I747841

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I747841 B**

(45)公告日： 中華民國 110 (2021) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：105130925 (22)申請日： 中華民國 105 (2016) 年 09 月 23 日

(51)Int. Cl.： *C07K16/24 (2006.01)* *C07K16/28 (2006.01)*
C12N15/13 (2006.01) *C12N15/79 (2006.01)*
A61K39/395 (2006.01) *A61K47/50 (2017.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2015/09/25 美國 62/233,230
2016/08/01 美國 62/369,299

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

(72)發明人：葛洛甘 珍L GROGAN, JANE L. (AU)；強斯頓 羅伯特J JOHNSTON, ROBERT J. (US)；吳 彥 WU, YAN (US)；梁偉慶 LIANG, WEI CHING (TW)；魯帕德斯派崔克 UPARDUS, PATRICK (US)；亞達 麥哈許 YADAV, MAHESH (IN)；西夏沙雅 黛雅 SESHASAYEE, DHAYA (US)；海森 米瑞迪斯 HAZEN, MEREDITH (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2009/126688A2 WO 2015/009856A2

張清, et al. " TIGIT 阻斷性單克隆抗體的抗腫瘤免疫治療與效應機制探究." 第十四屆全國腫瘤生物治療大會論文集 (2015).

審查人員：林佳慧

申請專利範圍項數：30 項 圖式數：13 共 343 頁

(54)名稱

抗ＴＩＧＩＴ抗體及使用方法

(57)摘要

本發明提供抗 TIGIT(具有 Ig 及 ITIM 結構域之 T 細胞免疫受體)抗體及其使用方法。

The invention provides anti-TIGIT (T-cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains) antibodies and methods of using the same.

指定代表圖：

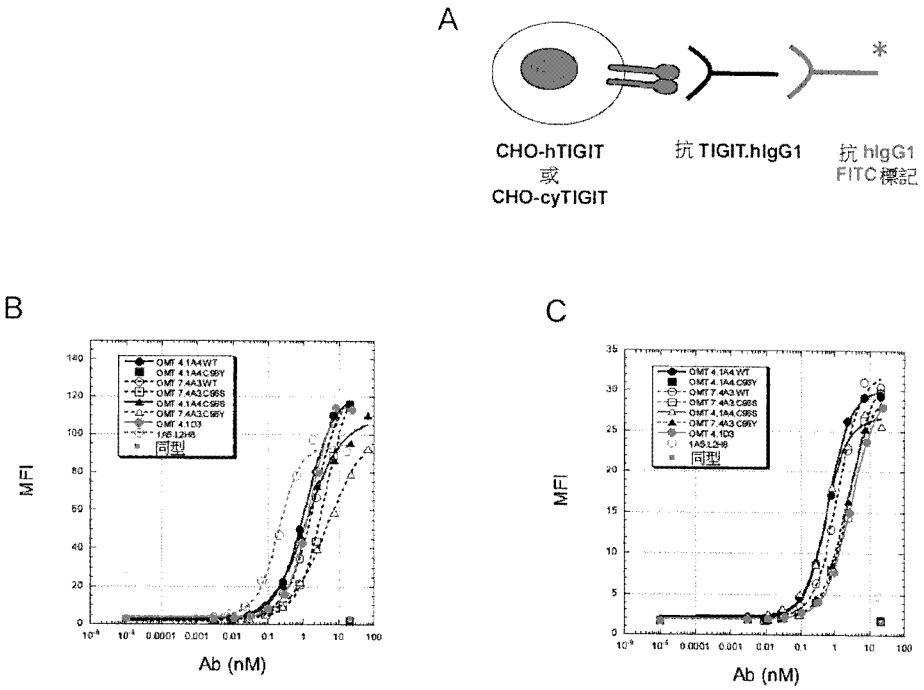

A
CHO-hTIGIT
或
CHO-cyTIGIT
抗 TIGIT.hIgG1
抗 hIgG1
FITC標記
B
MFI
Ab (nM)
同型
C
MFI
Ab (nM)
同型

圖 1A至圖 1C

公告本

發明摘要

I747841

※ 申請案號：105130925

※ 申請日： 105/09/23

※IPC 分類：
C07K 16/24 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
C12N 15/13 (2006.01)
C12N 15/79 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 47/48 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

抗 TIGIT 抗體及使用方法

ANTI-TIGIT ANTIBODIES AND METHODS OF USE

【中文】

本發明提供抗 TIGIT (具有 Ig 及 ITIM 結構域之 T 細胞免疫受體)抗體及其使用方法。

【英文】

The invention provides anti-TIGIT (T-cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains) antibodies and methods of using the same.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（1B）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

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 TIGIT 抗體及使用方法

ANTI-TIGIT ANTIBODIES AND METHODS OF USE

【技術領域】

【0001】 本發明係關於抗 TIGIT (具有 Ig 及 ITIM 結構域之 T 細胞免疫受體)抗體及其使用方法。

【先前技術】

【0002】 免疫相關疾病(例如癌症)為諸多複雜生物學途徑之體現或後果，該等生物學途徑在正常生理學中對於對傷害或損傷作出反應、引發自傷害或損傷修復以及建立先天性及後天性防禦機制而言至關重要。當此等正常生理途徑造成與反應強度直接有關(例如由於異常調節或過度刺激)或作為對自身之反應的額外傷害或損傷時，發生疾病或病變。

【0003】 雖然此等疾病之起因往往涉及多步驟途徑且往往涉及多個不同的生物學系統/途徑，但在此等途徑中之一或多者中的關鍵點進行干預可具有改善或治療效應。治療性干預可藉由拮抗不利過程/途徑或刺激有益過程/途徑而發生。

【0004】 已知且已廣泛研究許多免疫相關疾病。此種疾病包括癌症(瘤形成)、免疫介導之炎性疾病、非免疫介導之炎性疾病、感染性疾病及免疫缺乏疾病。

【0005】 T 淋巴細胞(T 細胞)為哺乳動物免疫反應之重要組件。T 細胞識別與由主要組織相容性複合體(MHC)內之基因所編碼之自體分子相關之抗原。抗原可與 MHC 分子一起呈現於抗原呈現細胞(APC)、病毒感染細胞、癌細胞、移植物等之表面上。T 細胞系統將消除可對宿主哺乳動物造成健康威脅之此等被改變之細胞。T 細胞包括輔助 T 細胞及細胞毒性 T 細胞。輔助 T 細胞在識別 APC 上之抗原-MHC 複合物後大量增殖。輔助 T 細胞亦分泌多種在 B 細胞、細胞毒性 T 細胞及參與免疫反應之多種其他細胞之活化中起重要作用的細胞因子(亦即，淋巴因子)。

【0006】 調節 T 細胞(Treg)為在抑制自反應性免疫反應中起重要作用且通常見於慢性炎症部位中(諸如腫瘤組織中)之輔助 T 細胞的一個子集。Treg 在表現型上由 CD25、CLTA4、GITR 及神經纖毛蛋白-1 (NRP-1)之高細胞表面表現定義且在轉錄因子 FOXP3 之控制之下。Treg 藉由接觸依賴性機制及細胞因子產生而在已活化之 T 細胞上執行其阻遏功能。Treg 亦藉由與樹突狀細胞(DC)上之配位體直接相互作用，諸如 CD40L 連結及 CTLA4 與 DC 上之 B7 分子相互作用來調節免疫反應，從而引發吲哚胺 2,3-雙加氧酶(IDO)誘導。DC 為能夠誘導針對自體或非自體抗原之免疫性或耐受性的專業 APC。DC 擴增之 Treg 在活體外阻遏同種異體反應性反應，且當接受性轉移時，適當之 Treg 抑制 NODscid 小鼠中之糖尿病或實驗誘導之氣喘。DC 上之配位體與 Treg 之特異性相互作用亦可消除其阻遏功能，諸如接合小鼠中之 GITR，表明 DC 可能在調節 Treg 功能方面具有多元作用。

【0007】 分子 CTLA4 及 GITR 分別代表共刺激/抑制分子之 CD28-B7 及 TNF 超家族內所定義之配位體。此等分子高度表現於 Treg 上，但在活化之 T 細胞通常亦上調。最近，指定為 TIGIT 之蛋白質(具有 Ig 及 ITIM 結構域之 T 細胞免疫受體)被鑑別為特異性表現於 T 細胞中且具有 IgV 結構域、跨膜域及兩個推定免疫受體酪胺酸抑制(ITIM)基元之細胞表面結合型蛋白質。據顯示，TIGIT 尤其表現於 Treg 及記憶 T 細胞子集以及 NK 細胞上。由於對治療免疫相關病症且尤其癌症之新治療劑及方法之需要仍未滿足，故本文中描述出乎意料地有效之治療免疫相關病症及癌症之治療組成物(諸如抗 TIGIT 抗體及其組成物)以及方法，該等治療組成物及方法涉及調節 TIGIT 與其結合搭配物之相互作用。

【發明內容】

【0008】 本發明提供具有改良之性質，包括例如結合親和力、交叉反應性、藥物動力學及/或表現的抗 TIGIT (具有 Ig 及 ITIM 結構域之 T 細胞免疫受體)抗體及其變異體。特定言之，本發明提供例如與人類 TIGIT 具有高結合親和力、在人類 TIGIT、食蟹獼猴(cyno) TIGIT 及/或兔 TIGIT 之間具有交叉反應性、在食蟹獼猴中具有理想清除率性質且具有可賦予抗體及其變異體以高穩定性之生物化學及生物物理學性質的抗 TIGIT 抗體及其變異

體。

【0009】 在一個態樣中，本發明提供一種特異性結合人類 TIGIT 之抗體，其中該抗體結合人類 TIGIT 上之抗原決定基，該抗原決定基包含人類 TIGIT 之胺基酸殘基 Ser78、Ser80 及 Lys82 中之一或多者。在一個實施例中，該抗原決定基包含人類 TIGIT 之胺基酸殘基 Ser80 及 Lys82。在另一實施例中，該抗原決定基包含人類 TIGIT 之胺基酸殘基 Ser78、Ser80 及 Lys82。在另一實施例中，該抗原決定基進一步包含人類 TIGIT 之胺基酸殘基 Ala67。在另一實施例中，該抗原決定基進一步包含選自由人類 TIGIT 之 Glu60、Leu65 及 Ile68 組成之群的一或多個額外胺基酸殘基。在另一實施例中，該抗原決定基進一步包含選自由人類 TIGIT 之 Gln56、Asn70、Leu73 及 His111 組成之群的一或多個額外胺基酸殘基。在另一實施例中，該抗原決定基進一步包含選自由人類 TIGIT 之 Thr55、Asn58、Asp63、Gln64、His76、Ile77 及 Pro79 組成之群的一或多個額外胺基酸殘基。在另一實施例中，該抗原決定基由人類 TIGIT 之胺基酸殘基 Thr55、Gln56、Asn58、Glu60、Asp63、Gln64、Leu65、Ala67、Ile68、Asn70、Leu73、His76、Ile77、Ser78、Pro79、Ser80、Lys82 及 His111 組成。

