可具有降低之海藻糖基化及/或改良之 ADCC 功能。此等抗體變異體之實例描述於例如 WO 2003/011878；美國專利第 6,602,684 號；及 US 2005/0123546 中。亦提供在連接於 Fc 區之寡醣中具有至少一個半乳糖殘基之抗體變異體。此等抗體變異體可具有改良之 CDC 功能。此等抗體變異體描述於例如 WO 1997/30087；WO 1998/58964；及 WO 1999/22764 中。

c) Fc 區變異體

【0447】 在某些實施例中，可將一或多個胺基酸修飾引入本文提供之抗體之 Fc 區中，藉此產生 Fc 區變異體。Fc 區變異體可包含在一或多個胺基酸位置上包含胺基酸修飾(例如取代)之人類 Fc 區序列(例如人類 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 Fc 區)。

【0448】 在某些實施例中，本發明涵蓋具有一些而非所有效應功能之抗體變異體，該等效應功能使該抗體變異體成為抗體之活體內半衰期較為重要但某些效應功能(諸如補體及 ADCC)不必要或有害之應用所需要的候選物。可進行活體外及/或活體內細胞毒性分析以確認 CDC 及/或 ADCC 活性之降低/耗減。舉例而言，可進行 Fc 受體(FcR)結合分析以確保抗體缺乏 Fc γ R 結合(因此可能缺乏 ADCC 活性)，但保留 FcRn 結合能力。用於介導 ADCC 之原代細胞 NK 細胞僅表現 Fc γ RIII，而單核細胞表現 Fc γ RI、Fc γ RII 及 Fc γ RIII。FcR 在造血細胞上之表現概述於 Ravetch 等人 *Annu. Rev. Immunol.* 9:457-492, 1991 第 464 頁上之表 3 中。評估相關分子之 ADCC 活性之活體外分析的非限制性實例描述於美國專利第 5,500,362 號(參見例如 Hellstrom 等人 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 83:7059-7063, 1986 及 Hellstrom 等人 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 82:1499-1502, 1985；美國專利第 5,821,337 號(參見 Bruggemann 等人 *J. Exp. Med.* 166:1351-1361, 1987)中。或者，可採用非放射

性分析方法，(參見例如用於流動式細胞量測術之 ACTI™非放射性細胞毒性分析(CellTechnology 公司 Mountain View, CA)；及 CytoTox 96®非放射性細胞毒性分析(Promega, Madison, WI)。適用於此等分析之效應細胞包括周邊血液單核細胞(PBMC)及自然殺手(NK)細胞。或者或另外，相關分子之 ADCC 活性可例如在動物模型，諸如 Clynes 等人 *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 95:652-656, 1998 中揭示之動物模型中進行活體內評估。亦可進行 C1q 結合分析以確認抗體不能結合 C1q 且因此缺乏 CDC 活性。參見例如 WO 2006/029879 及 WO 2005/100402 中之 C1q 及 C3c 結合 ELISA。為評估補體活化，可進行 CDC 分析(參見例如 Gazzano-Santoro 等人 *J. Immunol. Methods* 202:163, 1996；Cragg 等人 *Blood* 101:1045-1052, 2003；及 Cragg 等人 *Blood* 103:2738-2743, 2004)。亦可使用此項技術中已知之方法對 FcRn 結合及活體內清除率/半衰期進行測定(參見例如 Petkova 等人 *Intl. Immunol.* 18(12):1759-1769, 2006)。

【0449】 效應功能降低之抗體包括 Fc 區殘基 238、265、269、270、297、327 及 329 中之一或多者經取代之抗體(美國專利第 6,737,056 號)。此等 Fc 突變體包括在胺基酸位置 265、269、270、297 及 327 中之兩者或兩者以上處具有取代之 Fc 突變體，包括殘基 265 及 297 取代成丙胺酸之所謂「DANA」Fc 突變體(美國專利第 7,332,581 號)。

【0450】 與 FcR 之結合改良或削弱之某些抗體變異體已有描述。(參見例如美國專利第 6,737,056 號；WO 2004/056312 及 Shields 等人 *J. Biol. Chem.* 9(2): 6591-6604, 2001)。

【0451】 在某些實施例中，抗體變異體包含具有一或多個改良 ADCC 之胺基酸取代(例如在 Fc 區之位置 298、333 及/或 334(EU 殘基編號)處之取代)之 Fc 區。

【0452】 在一些實施例中，在 Fc 區中進行導致 C1q 結合及/或補體依賴性細胞毒性(CDC)改變(亦即改良或削弱)之改變，例如如美國專利第 6,194,551 號、WO 99/51642 及 Idusogie 等人 *J. Immunol.* 164: 4178-4184, 2000 中所述。

【0453】 半衰期增加且與負責將母體 IgG 轉移至胎兒之新生兒 Fc 受

體(FcRn)(Guyer 等人 *J. Immunol.* 117:587, 1976 及 Kim 等人 *J. Immunol.* 24:249, 1994)之結合改良的抗體描述於 US2005/0014934 中。彼等抗體包含其中具有一或多個改良 Fc 區與 FcRn 之結合之取代的 Fc 區。此等 Fc 變異體包括在以下一或多個 Fc 區殘基處具有取代之變異體：238、256、265、272、286、303、305、307、311、312、317、340、356、360、362、376、378、380、382、413、424 或 434，例如 Fc 區殘基 434 之取代(美國專利第 7,371,826 號)。

【0454】 亦參見 Duncan 等人 *Nature* 322:738-40, 1988；美國專利第 5,648,260 號及第 5,624,821 號；及 WO 94/29351，涉及 Fc 區變異體之其他實例。

d) 經半胱胺酸工程改造之抗體變異體

【0455】 在某些實施例中，可能需要產生半胱胺酸工程改造抗體，例如「硫基單抗(thioMAb)」，其中抗體之一或多個殘基經半胱胺酸殘基取代。在特定實施例中，經取代殘基存在於抗體之可及位點處。藉由用半胱胺酸取代彼等殘基，反應性硫醇基藉此定位在抗體之可及位點處且可用於使抗體結合於其他部分(諸如藥物部分或接頭-藥物部分)以產生免疫結合物，如本文進一步所述。在某些實施例中，任一或多個以下殘基可經半胱胺酸取代：輕鏈之 V205(Kabat 編號)；重鏈之 A118(EU 編號)；及重鏈 Fc 區之 S400(EU 編號)。可如例如美國專利第 7,521,541 號中所述來產生半胱胺酸工程改造抗體。

e) 抗體衍生物

【0456】 在某些實施例中，本文提供之抗體可經進一步修飾以含有此項技術中已知且容易獲得之其他非蛋白質部分。適於使抗體衍生化之部分包括但不限於水溶性聚合物。水溶性聚合物之非限制性實例包括(但不限於)聚乙二醇(PEG)、乙二醇/丙二醇之共聚物、羧甲基纖維素、葡聚糖、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯啉酮、聚-1,3-二氧雜環戊烷、聚-1,3,6-三噁烷、乙烯/順丁烯二酸酐共聚物、聚胺基酸(均聚物或無規共聚物)、及葡聚糖或聚(n-乙基吡咯啉酮)聚乙二醇、聚丙二醇均聚物、聚環氧丙烷/環氧乙烷共聚物、聚氧乙基化多元醇(例如甘油)、聚乙烯醇及其混合物。聚乙二醇丙醛由於其在水中

之穩定性而可具有製造優勢。該聚合物可具有任何分子量，且可分支或未分支。連接於抗體之聚合物之數目可變化，且若連接一個以上聚合物，則其可為相同或不同分子。一般而言，用於衍生化之聚合物之數目及/或類型可基於包括但不限於欲改良之抗體之特定性質或功能、抗體衍生物是否將在確定條件下用於療法中等考慮因素加以確定。

【0457】 在另一實施例中，提供抗體與可藉由曝露於輻射而選擇性加熱之非蛋白質部分的結合物。在一個實施例中，非蛋白質部分為碳奈米管(Kam 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102: 11600-11605, 2005)。輻射可具有任何波長，且包括但不限於不損害普通細胞但會將非蛋白質部分加熱至鄰近於抗體-非蛋白質部分之細胞被殺死之溫度的波長。

B. 重組方法及組合物

【0458】 可使用重組方法及組合物產生抗體，例如如美國專利第 4,816,567 號中所描述。在一個實施例中，提供編碼本文中所描述之抗 IL-33 抗體的經分離核酸。此種核酸可編碼包含該抗體(例如該抗體之輕鏈及/或重鏈)之 VL 的胺基酸序列及/或包含其 VH 的胺基酸序列。在另一實施例中，提供包含此種核酸之一或多種載體(例如表現載體)。在另一實施例種，提供包含此種核酸之宿主細胞。在一個此種實施例中，宿主細胞包含(例如，經轉型而具有)：(1)包含編碼包含該抗體之 VL 之胺基酸序列及包含該抗體之 VH 之胺基酸序列的核酸的載體；或(2)包含編碼包含該抗體之 VL 之胺基酸序列的核酸的第一載體及包含編碼包含該抗體之 VH 之胺基酸序列的核酸的第二載體。在一個實施例中，該宿主細胞為真核細胞，例如中國倉鼠卵巢(CHO)細胞、293 細胞或淋巴樣細胞(例如 Y0、NS0、Sp20 細胞)。在一個實施例中，提供製備抗 IL-33 抗體之方法，其中該方法包括在適合表現該抗體之條件下培養如上文所提供之包含編碼該抗體之核酸的宿主細胞，及視情況自該宿主細胞(或宿主細胞培養基)回收該抗體。

【0459】 為了重組產生抗 IL-33 抗體，分離編碼抗體之核酸(例如，如上所描述)且插入一或多個載體中以便在宿主細胞中進行進一步選殖及/或表現。此種核酸可使用習知程序(例如，藉由使用能夠特異性結合編碼該抗體之重鏈及輕鏈之基因的寡核苷酸探針)容易地分離且測序。

【0460】 適用於選殖或表現抗體編碼載體之宿主細胞包括本文中所描述之原核細胞或真核細胞。舉例而言，可在細菌中產生抗體，尤其在不需糖基化及 Fc 效應功能時。對於抗體片段及多肽在細菌中之表現，參見例如美國專利第 5,648,237 號、第 5,789,199 號及第 5,840,523 號。(亦參見 Charlton, *Methods in Molecular Biology*, 第 248 卷 (B.K.C. Lo 編, Humana Press, Totowa, NJ, 2003), 第 245-254 頁, 描述抗體片段在大腸桿菌中之表現)。在表現之後，抗體可自細菌細胞糊狀物分離於可溶性部分中且可經進一步純化。

【0461】 除原核生物之外，諸如絲狀真菌或酵母之真核微生物亦為適於抗體編碼性載體之選殖或表現寄主，包括糖基化路徑已經「人類化」，從而產生具有部分或完全人類糖基化型態之抗體之真菌及酵母菌株。參見 Gerngross *Nat. Biotech.* 22:1409-1414, 2004 及 Li 等人 *Nat. Biotech.* 24:210-215, 2006。

【0462】 適於表現糖基化抗體之寄主細胞亦源於多細胞生物體(無脊椎動物及脊椎動物)。無脊椎動物細胞之實例包括植物及昆蟲細胞。已識別眾多可連同昆蟲細胞一起使用之桿狀病毒株，尤其用於轉染草地黏蟲 (*Spodoptera frugiperda*) 細胞。

【0463】 植物細胞培養物亦可用作宿主。參見例如美國專利第 5,959,177 號、第 6,040,498 號、第 6,420,548 號、第 7,125,978 號及第 6,417,429 號(描述用於在轉殖基因植物中產生抗體的 PLANTIBODIES™ 技術)。

【0464】 脊椎動物細胞亦可用作宿主。舉例而言，適於在懸浮液中生長之哺乳動物細胞株可能適用。適用哺乳動物宿主細胞株之其他實例為經 SV40 轉型之猴類腎 CV1 細胞株(COS-7); 人類胚腎細胞株(如例如 Graham 等人, *J. Gen Virol.* 36:59, 1977 中所描述之 293 或 293 細胞); 幼倉鼠腎細胞(BHK); 小鼠塞特利氏細胞(例如, 如 Mather *Biol. Reprod.* 23:243-251, 1980 中所描述之 TM4 細胞); 猴腎細胞(CV1); 非洲綠猴腎細胞(VERO-76); 人類子宮頸癌細胞(HELA); 犬類腎細胞(MDCK); 布法羅大鼠肝細胞(BRL 3A); 人類肺細胞(W138); 人類肝細胞(Hep G2); 小鼠乳房腫瘤(MMT 060562); 例

如，如 Mather 等人, *Annals N.Y. Acad. Sci.* 383:44-68, 1982 中所描述之 TRI 細胞；MRC 5 細胞；及 FS4 細胞。其他適用哺乳動物宿主細胞株包括中國倉鼠卵巢(CHO)細胞，包括 DHFR⁻ CHO 細胞(Urlaub 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216, 1980)；及骨髓瘤細胞株，諸如 Y0、NS0 及 Sp2/0。關於適用於產生抗體之某些哺乳動物宿主細胞株之綜述，參見例如 Yazaki 等人 *Methods in Molecular Biology*, 第248 卷(B.K.C. Lo 編, Humana Press, Totowa, NJ), 第 255-268 頁, 2003。

C. 分析法

【0465】 本文提供之抗 IL-33 抗體可藉由此項技術中已知的各種分析來鑑別、篩選或表徵其物理/化學性質及/或生物學活性。

1. 結合分析法及其他分析法

【0466】 在一個態樣中，測試本發明之抗 IL-33 抗體之抗原結合活性，例如藉由諸如 ELISA、西方墨點分析等已知方法。

【0467】 在另一個態樣中，可使用競爭分析法來鑑別與本發明之抗 IL-33 抗體競爭結合 IL-33 的抗體。在某些實施例中，此種競爭抗體所結合之抗原決定基(例如線性或構形抗原決定基)與本發明之抗 IL-33 抗體所結合之抗原決定基相同。用於對抗體所結合之抗原決定基進行定位之詳細例示性方法提供於 Morris 「Epitope Mapping Protocols」, *Methods in Molecular Biology* 第 66 卷(Humana Press, Totowa, NJ), 1996 中。

【0468】 在一例示性競爭分析法中，在包含可結合 IL-33 之第一經標記抗體及據測試能夠與該第一抗體競爭結合 IL-33 之第二未經標記抗體之溶液中培育經固定之 IL-33。該第二抗體可存在於融合瘤上清液中。作為對照，在包含該第一經標記抗體但不包含該第二未經標記抗體之溶液中培育經固定之 IL-33。在允許該第一抗體與 IL-33 結合之條件下培育之後，移除過量未結合抗體，且量測與經固定之 IL-33 結合之標記的量。若測試樣品中與經固定之 IL-33 結合之標記的量相對於對照樣品實質上有所降低，則指示該第二抗體與該第一抗體競爭結合 IL-33。參見 Harlow 等人 *Antibodies: A Laboratory Manual*. 第 14 章(Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY), 1988。

2. 活性分析

【0469】 在一個態樣中，提供用於鑑別其具有生物活性之抗 IL-33 抗體之分析法。生物活性可包括例如活體內、活體外或離體結合 IL-33 (例如血流中之 IL-33)或其肽片段。在其他實施例中，生物活性可包括阻斷或中和 IL-33 或防止 IL-33 結合配體，例如受體(例如，IL-33 受體 ST2 及/或 IL-1RAcP)。在一些實施例中，生物活性可包括結合 IL-33 上之位點 1 及阻斷與 IL-33 受體(亦即，ST2 及/或 IL-1RAcP)之結合。亦提供在活體內及/或活體外具有此種生物活性之抗體。在某些實施例中，針對此種生物活性測試本發明之抗體。在一些實施例中，在基於細胞之 IL-33 阻斷分析中針對抑制來測試本發明之抗 IL-33 抗體。在一些實施例中，在基於細胞之阻斷分析(例如，如本文所述之 IL-33 HEK-BLUE™基於細胞之分析(參見例如，實例 2 及實例 8，章節 B))中針對抑制誘導之受體活性測試本發明之抗 IL-33 抗體。在一些實施例中，針對抑制原代細胞中之 IL-33 活性，例如在原代 NK 細胞分析(參見例如，實例 8，章節 C)或原代嗜鹼性球分析(參見例如，實例 8，章節 D)中測試本發明之抗體。在一些實施例中，在競爭性結合 ELISA (參見例如實例 8，章節 F)中針對抑制 IL-33 與 IL-33 受體之結合測試本發明之抗體。

D. 免疫結合物

【0470】 本發明亦提供包含本文中之抗 IL-33 抗體與一或多種細胞毒性劑結合之免疫結合物，該等細胞毒性劑為諸如化學治療劑或化學治療藥物、生長抑制劑、毒素(例如蛋白毒素、細菌、真菌、植物或動物來源之酶活性毒素或其片段)或放射性同位素。

【0471】 在一個實施例中，免疫結合物為抗體-藥物結合物(ADC)，其中抗體與一或多種藥物結合，包括但不限於美登素(參見美國專利第 5,208,020 號、第 5,416,064 號及歐洲專利 EP 0 425 235 B1)；澳瑞斯他汀，諸如單甲基澳瑞斯他汀藥物部分 DE 及 DF (MMAE 及 MMAF)(參見美國專利第 5,635,483 號及第 5,780,588 號及第 7,498,298 號)；朵拉司他汀；卡奇黴素或其衍生物(參見美國專利第 5,712,374 號、第 5,714,586 號、第 5,739,116 號、第 5,767,285 號、第 5,770,701 號、第 5,770,710 號、第 5,773,001 號及

第 5,877,296 號；Hinman 等人, *Cancer Res.* 53:3336-3342, 1993；及 Lode 等人, *Cancer Res.* 58:2925-2928 1998)；蔥環類，諸如道諾黴素或阿黴素(參見 Kratz 等人, *Current Med. Chem.* 13:477-523, 2006；Jeffrey 等人, *Bioorganic & Med. Chem. Letters* 16:358-362, 2006；Torgov 等人, *Bioconj. Chem.* 16:717-721, 2005；Nagy 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97:829-834, 2000；Dubowchik 等人, *Bioorg. & Med. Chem. Letters* 12:1529-1532, 2002；King 等人, *J. Med. Chem.* 45:4336-4343, 2002；及美國專利第 6,630,579 號)；胺甲蝶呤；長春地辛；紫杉烷，諸如多烯紫杉醇、太平洋紫杉醇、拉洛紫杉醇(larotaxel)、特西紫杉醇(tesetaxel)及歐塔紫杉醇(ortataxel)；單端孢黴毒素(trichothecene)；及 CC1065。

● **【0472】** 在另一實施例中，免疫結合物包含如本文中所描述之抗體與酶活性毒素或其片段之結合物，該酶活性毒素包括但不限於白喉 A 鏈、白喉毒素之非結合活性片段、外毒素 A 鏈(得自於綠膿桿菌(*Pseudomonas aeruginosa*))、蓖麻毒素 A 鏈、相思子毒素 A 鏈、莫迪素(modeccin) A 鏈、 α -帶麴菌素、油桐蛋白、石竹素蛋白、美國商陸(*Phytolaca americana*)蛋白(PAPI、PAPII 及 PAP-S)、苦瓜抑制劑、麻瘋樹毒素、巴豆毒素、肥皂草(*sapaonaria officinalis*)抑制劑、白樹毒素(gelonin)、米托菌素(mitogellin)、侷限麴菌素、酚黴素、伊諾黴素及單端孢黴毒素。

● **【0473】** 在另一實施例中，免疫結合物包含如本文中所描述之抗體與放射性原子結合形成之反射性結合物。多種放射性同位素可用於產生放射性結合物。實例包括 At²¹¹、I¹³¹、I¹²⁵、Y⁹⁰、Re¹⁸⁶、Re¹⁸⁸、Sm¹⁵³、Bi²¹²、P³²、Pb²¹² 及 Lu 之放射性同位素。當放射性結合物用於偵測時，其可包含用於閃爍研究之放射性原子，例如鐳-99m (tc99m)或 I¹²³；或用於核磁共振(NMR)成像(亦稱為磁共振成像，mri)之自旋標記物，諸如碘-123、碘-131、銥-111、氟-19、碳-13、氮-15、氧-17、釷、錳或鐵。

【0474】 抗體與細胞毒性劑之結合物可使用多種雙官能蛋白偶合劑製造，諸如 N-丁二醯亞胺基-3-(2-吡啶基二硫)丙酸酯(SPDP)、丁二醯亞胺基-4-(N-順丁烯二醯亞胺基甲基)環己烷-1-甲酸酯(SMCC)、亞胺基硫雜環戊烷(IT)、醯亞胺酯之雙官能衍生物(諸如己二酸二甲酯 HCl)、活性酯(諸如辛

二酸二琥珀醯亞胺酯)、醛(諸如戊二醛)、雙-疊氮化合物(諸如雙(對-疊氮基苯甲醯基)己二胺)、雙-重氮鎊衍生物(諸如雙-(對-重氮鎊苯甲醯基)-乙二胺)、二異氰酸酯(諸如甲苯 2,6-二異氰酸酯)及雙-活性氟化合物(諸如 1,5-二氟-2,4-二硝基苯)。舉例而言,可如 Vitetta 等人, *Science* 238:1098, 1987 中所描述來製備籠麻毒素免疫毒素。經碳 14 標記之 1-異硫氰酸酯基苯甲基-3-甲基二伸乙基三胺五乙酸(MX-DTPA)為用於使放射性核苷酸與抗體結合之例示性螯合劑。參見 WO 94/11026。接頭可為有助於在細胞中釋放細胞毒性藥物之「可裂解接頭」。舉例而言,可使用酸不穩定接頭、肽酶敏感性接頭、光不穩定接頭、二甲基接頭或含二硫鍵之接頭(參見例如, Chari 等人 *Cancer Res.* 52:127-131, 1992; 美國專利第 5,208,020 號)。

【0475】 本文中之免疫結合物或 ADC 明確涵蓋但不限於用交聯劑試劑製備之該等結合物,該等試劑包括但不限於 BMPS、EMCS、GMBS、HBVS、LC-SMCC、MBS、MPBH、SBAP、SIA、SIAB、SMCC、SMPB、SMPH、磺基-EMCS、磺基-GMBS、磺基-KMUS、磺基-MBS、磺基-SIAB、磺基-SMCC 及磺基-SMPB, 及市售 SVSB (丁二醯亞胺基-(4-乙烯基)苯甲酸酯) (例如得自 Pierce Biotechnology, Inc., Rockford, IL., U.S.A)。

E. 用於診斷及偵測之方法及組合物

【0476】 在某些實施例中,本文提供之抗 IL-33 抗體中任一者適用於偵測生物樣品中 IL-33 之存在。如本文中所使用之術語「偵測」涵蓋定量或定性偵測。在某些實施例中,生物樣品包含細胞或組織,諸如平滑肌、上皮細胞、內皮細胞、血液、血液細胞(例如,巨噬細胞、先天性 II 型(ILC2)細胞、肥大細胞、嗜鹼性球、嗜伊紅白血球及樹突細胞)、中樞神經細胞細胞(例如,神經膠質細胞)或眼睛細胞(例如,眼睛之視網膜細胞(例如, Müller 細胞或視網膜色素上皮(RPE)細胞)及血管內皮細胞)。

【0477】 在一個實施例中,提供用於診斷或偵測方法中之抗 IL-33 抗體。在另一態樣中,提供在生物樣品中偵測 IL-33 之存在的方法。在某些實施例中,該方法包括使該生物樣品與如本文中所描述之抗 IL-33 抗體在允許該抗 IL-33 抗體與 IL-33 結合之條件下接觸,及偵測該抗 IL-33 抗體與 IL-33 之間是否形成複合物。此種方法可為活體外或活體內方法。在一個實施例

中，抗 IL-33 抗體用於選擇適合於用抗 IL-33 抗體療法之受試者，例如，其中 IL-33 為用於選擇患者之生物標誌物。

【0478】 可使用本發明之抗體診斷之例示性病症包括 IL-33 介導之病症，包括例如發炎性病狀(例如，氣喘、敗血症、敗血性休克、異位性皮炎、過敏性鼻炎、類風濕性關節炎及慢性阻塞性肺病(COPD))、免疫病症(例如，氣喘、類風濕性關節炎、過敏、異位性過敏、過敏性、過敏性休克、過敏性鼻炎、牛皮癬、發炎性腸病(IBD)、克羅恩氏病、糖尿病及肝病)、纖維變性病症(例如，肺纖維化(例如，特發性肺纖維化)、嗜伊紅白血球性病症(例如，嗜伊紅白血球相關之胃腸病症(EGID)，包括嗜伊紅白血球性食管炎)、感染(例如，蠕蟲感染、原蟲感染及病毒感染)、疼痛(例如，發炎性疼痛)、中樞神經系統病症(例如，阿茲海默氏病)、實體腫瘤(例如，乳腺腫瘤、結腸腫瘤、前列腺腫瘤、肺腫瘤、腎腫瘤、肝腫瘤、胰腺腫瘤、胃腫瘤、腸腫瘤、腦腫瘤、骨腫瘤及皮膚腫瘤)及眼科病症(例如，年齡相關性黃斑變性(AMD)或眼睛之視網膜病變)。在一些情形下，可使用本發明之抗體診斷的眼科病症包括 AMD (例如，濕性 AMD、乾性 AMD、中期 AMD、晚期 AMD 及地圖狀萎縮(GA))、視網膜病變(例如，糖尿病性視網膜病變(DR)、早產兒視網膜病變(ROP)及高原 DR)、息肉樣脈絡膜血管病變(PCV)、糖尿病性黃斑水腫、乾眼病、貝塞特氏病、視網膜脫離、青光眼、葡萄膜炎(例如，感染性及非感染性葡萄膜炎)、色素性視網膜炎、萊伯氏先天性黑矇、斯塔加特氏病、創傷性眼損傷及結膜炎(例如，感染性結膜炎、非感染性結膜炎及過敏性結膜炎)。

【0479】 在一些情形下，眼科病症包括 AMD (包括濕性 AMD、乾性 AMD 及 GA)、視網膜病變(例如，DR 及 ROP)、PCV、糖尿病性黃斑水腫、乾眼病、貝塞特氏病、過敏性結膜炎及視網膜脫離。

【0480】 在其他情形下，眼科病症包括中期 AMD、晚期 AMD、青光眼、葡萄膜炎(例如，感染性及非感染性葡萄膜炎)、色素性視網膜炎、萊伯氏先天性黑矇、斯塔加特氏病、高原糖尿病性視網膜病變、創傷性眼損傷及結膜炎(例如，感染性結膜炎及非感染性結膜炎)。

【0481】 在某些實施例中，提供經標記之抗 IL-33 抗體。標記包括但

不限於例如藉由酶反應或分子間相互作用直接偵測之標記或部分(諸如螢光標記、發色標記、電子緻密標記、化學發光標記及放射性標記)，以及間接偵測之部分，諸如酶或配體。例示性標記包括但不限於放射性同位素 ^{32}P 、 ^{14}C 、 ^{125}I 、 ^3H 及 ^{131}I ；螢光團，諸如稀土螯合物或螢光素及其衍生物、若丹明及其衍生物、丹醯、傘形酮；螢光素酶，例如螢光蟲螢光素酶及細菌螢光素光酶(美國專利第 4,737,456 號)；螢光素；2,3-二氫酞嗪二酮；辣根過氧化物酶(HRP)；鹼性磷酸酶； β -半乳糖苷酶；葡糖澱粉酶；溶菌酶；醣類氧化酶，例如葡萄糖氧化酶、半乳糖氧化酶及葡萄糖-6-磷酸脫氫酶；雜環氧化酶，諸如尿酸酶及黃嘌呤氧化酶，該等標記係與採用過氧化氫來氧化染料前驅物之酶偶合，諸如 HRP、乳酸過氧化物酶或微過氧化物酶、生物素/親和素、自旋標記、噬菌體標記、穩定自由基及其類似物。

F. 醫藥調配物

【0482】 本發明之抗 IL-33 抗體之醫藥調配物係藉由將具有所要純度之此種抗體與一或多種視情況選用之醫藥學上可接受之載劑(參見例如，*Remington's Pharmaceutical Sciences* 第 16 版, Osol, A. 編, 1980)混合呈凍乾調配物或水溶液形式來製備。醫藥學上可接受之載劑在所採用之劑量及濃度下一般對受體無毒，且包括但不限於：緩衝劑，諸如磷酸鹽、檸檬酸鹽及其他有機酸；抗氧化劑，包括抗壞血酸及甲硫胺酸；防腐劑(諸如十八烷基二甲基苯甲基氯化銨；氯化六氫季銨；苯紮氯銨；苜索氯銨；苯酚、丁醇或苯甲醇；對羥基苯甲酸烷基酯，諸如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯；兒茶酚；間苯二酚；環己醇；3-戊醇；及間甲酚)；低分子量(少於約 10 個殘基)多肽；蛋白質，諸如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白；親水性聚合物，諸如聚乙烯吡咯啉酮；胺基酸，諸如甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺、組胺酸、精胺酸或離胺酸；單醣、二醣及其他碳水化合物，包括葡萄糖、甘露糖或糊精；螯合劑，諸如 EDTA；糖，諸如蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨糖醇；成鹽相對離子，諸如鈉；金屬錯合物(例如，鋅-蛋白錯合物)；及/或非離子介面活性劑，諸如聚乙二醇(PEG)。本文中之例示性醫藥學上可接受之載劑進一步包括間質藥物分散劑，諸如可溶性中性活性透明質酸酶糖蛋白(sHASEGP)，例如人類可溶性 PH-20 透明質酸酶糖蛋白，諸如 rHuPH20

(HYLENEX®, Baxter International, Inc.)。某些例示性 sHASEGP 及使用方法(包括 rHuPH20)描述於美國專利公開案第 2005/0260186 號及第 2006/0104968 號中。在一個態樣中，sHASEGP 係與一或多種其他糖胺聚糖(諸如軟骨素酶)組合。

【0483】 例示性凍乾抗體調配物描述於美國專利第 6,267,958 號中。水性抗體調配物包括美國專利第 6,171,586 號及 WO 2006/044908 中所描述者，後者之調配物包括組胺酸-乙酸鹽緩衝液。

【0484】 本文中之調配物亦可含有超過一種對於所治療之特定適應症而言必需存在的活性成分，優選具有不會對彼此造成不利影響的互補活性的活性成分。例如，可能希望進一步提供 ST2 結合拮抗劑、補體路徑抑制劑(例如，因子 D 結合拮抗劑)、HtrA1 結合拮抗劑、VEGF 拮抗劑、類胰蛋白酶-β 結合拮抗劑、在 Th2 細胞上表現之化學引誘劑受體同源分子(CRTH2)結合拮抗劑、介白素-13 (IL-13)結合拮抗劑、介白素-17 (IL-17)結合拮抗劑、JAK1 拮抗劑及/或介白素-5 (IL-5)結合拮抗劑。在一些情形下，該補體路徑抑制劑為因子 D 結合拮抗劑。在一些情形下，該因子 D 結合拮抗劑為抗因子 D 抗體或其抗原結合片段，例如，如以下在章節 G「Therapeutic Methods and Compositions」中所描述。在一些情形下，該 HtrA1 結合拮抗劑為抗 HtrA1 抗體或其抗原結合片段，例如，如以下在章節 G「Therapeutic Methods and Compositions」中所描述。在一些情形下，該抗 HtrA1 抗體片段為 Fab、Fab'-SH、Fv、scFv 或(Fab')₂ 片段。在一些情形下，該抗因子 D 抗體片段為 Fab、Fab'-SH、Fv、scFv 或(Fab')₂ 片段。在一些情形下，該 VEGF 拮抗劑為抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段，例如，如以下在章節 G「Therapeutic Methods and Compositions」中所描述。在一些情形下，該抗 VEGF 抗體片段為 Fab、Fab'-SH、Fv、scFv 或(Fab')₂ 片段。在一些情形下，該 VEGF 拮抗劑為抗 VEGF 受體抗體或其抗原結合片段。在一些情形下，該抗 VEGF 受體抗體片段為 Fab、Fab'-SH、Fv、scFv 或(Fab')₂ 片段。該等活性成分適合以組合形式以對預定目的有效之量存在。

【0485】 活性成分可嵌埋在所製備之微膠囊中，例如藉由團聚技術或藉由介面聚合，例如經甲基纖維素或明膠微膠囊及聚(甲基丙烯酸甲酯)微膠

囊，分別嵌埋於膠體藥物傳遞系統(例如脂質體、白蛋白微球體、微乳液、奈米粒子及奈米膠囊)或粗乳液中。該等技術揭示於 *Remington's Pharmaceutical Sciences* 第 16 版, Osol, A.編, 1980 中。

【0486】 可製備持續釋放製劑。持續釋放製劑之適合實例包括含有該抗體之固體疏水性聚合物之半透性基質，該等基質呈成形物品形式，例如膜或微膠囊。

【0487】 對於傳遞至眼睛(經眼傳遞)，本發明之抗體可例如與眼科學上可接受之防腐劑、共溶劑、介面活性劑、黏度增強劑、滲透增強劑、緩衝劑、氯化鈉及/或水組合。可包括防腐劑例如以抑制使用期間之微生物污染。適合防腐劑包括：乙二胺四乙酸二鈉、對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯、山梨酸、苯乙醇、氯丁醇、聚四級銨鹽-1 或此項技術中已知之其他試劑。通常以 0.001 至 1.0% w/v 之水準採用此類防腐劑。在一些情形下，本發明之醫藥調配物不包括防腐劑。在某些情形下，意欲局部投與至眼睛之組合物可調配為滴眼劑或眼軟膏劑。在一些情形下，抗體之總量將為此種調配物之約 0.001 至 1.0% (w/w)，例如，約 0.01 至約 1.0% (w/w)。

【0488】 欲用於活體內投與之調配物一般為無菌的。無菌可藉由例如通過無菌過濾膜進行過濾而容易地實現。

G. 治療方法及組合物

【0489】 本發明之抗 IL-33 抗體中之任一者可用於治療方法中。

【0490】 本發明提供一種 IL-33 軸結合拮抗劑，其係用作藥劑。在一個態樣中，提供一種抗 IL-33 抗體，其係用作藥劑。在其他態樣中，提供一種抗 IL-33 抗體，其係用於治療 IL-33 介導之病症。在某些實施例中，提供一種抗 IL-33 抗體，其係用於治療方法。在某些實施例中，本發明提供一種抗 IL-33 抗體，其係用於治療患有 IL-33 介導之病症之個體的方法，該方法包括向該個體投與有效量之抗 IL-33 抗體。在一個此種實施例中，該方法進一步包括向該個體投與有效量之至少一種額外治療劑，例如，如下文所描述。根據上述實施例中任一者之「個體」較佳為人類。

【0491】 本發明提供一種 IL-33 軸結合拮抗劑，其係用於製造或製備藥劑。在另一態樣中，本發明提供抗 IL-33 抗體用於製造或製備藥劑之用途。

在一個實施例中，該藥劑係用於治療 IL-33 介導之病症。在另一實施例中，該藥劑係用於治療 IL-33 介導之病症的方法中，該方法包括向患有 IL-33 介導之病症的個體投與有效量之該藥劑。在一個此種實施例中，該方法進一步包括向該個體投與有效量之至少一種額外治療劑，例如，如下文所描述。根據上述實施例中任一者之「個體」可為人類。

【0492】 在另一態樣中，本發明提供特異性結合 IL-33 及 IL-13 兩者之雙特異性抗體或其抗原結合抗體片段在製造用於發炎性病症(諸如，例如氣喘、氣道高反應性、氣道發炎、敗血症、敗血性休克、異位性皮炎、過敏性鼻炎、類風濕性關節炎或慢性阻塞性肺病(COPD))或纖維變性病(諸如，例如特發性肺纖維化(IPF))之藥劑中的用途。在一個例示性實施例中，本發明提供特異性結合 IL-33 及 IL-13 兩者之雙特異性抗體或其抗原結合抗體片段在製造用於治療氣喘之藥劑中的用途。該雙特異性抗體可包含特異性結合 IL-33 之結合域，該結合域來源於本文所述之抗 IL-33 抗體中任一者。該雙特異性抗體可包含如本文所述之特異性結合 IL-13 之結合域。在一個例示性實施例中，特異性結合 IL-33 及 IL-13 兩者之雙特異性抗體包含特異性結合 IL-33 之第一結合域，該第一結合域包含以下 6 個 HVR：HVR-H1，其包含 SFSMS (SEQ ID NO: 1) 之胺基酸序列；HVR-H2，其包含 TISGGKTFDYVDSVKG (SEQ ID NO: 2) 之胺基酸序列；HVR-H3，其包含 ANYGNWFFEY (SEQ ID NO: 3) 之胺基酸序列；HVR-L1，其包含 RASESVAKYGLSLLN (SEQ ID NO: 4) 之胺基酸序列；HVR-L2，其包含 AASNRGS (SEQ ID NO: 5) 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包含 QQSKEVPFT (SEQ ID NO: 6) 之胺基酸序列；及特異性結合 IL-13 之第二結合域，該第二結合域包含以下 6 個 HVR：HVR-H1，其包含 AYSVN (SEQ ID NO: 296) 之胺基酸序列；HVR-H2，其包含 MIWGDGKIVYNSALKS (SEQ ID NO: 297) 之胺基酸序列；HVR-H3，其包含 DGYYPYAMDN (SEQ ID NO: 298) 之胺基酸序列；HVR-L1，其包含 RASKSVDSYGNFSFMH (SEQ ID NO: 299) 之胺基酸序列；HVR-L2，其包含 LASNLES (SEQ ID NO: 300) 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包含 QQNNEDPRT (SEQ ID NO: 301) 之胺基酸序列。在另一實施例中，特異性結合 IL-33 及 IL-13 兩者之雙特異性抗體包含特異性結合

IL-33 之第一結合域，該第一結合域包含：(a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 36 之胺基酸序列具有至少 99% 序列一致性之胺基酸序列，及(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 37 之胺基酸序列具有至少 99% 序列一致性之胺基酸序列；及特異性結合 IL-13 之第二結合域，該第二結合域包含：(a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 302 之胺基酸序列具有至少 99% 序列一致性之胺基酸序列，及(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 303 之胺基酸序列具有至少 99% 序列一致性之胺基酸序列。在另一實施例中，特異性結合 IL-33 及 IL-13 兩者之雙特異性抗體包含特異性結合 IL-33 之第一結合域，該第一結合域包含：(a) VH 域，其包含 SEQ ID NO: 36 之胺基酸序列，及(b) VL 域，其包含 SEQ ID NO: 37 之胺基酸序列；及特異性結合 IL-13 之第二結合域，該第二結合域包含：(a) VH 域，其包含 SEQ ID NO: 302 之胺基酸序列，及(b) VL 域，其包含 SEQ ID NO: 303 之胺基酸序列。在另一個實施例中，特異性結合 IL-33 及 IL-13 兩者之雙特異性抗體包含：(a) 特異性結合 IL-33 之第一重鏈及第一輕鏈，其中該第一重鏈包含與 SEQ ID NO: 308 之胺基酸序列具有至少 99% 序列一致性之胺基酸序列，且該第一輕鏈包含與 SEQ ID NO: 309 之胺基酸序列具有至少 99% 序列一致性之胺基酸序列；及(b) 特異性結合 IL-13 之第二重鏈及第二輕鏈，其中該第二重鏈包含與 SEQ ID NO: 304 之胺基酸序列具有至少 99% 序列一致性之胺基酸序列，且該第二輕鏈包含與 SEQ ID NO: 305 之胺基酸序列具有至少 99% 序列一致性之胺基酸序列。在另一實施例中，特異性結合 IL-33 及 IL-13 兩者之雙特異性抗體包含：(a) 特異性結合 IL-33 之第一重鏈及第一輕鏈，其中該第一重鏈包含 SEQ ID NO: 308 之胺基酸序列且該第一輕鏈包含 SEQ ID NO: 309 之胺基酸序列；及(b) 特異性結合 IL-13 之第二重鏈及第二輕鏈，其中該第二重鏈包含 SEQ ID NO: 304 之胺基酸序列且該第二輕鏈包含 SEQ ID NO: 305 之胺基酸序列。

【0493】 在另一個態樣中，本發明提供特異性結合 IL-33 及因子 D 兩者之雙特異性抗體或其抗原結合抗體片段在製造用於治療地圖狀萎縮(GA)之藥劑中之用途。該雙特異性抗體可包含特異性結合 IL-33 之結合域，該結合域來源於本文所述之抗 IL-33 抗體中任一者。該雙特異性抗體可包含特異性結合因子 D 之結合域，該結合域來源於以下所述之抗因子 D 抗體中任一

者。在一些實施例中，該抗原結合抗體片段為(Fab')₂片段。

【0494】 在另一個態樣中，本發明提供特異性結合 IL-33 及 HtrA1 兩者之雙特異性抗體或其抗原結合抗體片段在製造用於治療地圖狀萎縮(GA)、AMD (濕性或乾性)、DR、PCV 或 ROP 之藥劑中之用途。該雙特異性抗體可包含特異性結合 IL-33 之結合域，該結合域來源於本文所述之抗 IL-33 抗體中任一者。該雙特異性抗體可包含特異性結合 HtrA1 之結合域，該結合域來源於本文所述之抗 HtrA1 抗體中任一者。在一些實施例中，該抗原結合抗體片段為(Fab')₂片段。

【0495】 在又一態樣中，本發明提供特異性結合 IL-33 及 VEGF 兩者之雙特異性抗體或其抗原結合抗體片段在製造用於治療濕性 AMD 之藥劑中之用途。該雙特異性抗體可包含特異性結合 IL-33 之結合域，該結合域來源於本文所述之抗 IL-33 抗體中任一者。該雙特異性抗體可包含特異性結合 VEGF 之結合域，該結合域來源於以下所述之抗 VEGF 抗體中任一者。在一些實施例中，該抗原結合抗體片段為(Fab')₂片段。

【0496】 在另一態樣中，本發明提供一種用於治療 IL-33 介導之病症的方法。在一些情形下，該方法包括向患有此種 IL-33 介導之病症的個體投與有效量之 IL-33 軸結合拮抗劑。在一個實施例中，該方法包括向患有此種 IL-33 介導之病症的個體投與有效量之抗 IL-33 抗體。在一個此種實施例中，該方法進一步包括向該個體投與有效量之至少一種額外治療劑，如下文所描述。根據上述實施例中任一者之「個體」可為人類。

【0497】 在另一態樣中，本發明提供包含本文中所提供之抗 IL-33 抗體中任一者的醫藥調配物，其係用於例如任何上述治療方法。在一個實施例中，醫藥調配物包含本文中所提供之抗 IL-33 抗體中任一者及醫藥學上可接受之載劑。在另一實施例中，醫藥調配物包含本文中所提供之抗 IL-33 抗體中任一者及至少一種額外治療劑，例如，如下文所描述。

【0498】 在前述態樣中之任一者中，IL-33 介導之病症可為發炎性病狀、免疫病症、纖維變性病狀、嗜伊紅白血球性病狀、感染、疼痛、中樞神經系統病症、實體腫瘤或眼科病症。例如，在一些情形下，發炎性病狀可為氣喘、氣道高反應性、氣道發炎、敗血症、

敗血性休克、異位性皮炎、過敏性鼻炎、類風濕性關節炎或慢性阻塞性肺病(COPD)。在一些情形下，免疫病症可為氣喘、類風濕性關節炎、過敏、異位性過敏、過敏性、過敏性休克、過敏性鼻炎、牛皮癬、發炎性腸病(IBD)、克羅恩氏病、糖尿病或肝病。在一些情形下，該纖維變性疾病可為特發性肺纖維化(IPF)。在一些情形下，該嗜伊紅白血球性病症可為嗜伊紅白血球相關之胃腸病症(EGID)。在一些情形下，EGID 可為嗜伊紅白血球性食管炎。在一些情形下，感染可為蠕蟲感染、原蟲感染或病毒感染。在一些情形下，原蟲感染可為碩大利什曼原蟲感染。在一些情形下，病毒感染可為呼吸道融合性病毒(RSV)感染或流行性感冒感染。在一些情形下，疼痛可為發炎性疼痛。在一些情形下，該中樞神經系統病症可為阿茲海默氏病。在一些情形下，該實體腫瘤可為乳腺腫瘤、結腸腫瘤、前列腺腫瘤、肺腫瘤、腎腫瘤、肝腫瘤、胰腺腫瘤、胃腫瘤、腸腫瘤、腦腫瘤、骨腫瘤或皮膚腫瘤。在具體情形下，IL-33 介導之病症可為氣喘、過敏性鼻炎、異位性皮炎、COPD、嗜伊紅白血球性食管炎或肺纖維化(例如，IPF)。例如，在一些情形下，IL-33 介導之病症為氣喘。在其他情形下，IL-33 介導之病症為肺纖維化(例如，IPF)。

【0499】 在前述態樣中任一者之一些情形下，IL-33 介導之病症可為眼科病症，包括但不限於年齡相關性黃斑變性(AMD) (包括濕性 AMD、乾性 AMD、中期 AMD、晚期 AMD 及地圖狀萎縮(GA))、視網膜病變(例如，糖尿病性視網膜病變(DR)、早產兒視網膜病變(ROP)及高原 DR)、息肉樣脈絡膜血管病變(PCV)、糖尿病性黃斑水腫、乾眼病、貝塞特氏病、視網膜脫離、青光眼、葡萄膜炎(例如，感染性及非感染性葡萄膜炎)、色素性視網膜炎、萊伯氏先天性黑矇、斯塔加特氏病、創傷性眼損傷及結膜炎(例如，感染性結膜炎、非感染性結膜炎及過敏性結膜炎)。

【0500】 在一些情形下，眼科病症包括 AMD (包括濕性 AMD、乾性 AMD 及 GA)、視網膜病變(例如，DR 及 ROP)、PCV、糖尿病性黃斑水腫、乾眼病、貝塞特氏病、過敏性結膜炎及視網膜脫離。

【0501】 在其他情形下，眼科病症包括中期 AMD、晚期 AMD、青

光眼、葡萄膜炎(例如，感染性及非感染性葡萄膜炎)、色素性視網膜炎、萊伯氏先天性黑矇、斯塔加特氏病、高原糖尿病性視網膜病變、創傷性眼損傷及結膜炎(例如，感染性結膜炎及非感染性結膜炎)。

【0502】 例如，本發明提供一種治療有需要之受試者中之眼科病症的方法，該方法包括向該受試者投與治療有效量之 IL-33 軸結合拮抗劑。在一些情形下，該 IL-33 軸結合拮抗劑為抗 IL-33 抗體，例如本發明之 IL-33 抗體。在一些情形下，該眼科病症可選自由以下組成之群：年齡相關性黃斑變性(AMD) (包括濕性 AMD、乾性 AMD、中期 AMD、晚期 AMD 及地圖狀萎縮(GA))、視網膜病變(例如，糖尿病性視網膜病變(DR)、早產兒視網膜病變(ROP)及高原 DR)、息肉樣脈絡膜血管病變(PCV)、糖尿病性黃斑水腫、乾眼病、貝塞特氏病、視網膜脫離、青光眼、葡萄膜炎(例如，感染性及非感染性葡萄膜炎)、色素性視網膜炎、萊伯氏先天性黑矇(Leber Congenital Amaurosis)(亦稱為萊伯氏先天性黑矇(Leber's congenital amaurosis))、斯塔加特氏病、創傷性眼損傷及結膜炎(例如，感染性結膜炎、非感染性結膜炎及過敏性結膜炎)。在一些情形下，眼科病症包括 AMD (包括濕性 AMD、乾性 AMD 及 GA)、視網膜病變(例如，DR 及 ROP)、PCV、糖尿病性黃斑水腫、乾眼病、貝塞特氏病、過敏性結膜炎及視網膜脫離。在其他情形下，眼科病症包括中期 AMD、晚期 AMD、青光眼、葡萄膜炎(例如，感染性及非感染性葡萄膜炎)、色素性視網膜炎、萊伯氏先天性黑矇、斯塔加特氏病、高原糖尿病性視網膜病變、創傷性眼損傷及結膜炎(例如，感染性結膜炎及非感染性結膜炎)。

【0503】 IL-33 軸結合拮抗劑(例如，本發明之抗 IL-33 抗體)可單獨或與其他藥劑組合用於療法中。舉例而言，IL-33 軸結合拮抗劑(例如，本發明之抗 IL-33 抗體)可與至少一種額外治療劑共同投與。在某些實施例中，額外治療劑為 ST2 結合拮抗劑、補體路徑抑制劑(例如，因子 D 結合拮抗劑)、HtrA1 結合拮抗劑、VEGF 拮抗劑、類胰蛋白酶- β 結合拮抗劑、在 Th2 細胞上表現之化學引誘劑受體同源分子(CRTH2)結合拮抗劑、介白素-13 (IL-13) 結合拮抗劑、介白素-17 (IL-17)結合拮抗劑、JAK1 拮抗劑及/或介白素-5 (IL-5)結合拮抗劑。在一些實施例中，額外治療劑為化學治療劑、抗激素劑、

細胞毒性劑、生長抑制劑或其組合。

【0504】 例如，IL-33 軸結合拮抗劑(例如，本發明之抗 IL-33 抗體)可與抗 IL-13 抗體共同投與，例如用於治療發炎性病徵，諸如，例如氣喘、氣道高反應性、氣道發炎、敗血症、敗血性休克、異位性皮炎、過敏性鼻炎、類風濕性關節炎或慢性阻塞性肺病(COPD)；或纖維變性病徵，諸如，例如特發性肺纖維化(IPF)。在一個例示性實施例中，IL-33 軸結合拮抗劑(例如，本發明之抗 IL-33 抗體)可與抗 IL-13 抗體共同投與以用於治療氣喘。本文所述之抗 IL-13 抗體中任一者可與抗 IL-33 軸結合拮抗劑組合投與。在一個實施例中，抗 IL-33 抗體係與抗 IL-13 抗體組合投與。在一個例示性實施例中，該抗 IL-33 抗體包含以下 6 個 HVR：HVR-H1，其包含 SFSMS (SEQ ID NO: 1)之胺基酸序列；HVR-H2，其包含 TISGGKTFTDYVDSVKG (SEQ ID NO: 2)之胺基酸序列；HVR-H3，其包含 ANYGNWFFEY (SEQ ID NO: 3)之胺基酸序列；HVR-L1，其包含 RASESVAKYGLSLLN (SEQ ID NO: 4)之胺基酸序列；HVR-L2，其包含 AASNRGS (SEQ ID NO: 5)之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包含 QQSKEVPFT (SEQ ID NO: 6)之胺基酸序列；且該抗 IL-13 抗體包含以下 6 個 HVR：HVR-H1，其包含 AYSVN (SEQ ID NO: 296)之胺基酸序列；HVR-H2，其包含 MIWGDGKIVYNSALKS (SEQ ID NO: 297)之胺基酸序列；HVR-H3，其包含 DGYYPYAMDN (SEQ ID NO: 298)之胺基酸序列；HVR-L1，其包含 RASKSVDSYGNSFMH (SEQ ID NO: 299)之胺基酸序列；HVR-L2，其包含 LASNLES (SEQ ID NO: 300)之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包含 QQNNEDPRT (SEQ ID NO: 301)之胺基酸序列。在另一實施例中，該抗 IL-33 抗體包含：(a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 36 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列，及(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 37 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列；且該抗 IL-13 抗體包含：(a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 302 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列，及(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 303 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列。在另一實施例中，該抗 IL-33 抗體包含：(a) VH 域，其包含 SEQ ID NO: 36 之胺基酸序列，及 (b) VL 域，其包含 SEQ ID NO: 37 之胺基酸序列；且該抗 IL-13 抗體包含(a)