【0010】 在另一態樣中，本發明提供一種特異性結合人類 TIGIT 之抗體，其中該抗體結合人類 TIGIT 上之抗原決定基，該抗原決定基包含人類 TIGIT 之胺基酸殘基 Thr55、Ser80 及 Lys82 中之一或多者。在一個實施例中，該抗原決定基包含人類 TIGIT 之胺基酸殘基 Lys82。在另一實施例中，該抗原決定基包含人類 TIGIT 之胺基酸殘基 Thr55、Ser80 及 Lys82。在另一實施例中，該抗原決定基進一步包含人類 TIGIT 之胺基酸殘基 Gln56。在另一實施例中，該抗原決定基進一步包含人類 TIGIT 之胺基酸殘基 Ile77 或 Pro79。在另一實施例中，該抗原決定基進一步包含人類 TIGIT 之胺基酸殘基 Ile77 及 Pro79。在另一實施例中，該抗原決定基進一步包含人類 TIGIT 之胺基酸殘基 Asn58 或 Glu60。在另一實施例中，該抗原決定基進一步包含人類 TIGIT 之胺基酸殘基 Asn58 及 Glu60。在另一實施例中，該抗原決定基進一步包含選自由人類 TIGIT 之 Leu65、Ile68、Leu73、His76、Ser78 及 His111 組成之群的一或多個額外胺基酸殘基。在另一實施例中，

該抗原決定基進一步包含人類 TIGIT 之胺基酸殘基 Leu65、Ile68、Leu73、His76、Ser78 及 His111。在另一實施例中，該抗原決定基由人類 TIGIT 之 Thr55、Gln56、Asn58、Glu60、Leu65、Ile68、Leu73、His76、Ile77、Ser78、Pro79、Ser80、Lys82 及 His111 組成。

【0011】 在另一態樣中，本發明提供一種特異性結合人類 TIGIT 之抗體，其中該抗體包含抗體決定基，該抗體決定基包含選自由重鏈可變區胺基酸殘基 Asn32、Tyr52、Arg52b、Phe53、Lys54、Tyr56、Asp58、Tyr99、Asp100、Leu100a、Leu100b 及 Ala100c 以及輕鏈可變區胺基酸殘基 Tyr27d、Tyr92、Ser93、Thr94 及 Phe96 組成之群的一或多個胺基酸殘基。在一個實施例中，該抗體決定基由重鏈可變區胺基酸殘基 Asn32、Tyr52、Arg52b、Phe53、Lys54、Tyr56、Asp58、Tyr99、Asp100、Leu100a、Leu100b 及 Ala100c 以及輕鏈可變區胺基酸殘基 Tyr27d、Tyr92、Ser93、Thr94 及 Phe96 組成。在以上態樣中之任一者中，該抗體可能能夠結合兔 TIGIT。

【0012】 在另一態樣中，本發明提供一種特異性結合人類 TIGIT 之抗體，其中該抗體結合人類 TIGIT 上之抗原決定基，該抗原決定基包含選自由人類 TIGIT 之胺基酸殘基 Gln53、His111 及 Tyr113 組成之群的一或多個胺基酸殘基。在一些實施例中，該抗原決定基進一步包含人類 TIGIT 之 Gln56。在一些實施例中，該抗原決定基進一步包含人類 TIGIT 之 Glu60、Leu65、Ile68、Asn70、Leu73 及 His76。

【0013】 在另一態樣中，本發明提供一種特異性結合人類 TIGIT 之抗體，其中該抗體包含以下六個高變區(HVR)：HVR-H1，其包含胺基酸序列 SNSAAWN (SEQ ID NO: 1)；HVR-H2，其包含胺基酸序列 KTYYRFKWYSDYAVSVKG (SEQ ID NO: 2)；HVR-H3，其包含胺基酸序列 ESTTYDLLAGPFDY (SEQ ID NO: 3)；HVR-L1，其包含胺基酸序列 KSSQTVLYSSNNKKYLA (SEQ ID NO: 4)；HVR-L2，其包含胺基酸序列 WASTRES (SEQ ID NO: 5)；及 HVR-L3，其包含胺基酸序列 QQYYSTPFT (SEQ ID NO: 6)。在一些實施例中，該抗體進一步包含以下輕鏈可變區構架區(FR)：FR-L1，其包含胺基酸序列 DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC (SEQ ID NO: 7)；FR-L2，其包含胺基酸序列 WYQQKPGQPPNLLIY (SEQ ID N

O: 8)；FR-L3，其包含胺基酸序列 GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVA VYYC (SEQ ID NO: 9)；及 FR-L4，其包含胺基酸序列 FGPGTKVEIK (S EQ ID NO: 10)。在一些實施例中，該抗體進一步包含以下重鏈可變區 FR：FR-H1，其包含胺基酸序列 X_1VQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVS (S EQ ID NO: 11)，其中 X_1 為 Q 或 E；FR-H2，其包含胺基酸序列 WIRQSP SRGLEWLG (SEQ ID NO: 12)；FR-H3，其包含胺基酸序列 RITINPDTSK NQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR (SEQ ID NO: 13)；及 FR-H4，其包含胺基酸序列 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 14)。在一些實施例中，該抗體進一步包含以下重鏈可變區 FR：FR-H1，其包含胺基酸序列 EVQLQQSGP GLVKPSQTLSLTCAISGDSVS (SEQ ID NO: 15)；FR-H2，其包含胺基酸序列 WIRQSPSRGLEWLG (SEQ ID NO: 12)；FR-H3，其包含胺基酸序列 RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR (SEQ ID NO: 13)；及 FR-H4，其包含胺基酸序列 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 14)。在一些實施例中，該抗體進一步包含以下重鏈可變區 FR：FR-H1，其包含胺基酸序列 QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVS (SEQ ID NO: 16)；FR-H2，其包含胺基酸序列 WIRQSPSRGLEWLG (SEQ ID NO: 12)；FR-H3，其包含胺基酸序列 RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR (SEQ ID NO: 13)；及 FR-H4，其包含胺基酸序列 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 14)。在一些實施例中，該抗體能夠結合兔 TIGIT。

【0014】 在另一態樣中，本發明提供一種特異性結合人類 TIGIT 之抗體，其中該抗體包含以下六個 HVR：HVR-H1，其包含胺基酸序列 SYP MN (SEQ ID NO: 17)；HVR-H2，其包含胺基酸序列 WINTNTGNPTYVQ GFTG (SEQ ID NO: 18)；HVR-H3，其包含胺基酸序列 TGGHTYDSYAF DV (SEQ ID NO: 19)；HVR-L1，其包含胺基酸序列 RASQVISSSLA (SE Q ID NO: 20)；HVR-L2，其包含胺基酸序列 AASTLQS (SEQ ID NO: 2 1)；及 HVR-L3，其包含胺基酸序列 QHLHGYPX_1N (SEQ ID NO: 22)，其中 X_1 為 C 或 S。在一些實施例中，該抗體包含以下六個 HVR：HVR-H1，其包含胺基酸序列 SYPMN (SEQ ID NO: 17)；HVR-H2，其包含胺基酸序列 WINTNTGNPTYVQGFTG (SEQ ID NO: 18)；HVR-H3，其包含胺基酸

序列 TGGHTYDSYAFDV (SEQ ID NO: 19)；HVR-L1，其包含胺基酸序列 RASQVISSSLA (SEQ ID NO: 20)；HVR-L2，其包含胺基酸序列 AASTLQS (SEQ ID NO: 21)；及 HVR-L3，其包含胺基酸序列 QHLHGYPSN (SEQ ID NO: 23)。在一些實施例中，該抗體進一步包含以下重鏈可變區 FR：FR-H1，其包含胺基酸序列 EVQLVQSGSDLKKPGASVRVSCKASGYTFT (SEQ ID NO: 24)；FR-H2，其包含胺基酸序列 WVRQAPGHGLEWMG (SEQ ID NO: 25)；FR-H3，其包含胺基酸序列 RFVFSLDTSVNTAYLQISSLKAEDTAVYFCAR (SEQ ID NO: 26)；及 FR-H4，其包含胺基酸序列 WGQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 27)。在一些實施例中，抗體包含以下六個 HVR：HVR-H1，其包含胺基酸序列 SYPMN (SEQ ID NO: 17)；HVR-H2，其包含胺基酸序列 WINTNTGNPTYVQGFTG (SEQ ID NO: 18)；HVR-H3，其包含胺基酸序列 TGGHTYDSYAFDV (SEQ ID NO: 19)；HVR-L1，其包含胺基酸序列 RASQVISSSLA (SEQ ID NO: 20)；HVR-L2，其包含胺基酸序列 AASTLQS (SEQ ID NO: 21)；及 HVR-L3，其包含胺基酸序列 QHLHGYPCN (SEQ ID NO: 28)。在一些實施例中，該抗體進一步包含以下重鏈可變區 FR：FR-H1，其包含胺基酸序列 QVQLVQSGSDLKKPGASVRVSCKASGYTFT (SEQ ID NO: 29)；FR-H2，其包含胺基酸序列 WVRQAPGHGLEWMG (SEQ ID NO: 25)；FR-H3，其包含胺基酸序列 RFVFSLDTSVNTAYLQISSLKAEDTAVYFCAR (SEQ ID NO: 26)；及 FR-H4，其包含胺基酸序列 WGQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 27)。在一些實施例中，該抗體進一步包含以下輕鏈可變區 FR：FR-L1，其包含胺基酸序列 DIQLTQSPTFLSASVGDRVTITC (SEQ ID NO: 30)；FR-L2，其包含胺基酸序列 WYQQNPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 31)；FR-L3，其包含胺基酸序列 GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFVTYYC (SEQ ID NO: 32)；及 FR-L4，其包含胺基酸序列 FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 33)。

【0015】 在另一態樣中，本發明提供一種特異性結合人類 TIGIT 之抗體，其中該抗體包含(a)與 SEQ ID NO: 34 或 35 之胺基酸序列具有至少 95%序列一致性的重鏈可變區(VH)；(b)與 SEQ ID NO: 36 之胺基酸序列具有至少 95%序列一致性的輕鏈可變區(VL)；或(c)如(a)中之重鏈可變區及如

(b)中之輕鏈可變區。在一些實施例中，該抗體包含(a)與 SEQ ID NO: 34 之胺基酸序列具有至少 95%序列一致性的重鏈可變區(VH)；(b)與 SEQ ID NO: 36 之胺基酸序列具有至少 95%序列一致性的輕鏈可變區(VL)；或(c)如(a)中之重鏈可變區及如(b)中之輕鏈可變區。在一些實施例中，抗體包含(a)與 SEQ ID NO: 35 之胺基酸序列具有至少 95%序列一致性的重鏈可變區(VH)；(b)與 SEQ ID NO: 36 之胺基酸序列具有至少 95%序列一致性的輕鏈可變區(VL)；或(c)如(a)中之重鏈可變區及如(b)中之輕鏈可變區。在一些實施例中，該抗體能夠結合兔 TIGIT。

【0016】 在另一態樣中，本發明提供一種特異性結合人類 TIGIT 之抗體，其中該抗體包含(a)與 SEQ ID NO: 37 之胺基酸序列具有至少 95%序列一致性的重鏈可變區(VH)；(b)與 SEQ ID NO: 38 之胺基酸序列具有至少 95%序列一致性的輕鏈可變區(VL)；或(c)如(a)中之重鏈可變區及如(b)中之輕鏈可變區。

【0017】 在另一態樣中，本發明提供一種特異性結合人類 TIGIT 之抗體，其中該抗體包含(a)與 SEQ ID NO: 39 之胺基酸序列具有至少 95%序列一致性的重鏈可變區(VH)；(b)與 SEQ ID NO: 40 之胺基酸序列具有至少 95%序列一致性的輕鏈可變區(VL)；或(c)如(a)中之重鏈可變區及如(b)中之輕鏈可變區。

【0018】 在以上所描述之態樣中之任一者中，該抗體可能能夠結合人類 TIGIT 及食蟹獼猴(cyno) TIGIT 兩者，但不能夠結合鼠類 TIGIT。在一些實施例中，該抗體以約 10 nM 或更低之 Kd 結合人類 TIGIT 且以約 10 nM 或更低之 Kd 結合 cyno TIGIT。在一些實施例中，該抗體以約 0.1 nM 至約 1 nM 之 Kd 結合人類 TIGIT 且以約 0.5 nM 至約 1 nM 之 Kd 結合 cyno TIGIT。在一些實施例中，該抗體以約 0.1 nM 或更低之 Kd 結合人類 TIGIT 且以約 0.5 nM 或更低之 Kd 結合 cyno TIGIT。

【0019】 在以上所描述之態樣中之任一者中，該抗體可為拮抗抗體或促效抗體。

【0020】 在一些實施例中，該拮抗抗體特異性結合 TIGIT 且抑制或阻斷 TIGIT 與脊髓灰白質炎病毒受體(PVR)相互作用。在一些實施例中，該

拮抗抗體抑制由 TIGIT 與 PVR 結合所介導之細胞內信號傳導。在一些實施例中，該拮抗抗體以 10 nM 或更低之 IC50 值抑制或阻斷人類 TIGIT 與人類 PVR 結合。在一些實施例中，該拮抗抗體以 1 nM 至約 10 nM 之 IC50 值抑制或阻斷人類 TIGIT 與人類 PVR 結合。在一些實施例中，該拮抗抗體以 50 nM 或更低之 IC50 值抑制或阻斷 cyno TIGIT 與 cyno PVR 結合。在一些實施例中，該拮抗抗體以 1 nM 至約 50 nM 之 IC50 值抑制或阻斷 cyno TIGIT 與 cyno PVR 結合。在一些實施例中，該拮抗抗體以 1 nM 至約 5 nM 之 IC50 值抑制或阻斷 cyno TIGIT 與 cyno PVR 結合。

【0021】 在一些實施例中，該促效抗體特異性結合 TIGIT 且刺激 PVR 與 CD226 或 CD96 之相互作用。在一些實施例中，該促效抗體特異性結合 TIGIT 且刺激 PVR 與 CD226 及 CD96 之相互作用。在一些實施例中，該促效抗體特異性結合 TIGIT 且刺激人類 PVR 與人類 CD226 及人類 CD96 之相互作用。在一些實施例中，該促效抗體特異性結合 TIGIT 且刺激 cyno PVR 與 cyno CD226 及 cyno CD96 之相互作用。

【0022】 在另一態樣中，本發明提供一種經分離之抗體，其與以上態樣中之任一者之抗體競爭結合 TIGIT。

【0023】 在另一態樣中，本發明提供一種經分離之抗體，其與以上態樣中之任一者之抗體結合同一抗原決定基。

【0024】 在以上所描述之態樣中之任一者之一些實施例中，該抗體為單株抗體。在一些實施例中，該抗體為人類抗體、人類化抗體或嵌合抗體。在一些實施例中，該抗體為全長抗體。在一些實施例中，該抗體具有小於約 10 ml/kg/天(例如，約 3 ml/kg/天至約 10 ml/kg/天)之投與(例如注射，例如靜脈內注射)後清除率。在一些實施例中，該抗體具有約 3 ml/kg/天至約 8 ml/kg/天之靜脈內注射後清除率。在一些實施例中，該抗體之投與係針對哺乳動物(例如，猴，諸如食蟹獼猴，或人類)。在一些實施例中，該抗體為結合 TIGIT 之抗體片段。在一些實施例中，該抗體片段選自由以下各項組成之群：Fab、Fab'、Fab'-SH、Fv、單鏈可變片段(scFv)及$(Fab')_2$ 片段。在一些實施例中，該抗體為 IgG 類抗體。在一些實施例中，該 IgG 類抗體為 IgG1 子類抗體。在一些實施例中，本文中所描述之抗體可用作藥劑。在一些實

施例中，本文中所描述之抗體可用於在有需要之個體中治療癌症或延遲其進展。在一些實施例中，該癌症選自由以下各項組成之群：非小細胞肺癌、小細胞肺癌、腎細胞癌、結腸直腸癌、卵巢癌、乳癌、胰臟癌、胃癌、膀胱癌、食道癌、間皮瘤、黑色素瘤、頭頸癌、甲狀腺癌、肉瘤、前列腺癌、神經膠母細胞瘤、子宮頸癌、胸腺癌、白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、蕈樣真菌病、莫克爾氏細胞癌(merkel cell cancer)及血液學惡性病。在一些實施例中，本文中所描述之抗體可用於治療多發性骨髓瘤(MM)或延遲其進展。在一些實施例中，本文中所描述之抗體可用於在有需要之個體中治療免疫相關疾病或延遲其進展。在一些實施例中，該免疫相關疾病與 T 細胞功能障礙病症相關。在一些實施例中，該 T 細胞功能障礙病症之特徵在於 T 細胞耗竭。在一些實施例中，該免疫相關疾病係選自由原因不明性急性感染、慢性感染及腫瘤免疫組成之群。在一些實施例中，本文中所描述之抗體可用於在有需要之個體中增加、增強或刺激免疫反應或功能。

【0025】 在另一態樣中，本發明提供一種多核苷酸(例如，經分離之多核苷酸)，其編碼本文中所描述之抗體中之任一者。在另一態樣中，本發明提供一種載體(例如，表現載體)，其包含用於表現該抗體之多核苷酸。在另一態樣中，本發明提供包含前述多核苷酸及/或載體之宿主細胞。在一些實施例中，該宿主細胞為真核細胞(例如哺乳動物細胞)。在一些實施例中，該真核細胞為 293 細胞、中國倉鼠卵巢(CHO)細胞、酵母細胞或植物細胞。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(*E. coli*)。

【0026】 在另一態樣中，本發明提供一種產生本文中所描述之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，該方法進一步包括自該宿主細胞或該培養基中回收該抗體。在一些實施例中，該宿主細胞為真核細胞，例如哺乳動物細胞，例如 293 細胞、中國倉鼠卵巢(CHO)細胞、酵母細胞或植物細胞。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。

【0027】 在另一態樣中，本發明提供一種免疫結合物，其包含本文中

所描述之抗體中之任一者及藥劑(例如治療劑，例如細胞毒性劑)。

【0028】 在另一態樣中，本發明提供一種組成物，其包含本文中所描述之抗體。在一些實施例中，該組成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，該組成物係用於診斷用途(例如，用於偵測 TIGIT 表現水準，例如 TIGIT 蛋白質表現水準)。在一些實施例中，該組成物為醫藥組成物。在一些實施例中，該組成物進一步包含 PD-1 軸結合拮抗劑或額外治療劑。

【0029】 在另一態樣中，本發明提供本文中所描述之抗體用於製造用以在有需要之個體中治療癌症或延遲其進展之藥劑的用途。在一些實施例中，該癌症選自由以下各項組成之群：非小細胞肺癌、小細胞肺癌、腎細胞癌、結腸直腸癌、卵巢癌、乳癌、胰臟癌、胃癌、膀胱癌、食道癌、間皮瘤、黑色素瘤、頭頸癌、甲狀腺癌、肉瘤、前列腺癌、神經膠母細胞瘤、子宮頸癌、胸腺癌、白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、蕈樣真菌病、莫克爾氏細胞癌及血液學惡性病。在一些實施例中，該骨髓瘤為 MM。在一些實施例中，該藥劑經調配以便經皮下、靜脈內、肌肉內、局部、經口、透皮、經腹膜內、眶內、藉由植入、藉由吸入、經鞘內、心室內或鼻內投與。在一些實施例中，該個體為人類。

【0030】 在另一態樣中，本發明提供本文中所描述之抗體用於製造用以在有需要之個體中治療免疫相關疾病或延遲其進展之藥劑的用途。在一些實施例中，該免疫相關疾病與 T 細胞功能障礙病症相關。在一些實施例中，該 T 細胞功能障礙病症之特徵在於 T 細胞耗竭。在一些實施例中，該免疫相關疾病係選自由原因不明性急性感染、慢性感染及腫瘤免疫組成之群。在一些實施例中，該藥劑經調配以便經皮下、靜脈內、肌肉內、局部、經口、透皮、經腹膜內、眶內、藉由植入、藉由吸入、經鞘內、心室內或鼻內投與。在一些實施例中，該個體為人類。