VH 域，其包含 SEQ ID NO: 302 之胺基酸序列，及(b) VL 域，其包含 SEQ ID NO: 303 之胺基酸序列。在另一實施例中，該抗 IL-33 包含：重鏈，其包含與 SEQ ID NO: 308 之胺基酸序列具有至少 99% 序列一致性之胺基酸序列，及輕鏈，其包含與 SEQ ID NO: 309 之胺基酸序列具有至少 99% 序列一致性之胺基酸序列；且該抗 IL-13 抗體包含：重鏈，其包含與 SEQ ID NO: 304 之胺基酸序列具有至少 99% 序列一致性之胺基酸序列，及輕鏈，其包含與 SEQ ID NO: 305 之胺基酸序列具有至少 99% 序列一致性之胺基酸序列。在另一實施例中，該抗 IL-33 包含：重鏈，其包含 SEQ ID NO: 308 之胺基酸序列，及輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 309 之胺基酸序列；且該抗 IL-13 抗體包含：重鏈，其包含 SEQ ID NO: 304 之胺基酸序列，及輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 305 之胺基酸序列。

【0505】 在另一實例中，IL-33 軸結合拮抗劑(例如，本發明之抗 IL-33 抗體)可與補體路徑抑制劑共同投與。在一些情形下，補體路徑抑制劑可為替代補體路徑(例如，因子 D、備解素、因子 B、因子 Ba 及因子 Bb)或經典補體路徑(例如，C3a、C5、C5a、C5b、C6、C7、C8、C9 及 C5b-9)之抑制劑。在一些情形下，該補體路徑抑制劑可為 WO 2007/056227 中所描述之任何補體路徑抑制劑，該專利以全文引用之方式併入本文中。在一些情形下，該補體路徑抑制劑可為因子 D 結合拮抗劑。在具體情形下，因子 D 結合拮抗劑可為抗因子 D 抗體或其抗原結合片段，例如，描述於 WO 2007/056227、WO 01/70818 及/或 US 2002/0081293 中之任何抗因子 D 抗體，該等專利各自以全文引用之方式併入本文中。作為非限制性實例，在一些情形下，抗因子 D 抗體可包含與自由美國菌種保存中心(ATCC)寄存且名稱為 HB12476 之融合瘤產生之單株抗體 166-32 具有至少 70% 序列一致性(例如，70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 序列一致性)之胺基酸序列或該單株抗體之序列。在一些情形下，該抗因子 D 抗體為單株抗體 166-32 之人類化衍生物。在一些情形下，該抗因子 D 抗體與單株抗體 166-32 結合相同抗原決定基。在一些情形下，該抗因子 D 抗體為來源於單株抗體 166-32 之抗體片段。在一些

情形下，來源於單株抗體 166-32 之抗體片段為 Fab、Fab'-SH、Fv、scFv 或 (Fab')₂ 片段。在一些實施例中，來源於單株抗體 166-32 之抗體片段為 Fab。

【0506】 在另一實施例中，IL-33 軸結合拮抗劑(例如，本發明之抗 IL-33 抗體)可與 HtrA1 結合拮抗劑共同投與。在一情形下，該 HtrA1 結合拮抗劑可為抗 HtrA1 抗體或其抗原結合片段。可使用此項技術中已知及/或本文所述之抗 HtrA1 抗體或其抗原結合片段中之任一者。例如，在一些情形下，該抗 HtrA1 抗體為 WO 2013/055998 中所描述之抗 HtrA1 抗體。在一些情形下，該抗 HtrA1 抗體片段為 Fab、Fab'-SH、Fv、scFv 或 (Fab')₂ 片段。在一些實施例中，該抗 HtrA1 抗體片段為 Fab。

【0507】 在另一實施例中，IL-33 軸結合拮抗劑(例如，本發明之抗 IL-33 抗體)可與 VEGF 拮抗劑共同投與。在一些情形下，該 VEGF 拮抗劑可為抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段。可使用此項技術中已知及/或本文所述之抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段中之任一者。例如，在一些情形下，該抗 VEGF 抗體為貝伐單抗(AVASTIN®)或雷珠單抗(LUCENTIS®)。在一些情形下，該抗 VEGF 抗體片段為 Fab、Fab'-SH、Fv、scFv 或 (Fab')₂ 片段。在一些實施例中，該抗 VEGF 抗體片段為 Fab。

【0508】 在一些情形下，抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段為或來源於 WO 2005/044853 中所描述之任何抗 VEGF 抗體，該專利以全文引用之方式併入本文中。例如，在一些情形下，抗 VEGF 抗體為或來源於 G6 系列抗體(例如，G6、G6-8、G6-23、G6-23.1、G6-23.2 或 G6-31)或 B20 系列抗體(例如，B20、B20-4 或 B20-4.1)。例如，在一些情形下，抗 VEGF 抗體包含(a)重鏈可變(VH)域，其包含與 SEQ ID NO: 334、337 或 340 中任一者具有至少 80%序列一致性(例如至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99%序列一致性)之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 334、337 或 340 中任一者之序列；(b)輕鏈可變(VL)域，其包含與 SEQ ID NO: 335、336、338、339 或 341 中任一者具有至少 80%序列一致性(例如至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99%序列一致性)之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 335、336、

338、339 或 341 中任一者之序列；或(c)如(a)中之 VH 域及如(b)中之 VL 域。例如，在一些情形下，抗 VEGF 抗體包含 VH 域，其包含 SEQ ID NO: 334 之胺基酸序列；及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 335 之胺基酸序列(諸如抗 VEGF 抗體 G6)。在一些情形下，抗 VEGF 抗體包含 VH 域，其包含 SEQ ID NO: 334 之胺基酸序列；及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 336 之胺基酸序列(諸如抗 VEGF 抗體 G6.31)。在一些情形下，抗 VEGF 抗體包含 VH 域，其包含 SEQ ID NO: 337 之胺基酸序列；及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 338 之胺基酸序列(諸如抗 VEGF 抗體 B20)。在其他情形下，抗 VEGF 抗體包含 VH 域，其包含 SEQ ID NO: 337 之胺基酸序列；及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 339 之胺基酸序列(諸如抗 VEGF 抗體 B20-4)。在其他情形下，抗 VEGF 抗體包含 VH 域，其包含 SEQ ID NO: 340 之胺基酸序列；及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 341 之胺基酸序列(諸如抗 VEGF 抗體 B20-4.1)。在一些實施例中，該抗 VEGF 抗體為前述抗體中任一者之人類化衍生物。在一些實施例中，該抗 VEGF 抗體為來源於前述抗體中任一者之抗體片段。在一些實施例中，該抗體片段為 Fab、Fab'-SH、Fv、scFv 或(Fab')₂ 片段。在一些實施例中，該抗體片段為 Fab。

【0509】 在一個態樣中，本發明提供一種治療有需要之受試者中之發炎性病徵(諸如，例如氣喘、氣道高反應性、氣道發炎、敗血症、敗血性休克、異位性皮炎、過敏性鼻炎、類風濕性關節炎或慢性阻塞性肺病(COPD))或纖維變性病徵(諸如，例如特發性肺纖維化(IPF))的方法，該方法包括向該受試者投與治療有效量之 IL-33 軸結合拮抗劑(例如，本發明之抗 IL-33 抗體)及治療有效量之抗 IL-13 抗體。在一個例示性實施例中，本發明提供一種治療有需要之受試者中之氣喘的方法，該方法包括向該受試者投與治療有效量之 IL-33 軸結合拮抗劑(例如，本發明之抗 IL-33 抗體)及治療有效量之抗 IL-13 抗體。本文所述之抗 IL-13 抗體中任一者可與抗 IL-33 軸結合拮抗劑組合投與。在一個實施例中，抗 IL-33 抗體係與抗 IL-13 抗體組合投與。在一個例示性實施例中，該抗 IL-33 抗體包含以下 6 個 HVR：HVR-H1，其包含 SFSMS (SEQ ID NO: 1) 之胺基酸序列；HVR-H2，其包含 TISGGKTFTDYVDSVKG (SEQ ID NO: 2) 之胺基酸序列；HVR-H3，其包含

ANYGNWFFEY (SEQ ID NO: 3)之胺基酸序列；HVR-L1，其包含 RASESVAKYGLSLLN (SEQ ID NO: 4)之胺基酸序列；HVR-L2，其包含 AASNRGS (SEQ ID NO: 5)之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包含 QQSKEVPFT (SEQ ID NO: 6)之胺基酸序列；且該抗 IL-13 抗體包含以下 6 個 HVR：HVR-H1，其包含 AYSVN (SEQ ID NO: 296)之胺基酸序列；HVR-H2，其包含 MIWGDGKIVYNSALKS (SEQ ID NO: 297)之胺基酸序列；HVR-H3，其包含 DGYYPYAMDN (SEQ ID NO: 298)之胺基酸序列；HVR-L1，其包含 RASKSVDSYGNSFMH (SEQ ID NO: 299)之胺基酸序列；HVR-L2，其包含 LASNLES (SEQ ID NO: 300)之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包含 QQNNEDPRT (SEQ ID NO: 301)之胺基酸序列。在另一實施例中，該抗 IL-33 抗體包含：(a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 36 之胺基酸序列具有至少 99% 序列一致性之胺基酸序列，及(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 37 之胺基酸序列具有至少 99% 序列一致性之胺基酸序列；且該抗 IL-13 抗體包含：(a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 302 之胺基酸序列具有至少 99% 序列一致性之胺基酸序列，及(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 303 之胺基酸序列具有至少 99% 序列一致性之胺基酸序列。在另一實施例中，該抗 IL-33 抗體包含：(a) VH 域，其包含 SEQ ID NO: 36 之胺基酸序列，及(b) VL 域，其包含 SEQ ID NO: 37 之胺基酸序列的；且該抗 IL-13 抗體包含(a) VH 域，其包含 SEQ ID NO: 302 之胺基酸序列，及(b) VL 域，其包含 SEQ ID NO: 303 之胺基酸序列。在另一實施例中，該抗 IL-33 包含：重鏈，其包含與 SEQ ID NO: 308 之胺基酸序列具有至少 99% 序列一致性之胺基酸序列，及輕鏈，其包含與 SEQ ID NO: 309 之胺基酸序列具有至少 99% 序列一致性之胺基酸序列；且該抗 IL-13 抗體包含：重鏈，其包含與 SEQ ID NO: 304 之胺基酸序列具有至少 99% 序列一致性之胺基酸序列，及輕鏈，其包含與 SEQ ID NO: 305 之胺基酸序列具有至少 99% 序列一致性之胺基酸序列。在另一實施例中，該抗 IL-33 包含：重鏈，其包含 SEQ ID NO: 308 之胺基酸序列，及輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 309 之胺基酸序列；且該抗 IL-13 抗體包含：重鏈，其包含 SEQ ID NO: 304 之胺基酸序列，及輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 305 之胺基酸序列。

【0510】 在另一個態樣中，本發明提供一種治療有需要之受試者中之發炎性病徵(諸如，例如氣喘、氣道高反應性、氣道發炎、敗血症、敗血性休克、異位性皮炎、過敏性鼻炎、類風濕性關節炎或慢性阻塞性肺病(COPD))或纖維變性病徵(諸如，例如特發性肺纖維化(IPF))的方法，該方法包括向該受試者投與治療有效量之特異性結合 IL-33 及 IL-13 兩者之雙特異性抗體或其抗原結合抗體片段。在一個例示性實施例中，本發明提供一種治療有需要之受試者中之氣喘的方法，該方法包括向該受試者投與治療有效量之特異性結合 IL-33 及 IL-13 兩者之雙特異性抗體或其抗原結合抗體片段。該雙特異性抗體可包含特異性結合 IL-33 之結合域，該結合域來源於本文所述之抗 IL-33 抗體中任一者。該雙特異性抗體可包含如本文所述之特異性結合 IL-13 之結合域。在一個例示性實施例中，特異性結合 IL-33 及 IL-13 兩者之雙特異性抗體包含特異性結合 IL-33 之第一結合域，該第一結合域包含以下 6 個 HVR：HVR-H1，其包含 SFSMS (SEQ ID NO: 1)之胺基酸序列；HVR-H2，其包含 TISGGKTFTDYVDSVKG (SEQ ID NO: 2)之胺基酸序列；HVR-H3，其包含 ANYGNWFFEY (SEQ ID NO: 3)之胺基酸序列；HVR-L1，其包含 RASESVAKYGLSLLN (SEQ ID NO: 4)之胺基酸序列；HVR-L2，其包含 AASNRGS (SEQ ID NO: 5)之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包含 QQSKEVPFT (SEQ ID NO: 6)之胺基酸序列；及特異性結合 IL-13 之第二結合域，該第二結合域包含以下 6 個 HVR：HVR-H1，其包含 AYSVN (SEQ ID NO: 296)之胺基酸序列；HVR-H2，其包含 MIWGDGKIVYNSALKS (SEQ ID NO: 297)之胺基酸序列；HVR-H3，其包含 DGYYPYAMDN (SEQ ID NO: 298)之胺基酸序列；HVR-L1，其包含 RASKSVDSYGNSFMH (SEQ ID NO: 299)之胺基酸序列；HVR-L2，其包含 LASNLES (SEQ ID NO: 300)之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包含 QQNNEDPRT (SEQ ID NO: 301)之胺基酸序列。在另一實施例中，特異性結合 IL-33 及 IL-13 兩者之雙特異性抗體包含特異性結合 IL-33 之第一結合域，該第一結合域包含：(a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 36 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列，及(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 37 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列；及特異性結合 IL-13 之第二結合域，該第二結合域包含：(a) VH 域，

其包含與 SEQ ID NO: 302 之胺基酸序列具有至少 99% 序列一致性之胺基酸序列，及(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 303 之胺基酸序列具有至少 99% 序列一致性之胺基酸序列。在另一實施例中，特異性結合 IL-33 及 IL-13 兩者之雙特異性抗體包含特異性結合 IL-33 之第一結合域，該第一結合域包含：(a) VH 域，其包含 SEQ ID NO: 36 之胺基酸序列，及(b) VL 域，其包含 SEQ ID NO: 37 之胺基酸序列；及特異性結合 IL-13 之第二結合域，該第二結合域包含：(a) VH 域，其包含 SEQ ID NO: 302 之胺基酸序列，及(b) VL 域，其包含 SEQ ID NO: 303 之胺基酸序列。在另一個實施例中，特異性結合 IL-33 及 IL-13 之雙特異性抗體包含：(a)特異性結合 IL-33 之第一重鏈及第一輕鏈，其中該第一重鏈包含與 SEQ ID NO: 308 之胺基酸序列具有至少 99% 序列一致性之胺基酸序列，且該第一輕鏈包含與 SEQ ID NO: 309 之胺基酸序列具有至少 99% 序列一致性之胺基酸序列；及(b)特異性結合 IL-13 之第二重鏈及第二輕鏈，其中該第二重鏈包含與 SEQ ID NO: 304 之胺基酸序列具有至少 99% 序列一致性之胺基酸序列，且該第二輕鏈包含與 SEQ ID NO: 305 之胺基酸序列具有至少 99% 序列一致性之胺基酸序列。在另一實施例中，特異性結合 IL-33 及 IL-13 兩者之雙特異性抗體包含：(a)特異性結合 IL-33 之第一重鏈及第一輕鏈，其中該第一重鏈包含 SEQ ID NO: 308 之胺基酸序列且該第一輕鏈包含 SEQ ID NO: 309 之胺基酸序列；及(b)特異性結合 IL-13 之第二重鏈及第二輕鏈，其中該第二重鏈包含 SEQ ID NO: 304 之胺基酸序列且該第二輕鏈包含 SEQ ID NO: 305 之胺基酸序列。

【0511】 在另一態樣中，本發明提供一種治療有需要之受試者中之地圖狀萎縮的方法，該方法包括向該受試者投與治療有效量之 IL-33 軸結合拮抗劑(例如，本發明之抗 IL-33 抗體)及治療有效量之因子 D 結合拮抗劑。在一些情形下，因子 D 結合拮抗劑可為抗因子 D 抗體或其抗原結合片段，例如，描述於 WO 2007/056227、WO 01/70818 及/或 US 2002/0081293 中之任何抗因子 D 抗體。例如，在一些情形下，抗因子 D 抗體可包含與自由美國菌種保存中心(ATCC)寄存且名稱為 HB12476 之融合瘤產生之單株抗體 166-32 具有至少 70% 序列一致性(例如，70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、

88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性)之胺基酸序列或該單株抗體之序列。在一些情形下，該抗因子D抗體為單株抗體166-32之人類化衍生物。在一些情形下，該抗因子D抗體與單株抗體166-32結合相同抗原決定基。在一些情形下，該抗因子D抗體為來源於單株抗體166-32之抗體片段。在一些情形下，來源於單株抗體166-32之抗體片段為Fab、Fab'-SH、Fv、scFv或(Fab')₂片段。在一些實施例中，來源於單株抗體166-32之抗體片段為Fab。

【0512】 在另一個態樣中，本發明提供一種治療有需要之受試者中地圖狀萎縮(GA)的方法，該方法包括向該受試者投與治療有效量之特異性結合IL-33及因子D兩者之雙特異性抗體或其抗原結合抗體片段。該雙特異性抗體可包含特異性結合IL-33之結合域，該結合域來源於本文所述之抗IL-33抗體中任一者。該雙特異性抗體可包含特異性結合因子D之結合域，該結合域來源於以上所述之抗因子D抗體中任一者。在一些實施例中，該抗原結合抗體片段為(Fab')₂片段。

【0513】 在另一態樣中，本發明提供一種治療有需要之受試者中之GA、AMD(濕性或乾性)、DR、PCV或ROP的方法，該方法包括向該受試者投與治療有效量之IL-33軸結合拮抗劑(例如，本發明之抗IL-33抗體)及治療有效量之HtrA1結合拮抗劑。在一情形下，該HtrA1結合拮抗劑可為抗HtrA1抗體或其抗原結合片段，例如，WO 2013/055998中所描述之任何HtrA1抗體。在一些情形下，該抗HtrA1抗體為抗體片段。在一些情形下，該抗體片段為Fab、Fab'-SH、Fv、scFv或(Fab')₂片段。在一些實施例中，該抗體片段為Fab。

【0514】 在另一個態樣中，本發明提供一種治療有需要之受試者中地圖狀萎縮(GA)、AMD(濕性或乾性)、DR、PCV或ROP的方法，該方法包括向該受試者投與治療有效量之特異性結合IL-33及HtrA1兩者之雙特異性抗體或其抗原結合抗體片段。該雙特異性抗體可包含特異性結合IL-33之結合域，該結合域來源於本文所述之抗IL-33抗體中任一者。該雙特異性抗體可包含特異性結合HtrA1之結合域，該結合域來源於以上所述之抗HtrA1抗體中任一者。在一些實施例中，該抗原結合抗體片段為(Fab')₂片段。

【0515】 在另一態樣中，本發明提供一種治療有需要之受試者中之濕性 AMD 的方法，該方法包括向該受試者投與治療有效量之 IL-33 軸結合拮抗劑(例如，本發明之抗 IL-33 抗體)及治療有效量之 VEGF 結合拮抗劑。在一些情形下，該 VEGF 拮抗劑可為抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段。可使用此項技術中已知及/或本文所述之抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段中之任一者。在一些情形下，抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段為或來源於 WO 2005/044853 中所描述之抗 VEGF 抗體，該專利以全文引用之方式併入本文中。例如，在一些情形下，抗 VEGF 抗體為或來源於 G6 系列抗體(G6、G6-8、G6-23、G6-23.1、G6-23.2 或 G6-31)或 B20 系列抗體(例如，B20、B20-4 或 B20-4.1)。例如，在一些情形下，抗 VEGF 抗體包含(a)重鏈可變(VH)域，其包含與 SEQ ID NO: 334、337 或 340 中任一者具有至少 80%序列一致性(例如至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%序列一致性)之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 334、337 或 340 中任一者之序列；(b)輕鏈可變(VL)域，其包含與 SEQ ID NO: 335、336、338、339 或 341 中任一者具有至少 80%序列一致性(例如至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%序列一致性)之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 335、336、338、339 或 341 中任一者之序列；或(c)如(a)中之 VH 域及如(b)中之 VL 域。例如，在一些情形下，抗 VEGF 抗體包含 VH 域，其包含 SEQ ID NO: 334 之胺基酸序列；及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 335 之胺基酸序列(諸如抗 VEGF 抗體 G6)。在一些情形下，抗 VEGF 抗體包含 VH 域，其包含 SEQ ID NO: 334 之胺基酸序列；及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 336 之胺基酸序列(諸如抗 VEGF 抗體 G6.31)。在一些情形下，抗 VEGF 抗體包含 VH 域，其包含 SEQ ID NO: 337 之胺基酸序列；及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 338 之胺基酸序列(諸如抗 VEGF 抗體 B20)。在其他情形下，抗 VEGF 抗體包含 VH 域，其包含 SEQ ID NO: 337 之胺基酸序列；及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 339 之胺基酸序列(諸如抗 VEGF 抗體 B20-4)。在其他情形下，抗 VEGF 抗體包含 VH 域，其包含 SEQ ID NO: 340 之胺基酸序列；及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 341 之胺

基酸序列(諸如抗 VEGF 抗體 B20-4.1)。在一些實施例中，該抗 VEGF 抗體為前述抗體中任一者之人類化衍生物。在一些實施例中，該抗 VEGF 抗體為來源於前述抗體中任一者之抗體片段。在一些實施例中，該抗體片段為 Fab、Fab'-SH、Fv、scFv 或(Fab')₂ 片段。在一些實施例中，該抗體片段為 Fab。

【0516】 在另一個態樣中，本發明提供一種治療有需要之受試者中濕性 AMD 的方法，該方法包括向該受試者投與治療有效量之特異性結合 IL-33 及 VEGF 兩者之雙特異性抗體或其抗原結合抗體片段。該雙特異性抗體可包含特異性結合 IL-33 之結合域，該結合域來源於本文所述之抗 IL-33 抗體中任一者。該雙特異性抗體可包含特異性結合 VEGF 之結合域，該結合域來源於以上所述之抗 VEGF 抗體中任一者。在一些實施例中，該抗原結合抗體片段為(Fab')₂ 片段。

【0517】 在又一態樣中，本發明提供一種治療有需要之受試者中之葡萄膜炎(例如，感染性或非感染性葡萄膜炎)的方法，該方法包括向該受試者投與治療有效量之 IL-33 軸結合拮抗劑(例如，本發明之抗 IL-33 抗體)。在一些實施例中，該 IL-33 軸結合拮抗劑可作為單一療法投與。

【0518】 在又一態樣中，本發明提供一種治療有需要之受試者中之結膜炎(例如，感染性結膜炎、非感染性結膜炎或過敏性結膜炎)的方法，該方法包括向該受試者投與治療有效量之 IL-33 軸結合拮抗劑(例如，本發明之抗 IL-33 抗體)。在一些實施例中，該 IL-33 軸結合拮抗劑可作為單一療法投與。

【0519】 在一些實施例中，額外治療劑為氣喘療法，如以下所述。當前用每日經吸入抗發炎性皮質類固醇或肥大細胞抑制劑(諸如色甘酸鈉或奈多羅米)加經吸入 β2-促效劑(根據需要) (3-4 次/天)治療中度氣喘以緩解突破性症狀或過敏原或運動誘發之氣喘。例示性經吸入皮質類固醇包括 QVAR®、PULMICORT®、SYMBICORT®、AEROBID®、FLOVENT®、FLONASE®、ADVAIR®及 AZMACORT®。額外氣喘療法包括長效支氣管擴張劑(LABD)。在某些實施例中，LABD 為長效 β-2 促效劑(LABA)、白三烯受體拮抗劑(LTRA)、長效毒蕈鹼拮抗劑(LAMA)、茶鹼或口服皮質類固醇(OCS)。例示

性 LABD 包括 SYMBICORT®、ADVAIR®、BROVANA®、FORADIL®、PERFOROMIST™及 SEREVENT®。

【0520】 上文指出之該等組合療法涵蓋組合投藥(其中兩種或更多種治療劑包括於相同或獨立調配物中)及獨立投藥，在該情況下，可在投與額外治療劑之前、同時及/或之後投與本發明之抗體。在一個實施例中，投與抗 IL-33 抗體及投與額外治療劑彼此在約 1 個月內，或在約 1、2 或 3 週內，或在約 1、2、3、4、5 或 6 天內進行。本發明之抗體亦可用於與放射療法組合使用。

【0521】 本發明之 IL-33 軸結合拮抗劑(例如，本發明之抗 IL-33 抗體)(及任何額外治療劑)可藉由任何合適之方法投與，包括非經腸、肺內及鼻內及希望用於局部治療時之病灶內投與。非經腸輸注包括肌肉內、靜脈內、動脈內、腹膜內或皮下投藥。在一些情形下，本發明之 IL-33 軸結合拮抗劑(例如，抗 IL-33 抗體)可經玻璃體內、肌肉內、靜脈內、皮內、經皮膚、動脈內、腹膜內、病灶內、顱骨內、關節內、前列腺內、胸膜內、氣管內、鞘內、鼻內、陰道內、直腸內、經局部、腫瘤內、腹膜、皮下、結膜下、囊泡內、黏膜、心囊內、臍索內、眼內、眶內、經口、經局部、經皮、眼周、經結膜、眼筋膜囊內、前房內、視網膜下、眼球後、小管內、藉由吸入、藉由注射、藉由植入、藉由輸注、藉由連續輸注、藉由直接局部灌注洗浴靶細胞、藉由導管、藉由灌洗、於乳膏中或於脂質組合物中投與。本文中所描述之方法中所利用的組合物亦可全身性或局部投與。投藥可藉由任何合適之途徑進行，例如藉由注射，諸如靜脈內或皮下注射，部分視投藥為短暫投藥或是長期投藥而定。本文中涵蓋各種投藥時程，包括但不限於在不同的時間點進行單次或多次投藥、團注投藥及脈衝式輸注。

【0522】 在一些情形下，IL-33 軸結合拮抗劑(例如，本發明之 IL-33 抗體)可藉由眼部組織注射，例如使用玻璃體內、眼內、眼周、經結膜、結膜下、筋膜下、前房內、視網膜下、眼球後或小管內注射；藉由直接施加至眼睛，例如，使用導管或其他放置裝置(例如，視網膜球粒、眼內插入物、栓劑或包含多孔、無孔或凝膠狀材料之植入物)；藉由局部眼部滴劑或軟膏劑；或藉由陷凹中或鄰近鞏膜(經鞏膜)植入或鞏膜中(鞏膜內)或眼睛內之緩

釋裝置而直接投與至眼睛。前方內注射可經由角膜進入前房以允許藥劑到達小梁網。小管內注射可進入鞏膜靜脈竇引流靜脈收集通道或進入鞏膜靜脈竇。

【0523】 將以符合良好醫學實務之方式調配、給與及投與本發明之抗體。在此情形下要考慮之因素包括所治療之特定病症、所治療之特定哺乳動物、個別患者之臨床病狀、病症之病因、藥劑之傳遞部位、投藥方法、投藥時程及醫學從業者已知的其他因素。抗體不必而是視情況與一或多種當前用於預防或治療所述病症之藥劑一起調配。該等其他藥劑之有效量視調配物中所存在之抗體之量、病症或治療之類型及上文論述之其他因素而定。此等一般以與如本文中所描述相同之劑量及投藥途徑，或以本文總所描述之劑量之約 1%至 99%，或用憑經驗/以臨床方式確定適當之任何劑量及任何途徑使用。

【0524】 為了預防或治療疾病，本發明抗體之適當劑量(當單獨或與一或多種其他額外治療劑組合使用時)將視欲治療之疾病類型、抗體類型、疾病嚴重程度及病程、是出於預防目的或是治療目的投與抗體、先前療法、患者之臨床病史及對抗體之反應及主治醫師之判斷而定。該抗體適合一次性或經一系列治療投與患者。視疾病之類型及嚴重程度而定，約 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至 15 mg/kg (例如，0.1 mg/kg 至 10 mg/kg)之抗體可為投與至患者之初始候選劑量，無論例如藉由一或多次分開投與或藉由連續輸注。一個典型每日劑量可在約 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至 100 mg/kg 或 100 mg/kg 以上之範圍內，視以上提及之因素而定。對於經若干天或更久重複投與，視病狀而定，治療一般將持續直至出現對疾病症狀之所要抑制。該抗體之一個例示性劑量將在約 0.05 mg/kg 至約 10 mg/kg 範圍內。因而，可向患者投與一或多個約 0.5 mg/kg 、2.0 mg/kg 、4.0 mg/kg 或 10 mg/kg 之劑量(或其任何組合)。此類劑量可間歇性地投與，例如每週、每兩週、每三週或每四週(例如，使得患者接收約 2 至約 20 個劑量，或例如約 6 個劑量之抗體)。例如，可每月一次投與劑量(例如，藉由皮下注射)。可投與初始較高負載劑量，隨後投與一或多個較低劑量。然而，其他劑量方案可為有用的。此療法之進展係藉由習知技術及分析法容易地監測。

【0525】 應瞭解以上調配物或治療方法中之任一者可替代或除抗 IL-33 抗體之外使用本發明之免疫結合物來進行。

H. 製品

【0526】 在本發明之另一態樣中，提供含有適用於治療、預防及/或診斷上述病症之材料的製品。該製品包含容器及處於該容器上或與該容器相關聯之標籤或包裝插頁。合適之容器包括例如瓶、小瓶、注射器、IV 溶液袋等。該等容器可由多種材料(諸如玻璃或塑膠)製成。該容器容納可有效治療、預防及/或診斷病狀之一組合物自身或該組合物與另一組合物之組合，且可具有無菌進入口(例如，該容器可為靜脈內溶液袋或具有可由皮下注射針刺穿之瓶塞的小瓶)。該組合物中之至少一種活性劑為本發明之抗體。該標籤或包裝插頁指示該組合物用於治療所選病狀。此外，該製品可包含(a)其中含有組合物之第一容器，其中該組合物包含本發明之抗體；及(b)其中含有組合物之第二容器，其中該組合物包含另一細胞毒性劑或其他治療劑。本發明之此實施例中之製品可進一步包含指示該等組合物可用於治療特定病狀之包裝插頁。可替代地，或另外，該製品可進一步包括第二(或第三)容器，該容器包含醫藥學上可接受之緩衝劑，諸如抑菌注射用水(BWFI)、磷酸鹽緩衝鹽水、林格氏溶液及右旋糖溶液。其可進一步包括自商業及使用者之立場來看合乎需要之其他材料，包括其他緩衝劑、稀釋劑、過濾器、針及注射器。

【0527】 應瞭解以上製品中之任一者可替代或除抗 IL-33 抗體之外包括本發明之免疫結合物。

III. 實例

【0528】 以下為本發明之方法及組合物之實例。應瞭解鑒於以上提供之一般性描述，可實施各種其他實施例。

實例 1. 產生抗 IL-33 抗體

【0529】 可尋求若干策略來開發治療性抗 IL-33 抗體，如下文所述。候選抗 IL-33 抗體之所要特徵包括與人類 IL-33 特異性結合、與食蟹獼猴(cyno) IL-33 之交叉反應性、抑制 IL-33 活性(如例如在基於細胞之 IL-33 報導體分析中所量測)及/或阻斷與 IL-33 受體(ST2 及 IL-1RAcP)之結合。

A. 開發及表徵小鼠單株抗人類 IL-33 融合瘤抗體

【0530】 用與單磷醯基脂質 A 及海藻糖二棒分枝菌酸酯 (MPL®+TDM)佐劑(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO)·或 Toll 樣受體(TLR)促效劑 MPL® (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO)·聚肌苷酸-聚胞苷酸(PolyI:C ; InvivoGen, San Diego, CA)·R848 (InvivoGen)及 CpG 寡去氧核苷酸 (InvivoGen)之組合混合之各自 2 µg 之人類(hu) IL-33 及食蟹獼猴(cyno) IL-33 蛋白(Genentech, Inc.)每週兩次腹膜內免疫 BALB/c 小鼠(Charles River, Hollister, CA)或 *IL33* 基因剔除(ko)小鼠(Genentech, Inc.)。在最後一次免疫之後三天收集脾及骨髓。經由電融合(Harvard Apparatus, Holliston, MA)使來自此等小鼠之脾細胞與 P3X63-Ag8U.1 小鼠骨髓瘤細胞(美國菌種保存中心, Rockville, MD)融合。將融合細胞在 37°C、7% CO₂ 下,在 CLONACELL™-HY 培養基 C (StemCell Technologies, Vancouver, BC, Canada)中培育隔夜,隨後再懸浮於具有抗物種 IgG-FITC (Jackson ImmunoResearch, West Grove, PA)之半固體 CLONACELL™-HY 培養基 D (StemCell Technologies)中且接種至 OMNIWELL™盤(Thermo Fisher Scientific, Rochester, NY)中。在接種之後 7 天,使用 CLONEPIX™ FL (Genetix, New Milton, Hampshire, UK)選擇螢光菌落且轉移至含有 CLONACELL™-HY 培養基 E (StemCell Technologies)之 96 孔盤中。如下文所描述,在揀選之後 7 天,藉由酶聯免疫吸附分析(ELISA)針對人類 IL-33 蛋白對上清液進行篩選。擴增顯示人類 IL-33 結合之融合瘤細胞株且藉由 ELISA 再測試;自藉由 ELISA 展示與人類及食蟹獼猴 IL-33 結合之細胞株收集上清液且藉由蛋白質 A (MABSELECT™ SURE™, GE Healthcare, Pittsburgh, PA)純化。如下文所述,使用 HEK-BLUE™細胞報導體套組(InvivoGen)評估經純化之 IgG 阻斷 IL-33 與 ST2 結合之能力。使用來自一大組融合瘤之高通量 IgG 純化系統允許較早及有效選擇潛在阻斷純系。使用 RNEASY®套組(Qiagen, Hilden, Germany)自強阻斷融合瘤細胞株提取 RNA,且產生及擴增 cDNA 以用於序列測定,如下文所述。將重鏈及輕鏈之可變區基因插入 pRK 質粒載體(Genentech, Inc.)中以用於表現。在 293 細胞中重組表現來自展示最高 IL-33 阻斷活性及親和力之獨特純系之質粒 DNA。隨後藉由蛋白質 A 親和層析純化上清液。

B. 自單一 B 細胞選殖產生抗 IL-33 單株抗體

【0531】 如上文所述用人類及食蟹獼猴 IL-33 免疫轉殖基因小鼠。在初始免疫及 7 次加強免疫之後，針對與 IL-33 之結合對來自經免疫之轉殖基因小鼠之血清進行測試。鑑別了對人類及食蟹獼猴 IL-33 具有顯著高效價之小鼠且隨後在 HEK-BLUE™分析中針對 IL-33 與 ST-2 結合之血清抑制進行測試。自展示 IL-33 阻斷活性之小鼠分離脾、淋巴結及骨髓組織。將該等組織以機械方式減小為單細胞懸浮液，與 IL-33 抗原(人類及食蟹獼猴)預混合，且脾內植入 muSCID 小鼠中。7-8 天之後，移除脾且作為單細胞再懸浮。將脾細胞用螢光團結合之標記物染色以鑑別 CD138 陽性漿母細胞及 IgM 陽性群體。藉由 FACST™流式細胞術將為 IgM 陰性且能夠結合人類及食蟹獼猴 IL-33 之漿母細胞群體單獨分選至 96 孔盤中。將經分選細胞之免疫球蛋白可變區進行分子克隆且重排至人類 IgG1 哺乳動物表現載體中。使各經重排之單株抗體短暫表現於哺乳動物細胞中且純化。一般性方法描述於 Lin 等人 (*Nature Protocols* 9:1563-1577, 2014)中。

C. 自經免疫噬菌體來源之文庫產生抗 IL-33 單株抗體

【0532】 從分離自用人類及食蟹獼猴 IL-33 免疫之轉殖基因小鼠之 RNA 構築噬菌體上所呈現之單鏈 Fv 文庫。將 ScFv 噬菌體呈現文庫針對人類及食蟹獼猴 IL-33 淘洗若干輪。繁殖個別噬菌體純系且針對與人類及食蟹獼猴 IL-33 之結合藉由 ELISA 進行分析。將陽性結合純系重排以用於以 IgG 形式表現且短暫表現。自短暫表現培養物純化 IgG 且針對與 IL-33 之結合及針對 IL-33 與 HEK-BLUE™細胞結合之抑制進行測試。

實例 2. 抗 IL-33 抗體之篩選及測序

A. 針對抗人類/食蟹獼猴 IL-33 抗體之 ELISA 篩選

【0533】 以 ELISA 形式針對產生結合人類及食蟹獼猴 IL-33 之單株抗體對如上所述產生之融合瘤純系進行篩選。為篩選所產生之 1921 融合瘤細胞株，總體上如 Baker 等人(*Trends Biotechnol.* 20:149-156, 2002)中所描述進行 ELISA。簡言之，將 96 孔 MAXISORP®平底盤(Nalge Nunc International, Rochester, NY)用 50 μ l 可溶性 IL-33 (Genentech)以於塗佈緩衝液(0.05 M 碳酸鹽緩衝液，pH 9.6)中 2 μ g/ml 之濃度塗佈，密封且在 4°C 下儲存隔夜。在

移除塗佈溶液之後，將含有於磷酸鹽緩衝鹽水(PBS) (pH 7.4) (ELISA diluent) 中之 0.5%牛血清白蛋白(BSA)及 0.05% TWEEN®-20 之 200 µl 分析/阻斷溶液添加至各孔且在室溫下在攪拌下培育一小時。隨後用 300 µl 於 PBS (洗滌緩衝液)中之 0.05% TWEEN®-20 洗滌孔三次。

【0534】 在洗滌步驟之後，將來自個別融合瘤純系之 100 µl 培養物上清液添加至個別孔。將培養盤在室溫下在攪拌下培育一小時，且用如之前之洗滌緩衝液洗滌孔三次。

【0535】 在洗滌之後，將 50 µl 與辣根過氧化酶偶合之綿羊抗小鼠 IgG (與人類 IgG (MP Biomedicals, Solon, OH)無交叉反應性)於 ELISA 稀釋劑中之 1:1000 稀釋液添加至各孔。將培養盤在室溫下在攪拌下培育一小時，用如之前之洗滌緩衝液洗滌三次且用紙巾拍乾。藉由添加 50 µl 四甲基聯苯胺 (TMB)微孔過氧化酶受質(BioFX Laboratories, Owing Mills, MD, 目錄號 TMBW-0100-01)至各孔且在室溫下培育 5-10 分鐘或直到觀察到顏色變化來使孔顯影。藉由添加 50 µl 之 TMB 停止溶液(BioFX Laboratories 目錄號 BSTP-0100-01)至各孔來終止酶促顯色。用 SUNRISE™盤讀取器(Tecan US, Inc., Research Triangle Park, NC)在 650 nm 下分析培養盤。

【0536】 在第一次免疫之前採集之免疫前血清用作陰性對照。在 7 次免疫之後採集之免疫血清用作陽性對照。

【0537】 純系 2B6、6C11、9F6、10C12 及 10H2 針對人類 IL-33 及食蟹獼猴 IL-13 結合為陽性。

B. 基於細胞之 IL-33 阻斷分析

【0538】 藉由基於細胞之阻斷分析來測定使用上述方法獲得之抗 IL-33 抗體之 IL-33 中和活性，其中 IL-33 刺激 HEK-BLUE™ IL-33/IL-1β 細胞(InvivoGen)且活化 NF-κB 及 AP-1 路徑，從而觸發經分泌鹼性磷酸酶 (SEAP)之產生(圖 1A)。HEK-BLUE™ IL-33/IL-1β 細胞為人類 HEK293 細胞，該等細胞已用人類 ST2 構築體(pUNO1-hIL01RL1a; SEQ ID NO: 311)穩定轉染且包含在融合至五個 NF-κB 及五個 AP-1 結合位點之 IFN-β 最小啟動子 (InvivoGen)控制下之 SEAP 報導基因。pUNO1-hIL01RL1a 質粒編碼具有 SEQ ID NO: 312 之胺基酸序列之 ST2L 蛋白。HEK293 細胞表現內源性

IL-1RAcP。用於基於細胞之阻斷分析中之 IL-33 的胺基酸序列為如下：成熟人類 IL-33 (S112-T270)，SEQ ID NO:313；人類 IL-33 N-His，SEQ ID NO: 314；人類 IL-33 N-His C-Avi，SEQ ID NO: 315；成熟食蟹獼猴 IL-33 (S112-T270)，SEQ ID NO: 316；食蟹獼猴 IL-33 N-His，SEQ ID NO: 317；及食蟹獼猴 IL-33 N-His C-Avi，SEQ ID NO: 318。

【0539】 簡言之，使 IL-33 配體及預稀釋之抗 IL-33 抗體混合且在室溫下培育 1 小時。將該抗體與配體混合物轉移至 HEK-BLUE™ IL-33/ IL-1β 細胞。在 37°C 下在 CO₂ 培育箱中培育 20 小時之後，藉由在與鹼性磷酸酶受質(QUANTI-BLUE™, InvivoGen)培育之後記錄在 630 nm 下之 OD 值來量測細胞培養物上清液中之 SEAP 活性。在基於細胞之阻斷分析中用作陽性對照之 sST2-LZ (sST2 (M1-F328) C 末端白胺酸拉鍊(LZ)-Flag-His) (參見例如，圖 2)之全長胺基酸序列可見於 SEQ ID NO: 319 中。sST2-LZ 之成熟形式(其中信號肽已移除)顯示於 SEQ ID NO: 310 中。

【0540】 當以 IgG 形式表現時，經純化之抗 IL-33 抗體顯示在小於 1 nM 之濃度下完全抑制 IL-33 (圖 2)。相比之下，用對 IL-13 具有特異性之陰性對照單株抗體未觀察到抑制(未顯示)。

C. 融合瘤分子選殖及測序

【0541】 不經 RNA 純化自細胞直接選殖由各融合瘤細胞株表現之抗體。使用經修改之 5' RACE (cDNA 末端之快速擴增)方案(Qzawa 等人 *Bio Techniques* 40(4):469-478, 2006)選殖免疫球蛋白重鏈及輕鏈可變區。在 55 °C 下持續 1 小時用對鼠類重鏈恆定區(5'-TTTYTTGTCCACCKTGGTGCTG C-3'，SEQ ID NO: 320)及輕鏈恆定區(5'-GTAGAAGTTGTTCAAGAAG-3'；SEQ ID NO: 321)具有特異性之寡核苷酸引子使用 SUPERScript® III (Invitrogen, Carlsbad, CA)逆轉錄酶自融合瘤細胞直接產生第一股 cDNA。設計簡併引子以允許在各種鼠類重鏈同型內觸發。在 37°C 下持續 1 小時使用末端去氧核苷醯基轉移酶(Promega, San Luis Obispo, CA)及 dGTP (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN)對逆轉錄酶產物之 3'端 poly-G 加尾。使用巢式重鏈恆定區引子(5'-GTGTAGAGKYCAGACTSCAGG-3'；SEQ ID NO: 322)及輕鏈恆定區引子(5'-GAGGCACCTCCAGATGTTAAC-3'；SEQ ID N

O: 323)及含 poly-C 之 N 末端引子(5'-GATTCAAATCTCAATTATATAATCC GAATATGTTTACCGGCTCGCTCATGGACCCCCCCCCCCCCDN-3' ; SEQ ID NO: 324)藉由降落 PCR (ADVANTAGE®-GC 2, Clontech, Mountain View, CA)單獨進行可變重鏈及輕鏈 cDNA 之擴增。使用 N 末端引子(5'-CAATTATATAATCCGAATATG-3' ; SEQ ID NO: 325)、重鏈恆定區引子(5'-GARTARCCCTTGACCAGGC-3' ; SEQ ID NO: 326)及輕鏈恆定區引子(5'-GAAGATGGATACAGTTGGTGC-3' ; SEQ ID NO: 327)進行第二巢式降落 PCR 組。

【0542】 將 PCR 產物接合至 pCR2.1®-TOPO®選殖載體(TOPO® TA 選殖套組, Invitrogen, Carlsbad, CA)且轉化至 ONESHOT®前 10 勝任細胞中。分離經轉化之大腸桿菌(*E. coli*)菌落且培養以用於 DNA 質粒分離。對該等質粒進行測序以確定各細胞株之 VH 及 VL 之 DNA 序列。在序列測定之後，使用含有核酸內切酶限制位點(EcoRI 及 XhoI)之引子藉由 PCR 擴增重鏈及輕鏈可變區以允許次選殖至分別編碼哺乳動物 IgG 及 IgK 表現載體之鼠類 IgG_{2a} 及 κ 恆定區中。

【0543】 在次選殖融合瘤細胞之前，對親本純系進行分子選殖以測定重鏈可變域及輕鏈可變域之序列。在次選殖之前進行選殖以在融合瘤純系於次選殖過程期間由於不穩定性而損失之情形下俘獲序列。基於分子選殖序列資料，基於 CDR 及構架序列之比對確定 17C4、17H2 及 19C11 為姊妹株純系。這與針對三個純系產生之分析資料一致。

D. 鼠類融合瘤來源之純系之人類化

【0544】 選擇表現以高親和力結合 IL-33 且阻斷細胞因子與其受體 ST2 之結合之抗體的鼠類融合瘤以用於人類化。將自選殖融合瘤獲得之抗體的可變序列與最接近匹配之人類可變共同序列進行比對。使用 Kunkel 突變誘發(參見，例如，Kunkel 等人 *Methods Enzymol.* 154: 367-382, 1987)將來自鼠類融合瘤抗體之高變區(HVR)移植於相應人類可變共同序列中。藉由使輕鏈及重鏈中在游標位置處之殘基突變回至鼠類以及構架/HVR 相互作用位點及可變重鏈及可變輕鏈相互作用來產生各純系之額外變異體。舉例而言，將融合瘤純系 10C12 之經選殖 HVR 序列移植於共同 κ III 輕鏈及共同

VHIII 重鏈中以產生人類化變異體。

【0545】 將融合瘤純系 10H2 之經選殖 HVR 序列移植於共同 κ IV 輕鏈及共同 VHIII 重鏈中以產生人類化變異體。6C11、2B6 及 9F6 之經選殖 HVR 序列以與 10C12 及 10H2 類似形式人類化。使人類化變異體短暫表現於 293 細胞中且隨後針對結合及功能進行測試。

【0546】 在 Biacore 3000 或 T200 儀器(GE Healthcare)上使用表面電漿子共振(SPR)來量測融合瘤來源之純系 10C12、10H2、6C11、2B6 及 9F6 之人類化變異體與 IL-33 的結合動力學。根據製造商之方案經由基於胺之偶合將抗人類 Fc (GE Healthcare)固定於 CM5 感測器晶片上。在 500-600 共振單位(RU)之水準下俘獲人類化變異體抗 IL-33 抗體。量測抗體與人類 IL-33 (Genentech, huIL33.his)之結合。範圍為 0.78 至 50 nM 之人類 IL-33 的兩倍濃度系列用於實驗。在 25°C 溫度下使用 2 分鐘注入時間與 30 μ l/分鐘流速、且用 10 mM HEPES (pH 7.4)、150 mM NaCl、3 mM EDTA 及 0.005% TWEEN®-20 之操作緩衝液來記錄 IL-33 結合之感測圖(Sensogram)。在注入之後，在操作緩衝液中持續 600 秒監測配體與抗體之解離。在結合循環之間用 3M 氯化鎂之 40 μ l 注入來再生表面。在減去僅包含操作緩衝液之空白之後，使用 1:1 Langmuir 結合模型與由製造商供應之軟體對針對 IL-33 與人類化抗 IL-33 抗體之結合所觀察到之感測圖進行分析以計算動力學及結合常數，包括解離常數(KD)。在人類化之後，抗 IL-33 10C12 人類化變異體保留與人類 IL-33 之高親和力結合，如藉由 Biacore 所量測(參見圖 3 及表 2)。表 2 亦顯示來源於 B 細胞選殖及噬菌體呈現之所選擇抗體純系的動力學資料。

【0547】 為測試人類化抗 IL-33 抗體以及自單一 B 細胞選殖(例如，4G12 及衍生物及 3E3)及噬菌體呈現獲得之抗體的功能，如上文所述量測其在基於細胞之受體阻斷分析中之活性。針對阻斷人類及食蟹獼猴 IL-33 與 ST2 之結合對抗體進行測試。在表 3 中顯示針對所選擇抗體群之受體阻斷分析的結果。

表 2：所選擇抗 IL-33 抗體純系之動力學資料

純系	類型	來源	K _D (人類)	K _D (食蟹獼猴)
10C12	鼠類	<i>IL33 KO</i>	≤ 7 pM	70 pM
10C12.38.H6.87Y.58I	人類化		15 pM	37 pM
10C12.38.H7.87Y.58I	人類化		177 pM	
10H2	鼠類	Balb/C	60 pM	90 pM
10H2.36.F10	人類化		220 pM	
10H2.36.F10.30V.54D	人類化		220 pM	
4G12	B 細胞選殖		96 pM	60 pM
4G12.62A	人類化		84 pM	73 pM
4G12.FW4	人類化		38 pM	70 pM
4G12.F10.F6	B 細胞選殖		110 pM	60 pM
4G12.F11.F8	B 細胞選殖		100 pM	40 pM
3E3	B 細胞選殖		260 pM	40 pM
6C11	鼠類	Balb/C	60 pM	790 pM
6C11.34.B2	人類化		225 pM	
6C11.34.B2.52bS	人類化		310 pM	
6C11.HC.G.2.52 CA	人類化		152 pM	
2B6	鼠類	Balb/C	30 pM	330 pM
2B6.35.D1	人類化		312 nM	
2B6.54S	人類化		336 nM	
2B6.55A (NA)	人類化		363 pM	
9F6	鼠類	Balb/C	70 pM	910 pM
9F6.34.E10	人類化		795 pM	
101.B11	轉殖基因 小鼠/噬菌體呈現		527 pM	783 pM
101.E11	轉殖基因 小鼠/噬菌體呈現		420 pM	467 pM
101.D9	轉殖基因		361 pM	576 pM

純系	類型	來源	K _D (人類)	K _D (食蟹獼猴)
	小鼠/噬菌體呈現			

表 3：所選擇抗 IL-33 抗體純系之受體阻斷資料

純系	細胞分析(人類) IC ₉₀ (µg/mL)	細胞分析(人類) IC ₉₀ (nM)	細胞分析(食蟹獼猴) IC ₉₀ (µg/mL)	細胞分析(食蟹獼猴) IC ₉₀ (nM)
10C12	0.002	0.013	0.193	1.27
10C12.38.H6.87Y.58I	0.004	0.026	0.185	1.22
10C12.38.H7.87Y.58I	0.003	0.02	0.09	0.594
10H2	0.003	0.02	0.041	0.27
10H2.36.F10	0.17	1.12	0.025	0.165
10H2.36.F10.30V.54D	0.344	2.27	>1.5	>9.9
4G12	0.128	0.845	0.032	0.211
4G12.62A	0.187	1.23	0.014	0.092
4G12.FW4	0.17	1.12	0.034	0.224
4G12.F10.F6	0.16			
4G12.F11.F8	0.31			
3E3	0.21			
6C11	0.021	0.14	>1.5	>9.9
6C11.34.B2	0.017	0.112	>1.5	>9.9
6C11.34.B2.52bS	0.0087	0.057	>1.5	>9.9
6C11.HC.G.2.52 CA	0.0305	0.201	>1.5	>9.9
2B6	0.02	0.13	0.526	3.47
2B6.35.D1	0.0093	0.061	0.184	1.21
2B6.54S	ND	ND	ND	ND
2B6.55A (NA)	ND	ND	ND	ND
9F6	0.011	0.73	>1.5	>9.9
9F6.34.E10	0.0128	0.84	> 1.5	>9.9
101.B11	0.3			
101.E11	0.1			
101.D9	0.3			