【0031】 在另一態樣中，本發明提供本文中所描述之抗體用於製造用以在有需要之個體中增加、增強或刺激免疫反應或功能之藥劑的用途。在一些實施例中，該藥劑經調配以便經皮下、靜脈內、肌肉內、局部、經口、透皮、經腹膜內、眶內、藉由植入、藉由吸入、經鞘內、心室內或鼻內投

與。在一些實施例中，該個體為人類。

【0032】 在另一態樣中，本發明提供一種在個體中治療癌症或延遲其進展之方法，該方法包括向該個體投與有效量之任何一或多種(例如 1、2、3、4、5 或 6 種或更多種)本文中所描述之抗體，從而在該個體中治療該癌症或延遲其進展。在一些實施例中，該癌症選自由以下各項組成之群：非小細胞肺癌、小細胞肺癌、腎細胞癌、結腸直腸癌、卵巢癌、乳癌、胰臟癌、胃癌、膀胱癌、食道癌、間皮瘤、黑色素瘤、頭頸癌、甲狀腺癌、肉瘤、前列腺癌、神經膠母細胞瘤、子宮頸癌、胸腺癌、白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、蕈樣真菌病、莫克爾氏細胞癌及血液學惡性病。在一些實施例中，該骨髓瘤為 MM。

【0033】 在另一態樣中，本發明提供一種在個體中治療免疫相關疾病或延遲其進展之方法，該方法包括向該個體投與有效量之一或多種(例如 1、2、3、4、5 或 6 種或更多種)本文中所描述之抗體，從而在該個體中治療該免疫相關疾病或延遲其進展。在一些實施例中，該免疫相關疾病與 T 細胞功能障礙病症相關。在一些實施例中，該 T 細胞功能障礙病症之特徵在於 T 細胞耗竭。在一些實施例中，該免疫相關疾病係選自由原因不明性急性感染、慢性感染及腫瘤免疫組成之群。

【0034】 在另一態樣中，本發明提供一種在個體中增加、增強或刺激免疫反應或功能之方法，該方法包括向該個體投與有效量之一或多種(例如 1、2、3、4、5 或 6 種或更多種)本文中所描述之抗體，從而在該個體中增加、增強或刺激免疫反應或功能。在一些實施例中，該方法進一步包括向該個體投與 PD-1 軸結合拮抗劑。在一些實施例中，該 PD-1 軸結合拮抗劑係在投與該抗體之前或之後投與。在一些實施例中，該 PD-1 軸結合拮抗劑係與該抗體同時投與。在一些實施例中，該 PD-1 軸結合拮抗劑係選自由以下各項組成之群：PD-1 結合拮抗劑、PD-L1 結合拮抗劑及 PD-L2 結合拮抗劑。在一些實施例中，該 PD-1 軸結合拮抗劑為 PD-1 結合拮抗劑。在一些實施例中，該 PD-1 結合拮抗劑抑制 PD-1 與其配位體結合搭配物之結合。在一些實施例中，該 PD-1 結合拮抗劑抑制 PD-1 與 PD-L1 之結合。在一些實施例中，該 PD-1 結合拮抗劑抑制 PD-1 與 PD-L2 之結合。在一些實施例

中，該 PD-1 結合拮抗劑為抗 PD-1 抗體。在一些實施例中，該 PD-1 結合拮抗劑係選自由以下各項組成之群：MDX 1106 (尼魯單抗(nivolumab))、MK-3475 (喳羅珠單抗(pembrolizumab))、CT-011 (皮地珠單抗(pidilizumab))、MEDI-0680 (AMP-514)、PDR001、REGN2810 及 BGB-108。在一些實施例中，該 PD-1 軸結合拮抗劑為 PD-L1 結合拮抗劑。在一些實施例中，該 PD-L1 結合拮抗劑抑制 PD-L1 與 PD-1 之結合。在一些實施例中，該 PD-L1 結合拮抗劑抑制 PD-L1 與 B7-1 之結合。在一些實施例中，該 PD-L1 結合拮抗劑抑制 PD-L1 與 PD-1 及 B7-1 兩者之結合。在一些實施例中，該 PD-L1 結合拮抗劑為抗 PD-L1 抗體。在一些實施例中，該抗 PD-L1 抗體係選自由以下各項組成之群：MPDL3280A (阿替珠單抗(atezolizumab))、YW243.55.S70、MDX-1105、MEDI4736 (度伐魯單抗(durvalumab))及 MSB0010718C (阿維魯單抗(avelumab))。在一些實施例中，該抗體為 MPDL3280A。在一些實施例中，該 PD-1 軸結合拮抗劑為 PD-L2 結合拮抗劑。在一些實施例中，該 PD-L2 結合拮抗劑為抗 PD-L2 抗體。在一些實施例中，該 PD-L2 結合拮抗劑為免疫黏著素。

【0035】 在一些實施例中，以上所描述之治療方法中之任一種可進一步包括向該個體投與 OX40 結合促效劑。在一些實施例中，該 OX40 結合促效劑係在投與該抗體及/或該 PD-1 軸結合拮抗劑之前或之後投與。在一些實施例中，該 OX40 結合促效劑係與該抗體及/或該 PD-1 軸結合拮抗劑同時投與。在一些實施例中，該 OX40 結合促效劑係選自由以下各項組成之群：OX40 促效抗體、OX40L 促效片段、OX40 寡聚受體及 OX40 免疫黏著素。在一些實施例中，該 OX40 促效抗體使表現人類 OX40 之細胞耗竭。在一些實施例中，該等表現人類 OX40 之細胞為 CD4+效應 T 細胞。在一些實施例中，該等表現人類 OX40 之細胞為調節性 T (Treg)細胞。在一些實施例中，該耗竭係藉由 ADCC 及/或吞噬作用來進行。在一些實施例中，該 OX40 促效抗體以小於或等於約 1 nM 之親和力結合人類 OX40。在一些實施例中，該 OX40 促效抗體以小於或等於約 0.45 nM 之親和力結合人類 OX40。在一些實施例中，該 OX40 促效抗體以小於或等於約 0.4 nM 之親和力結合人類 OX40。在一些實施例中，該 OX40 促效抗體以小於或等於 0.3 μg/ml 之 EC50

結合人類OX40。在一些實施例中，該OX40促效抗體以小於或等於0.2 μg/ml之EC50結合人類OX40。在一些實施例中，與用該OX40促效抗體進行治療之前的增殖及/或細胞因子產生相比，該OX40促效抗體增加CD4+效應T細胞增殖及/或增加該CD4+效應T細胞之細胞因子產生。在一些實施例中，該OX40促效抗體增加記憶T細胞增殖及/或增加記憶T細胞之細胞因子產生。在一些實施例中，該細胞因子產生為IFN-γ產生。在一些實施例中，該OX40促效抗體抑制Treg功能。在一些實施例中，該OX40促效抗體抑制對效應T細胞功能(例如效應T細胞增殖及/或細胞因子產生)之Treg阻遏。在一些實施例中，該效應T細胞為CD4+效應T細胞。在一些實施例中，該OX40促效抗體增加表現OX40之靶細胞中的OX40信號轉導。在一些實施例中，藉由監測NFkB下游信號傳導來偵測該OX40信號轉導。在一些實施例中，該OX40促效抗體包含有包含可消除與人類效應細胞之結合之突變的變異IgG1 Fc多肽，且相對於包含天然序列IgG1 Fc部分之OX40促效抗體具有降低之活性。在一些實施例中，該OX40促效抗體包含有包含DANA突變之變異IgG1 Fc多肽。在一些實施例中，該OX40促效抗體包含(a) VH結構域，其包含(i) HVR-H1，其包含SEQ ID NO: 278、279或280之胺基酸序列，(ii) HVR-H2，其包含SEQ ID NO: 281、282、283、284、285或286之胺基酸序列，及(iii) HVR-H3，其包含選自SEQ ID NO: 287、288或289之胺基酸序列；(b) VL結構域，其包含(i) HVR-L1，其包含SEQ ID NO: 290之胺基酸序列，(ii) HVR-L2，其包含SEQ ID NO: 291之胺基酸序列，及(iii) HVR-L3，其包含SEQ ID NO: 292、293、294、295、296、297、298或299之胺基酸序列。在一些實施例中，該OX40促效抗體包含(a) HVR-H1，其包含SEQ ID NO: 278之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含SEQ ID NO: 281之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含SEQ ID NO: 287之胺基酸序列；(d)HVR-L1，其包含SEQ ID NO: 290之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含SEQ ID NO: 291之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含選自SEQ ID NO: 292之胺基酸序列。在一些實施例中，該OX40促效抗體包含(a) HVR-H1，其包含SEQ ID NO: 278之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含SEQ ID NO: 281之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含SEQ ID NO: 287之胺基酸

序列；(d)HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 290 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 291 之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含選自 SEQ ID NO: 297 之胺基酸序列。在一些實施例中，該 OX40 促效抗體包含(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 278 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 281 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 287 之胺基酸序列；(d)HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 290 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 291 之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含選自 SEQ ID NO: 298 之胺基酸序列。在一些實施例中，該 OX40 促效抗體包含與 SEQ ID NO: 300-325 中任一者之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性的 VH 序列。在一些實施例中，該 OX40 促效抗體包含與 SEQ ID NO: 300 之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性的 VH 序列。在一些實施例中，SEQ ID NO: 300 中有總計 1 至 10 個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在一些實施例中，該 OX40 促效抗體包含有包含一、二或三個選自以下之 HVR 的 VH：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 278 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 281 之胺基酸序列；及(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 287 之胺基酸序列。在一些實施例中，該 OX40 促效抗體包含與 SEQ ID NO: 326-351 中任一者之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性的 VL 序列。在一些實施例中，該 OX40 促效抗體包含與 SEQ ID NO: 326 之胺基酸序列具有至少 90%一致性的 VL。在一些實施例中，SEQ ID NO: 326 中有總計 1 至 10 個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在一些實施例中，該 OX40 促效抗體包含有包含一、二或三個選自以下之 HVR 的 VL：(a) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 290 之胺基酸序列；(b) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 291 之胺基酸序列；及(c) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 292 之胺基酸序列。在一些實施例中，該 OX40 促效抗體包含(a) SEQ ID NO: 300 之 VH 序列；(b) SEQ ID NO: 326 之 VL 序列；或(c)如(a)中之 VH 序列及如(b)中之 VL 序列。在一些實施例中，該 OX40 促效抗體包含(a) SEQ ID NO: 319 之 VH 序列；(b) SEQ ID NO: 345 之 VL 序列；或(c)如(a)中之 VH 序列及如(b)中之 VL 序列。在一些實施例中，該 OX40 促效抗體包含(a) SEQ ID NO: 320 之 VH 序列；(b) SEQ ID NO: 346 之 VL 序列；或(c)如(a)中之 VH 序列及如(b)中之 VL 序列。在一些實施

例中，該 OX40 促效抗體為抗體 L106、抗體 ACT35、MEDI6469 或 MEDI0562。在一些實施例中，該 OX40 促效抗體為全長 IgG1 抗體。在一些實施例中，該 OX40 免疫黏著素為三聚 OX40-Fc 蛋白。

【0036】 在一些實施例中，以上所描述之治療方法中之任一種可進一步包括向該個體投與可降低或抑制一或多種額外免疫共抑制受體之藥劑。在一些實施例中，該一或多種額外免疫共抑制受體係選自由以下各項組成之群：PD-1、CTLA-4、LAG3、TIM3、BTLA、VISTA、B7H4 及 CD96。在一些實施例中，以上所描述之治療方法中之任一種可進一步包括向該個體投與額外治療劑。在一些實施例中，該額外治療劑為化學治療劑。在一些實施例中，抗體係經皮下、靜脈內、肌肉內、局部、經口、透皮、經腹膜內、眶內、藉由植入、藉由吸入、經鞘內、心室內或鼻內投與。在一些實施例中，該個體為人類。

【0037】 在另一態樣中，本發明提供一種套組，其包括任何一或多種(例如 1、2、3、4、5 或 6 種或更多種)本文中所描述之抗體及包裝插頁，該包裝插頁包括關於使用該抗體在個體中治療癌症或延遲其進展之說明。在一些實施例中，該癌症選自由以下各項組成之群：非小細胞肺癌、小細胞肺癌、腎細胞癌、結腸直腸癌、卵巢癌、乳癌、胰臟癌、胃癌、膀胱癌、食道癌、間皮瘤、黑色素瘤、頭頸癌、甲狀腺癌、肉瘤、前列腺癌、神經膠母細胞瘤、子宮頸癌、胸腺癌、白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、蕈樣真菌病、莫克爾氏細胞癌及血液學惡性病。在一些實施例中，該個體為人類。在一些實施例中，該骨髓瘤為 MM。

【0038】 在另一態樣中，本發明提供一種套組，其包括任何一或多種(例如 1、2、3、4、5 或 6 種或更多種)本文中所描述之抗體及包裝插頁，該包裝插頁包括關於使用該抗體在個體中治療免疫相關疾病或延遲其進展之說明。在一些實施例中，該免疫相關疾病與 T 細胞功能障礙病症相關。在一些實施例中，該 T 細胞功能障礙病症之特徵在於 T 細胞耗竭。在一些實施例中，該免疫相關疾病係選自由原因不明性急性感染、慢性感染及腫瘤免疫組成之群。在一些實施例中，該個體為人類。

【0039】 在另一態樣中，本發明提供一種套組，其包括任何一或多種

(例如 1、2、3、4、5 或 6 種或更多種)本文中所描述之抗體及包裝插頁，該包裝插頁包括關於使用該抗體在個體中增加、增強或刺激免疫反應或功能之說明。在一些實施例中，該個體為人類。

【圖式簡單說明】

【0040】 圖 1A 為 CHO-TIGIT 結合分析之示意圖。

【0041】 圖 1B 為顯示圖 1A 中所描繪之使用表現人類 TIGIT 之 CHO 細胞及不同濃度之所指示之 OMT 衍生抗 TIGIT 抗體的 CHO-TIGIT 結合分析之結果(如藉由 FACS 所分析)的圖。

【0042】 圖 1C 為顯示圖 1A 中所描繪之使用表現食蟹獼猴(cyno) TIGIT 之 CHO 細胞及不同濃度之所指示之 OMT 衍生抗 TIGIT 抗體的 CHO-TIGIT 結合分析之結果(如藉由 FACS 所分析)的圖。

【0043】 圖 1D 為顯示圖 1A 中所描繪之使用表現人類 TIGIT 之 CHO 細胞及不同濃度之所指示之 SD 衍生抗 TIGIT 抗體的 CHO-TIGIT 結合分析之結果(如藉由 FACS 所分析)的圖。

【0044】 圖 1E 為顯示圖 1A 中所描繪之使用表現 cyno TIGIT 之 CHO 細胞及不同濃度之所指示之 SD 衍生抗 TIGIT 抗體的 CHO-TIGIT 結合分析之結果(如藉由 FACS 所分析)的圖。

【0045】 圖 2A 為顯示所指示之 OMT 衍生抗 TIGIT 抗體與人類 CD4 T 細胞之結合隨抗體濃度而變化之圖。

【0046】 圖 2B 為顯示所指示之 OMT 衍生抗 TIGIT 抗體與人類 CD8 T 細胞之結合隨抗體濃度而變化之圖。

【0047】 圖 2C 為顯示所指示之 SD 衍生抗 TIGIT 抗體與人類 CD4 T 細胞之結合隨抗體濃度而變化之圖。

【0048】 圖 2D 為顯示所指示之 SD 衍生抗 TIGIT 抗體與人類 CD8 T 細胞之結合隨抗體濃度而變化之圖。

【0049】 圖 3A 為顯示使用經人類 PVR-Fc 融合蛋白塗佈之培養板、人類 TIGIT 及所指示之抗 TIGIT 抗體(呈 Fab 或 IgG 形式之 10A7 及 4.1D3.Q1E)或抗 CSF1 Fab 對照之阻斷 ELISA 分析之結果隨抗體/Fab 濃度而變化的圖。

【0050】 圖 3B 為顯示使用經 cyno PVR-Fc 融合蛋白塗佈之培養板、cyno TIGIT 及所指示之抗 TIGIT 抗體(呈 Fab 或 IgG 形式之 10A7 及 4.1D3.Q1E)或抗 CSF1 Fab 對照之阻斷 ELISA 分析之結果隨抗體/Fab 濃度而變化的圖。

【0051】 圖 3C 為顯示使用經鼠類 PVR-Fc 融合蛋白塗佈之培養板、鼠類 TIGIT 及所指示之抗 TIGIT 抗體(呈 Fab 或 IgG 形式之 10A7 及 4.1D3.Q1E)或抗 CSF1 Fab 對照之阻斷 ELISA 分析之結果隨抗體/Fab 濃度而變化的圖。

【0052】 圖 3D 為顯示圖 3A 至圖 3C 中所描述之阻斷 ELISA 分析之結果的表。

【0053】 圖 4A 為 CHO-TIGIT PVR 阻斷分析之示意圖。

【0054】 圖 4B 為顯示圖 4A 中所描繪之使用表現人類 TIGIT 之 CHO 細胞及不同濃度之所指示之 OMT 衍生抗 TIGIT 抗體的 CHO-TIGIT PVR 阻斷分析之結果(如藉由 FACS 所分析)的圖。

【0055】 圖 4C 為顯示圖 4A 中所描繪之使用表現 cyno TIGIT 之 CHO 細胞及不同濃度之所指示之 OMT 衍生抗 TIGIT 抗體的 CHO-TIGIT PVR 阻斷分析之結果(如藉由 FACS 所分析)的圖。

【0056】 圖 4D 為顯示圖 4A 中所描繪之使用表現人類 TIGIT 之 CHO 細胞及不同濃度之所指示之 SD 衍生抗 TIGIT 抗體的 CHO-TIGIT PVR 阻斷分析之結果(如藉由 FACS 所分析)的圖。

【0057】 圖 4E 為顯示圖 4A 中所描繪之使用表現 cyno TIGIT 之 CHO 細胞及不同濃度之所指示之 SD 衍生抗 TIGIT 抗體的 CHO-TIGIT PVR 阻斷分析之結果(如藉由 FACS 所分析)的圖。

【0058】 圖 5A 為顯示所指示之抗 TIGIT 抗體在 10 mg/kg 靜脈內投藥後在食蟹獼猴中之藥物動力學清除率(作為血清濃度(μg/ml)隨時間(天)變化之函數)的圖。

【0059】 圖 5B 為顯示圖 5A 中之藥物動力學清除率實驗中所測試之各抗體的計算清除率值的表。

【0060】 圖 5C 為顯示抗 TIGIT 抗體 h10A7.K4G3 及 4.1D3 在 10

mg/kg 靜脈內投藥後在食蟹獼猴中之藥物動力學清除率(作為血清濃度(μg/ml)隨時間(天；第 0 天至第 7 天)變化之函數)的圖。

【0061】 圖 5D 為顯示圖 5C 中之藥物動力學清除率實驗中所測試之抗 TIGIT 抗體 h10A7.K4G3 及 4.1D3 的計算清除率值的表。

【0062】 圖 6A 為與人類 TIGIT 結合之 4.1D3 Fab 之晶體結構的渲染圖，其中藉由色彩來指示並區分 4.1D3 重鏈(HC)及輕鏈(LC)區。

【0063】 圖 6B 為與人類 TIGIT 結合之 4.1D3 Fab 之晶體結構與已知 PVR-TIGIT 結構(PDB 3UDW)疊合之渲染圖，其顯示 4.1D3 抗體及 PVR 對 TIGIT 具有重疊之結合位點。

【0064】 圖 6C 為與人類 TIGIT 結合之 4.1D3 Fab 之晶體結構的渲染圖，其中指示 PVR 結合位點之相對位置。亦指示 TIGIT 之 72-79 環之相對位置。

【0065】 圖 6D 及圖 6E 為與人類 TIGIT 結合之 4.1D3 Fab 之晶體結構自不同視向之渲染圖，從而鑑別出 4.1D3 (抗體決定基殘基)及 TIGIT (抗原決定基殘基)之某些關鍵接觸殘基。藉由丙胺酸掃描突變誘發，鑑別出圖 6E 中所指示之加框殘基為功能上重要之抗原決定基殘基。

【0066】 圖 7A 為顯示所鑑別之抗 TIGIT 抗體中之每一者對所指示之人類 TIGIT 丙胺酸掃描突變體之 K_D 值(nM)的圖表。

【0067】 圖 7B 為顯示所鑑別之抗 TIGIT 抗體中之每一者對所指示之人類 TIGIT 丙胺酸掃描突變體之 K_D 值(nM) (已針對野生型人類 TIGIT 靶進行標準化)的圖表。分別以淡灰色及深灰色陰影來指示導致結合親和力下降 1 至 10 倍或超過 10 倍之 TIGIT 丙胺酸掃描突變體。