實例 3. IL-33 在眼科病症(包括年齡相關性黃斑變性(AMD))中之發炎

中的作用

【0548】 發炎通常認為係由感染或損傷觸發之防禦反應。發炎亦可在不存在感染或明顯組織損傷情形下由組織緊張及功能障礙誘發。此類無菌發炎反應之實例見於中樞神經系統中之免疫特權區域處，包括視網膜。在 AMD 中，視網膜及襯底視網膜色素上皮(RPE)細胞終身暴露於各種刺激物(例如，光、氧化應激及蛋白水解酶)可導致異常心血管生成、RPE 細胞死亡及光受體損失。神經視網膜損失經常與無菌發炎反應相關，其部分特徵在於光受體及光受體外節層中單核吞噬細胞之積聚。引發單核吞噬細胞之募集的因素在很大程度上仍然未知。

A. 人類黃斑之 Müller 細胞中之 IL-33 表現在 AMD 中增加

【0549】 黃斑(人類視網膜中心附近之區域)對高銳度視力而言為重要的。黃斑中 RPE 及光受體細胞由於終身暴露於氧化應激或暴露於視覺循環之毒性副產物所致之活力降低可對於視功能具有嚴重後果。為確定 IL-33 表現是否相較於周邊視網膜在黃斑中不同，藉由 RNA 測序(RNA-seq)對經解剖之死後人類視網膜(圖 4A)進行分析。IL-33 轉錄物相較於正常供體之周邊視網膜在黃斑中顯著增加，而其他介白素 1 (IL-1)家族細胞因子 IL-1 α 、IL-1 β 及 IL-18 之表現水準相較於黃斑在周邊視網膜中相似或增加(圖 4B)。

【0550】 為進一步確定正常人類視網膜中之 IL-33 之細胞來源，將來自無眼部疾病病史之人類供體的 7 只眼睛進行加工以用於免疫組織化學。與 RNA 測序結果一致，IL-33 主要存在於中央視網膜之波形蛋白特異性 Müller 細胞之細胞核中，在周邊視網膜中具有顯著較低數目之 IL-33 陽性(IL-33⁺) Müller 細胞(圖 5A-5E)。IL-33 亦表現於 RPE 細胞之亞群之細胞核中，其中相較於周邊視網膜在中央視網膜中具有略微更高表現(圖 5B、5C 及 5D)。視網膜神經節細胞層中之 IL-33⁺星形細胞(膠質纖維酸性蛋白陽性(GFAP⁺))及脈絡膜之 IL-33⁺內皮細胞(質膜囊泡相關蛋白陽性(PLVAP⁺))的數目相較於周邊視網膜在中央視網膜中沒有不同。

【0551】 在具有 AMD 病史之供體中，在黃斑中觀察到 RPE 區及光受體細胞損失、晚期乾性 AMD 或地圖狀萎縮之回憶(圖 6A 及 6B)。使用多標記物螢光免疫組織化學，在 RPE 及光受體萎縮區域中觀察到增加數目之

IL-33⁺ Müller 細胞及骨髓細胞(圖 6A-6E)。AMD 非病變區域中 IL-33⁺ Müller 細胞之數目顯著低於對照之中央視網膜中之彼等 IL-33⁺ Müller 細胞的數目(圖 6C)。不希望受理論之約束，這可能係由於以下事實：非病變區域通常位於中央視網膜中，在中央視網膜中 IL-33⁺ Müller 細胞豐度比非 AMD 眼睛之中央視網膜中低(圖 5D)。亦在 AMD 病變區域之脈絡膜中觀察到相對於對照或非病變區域增加之 IL-33⁺細胞(圖 6D)。Iba1⁺骨髓細胞中無一者對 IL-33 為陽性(圖 6E)。在 AMD 患者之亞群之玻璃體中，IL-33 水準相較於正常對照(具有黃斑裂孔或黃斑皺褶之患者)顯著增加(圖 6F)。

B. 在光毒性應激之後 IL-33 在活體外及活體內加工且自 Müller 細胞釋放

【0552】 在大鼠視網膜中，IL-33 主要表現於中央及周邊視網膜之波形蛋白陽性 Müller 細胞中(圖 7A)，如先前針對小鼠視網膜所描述(圖 7B)。與人類眼睛中之 IL-33 表現模式相比，IL-33 表現在正常大鼠及小鼠眼睛中之 RPE 或脈絡膜內皮細胞中極低，且在 RPE 或脈絡膜中幾乎未觀察到 IL-33⁺細胞(圖 7A 及 7B)。在正常小鼠眼睛中，IL-33 mRNA 及蛋白質表現相較於其他 IL-1 家族成員(IL-1 α 、IL-1 β 及 IL-18) (圖 7C)高若干數量級。rMC-1 細胞(自暴露於強光之大鼠獲得之 Müller 細胞株(Sarthy 等人 *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 39:212-216, 1998)用於研究活體外 IL-33 釋放之調控。培養物中之 rMC-1 Müller 細胞展現經活化表型，如由 GFAP 表現所顯示(圖 7D)(亦參見 Sarthy 等人同上)。rMC-1 Müller 細胞之次細胞分級分離鑑別了細胞核部分中之 30 kDa pro-IL-33 (IL-33p30)及約 24 kDa 及約 19 kDa (IL-33p19) C 末端肽，而 IL-33p19 為表現於細胞質中之主要物質(圖 7E)。使 rMC-1 細胞暴露於高葡萄糖(25 mM)培養基(其活化 Müller 細胞(圖 7F；亦參見 Sarthy 等人，同上)相較於在低葡萄糖(5.5 mM)培養基中培養之細胞(圖 7G)顯著增加 IL-33 分泌。培養物上清液之西方墨點分析展示 IL-33p19 為僅有 IL-33 種類(圖 7G)。高葡萄糖刺激(達 72 小鼠)未誘導 rMC-1 細胞上之細胞滲透或膜聯蛋白 V 染色(圖 7H)，從而指示高葡萄糖培養基中增加之 IL-33p19 分泌與增加之細胞死亡不相關。此等資料證明 IL-33 表現於人類及齧齒動物 Müller 細胞中，主要定位至細胞核，且 IL-33p19 可自培養物中經

活化之活大鼠 Müller 細胞釋放。

【0553】 接下來，進行 IL-33 是否在活體內 Müller 細胞活化之後自 Müller 細胞分泌之分析。使齧齒動物恆定暴露於強光(1200 lux)持續若干天導致與 Müller 細胞、小神經膠質細胞及巨噬細胞活化增加同時之視杆細胞及視錐細胞的進行性損失(LaVail 等人 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89: 11249-11253, 1992)。在恆定光暴露之後(CLE)，在外核層(ONL) (圖 7I)中觀察到增加數目之末端 dUTP 鏈裂端標記(TUNEL)陽性細胞，伴隨視杆細胞及視錐細胞之隨後損失(圖 7J)。在 Müller 細胞所駐留之內核層(INL)中觀察到極少 TUNEL 陽性細胞。

【0554】 為確定 IL-33 是否在活體內由細胞釋放，在 CLE 之後在不同時間點收集玻璃體。正常大鼠玻璃體中之 IL-33 水準為大約 1 ng/ml。IL-33 濃度在經光活化之眼睛中增加兩倍，在第 3 天達到平臺期(圖 7K)，這指示在光誘導之視網膜應激之後釋放 IL-33。西方墨點分析證實在尺寸上與自培養物中之 rMC-1 細胞釋放之 IL-33 片段(圖 7G)一致的經加工 C 末端 19 kDa 蛋白質(IL-33p19)為在 CLE 之前或之後存在於玻璃體中之主要 IL-33 種類(圖 7K)。全長 IL-33p30 為視網膜中之主要物質，其中在光暴露之後第 3 天開始經加工之 IL-33p19 種類之存在增加(圖 7K)，具有與玻璃體中之 IL-33p19 表現類似之時程。為確定在光損傷之視網膜及於高葡萄糖培養基中培養之 rMC-1 細胞中 IL-33p19 之存在增加是否係由於替代性 IL-33 轉錄物變異體之存在，使用跨越 IL-33 之 5'非翻譯區(5'-UTR) (外顯子 1)至終止密碼子(外顯子 9)之 PCR 引子進行 RT-PCR。在兩種情形下僅偵測到全長 IL-33 轉錄物(圖 7L)。不希望受理論之約束，此表明 IL-33p19 係藉由蛋白水解而非藉由替代性剪接產生。負責 IL-33 加工之蛋白酶尚待鑑別且為進行中研究之焦點。

【0555】 在 CLE 之後，觀察到來自大鼠 Müller 細胞之天然 IL-33 之損失。對經遺傳工程改造之 IL33^{tm2/tm2} 小鼠(Bessa 等人 *J. Autoimmunity* 55: 33-41, 2014) (其中 IL-33 之含有核定位信號及染色質結合域之 N 末端 112 個胺基酸融合至 dsRed 報導體)進行分析以測定活體內 Müller 細胞中之 IL-33 蛋白表現之調控。在來自 IL33^{tm2/tm2} 小鼠之視網膜中，主要定位至 Müller

細胞之細胞核的 IL-33 N-端-dsRed 位於視網膜之 INL 中(圖 7M)，類似於天然全長 IL-33 之定位(圖 7B)。IL33^{tm2/tm2} 視網膜之流式細胞術分析證實 Müller 細胞中 IL-33-N-端-dsRed 之選擇性表現(圖 7M)。在 CLE 之後觀察到來自肝 Müller 細胞之 IL-33-dsRed 的顯著損失而無 Müller 細胞損失(圖 7M)，此反映在不存在細胞死亡情形下自 Müller 細胞釋放 IL-33 C 末端。此發現與在光暴露之後所觀察到之來自大鼠 Müller 細胞之天然 IL-33 的損失一致。因此，此等資料證明 IL-33 之 C 末端加工形式響應於光毒性在細胞活化之後自 Müller 細胞釋放。

C. ST2 表現於經活化 Müller 細胞上且促成光受體損失

【0556】 IL-33 在結合其異二聚受體 ST2/IL1RAcP 之後觸發 MyD88 介導之信號傳導(參見例如，Schmitz 等人 *Immunity* 23: 479-490, 2005)。編碼跨膜 ST2 (ST2L)及缺乏跨膜域之 ST2 剪接變異體(sST2)之視網膜轉錄物在 CLE 之後增加 4 至 10 倍，在第 3 天達到峰值(圖 8A)。平行樣品中之流式細胞術分析鑑別經活化(GFAP⁺) Müller 細胞為光暴露之視網膜中之跨膜 ST2 的主要來源(圖 8B)，而 ST2 在光暴露之前在 Müller 細胞上不可偵測到。未在 CD11b⁺CD45^{lo} 小神經膠質細胞(圖 8B)、RGC 或光受體上偵測到 ST2。

【0557】 進行分析以確定 IL-33 與 ST2 之結合是否影響 CLE 之後之光受體存活。譜域光學相干斷層攝影術(SD-OCT)展示在 CLE7 天(圖 8C)及 14 天(圖 8D)之後，相較於 ST2^{+/+} 小鼠，ST2^{-/-} 中之視網膜之防護。總視網膜之流式細胞術分析進一步證實在 CLE 持續 14 天期間，相較於 ST2^{+/+} 小鼠，視杆細胞、視錐細胞及神經節細胞在 ST2^{-/-} 中受到保護(圖 8E)。對穿過眼睛之截面的形態測定分析顯示在視網膜上半及下半中之視網膜光毒性損傷之後 ST2^{-/-} 小鼠中之光受體的顯著保護(圖 8F)。在 CLE 之後第 7 天記錄視網膜電流圖(ERG)且展示相較於 ST2^{+/+} 小鼠，ST2^{-/-} 中視網膜細胞之翻譯為經改良之 a 及 b 波反應的防護，從而反映視網膜功能之改良(圖 8G)。與 ST2^{-/-} 小鼠之視網膜相比，分別缺乏針對 IL-1 α 、IL-1 β 及 IL-18 之受體的 IL-1R1^{-/-} 及 IL-18R1^{-/-} 小鼠的視網膜在 CLE 之後相較於野生型同窩仔畜未受保護(圖 8D)。

【0558】 為進一步確定 ST2/IL-33 相互作用之藥理學阻斷是否保護光

受體，用表現可溶性 ST2 之重組腺相關病毒(AAV) (AAV-sST2)處理小鼠，隨後 CLE 阻斷 sST2 之活性在經 IL-33 刺激之骨髓來源之肥大細胞(BMMC)中進行驗證(圖 9A)。ELISA 及西方墨點分析證實 sST2 於 AAV 感染之 HEK293 細胞中之表現(圖 9B)。視網膜下注射 AAV-sST2 導致視網膜及 RPE 中 sST2 之高水準表現(圖 9C)。用 AAV-sST2 而非對照載體處理光暴露之小鼠顯示視杆細胞、視錐細胞及神經節細胞之保護(圖 10)。此等結果證明 IL-33 與其信號傳導受體 ST2/IL1RAcP 之結合產生導致光暴露視網膜中之光受體損失的病原性反應。

D. IL-33 增加骨髓細胞募集至光受體層

【0559】 為確定 ST2/IL1RAcP 信號傳導之下游哪些路徑引起光受體損失，進行暴露於恆定光持續 3 天之 ST2^{+/+}及 ST2^{-/-}小鼠之視網膜的微陣列分析。在 CLE 之後，相較於 ST2^{-/-}小鼠，ST2^{+/+}小鼠之視網膜展現發炎特徵之總體增加，包括 CCL2、IL-1 β 、IL-6、IRF1、IRF7 及 STAT3 (圖 11A 及 11B)。即時 PCR 證實 CCL2、IL-1 β 及 IL-6 之表現增加，其中相較於 ST2^{+/+}小鼠，ST2^{-/-}小鼠中之表現顯著更低(圖 11C)。與 mRNA 表現資料一致，在 CLE 之後視網膜中之 CCL2 蛋白表現在 ST2^{-/-}中相較於 ST2^{+/+}小鼠降低(圖 11C)。

【0560】 進行分析以確定 IL-33 是否誘導 Müller 細胞中之 CCL2 表現。與以上所述之活體內結果一致，表現 Müller 細胞活化標記物 GFAP 之 rMC-1 細胞表現跨膜、表面暴露之 ST2 (圖 11D)。當用重組 IL-33 刺激時，rMC-1 細胞顯示 CCL2 表現之劑量依賴性增加，此藉由添加 IL-33 TRAP 阻斷，從而證實 IL-33 經由 Müller 細胞上之 ST2 傳導信號(圖 11D)。除 IL-33 之外，當於高葡萄糖培養基中培養時 rMC-1 細胞隨時間推移表現且分泌 CCL2 (圖 11E)。相較於在媒劑存在下培養之 rMC-1 細胞，藉由添加 IL-33 TRAP 至培養基中和由 Müller 細胞分泌之 IL-33 顯著降低 CCL2 表現(圖 11E)。此等結果證明培養物中之 Müller 細胞釋放生物活性 IL-33，該 IL-33 又可經由自分泌活化誘導 CCL2。

【0561】 視網膜中之 CD11b⁺CD45^{lo} (圖 12A 及圖 13D) 及 CD11b⁺CD45^{hi} (圖 13D)細胞表現 CCR2 (CCL2 之受體) (圖 12A)。為確定

IL-33 是否對視網膜中之骨髓細胞分佈具有任何作用，在 $ST2^{+/+}$ 及 $ST2^{-/-}$ 小鼠中在 CLE 之前及之後定量各視網膜層中之 $Iba1^{+}$ 骨髓細胞。在光暴露之前， $Iba1^{+}$ 細胞居於內網層(IPL)及外網層(OPL)中，在 ONL、外節(OS)及視網膜神經節細胞層(GCL)中具有極少細胞(圖 12B)。在 CLE 持續 14 天之後， $Iba1^{+}$ 細胞在 ONL、OS 及 GCL 中積聚，伴隨 $ST2^{+/+}$ 小鼠中之 OPL 及 IPL 中之 $Iba1^{+}$ 細胞減少。相較於 $ST2^{+/+}$ 小鼠， $ST2^{-/-}$ 小鼠顯示 ONL 及 OS 中之 $Iba1^{+}$ 細胞之 40%-50% 減少，及 OPL 中之 $Iba1^{+}$ 細胞之 50% 增加(圖 12C)。因此，在 CLE 之後， $ST2/IL1RAcP$ 信號傳導促進 CCL2 表現、視網膜外層中之 $Iba1^{+}$ 骨髓細胞之存在增加及光受體視錐細胞及視杆細胞之損失。此等結果進一步闡述了 Müller 細胞分泌之 CCL2 在光損傷或視網膜脫離之後促進 ONL 中之骨髓細胞存在及誘導光受體死亡中的先前提出之作用。

【0562】 為確定在光暴露時 IL-33/ $ST2$ 誘導之光受體損失是否藉由浸潤骨髓細胞介導，用氯膦酸鹽耗減 $ST2^{+/+}$ 及 $ST2^{-/-}$ 小鼠中之外周單核細胞且在 CLE 7 天之後定量光受體及神經節細胞之數目。氯膦酸鹽處理分別使 $Ly6C^{hi}CD115^{+}$ 及 $Ly6C^{lo/-}CD115^{+}$ 外周單核細胞耗減 80% 以上及 70% 以上(圖 12D)。在 $ST2^{+/+}$ 小鼠中，單核細胞耗減引起在 CLE 之後視杆細胞、視錐細胞及 RGC 之保護(圖 12E)。然而，當耗減單核細胞時， $ST2$ 缺乏不提供針對光受體之進一步保護，從而指示浸潤骨髓細胞介導 IL-33/ $ST2$ 誘導之光受體損失。

【0563】 為進一步確定自 Müller 細胞釋放之 IL-33 是否具有病原性作用，對經遺傳修飾之小鼠進行分析，在該小鼠中 IL-33 之 N 末端核定位信號及染色質結合域由 dsRed 替代(IL33^{tm1/tm1} 小鼠) (Bessa 等人 *J. Autoimmunity* 55: 33-41, 2014) (圖 12F)。類似於 IL33^{tm2/tm2} 小鼠，IL33^{tm1/tm1} 小鼠顯示神經視網膜之 Müller 細胞中選擇性地 dsRed 染色。然而，與 IL33^{tm2/tm2} 小鼠(其中 dsRed 經由 IL-33 N 末端錨定至細胞核)相比，在 IL33^{tm1/tm1} 小鼠中用 dsRed 替代 IL-33 N 末端防止 IL-33 錨定至細胞核，從而導致 dsRed-IL-33-C-端跨越內核層釋放至 Müller 細胞突之細胞質中(圖 12F)。與仍在內源啟動子控制下之 IL-33 轉錄相容(Bessa 等人, 同上)，視網膜中之 IL-33 mRNA 相較於 IL33^{+/+} 同窩仔畜小鼠在 IL33^{tm1/+} 及 IL33^{tm1/tm1} 小鼠中未改變，而血清及視網

膜中之 IL-33 蛋白由於缺乏 N 末端之 IL-33 的自發釋放而升高(圖 12F)。與 IL-33 軸之病原性作用進一步一致，當小鼠表現 ST2 受體鏈時(ST2^{+/+}背景)，來自 IL33^{tm1/+}及 IL33^{tm1/tm1} 小鼠之視網膜顯示 CCL2 及 IL-6 表現增加及光受體視錐細胞及神經節細胞之損失(圖 12G)。CCL2 及 IL-6 表現及視網膜細胞損失在缺乏 ST2 之 IL33^{tm1/+}及 IL33^{tm1/tm1} 小鼠中恢復至對照值(圖 12G)。此等結果指示 IL-33 在喪失其定位至細胞核之能力時自細胞釋放且誘導 ST2 依賴性細胞因子及趨化因子釋放，連同視網膜細胞之死亡。

E. 歸向視網膜之循環單核細胞係為視網膜色素上皮破壞之後 IL-33/ST2 誘導之光受體損失所需

【0564】 視網膜色素上皮(RPE)經由攝取及再循環光受體外節、從而滅活毒性視覺循環產物且滿足視網膜之代謝需求而在光受體體內恆定中執行重要作用。RPE 亦維持外部血液-視網膜障壁完整性(參見，例如，Strauss, 「The Retinal Pigment Epithelium.」，於 *Webvision: The Organization of the Retina and Visual System* (Kolb 等人編) 1995)。已提出 RPE 細胞之損失為 AND 濕性及乾性形式中之光受體損失之原因(參見，例如，Bhutto 等人 *Molecular Aspects of Medicine* 33:295-317, 2012)。碘酸鈉(NaIO₃)為在全身性投與時不可逆地影響 RPE 細胞存活之氧化化合物(Carido 等人 *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 55:5431-5444, 2014)，從而允許研究在繼發於 RPE 細胞死亡之光受體損失中重要之視網膜路徑的作用。

【0565】 全身性投與 NaIO₃ 導致到第 3 天消除中央視網膜中之大部分 RPE 細胞。此伴隨光受體外核細胞之損失、Müller 細胞之活化(圖 13A)及神經視網膜中 19-kDa 經加工形式之 IL-33 (IL-33p19)的存在，其在處理後第 3 天達到峰值(圖 13B)。用 NaIO₃ 處理亦導致 CCL2 之 >1500 倍增加(圖 13C)。由於 NaIO₃ 投與所致之 CCL2 蛋白水準之增加在缺乏 ST2 之小鼠中減弱大約 35%(圖 13C)。鑒於 Müller 細胞之 IL-33 刺激誘導 CCL2 (骨髓細胞之化學引誘劑)，進行分析以確定阻斷 IL-33 是否影響視網膜中之骨髓細胞的數目。用 NaIO₃ 處理 ST2^{+/+} 小鼠導致存在於視網膜中之 CD45^{hi}CD11b⁺CCR2⁺ 骨髓細胞的數目增加 >20 倍，其在第 3 天達到峰值。相較於 ST2^{+/+} 小鼠，在 NaIO₃ 處理之後 ST2^{-/-} 小鼠分別在第 3 天及第 7 天顯示 CD45^{hi}CD11b⁺CCR2⁺

骨髓細胞數目之增加減弱約 70%及約 50%(圖 13D)。相比之下， $CD45^{low}CD11b^{+}CCR2^{+}$ 小神經膠質細胞之數目在 $ST2^{+/+}$ 及 $ST2^{-/-}$ 小鼠中在 $NaIO_3$ 處理之後第 3 天下降 5 倍以上，且在第 7 天未恢復。 $Iba1^{+}$ 細胞之免疫組織化學分析顯示在 $NaIO_3$ 處理之後第 3 天，相較於 $ST2^{+/+}$ 小鼠， $ST2^{-/-}$ 小鼠中 OS 及 ONL 中之浸潤 $Iba1^{+}$ 骨髓細胞減少大約 50%-60%(圖 13E)。 $ST2^{-/-}$ 小鼠之神經視網膜在 $NaIO_3$ 處理之後受到保護，如由在 $NaIO_3$ 處理之後第 7 天，相較於 $ST2^{+/+}$ 小鼠， $ST2^{-/-}$ 小鼠中顯著更厚之視網膜所顯示(圖 13F)。藉由 FACS 分析進一步證明視杆細胞、視錐細胞及視網膜神經節細胞之顯著防護。與 $ST2^{-/-}$ 小鼠相比， $IL-1R1^{-/-}$ 或 $IL-18^{-/-}$ 小鼠之視網膜在 $NaIO_3$ 處理之後第 7 天相較於 WT 小鼠未受保護(圖 13G)。

【0566】 為確定浸潤骨髓細胞是否為 IL-33 誘導之光受體損失所需，將 $ST2^{+/+}$ 及 $ST2^{-/-}$ 小鼠中之外周骨髓細胞在 $NaIO_3$ 處理之前用氫磷酸鹽耗減且定量第 3 天之光受體及神經節細胞之數目。藉由流式細胞術證實 $Ly6C^{hi}CD11b^{+}CCR2^{+}$ 及 $Ly6C^{lo/-}CD115^{+}CCR2^{+}$ 外周單核細胞及 $CD45^{hi}CD11b^{+}CCR2^{+}$ 視網膜巨噬細胞之成功耗減(圖 13H 及 13I)。氫磷酸鹽介導之骨髓細胞耗減引起在 $NaIO_3$ 誘導之 RPE 細胞損失之後對神經視網膜之保護(圖 13I)。類似於來自 CLE 中之單核細胞耗減實驗之結果，當耗減骨髓細胞時 $ST2$ 之損失未產生進一步保護，從而指示浸潤巨噬細胞為在 RPE 破壞時 IL-33/ $ST2$ 誘導之光受體損失所需。

【0567】 總之，使用遺傳及藥理學方法，此等結果證明 IL-33 促成骨髓細胞募集至光受體層及視網膜細胞損失。在光誘導之損傷模型(CLE)及 RPE 破壞模型中，IL-33 軸信號傳導促進骨髓細胞積聚於視網膜之 ONL 及 OS 層中。在 RPE 細胞損失模型中，IL-33 軸信號傳導促進骨髓細胞積聚於視網膜中。在視網膜損傷之兩者齧齒動物模型及人類 AMD 中，骨髓細胞積聚於受損之視網膜中在解剖學上與光受體損失相關。

F. 材料及方法

小鼠

【0568】 $ST2$ 基因剔除($ST2^{-/-}$) BALB/c 小鼠(八代)獲自 MRC Laboratory of Molecular Biology, Cambridge, UK (參見 Townsend 等人 *J. Exp.*

Med. 191:1069-1076, 2000)。使 ST2^{-/-}小鼠逆代雜交至 C57BL/6 背景持續十代以產生 ST2^{-/-} C57BL/6 小鼠。IL33^{tm1/+}及 IL33^{tm2/tm2} BALB/c 小鼠獲自 F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basel, Switzerland (參見 Bessa 等人 *J. Autoimmunity* 55: 33-41, 2014)。由於 IL33^{tm1/+}小鼠之顯著罹病率及死亡率，將 IL33^{tm1/+}小鼠與 ST2^{-/-} BALB/c 小鼠雜交且維持在 ST2^{-/-}背景上。藉由使雌性 IL33^{tm1/+}ST2^{-/-}小鼠與雄性 IL33^{tm1/+}ST2^{+/+}小鼠育種來產生 IL33^{tm1/tm1}ST2^{-/-}小鼠。IL-1R1^{-/-} (Il1r1^{tm1Imx})、IL-18R1^{-/-} (Il18r1^{tm1Aki})及 IL-18^{-/-} (Il18^{tm1Aki}) C57BL/6 小鼠購自 Jackson Laboratory。藉由高速同類系法(speed congenics)使 IL-1R1^{-/-}及 IL-18R1^{-/-}小鼠逆代雜交至 BALB/c 背景以分別產生 IL-1R1^{-/-}及 IL-18R1^{-/-} BALB/c 小鼠(九代)。斯普拉格-道利大鼠購自 Charles River Laboratories。所有動物在 Genentech 公司圈養於無病原體之動物設施中，伴隨 12/12 小時明/暗循環，且同窩仔畜用於實驗中。動物實驗根據由 Genentech 機構動物照護及使用委員會(Institutional Animal Care and Use Committee)批准之方案且根據關於眼科及視力研究中使用動物的視力及眼科研究協會(Association for Research in Vision and Ophthalmology) (ARVO)聲明進行。

重組蛋白質

【0569】 重組小鼠 IL-33 (a.a. 109-266)購自 R&D Systems。藉由將編碼 IL-33 之胺基酸 109-264 之大鼠 cDNA 片段次選殖至 pET28 載體(Novagen)中來產生重組大鼠 IL-33 (a.a. 109-264)。該蛋白質表現於大腸桿菌中且藉由 Ni-NTA 層析、隨後凝膠過濾純化。藉由將小鼠可溶性 ST2 (a.a. 1-337)次選殖至在 C 末端具有 8x-組胺酸(His)標籤之 pRK5 表現載體中來產生重組 sST2。表現於 CHO 中之融合蛋白藉由 Ni-NTA 層析、隨後 SUPERDEX® 200 凝膠過濾進行純化。藉由阻斷來自經 IL-33 刺激之骨髓來源之肥大細胞(BMMC)之細胞因子產生來驗證 sST2 之中和活性。如所描述產生 BMMC 且用 IL-33 刺激(Moulin 等人 *Cytokine* 40:216-225, 2007)。簡言之，將 10⁵個細胞在 96 孔盤中在 20 μg/ml sST2 或對照 His-標記之蛋白質存在下在 200 μl RPMI-1640 培養基中用 1 ng/ml IL-33 刺激 24 小時。收集培養物上清液以用於藉由 ELISA (R&D Systems)量測 IL-6 及 IL-13。使用鈕入孔技術(參見例如，美國專利第 5,731,168 號及 Merchant 等人 *Nature Biotechnology* 16:677-681,

1998)產生重組 IL-33 TRAP，其中將 ST2 之細胞外域(ECD)與 IL1RAcP 之 ECD 異二聚化。將具有含「鈕」突變之 C 末端 mIgG2a Fc 片段的編碼小鼠 ST2 (a.a. 26-328)之 ECD 的 pRK5 表現載體與具有含「孔」突變之 C 末端 mIgG2a Fc 片段的編碼小鼠 IL1RAcP (a.a. 21-350)之 ECD 的 pRK5 表現載體共轉染至 CHO 細胞中。將融合蛋白藉由 MabSURE SELECT 管柱(GE Healthcare)及 SUPERDEX® 200 凝膠過濾進行純化。

恆定光暴露(CLE)

【0570】 將 8-12 週齡之雄性 BALB/c 小鼠或 6-8 週齡之斯普拉格-道利大鼠保持正常圈養，伴隨<100 lux 之光強度(用作基線，第 0 天)。對於光暴露，將動物單獨圈養於稍加修改之僅用無過濾罩之扁鋼絲擱板覆蓋之正常籠中。為避免進入籠之光之破壞，將食物顆粒放置於籠之底部上且經由連接至籠側上之水瓶提供水。藉由將籠放置在在各貨架上裝備有 48"冷白色螢光燈之 Metro 擱板貨架上來誘導視網膜變性。該擱板亦封閉於懸掛白色面板中以將光均勻反射回至貨架。相對於光源調整貨架高度以使得各貨架上之光強度為大約 1200 lux，如由光度計所量測。在 CLE 期間將籠在各貨架內且在貨架之間旋轉以確保相等光暴露。在評估之前使動物暴露於光持續如所指示之不同天數。

RPE 損失誘導之視網膜變性

【0571】 將 6-8 週齡之雄性 C57Bl/6 小鼠靜脈內注射 20 mg/kg 體重之碘酸鈉(NaIO₃) (Sigma)。基於先前劑量滴定實驗選擇 NaIO₃ 之劑量，藉由眼底成像評估 RPE 損失且藉由 OCT 評估視網膜厚度變化。如所指示，在 NaIO₃ 注射之後 3 或 7 天評估視網膜。注射等體積之鹽水的小鼠充當對照。

譜域光學相干斷層攝影術(SD-OCT)

【0572】 在 CLE 之後，使用 SPECTRALIS® HRA+OCT 系統 (Heidelberg Engineering)藉由 SD-OCT 來量測視網膜厚度。為調整以用於齧齒動物視神經，根據製造商之建議對系統進行修改，其中將 55°廣角鏡頭置於照相機前方。藉由腹膜內注射氯胺酮(70-80 mg/kg 體重)及甲苯噻嗪(15 mg/kg 體重)使小鼠麻醉。使用若干滴托吡卡胺滴眼液 USP 1% (Bausch & Lomb)使瞳孔擴張。雙側施加若干滴人工淚液以防止在程序期間之角膜脫水。

藉由距視神經之背側顛區(上象限)之水準體積掃描用於評估視網膜厚度。總視網膜厚度定義為截面影像上自內界膜(ILM)至 RPE/脈絡膜層之寬度，且在 MATLAB® (MathWorks)中使用定制自動影像分割常式進行量測。

視網膜電描記術(ERG)

【0573】 用 ESPION²™電生理學系統(Diagnosys)進行 ERG 記錄。使小鼠在 ERG 記錄之前暗適應隔夜，且所有程序在昏暗紅光下進行。使小鼠麻醉且使其瞳孔如上所述擴張。使用恆溫板維持體溫且保持在 37°C。經由前額皮下插入參比電極且在腰部中皮下插入地電極。將金環電極(小鼠電極 1.5 mm ϕ 3.2 mm) (LKC Technologies)放置在各眼睛之角膜表面上。將一滴 GONIOVISC™ 羥丙甲纖維素眼用鎮痛溶液 2.5% (HUB Pharmaceuticals)施加在角膜上以建立角膜與電極之間之電接觸，且在程序期間維持角膜濕度。將小鼠放置在用 COLORDOME™光刺激器覆蓋之平臺上。將小鼠以每強度五次閃光用三個閃光強度(0.05、1 及 25 cd·s/m²)之白光刺激。藉由引入在最低刺激強度下 15 秒至最高刺激強度下 1 分鐘範圍內之刺激間時間間隔來允許在連續閃光之間之最大視杆細胞恢復。將信號在 0.15-1000 Hz 下帶通濾波且在 2 kHz 下採樣。在動物之間，使用乙醇擦拭巾清潔電極，隨後在無菌 PBS 中沖洗。在 ERG 之後，將眼用軟膏劑局部施加在角膜上以防止乾燥。使用定制 MATLAB®軟體(Mathworks)對所有記錄之資料點進行分析，其中自 a 波之基線至波谷量測 a 波振幅，而自 a 波之波谷至 b 波之波峰量測 b 波振幅。對針對 3-5 次光刺激閃光之反應進行平均化。

氯膦酸鹽耗減耗減單核細胞/巨噬細胞

【0574】 為耗減單核細胞/巨噬細胞，分別在 CLE 或 NaIO₃ 處理之前 2 天或 1 天開始每日靜脈內投與於 200 μ l 體積中 1 mg 劑量之脂質體囊封之氯膦酸鹽(Encapsula Nano Sciences)。對照小鼠接受相同體積之對照脂質體。為監測全身性單核細胞耗減，在用異氟烷麻醉下經由心臟穿刺採集血液。用 ACK (氯化鉀銨)溶解緩衝液(Life Technologies)自全血樣品除去紅血球。隨後將細胞再懸浮於流式細胞術緩衝液中，Fc 阻斷，用別藻藍蛋白(APC)結合之抗 CD115 (純系 AFS98, eBioscience)、異硫氰酸螢光素(FITC)結合之抗 Ly6C (純系 AL-21, BD Biosciences)及藻紅素(PE)結合之抗 CCR2 (R&D

systems)染色，且藉由流式細胞術進行分析。

視網膜下注射 AAV 載體

【0575】 在普遍存在之 CAG 啟動子控制下編碼小鼠 sST2 (a.a. 1-337)-8xHis (SEQ ID NO: 332)之 AAV2/5 載體由 Vector Biosystems 定制製備。小鼠 sST2 (a.a. 1-337)-8xHis 之胺基酸序列提供於 SEQ ID NO: 333 中。藉由用 10^5 個基因組複本(GC)/細胞之感染倍率(MOI)感染 HEK293 細胞來驗證病毒活性。在感染後 6 天收集培養物上清液且使用山羊抗小鼠 ST2 Ab (AF1004, R&D Systems)藉由 ELISA (R&D Systems)及西方墨點分析針對 sST2 分泌進行分析。感染 AAV 空載體用作陰性對照。對於視網膜下注射 AAV，用氯胺酮/甲苯噻嗪使小鼠麻醉且如上所述使瞳孔擴張。在解剖顯微鏡下，在與角膜接合處附近之鞏膜中用 30 號針進行小切口。使用鈍 33 號 Hamilton 針及自動注射裝置將含有 10^{12} GC/ml 之 1 μ l AAV 懸浮液經由該切口注射至右眼之視網膜下腔。在注射之後，在自麻醉恢復之前局部施加三重抗生素(新黴素、多黏菌素 B 及桿菌肽)眼用軟膏劑以防止眼睛之感染及乾燥。

玻璃體及視網膜組織收集

【0576】 為自大鼠眼睛收集玻璃體，經由 CO₂ 窒息使大鼠安樂死且摘出眼球。在除去角膜之後，用 SUGI®楔形吸收拭子(Kettenbach Medical)吸收前房液。使用成角度之顯微外科鑷子自後房小心地拉出附有玻璃體之晶狀體。將晶狀體-玻璃體組織放置到含有溶解於 PBS 中之 20 μ l 蛋白酶抑制劑混合物(Roche)之過濾離心管(Costar)中且在 4°C 下在 14,000 x G 下離心 5 分鐘。玻璃體收集為來自下室之溶離液。將視網膜與鞏膜及色素上皮分離且在 PBS 中沖洗。將視網膜解離以用於流式細胞術分析或均質化以用於 ELISA 及西方墨點分析。使用組織均質器(IKA)將視網膜在細胞溶解緩衝液(Cell Signaling)中均質化。將視網膜及 RPE/脈絡膜勻漿在 4°C 下在 14,000 x G 下離心 10 分鐘且收集上清液。將玻璃體及視網膜組織溶解物儲存在 -80 °C 下直到分析。

流式細胞術

【0577】 將視網膜如上所述分離且用含有 20 IU/ml 木瓜蛋白酶及 200

IU/ml DNA 酶(Worthington Biochemicals)之厄爾(Earle)平衡鹽溶液(EBSS)在 37°C 下消化 30 分鐘。藉由輕輕吸移使組織解離。藉由將視網膜細胞再懸浮於含有卵類黏蛋白蛋白酶抑制劑(Worthington Biochemicals)之 EBSS 中來終止木瓜蛋白酶消化。藉由將等分試樣之單細胞懸浮液與標準濃度之 6 μ m FLUORESBRITE® YG 微球體 (Polysciences)1:1 混合、隨後在 LSRFORTESSA™流式細胞儀(BD Biosciences)上計數來定量總視網膜細胞。活細胞門控在碘化丙啶陰性(PI)細胞上。將原代視網膜細胞再懸浮於流式細胞術緩衝液(含有 0.5%牛血清白蛋白及 2 mM EDTA 之 PBS, pH 8)中且與抗 CD16/CD32 (BD Biosciences)一起培育 30 分鐘以阻斷非特異性染色。將小鼠視網膜細胞用 PE-CY7®結合之抗 CD11b (純系 M1/70, BD Biosciences)、APC 結合之抗 CD90.2 (純系 53-2.1, BD Biosciences)、ALEXA FLUOR® 700 結合之抗 CD45 (純系 30-F11, BioLegend)、FITC 結合之抗 ST2 (純系 DJ8, MD Bioproducts)、PE 結合之抗 CCR2 (R&D systems)及 FITC 結合之抗 Ly6C 及 PE 結合之抗 CD115 (純系 AFS98, eBioscience)染色。將大鼠視網膜細胞用 PE-CY7®結合之抗 CD11b/c (純系 OX-42, BD Biosciences)、APC 結合之抗 CD90 (純系 OX-7, BD Biosciences)及/或 ALEXA FLUOR® 700 結合之抗 CD45 (純系 OX-1, BioLegend)染色。

【0578】 為偵測小鼠及大鼠之細胞內標記物，使用抗體結合套組 (Abcam)根據製造商之說明書產生以下螢光團結合之抗體：PE 結合之抗視錐細胞抑制蛋白(CAR) (EMD Millipore)、PE- CY7®結合之抗視紫紅質(Rho) (純系 1D4, EMD Millipore)、PerCP-CY5.5®結合之抗膠質纖維酸性蛋白 (GFAP) (純系 GA5, Thermo Scientific)。ALEXA FLUOR® 647 結合之抗波形蛋白(純系 D21H3)購自 Cell Signaling Technology。將細胞用紫色可固定活力染料(Life Technologies)染色，固定且藉由使用 INTRAPREP™透化試劑 (Beckman Coulter)根據製造商之說明書來透化。隨後將細胞用抗體混合物染色 30 分鐘且洗滌且在 LSRFORTESSA™流式細胞儀上進行分析。以與針對原代視網膜細胞所描述之相同方式進行 rMC-1 細胞中之 ST2、波形蛋白及 GFAP 之染色。所有資料用 BD FACSDIVA™軟體獲得且用 FLOWJO®軟體 (FlowJo)進行分析。藉由將各細胞類型之百分比乘以總活視網膜細胞來計算

視杆細胞(Rho⁺CAR⁻)、視錐細胞(Rho⁻CAR⁺)、神經節細胞(CD90⁺CD45⁻)、小神經膠質細胞(CD11b⁺CD45^{lo})及巨噬細胞(CD11b⁺CD45^{hi})之總數目。

rMC-1 刺激

【0579】 將 rMC-1 細胞(Kerafast)保持在含低葡萄糖(5.5 mM)之具有 10%熱滅活胎牛血清(FBS)、100 U/ml 青黴素及 100 µg/ml 鏈黴素之杜氏改良伊氏培養基(LG-DMEM)中。對於高葡萄糖刺激，在 37°C 下將 5 × 10⁵ 個細胞在 6 孔盤在 2 ml 具有 2% FBS 之 LG-DMEM 中培養隔夜。將培養基用 LG-DMEM 或具有 2% FBS 之含高葡萄糖(25 mM) DMEM (HG-DMEM)替換且培養達 72 小時。藉由將細胞用膜聯蛋白 V 及碘化丙啶(PI)染色使用 FITC 膜聯蛋白 V 細胞凋亡偵測套組(BD Biosciences)根據製造商之說明書來測定細胞活力。收集培養物上清液且藉由 ELISA 及西方墨點分析來對 IL-33 表現進行分析。對於 rMC-1 細胞之 IL-33 刺激，將 2 × 10⁵ 個細胞在 12 孔板中在 1 ml 具有 10% FBS 之 LG-DMEM 中培養且用大鼠 IL-33 (1、10 或 100 ng/ml)刺激 24 小時。藉由在 10 µg/ml IL-33 TRAP 或對照 Fc 蛋白存在下用 IL-33 刺激細胞來測定 IL-33 對 rMC-1 細胞之 ST2 依賴性活性。藉由 ELISA 量測培養物上清液中之 CCL2 水準。為測定 rMC-1 細胞中之 IL-33 之自分泌活性，如上所述在 10 µg/ml IL-33 TRAP 或對照 Fc 蛋白存在下用高葡萄糖培養基刺激細胞持續如所指示之不同時間。分別藉由 qPCR 及 ELISA 針對 CCL2 表現收集 RNA 及培養物上清液。

ELISA

【0580】 使用小鼠/大鼠 IL-33 QUANTIKINE® ELISA 套組(R&D Systems)量測玻璃體、視網膜溶解物、血清及 rMC-1 培養物上清液中之 IL-33 濃度。用 QUANTIKINE® ELISA 套組(R&D Systems)定量 CCL2、IL-1α、IL-1β、ST2、IL-6 及 IL-13。用小鼠 IL-18 ELISA 套組(MBL International)量測 IL-18。將視網膜溶解物中之細胞因子濃度針對藉由 BCA 分析(Pierce Biotechnology)所量測之總蛋白質含量加以校正。為評估 AMD 患者之玻璃體中之 IL-33 水準，在具有來自西方制度審查委員會(Western Institutional Review Board, WIRB)之批准及患者書面知情同意書情形下自中西部眼科研究所(Midwest Eye Institute)獲得經診斷患有 AMD 之患者(1 名男性及 5 名女性，年齡 68-91，

中值年齡 79)及正經歷針對黃斑皺褶(3 名男性及 9 名女性, 年齡 56-79, 中值年齡 72)及黃斑裂孔(5 名男性及 16 女性, 年齡 46-75, 中值年齡 65)之外科手術的患者。如先前所描述進行眼睛解剖及玻璃體收集(Loyet 等人 *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 53:6628-6637, 2012)。在局部麻醉下使用 25 號套管 (Alcon) 進行經結膜睫狀體平坦部玻璃體切除術。使用人類 IL-33 QUANTIKINE® ELISA 套組(R&D Systems)量測玻璃體中之 IL-33 水準。

定量 RT-PCR

【0581】 使用 RNEASY® Plus 小型套組(Qiagen)自視網膜及 rMC-1 細胞分離總 RNA。使用高容量 cDNA 逆轉錄套組(Applied Biosystems)合成第一股 cDNA。使用 TAQMAN®基因表現分析與經驗證之引子及探針組 (Applied Biosystems)進行 IL-33、CCL2、ST2L、sST2、IL-6、IL-1 α 、IL-1 β 、IL-18 及 GFAP 之定量 PCR (qPCR)且藉由 18s rRNA (小鼠)或 β -肌動蛋白(大鼠)之表現對水準加以校正。為檢查 rMC-1 細胞及大鼠視網膜中之 IL-33 之潛在替代性剪接變異體,使用跨越全長 IL-33 mRNA 之 5'非翻譯區(5'-UTR) (外顯子 1)至終止密碼子(外顯子 9)之 PCR 引子使用以下引子進行 RT-PCR : 5'-TTAAGACCAGCTATCTCCCATCA-3' (SEQ ID NO: 342) 及 5'-ACGTTACATCTTAGAGAGCTTAAACA-3' (SEQ ID NO: 343)。使用 EXPAND™高保真度 PCR 系統(Roche)根據製造商之說明書進行 PCR。藉由 1%瓊脂糖凝膠上之電泳對所得 PCR 產物進行分析。

西方墨點

【0582】 藉由NOVEX® SDS 4-20% Tris-甘胺酸聚丙烯醯胺凝膠(Life Technologies)上之電泳分離玻璃體、視網膜溶解物或 rMC-1 培養物上清液且使用 IBLOT®系統(Invitrogen)將其轉移至硝酸纖維素膜。在阻斷之後,用與大鼠 IL-33 交叉反應之山羊抗小鼠 C 末端 IL-33 (AF3626, R&D Systems)、或兔抗 GAPDH (Cell Signaling)對膜進行探測,隨後用適當 HRP 結合之二級抗體(Jackson ImmunoResearch)進行探測。藉由使用 ECL Plus 西方墨點偵測試劑(GE Healthcare)對墨點進行處理。使用 NE-PER®細胞核及細胞質提取試劑(Thermo Scientific)根據製造商之說明書來製備 rMC-1 細胞之細胞核及細胞質部分。藉由 BCA 蛋白質分析定量蛋白質濃度。如上所述藉由西方墨

點針對 IL-33 表現對相等量之蛋白質進行分析。藉由分別用小鼠抗 HDAC2 及抗 HSP90 (EMD Millipore) 探測墨點來驗證細胞核及細胞質之次細胞分級分離。

微陣列分析

【0583】 將總 RNA 轉化成雙鏈 cDNA 且隨後使用 Agilent 螢光線性擴增套組轉化成 CY®染料標記之 cRNA。如 Agilent 原位雜交套組 Plus 中所描述將 CY®染料標記之 cRNA 片段化且雜交至 Agilent 全小鼠基因組陣列。將所有樣品用 CY5®染料標記且針對 CY3®染料標記之通用小鼠參比進行雜交。在雜交之後，將陣列洗滌、乾燥且在 Agilent DNA 微陣列掃描器上進行掃描。使用 Agilent 特徵提取軟體 8.5 對陣列成像資料進行分析。如先前所描述對原始特徵提取資料進行處理(Vander Lugt 等人 *Nature Immunology* 15:161-167, 2014)。對微陣列資料進行過濾以僅包括單個探針/基因，從而在對於既定基因存在多個探針時選擇具有最高變異之探針(Bourgon 等人 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 107:9546-9551, 2010)。使用 limma 軟體套件(Smyth, *Statistical Applications in Genetics and Molecular Biology* 3: 第3章, 2004)進行差異表現分析。為鑑別在 ST2^{-/-}小鼠中差異性調控之基因，鑑別了在 ST2^{+/+}小鼠中藉由 CLE 上調之探針，從而選擇在 Benjamini-Hochberg 經調整之 P 值<0.01 處顯示>1.5 倍變化之探針(參見例如，Hochberg 等人 *Statistics in Medicine* 9:811-818, 1990)。將此等探針進一步過濾成在 Benjamini-Hochberg 經調整之 P 值<0.05 處顯示 ST2^{+/+}與 ST2^{-/-}小鼠之間之>1.25 倍差異之彼等探針。

基因本體分析

【0584】 使用 GOstats R 套件(Falcon 等人 *Bioinformatics* 23:257-258, 2007)使鑑別為差異表現之基因經受基因本體分析。由 ST2^{+/+}及 ST2^{-/-}小鼠差異性調控之一組基因用作測試組，且由 CLE 差異性調控之一組基因用作要考慮之總基因。使用條件顯著性測試，使搜索限於生物過程本體。選擇了在標稱(未經調整)P 值為 0.01 下顯示顯著增濃之基因本體項。

RNA-seq

【0585】 對於人類視網膜之 RNA-seq 分析，在供體書面知情同意書

情形下自 Lions 眼科研究所獲得無眼部疾病病史之死後健康供體眼睛。將供體眼睛在死後 4 小時或 4 小時以下摘出眼球且在收集之後立即保存在 RNALATER® 中。黃斑完全包含於上顱血管弓與下顱血管弓之邊界內且可容易視覺化。在使用解剖剪自周邊眼底解剖黃斑之後，使黃斑視網膜與視網膜下方之 RPE 及脈絡膜分離。使用 RNEASY® 小型套組(Qiagen)自視網膜分離總 RNA。使用 NANODROP™ 8000 分光光度計測定 RNA 濃度。保存於 RNALATER® 中之樣品通常產生高品質，如用 Agilent 2100 生物分析儀(Agilent Technologies)所評估。使用 TRUSEQ® RNA 樣品製備套組(Illumina)根據製造商之說明書製備 RNA-seq 文庫且然後藉由 Illumina HISEQ® 2000 系統(Illumina)進行測序。如先前所描述進行測序資料分析(Durinck 等人 *Nature Genetics* 47:13-21, 2015)。使用 GSNAP 短序比對器(Wu 等人 *Bioinformatics* 26:873-881, 2010)將測序讀數映射至參比人類基因組(GRCh37)。藉由將與既定基因中之編碼序列對準之讀數的數目針對該編碼序列之總長度及總讀數數目進行校正來量測表現(每百萬總讀數每千鹼基之讀數(RPKM))。

組織學及免疫組織化學

【0586】 對於外核層(ONL)厚度之形態測定分析，將眼睛在大衛森氏固定劑(Davidson's fixative) (Electron Microscopy Sciences)中固定 24 小時。沿眼球之垂直子午線切割覆蓋整個視網膜(包括視神經)之石蠟包埋的 5 μm 切片且用蘇木精及曙紅(H&E)染色。在安裝切片之後，使用具有 Olympus Uplan SApo 0.75 NA 20x 物鏡之運行 NDP Scan 軟體的 Olympus NANOZOOMER® 2.0 HT 數位載片掃描器(Hamamatsu)掃描載片。在 MATLAB® (MathWorks)中使用定制自動影像分割常式對影像進行分析。

【0587】 僅分析穿過視神經切割之切片。量測自視神經頭之任一側開始 0.1、0.2、0.3、0.4、0.6、0.8 及 1.0 mm 距離處之 ONL 厚度。對於 IL33^{tm2/tm2} 及 IL33^{tm1/tm1} 平坦安裝視網膜之成像，將眼睛在 4%多聚甲醛中固定 2 小時且在 PBS 中沖洗。從眼球完整解剖視網膜組織且用於 PBST 緩衝液(1x PBS, 0.5% TWEEN®-20)中之 1 $\mu\text{g/ml}$ DAPI (Invitrogen)染色 2 小時，隨後在 PBST 緩衝液中洗滌五次且在 PBS 中沖洗。將視網膜平坦安裝且用 Nikon A1R 共

焦顯微鏡使用 40x 物鏡成像。藉由使用 PHOTOSHOP® (Adobe)對亮度及對比度進行微調整來對圖 7M 及圖 12F 中之影像進行最佳化。對於大鼠眼睛之 IL-33 及波形蛋白共染色，將眼睛在大衛森氏固定劑中固定 24 小時，浸沒於 70%乙醇中且加工以用於石蠟包埋及切片。在 Dako Autostainer 平臺 (Dako)上進行切片之 IHC 染色。在再水合之後，將切片用 Dako Target Retrieval Solution (Dako)進行處理。將切片與 5 µg/ml 針對 IL-33 之小鼠單株抗體(mAb) mAb (純系 Nussy 1, Enzo Life Sciences)及 0.18 µg/ml 針對波形蛋白之兔 mAb (Cell Signaling Technologies)或陰性對照抗體在阻斷緩衝液中培育 1 小時。在洗滌之後，將切片與 PowerVision Poly-HRP 抗小鼠 IgG 及 Poly-AP 抗兔 IgG (Leica Biosystems)培育 30 分鐘，隨後用二胺基聯苯胺 (DAB)及堅牢紅/磷酸萘酚試劑(ScyTek)偵測。在用蘇木精對比染色之後，用亮視野顯微鏡對切片進行成像。用針對 GFAP 之兔多株抗體(DAKO) (1:500)及針對 Iba1 之兔多株抗體(Wako Chemicals) (0.5 µg/ml)以相同方式進行小鼠眼睛之 IL-33、GFAP 及 Iba1 染色。藉由沿在垂直子午線上切割之視網膜切片(包括視神經)之全部長度手動計數各視網膜層中之 Iba1⁺細胞來進行小神經膠質細胞定量。用 APOTAG®過氧化酶原位細胞凋亡偵測套組(Chemicon)根據製造商之說明書進行大鼠眼睛切片之 TUNEL 染色。

【0588】 對於人類眼睛之 IHC 分析，在供體或供體家庭同意情形下自 Lions 眼科研究所獲得來自年齡範圍為 67-89 歲之 7 個正常供體(5 名男性及 2 名女性)及年齡範圍為 82-92 歲之 7 名 AMD 患者(2 名男性及 5 名女性)之眼睛。如上所述將眼睛固定且切片。使用如上所述針對 IL-33、波形蛋白、GFAP 及 Iba1 之抗體及針對 PLVAP 之內部小鼠單株抗體進行 IL-33、波形蛋白、GFAP、Iba1 及 PLVAP 之螢光 IHC 共染色，隨後用適當螢光染料標記之二級抗體或螢光染料-TSA (酪胺信號擴增)染色且用 DAPI 對比染色。如上所述用載片掃描器掃描載片。使用 NDP view 2 軟體(Hamamatsu)對圖 5A-5C、5E 及 6A-6B 中之影像進行亮度微調整以更加視覺化信號，但一個圖內之所用影像均類似地修改。藉由沿正常眼睛或 AMD 眼睛之病變及非病變區之中央及周邊區域中的大約 500 µm 長區域手動計數 IL-33⁺及 Iba1⁺細胞來進行 IL-33⁺及 Iba1⁺細胞定量。

統計分析

【0589】 除非另外指示，否則使用 Prism 6 軟體(GraphPad)及對資料進行分析及製圖。如針對組之間比較所指示使用不成對雙尾司徒頓 t 檢驗或 ANOVA 進行統計分析。P 值 < 0.05 被視為顯著的。

實例 4. 阻斷 IL-33 路徑及 IL-13 路徑導致相較於單獨阻斷任一路徑肺中 2 型發炎之更大抑制

A. 2 型(Th2)發炎之巴西日圓線蟲模型

【0590】 細胞因子 IL-33 及 IL-13 促進 2 型免疫反應中之發炎，其中大多數資料支援 IL-33 在調控 IL-13 之表現中之作用。應瞭解，IL-33 路徑或 IL-13 路徑之損失減弱 2 型發炎性反應，從而揭示個別細胞因子在活體內之非冗餘作用。然而，尚不清楚 IL-33 信號之不存在係僅由於 IL-13 之減少抑或由於額外發炎性路徑之抑制而影響 2 型免疫性。

【0591】 為解決這一問題，在存在或不存在針對鼠類 IL-13 之抗體情形下用引起活體內 2 型發炎之藥劑激發 ST2^{+/+} 及 ST2^{-/-} 小鼠。蠕蟲巴西日圓線蟲引起肺及腸中之急性 2 型發炎性反應，其特徵在於嗜伊紅白血球移動至組織中及 Th2 細胞因子產生(IL-4、IL-5、IL-13) (參見例如, *Frontiers in Immunology* 4(74):1, 2013)。先天性及適應性免疫路徑皆為抗蠕蟲免疫性所需。將 ST2^{+/+} 小鼠用抗 IL-13 或對照抗豬草抗體進行處理以評估 IL-13 在 2 型肺發炎中之作用(圖 14A)。同樣，將 ST2^{-/-} 小鼠用對照或抗體 IL-13 抗體進行處理以評估 IL-33 之促成作用及活體內 IL-13 及 IL-33 之組合促成作用。與先前報導(參見例如, *Nature* 464:1367)一致，巴西日圓線蟲感染引起 ST2^{+/+} 小鼠之 BALF 及肺組織中之強烈嗜伊紅白血球性發炎，其在 ST2 存在下顯著減弱(亦即，如 ST2^{-/-} 小鼠中所示)。類似地，用針對 IL-13 之中和抗體處理導致 BALF 及組織嗜伊紅白血球之顯著減少。出人意料地，IL-33 信號傳導及 IL-13 之組合阻斷導致對嗜伊紅白血球移動至肺中之更大抑制，其中水準與未處理對照相當(圖 14B)。此外，未在 ST2^{-/-} 小鼠之 BALF 中偵測到 IL-13，此與 IL-33 在 IL-13 誘導中之作用一致。此外，組合阻斷兩種路徑導致相對於單獨阻斷任一路徑 BALF 中之 IL-4 及 IL-5 之更大減少(圖 14C)。

材料及方法

【0592】 將 7-9 週齡之雌性 $ST2^{+/+}$ 及 $ST2^{-/-}$ Balb/C 小鼠用懸浮於 200 μ l 鹽水中之 500 巴西日圓線蟲 L3 幼蟲經由在第 0 天在側腹上皮皮下注射感染。在感染之後，將動物放置於多黏菌素 b 及新黴素介導之水上持續五天。在感染後第 -1、1、3、6 及 8 天時經由腹膜內(i.p.)注射投與抗體(於 200 μ l 之 PBS 中之 200 μ g/小鼠) (參見圖 14A)。在感染後第 10 天處死動物以用於分析肺發炎。收集支氣管灌洗液(BALF)及灌注肺組織以用於流式細胞術及蛋白質分析。未處理 $ST2^{+/+}$ 及 $ST2^{-/-}$ 小鼠用作對照。

【0593】 對於肺組織處理，將灌注肺在 37°C 下在 2 mg/ml 膠原酶 D (Roche) 中消化 1 小時且使用 GENTLEMACS™ C 管(Miltenyi)根據製造商之說明書進行解剖。將單細胞懸浮液與 Fc 受體阻斷劑(2.4G2; BD Pharmingen) 一起培育 15 分鐘，之後在冰上用抗體染色 30 分鐘。用以下抗體分析嗜伊紅白血球、嗜中性白血球及巨噬細胞：生物素化抗 CD45 (30-F11; eBioscience)、別藻藍蛋白/Cy7-抗 CD11b (M1/70; BD Pharmingen)、藻紅素/Cy7-抗 CD11c (HL3; BD Pharmingen)、藻紅素-抗 Siglec-F (E50-2440; BD Pharmingen)、別藻藍蛋白-抗 F4/80 (BM8; eBioscience)、異硫氰酸螢光素-抗 Gr-1 (RB6-8C5; BD Pharmingen)，且隨後用蛋白鏈菌素 PACIFIC ORANGE™ (S32365; Molecular Probes)。藉由 ELISA 量測 BALF 細胞因子。

B. TNP-OVA 研究

【0594】 在以上該實例之章節 A 中所描述之巴西日圓線蟲感染模型為對病原體之急性反應，且被認為未反映在慢性過敏性發炎中觀察到之抗原誘導的反應。使用氣道發炎之良好表徵之 TNP-OVA 敏化/激發模型來解決過敏性發炎中 IL-33 路徑與 IL-13 路徑之間之冗餘問題。在此模型中，安裝針對 TNP-OVA 抗原之適應性免疫反應，其特徵在於嗜伊紅白血球移動至組織中及 T 細胞 IL-5 及 IL-13 細胞因子產生。

【0595】 將 $ST2^{+/+}$ 及 $ST2^{-/-}$ 小鼠用 TNP-OVA/明礬敏化且在存在或不存在 IL-13 阻斷抗體下用 TNP-OVA 激發。與使用針對 IL-33 或 ST2 之中和試劑之研究一致，在 TNP-OVA 敏化/激發之後在 $ST2^{+/+}$ 小鼠中觀察到之強烈嗜伊紅白血球性發炎在 $ST2^{-/-}$ 菌株中顯著減弱(參見例如，*Exp. Lung Research* 40(2):66, 2014)。如先前所證明，抑制 IL-13 亦減弱肺組織嗜伊紅

白血球之積聚(Taube 等人, *J. Immunol.* 169(11):6482, 2002)。與以上此實例之章節 A 中所述之巴西日圓線蟲感染研究一致，組合阻斷 IL-33 信號傳導及 IL-13 使流入肺中之嗜伊紅白血球降低至在未處理小鼠中觀察到之水準(圖 15A)。對 TNP-OVA 抗原之 T 細胞反應之分析再次揭示與單獨各路徑之抑制相比，兩種路徑之不存在對 IL-13 及 IL-5 產生具有更大作用(圖 15B)。

【0596】 在此實例之此章節及章節 A 中所描述之活體內研究證明阻斷 IL-33 及 IL-13 對 2 型肺發炎具有相較於單獨阻斷該等路徑中任一者更大之作用且突出 IL-33 及 IL-13 之非重疊功能。巴西日圓線蟲蠕蟲感染導致先天性及適應性免疫組分之活化，同時 TNP-OVA 研究為針對抗原之適應性免疫研究之經典模型。雖然該等模型反映 2 型發炎之不同態樣，但兩者均強調 IL-13 劑 IL-33 在介導嗜伊紅白血球性發炎中之作用，其中抑制兩種路徑完全阻止此反應。此等資料強調 IL-33 之促成發炎之額外功能，及阻斷 IL-33 及 IL-13 將為 2 型免疫病症(包括 IL-33 介導之病症，諸如氣喘)帶來之額外益處。

材料及方法

【0597】 將 7-8 週齡之雌性 ST2^{+/+} 及 ST2^{-/-} Balb/C 小鼠在第 0 天經由腹膜內(i.p.)注射於 100 μ l PBS 中之 50 μ g TNP-OVA 及 2 mg 明礬敏化 (Biosearch Technologies)。每組使用七隻小鼠。在敏化後第 35 天開始，將小鼠用於 PBS 中之氣溶膠 1% TNP-OVA 經由噴霧器激發連續 7 天。在敏化後第 35-41 天腹膜內投與抗 gp120 IgG1 或抗小鼠 IL-13 IgG1 (於 200 μ l PBS 中之 100 μ g/小鼠)。在第 42 天處死動物以用於分析肺發炎。收集 BALF 及灌注肺組織以用於流式細胞術及蛋白質分析。收集縱隔淋巴結以用於 T 細胞記憶分析。未處理 ST2^{+/+} 及 ST2^{-/-} 小鼠用作對照。藉由 ELISA 量測 BALF 細胞因子水準。將灌注肺在 37°C 下在 2 mg/ml 膠原酶 D (Roche) 中消化 1 小時且使用 GENTLEMACS™ C 管(Miltenyi)根據製造商之說明書進行解剖。將單細胞懸浮液與 Fc 受體阻斷劑(2.4G2; BD Pharmingen)一起培育 15 分鐘，之後在冰上用抗體染色 30 分鐘。用以下抗體分析嗜伊紅白血球、嗜中性白血球及巨噬細胞：生物素化抗 CD45 (30-F11; eBioscience)、別藻藍蛋白/Cy7-抗 CD11b (M1/70; BD Pharmingen)、藻紅素/Cy7-抗 CD11c (HL3; BD

Pharmingen)、藻紅素-抗 Siglec-F (E50-2440; BD Pharmingen)、別藻藍蛋白-抗 F4/80 (BM8; eBioscience)、異硫氰酸螢光素-抗 Gr-1 (RB6-8C5; BD Pharmingen), 且隨後抗生蛋白鏈菌素 PACIFIC ORANGE™ (S32365; Molecular Probes)。

【0598】 對於活體外 T 細胞回憶分析, 將來自縱隔淋巴結之單細胞懸浮液(3×10^5 個細胞/孔)在存在或不存在 100 $\mu\text{g/ml}$ TNP-OVA (Biosearch Technologies)下在含有 10% FBS 且補充有 L-麩胺醯胺及青黴素/鏈黴素之 RPMI 1640 培養基中培養 6 天。在 6 天之後, 藉由 CELLTITER-GLO®發光細胞活力分析(Promega)量測細胞增殖且收集上清液以用於經由 ELISA 分析細胞因子水準。

實例 5. 藉由 IL-33 調控肥大細胞脫粒及細胞因子分泌

A. IL-33 增強活體外及活體內抗原誘導之肥大細胞脫粒

【0599】 用抗原-IgE 複合物刺激肥大細胞導致自預成型顆粒快速釋放血管活性及促發炎介體。此等介體(其包括組胺、蛋白酶及蛋白聚糖)充當針對侵入病原體之第一線防禦。為確定 IL-33 是否增強此反應, 將肥大細胞用 IgE 敏化 24 小時, 且在 IL-33 存在或不存在下用抗 IgE 刺激 1 小時。雖然 IL-33 本身並未誘導脫粒, 但其顯著增強 β -己糖胺酶、類胰蛋白酶及組胺之脫粒(圖 16A)。

【0600】 為證實活體內肥大細胞活化及脫粒之 IL-33 依賴性增強, 利用被動全身性過敏性模型。在用抗二硝基苯基(抗 DNP) IgE 敏化 28 小時之後, 在有或無 IL-33 之情形下用 DNP-HSA 激發 $ST2^{+/+}$ 及 $ST2^{-/-}$ 小鼠。將過敏性反應量測為在 1 小時過程內體溫之降低(圖 16B)。與以上所述之活體外研究類似, 在抗原不存在下, IL-33 未促進過敏性反應(圖 16C)。同樣, $ST2^{+/+}$ 及 $ST2^{-/-}$ 在 $Fc\epsilon RI$ ($Fc\epsilon RI$)活化之後展現體溫之類似變化(圖 16D)。然而, 與活體外研究一致, 添加 IL-33 增強肥大細胞反應, 如由相較於對照組體溫之更大下降所展示(圖 16E)。

B. IL-33 擴增抗原誘導之肥大細胞細胞因子分泌

【0601】 除脫粒之外, 肥大細胞經由分泌細胞因子及趨化因子促成宿主防禦。為評估 IL-33 在肥大細胞細胞因子釋放中之作用, 將肥大細胞用 IgE

敏化 24 小時，且在 IL-33 存在或不存在下用抗 IgE 刺激 72 小時。抗原刺激產生 IL-8 分泌，其藉由添加 IL-33 增強(圖 16F)。單獨交聯 FcεRI 未產生 IL-5 或 IL-13 之分泌(圖 16F)。如之前所報導，IL-33 刺激 IL-5 及 IL-13 之釋放，其在添加 FcεRI 刺激情形下顯著增加。此外，觀察到 IL-33 介導之自肥大細胞釋放 TNF-α 及 IL-10 (圖 16G)。微陣列分析揭示 IL-33 誘導多種趨化因子、細胞因子及生長因子(圖 16H) (參見例如，Nagarkar 等人 *J. Allergy Clin. Immunol.* 136(1): 202-205, 2015)。此等結果突出 IL-33 在促進肥大細胞反應及防禦機制中之作用。

C. 材料及方法

活體外肥大細胞分析

● **【0602】** 如先前所描述分離肥大細胞(參見例如，Nagarkar 等人 *J. Allergy Clin. Immunol.* 136(1): 202-205, 2015)。來源於 10 個供體之外周血來源的 CD34⁺細胞購自 Stemcell Technologies (Vancouver, BC, Canada)且如先前所描述在 IL-6 及 SCF 存在下持續 12 週之時間段分化成原代培養之活體外 CD34⁺細胞來源的人類肥大細胞。在第 0 週，將細胞懸浮於含有 200 ng/ml SCF、50 ng/ml IL-6、5 ng/ml IL-3、11 μM 2-巰基乙醇(2-ME, Invitrogen (Carlsbad, CA))、100 U/ml 青黴素及 100 μg/ml 鏈黴素(Invitrogen)之無血清伊思考夫(Iscove's)甲基纖維素培養基(METHOCULT™ SFBIT H4236, Stemcell Technologies)中且隨後在 37°C 下在 5% CO₂ 中孵育。在培養 2 週時，● 將含有 200 ng/ml SCF、50 ng/ml IL-6、11 μM 2-ME、100 U/ml 青黴素及 100 μg/ml 鏈黴素之新鮮甲基纖維素培養基覆蓋於甲基纖維素培養物上。在培養 4 週時，將補充有 200 ng/ml SCF、50 ng/ml IL-6、胰島素-轉鐵蛋白-硒(Invitrogen)、55 μM 2-ME、100 U/ml 青黴素及 100 μg/ml 鏈黴素之 1 ml 等分試樣的伊思考夫改良杜氏培養基(IMDM)覆蓋於甲基纖維素培養物上。在培養 6 週時，在用 PBS 溶解甲基纖維素培養基之後收回所有細胞。隨後將細胞懸浮且在補充有 100 ng/ml SCF、50 ng/ml IL-6、0.1% BSA、胰島素-轉鐵蛋白-硒、55 μM 2-ME、100 U/ml 青黴素及 100 μg/ml 鏈黴素之 IMDM 中培養，且在一週後更換培養基。再培養一週後，將培養基轉換為補充有 100 ng/ml SCF、50 ng/ml IL-6、5% FBS (Invitrogen)、55 μM 2-ME、100 U/ml

青黴素及 100 $\mu\text{g/ml}$ 鏈黴素之 IMDM。在其後每週更換培養基，且將細胞再培育 5-7 週。到 12 週結束時，大多數非肥大細胞預期經歷消耗。藉由在用 1 $\mu\text{g/ml}$ 骨髓瘤 IgE (EMD Millipore, Billerica, MA) 處理 48 小時之後培養 12 週後使用流式細胞術量測 Fc ϵ RI 表現來測定肥大細胞之最終純度。肥大細胞之最終純度為 90%。以此方式產生來自 10 個獨立供體之肥大細胞。

【0603】 對於 IL-33 刺激之肥大細胞的微陣列分析，將來自兩個供體之肥大細胞(1×10^6 個細胞/ml)用 10 ng/ml IL-33 一式兩份刺激 24 小時之時間段。隨後收集 RNA 以用於微陣列分析。對於測定 IL-33 反應，如所指示用 IL-33 刺激肥大細胞(圖 16A) 48 小時。收集無細胞上清液以用於使用 Meso Scale Discovery Th1/Th2 10 叢面板(MSD, Rockville, MD)根據製造商之說明書分析 IL-5、IL-13、IL-4、IL-10 及 TNF- α 水準。對於 IL-33 及 IgE 交聯共刺激實驗，如所指示在 10 $\mu\text{g/ml}$ 抗 IgE (411520; EMD Millipore)存在或不存在下用 IL-33 刺激 IgE 敏化之肥大細胞(0.5×10^6 個細胞/ml)且在 72 小時之後收集無細胞上清液。用 ELISA 套組針對 IL-8 (DY208; R&D systems)、IL-5 (88-7056; eBioscience)及 IL-13 (88-7439; eBioscience)分析所釋放之細胞因子水準。

脫粒

【0604】 將人類肥大細胞脫粒量測為在總細胞含量內釋放之 β -己糖胺酶、類胰蛋白酶及組胺之百分比。鈣離子載體 A23187 (C7522; Sigma Aldrich)在 10 μM 下用作陽性對照。將肥大細胞用 2 $\mu\text{g/ml}$ 純化之人類 IgE (AG30P; EMD Millipore)敏化 24 小時。洗滌經敏化之肥大細胞且以 6.25×10^6 個細胞/ml 懸浮於 Tyrode 氏緩衝液(10 mM HEPES、130 mM NaCl、6.2 mM D-葡萄糖、3.0 mM KCl、1.4 mM CaCl_2 、1.0 mM MgCl_2 及 0.1% BSA)中。將肥大細胞(6.25×10^4 /孔)一式三份接種於 96 孔 v 底盤中且以 20 μl 之最終體積在 100 ng/ml 人類 IL-33 存在或不存在下用 10 $\mu\text{g/ml}$ 抗 IgE (411520; EMD Millipore)刺激 1 小時。收集細胞上清液且用 20 μl 之於 Tyrode 氏緩衝液中的 0.5% TRITON™ X-100 溶解細胞球粒。藉由使用螢光測定分析對 β -己糖胺酶釋放進行分析。將上清液及細胞溶解物(10 μl)與 0.1 M 檸檬酸鹽緩衝液(pH 4.5)中之 50 μl 4mM 對硝基苯基-N-乙醯基- β -D-胺基葡萄糖苷(N9376，

Sigma Aldrich)一起培育 1 小時，且添加 150 μ l 0.2 M 甘胺酸以終止反應。在 ELISA 讀取器中在 405 nm 下量測吸光度。使用肥大細胞脫粒分析套組 (IMM001; EMD Millipore)根據製造商之說明書計算上清液及細胞溶解物中之類胰蛋白酶水準及活性。使用組胺 ELISA 套組且按照製造商之說明書來分析上清液及細胞溶解物中之組胺水準(409010 ; Neogen)。

被動全身性過敏性

【0605】 將 7-8 週齡之雌性 ST2^{+/+}及 ST2^{-/-} Balb/C 小鼠用於 200 μ l 鹽水中之 200 μ g DNP-小鼠 IgE (Biosearch Technologies)經由在第 0 天靜脈內注射敏化。每組使用五隻小鼠。在 28 小時之後，將小鼠用 100 μ g DNP-HAS (Biosearch Technologies)、2 μ g 鼠類 IL-33 (R&D Systems)或於 200 μ l 鹽水中之組合靜脈內激發。藉由以 5 分鐘時間間隔持續激發後 1 小時用掃描儀掃描經植入之晶片來量測體溫。

基因表現分析

【0606】 如先前所描述分離進行 RNA 提取及 PCR(參見例如，Nagarkar 等人 *J. Allergy Clin. Immunol.* 136(1): 202-205, 2015)。使用 Qiagen RNEASY®套組(Germantown, MD)自肥大細胞提取總 RNA。使用來自 Bio-Rad (Hercules, CA)之 ISCRIP™逆轉錄 Supermix 自總 RNA 產生 cDNA。使用 TAQMAN®基因表現分析(Applied Biosystems, Foster City, CA)進行 cDNA 之擴增。除非另外指示，將基因表現之倍數變化與對應培養基對照相比較。對於微陣列分析，使來自肥大細胞樣品之 RNA 進行 Agilent 單輪擴增。

微陣列分析及統計學

【0607】 如所描述進行微陣列及統計學(參見例如，Nagarkar 等人 *J. Allergy Clin. Immunol.* 136(1): 202-205, 2015)。分別使用 ND-1000 分光光度計(Thermo Scientific, Wilmington, DE, USA)及生物分析儀 2100 (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA)測定總 RNA 樣品之數量及質量。根據製造商之說明書(Agilent Technologies)製備 CY®染料標記之 cRNA 製劑及陣列雜交。

【0608】 簡言之，將總 RNA 樣品轉化成雙鏈 cDNA 且隨後使用

Agilent Quick Amp 標記套組轉化成 CY® 染料標記之 cRNA。使用 RNEASY® 小型套組(Qiagen)純化經標記之 cRNA。使用 ND-1000 分光光度計(Thermo Scientific)測定 cRNA 產率及 CY® 染料併入。將 750 ng 之經標記 cRNA 片段化且雜交至 Agilent 全人類基因組 4 44K v2 陣列。將所有樣品用 CY®5 染料標記且針對 CY®3 染料標記之通用人類參比(Stratagene, La Jolla, CA, USA)進行雜交。將樣品在 65°C 下雜交 17 小時。在雜交之後，將陣列洗滌、乾燥且使用 Agilent 掃描器進行掃描。Agilent 特徵提取軟體 11.5 版用於分析所獲得之陣列影像。使用 R Project 軟體套件 2.15.1 版進行所有統計計算。使用 R 之 arrayQualityMetrics 套件評估陣列品質控制。將微陣列校正且使用 Bioconductor 之 vsn 套件轉化探針強度。使用基因篩檢程序套件進行微陣列資料之獨立過濾以增加統計功效以偵測真陽性同時維持 I 型誤差控制。

【0609】 因為不變或不對應於 Entrez 基因轉錄物之陣列特徵通常不提供針對差異基因表現分析之資訊，所以進行基於注釋及表現可變性之過濾。簡言之，如下進行過濾：1) 僅保留代表 Entrez 或 CCGf 基因之陣列特徵；2) 基於最高四分位數範圍(IQR)將對應於單一 Entrez 基因之複數個陣列特徵減少至單一陣列特徵；及 3) 用 Bioconductor 之 limma 套件進行基因表現微陣列資料之線性模型檢驗統計學。簡言之，此方法利用等效於針對綜合估計之經估計樣本方差之收縮的經驗貝葉斯法，從而在陣列數目受限時產生更穩定推理。差異表現檢驗統計學被估計為模型之線性對比，包括處理作為因子。利用 Benjamini 及 Hochberg 方法來解決說明多重假設檢驗之經調整 *P* 值。

實例 6. IL-33 軸在 K/BxN 血清轉移關節炎模型中之促發炎作用

A. IL33 或 ST2 之損失改善關節炎疾病。

【0610】 K/BxN 血清包含針對葡萄糖-6-磷酸異構酶(GPI)之自體抗體，該等抗體形成免疫複合物。將此等免疫複合物投與至未處理免疫活性小鼠誘導類似於類風濕性關節炎之病理學，諸如關節腫脹、骨侵蝕、免疫細胞浸潤及細胞因子及趨化因子中之疾病。此反應依賴於先天性免疫系統，包括替代性補體路徑、肥大細胞及嗜中性白血球。先前證明瞭肥大細胞之非冗餘作用，特別是在疾病引發期間(參見例如，Lee 等人 *Science*

297:1689-1692, 2002)。鑒於 IL-33 在肥大細胞活化中之作用(如實例 6 中所展示)，在 IL33^{-/-} (圖 17A)及 ST2^{-/-} (圖 17B-17D) 小鼠中檢查疾病活性。與先前報導一致，ST2 之缺乏導致減輕之關節炎。在 IL33^{-/-} 小鼠中觀察到類似觀察結果。此等資料進一步闡述了細胞研究，該等細胞研究證明 IL-33 能夠影響肥大細胞功能之複數個態樣，包括促發炎細胞因子分泌、存活及脫粒。

B. 材料及方法

【0611】 藉由使 ST2^{+/+} 及 ST2^{-/-} Balb/C 菌株逆代雜交 10 代來產生雌性 ST2^{+/+} 及 ST2^{-/-} C57Bl/6 小鼠。在第 0 天向 7-8 週齡小鼠靜脈內(i.v.)投與 20 μ l 關節性 K/BxN 血清。每組使用十隻小鼠。首先對血清進行測試以測定誘導 ST2^{+/+} 小鼠中之關節炎所需之最佳量。每日針對關節炎之跡象檢查爪。使用以下量度藉由目測觀察對疾病之程度進行計分：

- 0 = 無紅斑及腫脹跡象
- 1 = 限於足弓(跗骨)或踝之紅斑及輕微腫脹
- 2 = 自踝延伸至足弓之紅斑及輕微腫脹
- 3 = 自踝延伸至蹠關節之紅斑及中度腫脹
- 4 = 紅斑及嚴重腫脹涵蓋踝、足及足趾。

【0612】 將資料繪製為平均得分，其為 4 只爪得分之和。使用以下量度測定疾病嚴重程度：

- 輕微(平均得分 0-3)
- 中度(平均得分 4-8)
- 嚴重疾病(平均得分 9 以上)。

平均得分反映所涉及關節之數目。

【0613】 在第 0 天向 7-8 週齡之雌性 IL33^{+/+} 及 IL33^{-/-} C57Bl/6 小鼠靜脈內(i.v.)投與 70 μ l 關節性 K/BxN 血清。每組使用五隻小鼠。再次對血清進行測試以測定誘導 IL33^{+/+} 菌株中之關節炎所需之最佳量。如以上所指示進行疾病活性之計分。

實例 7. IL-33 誘導之巨噬細胞募集至肺中不依賴於 IL-4、IL-5 及 IL-13

【0614】 本文所述之活體內研究例示 IL-33 在促進 2 型發炎中之非冗餘作用，包括例如嗜伊紅白血球募集至組織。然而，IL-33 亦包括宿主防禦

之不完全與 2 型免疫性相關的其他組分。巨噬細胞尤其促成抗微生物反應及組織體內恆定之複數個態樣，包括吞嚥作用、細胞因子及生長因子分泌及傷口修復。其功能之中心為募集至感染部位，其部分由細胞因子諸如 IL-33 介導。

【0615】 為解決 IL-33 誘導之巨噬細胞移動至肺中是否不依賴於 2 型細胞因子且因此指示 IL-33 功能在免疫中之更廣泛態樣，在針對 IL-4、IL-5 及 IL-13 之中和抗體存在或不存在下用 IL-33 處理小鼠(圖 18A-18C)。鑒於此等細胞因子在肺發炎中之作用，對 BALF 細胞性進行分析。與此等細胞因子在嗜伊紅白血球移動中之作用一致，IL-33 誘導之嗜伊紅白血球浸潤至 BALF 中在 IL-4、IL-5 及 IL-13 阻斷時完全阻止(圖 18C)。然而，巨噬細胞浸潤至肺中為由此處理擾亂(圖 18B)，從而強調 IL-33 除誘導 IL-4、IL-5 及 IL-13 之外之獨特特性。鑒於巨噬細胞在宿主防禦中之作用，此等資料表明 IL-33 在活體內除傳統 2 型免疫反應之外之替代性功能。

材料及方法

【0616】 7-8 週齡之雌性 C57BL/6 小鼠購自 Jackson Laboratory。每組使用五隻小鼠。重組小鼠 IL-33 (a.a. 109-266)購自 R&D Systems。一組對照動物僅接受鹽水處理。從第 0 至 7 天，將小鼠每日腹膜內(i.p.)注射 100 µg 對照抗體或針對 IL-4、IL-5 及 IL-13 之中和抗體(抗 IL-4 及抗 IL-5 來自 R&D Systems，抗 IL13 係內部產生) (圖 18A)。在第 1 天至第 7 天，將小鼠每日腹膜內注射 0.5 µg 重組鼠類 IL-33。將小鼠在第 8 天安樂死且收集支氣管灌洗液(BALF)。藉由流式細胞術分析評估細胞計數。將 BALF 細胞與 Fc 受體阻斷劑(2.4G2；BD Pharmingen)一起培育 15 分鐘，之後在冰上用抗體染色 30 分鐘。用以下抗體分析嗜伊紅白血球、嗜中性白血球及巨噬細胞：生物素化抗 CD45 (30-F11；eBioscience)、別藻藍蛋白/Cy7-抗 CD11b (M1/70；BD Pharmingen)、藻紅素/Cy7-抗 CD11c (HL3；BD Pharmingen)、藻紅素-抗 Siglec-F (E50-2440；BD Pharmingen)、別藻藍蛋白-抗 F4/80 (BM8；eBioscience)、異硫氰酸螢光素-抗 Gr-1 (RB6-8C5；BD Pharmingen)，且隨後抗生蛋白鏈菌素 PACIFIC ORANGE™ (S32365；Molecular Probes)。

實例 8. 抗 IL-33 單特異性及抗 IL-33/抗 IL-13 雙特異性抗體之表徵

【0617】 先前確立了一種技術來在大腸桿菌中產生具有兩個不同輕鏈之人類 IgG1 雙特異性抗體(Yu 等人, 2011, *Sci Transl Med* 3, 84ra44)。該方法利用鈕入孔技術(參見例如, 美國專利第 5,731,168 號, Ridgway 等人, 1996, *Protein Eng.* 9, 617-621; Atwell 等人, 1997, *J Mol Biol* 270, 26-35, 其以全文引用之方式併入本文中)以促進免疫球蛋白重鏈之異二聚糖化。為能夠使用無輕鏈錯配之兩個不同輕鏈, 將各臂在單獨大腸桿菌細胞中培養為半抗體。應用此方法以藉由將抗 IL-33 及抗 IL-13 親本抗體次選殖到允許將抗 IL-33 臂表現為人類 IgG4 孔且抗 IL-13 臂表現為人類 IgG4 鈕之載體中來產生抗 IL-13/IL-33 雙特異性抗體。

【0618】 使用鈕入孔 (KIH) 技術來產生稱為 10C12.38.H6.87Y.58I/IL-13 IgG4 之雙特異性抗 IL-33/抗 IL-13 抗體。10C12.38.H6.87Y.58I/IL-13 IgG4 之抗 IL-33 臂具有 SEQ ID NO: 36 之 VH 胺基酸序列及 SEQ ID NO: 37 之 VL 胺基酸序列, 其對應於抗體 10C12.38.H6.87Y.58I。10C12.38.H6.87Y.58I/IL-13 IgG4 之抗 IL-33 臂具有 SEQ ID NO: 302 之 VH 胺基酸序列及 SEQ ID NO: 303 之 VL 胺基酸序列。10C12.38.H6.87Y.58I/IL-13 IgG4 之抗 IL-33 臂具有 SEQ ID NO: 306 之重鏈胺基酸序列及 SEQ ID NO: 307 之輕鏈胺基酸序列, 且 10C12.38.H6.87Y.58I/IL-13 IgG4 之抗 IL-13 臂具有 SEQ ID NO: 304 之重鏈胺基酸序列及 SEQ ID NO: 305 之輕鏈胺基酸序列。

【0619】 使雙特異性抗體之抗 IL-13 CDR 基於來金珠單抗, 其已在先前產生且表徵。參見例如, PCT 公開案第 WO 2005/062967 號。對於雙特異性抗體, 抗 IL-13 抗體在 FR 區中具有相較於來金珠單抗之兩個偏差: 重鏈上之 Q1E 及輕鏈上之 M4L。

【0620】 對於抗體表現, 使用大腸桿菌菌株 64B4。將隔夜培養物在 30°C 下生長於 LB (100 µg/ml 卡本西林)中, 1:100 稀釋至 5 ml CRAP 培養基 (100 µg/ml 卡本西林)中(Simmons 等人, 2002, *J. Immunol. Methods*, 263: 133-147)且在 30°C 下生長 24 小時。

【0621】 對於擴大至 10L 發酵槽中, 將初始起子培養物(500 ml)生長至固定相且用於接種 10L 發酵(Simmons 等人, 2002, *J. Immunol. Methods*,

263: 133-147)。生長 10L 分批補料培養物且經由微流體收集全發酵液。然後在 4°C 下用 0.4% PEI (v/v) 之最終濃度處理經溶解之細胞隔夜。隨後將各混合物在 15,000 x g 下離心 20 分鐘，接著經由 0.22 μ m 過濾器過濾。隨後在 400 mL MabSURE SELECT 柱(GE Healthcare Life Sciences)上在 4°C 下捕獲 IL-33 抗體。用 25 mM TRIS pH 7.5、150 mM NaCl、2 mM NaN₃ (TBS) 將柱洗滌至基線，隨後用含有 0.1% Triton X-114 隔夜、0.4M KPO₄、5 mM EDTA、0.2% 聚山梨酸酯 20、1 mM 疊氮化鈉(pH 7.0) 之 TBS 洗滌，且最終用 TBS 洗滌至基線。隨後用 0.1 M 乙酸(pH 2.7) 溶離 IL-33 臂且使用 1M 精胺酸/琥珀酸(pH 9.0) 將經溶離池滴定至 pH 5.0。

【0622】 藉由液相層析電噴霧電離與飛行時間(LC-ESI/TOF)分析來證實 IL-33 及 IL-13 半抗體之一致性。藉由 4%-20% 梯度 Tris-甘胺酸 SDS PAGE 凝膠分析純度且藉由 SEC 測定聚集物水準。

【0623】 在與兩個半抗體組裝反應之後，藉由疏水性相互作用、離子交換及凝膠過濾層析來純化雙特異性抗體。具體地，對於該組裝，在室溫下使半抗體在精胺酸琥珀酸中在 pH 8.5 下以 1:1 莫耳比與 200 莫耳過量之 GSH 組合 4 天且接著在 4°C 下添加 5 mM DHAA 持續 16 小時。使用含有 25% 異丙醇之硫酸銨梯度(pH 6.5) 將此材料在疏水層析管柱(Thermo ProPac HIC-10)上分餾。隨後將含有 IL-13/IL-33 雙特異性抗體之池透析到 20 mM 組胺(pH 5.5) (H 緩衝液) 中且負載到離子交換管柱(SPFF, GE Healthcare Life Sciences)上，用含有 0.1% Triton X114、0.1% Triton X100 之 H 緩衝液洗滌隔夜，用 H 緩衝液洗滌至基線且隨後用 300 mM 精胺酸琥珀酸(pH 5.5) 溶離。將雙特異性抗體部分彙集且負載到尺寸排除層析管柱(S200, GE Healthcare Life Sciences)上。含有經純化抗 IL-13/IL-33 雙特異性之部分彙集、透析且置於小瓶中。

【0624】 使用利用報導細胞株之基於細胞之阻斷測定及在原代人細胞中檢查單特異性抗 IL-33 抗體(10C12.38.H6.87Y.58I IgG4) 及雙特異性抗 IL-33/抗 IL-13 雙特異性抗體 10C12.38.H6.87Y.58I/IL-13 IgG4 (在本文亦稱為「10C12-IL-13 KIH IgG4」) 作為人類 IL-33 細胞活性之抑制劑的效能。將單特異性抗 IL-33 IgG4 及雙特異性抗 IL-33/抗 IL-13 IgG4 形式針對誘餌受

體 ST2-LZ 之細胞效能進行測試。

【0625】 用 IL-33 刺激 HEK-BLUE™ IL-33 細胞導致穩健 NF-κB 及 AP-1 活化，其藉由 NF-κB/AP-1 驅動之 SEAP 報導基因活性進行量測。活性未由添加對照 IgG4 抗體擾亂。單特異性抗 IL-33 抗體 10C12.38.H6.87Y.58I IgG4 及雙特異性抗體 10C12-IL-13 KIH IgG4 展現 IL33 活性之有效劑量依賴性抑制，其中 IC₉₀ 值分別為 102.1 及 204.7 pM (圖 19A)。如所預期，雙特異性抗體活性之 IC₉₀ 值為針對單特異性對應物所獲得之值的大約一半。兩個純系皆展現相對於誘餌受體 ST2-LZ (參見實例 2) 之較大抑制。

【0626】 除使用 HEK-BLUE™ 細胞之基於細胞之阻斷測定外，將單特異性抗 IL-33 抗體 10C12.38.H6.87Y.58I IgG4 及雙特異性抗體 10C12-IL-13 KIH IgG4 針對抑制原代細胞中之 IL-33 活性進行測試。將 IL-33 添加至人類嗜鹼性球導致信號傳導分子 p38 之快速磷酸化，其可使用細胞內染色方法藉由流式細胞術進行量測(圖 19B)。藉由添加 CD123 標記物，可檢查混合外周血單核細胞(PBMC)群體內之嗜鹼性球活性，從而避免對細胞分離之需要(圖 19B)。使用此基於流式細胞術之方法，將單株及雙特異性抗體純系針對阻斷嗜鹼性球中磷酸化 p38(磷酸化 p38)之 IL-33 誘導進行檢查(圖 19C)。與以上所述之報導細胞資料抑制，添加單特異性抗 IL-33 抗體 10C12.38.H6.87Y.58I IgG4 或雙特異性抗體 10C12-IL-13 KIH IgG4 引起嗜鹼性球中 IL-33 誘導之磷酸化 p38 水準之劑量依賴性抑制(圖 19D)。對照 IgG4 抗體未影響 IL-33 信號(圖 19D)。

【0627】 使用 BIACORE® 3000 SPR 分析雙特異性抗體 10C12-IL-13 KIH IgG4 與人類 IL-33、食蟹獼猴 IL-33 及人類 IL-13 之結合動力學(圖 20)。使用不同抗體製劑此抗體在三個實驗內之平均 K_D 在表 4 中示出。

表 4：雙特異性抗體 10C12-IL-13 KIH IgG4 與 IL-33 及 IL-13 之 K_D

K _D (nM) 人類 IL-33	K _D (nM) 食蟹獼猴 IL-33	K _D (nM) 人類 IL-13
0.025	0.076	<0.010

材料及方法

【0628】 HEK-BLUE™ IL-33/ IL-1β 報導細胞購自 Invivogen (目錄號 hkb-il33)。將 300 pg/ml IL-33 配體(IL-33 N-His，SEQ ID NO: 314)及預稀釋

之抗 IL-33 抗體：對照 IgG4 抗 IL33 10C12.38.H6.87Y.581 IgG4、10C12-IL13 KIH IgG4 或 ST2 LZ (SEQ ID NO: 319)混合且在室溫下培育 1 小時。將該抗體與配體混合物轉移至 HEK-BLUE™ IL-33/ IL-1 β 細胞，以 50,000 個細胞/孔接種。在 CO₂ 培育箱中在 37°C 下培育 20 小時之後，藉由在與鹼性磷酸酶受質 (QUANTI-BLUE™, InvivoGen) 培育之後記錄在 630 nm 下之光密度 (OD) 值來量測細胞培養物上清液中之 SEAP 活性。

【0629】 將人類 PBMC 用 10 ng/ml 重組人類 IL33 刺激 30 分鐘。在刺激之前，將細胞用增加濃度之對照 IgG4 抗 IL33 10C12.38.H6.87Y.581 IgG4 或 10C12-IL-13 KIH IgG4 處理 1 小時。將細胞固定以用於 FACS 分析。使用異硫氰酸螢光素-抗 CD123 (11-1239-42; eBioscience) 鑑別嗜鹼性球。藉由用別藻藍蛋白-抗磷酸化 p38 MAPK (Thr180/Tyr182) (6908S; Cell Signaling) 細胞內染色根據製造商之方案對 IL-33 活性進行分析。將資料顯示為門控 CD123⁺ 嗜鹼性球群體內之磷酸化 p38 信號之平均螢光強度 (MFI)。

【0630】 使用 BIACORE® 3000 SPR (GE Healthcare) 上之 SPR 分析雙特異性抗體 10C12-IL13 KIH IgG4 與人類 IL-33、食蟹獼猴 IL-33 及人類 IL-13 之結合動力學。根據製造商之方案經由基於胺之偶合將抗人類 Fab (GE Healthcare) 固定於 CM5 感測器晶片上。俘獲雙特異性抗體且量測與人類 IL-33 (Genentech)、食蟹獼猴 IL-33 (Genentech) 及人類 IL-13 (Peprotech) 之結合。範圍為 1.56 至 25 nM 之細胞因子的兩倍濃度系列用於實驗。在 25°C 溫度下使用 2 分鐘注入時間與 30 μ l/分鐘流速、且用 10 mM HEPES (pH 7.4)、150 mM NaCl、3 mM EDTA 及 0.005% TWEEN®-20 之操作緩衝液來記錄細胞因子結合之感測圖。在注入之後，在操作緩衝液中持續 600 秒監測配體與抗體之解離。在結合循環之間用 10 mM 甘胺酸-HCl (pH 2.1) 之 40 μ l 注入來再生表面。在減去僅包含操作緩衝液之空白之後，使用 1:1 Langmuir 結合模型與由製造商供應之軟體對針對細胞因子與雙特異性抗體之結合所觀察到之感測圖進行分析以計算動力學及結合常數，包括解離常數 (K_D)。

實例 9. 抗 IL-33 抗體 10C12.38.H6.87Y.581 IgG4 與其他抗 IL-33 抗體之抑制活性及結合動力學之比較

A. 引言

【0631】 將抗 IL-33 抗體 10C12.38.H6.87Y.58I IgG4 之阻斷活性及結合動力學直接與國際專利申請公開案第 WO 2014/164959 號中所描述之 IL-33 抗體(在本文稱為 RG1-RG20)之阻斷活性及結合動力學進行比較。來自 WO 2014/164959 之與 10C12.38.H6.87Y.58I IgG4 相比較之抗 IL-33 抗體顯示於表 5 中，其指示來自 WO 2014/164959 之抗體名稱、本文使用之縮寫名稱、針對各抗體之 VH 及 VL 之恆定區(IgG1 或 IgG4)及胺基酸及核苷酸序列 SEQ ID NO。

表 5：來自 WO 2014/164959 之抗 IL-33 抗體

來自 WO 2014/164959 之抗體名稱	縮寫名稱	恆定區	胺基酸序列 SEQ ID NO		核苷酸序列 SEQ ID NO	
			VH	VL	VH	VL
H1M9559N	RG1	IgG1	344	345	346	347
H1M9566N	RG2	IgG1	348	349	350	351
H1M9568N	RG3	IgG1	352	353	354	355
H4H9629P	RG4	IgG4	356	357	358	359
H4H9633P	RG5	IgG4	360	361	362	363
H4H9640P	RG6	IgG4	364	365	366	367
H4H9659P	RG7	IgG4	368	369	370	371
H4H9660P	RG8	IgG4	372	373	374	375
H4H9662P	RG9	IgG4	376	377	378	379
H4H9663P	RG10	IgG4	380	381	382	383
H4H9664P	RG11	IgG4	384	385	386	387
H4H9665P	RG12	IgG4	388	389	390	391
H4H9666P	RG13	IgG4	392	393	394	395
H4H9667P	RG14	IgG4	396	397	398	399
H4H9670P	RG15	IgG4	400	401	402	403
H4H9671P	RG16	IgG4	404	405	406	407
H4H9672P	RG17	IgG4	408	409	410	411
H4H9675P	RG18	IgG4	412	413	414	415
H4H9676P	RG19	IgG4	416	417	418	419
H1M9565N	RG20	IgG1	420	421	422	423

B. 使用報導細胞株之基於細胞的 IL-33 阻斷分析

【0632】 使用利用 HEK-BLUE™報導細胞株之基於細胞的 IL-33 阻斷分析檢查抗 IL-33 抗體 10C12.38.H6.87Y.58I IgG4 及在表 5 中列出的各抗 IL-33 抗體(RG1-RG20)作為人類 IL-33 細胞活性之抑制劑的效能(圖 21A)。

IL-33 活性之天然抑制劑 sST2 (sST2-LZ) 充當陽性對照。用人類 IL-33 刺激 HEK-BLUE™ IL-33/IL-1 β 細胞導致穩健 NF- κ B 及 AP-1 活化，其藉由 NF- κ B/AP-1 驅動之 SEAP 報導基因活性進行量測(圖 21B)。IL-33 活性未由添加對照 IgG4 抗體擾亂(圖 21A)。所測試之大多數抗 IL-33 抗體展現人類 IL-33 活性之劑量依賴性抑制(圖 21A)，其中 IC₅₀ 值在圖 21C 中列出。僅兩種抗體展現相對於誘餌受體 sST2-LZ (IC₅₀ = 27 pM) 之較大抑制。10C12.38.H6.87Y.58I IgG4 展現最高阻斷活性(IC₅₀ = 2.4 pM)，隨後為 RG18 抗體(IC₅₀ = 11 pM)。具有最高阻斷活性之五種 RG 抗體(RG3、RG4、RG7、RG8 及 RG18) 展現於圖 21D 中，連同 sST2-LZ 及 10C12.38.H6.87Y.58I IgG4。

【0633】 類似地，使用利用 HEK-BLUE™ 報導細胞株之基於細胞的阻斷分析檢查各抗體作為食蟹獼猴 IL-33 細胞活性之抑制劑的效能(圖 22A)。用食蟹獼猴 IL-33 刺激 HEK-BLUE™ IL-33/IL-1 β 細胞導致穩健 NF- κ B 及 AP-1 活化，其藉由 NF- κ B/AP-1 驅動之 SEAP 報導基因活性進行量測(圖 22B)。一般而言所測試之抗 IL-33 抗體展現相較於針對人類 IL-33 之阻斷活性對食蟹獼猴 IL-33 活性之較弱劑量依賴性抑制，其中 IC₅₀ 值在圖 21C 中列出。誘餌受體 sST2-LZ 展現最高阻斷活性(IC₅₀ = 30 pM)，且隨後為 10C12.38.H6.87Y.58I IgG4 (IC₅₀ = 4.2 nM)，且隨後為 RG20 抗體(IC₅₀ = 6.1 nM)。具有最高阻斷活性之五種 RG 抗體(RG3、RG9、RG10、RG12 及 RG20) 展現於圖 22C 中，連同 sST2-LZ 及 10C12.38.H6.87Y.58I IgG4。值得注意，展現針對人類 IL-33 之最高阻斷活性之 RG18 抗體展現相對於 10C12.38.H6.87Y.58I IgG4 針對食蟹獼猴 IL-33 之弱 14 倍阻斷活性。圖 22D 顯示在此分析中非阻斷之 RG 抗體的劑量反應曲線。

材料及方法

【0634】 使用根據製造商之說明書進行的比色分析來量測 HEK-BLUE™ IL-33/IL-1 β 報導細胞(InvivoGen, hkb-il33)中之 IL-33 路徑活性。將 HEK-BLUE™ IL-33/IL-1 β 報導細胞在補充有 2 mM L-麩胺醯胺、10% FBS、50 U/ml 青黴素、50 μ g/mL 鏈黴素、100 μ g/mL NORMOCIN™(InvivoGen, ant-nr-1)之 DMEM 4.5 g/l 葡萄糖中以 50,000 細胞