【0068】 圖 7C 為人類 TIGIT 結構之帶狀渲染圖，其中被丙胺酸掃描突變誘發鑑別為對 10A7 識別而言重要之殘基指示且表示為球形。

【0069】 圖 7D 為人類 TIGIT 結構之帶狀渲染圖，其中被丙胺酸掃描突變誘發鑑別為對 h1A5 識別而言重要之殘基指示且表示為球形。

【0070】 圖 7E 為人類 TIGIT 結構之帶狀渲染圖，其中被丙胺酸掃描突變誘發鑑別為對 4.1D3 識別而言重要之殘基指示且表示為球形。

【0071】 圖 7F 為人類 TIGIT 結構之帶狀渲染圖，其中被丙胺酸掃描

突變誘發鑑別為對 7.4A3 識別而言重要之殘基指示且表示為球形。

【0072】 圖 7G 為人類 TIGIT 結構之帶狀渲染圖，其中被丙胺酸掃描突變誘發鑑別為對 4.1A4 識別而言重要之殘基指示且表示為球形。

【0073】 圖 7H 為人類 TIGIT 結構之帶狀渲染圖，其中被丙胺酸掃描突變誘發鑑別為對 h6B2 識別而言重要之殘基指示且表示為球形。

【0074】 圖 7I 為人類 TIGIT 結構之帶狀渲染圖，其中被丙胺酸掃描突變誘發鑑別為對 h7E7 識別而言重要之殘基指示且表示為球形。

【0075】 圖 8 為與人類 TIGIT 結合之 1A5 Fab 之晶體結構的渲染圖，其中藉由色彩來指示並區分 1A5 重鏈(HC)及輕鏈(LC)區。

【0076】 圖 9 為 4.1D3-TIGIT、1A5-TIGIT 及 10A7-TIGIT 複合物之晶體結構關於 TIGIT 疊合在彼此上之渲染圖，其顯示該三種抗 TIGIT 抗體在不相同之抗原決定基處與人類 TIGIT 結合。

【0077】 圖 10A 為與人類 TIGIT 結合之 10A7 Fab 之晶體結構的渲染圖，其中藉由色彩來指示並區分 10A7 重鏈(HC)及輕鏈(LC)區。

【0078】 圖 10B 為與人類 TIGIT 結合之 10A7 Fab 之晶體結構的渲染圖，其中指示 PVR 結合位點之相對位置。亦指示 TIGIT 之 72-79 環之相對位置。

【0079】 圖 11 為 4.1D3 (左上)、10A7 (正中)及 1A5 (右下)抗體之一系列渲染圖及人類 TIGIT 之 Ser78、Ser80 及 Lys82 殘基的相對位置。該等結構指示人類 TIGIT 之 Ser78、Ser80 及 Lys82 殘基對於 4.1D3 為關鍵抗原決定基殘基，但對於 10A7 或 1A5 則不然，其中此三個殘基位於距抗體結合袋較遠處。

【0080】 圖 12 為顯示如藉由多色流式細胞術所評定之自多發性骨髓瘤(MM)患者骨髓分離之 CD4+及 CD8+ T 細胞上之 CD45、PD-1、TIGIT 及 CD226 表現(上列)以及自健康患者外周血分離之 CD4+及 CD8+ T 細胞上之 PD-1、TIGIT 及 CD226 表現(下列)的一系列圖。

【0081】 圖 13 為顯示 TIGIT 及 PD-1 共表現於 MM 患者骨髓中之 CD4+及 CD8+ T 細胞上的一系列流式細胞術圖(左)及所附曲線圖(右)。

【實施方式】

I. 一般技術

【0082】 本文中所描述或提及之技術及程序為熟習此項技術者一般充分理解且通常採用的，舉例而言，其使用習知方法，諸如以下文獻中所描述之廣泛利用之方法來進行：Sambrook 等人, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* 第 3 版(2001) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.；*Current Protocols in Molecular Biology* (F.M. Ausubel 等人編, (2003))；叢書 *Methods in Enzymology* (Academic Press, Inc.): *PCR 2: A Practical Approach* (M.J. MacPherson, B.D. Hames 及 G.R. Taylor 編(1995)), Harlow 及 Lane 編(1988) *Antibodies, A Laboratory Manual*, and *Animal Cell Culture* (R.I. Freshney 編(1987))；*Oligonucleotide Synthesis* (M.J. Gait 編, 1984)；*Methods in Molecular Biology*, Humana Press；*Cell Biology: A Laboratory Notebook* (J.E. Cellis 編, 1998) Academic Press；*Animal Cell Culture* (R.I. Freshney)編, 1987)；*Introduction to Cell and Tissue Culture* (J.P. Mather 及 P.E. Roberts, 1998) Plenum Press；*Cell and Tissue Culture: Laboratory Procedures* (A. Doyle, J.B. Griffiths 及 D.G. Newell 編, 1993-8) J. Wiley and Sons；*Handbook of Experimental Immunology* (D.M. Weir 及 C.C. Blackwell 編)；*Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells* (J.M. Miller 及 M.P. Calos 編, 1987)；*PCR: The Polymerase Chain Reaction*, (Mullis 等人編, 1994)；*Current Protocols in Immunology* (J.E. Coligan 等人編, 1991)；*Short Protocols in Molecular Biology* (Wiley and Sons, 1999)；*Immunobiology* (C.A. Janeway 及 P. Travers, 1997)；*Antibodies* (P. Finch, 1997)；*Antibodies: A Practical Approach* (D. Catty. 編, IRL Press, 1988-1989)；*Monoclonal Antibodies: A Practical Approach* (P. Shepherd 及 C. Dean 編, Oxford University Press, 2000)；*Using Antibodies: A Laboratory Manual* (E. Harlow 及 D. Lane (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999)；*The Antibodies* (M. Zanetti 及 J. D. Capra 編, Harwood Academic Publishers, 1995)；及 *Cancer: Principles and Practice of Oncology* (V.T. DeVita 等人編, J.B. Lippincott Company, 1993)。

II. 定義

【0083】 除非另外指示，否則如本文中所使用之術語「TIGIT」或「具

有 Ig 及 ITIM 結構域之 T 細胞免疫受體」係指來自於任何脊椎動物來源，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)之任何天然 TIGIT。TIGIT 在此項技術中亦稱為 DKFZp667A205、FLJ39873、含 V-set 及免疫球蛋白結構域之蛋白 9、含 V-set 及跨膜域之蛋白 3、VSIG9、VSTM3 及 WUCAM。該術語涵蓋「全長」未處理 TIGIT (例如，具有 SEQ ID NO: 352 之胺基酸序列的全長人類 TIGIT)以及由在細胞中處理而產生之任何形式之 TIGIT (例如，具有 SEQ ID NO: 353 之胺基酸序列的無信號序列之經處理人類 TIGIT)。該術語亦涵蓋天然存在之 TIGIT 變異體，例如剪接變異體或對偶基因變異體。例示性人類 TIGIT 之胺基酸序列可見於 UniProt 登錄號 Q495A1 下。

【0084】 術語「抗 TIGIT 抗體」及「特異性結合 TIGIT 之抗體」係指能夠以充足親和力結合 TIGIT，從而使抗體適用作診斷及/或治療劑用於靶向 TIGIT 之抗體。在一個實施例中，抗 TIGIT 抗體與無關非 TIGIT 蛋白之結合程度小於該抗體與 TIGIT 之結合的約 10%，如例如藉由放射性免疫分析法(RIA)所量測。在某些實施例中，結合 TIGIT 之抗體具有≤ 1μM、≤ 100 nM、≤ 10 nM、≤ 1 nM、≤ 0.1 nM、≤ 0.01 nM 或≤ 0.001 nM (例如 10^{-8} M 或更小，例如 10^{-8} M 至 10^{-13} M，例如 10^{-9} M 至 10^{-13} M)之解離常數(Kd)。在某些實施例中，抗 TIGIT 抗體結合在來自於不同物種之 TIGIT 間保守之 TIGIT 抗原決定基或允許跨物種反應性之 TIGIT 抗原決定基，諸如包含胺基酸殘基 Ser78、Ser80 及 Lys82 之抗原決定基。

【0085】 術語「抗體」包括單株抗體(包括具有免疫球蛋白 Fc 區之全長抗體)、具有多抗原決定基特異性之抗體組成物、多特異性抗體(例如雙特異性抗體)、雙功能抗體及單鏈分子以及抗體片段(例如 Fab、$F(ab')_2$ 及 Fv)。術語「免疫球蛋白」(Ig)與「抗體」在本文中可互換使用。

【0086】 術語「經分離之抗體」當用於描述本文中所揭示之各種抗體時意謂已鑑別並且自表現其之細胞或細胞培養物中分離及/或回收之抗體。其天然環境之污染組分為通常將會干擾多肽之診斷性或治療性用途的物質，且可包括酶、激素及其他蛋白質或非蛋白質溶質。在一些實施例中，抗體被純化至大於 95%或 99%純度，如藉由例如電泳(例如 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)所測定。關於用於評估抗體純度之方法的綜述，參見例如Flatman等人, *J. Chromatogr. B* 848:79-87 (2007)。在較佳實施例中，抗體將純化至(1)足以藉由使用旋杯式定序儀獲得N末端或內部胺基酸序列之至少15個殘基的程度；或(2)均質(藉由使用考馬斯藍或較佳銀染色之在非還原或還原條件下進行之SDS-PAGE)。經分離之抗體包括重組細胞內之原位抗體，此係因為多肽天然環境之至少一種組分將不存在。然而，通常將藉由至少一個純化步驟來製備經分離之多肽。