孔接種於 96 孔盤中。將細胞與範圍為 139 nM 至 0.003 pM 之人類 IL-33 (hIL-33 ; R&D Systems, #3625-IL-010/CF)或內部產生之食蟹獼猴 N 末端 6-His 標記及 C 末端 Avi 標記之 IL-33 (S112-T270)之 5 倍連續稀釋液一起培育(參見實例 2)。對於阻斷實驗，將細胞與 10 pM 之人類 IL-33 或 5 pM 食蟹獼猴 IL-33 與範圍為 90 nM 至 0.51 pM 之抗體或 sST2-LZ (sST2 (M1-F328) C 末端白胺酸拉鍊(LZ)-Flag-His)之 3 倍連續稀釋液的組合一起培育。在添加至細胞之前將抗體或 sST2-LZ 與 IL-33 一起在 37°C 下預培育 30 分鐘。各反應具有 200 μ L/孔之最終體積且一式三份測試各條件。將細胞在 37°C 下在具有 5% CO₂ 之加濕培育箱中培育且在 20 小時之後收集上清液。使用 QUANTI-BLUE™分析(InvivoGen, rep-qb1)偵測 SEAP 報導基因活性。將 20 μ l 上清液添加至於扁平 96 孔盤中之 80 μ l 經溶解及過濾之 QUANTI-BLUE™試劑且在 37°C 下培育 1 小時。使用分光光度計在 620 nm 下測定 SEAP 水準。

C. 針對 IL-33 活性之天然殺手(NK)原代細胞分析

【0635】 除上述報導細胞分析之外，亦針對抑制原代人類天然殺手(NK)細胞中之 IL-33 活性對抗 IL-33 抗體 10C12.38.H6.87Y.58I IgG4 及表 5 中所列出之各抗 IL-33 抗體(RG1-RG20)進行測試(圖 23A-23D)。IL-33 及 IL-12 本身不能活化 NK 細胞，但它們一起能夠增效來誘導來自 NK 細胞之 IFN- γ (參見例如，Smithgall 等人 *Int. Immunol.* 20(8): 1019-1030, 2008)。將抗 IL-33 抗體 10C12.38.H6.87Y.58I IgG4 及抗 IL-33 抗體 RG1-RG20 之抑制活性與天然抑制劑 sST2 (sST2-LZ)相比較。在 IL-12 存在下用增加濃度之人類 IL-33 刺激新鮮純化之 NK 細胞(圖 23A)在 24 小時之後產生穩健 IFN- γ 分泌，如藉由 ELISA 所量測(圖 23B)。所測試之大多數抗 IL-33 抗體展現人類 IL-33 活性之劑量依賴性抑制(圖 23C)，其中 IC₅₀ 值在圖 23D 中列出。類似於以上在章節 B 中所述之報導細胞株結果，僅兩種抗體展現相對於誘餌受體 sST2-LZ (IC₅₀ = 150 pM)之較大抑制。10C12.38.H6.87Y.58I IgG4 展現最高阻斷活性(IC₅₀ = 30 pM)，隨後為 RG18 抗體(IC₅₀ = 97 pM)。具有最高阻斷活性之五種 RG 抗體(RG7、RG8、RG9、RG18 及 RG19)展現於圖 23E 中，連同 sST2-LZ 及 10C12.38.H6.87Y.58I IgG4。圖 23F-23I 比較五種 RG 抗體、

10C12.38.H6.87Y.58I IgG4 及 sST2-LZ 之組之間的 IC₅₀ 曲線。

材料及方法

【0636】 藉由密度梯度離心自新鮮全血分離 PBMC。將全血兩倍稀釋於 PBS 中，覆蓋於 LEUCOSEPT™ 管 (Greiner Bio One, #227290) 中之 FICOLL®-Paque (GE Healthcare, #17-1440-03) 上且在室溫下在 2,000 RPM 下離心 20 分鐘。將含有 PBMC 之中間相層抽吸且轉移至一個新的管，且用 PBS 洗滌兩次。使用 NK 細胞分離套組 (Miltenyi Biotec, 130-092-657) 根據製造商之說明書分離 NK 細胞。藉由流式細胞術與 CD56-APC (BD Pharmingen, 555518) 及 CD3-FITC (BD Pharmingen, 561807) 染色來分析細胞之純度。

【0637】 將經分離 NK 細胞 (>90% 純度) 在補充有 10% FBS、2 mM L-麩胺醯胺、100 U/ml 青黴素及 100 µg/mL 鏈黴素之 RPMI 1640 中以 5×10^5 個細胞/ml 之最終濃度接種於平底 96 孔盤中。將細胞與 1 ng/ml 之人類 IL-12 (hIL-12; R&D Systems, #219-IL-025/CF) 及 139 nM 至 0.003 pM 單獨人類 IL-33 (huIL-33; R&D Systems, #3625-IL-010/CF) 之 5 倍連續稀釋液或與 260 pM 之 huIL-33 與 100 nM 至 0.56 pM 抗體或 sST2-LZ 之 3 倍連續稀釋液的組合一起培育。在添加至細胞之前將抗體或 sST2-LZ 與 IL-33 一起在 37°C 下預培育 30 分鐘。各反應在 200 µl/孔之最終體積且一式三份測試各條件。將細胞在具有 5% CO₂ 之加濕培育箱中在 37°C 下培育隔夜。在 24 小時之後收集上清液。藉由 ELISA (R&D Systems, #DY285) 根據製造商之說明書來量測培養物上清液中之人類 IFN-γ 的水準。對於各盤，如下計算 IL-33 活性%：

$$\text{IL-33 活性\%} = 100 \times (\text{OD}_{450}^{\text{樣品}} - \text{OD}_{450}^{\text{無 IL-33}}) / (\text{OD}_{450}^{\text{無抗體}} - \text{OD}_{450}^{\text{無 IL-33}})。$$

D. IL-33 誘導之人類嗜鹼性球中之 p38 MAPK (Thr180/Tyr182) 磷酸化

【0638】 亦針對抑制原代人類嗜鹼性球中之 IL-33 活性對抗 IL-33 抗體 10C12.38.H6.87Y.58I IgG4 及表 5 中所列出之各抗 IL-33 抗體 (RG1-RG20) 進行測試。將 IL-33 添加至人類嗜鹼性球導致信號傳導分子 p38 MAPK (Thr180/Tyr182) 之快速磷酸化，其可使用細胞內染色方法藉由流式細胞術進行量測。藉由添加 CD123 標記物，可檢查混合 PBMC 群體內之嗜鹼性球活性，從而避免對細胞分離之需要。

【0639】 使用此基於流式細胞術之方法，將抗 IL-33 抗體針對阻斷嗜鹼性球中磷酸化 p38 之 IL-33 介導之誘導進行檢查(圖 24A)。將 IL-33 添加至 PBMC 導致嗜鹼性球群體中之 p38 MAPK (Thr180/Tyr182)磷酸化(磷酸化 p38)的劑量依賴性增加(圖 24B)。與以上所述之報導細胞株及 NK 細胞資料一致，添加抗 IL-33 抗體引起嗜鹼性球中之 IL-33 誘導之磷酸化 p38 的劑量依賴性抑制(圖 24C)，其中 IC₅₀ 值在圖 24D 中列出。如使用 IC₅₀ 曲線所測定具有最高阻斷活性之抗體為 RG11 (IC₅₀ = 0.14 pM)、10C12.38.H6.87Y.58I IgG4 (IC₅₀ = 0.15 pM)，隨後為 RG18 抗體(IC₅₀ = 0.38 pM)。具有最高阻斷活性之五種 RG 抗體(RG3、RG4、RG8、RG11 及 RG18)展現於圖 24E 中，連同 sST2-LZ 及 10C12.38.H6.87Y.58I IgG4。圖 24F-24I 比較五種 RG 抗體、10C12.38.H6.87Y.58I IgG4 及 sST2-LZ 之組之間的 IC₅₀ 曲線。

【0640】 因為 IC₅₀ 曲線係自僅六個點繪製，所以在特異性抗體濃度下分析上述結果(圖 24J-24K)。繪製在 0.4 nM (圖 24J)或 2 nM (圖 24K)抗 IL-33 抗體或 sST2-LZ 濃度下獲得之平均螢光強度(MFI)。圖 24J 及 24K 中之曲線展現自最高至最低阻斷活性分選之抗體。在兩種濃度下，10C12.38.H6.87Y.58I IgG4 展現最高阻斷活性，因此最低 MFI 值。與報導細胞株及 NK 原代細胞資料一致，就針對人類 IL-33 之阻斷活性而言，RG18 抗體在前三抗體之中。

材料及方法

【0641】 藉由密度梯度離心自新鮮全血分離 PBMC。將全血兩倍稀釋於 PBS 中，覆蓋於 LEUCOSEP™ 管(Greiner Bio One, #227290)中之 FICOLL®-Paque (GE Healthcare, #17-1440-03)上且在室溫下在 2000 RPM 下離心 20 分鐘。將含有 PBMC 之中間相層抽吸且轉移至一個新的管，且用 PBS 洗滌兩次。將經分離 PBMC 以 1 百萬個細胞/孔在 50 μl PBS 中接種於 v 底 96 孔盤中。抗 IL-33 抗體、sST2-LZ 或同型對照抗體之 5 倍連續稀釋液(範圍為 10 nM 至 3.2 pM)與 500 pM (最終濃度)之人類 IL-33 (R&D Systems, #6325-IL/CF)一起在 37°C 下預培育 30 分鐘。將 50 μl 之混合物針對 100 μl/孔之最終體積添加至 PBMC。將細胞在具有 5% CO₂ 之加濕培育箱中在 37°C 下培育 20 分鐘。藉由添加 100 μl 之預熱 BD PHOSFLOW™ 固定緩衝液

(BD Biosciences, 557870)終止反應且在 37°C 下培育 10 分鐘。藉由在 1500 RPM 下離心 5 分鐘來使細胞球粒化且傾析上清液。用 200 μ l 流式細胞術緩衝液(1X PBS、0.5% BSA、0.05%疊氮化鈉)洗滌細胞球粒。藉由緩慢添加 100 μ l 冷 BD PHOSFLOW™ Perm Buffer II (BD Biosciences, 558052)來使細胞透化且在冰上培育 30 分鐘。將細胞球粒在流式細胞術緩衝液中洗滌兩次。藉由用抗磷酸化 p38 MAPK (Thr180/Tyr182)-PE (以 1:50 使用, Cell Signaling Technology, 6908S)及抗 CD123-FITC (以 1:10 使用, eBiosciences, 11-1239-42) 染色各樣品來分析嗜鹼性球中 p38 之 IL-33 依賴性磷酸化。將樣品在室溫下在黑暗中培育 1 小時。將細胞球粒化且用流式細胞術緩衝液洗滌兩次。在 BD FACSCALIBUR™ 上對細胞進行分析以測定 CD123⁺嗜鹼性球中之磷酸化 p38 MAPK (Thr180/Tyr182)的平均螢光強度(MFI)水準。

E. 如藉由表面電漿子共振所測定之抗 IL-33 抗體與 IL-33 之結合

【0642】 在 BIACORE® T200 儀器(GE Healthcare)上使用表面電漿子共振(SPR)來量測抗 IL-33 抗體 10C12.38.H6.87Y.58I IgG4 及表 5 中所列出之各抗 IL-33 抗體(RG1-RG20)與 IL-33 之結合動力學。根據製造商之方案經由基於胺之偶合將抗人類 Fc 或抗小鼠 Fc (GE Healthcare, 分別#BR-1008-39 或 BR-1008-38)固定於 CM5 感測器晶片上。表面用於俘獲單株人類 IgG4 及單株鼠類 IgG 以用於動力學研究。量測與人類 IL-33 (R&D systems, #3625-IL-010/CF)及食蟹獼猴 IL-33 N-His (SEQ ID NO: 317) (Genentech, Inc.) 之抗體結合。範圍為 3.7 至 100 nM 之細胞因子的三倍濃度系列用於實驗。使用 4 分鐘注入時間與 30 μ l/分鐘流速, 用 0.01 M N-(2-乙醯胺基)亞胺基二乙酸(ADA) pH 7.4、0.15 M NaCl、3 mM EDTA 及 0.05% TWEEN®-20 之操作緩衝液來記錄 IL-33 結合之感測圖。在注入之後, 在操作緩衝液中持續 10 分鐘監測配體與抗體之解離。在循環之間用 3 M 氯化鎂或甘胺酸-HCl (pH 1.7)之注入來再生表面。所有結合實驗在 25°C 及 37°C 之溫度下進行。在減去僅包含操作緩衝液之空白之後, 使用 1:1 Langmuir 結合模型與由製造商供應之軟體對針對 IL-33 與抗 IL-33 抗體之結合所觀察到之感測圖進行分析以計算動力學及結合常數, 包括解離常數(K_D)。自動力學速率常數計算解離半衰期($t_{1/2}$)。 K_D (M) = k_{off}/k_{on} 且 $t_{1/2}$ (分鐘) = $\ln(2)/(60*k_{off})$ 。表 6 顯示在 25

°C下與人類IL-33結合之結合動力學的結果。表7顯示在37°C下與人類IL-33結合之結合動力學的結果。表8顯示在25°C下與食蟹獼猴IL-33結合之結合動力學的結果。表9顯示在37°C下與食蟹獼猴IL-33結合之結合動力學的結果。在表6-9中，*IC指示由於觀察到抗體之弱俘獲，結果係為非決定性的，從而導致不良結合資料。

【0643】 在每種條件下，相較於抗IL-33抗體RG1-RG20，抗IL-33抗體10C12.38.H6.87Y.58I IgG4對人類或食蟹獼猴IL-33具有最高親和力，如藉由 K_D 所量測(表6-9)。相較於對人類IL-33具有最高親和力之RG抗體(其為RG18)，10C12.38.H6.87Y.58I IgG4具有大約2-4倍改良之親和力(表6及7)。相較於對食蟹獼猴IL-33具有最高親和力之RG抗體(其為在25°C下之RG2及在37°C下之RG10)，10C12.38.H6.87Y.58I IgG4亦具有大約2-4倍改良之親和力。

表6：在25°C下與人類IL-33結合之抗IL-33抗體的結合動力學。

抗體	k_{on} (1/Ms)	k_{off} (1/s)	K_D (M)	$t_{1/2}$ (分鐘)
RG1	226000	0.000184	8.11E-10	63
RG2	96900	0.0000773	7.98E-10	149
RG3	IC*	IC*	IC*	IC*
RG4	1130000	0.000632	5.59E-10	18
RG5	491000	0.000462	9.41E-10	25
RG6	797000	0.000438	5.49E-10	26
RG7	456000	0.000499	1.09E-09	23
RG8	581000	0.00039	6.7E-10	30
RG9	871000	0.000459	5.27E-10	25
RG10	1680000	0.000937	5.58E-10	12
RG11	339000	0.000445	1.31E-09	26
RG12	931000	0.00116	1.25E-09	10
RG13	665000	0.00115	1.74E-09	10
RG14	626000	0.000328	5.25E-10	35
RG15	680000	0.000517	7.61E-10	22
RG16	1310000	0.000963	7.36E-10	12
RG17	960000	0.000806	8.39E-10	14
RG18	1630000	0.000637	3.91E-10	18
RG19	1790000	0.001	5.6E-10	12
RG20	84400	0.000238	2.82E-09	49
10C12.38.H6.87Y.58I IgG4	4600000	0.000613	1.33E-10	19

表 7：在 37°C 下與人類 IL-33 結合之抗 IL-33 抗體的結合動力學。

抗體	k_{on} (1/Ms)	k_{off} (1/s)	K_D (M)	$t_{1/2}$ (分鐘)
RG1	374000	0.000888	2.37E-09	13
RG2	129000	0.000522	4.04E-09	22
RG3	IC*	IC*	IC*	IC*
RG4	2820000	0.000738	2.61E-10	16
RG5	1160000	0.000845	7.26E-10	14
RG6	1740000	0.000626	3.59E-10	18
RG7	1080000	0.000498	4.62E-10	23
RG8	1370000	0.000413	3.02E-10	28
RG9	2340000	0.000566	2.42E-10	20
RG10	3110000	0.00161	5.17E-10	7
RG11	789000	0.000531	6.74E-10	22
RG12	2350000	0.00235	1E-09	5
RG13	1690000	0.00158	9.34E-10	7
RG14	1210000	0.000497	4.11E-10	23
RG15	1280000	0.000663	5.19E-10	17
RG16	3680000	0.00203	5.52E-10	6
RG17	2390000	0.00127	5.31E-10	9
RG18	4060000	0.000779	1.92E-10	15
RG19	3470000	0.00158	4.57E-10	7
RG20	218000	0.000162	7.42E-10	71
10C12.38.H6.87Y.58I IgG4	6160000	0.000547	8.89E-11	21

表 8：在 25°C 下與食蟹獼猴 IL-33 結合之抗 IL-33 抗體的結合動力學。

抗體	k_{on} (1/Ms)	k_{off} (1/s)	K_D (M)	$t_{1/2}$ (分鐘)
RG1	122000	0.000458	3.76E-09	25
RG2	117000	0.0000766	6.56E-10	151
RG3	IC*	IC*	IC*	IC*
RG4	379000	0.0204	5.4E-08	1
RG5	227000	0.00337	1.49E-08	3
RG6	244000	0.000528	2.17E-09	22
RG7	183000	0.000479	2.61E-09	24
RG8	238000	0.00064	2.69E-09	18
RG9	245000	0.000313	1.28E-09	37
RG10	511000	0.000545	1.07E-09	21
RG11	99000	0.000556	5.62E-09	21
RG12	437000	0.000426	9.76E-10	27
RG13	164000	0.00625	3.8E-08	2
RG14	208000	0.00059	2.83E-09	20
RG15	212000	0.000557	2.63E-09	21
RG16	533000	0.000915	1.72E-09	13

抗體	k_{on} (1/Ms)	k_{off} (1/s)	K_D (M)	$t_{1/2}$ (分鐘)
RG17	331000	0.0019	5.74E-09	6
RG18	362000	0.000988	2.73E-09	12
RG19	787000	0.00248	3.15E-09	5
RG20	203000	0.000606	2.98E-09	19
10C12.38.H6.87Y.58I IgG4	1050000	0.000278	2.65E-10	42

表 9：在 37°C 下與食蟹獼猴 IL-33 結合之抗 IL-33 抗體的結合動力學

抗體	k_{on} (1/Ms)	k_{off} (1/s)	K_D (M)	$t_{1/2}$ (分鐘)
RG1	232000	0.00193	8.33E-09	6
RG2	185000	0.000469	2.54E-09	25
RG3	IC*	IC*	IC*	IC*
RG4	916	0.000502	5.47E-07	23
RG5	265000	0.0113	4.27E-08	1
RG6	9340000	0.0392	4.2E-09	0
RG7	277000	0.00114	4.13E-09	10
RG8	385000	0.00305	7.93E-09	4
RG9	484000	0.00112	2.31E-09	10
RG10	1960000	0.00202	1.03E-09	6
RG11	205000	0.00213	1.04E-08	5
RG12	727000	0.00142	1.96E-09	8
RG13	293000	0.0139	4.74E-08	1
RG14	398000	0.00214	5.38E-09	5
RG15	380000	0.00221	5.82E-09	5
RG16	890000	0.00326	3.66E-09	4
RG17	584000	0.00757	1.3E-08	2
RG18	751000	0.00505	6.72E-09	2
RG19	1600000	0.0111	6.93E-09	1
RG20	IC*	IC*	IC*	IC*
10C12.38.H6.87Y.58I IgG4	1690000	0.000804	4.76E-10	14

F. 用於量測抗 IL-33 抗體之阻斷活性的競爭性結合 ELISA

材料

【0644】 重組人類 ST2-Fc 嵌合體蛋白及人類 IL-33 蛋白係獲自 R&D Systems (Minneapolis, MN)。在 Genentech 製備重組食蟹獼猴 IL-33 蛋白。使用 EZ-LINK® NHS-PEG4-生物素(Thermo Scientific; Rockford, IL)根據製造商之方案將人類及食蟹獼猴 IL-33 蛋白進行生物素標記。

實驗方法

【0645】 在競爭性結合 ELISA 中對抗 IL-33 抗體

10C12.38.H6.87Y.58I IgG4 及表 5 中所列出之各抗 IL-33 抗體(RG1-RG20)阻斷人類 IL-33 或食蟹獼猴 IL-33 與人類 ST2 受體之結合的能力進行測試。簡言之，將 1 $\mu\text{g/ml}$ 在塗佈緩衝液(50 mM 碳酸鈉，pH 9.6)中製備之重組人類 ST2-Fc 嵌合體蛋白塗佈在 384 孔 MAXISORP®盤(Nalgene Nunc International; Rochester, NY)上且在 4°C 下培育。在第二天，用含有 0.5% (w/v)牛血清白蛋白(BSA)溶液之 PBS 阻斷非特異性結合。將在分析緩衝液(25 mM PBS (pH 7.2)、0.1% BSA、0.05% TWEEN®-20)中製備之固定濃度的生物素化人類或食蟹獼猴 IL-33 與相等體積之連續稀釋的抗 IL-33 抗體或單獨分析緩衝液混合且在室溫下培育 1 小時。生物素化人類 IL-33 或食蟹獼猴 IL-33 之最終分析濃度分別為 20 pM 及 45 pM，且各抗體之最終分析濃度範圍為 0-300 nM。將預固定溶液添加至經 ST2-Fc 塗佈之盤且在室溫下培育 1 小時。藉由順序添加抗生蛋白鏈菌素 Poly-HRP80 (Fitzgerald; Buckinghamshire, UK)及 3,3',5,5'-四甲基聯苯胺(TMB)微孔過氧化酶受質系統(KPL; Gaithersburg, MD)來偵測生物素化 IL-33 與經塗佈 ST2-Fc 之結合。使用 MULTISKAN ASCENT®盤讀取器(Thermo Scientific; Rockford, IL)記錄吸光度(450 nm)。將在抗 IL-33 存在下生物素-IL-33 與 ST2 之結合活性(%)繪製為抗體濃度之函數。使用 Prism 軟體(Graphpad Software; La Jolla, CA)將所產生之資料擬合至四參數方程以測定各抗體之 IC_{50} 值(圖 25A 及 25B)。將各抗體之最大阻斷(%)計算為在抗體存在下所量測之信號相對於單獨使用 IL-33 之信號與背景量測值之間之差異的減少比率。各抗體之 IC_{50} 及最大阻斷活性總結於表 10 中。結果顯示三個獨立實驗之平均資料。

【0646】 如表 10 中所顯示，10C12.38.H6.87Y.58I IgG4 為所測試抗體中任一者之最有效阻斷劑，其中相較於來自 WO 2014/164959 之所有抗體具有較低 IC_{50} 值且較高最大阻斷。

表 10：藉由抗 IL-33 抗體阻斷生物素-huIL-33 或生物素-cyIL-33 與 huST2 之結合

抗體	阻斷 20 pM 生物素-huIL-33 與 hST2-Fc， IC_{50} (M)	最大阻斷	阻斷 40 pM 生物素-cyIL-33 與 hST2-Fc， IC_{50} (M)	最大阻斷

抗體	阻斷 20 pM 生	最大	阻斷 40 pM 生物素	最大
10C12.38.H6.87Y.58I IgG4	2.1E-11	92%	4.3E-10	87%
H1M9559N	4.1E-09	75%	NA	NB
H1M9566N	9.9E-11	27%	NA	NB
H1M9565N	5.4E-08	81%	1.9E-08	85%
H1M9568N	1.9E-10	85%	7.7E-08	45%
H4H9629P	9.2E-11	82%	NA	NB
H4H9633P	1.1E-09	68%	NA	NB
H4H9640P	1.9E-10	80%	4.5E-08	25%
H4H9659P	2.3E-10	88%	4.7E-08	42%
H4H9660P	9.2E-11	78%	1.2E-07	18%
H4H9662P	2.5E-10	85%	6.6E-08	47%
H4H9663P	4.4E-10	82%	2.6E-08	61%
H4H9664P	1.9E-10	87%	NA	10%
H4H9665P	7.0E-10	63%	1.9E-08	53%
H4H9666P	2.1E-10	81%	NA	NB
H4H9667P	4.1E-10	77%	NA	7%
H4H9670P	4.2E-10	80%	1.5E-07	27%
H4H9671P	9.6E-11	77%	7.0E-08	40%
H4H9672P	2.2E-10	77%	NA	NB
H4H9675P	6.3E-11	84%	NA	NB
H4H9676P	9.7E-10	73%	NA	NB

NA= 不適用

NB=非阻斷劑

其他實施例

【0647】 儘管上述本發明已出於清楚理解之目的藉由說明及實例方式相當詳細地加以描述，但描述及實例不應解釋為限制本發明之範疇。本文引用之所有專利及科學文獻之揭示內容皆以全文引用的方式明確併入本文中。

【符號說明】

無

【生物材料寄存】

國內寄存資訊【請依寄存機構、日期、號碼順序註記】

國外寄存資訊【請依寄存國家、機構、日期、號碼順序註記】

【序列表】(請換頁單獨記載)

序列表

<110> Genentech, Inc.

<120> 抗介白素-33 抗體及其用途

<130> 50474-099GC3

<150> US 62/165, 732

<151> 2015-05-22

<150> US 62/077, 876

<151> 2014-11-10

<160> 371

<170> PatentIn 3.5 版

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 1

Ser Phe Ser Met Ser

1 5

<210> 2

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 2

Thr Ile Ser Gly Gly Lys Thr Phe Thr Asp Tyr Val Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 3
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 3

Ala Asn Tyr Gly Asn Trp Phe Phe Glu Val
1 5 10

<210> 4
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 4

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

<210> 5
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 5

Ala Ala Ser Asn Arg Gly Ser
1 5

<210> 6
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 6

Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro Phe Thr
1 5

<210> 7
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 7

Ser Phe Ser Leu Ser
1 5

<210> 8
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 8

Ser Phe Ser Val Ser
1 5

<210> 9
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 9

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

Gly

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

<220>
<223> 合成構築體

<400> 10

Ala Asn Tyr Gly Asn Phe Phe Phe Glu Val
1 5 10

<210> 11
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 11

Ala Asn Tyr Gly Asp Trp Phe Phe Glu Val
 1 5 10

<210> 12
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 12

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
 20 25 30

<210> 13
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 13

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
 1 5 10

<210> 14
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 14

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
1 5 10 15

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

<210> 15

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 15

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 16

<211> 30

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 16

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

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

<210> 17

<211> 14

<212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 17

Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val Ala
 1 5 10

<210> 18
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 18

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
 1 5 10 15

Met Ser Ser Leu Glu Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Thr Arg
 20 25 30

<210> 19
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 19

Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Ala Val Ser Ser
 1 5 10

<210> 20
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 20

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

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

<210> 21
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 21

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

<210> 22
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 22

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
 1 5 10 15

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

<210> 23
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 23

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln
 1 5 10 15

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

<210> 24
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 24

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln
 1 5 10 15

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

<210> 25
 <211> 23

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 25

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
 20

<210> 26
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 26

Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile Phe
1 5 10 15

<210> 27
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 27

Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<210> 28
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 28

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 1 5 10

<210> 29
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 29

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

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys
 20

<210> 30
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 30

Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Phe
 1 5 10 15

<210> 31

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 31

Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ser
 1 5 10 15

Leu Asn Ile His Pro Met Glu Glu Asp Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys
 20 25 30

<210> 32

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 32

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 1 5 10

<210> 33

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 33

Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys
 20 25 30

<210> 34

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 34

Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<210> 35

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 35

Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys
 20 25 30

<210> 36

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 36

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 Ser Phe
 20 25 30

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

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

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

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

Thr Arg Ala Asn Tyr Gly Asn Trp Phe Phe Glu Val Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 37
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 37

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 Glu Ser Val Ala Lys Tyr
 20 25 30

Gly Leu Ser Leu Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45

Arg Leu Leu Ile Phe Ala Ala Ser Asn Arg Gly Ser Gly Ile Pro Ala
 50 55 60

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

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

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

<210> 38
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 38

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

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

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

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

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

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

Thr Arg Ala Asn Tyr Gly Asn Trp Phe Phe Glu Val Trp Gly Ala Gly
 100 105 110

Thr Thr Val Ala Val Ser Ser
 115

<210> 39

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 39

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

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

Gly Leu Ser Leu Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45

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

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

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

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

<210> 40

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 40

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 Ser Phe
 20 25 30

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

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

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

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

Thr Arg Ala Asn Tyr Gly Asn Trp Phe Phe Glu Val Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 41
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 41

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 Ser Phe
 20 25 30

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

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

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

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

Thr Arg Ala Asn Tyr Gly Asn Trp Phe Phe Glu Val Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 42

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<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 Ser Phe
 20 25 30

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

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

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

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

Thr Arg Ala Asn Tyr Gly Asn Trp Phe Phe Glu Val Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 43
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 43

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 Ser Phe
 20 25 30

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

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

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

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

Thr Arg Ala Asn Tyr Gly Asn Phe Phe Phe Glu Val Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 44

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<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 Ser Phe
 20 25 30

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

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

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

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

Thr Arg Ala Asn Tyr Gly Asn Trp Phe Phe Glu Val Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 45

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 45

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

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

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

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

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 46

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 46

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

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

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

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

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 47
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 47

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 Ser Phe
20 25 30

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

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



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

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

Thr Arg Ala Asn Tyr Gly Asn Trp Phe Phe Glu Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 48
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<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 Ser Phe
20 25 30

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

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

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

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

Thr Arg Ala Asn Tyr Gly Asn Trp Phe Phe Glu Val Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 49

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 49

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 Ser Phe
 20 25 30

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

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

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

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

Thr Arg Ala Asn Tyr Gly Asn Trp Phe Phe Glu Val Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 50

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<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 Ser Phe
 20 25 30

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

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

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

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

Thr Arg Ala Asn Tyr Gly Asn Trp Phe Phe Glu Val Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 51
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 51

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 Glu Ser Val Ala Lys Tyr
 20 25 30

Gly Leu Ser Leu Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45

Arg Leu Leu Ile Phe Ala Ala Ser Asn Arg Gly Ser Gly Ile Pro Ala
 50 55 60

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

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

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

<210> 52
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 52

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 Glu Ser Val Ala Lys Tyr
 20 25 30

Gly Leu Ser Leu Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45

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

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

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

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

<210> 53
 <211> 111

<212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 53

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 Glu Ser Val Ala Lys Tyr
 20 25 30

Gly Leu Ser Leu Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45

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

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

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

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

<210> 54
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 54

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 Glu Ser Val Ala Lys Tyr
 20 25 30

Gly Leu Ser Leu Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45

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

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

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

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

<210> 55

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 55

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 Glu Ser Val Ala Lys Tyr
 20 25 30

Gly Leu Ser Leu Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45

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

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

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

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

<210> 56
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 56

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 Glu Ser Val Ala Lys Tyr
 20 25 30

Gly Leu Ser Leu Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45

Arg Leu Leu Ile Phe Ala Ala Ser Asn Arg Gly Ser Gly Ile Pro Ala
 50 55 60

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

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

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

<210> 57

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 57

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 Glu Ser Val Ala Lys Tyr
 20 25 30

Gly Leu Ser Leu Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45

Arg Leu Leu Ile Phe Ala Ala Ser Asn Arg Gly Ser Gly Ile Pro Ala
 50 55 60

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

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

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

<210> 58
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 58

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 Glu Ser Val Ala Lys Tyr
20 25 30

Gly Leu Ser Leu Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

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

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

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

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

<210> 59
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 59

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 Glu Ser Val Ala Lys Tyr
 20 25 30

Gly Leu Ser Leu Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45

Arg Leu Leu Ile Phe Ala Ala Ser Asn Arg Gly Ser Gly Ile Pro Ala
 50 55 60

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

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

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

<210> 60
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 60

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 Glu Ser Val Ala Lys Tyr
 20 25 30

Gly Leu Ser Leu Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45

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

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

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

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

<210> 61
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 61

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 Glu Ser Val Ala Lys Tyr
 20 25 30

Gly Leu Ser Leu Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45

Arg Leu Leu Ile Phe Ala Ala Ser Asn Arg Gly Ser Gly Ile Pro Ala
 50 55 60

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

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

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

<210> 62

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Xaa 為 Met、Leu 或 Val

<400> 62

Ser Phe Ser Xaa Ser
1 5

<210> 63

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14).. (14)

<223> Xaa 為 Ser 或 Ala

<400> 63

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

Gly

<210> 64

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5).. (5)

<223> Xaa 為 Asn 或 Asp

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6).. (6)

<223> Xaa 為 Trp 或 Phe

<400> 64

Ala Asn Tyr Gly Xaa Xaa Phe Phe Glu Val
1 5 10

<210> 65

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 65

Ser Ser Ile Phe Tyr Trp Gly
1 5

<210> 66

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 66

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

<210> 67

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 67

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

<210> 68

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 68

Ala Gly Gly Leu Tyr Asn Trp Asn Asp Glu Ser Phe Ser Phe Tyr Met
 1 5 10 15

Asp Val

<210> 69

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 69

Arg Ala Ser Gln Ser Phe Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
 1 5 10

<210> 70

<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 70

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 71
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 71

Gln Gln Tyr Asp Arg Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 72
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 72

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

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

<210> 73
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 73

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
 1 5 10

<210> 74
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 74

Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Met
 1 5 10 15

Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
 20 25 30

<210> 75
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 75

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 76
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 76

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

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

<210> 77
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 77

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

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

<210> 78
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 78

Trp Gly Asn Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 79

<211> 23

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 79

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
20

<210> 80

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 80

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 81

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 81

Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<210> 82

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 82

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 83

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 83

Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Lys Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys

20

25

30

<210> 84

<211> 128

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 84

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

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

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

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

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

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

Cys Ala Arg Ala Gly Gly Leu Tyr Asn Trp Asn Asp Glu Ser Phe Ser
 100 105 110

Phe Tyr Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 85
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 85

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 Phe 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 Asp Arg Ser Pro
 85 90 95

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

<210> 86
 <211> 128
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 86

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

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

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

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

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

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

Cys Ala Arg Ala Gly Gly Leu Tyr Asn Trp Asn Asp Glu Ser Phe Ser
 100 105 110

Phe Tyr Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 87

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 87

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 Phe 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 Asp Arg Ser Pro
 85 90 95

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

<210> 88

<211> 128

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 88

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

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

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

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

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

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

Cys Ala Arg Ala Gly Gly Leu Tyr Asn Trp Asn Asp Glu Ser Phe Ser
 100 105 110

Phe Tyr Met Asp Val Trp Gly Asn Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 89
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 89

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 Phe 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 Asp Arg Ser Pro
 85 90 95

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

<210> 90

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<220>

<221> MOD_RES

<222> (13).. (13)

<223> Xaa 為 Ser 或 Ala

<400> 90

Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Asn Pro Xaa Leu Lys Ser
 1 5 10 15

<210> 91

<211> 128
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 91

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

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

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

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

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

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

Cys Ala Arg Ala Gly Gly Leu Tyr Asn Trp Asn Asp Glu Ser Phe Ser
 100 105 110

Phe Tyr Met Asp Val Trp Gly Asn Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 92
 <211> 128
 <212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 92

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

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

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

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

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

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

Cys Ala Arg Ala Gly Gly Leu Tyr Asn Trp Asn Asp Glu Ser Phe Ser
 100 105 110

Phe Tyr Met Asp Val Trp Gly Asn Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 93

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 93

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 Phe 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 Asp Arg Ser Pro
 85 90 95

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

<210> 94

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 94

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 Phe 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 Asp Arg Ser Pro
 85 90 95
 Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 95
 <211> 128
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 95

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Arg Ser Ser
 20 25 30

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

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

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

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

Cys Ala Arg Ala Gly Gly Leu Tyr Asn Trp Asn Asp Glu Ser Phe Ser
 100 105 110

Phe Tyr Met Asp Val Trp Gly Asn Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 96
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 96

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

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

<210> 97

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Xaa 為 Trp、Phe 或 Tyr

<400> 97

Asn Tyr Xaa Met Asn

1 5

<210> 98

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> Xaa 為 Asn、Asp、Ser 或 Ala

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10).. (10)
 <223> Xaa 為 Ser 或 Ala

<400> 98

Glu Ile Thr Leu Lys Phe Asn Xaa Tyr Xaa Thr His Tyr Ala Glu Ser
 1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 99
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5).. (5)
 <223> Xaa 為 Asp 或 Asn

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6).. (6)
 <223> Xaa 為 Trp 或 Phe

<400> 99

Arg Asn Tyr Gly Xaa Xaa Tyr Ile Asn Val
 1 5 10

<210> 100
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> Xaa 為 Met、Val 或 Leu

<400> 100

Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Lys Phe Gly Xaa Ser Phe Leu Asn
 1 5 10 15

<210> 101
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 101

Asn Tyr Trp Met Asn
 1 5

<210> 102
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 102

Asn Tyr Phe Met Asn

1 5

<210> 103

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 103

Asn Tyr Tyr Met Asn

1 5

<210> 104

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 104

Glu Ile Thr Leu Lys Phe Asn Asn Tyr Ser Thr His Tyr Ala Glu Ser

1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 105

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 105

Glu Ile Thr Leu Lys Phe Asn Asp Tyr Ser Thr His Tyr Ala Glu Ser
1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 106

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 106

Glu Ile Thr Leu Lys Phe Asn Ser Tyr Ser Thr His Tyr Ala Glu Ser
1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 107

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 107

Glu Ile Thr Leu Lys Phe Asn Ala Tyr Ser Thr His Tyr Ala Glu Ser

1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 108
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 108

Glu Ile Thr Leu Lys Phe Asn Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu Ser
1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 109
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 109

Arg Asn Tyr Gly Asp Trp Tyr Ile Asn Val
1 5 10

<210> 110
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 110

Arg Asn Tyr Gly Asn Trp Tyr Ile Asn Val
1 5 10

<210> 111

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 111

Arg Asn Tyr Gly Asn Phe Tyr Ile Asn Val
1 5 10

<210> 112

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 112

Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Lys Phe Gly Met Ser Phe Leu Asn
1 5 10 15

<210> 113

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 113

Val Ala Ser Ser Gln Gly Ser
1 5

<210> 114

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 114

Gln Gln Ser Lys Asp Ile Pro Tyr Thr
1 5

<210> 115

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 115

Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Lys Phe Gly Val Ser Phe Leu Asn
1 5 10 15

<210> 116

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 116

Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Lys Phe Gly Leu Ser Phe Leu Asn
 1 5 10 15

<210> 117
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 117

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

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

<210> 118
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 118

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
 20 25 30

<210> 119
 <211> 14
 <212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 119

Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Met Ala
1 5 10

<210> 120

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 120

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Ala
1 5 10

<210> 121

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 121

Arg Phe Ser Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Thr Val Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Asn Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gly Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg
 20 25 30

<210> 122

<211> 32
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 122

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln
 1 5 10 15

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

<210> 123
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 123

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln
 1 5 10 15

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

<210> 124
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 124

Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 1 5 10

<210> 125
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 125

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 1 5 10

<210> 126
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 126

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

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys
 20

<210> 127
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 127

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
 20

<210> 128

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 128

Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Phe
 1 5 10 15

<210> 129

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 129

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Phe
 1 5 10 15

<210> 130

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 130

Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ser
 1 5 10 15

Leu Asn Ile His Pro Val Glu Glu Asp Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys
 20 25 30

<210> 131

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 131

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 1 5 10 15

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

<210> 132

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 132

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 1 5 10

<210> 133
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 133

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 1 5 10

<210> 134
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 134

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

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

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

Ala Glu Ile Thr Leu Lys Phe Asn Asn Tyr Ser Thr His Tyr Ala Glu
 50 55 60

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

Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gly Ile Tyr
85 90 95

Tyr Cys Ala Arg Arg Asn Tyr Gly Asp Trp Tyr Ile Asn Val Trp Gly
100 105 110

Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

- <210> 135
- <211> 111
- <212> PRT
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 合成構築體

<400> 135

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

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

Gly Met Ser Phe Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Phe Val Ala Ser Ser Gln Gly Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60

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

Pro Val Glu Glu Asp Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Lys



85

90

95

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

<210> 136

<211> 121

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 136

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 Asn Tyr
 20 25 30

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

Ala Glu Ile Thr Leu Lys Phe Asn Asn Tyr Ser Thr His Tyr Ala Glu
 50 55 60

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

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

Tyr Cys Ala Arg Arg Asn Tyr Gly Asn Trp Tyr Ile Asn Val Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 137
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 137

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

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

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

Lys Leu Leu Ile Phe Val Ala Ser Ser Gln Gly Ser Gly Val Pro Asp
 50 55 60

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

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

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

<210> 138

<211> 121
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 138

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 Asn Tyr
 20 25 30

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

Ala Glu Ile Thr Leu Lys Phe Asn Asp Tyr Ser Thr His Tyr Ala Glu
 50 55 60

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

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

Tyr Cys Ala Arg Arg Asn Tyr Gly Asn Trp Tyr Ile Asn Val Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 139
 <211> 111
 <212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 139

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

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

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

Lys Leu Leu Ile Phe Val Ala Ser Ser Gln Gly Ser Gly Val Pro Asp
 50 55 60

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

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

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

<210> 140

<211> 121

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 140

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 Asn Tyr
 20 25 30

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

Ala Glu Ile Thr Leu Lys Phe Asn Asn Tyr Ser Thr His Tyr Ala Glu
 50 55 60

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

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

Tyr Cys Ala Arg Arg Asn Tyr Gly Asn Trp Tyr Ile Asn Val Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 141

<211> 121

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 141

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

<210> 142
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 142

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 Asn Tyr
 20 25 30

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

Ala Glu Ile Thr Leu Lys Phe Asn Asp Tyr Ser Thr His Tyr Ala Glu
 50 55 60

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

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

Tyr Cys Ala Arg Arg Asn Tyr Gly Asn Trp Tyr Ile Asn Val Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 143

<211> 121

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 143

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 Asn Tyr

20

25

30

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

Ala Glu Ile Thr Leu Lys Phe Asn Ser Tyr Ser Thr His Tyr Ala Glu
 50 55 60

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

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

Tyr Cys Ala Arg Arg Asn Tyr Gly Asn Trp Tyr Ile Asn Val Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 144

<211> 121

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 144

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 Asn Tyr
 20 25 30

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

Ala Glu Ile Thr Leu Lys Phe Asn Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu
 50 55 60

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

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

Tyr Cys Ala Arg Arg Asn Tyr Gly Asn Trp Tyr Ile Asn Val Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 145

<211> 121

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 145

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 Asn Tyr
 20 25 30

Phe Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35

40

45

Ala Glu Ile Thr Leu Lys Phe Asn Asn Tyr Ser Thr His Tyr Ala Glu
 50 55 60

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

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

Tyr Cys Ala Arg Arg Asn Tyr Gly Asn Trp Tyr Ile Asn Val Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 146

<211> 121

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 146

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 Asn Tyr
 20 25 30

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

Ala Glu Ile Thr Leu Lys Phe Asn Asn Tyr Ser Thr His Tyr Ala Glu
 50 55 60

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

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

Tyr Cys Ala Arg Arg Asn Tyr Gly Asn Trp Tyr Ile Asn Val Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 147

<211> 121

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 147

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 Asn Tyr
 20 25 30

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

Ala Glu Ile Thr Leu Lys Phe Asn Ala Tyr Ser Thr His Tyr Ala Glu

50

55

60

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

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

Tyr Cys Ala Arg Arg Asn Tyr Gly Asn Trp Tyr Ile Asn Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 148

<211> 121

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 148

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 Asn Tyr
20 25 30

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

Ala Glu Ile Thr Leu Lys Phe Asn Asn Tyr Ser Thr His Tyr Ala Glu
50 55 60

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

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

Tyr Cys Ala Arg Arg Asn Tyr Gly Asn Tyr Tyr Ile Asn Val Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 149

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 149

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

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

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

Lys Leu Leu Ile Phe Val Ala Ser Ser Gln Gly Ser Gly Val Pro Asp
 50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80
 Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys
 85 90 95

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

 <210> 150
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 合成構築體

 <400> 150

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

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

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

 Lys Leu Leu Ile Phe Val Ala Ser Ser Gln Gly Ser Gly Val Pro Asp
 50 55 60

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

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

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

<210> 151

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 151

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

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

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

Lys Leu Leu Ile Phe Val Ala Ser Ser Gln Gly Ser Gly Val Pro Asp
 50 55 60

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

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

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

<210> 152

<211> 111
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 152

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

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

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

Lys Leu Leu Ile Phe Val Ala Ser Ser Gln Gly Ser Gly Val Pro Asp
 50 55 60

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

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

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

<210> 153
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 153

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

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

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

Lys Leu Leu Ile Phe Val Ala Ser Ser Gln Gly Ser Gly Val Pro Asp
 50 55 60

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

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

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

<210> 154

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 154

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

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

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

Lys Leu Leu Ile Phe Val Ala Ser Ser Gln Gly Ser Gly Val Pro Asp
 50 55 60

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

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

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

<210> 155
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 155

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

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

Gly Met Ser Phe Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35

40

45

Lys Leu Leu Ile Phe Val Ala Ser Ser Gln Gly Ser Gly Val Pro Asp
 50 55 60

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

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

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

<210> 156

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 156

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

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

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

Lys Leu Leu Ile Phe Val Ala Ser Ser Gln Gly Ser Gly Val Pro Asp
 50 55 60

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

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

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

<210> 157

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 157

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

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

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

Lys Leu Leu Ile Phe Val Ala Ser Ser Gln Gly Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys

85

90

95

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

<210> 158

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 158

Lys Phe Trp Met Asn
 1 5

<210> 159

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 159

Glu Ile Arg Leu Asn Ser Ile Asn Tyr Val Lys Asp Tyr Ala Glu Ser
 1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 160

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 160

Arg	Asn	Tyr	Gly	Asn	Trp	Phe	Phe	Glu	Ile
1				5					10

<210> 161

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Xaa 為 Asn 或 Ser

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Xaa 為 Ser 或 Ala

<400> 161

Glu	Ile	Arg	Leu	Xaa	Xaa	Ile	Asn	Tyr	Val	Lys	Asp	Tyr	Ala	Glu	Ser
1				5					10					15	

Val Lys Gly

<210> 162

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 162

Glu Ile Arg Leu Ser Ser Ile Asn Tyr Val Lys Asp Tyr Ala Glu Ser
 1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 163

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 163

Glu Ile Arg Leu Asn Ala Ile Asn Tyr Val Lys Asp Tyr Ala Glu Ser
 1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 164

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 164

Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Arg Tyr Gly Ile Ser Phe Met Asn
 1 5 10 15

<210> 165

<211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 165

Ala Ala Ser Asn Gln Gly Ser
 1 5

<210> 166
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 166

Gln His Ser Lys Glu Val Pro Tyr Thr
 1 5

<210> 167
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 167

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

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

<210> 168
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 168

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

<210> 169
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 169

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser Val Tyr Leu Gln
 1 5 10 15

Met Asn Asn Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gly Ile Tyr Tyr Cys Ile Arg
 20 25 30

<210> 170
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 170

Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 171
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 171

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 Asn
 20 25 30

<210> 172
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 172

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
 1 5 10

<210> 173
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 173

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Val Tyr Leu Gln
 1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ile Arg
 20 25 30

<210> 174
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 174

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 1 5 10

<210> 175
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 175

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

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys
 20

<210> 176
 <211> 15
 <212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 176

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

<210> 177

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 177

Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ser
1 5 10 15

Leu Asn Ile His Pro Leu Glu Glu Asp Asp Ala Ala Met Tyr Phe Cys
 20 25 30

<210> 178

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 178

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 179

<211> 23
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 179

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
 20

<210> 180
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 180

Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
 1 5 10 15

<210> 181
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 181

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<210> 182
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 182

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 1 5 10

<210> 183
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 183

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

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

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

Ala Glu Ile Arg Leu Asn Ser Ile Asn Tyr Val Lys Asp Tyr Ala Glu
 50 55 60

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

Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gly Ile Tyr
 85 90 95

Tyr Cys Ile Arg Arg Asn Tyr Gly Asn Trp Phe Phe Glu Ile Trp Gly
 100 105 110

Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 184

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 184

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

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

Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro
 35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly Val Pro Ala
 50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ser Leu Asn Ile His

65

70

75

80

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

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

<210> 185

<211> 121

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 185

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 Asn Lys Phe
 20 25 30

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

Ala Glu Ile Arg Leu Asn Ser Ile Asn Tyr Val Lys Asp Tyr Ala Glu
 50 55 60

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

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

Tyr Cys Ile Arg Arg Asn Tyr Gly Asn Trp Phe Phe Glu Ile Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 186
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 186

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Arg Tyr
 20 25 30

Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
 35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly Val Pro Ser
 50 55 60

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

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

Glu Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100

105

110

<210> 187

<211> 121

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 187

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 Asn Lys Phe
 20 25 30

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

Ala Glu Ile Arg Leu Ser Ser Ile Asn Tyr Val Lys Asp Tyr Ala Glu
 50 55 60

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

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

Tyr Cys Ile Arg Arg Asn Tyr Gly Asn Trp Phe Phe Glu Ile Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 188
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 188

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Arg Tyr
 20 25 30

Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
 35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly Val Pro Ser
 50 55 60

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

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

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

<210> 189
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 189

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 Asn Lys Phe
20 25 30

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

Ala Glu Ile Arg Leu Asn Ala Ile Asn Tyr Val Lys Asp Tyr Ala Glu
50 55 60

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

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

Tyr Cys Ile Arg Arg Asn Tyr Gly Asn Trp Phe Phe Glu Ile Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 190

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 190

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Arg Tyr
 20 25 30

Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
 35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly Val Pro Ser
 50 55 60

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

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

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

<210> 191

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 191

Asp Tyr Asn Met Asn
1 5

<210> 192
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6).. (6)
 <223> Xaa 為 Asn 或 Ser

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Xaa 為 Gly 或 Ala

<400> 192

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

Asp

<210> 193
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 193

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

Asp

<210> 194
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 194

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

Asp

<210> 195
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 195

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

Asp

<210> 196
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 196

His Tyr Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Gly Gly Phe Val Tyr
1 5 10

<210> 197

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 197

His Ala Ser Gln Asn Ile Asn Val Trp Leu Ser
1 5 10

<210> 198

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 198

Ala Ala Ser Lys Leu His Thr
1 5

<210> 199

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 199

Gln Gln Gly Gln Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 200

<211> 30

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 200

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

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

<210> 201

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 201

Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Ser Ile Gly
1 5 10

<210> 202

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 202

Lys Ala Thr Leu Thr Ile Asp Lys Ser Ser Ser Thr Val Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg
 20 25 30

<210> 203

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 203

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ala Ala
1 5 10

<210> 204

<211> 30

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 204

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

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

<210> 205
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 205

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

<210> 206
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 206

Arg Ala Thr Leu Thr Ile Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Leu Glu
 1 5 10 15

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

<210> 207
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 207

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 208
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 208

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

Asp Thr Ile Thr Ile Thr Cys
20

<210> 209
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 209

Trp Tyr Gln Gln Lys Ala Gly Asn Asn Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

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

<220>
<223> 合成構築體

<400> 210

Gly Val Pro Ser Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Leu Phe Thr
 1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<210> 211

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 211

Phe Gly Ser Gly Thr Asn Leu Glu Leu Lys
 1 5 10

<210> 212

<211> 23

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 212

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
 20

<210> 213

<211> 15

<212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 213

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Asn Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
 1 5 10 15

<210> 214
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 214

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<210> 215
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 215

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 1 5 10

<210> 216
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 216

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

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

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

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

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

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

Ala Arg His Tyr Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Gly Gly Phe Val Tyr Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ala Ala
 115 120

<210> 217
 <211> 107

<212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 217

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

Asp Thr Ile Thr Ile Thr Cys His Ala Ser Gln Asn Ile Asn Val Trp
 20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Leu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Asn Leu Glu Leu Lys
 100 105

<210> 218
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 218

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

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

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

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

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

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

Ala Arg His Tyr Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Gly Gly Phe Val Tyr Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 219

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 219

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

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

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

Tyr Ala Ala Ser Lys Leu His Thr 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 Gly Gln Ser Tyr Pro Leu
 85 90 95

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

<210> 220

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 220

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

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

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

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

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

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

Ala Arg His Tyr Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Gly Gly Phe Val Tyr Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 221

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 221

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

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

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

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

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

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

Ala Arg His Tyr Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Gly Gly Phe Val Tyr Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 222
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 222

Ser Tyr Trp Ile Asn
 1 5

<210> 223
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 223

Arg Ile Ala Pro Gly Ser Gly Phe Ile Ser Tyr Asn Glu Leu Phe Lys
 1 5 10 15

Asp

<210> 224

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 224

Glu Phe Tyr Tyr Gly Ser Phe Tyr Gly Gly Phe Ala Tyr
 1 5 10

<210> 225

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 225

His Ala Ser Gln Asn Ile His Val Trp Leu Ser
 1 5 10

<210> 226

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 226

Lys Ala Ser Thr Leu His Thr
1 5

<210> 227

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 227

Gln Gln Gly Gln Ser Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 228

<211> 30

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 228

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

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

<210> 229

<211> 14

<212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 229

Trp Ile Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
 1 5 10

<210> 230
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 230

Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Ile Gln
 1 5 10 15

Leu Gly Ser Leu Ser Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg
 20 25 30

<210> 231
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 231

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
 1 5 10

<210> 232
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 232

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

Asp Thr Ile Thr Ile Thr Cys
 20

<210> 233
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 233

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ile Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
 1 5 10 15

<210> 234
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 234

Gly Val Pro Ser Arg Phe Asn Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gly Phe Thr
 1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<210> 235
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 235

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Val Lys
 1 5 10

<210> 236
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 236

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

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

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

Gly Arg Ile Ala Pro Gly Ser Gly Phe Ile Ser Tyr Asn Glu Leu Phe
 50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Phe Tyr Tyr Gly Ser Phe Tyr Gly Gly Phe Ala Tyr Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
 115 120

<210> 237
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 237

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

Asp Thr Ile Thr Ile Thr Cys His Ala Ser Gln Asn Ile His Val Trp
 20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Gly Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

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

<210> 238

<211> 30

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 238

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

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

<210> 239

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 239

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 240
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 240

Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Leu Glu
 1 5 10 15

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

<210> 241
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 241

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 1 5 10

<210> 242
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 242

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 243
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 243

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 244
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 244

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 245
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 245

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 246

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 246

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

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

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

Gly Arg Ile Ala Pro Gly Ser Gly Phe Ile Ser Tyr Asn Glu Leu Phe
 50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Glu Phe Tyr Tyr Gly Ser Phe Tyr Gly Gly Phe Ala Tyr Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 247

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 247

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

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

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

Tyr Lys Ala Ser Thr Leu His Thr 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 Gly Gln Ser Ser Pro Leu
 85 90 95

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

<210> 248
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4).. (4)
<223> Xaa 為 Met 或 Ile

<400> 248

Gly Ser Ala Xaa His
1 5

<210> 249
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5).. (5)
<223> Xaa 為 Arg 或 Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6).. (6)
<223> Xaa 為 Asn、Thr 或 Gly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8).. (8)
<223> Xaa 為 Asn 或 Ser

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12).. (12)
 <223> Xaa 為 Ala 或 Glu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14).. (14)
 <223> Xaa 為 Ala 或 Asp

<400> 249

Arg Ile Arg Ser Xaa Xaa Asn Xaa Tyr Ala Thr Xaa Tyr Xaa Ala Ser
 1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 250
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Xaa 為 Leu 或 Gln

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> Xaa 為 In、Gly 或 Phe

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3).. (3)
 <223> Xaa 為 Gln 或 Gly

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Xaa 為 Pro 或 Asp

<400> 250

Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Phe Asp Tyr

1

5

<210> 251

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 251

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Asp

1

5

10

<210> 252

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 252

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1

5

<210> 253

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4).. (4)

<223> Xaa 為 Asp 或 Ser

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5).. (5)

<223> Xaa 為 Ser 或 Ile

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8).. (8)

<223> Xaa 為 Leu 或 Pro

<400> 253

Leu Gln His Xaa Xaa Tyr Pro Xaa Thr

1

5

<210> 254

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 254

Gly Ser Ala Met His

1

5

<210> 255

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 255

Arg Ile Arg Ser Arg Asn Asn Asn Tyr Ala Thr Ala Tyr Ala Ala Ser
1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 256

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 256

Leu Gln Gln Pro Pro Phe Asp Tyr
1 5

<210> 257

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 257

Leu Gln His Asp Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 258

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 258

Gly Ser Ala Ile His

1 5

<210> 259

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 259

Arg Ile Arg Ser Arg Thr Asn Asn Tyr Ala Thr Glu Tyr Asp Ala Ser

1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 260

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 260

Leu Gly Gln Pro Pro Phe Asp Tyr

1 5

<210> 261

<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 261

Leu Gln His Ser Ile Tyr Pro Pro Thr
1 5

<210> 262
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 262

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

Val Lys Gly

<210> 263
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 263

Gln Phe Gly Asp Pro Phe Asp Tyr
1 5

<210> 264
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 264

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

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

<210> 265
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 265

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

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

<210> 266
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 266

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

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

<210> 267

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 267

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

<210> 268

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 268

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly
 1 5 10

<210> 269

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 269

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Arg Thr Thr Tyr Leu Gln
 1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Arg
 20 25 30

<210> 270

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 270

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Arg Thr Ala Tyr Leu Gln
 1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Arg
 20 25 30

<210> 271

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 271

Arg Phe Ser Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Arg Thr Ala Tyr Leu Gln
 1 5 10 15

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

<210> 272
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 272

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 1 5 10

<210> 273
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 273

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
 20

<210> 274
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 274

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 275

<211> 23

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 275

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 276

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 276

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 277

<211> 32
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 277

Gly Val Pro Ser Arg Phe Asn Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
 1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<210> 278
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 278

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<210> 279
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 279

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
 1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<210> 280
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 280

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 1 5 10

<210> 281
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 281

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 1 5 10

<210> 282
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 282

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

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

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Gly Arg Ile Arg Ser Arg Asn Asn Asn Tyr Ala Thr Ala Tyr Ala Ala
 50 55 60

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 283

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 283

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

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

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Asn Gly
 50 55 60

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

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

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

<210> 284

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 284

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Ser

20

25

30

Ala Ile His Trp Val Arg Gln Ala Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

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

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 285

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 285

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

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

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

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

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

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

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

<210> 286
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 286

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

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

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

Gly Arg Ile Arg Ser Lys Gly Asn Ser Tyr Ala Thr Ala Tyr Ala Ala

50

55

60

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 287

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 287

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

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

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

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

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

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

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

<210> 288

<211> 445

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 288

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 Ser Phe
20 25 30

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

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

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

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

85

90

95

Thr Arg Ala Asn Tyr Gly Asn Trp Phe Phe Glu Val Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
 130 135 140

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

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

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
 195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
 210 215 220

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

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
 245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val

260

265

270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
 290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 325 330 335

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

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 370 375 380

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

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

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly

435

440

445

<210> 289

<211> 218

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 289

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 Glu Ser Val Ala Lys Tyr
 20 25 30

Gly Leu Ser Leu Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45

Arg Leu Leu Ile Phe Ala Ala Ser Asn Arg Gly Ser Gly Ile Pro Ala
 50 55 60

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

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

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

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 165 170 175

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

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 290

<211> 448

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 290

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 Ser Phe
 20 25 30

Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35

40

45

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

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

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

Thr Arg Ala Asn Tyr Gly Asn Trp Phe Phe Glu Val Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140

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

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

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210

215

220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240

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

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335

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

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

<210> 291

<211> 218

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 291

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 Glu Ser Val Ala Lys Tyr
 20 25 30

Gly Leu Ser Leu Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45

Arg Leu Leu Ile Phe Ala Ala Ser Asn Arg Gly Ser Gly Ile Pro Ala
 50 55 60

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

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

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

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

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

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 292

<211> 454

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 292

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

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

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

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

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

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

Cys Ala Arg Ala Gly Gly Leu Tyr Asn Trp Asn Asp Glu Ser Phe Ser
 100 105 110

Phe Tyr Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 130 135 140

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 145 150 155 160

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

165

170

175

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 180 185 190

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
 195 200 205

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 210 215 220

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 225 230 235 240

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 260 265 270

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 290 295 300

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 305 310 315 320

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 325 330 335

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

340

345

350

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

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 385 390 395 400

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 405 410 415

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 435 440 445

Leu Ser Leu Ser Leu Gly
 450

<210> 293
 <211> 215
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 293

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 Phe 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 Asp Arg Ser Pro
 85 90 95

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

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
 115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
 130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
 145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
 165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
 180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
 195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 294
 <211> 457
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 294

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

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

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

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

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

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

Cys Ala Arg Ala Gly Gly Leu Tyr Asn Trp Asn Asp Glu Ser Phe Ser

100

105

110

Phe Tyr Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 130 135 140

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 145 150 155 160

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

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 180 185 190

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 195 200 205

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 210 215 220

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 225 230 235 240

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 245 250 255

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 260 265 270

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

275

280

285

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 290 295 300

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 305 310 315 320

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 325 330 335

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

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
 355 360 365

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 370 375 380

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 385 390 395 400

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 405 410 415

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 420 425 430

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 435 440 445

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

450

455

<210> 295
 <211> 215
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 295

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 Phe 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 Asp Arg Ser Pro
 85 90 95

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

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
 115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
 130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
 145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
 165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
 180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
 195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 296

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 296

Ala Tyr Ser Val Asn
 1 5

<210> 297

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 297

Met Ile Trp Gly Asp Gly Lys Ile Val Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 298

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 298

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

<210> 299

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 299

Arg Ala Ser Lys Ser Val Asp Ser Tyr Gly Asn Ser Phe Met His
1 5 10 15

<210> 300

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 300

Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser
1 5

<210> 301

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 301

Gln Gln Asn Asn Glu Asp Pro Arg Thr
1 5

<210> 302

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 302

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

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

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

Ala Met Ile Trp Gly Asp Gly Lys Ile Val Tyr Asn Ser Ala Leu Lys

50

55

60

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

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Gly Asp Gly Tyr Tyr Pro Tyr Ala Met Asp Asn Trp Gly Gln Gly Ser
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 303

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 303

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

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

Gly Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

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

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

<210> 304

<211> 444

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 304

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

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

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

Ala Met Ile Trp Gly Asp Gly Lys Ile Val Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
50 55 60

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

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala

85

90

95

Gly Asp Gly Tyr Tyr Pro Tyr Ala Met Asp Asn Trp Gly Gln Gly Ser
 100 105 110

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

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
 130 135 140

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

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

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

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
 195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
 210 215 220

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

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
 245 250 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln

260

265

270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
 275 280 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
 290 295 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
 305 310 315 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 325 330 335

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

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys
 355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 370 375 380

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

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
 405 410 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
 420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly

435

440

<210> 305
 <211> 218
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 305

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

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

Gly Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp
 50 55 60

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

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

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

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 165 170 175

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

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 306

<211> 445

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 306

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 Ser Phe
 20 25 30

Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35

40

45

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

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

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

Thr Arg Ala Asn Tyr Gly Asn Trp Phe Phe Glu Val Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
 130 135 140

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

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

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
 195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro

210 215 220
 Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
 225 230 235 240

 Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
 245 250 255

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

 Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 275 280 285

 Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
 290 295 300

 Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 305 310 315 320

 Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 325 330 335

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

 Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val
 355 360 365

 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 370 375 380

 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

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

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

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

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

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 308
<211> 454
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 308

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

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

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

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

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

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

Cys Ala Arg Ala Gly Gly Leu Tyr Asn Trp Asn Asp Glu Ser Phe Ser
 100 105 110

Phe Tyr Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 130 135 140

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 145 150 155 160

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

165

170

175

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 180 185 190

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
 195 200 205

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 210 215 220

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 225 230 235 240

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 260 265 270

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 290 295 300

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 305 310 315 320

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 325 330 335

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

340

345

350

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

Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 385 390 395 400

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser
 405 410 415

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 435 440 445

Leu Ser Leu Ser Leu Gly
 450

<210> 309

<211> 215

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 309

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 Phe 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 Asp Arg Ser Pro
 85 90 95

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

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
 115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
 130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
 145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
 165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
 180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
 195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 310
 <211> 362
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 310

Ala Lys Phe Ser Lys Gln Ser Trp Gly Leu Glu Asn Glu Ala Leu Ile
 1 5 10 15

Val Arg Cys Pro Arg Gln Gly Lys Pro Ser Tyr Thr Val Asp Trp Tyr
 20 25 30

Tyr Ser Gln Thr Asn Lys Ser Ile Pro Thr Gln Glu Arg Asn Arg Val
 35 40 45

Phe Ala Ser Gly Gln Leu Leu Lys Phe Leu Pro Ala Ala Val Ala Asp
 50 55 60

Ser Gly Ile Tyr Thr Cys Ile Val Arg Ser Pro Thr Phe Asn Arg Thr
 65 70 75 80

Gly Tyr Ala Asn Val Thr Ile Tyr Lys Lys Gln Ser Asp Cys Asn Val
 85 90 95

Pro Asp Tyr Leu Met Tyr Ser Thr Val Ser Gly Ser Glu Lys Asn Ser

100

105

110

Lys Ile Tyr Cys Pro Thr Ile Asp Leu Tyr Asn Trp Thr Ala Pro Leu
 115 120 125

Glu Trp Phe Lys Asn Cys Gln Ala Leu Gln Gly Ser Arg Tyr Arg Ala
 130 135 140

His Lys Ser Phe Leu Val Ile Asp Asn Val Met Thr Glu Asp Ala Gly
 145 150 155 160

Asp Tyr Thr Cys Lys Phe Ile His Asn Glu Asn Gly Ala Asn Tyr Ser
 165 170 175

Val Thr Ala Thr Arg Ser Phe Thr Val Lys Asp Glu Gln Gly Phe Ser
 180 185 190

Leu Phe Pro Val Ile Gly Ala Pro Ala Gln Asn Glu Ile Lys Glu Val
 195 200 205

Glu Ile Gly Lys Asn Ala Asn Leu Thr Cys Ser Ala Cys Phe Gly Lys
 210 215 220

Gly Thr Gln Phe Leu Ala Ala Val Leu Trp Gln Leu Asn Gly Thr Lys
 225 230 235 240

Ile Thr Asp Phe Gly Glu Pro Arg Ile Gln Gln Glu Glu Gly Gln Asn
 245 250 255

Gln Ser Phe Ser Asn Gly Leu Ala Cys Leu Asp Met Val Leu Arg Ile
 260 265 270

Ala Asp Val Lys Glu Glu Asp Leu Leu Leu Gln Tyr Asp Cys Leu Ala

275

280

285

Leu Asn Leu His Gly Leu Arg Arg His Thr Val Arg Leu Ser Arg Lys
 290 295 300

Asn Pro Ile Asp His His Ser Gly Gly Arg Ala Arg Met Lys Gln Leu
 305 310 315 320

Glu Asp Lys Val Glu Glu Leu Leu Ser Lys Asn Tyr His Leu Glu Asn
 325 330 335

Glu Val Ala Arg Leu Lys Lys Leu Val Gly Glu Arg Asp Tyr Lys Asp
 340 345 350

Asp Asp Asp Lys His His His His His His
 355 360

<210> 311

<211> 4852

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 311

ggatctgcga tcgctccggt gcccgtcagt gggcagagcg cacatcgccc acagtccccg 60

agaagttggg gggaggggtc ggcaattgaa cgggtgccta gagaaggtgg cgcggggtaa 120

actgggaaag tgatgtcgtg tactggctcc gcctttttcc cgagggtggg ggagaaccgt 180

atataagtgc agtagtcgcc gtgaacgttc ttttcgcaa cgggtttgcc gccagaacac 240

agctgaagct tcgaggggct cgcattcttc cttcacgcgc ccgccccct acctgaggcc 300

gccatccacg ccggttgagt cgcgttctgc cgcctcccgc ctgtggtgcc tcctgaactg 360

cgccccgt ctaggtaagt ttaaagctca ggtcgagacc gggcctttgt ccggcgctcc 420
 cttggagcct acctagactc agccggctct ccacgctttg cctgaccctg cttgctcaac 480
 tctacgtctt tgtttcgttt tctgttctgc gccgttacag atccaagctg tgaccggcgc 540
 ctacctgaga tcaccggcca ccatgggggt ttggatctta gcaatttca caatttcat 600
 gtattccaca gcagcaaagt ttagtaaaaca atcatggggc ctggaaaatg aggctttaat 660
 tgtaagatgt cctagacaag gaaaacctag ttacaccgtg gatttgtatt actcacaac 720
 aaacaaaagt attcccactc aggaaagaaa tcgtgtgttt gcctcaggcc aacttctgaa 780
 gtttctacca gctgcagttg ctgattctgg tattataacc tgtattgtca gaagtccac 840
 attcaatagg actggatatg cgaatgtcac catatataaa aaacaatcag attgcaatgt 900
 tccagattat ttgatgtatt caacagtatc tggatcagaa aaaaattcca aaatttattg 960
 tcctaccatt gacctctaca actggacagc acctcttgag tggtttaaga attgtcaggc 1020
 tcttcaagga tcaaggtaca gggcgcacaa gtcatttttg gtcattgata atgtgatgac 1080
 tgaggacgca ggtgattaca cctgtaaatt tatacacaat gaaaatggag ccaattatag 1140
 tgtgacggcg accaggtcct tcacggtaa gtagagcaa ggcttttctc tgtttccagt 1200
 aatcggagcc cctgcacaaa atgaaataaa ggaagtggaa attggaaaaa acgcaaacct 1260
 aacttgcctt gcttgttttg gaaaaggcac tcagttcttg gctgccgtcc tgtggcagct 1320
 taatggaaca aaaattacag actttggtga accaagaatt caacaagagg aaggcaaaa 1380
 tcaaagtffc agcaatgggc tggcttctct agacatggtt ttaagaatag ctgacgtgaa 1440
 ggaagaggat ttattgctgc agtacgactg tctggcctg aatttgcag gcttgagaag 1500
 gcacaccgta agactaagta ggaaaaatcc aattgatcat catagcatct actgcataat 1560
 tgcagtatgt agtgatctt taatgctaata caatgtcctg gttatcatcc taaaaatggt 1620
 ctggattgag gccactctgc tctggagaga catagctaaa cttacaaga ctaggaatga 1680

tggaaagctc tatgatgctt atgttgtcta cccacggaac tacaatcca gtacagatgg 1740
 gccagtcgt gtagagcact ttgttcacca gattctgcct gatgttcttg aaaataaatg 1800
 tggtataacc ttatgcattt atgggagaga tatgctacct ggagaagatg tagtactgc 1860
 agtggaaacc aacatacgaag agagcaggcg gcacattttc atcctgacct ctcagatcac 1920
 tcacaataag gagtttgcct acgagcagga ggttgccctg cactgtgccc tcatccagaa 1980
 cgacgccaag gtgatactta ttgagatgga ggctctgagc gagctggaca tgctgcaggc 2040
 tgaggcgctt caggactccc tccagcatct tatgaaagta caggggacca tcaagtggag 2100
 ggaggaccac attgccaata aaagtcctt gaattctaaa ttctggaagc acgtgaggtg 2160
 ccaaatgcct gtgccaagca aaattcccag aaaggcctct agtttgactc ccttggtgc 2220
 ccagaagcaa tagagctagc tggccagaca tgataagata cattgatgag tttggacaaa 2280
 ccacaactag aatgcagtga aaaaaatgct ttatttgtga aatttgtgat gctattgctt 2340
 tatttgtaac cattataagc tgcaataaac aagtaacaa caacaattgc attcatttta 2400
 tgtttcaggt tcagggggag gtgtgggagg tttttaaag caagtaaac ctctacaaat 2460
 gtggtatgga attctaaaat acagcatagc aaaacttta cctccaaatc aagcctctac 2520
 ttgaatcctt ttctgagga tgaataaggc ataggcatca ggggctgttg ccaatgtgca 2580
 ttagctgttt gcagcctcac cttcttcat ggagttaag atatagtga tttccaag 2640
 gtttgaacta gctcttcatt tctttatggt taaatgcac tgacctcca cattccctt 2700
 ttagtaaaat attcagaaat aatttaata catcattgca atgaaaata atgttttta 2760
 ttaggcagaa tccagatgct caaggccctt cataatatcc cccagtttag tagttggact 2820
 tagggaacaa aggaaccttt aatagaaatt ggacagcaag aaagcgagct tctagcttta 2880
 gttcctggtg tacttgaggg ggatgagttc ctcaatggtg gttttgacca gcttgccatt 2940
 catctcaatg agcacaagc agtcaggagc atagtcagag atgagctctc tgcacatgcc 3000

acaggggctg accaccctga tggatctgtc cacctcatca gagtaggggt gcctgacagc 3060
 cacaatgggtg tcaaagtcc tctgcccgtt gtcacagca gaccaatgg caatggcttc 3120
 agcacagaca gtgaccctgc caatgtaggc ctcaatgtgg acagcagaga tgatctcccc 3180
 agtcttggtc ctgatggccg ccccgacatg gtgcttggtg tccatcataga gcatgggtgat 3240
 cttctcagtg gcgacctcca ccagctccag atcctgctga gagatgttga aggtcttcat 3300
 gatggccctc ctatagtgag tcgtattata ctatgccgat atactatgcc gatgattaat 3360
 tgtcaaaaca gcgtaggatg cgtctccagc ttatctgacg gttcactaaa cgagctctgc 3420
 ttatatagac ctcccaccgt acacgcctac cgcccatttg cgtcaatggg gcggagtgtg 3480
 tacgacattt tggaaagtcc cgttgattta ctagtcaaaa caaactccca ttgacgtcaa 3540
 tggggtaggag acttgaaat ccccgtagt caaacgcta tccacgcca ttgatgtact 3600
 gccaaaaccg catcatcatg gtaatagcga tgactaatac gtagatgtac tgccaagtag 3660
 gaaagtccca taaggatcat tactgggcat aatgccaggc gggccattta ccgtcattga 3720
 cgtcaatagg gggcgtactt ggcatatgat acacttgatg tactgccaag tgggcagttt 3780
 accgtaaata ctccacccat tgacgtcaat ggaaagtccc tattggcgtt actatgggaa 3840
 catacgtcat tattgacgtc aatgggcggg ggtcgttggg cggtcagcca ggcgggcat 3900
 ttaccgtaag ttatgtaacg cctgcaggtt aattaagaac atgtgagcaa aaggccagca 3960
 aaaggccagg aaccgtaaaa aggccgcgtt gctggcgttt ttccataggc tccgcccc 4020
 tgacgagcat cacaaaaatc gacgtcaag tcagaggtgg cgaaaccga caggactata 4080
 aagataccag gcgtttccc ctggaagctc cctcgtgcgc tctcctgttc cgaccctgcc 4140
 gcttaccgga tacctgtccg cttttctccc ttggggaagc gtggcgcttt ctcatagctc 4200
 acgctgtagg tatctcagtt cgggtgtagt cgttcgctcc aagctgggct gtgtgcacga 4260
 acccccgtt cagcccgacc gctgcgcctt atccggtaac tatcgtcttg agtccaacc 4320

ggtaagacac gacttatcgc cactggcagc agccactggt aacaggatta gcagagcgag 4380
 gtatgtaggc ggtgctacag agttcttgaa gtggtggcct aactacggct aactagaag 4440
 aacagtattdt ggatctcgc ctctgctgaa gccagttacc ttcggaaaaa gagttggtag 4500
 ctcttgatcc ggcaaaaaa ccaccgctgg tagcgggtgg tttttgttt gcaagcagca 4560
 gattacgcgc agaaaaaaag gatctcaaga agatcctttg atcttttcta cggggtctga 4620
 cgctcagtgg aacgaaaact cacgttaagg gattttggtc atggctagtt aattaacatt 4680
 taaatcagcg gccgcaataa aatatcttta ttttcattac atctgtgtgt tggttttttg 4740
 tgtgaatcgt aactaacata cgctctccat caaaacaaaa cgaacaaaaa caaactagca 4800
 aataggctg tccccagtgc aagtgcaggt gccagaacat ttctctatcg aa 4852

<210> 312

<211> 556

<212> PRT

<213>

<400> 312

Met Gly Phe Trp Ile Leu Ala Ile Leu Thr Ile Leu Met Tyr Ser Thr
 1 5 10 15

Ala Ala Lys Phe Ser Lys Gln Ser Trp Gly Leu Glu Asn Glu Ala Leu
 20 25 30

Ile Val Arg Cys Pro Arg Gln Gly Lys Pro Ser Tyr Thr Val Asp Trp
 35 40 45

Tyr Tyr Ser Gln Thr Asn Lys Ser Ile Pro Thr Gln Glu Arg Asn Arg
 50 55 60

Val Phe Ala Ser Gly Gln Leu Leu Lys Phe Leu Pro Ala Ala Val Ala
 65 70 75 80

Asp Ser Gly Ile Tyr Thr Cys Ile Val Arg Ser Pro Thr Phe Asn Arg
85 90 95

Thr Gly Tyr Ala Asn Val Thr Ile Tyr Lys Lys Gln Ser Asp Cys Asn
100 105 110

Val Pro Asp Tyr Leu Met Tyr Ser Thr Val Ser Gly Ser Glu Lys Asn
115 120 125

Ser Lys Ile Tyr Cys Pro Thr Ile Asp Leu Tyr Asn Trp Thr Ala Pro
130 135 140

Leu Glu Trp Phe Lys Asn Cys Gln Ala Leu Gln Gly Ser Arg Tyr Arg
145 150 155 160

Ala His Lys Ser Phe Leu Val Ile Asp Asn Val Met Thr Glu Asp Ala
165 170 175

Gly Asp Tyr Thr Cys Lys Phe Ile His Asn Glu Asn Gly Ala Asn Tyr
180 185 190

Ser Val Thr Ala Thr Arg Ser Phe Thr Val Lys Asp Glu Gln Gly Phe
195 200 205

Ser Leu Phe Pro Val Ile Gly Ala Pro Ala Gln Asn Glu Ile Lys Glu
210 215 220

Val Glu Ile Gly Lys Asn Ala Asn Leu Thr Cys Ser Ala Cys Phe Gly
225 230 235 240

Lys Gly Thr Gln Phe Leu Ala Ala Val Leu Trp Gln Leu Asn Gly Thr
245 250 255

Lys Ile Thr Asp Phe Gly Glu Pro Arg Ile Gln Gln Glu Glu Gly Gln
 260 265 270

Asn Gln Ser Phe Ser Asn Gly Leu Ala Cys Leu Asp Met Val Leu Arg
 275 280 285

Ile Ala Asp Val Lys Glu Glu Asp Leu Leu Leu Gln Tyr Asp Cys Leu
 290 295 300

Ala Leu Asn Leu His Gly Leu Arg Arg His Thr Val Arg Leu Ser Arg
 305 310 315 320

Lys Asn Pro Ile Asp His His Ser Ile Tyr Cys Ile Ile Ala Val Cys
 325 330 335

Ser Val Phe Leu Met Leu Ile Asn Val Leu Val Ile Ile Leu Lys Met
 340 345 350

Phe Trp Ile Glu Ala Thr Leu Leu Trp Arg Asp Ile Ala Lys Pro Tyr
 355 360 365

Lys Thr Arg Asn Asp Gly Lys Leu Tyr Asp Ala Tyr Val Val Tyr Pro
 370 375 380

Arg Asn Tyr Lys Ser Ser Thr Asp Gly Ala Ser Arg Val Glu His Phe
 385 390 395 400

Val His Gln Ile Leu Pro Asp Val Leu Glu Asn Lys Cys Gly Tyr Thr
 405 410 415

Leu Cys Ile Tyr Gly Arg Asp Met Leu Pro Gly Glu Asp Val Val Thr
 420 425 430

Ala Val Glu Thr Asn Ile Arg Lys Ser Arg Arg His Ile Phe Ile Leu
 435 440 445

Thr Pro Gln Ile Thr His Asn Lys Glu Phe Ala Tyr Glu Gln Glu Val
 450 455 460

Ala Leu His Cys Ala Leu Ile Gln Asn Asp Ala Lys Val Ile Leu Ile
 465 470 475 480

Glu Met Glu Ala Leu Ser Glu Leu Asp Met Leu Gln Ala Glu Ala Leu
 485 490 495

Gln Asp Ser Leu Gln His Leu Met Lys Val Gln Gly Thr Ile Lys Trp
 500 505 510

Arg Glu Asp His Ile Ala Asn Lys Arg Ser Leu Asn Ser Lys Phe Trp
 515 520 525

Lys His Val Arg Tyr Gln Met Pro Val Pro Ser Lys Ile Pro Arg Lys
 530 535 540

Ala Ser Ser Leu Thr Pro Leu Ala Ala Gln Lys Gln
 545 550 555

<210> 313
 <211> 159
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 313

Ser Ile Thr Gly Ile Ser Pro Ile Thr Glu Tyr Leu Ala Ser Leu Ser
 1 5 10 15

Thr Tyr Asn Asp Gln Ser Ile Thr Phe Ala Leu Glu Asp Glu Ser Tyr
 20 25 30

Glu Ile Tyr Val Glu Asp Leu Lys Lys Asp Glu Lys Lys Asp Lys Val
 35 40 45

Leu Leu Ser Tyr Tyr Glu Ser Gln His Pro Ser Asn Glu Ser Gly Asp
 50 55 60

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

Phe Trp Leu His Ala Asn Asn Lys Glu His Ser Val Glu Leu His Lys
 85 90 95

Cys Glu Lys Pro Leu Pro Asp Gln Ala Phe Phe Val Leu His Asn Met
 100 105 110

His Ser Asn Cys Val Ser Phe Glu Cys Lys Thr Asp Pro Gly Val Phe
 115 120 125

Ile Gly Val Lys Asp Asn His Leu Ala Leu Ile Lys Val Asp Ser Ser
 130 135 140

Glu Asn Leu Cys Thr Glu Asn Ile Leu Phe Lys Leu Ser Glu Thr
 145 150 155

<210> 314

<211> 180

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 314

Met Gly Ser Ser His His His His His His Ser Ser Gly Leu Val Pro
 1 5 10 15

Arg Gly Ser His Met Ser Ile Thr Gly Ile Ser Pro Ile Thr Glu Tyr
 20 25 30

Leu Ala Ser Leu Ser Thr Tyr Asn Asp Gln Ser Ile Thr Phe Ala Leu
 35 40 45

Glu Asp Glu Ser Tyr Glu Ile Tyr Val Glu Asp Leu Lys Lys Asp Glu
 50 55 60

Lys Lys Asp Lys Val Leu Leu Ser Tyr Tyr Glu Ser Gln His Pro Ser
 65 70 75 80

Asn Glu Ser Gly Asp Gly Val Asp Gly Lys Met Leu Met Val Thr Leu
 85 90 95

Ser Pro Thr Lys Asp Phe Trp Leu His Ala Asn Asn Lys Glu His Ser
 100 105 110

Val Glu Leu His Lys Cys Glu Lys Pro Leu Pro Asp Gln Ala Phe Phe
 115 120 125

Val Leu His Asn Met His Ser Asn Cys Val Ser Phe Glu Cys Lys Thr
 130 135 140

Asp Pro Gly Val Phe Ile Gly Val Lys Asp Asn His Leu Ala Leu Ile
 145 150 155 160

Lys Val Asp Ser Ser Glu Asn Leu Cys Thr Glu Asn Ile Leu Phe Lys

165

170

175

Leu Ser Glu Thr
180

<210> 315
<211> 194
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 315

Met His His His His His His Gly Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Ser
1 5 10 15

Ile Thr Gly Ile Ser Pro Ile Thr Glu Tyr Leu Ala Ser Leu Ser Thr
20 25 30

Tyr Asn Asp Gln Ser Ile Thr Phe Ala Leu Glu Asp Glu Ser Tyr Glu
35 40 45

Ile Tyr Val Glu Asp Leu Lys Lys Asp Glu Lys Lys Asp Lys Val Leu
50 55 60

Leu Ser Tyr Tyr Glu Ser Gln His Pro Ser Asn Glu Ser Gly Asp Gly
65 70 75 80

Val Asp Gly Lys Met Leu Met Val Thr Leu Ser Pro Thr Lys Asp Phe
85 90 95

Trp Leu His Ala Asn Asn Lys Glu His Ser Val Glu Leu His Lys Cys
100 105 110

Glu Lys Pro Leu Pro Asp Gln Ala Phe Phe Val Leu His Asn Met His
 115 120 125

Ser Asn Cys Val Ser Phe Glu Cys Lys Thr Asp Pro Gly Val Phe Ile
 130 135 140

Gly Val Lys Asp Asn His Leu Ala Leu Ile Lys Val Asp Ser Ser Glu
 145 150 155 160

Asn Leu Cys Thr Glu Asn Ile Leu Phe Lys Leu Ser Glu Thr Gly Asn
 165 170 175

Ser Gly Gly Gly Leu Asn Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp
 180 185 190

His Glu

<210> 316

<211> 159

<212> PRT

<213> 食蟹獼猴

<400> 316

Ser Ile Thr Gly Ile Ser Pro Ile Thr Glu Ser Leu Ala Ser Leu Ser
 1 5 10 15

Thr Tyr Asn Asp Gln Ser Ile Thr Phe Ala Leu Glu Asp Glu Ser Tyr
 20 25 30

Glu Ile Tyr Val Glu Asp Leu Lys Lys Asp Lys Lys Lys Asp Lys Val
 35 40 45

Leu Leu Ser Tyr Tyr Glu Ser Gln His Pro Ser Ser Glu Ser Gly Asp
 50 55 60

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

Phe Trp Leu Gln Ala Asn Asn Lys Glu His Ser Val Glu Leu His Lys
 85 90 95

Cys Glu Lys Pro Leu Pro Asp Gln Ala Phe Phe Val Leu His Asn Arg
 100 105 110

Ser Phe Asn Cys Val Ser Phe Glu Cys Lys Thr Asp Pro Gly Val Phe
 115 120 125

Ile Gly Val Lys Asp Asn His Leu Ala Leu Ile Lys Val Asp Tyr Ser
 130 135 140

Glu Asn Leu Gly Ser Glu Asn Ile Leu Phe Lys Leu Ser Glu Thr
 145 150 155

<210> 317

<211> 180

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 317

Met Gly Ser Ser His His His His His His Ser Ser Gly Leu Val Pro
 1 5 10 15

Arg Gly Ser His Met Ser Ile Thr Gly Ile Ser Pro Ile Thr Glu Ser
 20 25 30

Leu Ala Ser Leu Ser Thr Tyr Asn Asp Gln Ser Ile Thr Phe Ala Leu
 35 40 45

Glu Asp Glu Ser Tyr Glu Ile Tyr Val Glu Asp Leu Lys Lys Asp Lys
 50 55 60

Lys Lys Asp Lys Val Leu Leu Ser Tyr Tyr Glu Ser Gln His Pro Ser
 65 70 75 80

Ser Glu Ser Gly Asp Gly Val Asp Gly Lys Met Leu Met Val Thr Leu
 85 90 95

Ser Pro Thr Lys Asp Phe Trp Leu Gln Ala Asn Asn Lys Glu His Ser
 100 105 110

Val Glu Leu His Lys Cys Glu Lys Pro Leu Pro Asp Gln Ala Phe Phe
 115 120 125

Val Leu His Asn Arg Ser Phe Asn Cys Val Ser Phe Glu Cys Lys Thr
 130 135 140

Asp Pro Gly Val Phe Ile Gly Val Lys Asp Asn His Leu Ala Leu Ile
 145 150 155 160

Lys Val Asp Tyr Ser Glu Asn Leu Gly Ser Glu Asn Ile Leu Phe Lys
 165 170 175

Leu Ser Glu Thr
 180

<210> 318

<211> 194

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 318

Met His His His His His His Gly Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Ser
 1 5 10 15

Ile Thr Gly Ile Ser Pro Ile Thr Glu Ser Leu Ala Ser Leu Ser Thr
 20 25 30

Tyr Asn Asp Gln Ser Ile Thr Phe Ala Leu Glu Asp Glu Ser Tyr Glu
 35 40 45

Ile Tyr Val Glu Asp Leu Lys Lys Asp Lys Lys Lys Asp Lys Val Leu
 50 55 60

Leu Ser Tyr Tyr Glu Ser Gln His Pro Ser Ser Glu Ser Gly Asp Gly
 65 70 75 80

Val Asp Gly Lys Met Leu Met Val Thr Leu Ser Pro Thr Lys Asp Phe
 85 90 95

Trp Leu Gln Ala Asn Asn Lys Glu His Ser Val Glu Leu His Lys Cys
 100 105 110

Glu Lys Pro Leu Pro Asp Gln Ala Phe Phe Val Leu His Asn Arg Ser
 115 120 125

Phe Asn Cys Val Ser Phe Glu Cys Lys Thr Asp Pro Gly Val Phe Ile
 130 135 140

Gly Val Lys Asp Asn His Leu Ala Leu Ile Lys Val Asp Tyr Ser Glu
 145 150 155 160

Asn Leu Gly Ser Glu Asn Ile Leu Phe Lys Leu Ser Glu Thr Gly Asn
 165 170 175

Ser Gly Gly Gly Leu Asn Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp
 180 185 190

His Glu

<210> 319

<211> 379

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 319

Met Gly Phe Trp Ile Leu Ala Ile Leu Thr Ile Leu Met Tyr Ser Thr
 1 5 10 15

Ala Ala Lys Phe Ser Lys Gln Ser Trp Gly Leu Glu Asn Glu Ala Leu
 20 25 30

Ile Val Arg Cys Pro Arg Gln Gly Lys Pro Ser Tyr Thr Val Asp Trp
 35 40 45

Tyr Tyr Ser Gln Thr Asn Lys Ser Ile Pro Thr Gln Glu Arg Asn Arg
 50 55 60

Val Phe Ala Ser Gly Gln Leu Leu Lys Phe Leu Pro Ala Ala Val Ala
 65 70 75 80

Asp Ser Gly Ile Tyr Thr Cys Ile Val Arg Ser Pro Thr Phe Asn Arg
85 90 95

Thr Gly Tyr Ala Asn Val Thr Ile Tyr Lys Lys Gln Ser Asp Cys Asn
100 105 110

Val Pro Asp Tyr Leu Met Tyr Ser Thr Val Ser Gly Ser Glu Lys Asn
115 120 125

Ser Lys Ile Tyr Cys Pro Thr Ile Asp Leu Tyr Asn Trp Thr Ala Pro
130 135 140

Leu Glu Trp Phe Lys Asn Cys Gln Ala Leu Gln Gly Ser Arg Tyr Arg
145 150 155 160

Ala His Lys Ser Phe Leu Val Ile Asp Asn Val Met Thr Glu Asp Ala
165 170 175

Gly Asp Tyr Thr Cys Lys Phe Ile His Asn Glu Asn Gly Ala Asn Tyr
180 185 190

Ser Val Thr Ala Thr Arg Ser Phe Thr Val Lys Asp Glu Gln Gly Phe
195 200 205

Ser Leu Phe Pro Val Ile Gly Ala Pro Ala Gln Asn Glu Ile Lys Glu
210 215 220

Val Glu Ile Gly Lys Asn Ala Asn Leu Thr Cys Ser Ala Cys Phe Gly
225 230 235 240

Lys Gly Thr Gln Phe Leu Ala Ala Val Leu Trp Gln Leu Asn Gly Thr
245 250 255

Lys Ile Thr Asp Phe Gly Glu Pro Arg Ile Gln Gln Glu Glu Gly Gln
 260 265 270

Asn Gln Ser Phe Ser Asn Gly Leu Ala Cys Leu Asp Met Val Leu Arg
 275 280 285

Ile Ala Asp Val Lys Glu Glu Asp Leu Leu Leu Gln Tyr Asp Cys Leu
 290 295 300

Ala Leu Asn Leu His Gly Leu Arg Arg His Thr Val Arg Leu Ser Arg
 305 310 315 320

Lys Asn Pro Ile Asp His His Ser Gly Gly Arg Ala Arg Met Lys Gln
 325 330 335

Leu Glu Asp Lys Val Glu Glu Leu Leu Ser Lys Asn Tyr His Leu Glu
 340 345 350

Asn Glu Val Ala Arg Leu Lys Lys Leu Val Gly Glu Arg Asp Tyr Lys
 355 360 365

Asp Asp Asp Asp Lys His His His His His His
 370 375

<210> 320

<211> 23

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 320

tttyttgtcc accktggtgc tgc

23

<210> 321
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 321
gtagaagttg ttcaagaag

19

<210> 322
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 322
gtgtagagky cagactscag g

21

<210> 323
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 323
gaggcacctc cagatgtaa c

21

<210> 324
<211> 66
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223>	合成構築體	
<220>		
<221>	雜項特征	
<222>	(66).. (66)	
<223>	n 為 a、c、g 或 t	
<400>	324	
	gattcaaadc tcaattatat aatccgaata tgttaccgg ctgctcatg gaccccccc	60
	ccccdn	66
<210>	325	
<211>	21	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成構築體	
<400>	325	
	caattatata atccgaatat g	21
<210>	326	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成構築體	
<400>	326	
	gaartarccc ttgaccaggc	20
<210>	327	
<211>	21	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		

<223> 合成構築體

<400> 327

gaagatggat acagttggtg c

21

<210> 328

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 328

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

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

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

Ala Met Ile Trp Gly Asp Gly Lys Ile Val Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
 50 55 60

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

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

Gly Asp Gly Tyr Tyr Pro Tyr Ala Met Asp Asn Trp Gly Gln Gly Ser
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 329

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 329

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

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

Gly Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp
 50 55 60

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

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

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

<210> 330

<211> 444

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 330

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

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

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

Ala Met Ile Trp Gly Asp Gly Lys Ile Val Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
 50 55 60

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

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

Gly Asp Gly Tyr Tyr Pro Tyr Ala Met Asp Asn Trp Gly Gln Gly Ser
 100 105 110

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

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
 130 135 140

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

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

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

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
 195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
 210 215 220

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

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
 245 250 255

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

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
 275 280 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
 290 295 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
 305 310 315 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 325 330 335

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

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 370 375 380

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

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
 405 410 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
 420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
 435 440

<210> 331

<211> 218

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 331

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

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

Gly Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp
 50 55 60

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

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

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

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 165 170 175

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

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 332

<211> 1050

<212> DNA

<213> 小家鼠

<400> 332

atgattgaca gacagagaat gggactttgg gctttggcaa ttctgacact tcccatgtat 60
 ttgacagtta cggagggcag taaatcgtcc tggggctctgg aaaatgaggc ttttaattgtg 120
 agatgcccc aaagaggacg ctcgacttat cctgtggaat ggtattactc agatacaaat 180
 gaaagtattc ctactcaaaa aagaaatcgg atctttgtct caagagatcg tctgaagttt 240
 ctaccagcca gagtggaaga ctctgggatt tatgcttgtg ttatcagaag cccaacttg 300
 aataagactg gatacttgaa tgtcaccata cataaaaagc cgccaagctg caatatecct 360
 gattatttga tgtactcgac agtacgtgga tcagataaaa atttcaagat aacgtgtcca 420
 acaattgacc tgtataattg gacagcacct gttcagtgg ttaagaactg caaagctctc 480
 caagagccaa ggttcagggc acacaggtcc tacttgttca ttgacaacgt gactcatgat 540
 gatgaaggtg actacacttg tcaattcaca cacgaggaga atggaaccaa ctacatcgtg 600
 acggccacca gatcattcac agttgaagaa aaaggctttt ctatgtttcc agtaattaca 660
 aatcctccat acaaccacac aatggaagtg gaaataggaa aaccagcaag tattgcctgt 720
 tcagcttgct ttggcaaagg ctctcacttc ttggctgatg tcctgtggca gattaacaaa 780
 acagtagttg gaaattttgg tgaagcaaga attcaagaag aggaaggtcg aatgaaagt 840

tccagcaatg acatggattg tttaacctca gtgtaagga taactggtgt gacagaaaag 900
gacctgtccc tggaatatga ctgtctggcc ctgaaccttc atggcatgat aaggcacacc 960
ataaggctga gaaggaaca accaagtaag gagtgcctt cacacattgc tggcgggcgc 1020
gcccatcatc atcatcatca tcaccactaa 1050

<210> 333
<211> 349
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 333

Met Ile Asp Arg Gln Arg Met Gly Leu Trp Ala Leu Ala Ile Leu Thr
1 5 10 15

Leu Pro Met Tyr Leu Thr Val Thr Glu Gly Ser Lys Ser Ser Trp Gly
20 25 30

Leu Glu Asn Glu Ala Leu Ile Val Arg Cys Pro Gln Arg Gly Arg Ser
35 40 45

Thr Tyr Pro Val Glu Trp Tyr Tyr Ser Asp Thr Asn Glu Ser Ile Pro
50 55 60

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

Leu Pro Ala Arg Val Glu Asp Ser Gly Ile Tyr Ala Cys Val Ile Arg
85 90 95

Ser Pro Asn Leu Asn Lys Thr Gly Tyr Leu Asn Val Thr Ile His Lys
100 105 110

Lys Pro Pro Ser Cys Asn Ile Pro Asp Tyr Leu Met Tyr Ser Thr Val
 115 120 125

Arg Gly Ser Asp Lys Asn Phe Lys Ile Thr Cys Pro Thr Ile Asp Leu
 130 135 140

Tyr Asn Trp Thr Ala Pro Val Gln Trp Phe Lys Asn Cys Lys Ala Leu
 145 150 155 160

Gln Glu Pro Arg Phe Arg Ala His Arg Ser Tyr Leu Phe Ile Asp Asn
 165 170 175

Val Thr His Asp Asp Glu Gly Asp Tyr Thr Cys Gln Phe Thr His Ala
 180 185 190

Glu Asn Gly Thr Asn Tyr Ile Val Thr Ala Thr Arg Ser Phe Thr Val
 195 200 205

Glu Glu Lys Gly Phe Ser Met Phe Pro Val Ile Thr Asn Pro Pro Tyr
 210 215 220

Asn His Thr Met Glu Val Glu Ile Gly Lys Pro Ala Ser Ile Ala Cys
 225 230 235 240

Ser Ala Cys Phe Gly Lys Gly Ser His Phe Leu Ala Asp Val Leu Trp
 245 250 255

Gln Ile Asn Lys Thr Val Val Gly Asn Phe Gly Glu Ala Arg Ile Gln
 260 265 270

Glu Glu Glu Gly Arg Asn Glu Ser Ser Ser Asn Asp Met Asp Cys Leu
 275 280 285

Thr Ser Val Leu Arg Ile Thr Gly Val Thr Glu Lys Asp Leu Ser Leu
 290 295 300

Glu Tyr Asp Cys Leu Ala Leu Asn Leu His Gly Met Ile Arg His Thr
 305 310 315 320

Ile Arg Leu Arg Arg Lys Gln Pro Ser Lys Glu Cys Pro Ser His Ile
 325 330 335

Ala Gly Gly Arg Ala His His His His His His His His
 340 345

<210> 334
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 334

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 Ile Ser Asp Tyr
 20 25 30

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

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

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

<210> 337
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 337

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 Ile Asn Ala Ser
 20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Trp Gly His Ser Thr Ser Pro Trp Ala Met Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 338
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 338

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

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

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

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr 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 Ser Tyr Thr Thr Pro Pro
 85 90 95

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

<210> 339
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 339

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

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

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

Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Ala 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 Ser Asn Thr Ser Pro Leu
85 90 95

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

<210> 340

<211> 121

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 340

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 Ser Ile Asn Gly Ser
 20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Trp Gly His Ser Thr Ser Pro Trp Ala Met Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 341

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 341

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

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

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

Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Ala 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 Ser Asn Thr Ser Pro Leu
 85 90 95

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

<210> 342

<211> 23

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 342

ttaagaccag ctatctccca tca

23

<210> 343

<211> 26

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 343

acgttacatc ttagagagct taaaca

26

<210> 344

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 344

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

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

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

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Arg Asn Lys Tyr Tyr Thr 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 Asp Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Glu Arg Tyr Ile Ser Ser Tyr Tyr Gly Gly Phe Asp Pro Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 345
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 345

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 Ser Trp
 20 25 30

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

Tyr Ala 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 Leu Asp Ile Lys
 100 105

<210> 346
 <211> 366
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 346

caggtgcagc tggtaggagtc tgggggaggc gtgggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agttatggca tgcatagggt ccgccaggct 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagaaa taaatactat 180
 acagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatgg acagcctgag agccgaggac acggtctgtg attactgtgc gagagagagg 300
 tatatcagca gctattatgg ggggttcgac ccctggggcc agggagccct ggtcaccgtc 360
 tcctca 366

<210> 347

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 347

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgtc gggcgagtca ggtattagt agttggttag cctggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagtcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtaggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tccattcac tttcggcct 300
 gggaccaaac tggatatcaa g 321

<210> 348

<211> 119

<212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 348

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Asp 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 Val Ile Ser Gly Ser Gly Ser Ser Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

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

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 349
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 349

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

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

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

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

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

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

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

<210> 350

<211> 357

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 350

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggagac ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagc agctatgcc a tgagctgggt ccgccaggct 120
ccaggggaagg ggctggagtg ggtctcagtt attagtggta gtggaagtag cacagactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatt tccagagaca attccagga cacgctgcat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaaacgttc 300
tactacttct acggtttggc cgtctggggc caagggacca cggtcaccgt ctcctca 357

<210> 351
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 351
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat cttaagaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcgagtc gggcattagc aattatttag cctggatca gcagaaacca 120
gggaaagttc ctaaggtcct aatctatgct gcatccactt tgcaatcagg ggtcccatct 180
cggttcagtg gcagtggatc tgggacagtt ttcactctca ccatcagcag cctgcagact 240
gaagatgttg caacttatta ctgtcaaaag tatagcagtg cccattcac tttcggcct 300
gggaccaag tggatatcaa a 321

<210> 352
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 352

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

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

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

Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 353

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 353

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

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

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

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

Gly Asn 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 Asn Ser Pro
 85 90 95

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

<210> 354

<211> 351

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 354

caggtgcttc tggtagctc tgggctgag gtgaagaagc ctggggccac agtgaaggtc 60

tctgcaagg cttctggatc cacttcacc ggctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagt gatgggatg atcaacccta acaatggtg cacaaactat 180

gcacagaagt ttcagggcag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac 240

atggaattga gcaggctgag atctgacgac acggccgtat attactgtgc gagagagttg 300

cggtataact ggaagtcctg gggccagggg accctgggtca cgcctcctc a 351

<210> 355
 <211> 324
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 355
 gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagtcacc 60
 ctctcctgca gggccagtca gagtgttggc aggccctact tagcctggta ccaacagata 120
 cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcaggccac tgacatccca 180
 gacaggttca gtggcaatgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag tagactggag 240
 cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatgata attcccctta tacttttggc 300
 caggggacca ggctggagat caaa 324

<210> 356
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 356

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 Arg Ser Phe
 20 25 30

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

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

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

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

Ala Lys Ser His Tyr Ser Thr Ser Trp Phe Gly Gly Phe Asp Tyr Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 357

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 357

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 Phe Ser Ser Trp
 20 25 30

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

Tyr Ala Ala Ser 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 Thr Asn Leu Gln Pro
 65 70 75 80

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

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

<210> 358

<211> 366

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 358

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacaac ctggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttaga agctttgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccaggaagg ggctggaatt ggtctcagat ctcaggacta gtggtggtag tacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gctcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgtgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaaagccac 300

tatagcacca gctggttcgg gggctttgac tactggggcc agggaaccct ggtcactgtc 360

tcctca 366

<210> 359

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 359

gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgctt ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggttttagc agctggtag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcaccaa cctgcagcct 240

gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tcctctcac tttcgcgga 300

gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 360

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 360

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 Ser Tyr
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Tyr 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 Leu
85 90 95