【0087】 基本4鏈抗體單元為由兩個相同輕(L)鏈與兩個相同重(H)鏈構成之異源四聚糖蛋白。IgM 抗體由 5 個基本異源四聚體單元以及稱為 J 鏈之額外多肽組成，且含有 10 個抗原結合位點，而 IgA 抗體包含可聚合以形成多價組裝體之 2 至 5 個基本 4 鏈單元與 J 鏈之組合。在 IgG 之情況下，該 4 鏈單元一般為約 150,000 道爾頓。各 L 鏈藉由一個共價二硫鍵與 H 鏈連接，而兩個 H 鏈藉由一或多個二硫鍵與彼此連接，視 H 鏈同型而定。各 H 及 L 鏈亦具有規則間隔之鏈內二硫橋。各 H 鏈在 N 末端具有可變域(V_H)，繼之以三個恆定域(C_H) (對於 α 及 γ 鏈中之每一者)及四個 C_H 域(對於 μ 及 ε 同型)。各 L 鏈在 N 末端具有可變域(V_L)，繼之以處於其另一端之恆定域。將 V_L 與 V_H 對準，並且將 C_L 與重鏈第一恆定域(C_H1)對準。據信特定胺基酸殘基可在輕鏈與重鏈可變域之間形成界面。V_H 與 V_L 配對在一起形成單一抗原結合位點。關於不同類別抗體之結構及性質，參見例如 *Basic and Clinical Immunology*, 第 8 版, Daniel P. Sties, Abba I. Terr 及 Tristram G. Parsolw (編), Appleton & Lange, Norwalk, CT, 1994, 第 71 頁及第 6 章。可將來自於任何脊椎動物物種之 L 鏈基於其恆定域之胺基酸序列而分配至兩種明顯不同之類型(稱為 κ 及 λ)之一。視其重鏈恆定域(CH)之胺基酸序列而定，可將免疫球蛋白分配至不同的類別或同型。存在五個免疫球蛋白類別：IgA、IgD、IgE、IgG 及 IgM，其分別具有指定為 α、δ、ε、γ 及 μ 之重鏈。基於 CH 序列及功能之相對微差異將 γ 及 α 類別進一步分成子類，例如，人類表現以下子類：IgG1、IgG2A、IgG2B、IgG3、IgG4、IgA1 及 IgA2。

【0088】 抗體之「可變區」或「可變域」係指抗體重鏈或輕鏈之胺基

末端結構域。重鏈及輕鏈之可變域分別可稱為「VH」及「VL」。此等結構域一般為抗體之最可變部分(相對於同一類別之其他抗體)且含有抗原結合位點。

【0089】 術語「可變」係指可變域之某些區段的序列在抗體之間廣泛不同。V 結構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，可變性並非均勻分布於可變域之整個跨度上。相反，其集中於輕鏈及重鏈可變域兩者中稱為高變區(HVR)之三個區段內。可變域中更高度保守之部分稱為構架區(FR)。天然重鏈及輕鏈之可變域各自包含四個 FR 區，大部分呈 β 片構形，由三個 HVR 連接，由此形成連接 β 片結構之環且在一些情況下形成 β 片結構之一部分。各鏈中之 HVR 由 FR 區保持緊密鄰近，且與來自另一鏈之 HVR 一起促成抗體之抗原結合位點之形成(參見 Kabat 等人, *Sequences of Immunological Interest*, 第五版, National Institute of Health, Bethesda, MD (1991))。恆定域不直接參與抗體與抗原之結合，但展現多種效應功能，諸如抗體參與抗體依賴性細胞毒性。

【0090】 「阻斷抗體」或「拮抗抗體」為抑制或降低其所結合之抗原之生物活性的抗體。在一些實施例中，阻斷抗體或拮抗抗體實質上或完全抑制抗原之生物活性。本發明之抗 TIGIT 抗體可阻斷藉由 PVR、PVRL2 及/或 PVRL3 進行之信號傳導，從而使 T 細胞自對抗原刺激之功能障礙狀態恢復功能反應(例如增殖、細胞因子產生、靶細胞殺死)。

【0091】 「促效抗體」或「活化抗體」為增強或引發其所結合之抗原之信號傳導的抗體。在一些實施例中，促效抗體在不存在天然配位體之情況下引起或活化信號傳導。本發明之 OX40 促效抗體可增加記憶 T 細胞增殖、增加記憶 T 細胞之細胞因子產生、抑制 Treg 細胞功能及/或抑制對效應 T 細胞功能(諸如效應 T 細胞增殖及/或細胞因子產生)之 Treg 細胞阻遏。

【0092】 「抗原決定基」為抗原中與抗體特異性結合之部分。對於多肽抗原，抗原決定基一般為約 4 至 15 個可能連續或不連續之胺基酸殘基的肽部分。

【0093】 與參考抗體「結合相同抗原決定基之抗體」係指在競爭分析法中阻斷參考抗體與其抗原結合達 50%以上的抗體，且相反，參考抗體在

競爭分析法中阻斷該抗體與其抗原結合達 50%以上。本文中提供例示性競爭分析法。

【0094】 「抗體決定基」意謂選擇性地結合抗原之抗原決定基的抗體部分。抗體決定基典型地包括來自於抗體之 VH 及 VL 鏈且特定言之來自於抗體之 HVR 區的胺基酸。

【0095】 如本文中所使用之術語「單株抗體」係指獲自實質上同源之抗體群體的抗體，亦即，構成該群體之個別抗體為一致的，除了可能以微量存在之可能天然存在之突變及/或轉譯後修飾(例如異構化、醯胺化)。單株抗體具有高特異性，針對單一抗原位點。與典型地包括針對不同決定子(抗原決定基)之不同抗體的多株抗體製劑相反，各單株抗體針對抗原上之單一決定子。除其特異性以外，單株抗體之有利之處在於其係由未受其他免疫球蛋白污染之雜交瘤培養物來合成。修飾語「單株」指示抗體之特徵為獲自實質上均質之抗體群體，而不應被視為需要藉由任何特定方法來產生抗體。舉例而言，根據本發明使用之單株抗體可藉由多種技術來產生，包括例如雜交瘤方法(例如 Kohler 及 Milstein., *Nature*, 256:495-97 (1975)；Hongo 等人, *Hybridoma,* 14 (3): 253-260 (1995)；Harlow 等人, *Antibodies: A Laboratory Manual*, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 第 2 版, 1988)；Hammerling 等人, *Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas* 563-681 (Elsevier, N.Y., 1981))、重組 DNA 方法(參見例如美國專利第 4,816,567 號)、噬菌體呈現技術(參見例如 Clackson 等人, *Nature*, 352: 624-628 (1991)；Marks 等人, *J. Mol. Biol.* 222: 581-597 (1992)；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))及用於在具有部分或所有人類免疫球蛋白基因座或編碼人類免疫球蛋白序列之基因的動物中產生人類或類人類抗體之技術(參見例如 WO 1998/24893；WO 1996/34096；WO 1996/33735；WO 1991/10741；Jakobovits 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 2551 (1993)；Jakobovits 等人, *Nature* 362: 255-258 (1993)；Bruggemann 等人, *Year in Immunol.* 7:33 (1993)；美國專利第 5,545,807 號、第 5,545,806 號、第

5,569,825 號、第 5,625,126 號、第 5,633,425 號及第 5,661,016 號；Marks 等人, *Bio/Technology* 10: 779-783 (1992)；Lonberg 等人, *Nature* 368: 856-859 (1994)；Morrison, *Nature* 368: 812-813 (1994)；Fishwild 等人, *Nature Biotechnol.* 14: 845-851 (1996)；Neuberger, *Nature Biotechnol.* 14: 826 (1996)；以及 Lonberg 及 Huszar, *Intern. Rev. Immunol.* 13: 65-93 (1995))。

【0096】 術語「裸抗體」係指未與細胞毒性部分或放射性標記結合之抗體。

【0097】 術語「全長抗體」、「完整抗體」或「整抗體」可互換用於指抗體呈其實質上完整之形式，與抗體片段相反。特定言之，整抗體包括具有包括 Fc 區之重鏈及輕鏈的彼等抗體。恆定域可為天然序列恆定域(例如，人類天然序列恆定域)或其胺基酸序列變異體。在一些情況下，完整抗體可具有一或多種效應功能。

【0098】 「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區及/或可變區。抗體片段之實例包括但不限於 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(例如 scFv)；及由抗體片段形成之多特異性抗體。對抗體進行木瓜蛋白酶消化產生兩個一致抗原結合片段，稱為「Fab」片段及剩餘「Fc」片段，該名稱體現能夠容易地結晶。Fab 片段由整個 L 鏈以及 H 鏈可變區結構域(V_H)及一個重鏈之第一恆定域(C_H1)組成。各 Fab 片段就抗原結合而言為單價的，亦即，其具有單一抗原結合位點。對抗體進行胃蛋白酶處理產生單一大 $F(ab')_2$ 片段，其大致相當於具有不同的抗原結合活性的兩個二硫鍵連接型 Fab 片段且仍能夠使抗原交聯。Fab'片段與 Fab 片段之不同之處在於在 C_H1 結構域之羧基末端具有數個額外殘基，包括來自於抗體鉸鏈區之一或多個半胱胺酸。Fab'-SH 為本文中用於恆定域之半胱胺酸殘基攜帶游離硫醇基之 Fab'的名稱。$F(ab')_2$ 抗體片段起初產生為成對 Fab'片段，在其之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。

【0099】 Fc 片段包含由二硫鍵保持在一起之兩個 H 鏈的羧基末端部分。抗體之效應功能由 Fc 區中之序列決定，該區域亦可被在某些類型細胞

上所發現之 Fc 受體(FcR)識別。

【0100】 「Fv」為最小抗體片段，其含有完整抗原識別及結合位點。此片段由一個重鏈可變區結構域與一個輕鏈可變區結構域緊密非共價締合之二聚體組成。自此兩個結構域之摺疊發出六個高變環(各 3 個環來自於 H 及 L 鏈)，其貢獻胺基酸殘基以用於抗原結合且賦予抗體抗原結合特異性。然而，即使單一可變域(或僅包含三個抗原特異性 HVR 之半 Fv)亦能夠識別並結合抗原，但親和力低於整個結合位點。

【0101】 「單鏈 Fv」亦縮寫為「sFv」或「scFv」，其為包含連接至單一多肽鏈中之 V_H 及 V_L 抗體結構域的抗體片段。sFv 多肽較佳進一步包含介於 V_H 與 V_L 結構域之間的多肽連接子，其使得該 sFv 能夠形成抗原結合所需之結構。關於 sFv 之綜述，參見 Pluckthun, *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, 第 113 卷, Rosenburg 及 Moore 編, Springer-Verlag, New York, 第 269-315 頁(1994)。

【0102】 本發明抗體之「功能片段」包含完整抗體之一部分，一般包括完整抗體之抗原結合或可變區或者保留或已修飾 FcR 結合能力之抗體 Fc 區。抗體片段之實例包括線性抗體、單鏈抗體分子及由抗體片段形成之多特異性抗體。

【0103】 術語「雙功能抗體」係指藉由以下方式製備之小抗體片段：在 V_H 與 V_L 結構域之間用短連接子(約 5 至 10 個殘基)構建 sFv 片段(參見前一段落)以便達成 V 結構域之鏈間而非鏈內配對，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 片段之異源二聚體，其中該兩個抗體之 V_H 及 V_L 結構域存在於不同的多肽鏈上。雙功能抗體更詳細描述於例如以下文獻中：EP 404,097；WO 93/11161；Hollinger 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 6444-6448 (1993)。