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

<210> 362

<211> 366

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 362

gaggtgcagc tggtagtc tggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacgttttagc agctatgtca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccaggaagg ggctggagtg ggtctcaagt attagtggta atggtggtag cacaaactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgttt 240

ctggaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaatcactg 300

ggaactacca cgactttttt ggggtttgac tattggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360

tctca 366

<210> 363

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 363
 gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgtc gggcgagtca gggatttagc agctggtag cctggatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaaactcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacatat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tcctctcac tttcggcgga 300
 gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 364
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 364

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

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

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

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

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

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

Arg Ser Gln Tyr Thr Ser Ser Trp Tyr Gly Ser Phe Asp Ile Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 365

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 365

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 Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

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

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

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

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

<210> 366
 <211> 363
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 366
 caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
 acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt agttattact ggagctggat ccggcagccc 120
 ccaggaaggg gactggagtt gattgggtat atttattaca gtgggagcac caattataac 180
 ccctccctca agagtcgagt caccatatct gtagacacgt ccaagaacca cttctccctg 240
 aagctgagct ctgtgaccgc tgcggacacg gccgtatatt actgtgagag atcccagtat 300
 accagtagtt ggtacggttc tttgatatac tggggccaag ggacaatggt cacgctctct 360
 tca 363

<210> 367
 <211> 321
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 367
 gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgtc gggcgagtca gggattagc acctggttag cctggtttca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccactt tacaaggtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggccagaa ttcactctca ccacagcag cctgcagcct 240

gaagatcttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tcccgtggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 368

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 368

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

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

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Ser Ser His Asn Gly Asn Ser His Tyr Val Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Ser Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg His Ser Tyr Thr Thr Ser Trp Tyr Gly Gly Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 369
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 369

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 Phe Ser Ser Trp
 20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Ser 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 Leu
 85 90 95

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

<210> 370
 <211> 366
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 370
 caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cctctgggta caccittaac agctatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagctccc acaatggtaa cagtcactat 180
 gtacagaagt tccagggcag agtctccatg accacagaca catccacgag tacagcctac 240
 atggaactga ggagccttag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagacactcg 300
 tataccacca gctggtacgg gggttttgac tattggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360
 tcctca 366

<210> 371
 <211> 321
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 371
 gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgtc gggcgagtca gggttttagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctgagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggtcagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tccctctcac tttcggcgga 300
 gggaccaagg tggagatcaa a 321

發明摘要

※ 申請案號：104137071

※ 申請日：104.11.10

※IPC 分類：C07K 16/34.58 (2006.01)
A61K 39/45.06 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

抗介白素-33 抗體及其用途

ANTI-INTERLEUKIN-33 ANTIBODIES AND USES THEREOF

【中文】

本發明提供介白素-33 (IL-33)抗體及其使用方法。

【英文】

The invention provides interleukin-33 (IL-33) antibodies and methods of using the same.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第(1A)圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無

申請專利範圍

1. 一種經分離抗體，該抗體以約 500 pM 或更低之 K_D 特異性結合人類及食蟹獼猴(cyno)介白素-33 (IL-33)兩者。
2. 如申請專利範圍第 1 項之抗體，其中該抗體以約 100 fM 與約 500 pM 之間之 K_D 特異性結合人類 IL-33。
3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之抗體，其中該抗體以約 1 pM 與約 200 pM 之間之 K_D 特異性結合人類 IL-33。
4. 如申請專利範圍第 1-3 項中任一項之抗體，其中該抗體以約 15 pM 與約 180 pM 之間之 K_D 特異性結合人類 IL-33。
5. 如申請專利範圍第 1-4 項中任一項之抗體，其中該抗體以約 15 pM 與約 140 pM 之間之 K_D 特異性結合人類 IL-33。
6. 如申請專利範圍第 1-5 項中任一項之抗體，其中該抗體以約 100 fM 與約 500 pM 之間之 K_D 特異性結合食蟹獼猴 IL-33。
7. 如申請專利範圍第 1-6 項中任一項之抗體，其中該抗體以約 1 pM 與約 500 pM 之間之 K_D 特異性結合食蟹獼猴 IL-33。
8. 如申請專利範圍第 1-7 項中任一項之抗體，其中該抗體以約 100 pM 與約 500 pM 之間之 K_D 特異性結合食蟹獼猴 IL-33。
9. 如申請專利範圍第 1-8 項中任一項之抗體，其中該抗體以約 125 pM 與約 500 pM 之間之 K_D 特異性結合食蟹獼猴 IL-33。
10. 如申請專利範圍第 1、2、6 及 7 項中任一項之抗體，其中該抗體以約 1 pM 與約 500 pM 之間之 K_D 特異性結合人類及食蟹獼猴 IL-33 兩者。
11. 如申請專利範圍第 10 項之抗體，其中該抗體以約 1 pM 與約 200 pM 之間之 K_D 特異性結合人類 IL-33。
12. 如申請專利範圍第 1-11 項中任一項之抗體，其中該抗體能夠抑制 IL-33 與 IL-33 受體之結合。
13. 如申請專利範圍第 12 項之抗體，其中使用基於細胞之阻斷分析來量測該抑制。
14. 如申請專利範圍第 1-13 項中任一項之抗體，其中該抗體以約 0.001 $\mu\text{g/ml}$ 與約 0.5 $\mu\text{g/ml}$ 之間之 90%抑制性濃度(IC90)抑制人類 IL-33 與 IL-33 受體之結合。

15. 如申請專利範圍第 14 項之抗體，其中該 IC90 為介於約 0.002 $\mu\text{g/ml}$ 與約 0.25 $\mu\text{g/ml}$ 之間。
16. 如申請專利範圍第 15 項之抗體，其中該 IC90 為約 0.17 $\mu\text{g/ml}$ 。
17. 如申請專利範圍第 15 項之抗體，其中該 IC90 為約 0.004 $\mu\text{g/ml}$ 。
18. 如申請專利範圍第 1-13 項中任一項之抗體，其中該抗體以約 800 fM 與約 10 pM 之間之 50%抑制性濃度(IC50)抑制人類 IL-33 與 IL-33 受體之結合。
19. 如申請專利範圍第 18 項之抗體，其中該 IC50 為介於約 1 pM 與約 5 pM 之間。
20. 如申請專利範圍第 19 項之抗體，其中該 IC50 為約 2.5 pM。
21. 如申請專利範圍第 1-20 項中任一項之抗體，其中該抗體以約 1 nM 與約 5 nM 之間之 IC50 抑制食蟹獼猴 IL-33 與 IL-33 受體之結合。
22. 如申請專利範圍第 21 項之抗體，其中該 IC50 為約 4 nM。
23. 如申請專利範圍第 1-22 項中任一項之抗體，其中該抗體包含結合域，該結合域包含：
 - (a) HVR-H1，其包含 SFSMS (SEQ ID NO: 1)之胺基酸序列；
 - (b) HVR-H2，其包含 TISGGKTFTDYVDSVKG (SEQ ID NO: 2)之胺基酸序列；及
 - (c) HVR-H3，其包含 ANYGNWFFEYV (SEQ ID NO: 3)之胺基酸序列。
24. 如申請專利範圍第 23 項之抗體，其中該結合域進一步包含：
 - (a) FR-H1，其包含 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS (SEQ ID NO: 12)之胺基酸序列；
 - (b) FR-H2，其包含 WVRQAPGKGLEWVA (SEQ ID NO: 13)之胺基酸序列；
 - (c) FR-H3，其包含 RFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTR (SEQ ID NO: 14)之胺基酸序列；及
 - (d) FR-H4，其包含 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 15)之胺基酸序列。
25. 如申請專利範圍第 23 項之抗體，其中該結合域進一步包含：
 - (a) FR-H1，其包含 DVNLVESGGGSVKPGGSLKLSCLVASGFTFS (SEQ ID NO: 16)之胺基酸序列；

- (b) FR-H2, 其包含 WVRQTPEKRLEWVA (SEQ ID NO: 17)之胺基酸序列；
- (c) FR-H3, 其包含 RFTISRDDAKNTLYLQMSSLESEDAMYYCTR (SEQ ID NO: 18)之胺基酸序列；及
- (d) FR-H4, 其包含 WGAGTTVAVSS (SEQ ID NO: 19)之胺基酸序列。
26. 如申請專利範圍第 23 項之抗體，其中該結合域進一步包含：
- (a) FR-H1, 其包含 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS (SEQ ID NO: 12)或 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS (SEQ ID NO: 20)之胺基酸序列；
- (b) FR-H2, 其包含 WVRQAPGKGLEWVA (SEQ ID NO: 13)或 WVRQAPGKGLEWVS (SEQ ID NO: 21)之胺基酸序列；
- (c) FR-H3, 其包含 RFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTR (SEQ ID NO: 22)、RFTISRDDAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCTR (SEQ ID NO: 23)、RFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCTR (SEQ ID NO: 24)或 RFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTR (SEQ ID NO: 14)之胺基酸序列；及
- (d) FR-H4, 其包含 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 15)之胺基酸序列。
27. 如申請專利範圍第 23-26 項中任一項之抗體，其中該結合域進一步包含：
- (a) HVR-L1, 其包含 RASESVAKYGLSLLN (SEQ ID NO: 4)之胺基酸序列；
- (b) HVR-L2, 其包含 AASNRRGS (SEQ ID NO: 5)之胺基酸序列；及
- (c) HVR-L3, 其包含 QQSKEVPFT (SEQ ID NO: 6)之胺基酸序列。
28. 如申請專利範圍第 27 項之抗體，其中該結合域進一步包含：
- (a) FR-L1, 其包含 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC (SEQ ID NO: 25)之胺基酸序列；
- (b) FR-L2, 其包含 WFQQKPGQPRLIF (SEQ ID NO: 26)之胺基酸序列；
- (c) FR-L3, 其包含 GIPARFSGSGGTDFLTLSLEPEDFAVYYC (SEQ ID NO: 27)之胺基酸序列；及

- (d) FR-L4，其包含 FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 28)之胺基酸序列。
29. 如申請專利範圍第 27 項之抗體，其中該結合域進一步包含：
- (a) FR-L1，其包含 DIVLTQSPGFLVVSLGQRATISC (SEQ ID NO: 29)之胺基酸序列；
- (b) FR-L2，其包含 WFQQKPGQPPLLIF (SEQ ID NO: 30)之胺基酸序列；
- (c) FR-L3，其包含 GVPARFSGSGSGTDFSLNIHPMEEDDTAMYFC (SEQ ID NO: 31)之胺基酸序列；及
- (d) FR-L4，其包含 FGSGTKLEIK (SEQ ID NO: 32)之胺基酸序列。
30. 如申請專利範圍第 27 項之抗體，其中該結合域進一步包含：
- (a) FR-L1，其包含 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC (SEQ ID NO: 25)之胺基酸序列；
- (b) FR-L2，其包含 WFQQKPGQPPLLIF (SEQ ID NO: 26)之胺基酸序列；
- (c) FR-L3，其包含 GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYC (SEQ ID NO: 27)、GVPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYFC (SEQ ID NO: 33)、GVPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYC (SEQ ID NO: 34)或 GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYFC (SEQ ID NO: 35)之胺基酸序列；及
- (d) FR-L4，其包含 FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 28)之胺基酸序列。
31. 如申請專利範圍第 1-22 項中任一項之抗體，其中該抗體包含結合域，該結合域包含：
- (a) HVR-H1，其包含 SSIFYWG (SEQ ID NO: 65)之胺基酸序列；
- (b) HVR-H2，其包含 SIYYSGRTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 66)或 SIYYSGRTYYNPALKS (SEQ ID NO: 67)之胺基酸序列；及
- (c) HVR-H3，其包含 AGGLYNWNDESFSFYMDV (SEQ ID NO: 68)之胺基酸序列。
32. 如申請專利範圍第 31 項之抗體，其中該結合域進一步包含：
- (a) FR-H1，其包含 ELQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIR (SEQ ID NO: 72)之胺基酸序列；

- (b) FR-H2，其包含 WIRQPPGKGGLEWIG (SEQ ID NO: 73)之胺基酸序列；
- (c) FR-H3，其包含 RVTISVDTSKNQFSLMLTSVTAADTAVYYCAR (SEQ ID NO: 74)之胺基酸序列；及
- (d) FR-H4，其包含 WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 75)之胺基酸序列。
33. 如申請專利範圍第 31 項之抗體，其中該結合域進一步包含：
- (a) FR-H1，其包含 QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIR (SEQ ID NO: 76)之胺基酸序列；
- (b) FR-H2，其包含 WIRQPPGKGGLEWIG (SEQ ID NO: 73)之胺基酸序列；
- (c) FR-H3，其包含 RVTISVDTSKNQFSLMLTSVTAADTAVYYCAR (SEQ ID NO: 74)之胺基酸序列；及
- (d) FR-H4，其包含 WGNGTTVTVSS (SEQ ID NO: 78)之胺基酸序列。
34. 如申請專利範圍第 31 項之抗體，其中該結合域進一步包含：
- (a) FR-H1，其包含 ELQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIR (SEQ ID NO: 72)、QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIR (SEQ ID NO: 76)或 QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIR (SEQ ID NO: 77)之胺基酸序列；
- (b) FR-H2，其包含 WIRQPPGKGGLEWIG (SEQ ID NO: 73)之胺基酸序列；
- (c) FR-H3，其包含 RVTISVDTSKNQFSLMLTSVTAADTAVYYCAR (SEQ ID NO: 74)之胺基酸序列；及
- (d) FR-H4，其包含 WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 75) 或 WGNGTTVTVSS (SEQ ID NO: 78)之胺基酸序列。
35. 如申請專利範圍第 31-34 項中任一項之抗體，其中該結合域進一步包含：
- (a) HVR-L1，其包含 RASQSFSSSYLA (SEQ ID NO: 69)之胺基酸序列；
- (b) HVR-L2，其包含 GASSRAT (SEQ ID NO: 70)之胺基酸序列；及
- (c) HVR-L3，其包含 QQYDRSPLT (SEQ ID NO: 71)之胺基酸序列。

36. 如申請專利範圍第 35 項之抗體，其中該結合域進一步包含：
- (a) FR-L1，其包含 EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSC (SEQ ID NO: 79) 之胺基酸序列；
 - (b) FR-L2，其包含 WYQQKPGQAPRLLIY (SEQ ID NO: 80) 之胺基酸序列；
 - (c) FR-L3，其包含 GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC (SEQ ID NO: 81) 之胺基酸序列；及
 - (d) FR-L4，其包含 FGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 82) 之胺基酸序列。
37. 一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體，其中該抗體包含結合域，該結合域包含以下 6 個 HVR：
- (a) HVR-H1，其包含 SFSX₁S (SEQ ID NO: 62) 之胺基酸序列，其中 X₁ 為 Met、Leu 或 Val；
 - (b) HVR-H2，其包含 TISGGKTFTDYVDX₁VKG (SEQ ID NO: 63) 之胺基酸序列，其中 X₁ 為 Ser 或 Ala；
 - (c) HVR-H3，其包含 ANYGX₁X₂FFEY (SEQ ID NO: 64) 之胺基酸序列，其中 X₁ 為 Asn 或 Asp，且 X₂ 為 Trp 或 Phe；
 - (d) HVR-L1，其包含 RASESVAKYGLSLLN (SEQ ID NO: 4) 之胺基酸序列；
 - (e) HVR-L2，其包含 AASNRGS (SEQ ID NO: 5) 之胺基酸序列；及
 - (f) HVR-L3，其包含 QQSKEVPFT (SEQ ID NO: 6) 之胺基酸序列。
38. 如申請專利範圍第 37 項之抗體，其中該結合域包含以下 6 個 HVR：
- (a) HVR-H1，其包含 SFSMS (SEQ ID NO: 1) 之胺基酸序列；
 - (b) HVR-H2，其包含 TISGGKTFTDYVDSVKG (SEQ ID NO: 2) 之胺基酸序列；
 - (c) HVR-H3，其包含 ANYGNWFFEY (SEQ ID NO: 3) 之胺基酸序列；
 - (d) HVR-L1，其包含 RASESVAKYGLSLLN (SEQ ID NO: 4) 之胺基酸序列；
 - (e) HVR-L2，其包含 AASNRGS (SEQ ID NO: 5) 之胺基酸序列；及
 - (f) HVR-L3，其包含 QQSKEVPFT (SEQ ID NO: 6) 之胺基酸序列。
39. 一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體，其中該抗體包含結合域，該結

- 合域包含(a)重鏈可變(VH)域，其包含與 SEQ ID NO: 36 之胺基酸序列具有至少 95%序列一致性之胺基酸序列；(b)輕鏈可變(VL)域，其包含與 SEQ ID NO: 37 之胺基酸序列具有至少 95%序列一致性之胺基酸序列；或(c)如(a)中之 VH 域及如(b)中之 VL 域。
40. 如申請專利範圍第 39 項之抗體，其中該 VH 域進一步包含：
- (a) FR-H1，其包含 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS (SEQ ID NO: 12)之胺基酸序列；
 - (b) FR-H2，其包含 WVRQAPGKGLEWVA (SEQ ID NO: 13)之胺基酸序列；
 - (c) FR-H3，其包含 RFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTR (SEQ ID NO: 14)之胺基酸序列；及
 - (d) FR-H4，其包含 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 15)之胺基酸序列。
41. 如申請專利範圍第 40 項之抗體，其中該 VH 域包含 SEQ ID NO: 36 之胺基酸序列。
42. 如申請專利範圍第 39-41 項中任一項之抗體，其中該 VL 域進一步包含：
- (a) FR-L1，其包含 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC (SEQ ID NO: 25)之胺基酸序列；
 - (b) FR-L2，其包含 WFQQKPGQPRLIF (SEQ ID NO: 26)之胺基酸序列；
 - (c) FR-L3，其包含 GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYC (SEQ ID NO: 27)之胺基酸序列；及
 - (d) FR-L4，其包含 FGQGTVKVEIK (SEQ ID NO: 28)之胺基酸序列。
43. 如申請專利範圍第 42 項之抗體，其中該 VL 域包含 SEQ ID NO: 37 之胺基酸序列。
44. 一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體，其中該抗體包含結合域，該結合域包含(a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 36 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列；及(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 37 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列。
45. 如申請專利範圍第 39 項之抗體，其中該 VH 域進一步包含：

- (a) FR-H1, 其包含 DVNLVESGGGSVKPGGSLKLSCVASGFTFS (SEQ ID NO: 16)之胺基酸序列；
- (b) FR-H2, 其包含 WVRQTPEKRLEWVA (SEQ ID NO: 17)之胺基酸序列；
- (c) FR-H3, 其包含 RFTISRDDAKNTLYLQMSSLESEDAMYYCTR (SEQ ID NO: 18)之胺基酸序列；及
- (d) FR-H4, 其包含 WGAGTTVAVSS (SEQ ID NO: 19)之胺基酸序列。
46. 如申請專利範圍第 45 項之抗體，其中該 VH 域包含 SEQ ID NO: 38 之胺基酸序列。
47. 如申請專利範圍第 39、45 及 46 項中任一項之抗體，其中該 VL 域進一步包含：
- (a) FR-L1, 其包含 DIVLTQSPGFLVVSLGQRATISC (SEQ ID NO: 29)之胺基酸序列；
- (b) FR-L2, 其包含 WFQQKPGQPPKLLIF (SEQ ID NO: 30)之胺基酸序列；
- (c) FR-L3, 其包含 GVPARFSGSGSGTDFSLNIHPMEEDDTAMYFC (SEQ ID NO: 31)之胺基酸序列；及
- (d) FR-L4, 其包含 FGSGTKLEIK (SEQ ID NO: 32)之胺基酸序列。
48. 如申請專利範圍第 47 項之抗體，其中該 VL 域包含 SEQ ID NO: 39 之胺基酸序列。
49. 一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體，其中該抗體包含結合域，該結合域包含(a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 38 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列；及(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 39 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列。
50. 如申請專利範圍第 39 項之抗體，其中該 VH 域進一步包含：
- (a) FR-H1, 其包含 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS (SEQ ID NO: 12)或 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS (SEQ ID NO: 20)之胺基酸序列；
- (b) FR-H2, 其包含 WVRQAPGKGLEWVA (SEQ ID NO: 13)或 WVRQAPGKGLEWVS (SEQ ID NO: 21)之胺基酸序列；

- (c) FR-H3，其包含 RFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTR (SEQ ID NO: 22)、RFTISRDDAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCTR (SEQ ID NO: 23)、RFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCTR (SEQ ID NO: 24)或 RFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTR (SEQ ID NO: 14)之胺基酸序列；及
- (d) FR-H4，其包含 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 15)之胺基酸序列。
51. 如申請專利範圍第 50 項之抗體，其中該 VH 域包含 SEQ ID NO: 40 之胺基酸序列。
52. 如申請專利範圍第 39、50 及 51 項中任一項之抗體，其中該 VL 域進一步包含：
- (a) FR-L1，其包含 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC (SEQ ID NO: 25) 之胺基酸序列；
- (b) FR-L2，其包含 WFQQKPGQPRLIF (SEQ ID NO: 26)之胺基酸序列；
- (c) FR-L3，其包含 GIPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYC (SEQ ID NO: 27)、GVPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYFC (SEQ ID NO: 33)、GVPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYC (SEQ ID NO: 34)或 GIPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYFC (SEQ ID NO: 35) 之胺基酸序列；及
- (d) FR-L4，其包含 FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 28)之胺基酸序列。
53. 如申請專利範圍第 52 項之抗體，其中該 VL 域包含 SEQ ID NO: 41 之胺基酸序列。
54. 一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體，其中該抗體包含結合域，該結合域包含(a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 40 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列；及(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 41 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列。
55. 一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體，其中該抗體包含結合域，該結合域包含以下 6 個 HVR：
- (a) HVR-H1，其包含 SSIFYWG (SEQ ID NO: 65)之胺基酸序列；
- (b) HVR-H2，其包含 SIYYSGRTYYNPX₁LKS (SEQ ID NO: 90)之胺基

酸序列，其中 X_i 為 Ser 或 Ala；

(c) HVR-H3，其包含 AGGLYNWNDESFSFYMDV (SEQ ID NO: 68)之胺基酸序列；

(d) HVR-L1，其包含 RASQSFSSSYLA (SEQ ID NO: 69)之胺基酸序列；

(e) HVR-L2，其包含 GASSRAT (SEQ ID NO: 70)之胺基酸序列；及

(f) HVR-L3，其包含 QQYDRSPLT (SEQ ID NO: 71)之胺基酸序列。

56. 如申請專利範圍第 55 項之抗體，其中該結合域包含以下 6 個 HVR：

(a) HVR-H1，其包含 SSIFYWG (SEQ ID NO: 65)之胺基酸序列；

(b) HVR-H2，其包含 SIYYSGRTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 66)之胺基酸序列；

(c) HVR-H3，其包含 AGGLYNWNDESFSFYMDV (SEQ ID NO: 68)之胺基酸序列；

(d) HVR-L1，其包含 RASQSFSSSYLA (SEQ ID NO: 69)之胺基酸序列；

(e) HVR-L2，其包含 GASSRAT (SEQ ID NO: 70)之胺基酸序列；及

(f) HVR-L3，其包含 QQYDRSPLT (SEQ ID NO: 71)之胺基酸序列。

57. 如申請專利範圍第 55 項之抗體，其中該結合域包含以下 6 個 HVR：

(a) HVR-H1，其包含 SSIFYWG (SEQ ID NO: 65)之胺基酸序列；

(b) HVR-H2，其包含 SIYYSGRTYYNPALKS (SEQ ID NO: 67)之胺基酸序列；

(c) HVR-H3，其包含 AGGLYNWNDESFSFYMDV (SEQ ID NO: 68)之胺基酸序列；

(d) HVR-L1，其包含 RASQSFSSSYLA (SEQ ID NO: 69)之胺基酸序列；

(e) HVR-L2，其包含 GASSRAT (SEQ ID NO: 70)之胺基酸序列；及

(f) HVR-L3，其包含 QQYDRSPLT (SEQ ID NO: 71)之胺基酸序列。

58. 一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體，其中該抗體包含結合域，該結合域包含(a)重鏈可變(VH)域，其包含與 SEQ ID NO: 84 之胺基酸序列具有至少 95%序列一致性之胺基酸序列；(b)輕鏈可變(VL)域，其包含

與 SEQ ID NO: 85 之胺基酸序列具有至少 95% 序列一致性之胺基酸序列；或(c)如(a)中之 VH 域及如(b)中之 VL 域。

59. 如申請專利範圍第 58 項之抗體，其中該 VH 域進一步包含：
- (a) FR-H1，其包含 ELQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGGSIR (SEQ ID NO: 72)之胺基酸序列；
 - (b) FR-H2，其包含 WIRQPPGKGGLEWIG (SEQ ID NO: 73)之胺基酸序列；
 - (c) FR-H3，其包含 RVTISVDTSKNQFSLMLTSVTAADTAVYYCAR (SEQ ID NO: 74)之胺基酸序列；及
 - (d) FR-H4，其包含 WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 75)之胺基酸序列。
60. 如申請專利範圍第 59 項之抗體，其中該 VH 域包含 SEQ ID NO: 84 之胺基酸序列。
61. 如申請專利範圍第 58-60 項中任一項之抗體，其中該 VL 域進一步包含：
- (a) FR-L1，其包含 EIVLTQSPGTLSPGERATLSC (SEQ ID NO: 79)之胺基酸序列；
 - (b) FR-L2，其包含 WYQQKPGQAPRLLIY (SEQ ID NO: 80)之胺基酸序列；
 - (c) FR-L3，其包含 GIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC (SEQ ID NO: 81)之胺基酸序列；及
 - (d) FR-L4，其包含 FGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 82)之胺基酸序列。
62. 如申請專利範圍第 61 項之抗體，其中該 VL 域包含 SEQ ID NO: 85 之胺基酸序列。
63. 一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體，其中該抗體包含結合域，該結合域包含(a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 84 之胺基酸序列具有至少 99% 序列一致性之胺基酸序列；及(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 85 之胺基酸序列具有至少 99% 序列一致性之胺基酸序列。
64. 如申請專利範圍第 59 項之抗體，其中該 VH 域包含 SEQ ID NO: 86 之胺基酸序列。
65. 如申請專利範圍第 58、59 及 64 項中任一項之抗體，其中該 VL 域進

一步包含：

- (a) FR-L1，其包含 EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSC (SEQ ID NO: 79) 之胺基酸序列；
 - (b) FR-L2，其包含 WYQQKPGQAPRLLIY (SEQ ID NO: 80) 之胺基酸序列；
 - (c) FR-L3，其包含 GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC (SEQ ID NO: 81) 之胺基酸序列；及
 - (d) FR-L4，其包含 FGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 82) 之胺基酸序列。
66. 如申請專利範圍第 65 項之抗體，其中該 VL 域包含 SEQ ID NO: 87 之胺基酸序列。
67. 一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體，其中該抗體包含結合域，該結合域包含(a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 86 之胺基酸序列具有至少 99% 序列一致性之胺基酸序列；及(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 87 之胺基酸序列具有至少 99% 序列一致性之胺基酸序列。
68. 如申請專利範圍第 58 項之抗體，其中該 VH 域進一步包含：
- (a) FR-H1，其包含 QLQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGGSIR (SEQ ID NO: 76) 之胺基酸序列；
 - (b) FR-H2，其包含 WIRQPPGKGLEWIG (SEQ ID NO: 73) 之胺基酸序列；
 - (c) FR-H3，其包含 RVTISVDTSKNQFSLMLTSVTAADTAVYYCAR (SEQ ID NO: 74) 之胺基酸序列；及
 - (d) FR-H4，其包含 WGNGTTVTVSS (SEQ ID NO: 78) 之胺基酸序列。
69. 如申請專利範圍第 68 項之抗體，其中該 VH 域包含 SEQ ID NO: 88 之胺基酸序列。
70. 如申請專利範圍第 58、68 及 69 項中任一項之抗體，其中該 VL 域進一步包含：
- (a) FR-L1，其包含 EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSC (SEQ ID NO: 79) 之胺基酸序列；
 - (b) FR-L2，其包含 WYQQKPGQAPRLLIY (SEQ ID NO: 80) 之胺基酸序列；

- (c) FR-L3，其包含 GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC (SEQ ID NO: 81)之胺基酸序列；及
- (d) FR-L4，其包含 FGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 82)之胺基酸序列。
71. 如申請專利範圍第 70 項之抗體，其中該 VL 域包含 SEQ ID NO: 89 之胺基酸序列。
72. 一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體，其中該抗體包含結合域，該結合域包含(a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 88 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列；及(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 89 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列。
73. 一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體，其中該抗體包含結合域，該結合域包含以下 6 個 HVR：
- (a) HVR-H1，其包含 NYX₁MN (SEQ ID NO: 97)之胺基酸序列，其中 X₁ 為 Trp、Phe 或 Tyr；
- (b) HVR-H2，其包含 EITLKFNX₁YX₂THYAESVKG (SEQ ID NO: 98)之胺基酸序列，其中 X₁ 為 Asn、Asp、Ser 或 Ala，且 X₂ 為 Ser 或 Ala；
- (c) HVR-H3，其包含 RNYGX₁X₂YINV (SEQ ID NO: 99)之胺基酸序列，其中 X₁ 為 Asp 或 Asn，且 X₂ 為 Trp 或 Phe；
- (d) HVR-L1，其包含 RASESVDKFGX₁SFLN (SEQ ID NO: 100)之胺基酸序列，其中 X₁ 為 Met、Val 或 Leu；
- (e) HVR-L2，其包含 VASSQGS (SEQ ID NO: 113)之胺基酸序列；及
- (f) HVR-L3，其包含 QQSKDIPYT (SEQ ID NO: 114)之胺基酸序列。
74. 如申請專利範圍第 73 項之抗體，其中該結合域包含以下 6 個 HVR：
- (a) HVR-H1，其包含 NYWMN (SEQ ID NO: 101)之胺基酸序列；
- (b) HVR-H2，其包含 EITLKFNNYSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 104)之胺基酸序列；
- (c) HVR-H3，其包含 RNYGDWYINV (SEQ ID NO: 109)之胺基酸序列；
- (d) HVR-L1，其包含 RASESVDKFGMSFLN (SEQ ID NO: 112)之胺基酸序列；
- (e) HVR-L2，其包含 VASSQGS (SEQ ID NO: 113)之胺基酸序列；及

- (f) HVR-L3，其包含 QQSKDIPYT (SEQ ID NO: 114)之胺基酸序列。
75. 如申請專利範圍第 73 項之抗體，其中該結合域包含以下 6 個 HVR：
- (a) HVR-H1，其包含 NYWMN (SEQ ID NO: 101)之胺基酸序列；
 - (b) HVR-H2，其包含 EITLKFNNYSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 104)之胺基酸序列；
 - (c) HVR-H3，其包含 RNYGNWYINV (SEQ ID NO: 110)之胺基酸序列；
 - (d) HVR-L1，其包含 RASESVDKFGMSFLN (SEQ ID NO: 112)之胺基酸序列；
 - (e) HVR-L2，其包含 VASSQGS (SEQ ID NO: 113)之胺基酸序列；及
 - (f) HVR-L3，其包含 QQSKDIPYT (SEQ ID NO: 114)之胺基酸序列。
76. 如申請專利範圍第 73 項之抗體，其中該結合域包含以下 6 個 HVR：
- (a) HVR-H1，其包含 NYWMN (SEQ ID NO: 101)之胺基酸序列；
 - (b) HVR-H2，其包含 EITLKFNDYSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 105)之胺基酸序列；
 - (c) HVR-H3，其包含 RNYGNWYINV (SEQ ID NO: 110)之胺基酸序列；
 - (d) HVR-L1，其包含 RASESVDKFGVSFLN (SEQ ID NO: 115)之胺基酸序列；
 - (e) HVR-L2，其包含 VASSQGS (SEQ ID NO: 113)之胺基酸序列；及
 - (f) HVR-L3，其包含 QQSKDIPYT (SEQ ID NO: 114)之胺基酸序列。
77. 一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體，其中該抗體包含結合域，該結合域包含(a)重鏈可變(VH)域，其包含與 SEQ ID NO: 134 之胺基酸序列具有至少 95%序列一致性之胺基酸序列；(b)輕鏈可變(VL)域，其包含與 SEQ ID NO: 135 之胺基酸序列具有至少 95%序列一致性之胺基酸序列；或(c)如(a)中之 VH 域及如(b)中之 VL 域。
78. 如申請專利範圍第 77 項之抗體，其中該 VH 域進一步包含：
- (a) FR-H1，其包含 EVKLEESGGGLVQPGGSMKLSCVASGFTFS (SEQ ID NO: 117)之胺基酸序列；
 - (b) FR-H2，其包含 WVRQSPEKGLEWMA (SEQ ID NO: 119)之胺基酸

序列；

(c) FR-H3，其包含 RFSISRDDSKSTVYLQMNNLRAEDTGIYYCAR (SEQ ID NO: 121)之胺基酸序列；及

(d) FR-H4，其包含 WGAGTTVTVSS (SEQ ID NO: 124)之胺基酸序列。

79. 如申請專利範圍第 78 項之抗體，其中該 VH 域包含 SEQ ID NO: 134 之胺基酸序列。

80. 如申請專利範圍第 77-79 項中任一項之抗體，其中該 VL 域進一步包含：

(a) FR-L1，其包含 DIVLTQSPTSLAVSLGQRATISC (SEQ ID NO: 126) 之胺基酸序列；

(b) FR-L2，其包含 WFQQKPGQPPKLLIF (SEQ ID NO: 128)之胺基酸序列；

(c) FR-L3，其包含 GVPARFSGSGSGTDFSLNIHPVEEDDTAMYFC (SEQ ID NO: 130)之胺基酸序列；及

(d) FR-L4，其包含 FGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 132)之胺基酸序列。

81. 如申請專利範圍第 80 項之抗體，其中該 VL 域包含 SEQ ID NO: 135 之胺基酸序列。

82. 一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體，其中該抗體包含結合域，該結合域包含(a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 134 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列；及(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 135 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列。

83. 一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體，其中該抗體包含結合域，該結合域包含(a)重鏈可變(VH)域，其包含與 SEQ ID NO: 136 之胺基酸序列具有至少 95%序列一致性之胺基酸序列；(b)輕鏈可變(VL)域，其包含與 SEQ ID NO: 137 之胺基酸序列具有至少 95%序列一致性之胺基酸序列；或(c)如(a)中之 VH 域及如(b)中之 VL 域。

84. 如申請專利範圍第 83 項之抗體，其中該 VH 域進一步包含：

(a) FR-H1，其包含 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS (SEQ ID NO: 118)之胺基酸序列；

- (b) FR-H2, 其包含 WVRQAPGKGLEWMA (SEQ ID NO: 120)之胺基酸序列；
- (c) FR-H3, 其包含 RFTISRDN SKNTVY LQMNSLRAEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 122)或 RFTISRDD SKNTVY LQMNSLRAEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 123)之胺基酸序列；及
- (d) FR-H4, 其包含 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 125)之胺基酸序列。
85. 如申請專利範圍第 84 項之抗體，其中該 VH 域包含 SEQ ID NO: 136 之胺基酸序列。
86. 如申請專利範圍第 83-85 項中任一項之抗體，其中該 VL 域進一步包含：
- (a) FR-L1, 其包含 DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC (SEQ ID NO: 127) 之胺基酸序列；
- (b) FR-L2, 其包含 WYQQKPGQPPLLIF (SEQ ID NO: 129)之胺基酸序列；
- (c) FR-L3, 其包含 GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC (SEQ ID NO: 131)之胺基酸序列；及
- (d) FR-L4, 其包含 FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 133)之胺基酸序列。
87. 如申請專利範圍第 86 項之抗體，其中該 VL 域包含 SEQ ID NO: 137 之胺基酸序列。
88. 一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體，其中該抗體包含結合域，該結合域包含(a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 136 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列；及(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 137 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列。
89. 如申請專利範圍第 83 項之抗體，其中該 VH 域進一步包含：
- (a) FR-H1, 其包含 EVQLVESGGGLVQP GGSRLRLSCAASGFTFS (SEQ ID NO: 118)之胺基酸序列；
- (b) FR-H2, 其包含 WVRQAPGKGLEWMA (SEQ ID NO: 120)之胺基酸序列；
- (c) FR-H3, 其包含 RFTISRDN SKNTVY LQMNSLRAEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 122)或 RFTISRDD SKNTVY LQMNSLRAEDTAVYYCAR

- (SEQ ID NO: 123)之胺基酸序列；及
- (d) FR-H4，其包含 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 125)之胺基酸序列。
90. 如申請專利範圍第 89 項之抗體，其中該 VH 域包含 SEQ ID NO: 138 之胺基酸序列。
91. 如申請專利範圍第 83、89 及 90 項中任一項之抗體，其中該 VL 域進一步包含：
- (a) FR-L1，其包含 DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC (SEQ ID NO: 127) 之胺基酸序列；
- (b) FR-L2，其包含 WYQQKPGQPPKLLIF (SEQ ID NO: 129)之胺基酸序列；
- (c) FR-L3，其包含 GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC (SEQ ID NO: 131)之胺基酸序列；及
- (d) FR-L4，其包含 FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 133)之胺基酸序列。
92. 如申請專利範圍第 91 項之抗體，其中該 VL 域包含 SEQ ID NO: 139 之胺基酸序列。
93. 一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體，其中該抗體包含結合域，該結合域包含(a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 138 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列；及(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 139 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列。
94. 一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體，其中該抗體包含結合域，該結合域包含以下 6 個 HVR：
- (a) HVR-H1，其包含 KFWMN (SEQ ID NO: 158)之胺基酸序列；
- (b) HVR-H2，其包含 EIRLX₁X₂IN YVKDYAESVKG (SEQ ID NO: 161) 之胺基酸序列，其中 X₁ 為 Asn 或 Ser，且 X₂ 為 Ser 或 Ala；
- (c) HVR-H3，其包含 RNYGNWFFEI (SEQ ID NO: 160)之胺基酸序列；
- (d) HVR-L1，其包含 RASESVD RYGISFMN (SEQ ID NO: 164)之胺基酸序列；
- (e) HVR-L2，其包含 AASNQGS (SEQ ID NO: 165)之胺基酸序列；及
- (f) HVR-L3，其包含 QHSKEVPYT (SEQ ID NO: 166)之胺基酸序列。
95. 如申請專利範圍第 94 項之抗體，其中該結合域包含以下 6 個 HVR：

- (a) HVR-H1, 其包含 KFWMN (SEQ ID NO: 158)之胺基酸序列;
 - (b) HVR-H2, 其包含 EIRLNSINYVKDYAESVKG (SEQ ID NO: 159)之胺基酸序列;
 - (c) HVR-H3, 其包含 RNYGNWFFEI (SEQ ID NO: 160)之胺基酸序列;
 - (d) HVR-L1, 其包含 RASESVDRYGISFMN (SEQ ID NO: 164)之胺基酸序列;
 - (e) HVR-L2, 其包含 AASNQGS (SEQ ID NO: 165)之胺基酸序列; 及
 - (f) HVR-L3, 其包含 QHSKEVPYT (SEQ ID NO: 166)之胺基酸序列。
96. 如申請專利範圍第 94 項之抗體, 其中該結合域包含以下 6 個 HVR:
- (a) HVR-H1, 其包含 KFWMN (SEQ ID NO: 158)之胺基酸序列;
 - (b) HVR-H2, 其包含 EIRLSSINYVKDYAESVKG (SEQ ID NO: 162)之胺基酸序列;
 - (c) HVR-H3, 其包含 RNYGNWFFEI (SEQ ID NO: 160)之胺基酸序列;
 - (d) HVR-L1, 其包含 RASESVDRYGISFMN (SEQ ID NO: 164)之胺基酸序列;
 - (e) HVR-L2, 其包含 AASNQGS (SEQ ID NO: 165)之胺基酸序列; 及
 - (f) HVR-L3, 其包含 QHSKEVPYT (SEQ ID NO: 166)之胺基酸序列。
97. 如申請專利範圍第 94 項之抗體, 其中該結合域包含以下 6 個 HVR:
- (a) HVR-H1, 其包含 KFWMN (SEQ ID NO: 158)之胺基酸序列;
 - (b) HVR-H2, 其包含 EIRLNAINYVKDYAESVKG (SEQ ID NO: 163)之胺基酸序列;
 - (c) HVR-H3, 其包含 RNYGNWFFEI (SEQ ID NO: 160)之胺基酸序列;
 - (d) HVR-L1, 其包含 RASESVDRYGISFMN (SEQ ID NO: 164)之胺基酸序列;
 - (e) HVR-L2, 其包含 AASNQGS (SEQ ID NO: 165)之胺基酸序列; 及
 - (f) HVR-L3, 其包含 QHSKEVPYT (SEQ ID NO: 166)之胺基酸序列。
98. 一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體, 其中該抗體包含結合域, 該結合域包含(a)重鏈可變(VH)域, 其包含與 SEQ ID NO: 183 之胺基酸序列具有至少 95%序列一致性之胺基酸序列; (b)輕鏈可變(VL)域, 其包含與 SEQ ID NO: 184 之胺基酸序列具有至少 95%序列一致性之胺基酸序

列；或(c)如(a)中之 VH 域及如(b)中之 VL 域。

99. 如申請專利範圍第 98 項之抗體，其中該 VH 域進一步包含：
- (a) FR-H1，其包含 EVKLEESGGGLVQPGGSMKLSCVASGFTFN (SEQ ID NO: 167)之胺基酸序列；
 - (b) FR-H2，其包含 WVRQSPEKGLEWVA (SEQ ID NO: 168)之胺基酸序列；
 - (c) FR-H3，其包含 RFTISRDDSKNSVYLQMNNLRAEDTGIYYCIR (SEQ ID NO: 169)之胺基酸序列；及
 - (d) FR-H4，其包含 WGAGTTVTVSS (SEQ ID NO: 170)之胺基酸序列。
100. 如申請專利範圍第 99 項之抗體，其中該 VH 域包含 SEQ ID NO: 183 之胺基酸序列。
101. 如申請專利範圍第 98-100 項中任一項之抗體，其中該 VL 域進一步包含：
- (a) FR-L1，其包含 DIVLTQSPASLAVSLGQRATISC (SEQ ID NO: 175)之胺基酸序列；
 - (b) FR-L2，其包含 WFQQKPGQSPKLLIY (SEQ ID NO: 176)之胺基酸序列；
 - (c) FR-L3，其包含 GVPARFSGSGSGTDFSLNIHPLEEDDAAMYFC (SEQ ID NO: 177)之胺基酸序列；及
 - (d) FR-L4，其包含 FGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 178)之胺基酸序列。
102. 如申請專利範圍第 101 項之抗體，其中該 VL 域包含 SEQ ID NO: 184 之胺基酸序列。
103. 一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體，其中該抗體包含結合域，該結合域包含(a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 183 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列；及(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 184 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列。
104. 一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體，其中該抗體包含結合域，該結合域包含(a)重鏈可變(VH)域，其包含與 SEQ ID NO: 185 之胺基酸序列具有至少 95%序列一致性之胺基酸序列；(b)輕鏈可變(VL)域，其包含

與 SEQ ID NO: 186 之胺基酸序列具有至少 95% 序列一致性之胺基酸序列；或(c)如(a)中之 VH 域及如(b)中之 VL 域。

105. 如申請專利範圍第 104 項之抗體，其中該 VH 域進一步包含：
 - (a) FR-H1，其包含 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFN (SEQ ID NO: 171)之胺基酸序列；
 - (b) FR-H2，其包含 WVRQAPGKGLEWVA (SEQ ID NO: 172)之胺基酸序列；
 - (c) FR-H3，其包含 RFTISRDNKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCIR (SEQ ID NO: 173)之胺基酸序列；及
 - (d) FR-H4，其包含 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 174)之胺基酸序列。
106. 如申請專利範圍第 105 項之抗體，其中該 VH 域包含 SEQ ID NO: 185 之胺基酸序列。
107. 如申請專利範圍第 104-106 項中任一項之抗體，其中該 VL 域進一步包含：
 - (a) FR-L1，其包含 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC (SEQ ID NO: 179) 之胺基酸序列；
 - (b) FR-L2，其包含 WFQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 180)之胺基酸序列；
 - (c) FR-L3，其包含 GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC (SEQ ID NO: 181)之胺基酸序列；及
 - (d) FR-L4，其包含 FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 182)之胺基酸序列。
108. 如申請專利範圍第 107 項之抗體，其中該 VL 域包含 SEQ ID NO: 186 之胺基酸序列。
109. 一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體，其中該抗體包含結合域，該結合域包含(a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 185 之胺基酸序列具有至少 99% 序列一致性之胺基酸序列；及(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 186 之胺基酸序列具有至少 99% 序列一致性之胺基酸序列。
110. 如申請專利範圍第 105 項之抗體，其中該 VH 域包含 SEQ ID NO: 187 之胺基酸序列。
111. 如申請專利範圍第 107 項之抗體，其中該 VL 域包含 SEQ ID NO: 188

- 之胺基酸序列。
112. 一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體，其中該抗體包含結合域，該結合域包含(a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 187 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列；及(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 188 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列。
 113. 如申請專利範圍第 105 項之抗體，其中該 VH 域包含 SEQ ID NO: 189 之胺基酸序列。
 114. 如申請專利範圍第 107 項之抗體，其中該 VL 域包含 SEQ ID NO: 190 之胺基酸序列。
 115. 一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體，其中該抗體包含結合域，該結合域包含(a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 189 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列；及(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 190 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列。
 116. 一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體，其中該抗體包含結合域，該結合域包含以下 6 個 HVR：
 - (a) HVR-H1，其包含 DYNMN (SEQ ID NO: 191)之胺基酸序列；
 - (b) HVR-H2，其包含 DINPKX₁X₂DTFYNQNFKD (SEQ ID NO: 192)之胺基酸序列，其中 X₁ 為 Asn 或 Ser，且 X₂ 為 Gly 或 Ala；
 - (c) HVR-H3，其包含 HYYYGSSYGGFVY (SEQ ID NO: 196)之胺基酸序列；
 - (d) HVR-L1，其包含 HASQNINWLS (SEQ ID NO: 197)之胺基酸序列；
 - (e) HVR-L2，其包含 AASKLHT (SEQ ID NO: 198)之胺基酸序列；及
 - (f) HVR-L3，其包含 QQGQSYPLT (SEQ ID NO: 199)之胺基酸序列。
 117. 如申請專利範圍第 116 項之抗體，其中該結合域包含以下 6 個 HVR：
 - (a) HVR-H1，其包含 DYNMN (SEQ ID NO: 191)之胺基酸序列；
 - (b) HVR-H2，其包含 DINPKNGDTFYNQNFKD (SEQ ID NO: 193)之胺基酸序列；
 - (c) HVR-H3，其包含 HYYYGSSYGGFVY (SEQ ID NO: 196)之胺基酸序列；

- (d) HVR-L1，其包含 HASQNINVWLS (SEQ ID NO: 197)之胺基酸序列；
- (e) HVR-L2，其包含 AASKLHT (SEQ ID NO: 198)之胺基酸序列；及
- (f) HVR-L3，其包含 QQGQSYPLT (SEQ ID NO: 199)之胺基酸序列。
118. 如申請專利範圍第 116 項之抗體，其中該結合域包含以下 6 個 HVR：
- (a) HVR-H1，其包含 DYNMN (SEQ ID NO: 191)之胺基酸序列；
- (b) HVR-H2，其包含 DINPKSGDTFYNQNFKD (SEQ ID NO: 194)或 DINPKNADTFYNQNFKD (SEQ ID NO: 195)之胺基酸序列；
- (c) HVR-H3，其包含 HYYYGSSYGGFVY (SEQ ID NO: 196)之胺基酸序列；
- (d) HVR-L1，其包含 HASQNINVWLS (SEQ ID NO: 197)之胺基酸序列；
- (e) HVR-L2，其包含 AASKLHT (SEQ ID NO: 198)之胺基酸序列；及
- (f) HVR-L3，其包含 QQGQSYPLT (SEQ ID NO: 199)之胺基酸序列。
119. 一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體，其中該抗體包含結合域，該結合域包含(a)重鏈可變(VH)域，其包含與 SEQ ID NO: 216 之胺基酸序列具有至少 95%序列一致性之胺基酸序列；(b)輕鏈可變(VL)域，其包含與 SEQ ID NO: 217 之胺基酸序列具有至少 95%序列一致性之胺基酸序列；或(c)如(a)中之 VH 域及如(b)中之 VL 域。
120. 如申請專利範圍第 119 項之抗體，其中該 VH 域進一步包含：
- (a) FR-H1，其包含 EVLLQQSGPELVKPGASVKISCNASGYTFS (SEQ ID NO: 200)之胺基酸序列；
- (b) FR-H2，其包含 WVKQSHGKSLESIG (SEQ ID NO: 201)之胺基酸序列；
- (c) FR-H3，其包含 KATLTIDKSSSTVYMELRSLTSEDAMYYCAR (SEQ ID NO: 202)之胺基酸序列；及
- (d) FR-H4，其包含 WGQGTLVTVAA (SEQ ID NO: 203)之胺基酸序列。
121. 如申請專利範圍第 120 項之抗體，其中該 VH 域包含 SEQ ID NO: 216 之胺基酸序列。

122. 如申請專利範圍第 119-121 項中任一項之抗體，其中該 VL 域進一步包含：
- (a) FR-L1，其包含 DIQMNQSPSSLSASLGDTITITC (SEQ ID NO: 208) 之胺基酸序列；
 - (b) FR-L2，其包含 WYQQKAGNNPKLLIY (SEQ ID NO: 209) 之胺基酸序列；
 - (c) FR-L3，其包含 GVPSRFTGSGSGTLFTLTISSLQPEDIATYYC (SEQ ID NO: 210) 之胺基酸序列；及
 - (d) FR-L4，其包含 FGSGTNLELK (SEQ ID NO: 211) 之胺基酸序列。
123. 如申請專利範圍第 122 項之抗體，其中該 VL 域包含 SEQ ID NO: 217 之胺基酸序列。
124. 一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體，其中該抗體包含結合域，該結合域包含(a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 216 之胺基酸序列具有至少 99% 序列一致性之胺基酸序列；及(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 217 之胺基酸序列具有至少 99% 序列一致性之胺基酸序列。
125. 一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體，其中該抗體包含結合域，該結合域包含(a)重鏈可變(VH)域，其包含與 SEQ ID NO: 218 之胺基酸序列具有至少 95% 序列一致性之胺基酸序列；(b)輕鏈可變(VL)域，其包含與 SEQ ID NO: 219 之胺基酸序列具有至少 95% 序列一致性之胺基酸序列；或(c)如(a)中之 VH 域及如(b)中之 VL 域。
126. 如申請專利範圍第 125 項之抗體，其中該 VH 域進一步包含：
- (a) FR-H1，其包含 EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFS (SEQ ID NO: 204) 之胺基酸序列；
 - (b) FR-H2，其包含 WVRQAPGQGLESIG (SEQ ID NO: 205) 之胺基酸序列；
 - (c) FR-H3，其包含 RATLTIDKSTSTAYLELSSLRSEDVAVYYCAR (SEQ ID NO: 206) 之胺基酸序列；及
 - (d) FR-H4，其包含 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 207) 之胺基酸序列。
127. 如申請專利範圍第 126 項之抗體，其中該 VH 域包含 SEQ ID NO: 218 之胺基酸序列。

128. 如申請專利範圍第 125-127 項中任一項之抗體，其中該 VL 域進一步包含：
- (a) FR-L1，其包含 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC (SEQ ID NO: 212) 之胺基酸序列；
 - (b) FR-L2，其包含 WYQQKPGKNP KLLIY (SEQ ID NO: 213) 之胺基酸序列；
 - (c) FR-L3，其包含 GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC (SEQ ID NO: 214) 之胺基酸序列；及
 - (d) FR-L4，其包含 FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 215) 之胺基酸序列。
129. 如申請專利範圍第 128 項之抗體，其中該 VL 域包含 SEQ ID NO: 219 之胺基酸序列。
130. 一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體，其中該抗體包含結合域，該結合域包含(a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 218 之胺基酸序列具有至少 99% 序列一致性之胺基酸序列；及(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 219 之胺基酸序列具有至少 99% 序列一致性之胺基酸序列。
131. 如申請專利範圍第 126 項之抗體，其中該 VH 域包含 SEQ ID NO: 220 之胺基酸序列。
132. 如申請專利範圍第 128 項之抗體，其中該 VL 域包含 SEQ ID NO: 219 之胺基酸序列。
133. 一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體，其中該抗體包含結合域，該結合域包含(a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 220 之胺基酸序列具有至少 99% 序列一致性之胺基酸序列；及(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 219 之胺基酸序列具有至少 99% 序列一致性之胺基酸序列。
134. 一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體，其中該抗體包含結合域，該結合域包含以下 6 個 HVR：
- (a) HVR-H1，其包含 SYWIN (SEQ ID NO: 222) 之胺基酸序列；
 - (b) HVR-H2，其包含 RIAPGSGFISYNELFKD (SEQ ID NO: 223) 之胺基酸序列；
 - (c) HVR-H3，其包含 EFYYGSFYGGFAY (SEQ ID NO: 224) 之胺基酸序列；

- (d) HVR-L1，其包含 HASQNIHVWLS (SEQ ID NO: 225)之胺基酸序列；
- (e) HVR-L2，其包含 KASTLHT (SEQ ID NO: 226)之胺基酸序列；及
- (f) HVR-L3，其包含 QQGQSSPLT (SEQ ID NO: 227)之胺基酸序列。
135. 一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體，其中該抗體包含結合域，該結合域包含(a)重鏈可變(VH)域，其包含與 SEQ ID NO: 236 之胺基酸序列具有至少 95%序列一致性之胺基酸序列；(b)輕鏈可變(VL)域，其包含與 SEQ ID NO: 237 之胺基酸序列具有至少 95%序列一致性之胺基酸序列；或(c)如(a)中之 VH 域及如(b)中之 VL 域。
136. 如申請專利範圍第 135 項之抗體，其中該 VH 域進一步包含：
- (a) FR-H1，其包含 QVQLQQSGNDLVKPGASVKLSCKASGYTFT (SEQ ID NO: 228)之胺基酸序列；
- (b) FR-H2，其包含 WIKQRPGQGLEWIG (SEQ ID NO: 229)之胺基酸序列；
- (c) FR-H3，其包含 KATLTVDTSSSTAYIQLGSLSEDSAVYFCAR (SEQ ID NO: 230)之胺基酸序列；及
- (d) FR-H4，其包含 WGQGTLVTVSA (SEQ ID NO: 231)之胺基酸序列。
137. 如申請專利範圍第 136 項之抗體，其中該 VH 域包含 SEQ ID NO: 236 之胺基酸序列。
138. 如申請專利範圍第 135-137 項中任一項之抗體，其中該 VL 域進一步包含：
- (a) FR-L1，其包含 DIQMNQSPSSLSASLGDTITITC (SEQ ID NO: 232)之胺基酸序列；
- (b) FR-L2，其包含 WYQQKPGNIPKLLIY (SEQ ID NO: 233)之胺基酸序列；
- (c) FR-L3，其包含 GVPSRFNGSGSGTGTFTLTISLQPEDATYYC (SEQ ID NO: 234)之胺基酸序列；及
- (d) FR-L4，其包含 FGAGTKLEVK (SEQ ID NO: 235)之胺基酸序列。
139. 如申請專利範圍第 138 項之抗體，其中該 VL 域包含 SEQ ID NO: 237

之胺基酸序列。

140. 一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體，其中該抗體包含結合域，該結合域包含(a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 236 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列；及(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 237 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列。
141. 一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體，其中該抗體包含結合域，該結合域包含(a)重鏈可變(VH)域，其包含與 SEQ ID NO: 246 之胺基酸序列具有至少 95%序列一致性之胺基酸序列；(b)輕鏈可變(VL)域，其包含與 SEQ ID NO: 247 之胺基酸序列具有至少 95%序列一致性之胺基酸序列；或(c)如(a)中之 VH 域及如(b)中之 VL 域。
142. 如申請專利範圍第 141 項之抗體，其中該 VH 域進一步包含：
- (a) FR-H1，其包含 EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFT (SEQ ID NO: 238)之胺基酸序列；
 - (b) FR-H2，其包含 WVRQAPGQGLEWIG (SEQ ID NO: 239)之胺基酸序列；
 - (c) FR-H3，其包含 RVTITRDTSTSTAYLELSSLRSEDVAVYYCAR (SEQ ID NO: 240)之胺基酸序列；及
 - (d) FR-H4，其包含 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 241)之胺基酸序列。
143. 如申請專利範圍第 142 項之抗體，其中該 VH 域包含 SEQ ID NO: 246 之胺基酸序列。
144. 如申請專利範圍第 141-143 項中任一項之抗體，其中該 VL 域進一步包含：
- (a) FR-L1，其包含 DIQMTQSPSSLSASVGDRTITC (SEQ ID NO: 242) 之胺基酸序列；
 - (b) FR-L2，其包含 WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 243)之胺基酸序列；
 - (c) FR-L3，其包含 GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC (SEQ ID NO: 244)之胺基酸序列；及
 - (d) FR-L4，其包含 FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 245)之胺基酸序列。
145. 如申請專利範圍第 144 項之抗體，其中該 VL 域包含 SEQ ID NO: 247

之胺基酸序列。

146. 一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體，其中該抗體包含結合域，該結合域包含(a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 246 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列；及(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 247 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列。
147. 一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體，其中該抗體包含結合域，該結合域包含以下 6 個 HVR：
- (a) HVR-H1，其包含 GSAX₁H (SEQ ID NO: 248)之胺基酸序列，其中 X₁ 為 Met 或 Ile；
- (b) HVR-H2，其包含 RIRSX₁X₂NX₃YATX₄YX₅ASVKG (SEQ ID NO: 249)之胺基酸序列，其中 X₁ 為 Arg 或 Lys，X₂ 為 Asn、Thr 或 Gly，X₃ 為 Asn 或 Ser，X₄ 為 Ala 或 Glu，且 X₅ 為 Ala 或 Asp；
- (c) HVR-H3，其包含 X₁X₂X₃X₄PFDY (SEQ ID NO: 250)之胺基酸序列，其中 X₁ 為 Leu 或 Gln，X₂ 為 Gln、Gly 或 Phe，X₃ 為 Gln 或 Gly，且 X₄ 為 Pro 或 Asp；
- (d) HVR-L1，其包含 RASQGIRNDLD (SEQ ID NO: 251)之胺基酸序列；
- (e) HVR-L2，其包含 AASSLQS (SEQ ID NO: 252)之胺基酸序列；及
- (f) HVR-L3，其包含 LQHX₁X₂YPX₃T (SEQ ID NO: 253)之胺基酸序列，其中 X₁ 為 Asp 或 Ser，X₂ 為 Ser 或 Ile，且 X₃ 為 Leu 或 Pro。
148. 如申請專利範圍第 147 項之抗體，其中該結合域包含以下 6 個 HVR：
- (a) HVR-H1，其包含 GSAMH (SEQ ID NO: 254)之胺基酸序列；
- (b) HVR-H2，其包含 RIRSRNNNYATAYAASVKG (SEQ ID NO: 255)之胺基酸序列；
- (c) HVR-H3，其包含 LQQPPFDY (SEQ ID NO: 256)之胺基酸序列；
- (d) HVR-L1，其包含 RASQGIRNDLD (SEQ ID NO: 251)之胺基酸序列；
- (e) HVR-L2，其包含 AASSLQS (SEQ ID NO: 252)之胺基酸序列；及
- (f) HVR-L3，其包含 LQHDSYPLT (SEQ ID NO: 257)之胺基酸序列。
149. 如申請專利範圍第 147 項之抗體，其中該結合域包含以下 6 個 HVR：

- (a) HVR-H1，其包含 GSAIH (SEQ ID NO: 258)之胺基酸序列；
 - (b) HVR-H2，其包含 RIRSRTNNYATEYDASVKG (SEQ ID NO: 259)之胺基酸序列；
 - (c) HVR-H3，其包含 LGQPPFDY (SEQ ID NO: 260)之胺基酸序列；
 - (d) HVR-L1，其包含 RASQGIRNDLD (SEQ ID NO: 251)之胺基酸序列；
 - (e) HVR-L2，其包含 AASSLQS (SEQ ID NO: 252)之胺基酸序列；及
 - (f) HVR-L3，其包含 LQHSIYPPT (SEQ ID NO: 261)之胺基酸序列。
150. 如申請專利範圍第 147 項之抗體，其中該結合域包含以下 6 個 HVR：
- (a) HVR-H1，其包含 GSAMH (SEQ ID NO: 254)之胺基酸序列；
 - (b) HVR-H2，其包含 RIRSKGNSYATAYAASVKG (SEQ ID NO: 262)之胺基酸序列；
 - (c) HVR-H3，其包含 QFGDPFDY (SEQ ID NO: 263)之胺基酸序列；
 - (d) HVR-L1，其包含 RASQGIRNDLD (SEQ ID NO: 251)之胺基酸序列；
 - (e) HVR-L2，其包含 AASSLQS (SEQ ID NO: 252)之胺基酸序列；及
 - (f) HVR-L3，其包含 LQHDSYPLT (SEQ ID NO: 257)之胺基酸序列。
151. 一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體，其中該抗體包含結合域，該結合域包含(a)重鏈可變(VH)域，其包含與 SEQ ID NO: 282 之胺基酸序列具有至少 95%序列一致性之胺基酸序列；(b)輕鏈可變(VL)域，其包含與 SEQ ID NO: 283 之胺基酸序列具有至少 95%序列一致性之胺基酸序列；或(c)如(a)中之 VH 域及如(b)中之 VL 域。
152. 如申請專利範圍第 151 項之抗體，其中該 VH 域進一步包含：
- (a) FR-H1，其包含 QVQLVQSGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFS (SEQ ID NO: 264)之胺基酸序列；
 - (b) FR-H2，其包含 WVRQASGKGLEWVG (SEQ ID NO: 267)之胺基酸序列；
 - (c) FR-H3，其包含 RFTISRDDSKRTTYLQMNSLKTEDTAVYYCTR (SEQ ID NO: 269)之胺基酸序列；及
 - (d) FR-H4，其包含 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 272)之胺基酸序列。

153. 如申請專利範圍第 152 項之抗體，其中該 VH 域包含 SEQ ID NO: 282 之胺基酸序列。
154. 如申請專利範圍第 151-153 項中任一項之抗體，其中該 VL 域進一步包含：
 - (a) FR-L1，其包含 DIQMTQSPSSLSASVGDRVITIC (SEQ ID NO: 273) 之胺基酸序列；
 - (b) FR-L2，其包含 WYQQKPGKAPKRLIY (SEQ ID NO: 276) 之胺基酸序列；
 - (c) FR-L3，其包含 GVPSRFNGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYC (SEQ ID NO: 277) 之胺基酸序列；及
 - (d) FR-L4，其包含 FGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 280) 之胺基酸序列。
155. 如申請專利範圍第 154 項之抗體，其中該 VL 域包含 SEQ ID NO: 283 之胺基酸序列。
156. 一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體，其中該抗體包含結合域，該結合域包含(a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 282 之胺基酸序列具有至少 99% 序列一致性之胺基酸序列；及(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 283 之胺基酸序列具有至少 99% 序列一致性之胺基酸序列。
157. 一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體，其中該抗體包含結合域，該結合域包含(a)重鏈可變(VH)域，其包含與 SEQ ID NO: 284 之胺基酸序列具有至少 95% 序列一致性之胺基酸序列；(b)輕鏈可變(VL)域，其包含與 SEQ ID NO: 285 之胺基酸序列具有至少 95% 序列一致性之胺基酸序列；或(c)如(a)中之 VH 域及如(b)中之 VL 域。
158. 如申請專利範圍第 157 項之抗體，其中該 VH 域進一步包含：
 - (a) FR-H1，其包含 EVQLVESGGDLVQPGGSLKLSAASGFTFS (SEQ ID NO: 265) 之胺基酸序列；
 - (b) FR-H2，其包含 WVRQASGKGLEWVG (SEQ ID NO: 267) 之胺基酸序列；
 - (c) FR-H3，其包含 RFTISRDDSKRTAYLQMNSLKTEDTAVYYCTR (SEQ ID NO: 270) 之胺基酸序列；及
 - (d) FR-H4，其包含 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 272) 之胺基酸序列。

159. 如申請專利範圍第 158 項之抗體，其中該 VH 域包含 SEQ ID NO: 284 之胺基酸序列。
160. 如申請專利範圍第 157-159 項中任一項之抗體，其中該 VL 域進一步包含：
- (a) FR-L1，其包含 AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC (SEQ ID NO: 274) 之胺基酸序列；
 - (b) FR-L2，其包含 WYQQKPGKAPKRLIY (SEQ ID NO: 276) 之胺基酸序列；
 - (c) FR-L3，其包含 GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC (SEQ ID NO: 278) 之胺基酸序列；及
 - (d) FR-L4，其包含 FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 281) 之胺基酸序列。
161. 如申請專利範圍第 160 項之抗體，其中該 VL 域包含 SEQ ID NO: 285 之胺基酸序列。
162. 一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體，其中該抗體包含結合域，該結合域包含(a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 284 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列；及(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 285 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列。
163. 一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體，其中該抗體包含結合域，該結合域包含(a)重鏈可變(VH)域，其包含與 SEQ ID NO: 286 之胺基酸序列具有至少 95%序列一致性之胺基酸序列；(b)輕鏈可變(VL)域，其包含與 SEQ ID NO: 287 之胺基酸序列具有至少 95%序列一致性之胺基酸序列；或(c)如(a)中之 VH 域及如(b)中之 VL 域。
164. 如申請專利範圍第 163 項之抗體，其中該 VH 域進一步包含：
- (a) FR-H1，其包含 EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFS (SEQ ID NO: 266) 之胺基酸序列；
 - (b) FR-H2，其包含 WVRQAPGKGLEWVG (SEQ ID NO: 268) 之胺基酸序列；
 - (c) FR-H3，其包含 RFSISRDDSKRTAYLQMSSLKTEDSAVYYCAR (SEQ ID NO: 271) 之胺基酸序列；及
 - (d) FR-H4，其包含 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 272) 之胺基酸序列。

165. 如申請專利範圍第 164 項之抗體，其中該 VH 域包含 SEQ ID NO: 286 之胺基酸序列。
166. 如申請專利範圍第 163-165 項中任一項之抗體，其中該 VL 域進一步包含：
 - (a) FR-L1，其包含 AIRITQSPSSLASVGDRTITC (SEQ ID NO: 275) 之胺基酸序列；
 - (b) FR-L2，其包含 WYQQKPGKAPKRLIY (SEQ ID NO: 276) 之胺基酸序列；
 - (c) FR-L3，其包含 GVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYC (SEQ ID NO: 279) 之胺基酸序列；及
 - (d) FR-L4，其包含 FGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 280) 之胺基酸序列。
167. 如申請專利範圍第 166 項之抗體，其中該 VL 域包含 SEQ ID NO: 287 之胺基酸序列。
168. 一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體，其中該抗體包含結合域，該結合域包含(a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 286 之胺基酸序列具有至少 99% 序列一致性之胺基酸序列；及(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 287 之胺基酸序列具有至少 99% 序列一致性之胺基酸序列。
169. 一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體，其中該抗體包含(a)重鏈，其包含與 SEQ ID NO: 288 之胺基酸序列具有至少 99% 序列一致性之胺基酸序列；及(b)輕鏈，其包含與 SEQ ID NO: 289 之胺基酸序列具有至少 99% 序列一致性之胺基酸序列。
170. 一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體，其中該抗體包含(a)重鏈，其包含與 SEQ ID NO: 290 之胺基酸序列具有至少 99% 序列一致性之胺基酸序列；及(b)輕鏈，其包含與 SEQ ID NO: 291 之胺基酸序列具有至少 99% 序列一致性之胺基酸序列。
171. 一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體，其中該抗體包含(a)重鏈，其包含與 SEQ ID NO: 292 之胺基酸序列具有至少 99% 序列一致性之胺基酸序列；及(b)輕鏈，其包含與 SEQ ID NO: 293 之胺基酸序列具有至少 99% 序列一致性之胺基酸序列。
172. 一種特異性結合 IL-33 之經分離抗體，其中該抗體包含(a)重鏈，其包

含與 SEQ ID NO: 294 之胺基酸序列具有至少 99% 序列一致性之胺基酸序列；及(b)輕鏈，其包含與 SEQ ID NO: 295 之胺基酸序列具有至少 99% 序列一致性之胺基酸序列。

173. 如申請專利範圍第 37-172 項中任一項之抗體，其中該抗體特異性結合人類或食蟹獼猴 IL-33。
174. 如申請專利範圍第 173 項之抗體，其中該抗體特異性結合人類及食蟹獼猴 IL-33 兩者。
175. 如申請專利範圍第 174 項之抗體，其中該抗體以約 1 nM 或更低之 K_D 特異性結合人類及食蟹獼猴 IL-33 兩者。
176. 如申請專利範圍第 175 項之抗體，其中該抗體以約 100 fM 與約 1 nM 之間之 K_D 特異性結合人類 IL-33。
177. 如申請專利範圍第 176 項之抗體，其中該抗體以約 1 pM 與約 200 pM 之間之 K_D 特異性結合人類 IL-33。
178. 如申請專利範圍第 177 項之抗體，其中該抗體以約 15 pM 與約 180 pM 之間之 K_D 特異性結合人類 IL-33。
179. 如申請專利範圍第 178 項之抗體，其中該抗體以約 15 pM 與約 140 pM 之間之 K_D 特異性結合人類 IL-33。
180. 如申請專利範圍第 175 項之抗體，其中該抗體以約 100 fM 與約 1 nM 之間之 K_D 特異性結合食蟹獼猴 IL-33。
181. 如申請專利範圍第 180 項之抗體，其中該抗體以約 1 pM 與約 500 pM 之間之 K_D 特異性結合食蟹獼猴 IL-33。
182. 如申請專利範圍第 181 項之抗體，其中該抗體以約 100 pM 與約 500 pM 之間之 K_D 特異性結合食蟹獼猴 IL-33。
183. 如申請專利範圍第 182 項之抗體，其中該抗體以約 125 pM 與約 500 pM 之間之 K_D 特異性結合食蟹獼猴 IL-33。
184. 如申請專利範圍第 176 或 181 項之抗體，其中該抗體以約 1 pM 與約 500 pM 之間之 K_D 特異性結合人類及食蟹獼猴 IL-33 兩者。
185. 如申請專利範圍第 184 項之抗體，其中該抗體以約 1 pM 與約 200 pM 之間之 K_D 特異性結合人類 IL-33。
186. 如申請專利範圍第 1-7 或 37-185 項中任一項之抗體，其中該抗體能

夠抑制 IL-33 與 IL-33 受體之結合。

187. 如申請專利範圍第 186 項之抗體，其中使用基於細胞之阻斷分析來量測該抑制。
188. 如申請專利範圍第 187 項之抗體，其中該抗體以約 0.001 $\mu\text{g/ml}$ 與約 0.5 $\mu\text{g/ml}$ 之間之 90%抑制性濃度(IC90)抑制人類 IL-33 與 IL-33 受體之結合。
189. 如申請專利範圍第 188 項之抗體，其中該 IC90 為介於約 0.002 $\mu\text{g/ml}$ 與約 0.25 $\mu\text{g/ml}$ 之間。
190. 如申請專利範圍第 189 項之抗體，其中該 IC90 為約 0.17 $\mu\text{g/ml}$ 。
191. 如申請專利範圍第 189 項之抗體，其中該 IC90 為約 0.004 $\mu\text{g/ml}$ 。
192. 如申請專利範圍第 1-7 或 37-191 項中任一項之抗體，其中該抗體以約 800 fM 與約 10 pM 之間之 IC50 抑制人類 IL-33 與 IL-33 受體之結合。
193. 如申請專利範圍第 192 項之抗體，其中該 IC50 為介於約 1 pM 與約 5 pM 之間。
194. 如申請專利範圍第 193 項之抗體，其中該 IC50 為約 2.5 pM。
195. 如申請專利範圍第 1-7 或 37-194 項中任一項之抗體，其中該抗體以約 1 nM 與約 5 nM 之間之 IC50 抑制食蟹獼猴 IL-33 與 IL-33 受體之結合。
196. 如申請專利範圍第 195 項之抗體，其中該 IC50 為約 4 nM。
197. 如申請專利範圍第 1-196 項中任一項之抗體，其中該抗體包含糖基化位點突變。
198. 如申請專利範圍第 1-198 項中任一項之抗體，其中該抗體為單株抗體、人類抗體、人類化抗體或嵌合抗體。
199. 如申請專利範圍第 1-198 項中任一項之抗體，其中該抗體為結合 IL-33 之抗體片段。
200. 如申請專利範圍第 199 項之抗體，其中該抗體片段係選自由 Fab、Fab'-SH、Fv、scFv 及(Fab')₂ 片段組成之群。
201. 如申請專利範圍第 1-198 項中任一項之抗體，其中該抗體為全長抗體。
202. 如申請專利範圍第 201 項之抗體，其中該抗體為 IgG 抗體。
203. 如申請專利範圍第 202 項之抗體，其中該 IgG 抗體為 IgG1 抗體。
204. 如申請專利範圍第 202 項之抗體，其中該 IgG 抗體為 IgG4 抗體。

205. 如申請專利範圍第 204 項之抗體，其中該 IgG4 抗體在鉸鏈區中包含突變。
206. 如申請專利範圍第 205 項之抗體，其中該突變為取代突變。
207. 如申請專利範圍第 206 項之抗體，其中該取代突變處於胺基酸殘基 S228 (EU 編號)處。
208. 如申請專利範圍第 207 項之抗體，其中該取代突變為 S228P 突變。
209. 如申請專利範圍第 1-208 項中任一項之抗體，其中該抗體為單特異性抗體。
210. 如申請專利範圍第 1-208 項中任一項之抗體，其中該抗體為多特異性抗體。
211. 如申請專利範圍第 210 項之抗體，其中該抗體為雙特異性抗體。
212. 如申請專利範圍第 211 項之抗體，其中該雙特異性抗體包含結合第二生物分子之第二結合域，其中該第二生物分子係選自由以下組成之群：介白素-13 (IL-13)、介白素-4 (IL-4)、介白素-5 (IL-5)、介白素-17 (IL-17)、因子 D、HtrA1、VEGF 及 VEGF 受體。
213. 如申請專利範圍第 212 項之抗體，其中該第二生物分子為因子 D。
214. 如申請專利範圍第 212 項之抗體，其中該第二生物分子為 HtrA1。
215. 如申請專利範圍第 212 項之抗體，其中該第二生物分子為 VEGF。
216. 如申請專利範圍第 212 項之抗體，其中該第二生物分子為 IL-13。
217. 如申請專利範圍第 216 項之抗體，其中該第二結合域包含以下 6 個 HVR：
 - (a) HVR-H1，其包含 AYSVN (SEQ ID NO: 296)之胺基酸序列；
 - (b) HVR-H2，其包含 MIWGDGKIVYNSALKS (SEQ ID NO: 297)之胺基酸序列；
 - (c) HVR-H3，其包含 DGYYPYAMDN (SEQ ID NO: 298)之胺基酸序列；
 - (d) HVR-L1，其包含 RASKSVDSYGNSFMH (SEQ ID NO: 299)之胺基酸序列；
 - (e) HVR-L2，其包含 LASNLES (SEQ ID NO: 300)之胺基酸序列；及
 - (f) HVR-L3，其包含 QQNNEDPRT (SEQ ID NO: 301)之胺基酸序列。

218. 如申請專利範圍第 217 項之抗體，其中該第二結合域包含(a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 302 之胺基酸序列具有至少 95% 序列一致性之胺基酸序列；(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 303 之胺基酸序列具有至少 95% 序列一致性之胺基酸序列；或(c)如(a)中之 VH 域及如(b)中之 VL 域。
219. 如申請專利範圍第 218 項之抗體，其中該 VH 域包含 SEQ ID NO: 302 之胺基酸序列。
220. 如申請專利範圍第 218 項之抗體，其中該 VL 域包含 SEQ ID NO: 303 之胺基酸序列。
221. 一種特異性結合 IL-33 及 IL-13 兩者之經分離抗體，其中該抗體包含特異性結合 IL-33 之第一結合域，該第一結合域包含以下 6 個 HVR：
- (a) HVR-H1，其包含 SFSMS (SEQ ID NO: 1)之胺基酸序列；
 - (b) HVR-H2，其包含 TISGGKTFTDYVDSVKG (SEQ ID NO: 2)之胺基酸序列；
 - (c) HVR-H3，其包含 ANYGNWFFEYV (SEQ ID NO: 3)之胺基酸序列；
 - (d) HVR-L1，其包含 RASESVAKYGLSLLN (SEQ ID NO: 4)之胺基酸序列；
 - (e) HVR-L2，其包含 AASNRRGS (SEQ ID NO: 5)之胺基酸序列；及
 - (f) HVR-L3，其包含 QQSKEVPFT (SEQ ID NO: 6)之胺基酸序列；及
- 特異性結合 IL-13 之第二結合域，該第二結合域包含以下 6 個 HVR：
- (a) HVR-H1，其包含 AYSVN (SEQ ID NO: 296)之胺基酸序列；
 - (b) HVR-H2，其包含 MIWGDGKIVYNSALKS (SEQ ID NO: 297)之胺基酸序列；
 - (c) HVR-H3，其包含 DGYYPYAMDN (SEQ ID NO: 298)之胺基酸序列；
 - (d) HVR-L1，其包含 RASKSVDSYGNSFMH (SEQ ID NO: 299)之胺基酸序列；
 - (e) HVR-L2，其包含 LASNLES (SEQ ID NO: 300)之胺基酸序列；及
 - (f) HVR-L3，其包含 QQNNEDPRT (SEQ ID NO: 301)之胺基酸序列。
222. 一種特異性結合 IL-33 及 IL-13 兩者之經分離抗體，其中該抗體包含特

異性結合 IL-33 之第一結合域，該第一結合域包含以下 6 個 HVR：

- (a) HVR-H1，其包含 SSIFYWG (SEQ ID NO: 65)之胺基酸序列；
 - (b) HVR-H2，其包含 SIYYSGRTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 66)之胺基酸序列；
 - (c) HVR-H3，其包含 AGGLYNWNDESFSFYMDV (SEQ ID NO: 68)之胺基酸序列；
 - (d) HVR-L1，其包含 RASQSFSSSYLA (SEQ ID NO: 69)之胺基酸序列；
 - (e) HVR-L2，其包含 GASSRAT (SEQ ID NO: 70)之胺基酸序列；及
 - (f) HVR-L3，其包含 QQYDRSPLT (SEQ ID NO: 71)之胺基酸序列；及
- 特異性結合 IL-13 之第二結合域，該第二結合域包含以下 6 個 HVR：
- (a) HVR-H1，其包含 AYSVN (SEQ ID NO: 296)之胺基酸序列；
 - (b) HVR-H2，其包含 MIWGDGKIVYNSALKS (SEQ ID NO: 297)之胺基酸序列；
 - (c) HVR-H3，其包含 DGYYPYAMDN (SEQ ID NO: 298)之胺基酸序列；
 - (d) HVR-L1，其包含 RASKSVDSYGNSFMH (SEQ ID NO: 299)之胺基酸序列；
 - (e) HVR-L2，其包含 LASNLES (SEQ ID NO: 300)之胺基酸序列；及
 - (f) HVR-L3，其包含 QQNNEDPRT (SEQ ID NO: 301)之胺基酸序列。

223. 一種特異性結合 IL-33 及 IL-13 兩者之經分離抗體，其中該抗體包含特異性結合 IL-33 之第一結合域，該第一結合域包含：(a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 36 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列，及(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 37 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列；及特異性結合 IL-13 之第二結合域，該第二結合域包含：(a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 302 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列，及(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 303 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列。

224. 一種特異性結合 IL-33 及 IL-13 兩者之經分離抗體，其中該抗體包含特異性結合 IL-33 之第一結合域，該第一結合域包含：(a) VH 域，其包

- 含與 SEQ ID NO: 84 之胺基酸序列具有至少 99% 序列一致性之胺基酸序列，及(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 85 之胺基酸序列具有至少 99% 序列一致性之胺基酸序列；及特異性結合 IL-13 之第二結合域，該第二結合域包含：(a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 302 之胺基酸序列具有至少 99% 序列一致性之胺基酸序列，及(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 303 之胺基酸序列具有至少 99% 序列一致性之胺基酸序列。
225. 一種特異性結合 IL-33 及 IL-13 兩者之經分離抗體，其中該抗體包含：
- (a) 特異性結合 IL-33 之第一重鏈及第一輕鏈，其中該第一重鏈包含與 SEQ ID NO: 306 之胺基酸序列具有至少 99% 序列一致性之胺基酸序列，且該第一輕鏈包含與 SEQ ID NO: 307 之胺基酸序列具有至少 99% 序列一致性之胺基酸序列；及
- (b) 特異性結合 IL-13 之第二重鏈及第二輕鏈，其中該第二重鏈包含與 SEQ ID NO: 304 之胺基酸序列具有至少 99% 序列一致性之胺基酸序列，且該第二輕鏈包含與 SEQ ID NO: 305 之胺基酸序列具有至少 99% 序列一致性之胺基酸序列。
226. 一種特異性結合 IL-33 及 IL-13 兩者之經分離抗體，其中該抗體包含：
- (a) 特異性結合 IL-33 之第一重鏈及第一輕鏈，其中該第一重鏈包含與 SEQ ID NO: 308 之胺基酸序列具有至少 99% 序列一致性之胺基酸序列，且該第一輕鏈包含與 SEQ ID NO: 309 之胺基酸序列具有至少 99% 序列一致性之胺基酸序列；及
- (b) 特異性結合 IL-13 之第二重鏈及第二輕鏈，其中該第二重鏈包含與 SEQ ID NO: 304 之胺基酸序列具有至少 99% 序列一致性之胺基酸序列，且該第二輕鏈包含與 SEQ ID NO: 305 之胺基酸序列具有至少 99% 序列一致性之胺基酸序列。
227. 如申請專利範圍第 210-226 項中任一項之抗體，其中該抗體為抗原結合抗體片段。
228. 如申請專利範圍第 227 項之抗體，其中該抗原結合抗體片段係選自由 Fab、Fab'-SH、Fv、scFv 及(Fab')₂ 片段組成之群。
229. 如申請專利範圍第 228 項之方法，其中該抗原結合抗體片段為 Fab 或 (Fab')₂ 片段。

230. 一種經分離核酸，其編碼如申請專利範圍第 1-229 項中任一項之抗體。
231. 一種載體，其包含如申請專利範圍第 230 項之經分離核酸。
232. 一種宿主細胞，其包含如申請專利範圍第 231 項之載體。
233. 如申請專利範圍第 232 項之宿主細胞，其中該宿主細胞為哺乳動物細胞。
234. 如申請專利範圍第 233 項之宿主細胞，其中該哺乳動物細胞為中國倉鼠卵巢(CHO)細胞。
235. 如申請專利範圍第 232 項之宿主細胞，其中該宿主細胞為原核細胞。
236. 如申請專利範圍第 235 項之宿主細胞，其中該原核細胞為大腸桿菌。
237. 一種產生如申請專利範圍第 1-229 項中任一項之抗體的方法，該方法包括在培養基中培養如申請專利範圍第 232 項之宿主細胞。
238. 如申請專利範圍第 237 項之方法，其中該方法進一步包括自該宿主細胞或該培養基回收該抗體。
239. 一種組合物，其包含如申請專利範圍第 1-229 項中任一項之抗體。
240. 如申請專利範圍第 239 項之組合物，其進一步包含醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑。
241. 如申請專利範圍第 240 項之組合物，其中該組合物為醫藥組合物。
242. 如申請專利範圍第 239-241 項中任一項之組合物，其中該醫藥組合物進一步包含 ST2 結合拮抗劑、因子 D 結合拮抗劑、HtrA1 結合拮抗劑、VEGF 拮抗劑、類胰蛋白酶- β 結合拮抗劑、在 Th2 細胞上表現之化學引誘劑受體同源分子(CRTH2)結合拮抗劑、介白素-13 (IL-13)結合拮抗劑、介白素-17 (IL-17)結合拮抗劑、JAK1 拮抗劑及/或介白素-5 (IL-5) 結合拮抗劑。
243. 如申請專利範圍第 242 項之組合物，其中該醫藥組合物包含因子 D 結合拮抗劑。
244. 如申請專利範圍第 243 項之組合物，其中該因子 D 結合拮抗劑為抗因子 D 抗體或其抗原結合片段。
245. 如申請專利範圍第 242 項之組合物，其中該醫藥組合物包含 HtrA1 結合拮抗劑。
246. 如申請專利範圍第 245 項之組合物，其中該 HtrA1 結合拮抗劑為抗

HtrA1 抗體或其抗原結合片段。

247. 如申請專利範圍第 242 項之組合物，其中該醫藥組合物包含 VEGF 拮抗劑。
248. 如申請專利範圍第 247 項之組合物，其中該 VEGF 拮抗劑為抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段。
249. 如申請專利範圍第 1-229 項中任一項之抗體，其係用作藥劑。
250. 如申請專利範圍第 1-229 項中任一項之抗體，其係用於治療 IL-33 介導之病症。
251. 如申請專利範圍第 250 項之抗體，其中該 IL-33 介導之病症係選自由以下組成之群：發炎性病狀、免疫病症、纖維變性病症、嗜伊紅白血球性病症、感染、疼痛、中樞神經系統病症、實體腫瘤及眼科病症。
252. 如申請專利範圍第 251 項之抗體，其中該發炎性病狀係選自由以下組成之群：氣喘、敗血症、敗血性休克、異位性皮炎、過敏性鼻炎、類風濕性關節炎及慢性阻塞性肺病(COPD)。
253. 如申請專利範圍第 251 項之抗體，其中該免疫病症係選自由以下組成之群：氣喘、類風濕性關節炎、過敏、過敏性、過敏性休克、過敏性鼻炎、牛皮癬、發炎性腸病(IBD)、克羅恩氏病、糖尿病及肝病。
254. 如申請專利範圍第 251 項之抗體，其中該纖維變性病症為特發性肺纖維化(IPF)。
255. 如申請專利範圍第 251 項之抗體，其中該嗜伊紅白血球性病症為嗜伊紅白血球相關之胃腸病症(EGID)。
256. 如申請專利範圍第 255 項之抗體，其中該 EGID 為嗜伊紅白血球性食管炎。
257. 如申請專利範圍第 251 項之抗體，其中該感染為蠕蟲感染、原蟲感染或病毒感染。
258. 如申請專利範圍第 257 項之抗體，其中該原蟲感染為碩大利什曼原蟲(*Leishmania major*)感染。
259. 如申請專利範圍第 257 項之抗體，其中該病毒感染為呼吸道融合性病

毒(RSV)感染或流行性感冒感染。

260. 如申請專利範圍第 251 項之抗體，其中該疼痛為發炎性疼痛。
261. 如申請專利範圍第 251 項之抗體，其中該中樞神經系統病症為阿茲海默氏病。
262. 如申請專利範圍第 251 項之抗體，其中該實體腫瘤係選自由以下組成之群：乳腺腫瘤、結腸腫瘤、前列腺腫瘤、肺腫瘤、腎腫瘤、肝腫瘤、胰腺腫瘤、胃腫瘤、腸腫瘤、腦腫瘤、骨腫瘤及皮膚腫瘤。
263. 如申請專利範圍第 251 項之抗體，其中該眼科病症係選自由以下組成之群：年齡相關性黃斑變性(AMD)、眼睛之視網膜病變、息肉樣脈絡膜血管病變(PCV)、糖尿病性黃斑水腫、乾眼病、貝塞特氏病、視網膜脫離、青光眼、葡萄膜炎、色素性視網膜炎、萊伯氏先天性黑矇、斯塔加特氏病、創傷性眼損傷及結膜炎。
264. 如申請專利範圍第 263 項之抗體，其中該 AMD 為濕性 AMD、乾性 AMD 或地圖狀萎縮(GA)。
265. 如申請專利範圍第 263 項之抗體，其中該 AMD 為中期 AMD 或晚期 AMD。
266. 如申請專利範圍第 263 項之抗體，其中該眼睛之視網膜病變為糖尿病性視網膜病變(DR)或早產兒視網膜病變(ROP)。
267. 如申請專利範圍第 263 項之抗體，其中該眼睛之視網膜病變為高原 DR。
268. 如申請專利範圍第 263 項之抗體，其中該結膜炎為感染性結膜炎或非感染性結膜炎。
269. 如申請專利範圍第 263 項之抗體，其中該結膜炎為過敏性結膜炎。
270. 如申請專利範圍第 1-229 項中任一項之抗體的用途，其係用於製造用以治療 IL-33 介導之病症之藥劑。
271. 如申請專利範圍第 270 項之用途，其中該 IL-33 介導之病症係選自由以下組成之群：發炎性病狀、免疫病症、纖維變性病、嗜伊紅白血球性病、感染、疼痛、中樞神經系統病症、實體腫瘤及眼科病症。

272. 如申請專利範圍第 271 項之用途，其中該發炎性病狀係選自由以下組成之群：氣喘、敗血症、敗血性休克、異位性皮炎、過敏性鼻炎、類風濕性關節炎及慢性阻塞性肺病(COPD)。
273. 如申請專利範圍第 271 項之用途，其中該免疫病症係選自由以下組成之群：氣喘、類風濕性關節炎、過敏、過敏性、過敏性休克、過敏性鼻炎、牛皮癬、發炎性腸病(IBD)、克羅恩氏病、糖尿病及肝病。
274. 如申請專利範圍第 271 項之用途，其中該纖維變性病症為特發性肺纖維化(IPF)。
275. 如申請專利範圍第 271 項之用途，其中該嗜伊紅白血球性病症為嗜伊紅白血球相關之胃腸病症(EGID)。
276. 如申請專利範圍第 275 項之用途，其中該 EGID 為嗜伊紅白血球性食管炎。
277. 如申請專利範圍第 271 項之用途，其中該感染為蠕蟲感染、原蟲感染或病毒感染。
278. 如申請專利範圍第 277 項之用途，其中該原蟲感染為碩大利什曼原蟲感染。
279. 如申請專利範圍第 277 項之用途，其中該病毒感染為 RSV 感染或流行性感冒感染。
280. 如申請專利範圍第 271 項之用途，其中該疼痛為發炎性疼痛。
281. 如申請專利範圍第 271 項之用途，其中該中樞神經系統病症為阿茲海默氏病。
282. 如申請專利範圍第 271 項之用途，其中該實體腫瘤係選自由以下組成之群：乳腺腫瘤、結腸腫瘤、前列腺腫瘤、肺腫瘤、腎腫瘤、肝腫瘤、胰腺腫瘤、胃腫瘤、腸腫瘤、腦腫瘤、骨腫瘤及皮膚腫瘤。
283. 如申請專利範圍第 271 項之用途，其中該眼科病症係選自由以下組成之群：AMD、眼睛之視網膜病變、PCV、糖尿病性黃斑水腫、乾眼病、貝塞特氏病、視網膜脫離、青光眼、葡萄膜炎、色素性視網膜炎、萊伯氏先天性黑矇、斯塔加特氏病、創傷性眼損傷及結膜炎。

284. 如申請專利範圍第 283 項之用途，其中該 AMD 為濕性 AMD、乾性 AMD 或 GA。
285. 如申請專利範圍第 283 項之用途，其中該 AMD 為中期 AMD 或晚期 AMD。
286. 如申請專利範圍第 283 項之用途，其中該眼睛之視網膜病變為 DR 或 ROP。
287. 如申請專利範圍第 283 項之用途，其中該眼睛之視網膜病變為高原 DR。
288. 如申請專利範圍第 283 項之用途，其中該結膜炎為感染性結膜炎或非感染性結膜炎。
289. 如申請專利範圍第 283 項之用途，其中該結膜炎為過敏性結膜炎。
290. 如申請專利範圍第 270-289 項中任一項之用途，其中該藥劑經調配以用於與 ST2 結合拮抗劑、因子 D 結合拮抗劑、HtrA1 結合拮抗劑、VEGF 拮抗劑、類胰蛋白酶- β 結合拮抗劑、在 Th2 細胞上表現之化學引誘劑受體同源分子(CRTH2)結合拮抗劑、介白素-13 (IL-13)結合拮抗劑、介白素-17 (IL-17)結合拮抗劑、JAK1 拮抗劑及/或介白素-5 (IL-5)結合拮抗劑組合使用。
291. 如申請專利範圍第 290 項之用途，其中該藥劑經調配以用於與因子 D 結合拮抗劑組合使用。
292. 如申請專利範圍第 291 項之用途，其中該因子 D 結合拮抗劑為抗因子 D 抗體或其抗原結合片段。
293. 如申請專利範圍第 290 項之用途，其中該藥劑經調配以用於與 HtrA1 結合拮抗劑組合使用。
294. 如申請專利範圍第 293 項之用途，其中該 HtrA1 結合拮抗劑為抗 HtrA1 抗體或其抗原結合片段。
295. 如申請專利範圍第 290 項之用途，其中該藥劑經調配以用於與 VEGF 拮抗劑組合使用。
296. 如申請專利範圍第 295 項之用途，其中該 VEGF 拮抗劑為抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段。
297. 特異性結合 IL-33 及因子 D 兩者之雙特異性抗體或其抗原結合抗體片

- 段的用途，其係用於製造用以治療 GA 之藥劑。
298. 如申請專利範圍第 297 項之用途，其中該抗原結合抗體片段為(Fab')₂ 片段。
 299. 如申請專利範圍第 1-229 項中任一項之抗體的用途，其係用於製造用以治療 GA 之藥劑，其中該藥劑經調配以用於與因子 D 結合拮抗劑組合使用。
 300. 如申請專利範圍第 299 項之用途，其中該因子 D 結合拮抗劑為抗因子 D 抗體或其抗原結合片段。
 301. 特異性結合 IL-33 及 HtrA1 兩者之雙特異性抗體或其抗原結合抗體片段的用途，其係用於製造用以治療 GA、AMD、DR、PCV 或 ROP 之藥劑。
 302. 如申請專利範圍第 301 項之用途，其中該抗原結合抗體片段為(Fab')₂ 片段。
 303. 如申請專利範圍第 1-229 項中任一項之抗體的用途，其係用於製造用以治療 GA、AMD、DR、PCV 或 ROP 之藥劑，其中該藥劑經調配以用於與 HtrA1 結合拮抗劑組合使用。
 304. 如申請專利範圍第 303 項之用途，其中該 HtrA1 結合拮抗劑為抗 HtrA1 抗體或其抗原結合片段。
 305. 特異性結合 IL-33 及 VEGF 兩者之雙特異性抗體或其抗原結合抗體片段的用途，其係用於製造用以治療濕性 AMD 之藥劑。
 306. 如申請專利範圍第 305 項之用途，其中該抗原結合抗體片段為(Fab')₂ 片段。
 307. 如申請專利範圍第 1-229 項中任一項之抗體的用途，其係用於製造用以治療濕性 AMD 之藥劑，其中該藥劑經調配以用於與 VEGF 拮抗劑組合使用。
 308. 如申請專利範圍第 307 項之用途，其中該 VEGF 拮抗劑為抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段。
 309. 一種治療有需要之受試者中 IL-33 介導之病症的方法，該方法包括向該受試者投與治療有效量之如申請專利範圍第 1-229 項中任一項之抗體。

310. 如申請專利範圍第 309 項之方法，其中該 IL-33 介導之病症係選自由以下組成之群：發炎性病狀、免疫病症、纖維變性病症、嗜伊紅白血球性病症、感染、疼痛、中樞神經系統病症、實體腫瘤及眼科病症。
311. 如申請專利範圍第 310 項之方法，其中該發炎性病狀係選自由以下組成之群：氣喘、敗血症、敗血性休克、異位性皮炎、過敏性鼻炎、類風濕性關節炎及慢性阻塞性肺病(COPD)。
312. 如申請專利範圍第 310 項之方法，其中該免疫病症係選自由以下組成之群：氣喘、類風濕性關節炎、過敏、過敏性、過敏性休克、過敏性鼻炎、牛皮癬、發炎性腸病(IBD)、克羅恩氏病、糖尿病及肝病。
313. 如申請專利範圍第 310 項之方法，其中該纖維變性病症為特發性肺纖維化(IPF)。
314. 如申請專利範圍第 310 項之方法，其中該嗜伊紅白血球性病症為嗜伊紅白血球相關之胃腸病症(EGID)。
315. 如申請專利範圍第 314 項之方法，其中該 EGID 為嗜伊紅白血球性食管炎。
316. 如申請專利範圍第 310 項之方法，其中該感染為蠕蟲感染、原蟲感染或病毒感染。
317. 如申請專利範圍第 316 項之方法，其中該原蟲感染為碩大利什曼原蟲感染。
318. 如申請專利範圍第 316 項之方法，其中該病毒感染為呼吸道融合性病毒(RSV)感染或流行性感冒感染。
319. 如申請專利範圍第 310 項之方法，其中該疼痛為發炎性疼痛。
320. 如申請專利範圍第 310 項之方法，其中該實體腫瘤係選自由以下組成之群：乳腺腫瘤、結腸腫瘤、前列腺腫瘤、肺腫瘤、腎腫瘤、肝腫瘤、胰腺腫瘤、胃腫瘤、腸腫瘤、腦腫瘤、骨腫瘤及皮膚腫瘤。
321. 如申請專利範圍第 310 項之方法，其中該眼科病症係選自由以下組成之群：AMD、眼睛之視網膜病變、PCV、糖尿病性黃斑水腫、乾

眼病、貝塞特氏病、視網膜脫離、青光眼、葡萄膜炎、色素性視網膜炎、萊伯氏先天性黑朦、斯塔加特氏病、創傷性眼損傷及結膜炎。

322. 如申請專利範圍第 321 項之方法，其中該 AMD 為濕性 AMD、乾性 AMD 或 GA。
323. 如申請專利範圍第 321 項之方法，其中該 AMD 為中期 AMD 或晚期 AMD。
324. 如申請專利範圍第 321 項之方法，其中該眼睛之視網膜病變為 DR 或 ROP。
325. 如申請專利範圍第 321 項之方法，其中該眼睛之視網膜病變為高原 DR。
326. 如申請專利範圍第 321 項之方法，其中該結膜炎為感染性結膜炎或非感染性結膜炎。
327. 如申請專利範圍第 321 項之方法，其中該結膜炎為過敏性結膜炎。
328. 如申請專利範圍第 309-327 項中任一項之方法，進一步包括向該受試者投與 ST2 結合拮抗劑、因子 D 結合拮抗劑、HtrA1 結合拮抗劑、VEGF 拮抗劑、類胰蛋白酶- β 結合拮抗劑、在 Th2 細胞上表現之化學引誘劑受體同源分子(CRTH2)結合拮抗劑、介白素-13 (IL-13)結合拮抗劑、介白素-17 (IL-17)結合拮抗劑、JAK1 拮抗劑及/或介白素-5 (IL-5)結合拮抗劑。
329. 如申請專利範圍第 328 項之方法，其中該方法進一步包括向該受試者投與因子 D 結合拮抗劑。
330. 如申請專利範圍第 329 項之方法，其中該因子 D 結合拮抗劑為抗因子 D 抗體或其抗原結合片段。
331. 如申請專利範圍第 328 項之方法，其中該方法進一步包括向該受試者投與 HtrA1 結合拮抗劑。
332. 如申請專利範圍第 331 項之方法，其中該 HtrA1 結合拮抗劑為抗 HtrA1 抗體或其抗原結合片段。
333. 如申請專利範圍第 328 項之方法，其中該方法進一步包括向該受試者投與 VEGF 拮抗劑。
334. 如申請專利範圍第 333 項之用途，其中該 VEGF 拮抗劑為抗 VEGF 抗

體或其抗原結合片段。

335. 一種治療有需要之受試者中 GA 的方法，該方法包括向該受試者投與治療有效量之特異性結合 IL-33 及因子 D 兩者之雙特異性抗體或其抗原結合抗體片段。
336. 如申請專利範圍第 335 項之方法，其中該抗原結合抗體片段為(Fab')₂ 片段。
337. 一種治療有需要之受試者中 GA 的方法，該方法包括向該受試者投與治療有效量之如申請專利範圍第 1-229 項中任一項之抗體及治療有效量之因子 D 結合拮抗劑。
338. 如申請專利範圍第 337 項之方法，其中該因子 D 結合拮抗劑為抗因子 D 抗體或其抗原結合片段。
339. 一種治療有需要之受試者中 GA、AMD、DR、PCV 或 ROP 的方法，該方法包括向該受試者投與治療有效量之特異性結合 IL-33 及 HtrA1 兩者之雙特異性抗體或其抗原結合抗體片段。
340. 如申請專利範圍第 339 項之方法，其中該抗原結合抗體片段為(Fab')₂ 片段。
341. 一種治療有需要之受試者中 GA、AMD、DR、PCV 或 ROP 的方法，該方法包括向該受試者投與治療有效量之如申請專利範圍第 1-229 項中任一項之抗體及治療有效量之 HtrA1 結合拮抗劑。
342. 如申請專利範圍第 341 項之方法，其中該 HtrA1 結合拮抗劑為抗 HtrA1 抗體或其抗原結合片段。
343. 一種治療有需要之受試者中濕性 AMD 的方法，該方法包括向該受試者投與治療有效量之特異性結合 IL-33 及 VEGF 兩者之雙特異性抗體或其抗原結合抗體片段。
344. 如申請專利範圍第 343 項之方法，其中該抗原結合抗體片段為(Fab')₂ 片段。
345. 一種治療有需要之受試者中濕性 AMD 的方法，該方法包括向該受試者投與治療有效量之如申請專利範圍第 1-229 項中任一項之抗體及治療有效量之 VEGF 拮抗劑。
346. 如申請專利範圍第 345 項之方法，其中該 VEGF 拮抗劑為抗 VEGF 抗

體或其抗原結合片段。

347. 如申請專利範圍第 309-346 項中任一項之方法，其中該抗體係經皮下、靜脈內、肌肉內、經局部、經口、經皮、腹膜內、眶內、藉由植入、藉由吸入、鞘內、心室內、鼻內、玻璃體內、眼內、眼周、經結膜、結膜下、筋膜下、前房內、視網膜下、眼球後或小管內投與。
348. 如申請專利範圍第 309-347 項中任一項之方法，其中該受試者為人類。