【0104】 本文中之單株抗體尤其包括「嵌合」抗體(免疫球蛋白)，其中重鏈及/或輕鏈之一部分與來源於特定物種或屬於特定抗體類別或子類之抗體中的相應序列一致或同源，而該(等)鏈之其餘部分與來源於另一物種或屬於另一抗體類別或子類之抗體以及該等抗體之片段中的相應序列一致或同源，只要其展現所要生物活性即可(美國專利第 4,816,567 號；Morrison

等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81:6851-6855 (1984))。本文中之相關嵌合抗體包括 PRIMATIZED®抗體，其中該抗體之抗原結合區來源於藉由例如用相關抗原使獼猴免疫而產生之抗體。如本文中所使用，「人類化抗體」為「嵌合抗體」之子集。

【0105】 非人類(例如鼠類)抗體之「人類化」形式為含有來源於非人類免疫球蛋白之最小序列的嵌合抗體。在一個實施例中，人類化抗體為人類免疫球蛋白(受體抗體)，其中來自於該受體之 HVR (定義見下文)的殘基由具有所要特異性、親和力及/或容量之來自於諸如小鼠、大鼠、兔或非人類靈長類動物之非人類物種的 HVR (供體抗體)的殘基置換。在一些情況下，人類免疫球蛋白之構架(「FR」)殘基由相應的非人類殘基置換。此外，人類化抗體可包含受體抗體或供體抗體中未發現之殘基。可進行此等修飾以進一步精化抗體效能，諸如結合親和力。一般而言，人類化抗體將包含實質上所有至少一個且典型地兩個可變域，其中所有或實質上所有高變環均對應於非人類免疫球蛋白序列之高變環，且所有或實質上所有 FR 區均為人類免疫球蛋白序列之 FR 區，但 FR 區可包括一或多個可改良諸如結合親和力、異構化、免疫原性等抗體效能之個別 FR 殘基取代。FR 中之此等胺基酸取代數目典型地在 H 鏈中不超過 6，且在 L 鏈中不超過 3。人類化抗體視情況亦將包含免疫球蛋白恆定區(Fc)，典型地人類免疫球蛋白恆定區之至少一部分。關於其他細節，參見例如 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)。亦參見例如 Vaswani 及 Hamilton, *Ann. Allergy, Asthma & Immunol.* 1:105-115 (1998)；Harris, *Biochem. Soc. Transactions* 23:1035-1038 (1995)；Hurle 及 Gross, *Curr. Op. Biotech.* 5:428-433 (1994)；以及美國專利第 6,982,321 號及第 7,087,409 號。

【0106】 「人類抗體」係指胺基酸序列對應於由人類產生之抗體的胺基酸序列及/或使用如本文中所揭示之用於產生人類抗體之任何技術產生的抗體。此人類抗體定義明確排除包含非人類抗原結合殘基之人類化抗體。人類抗體可使用此項技術中已知的多種技術來產生，包括噬菌體呈現庫。Hoogenboom 及 Winter, *J. Mol. Biol.*, 227:381 (1991)；Marks 等人, *J. Mol. Biol.*,

222:581 (1991)。亦可用於製備人類單株抗體之方法描述於以下文獻中：Cole 等人, *Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*, Alan R. Liss, 第 77 頁 (1985)；Boerner 等人, *J. Immunol.*, 147(1):86-95 (1991)。亦參見 van Dijk 及 van de Winkel, *Curr. Opin. Pharmacol.*, 5: 368-74 (2001)。可藉由向經修飾以響應於抗原攻擊而產生該等抗體但內源性基因座已喪失能力之轉殖基因動物(例如經免疫之異種移植小鼠)投與抗原來製備人類抗體(關於 XENOMOUSE™技術，參見例如美國專利第 6,075,181 號及第 6,150,584 號)。關於經由人類 B 細胞雜交瘤技術產生之人類抗體，亦參見例如 Li 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103:3557-3562 (2006)。

【0107】 術語「高變區」、「HVR」或「HV」當用於本文中時係指抗體可變域中序列高度可變及/或形成結構受限之環的區域。一般而言，抗體包含六個 HVR；三個在 VH 中(H1、H2、H3)，且三個在 VL 中(L1、L2、L3)。在天然抗體中，H3 及 L3 呈現該六個 HVR 之最大多樣性，且特定言之，據信 H3 在賦予抗體精細特異性方面發揮獨特作用。參見例如 Xu 等人, *Immunity* 13:37-45 (2000)；Johnson 及 Wu, *Methods in Molecular Biology* 248:1-25 (Lo 編, Human Press, Totowa, NJ, 2003)。實際上，僅由重鏈組成之天然存在之駱駝抗體在不存在輕鏈之情況下具有功能而且穩定。參見例如 *Hamers-Casterman* 等人, *Nature* 363:446-448 (1993)；Sheriff 等人, *Nature Struct. Biol.* 3:733-736 (1996)。

【0108】 本文中使用且涵蓋許多 HVR 描述。Kabat 互補性決定區(CDR)係基於序列可變性且最常用(Kabat 等人, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 第 5 版, Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991))。而 Chothia 係指結構環之位置(Chothia 及 Lesk, *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987))。AbM HVR 表示 Kabat HVR 與 Chothia 結構環之間的折衷，而且被 Oxford Molecular 之 AbM 抗體模型化軟體使用。「接觸」HVR 係基於對可用複雜晶體結構之分析。以下注明來自於此等 HVR 中之每一者的殘基。

環	Kabat	AbM	Chothia	接觸
L1	L24-L34	L24-L34	L26-L32	L30-L36

L2	L50-L56	L50-L56	L50-L52	L46-L55
L3	L89-L97	L89-L97	L91-L96	L89-L96
H1	H31-H35B	H26-H35B	H26-H32	H30-H35B (Kabat 編號)
H1	H31-H35	H26-H35	H26-H32	H30-H35 (Chothia 編號)
H2	H50-H65	H50-H58	H53-H55	H47-H58
H3	H95-H102	H95-H102	H96-H101	H93-H101

【0109】 HVR 可包含如下「延伸 HVR」：VL 中之 24 至 36 或 24 至 34 (L1)、46 至 56 或 50 至 56(L2)及 89 至 97 或 89 至 96 (L3)，以及 VH 中之 26 至 35 (H1)、50 至 65 或 49 至 65 (H2)及 93 至 102、94 至 102 或 95 至 102 (H3)。對於此等定義中之每一者，可變域殘基係根據 Kabat 等人, *同上* 進行編號。

【0110】 表述「如 Kabat 中之可變域殘基編號」或「如 Kabat 中之胺基酸位置編號」及其變化形式係指 Kabat 等人, *同上*中用於抗體彙編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對應於縮短或插入可變域之 FR 或 HVR 中的更少或額外胺基酸。舉例而言，重鏈可變域可包括在 H2 之殘基 52 之後的單一胺基酸插入(殘基 52a，根據 Kabat)及在重鏈 FR 殘基 82 之後的多個插入殘基(例如，殘基 82a、82b 及 82c 等，根據 Kabat)。對於指定抗體，可藉由在抗體序列之同源性區域與「標準」Kabat 編號序列進行比對來確定殘基之 Kabat 編號。

【0111】 「構架」或「FR」殘基為除如本文中所定義之 HVR 殘基以外的彼等可變域殘基。

【0112】 「人類一致構架」或「受體人類構架」為表示選擇人類免疫球蛋白 VL 或 VH 架構序列時最常存在之胺基酸殘基的架構。一般而言，人類免疫球蛋白 VL 或 VH 序列係選自於可變域序列之亞組。一般而言，序列之亞組為如以下文獻中之亞組：Kabat 等人, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 第 5 版, Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991)。實例包括，對於 VL，亞組可為如 Kabat 等人, *同上*中之亞組 κI、κII、κIII 或 κIV。另外，對於 VH，該亞組可為如 Kabat 等人, *同上*中之亞組 I、亞組 II 或亞組 III。或者，人類一致構架可來源於以

上，其中特定殘基，諸如當藉由將供體構架序列與各種人類構架序列之集合進行比對，基於其與供體構架之同源性來選擇人類構架殘基時。「來源於」人類免疫球蛋白構架或人類一致構架之受體人類構架可包含與其相同之胺基酸序列，或其可含有預先存在之胺基酸序列變化。在一些實施例中，預先存在之胺基酸變化之數目為 10 或更少、9 或更少、8 或更少、7 或更少、6 或更少、5 或更少、4 或更少、3 或更少，或者 2 或更少。

【0113】 「VH 亞組 III 一致構架」包含獲自 Kabat 等人, *同上*之可變重鏈亞組 III 中之胺基酸序列的一致序列。在一個實施例中，VH 亞組 III 一致構架胺基酸序列包含以下序列中之每一者的至少一部分或全部：EVQL VESGGGLVQPGGSLRLSCAAS (HC-FR1) (SEQ ID NO: 229)；WVRQAP GKGLEWV (HC-FR2) (SEQ ID NO: 230)；RFTISADTSKNTAYLQMNSL RAEDTAVYYCAR (HC-FR3) (SEQ ID NO: 232)；及 WGQGTLVTVSA (H C-FR4) (SEQ ID NO: 232)。

【0114】 「VLκI 一致構架」包含獲自 Kabat 等人,同上之可變輕鏈 κ 亞組 I 中之胺基酸序列的一致序列。在一個實施例中，VH 亞組 I 一致構架胺基酸序列包含以下序列中之每一者的至少一部分或全部：DIQMTQSPSS LSASVGDRVTITC (LC-FR1) (SEQ ID NO: 233)；WYQQKPGKAPKLLIY (LC-FR2) (SEQ ID NO: 234)；GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YC (LC-FR3) (SEQ ID NO: 235)；及 FGQGTKVEIKR (LC-FR4) (SEQ I D NO: 236)。

【0115】 在例如 Fc 區之規定位置之「胺基酸修飾」係指取代或缺失規定殘基，或在規定殘基相鄰處插入至少一個胺基酸殘基。在規定殘基「相鄰」處插入意謂在距其一至兩個殘基內插入。插入相對於規定殘基可為 N 末端或 C 末端。本文中之較佳胺基酸修飾為取代。

【0116】 「親和力」係指分子(例如抗體)之單一結合位點與其結合搭配物(例如抗原，例如 TIGIT)之間的非共價相互作用總和的強度。除非另外指示，否則如本文中所使用，「結合親和力」係指體現結合對之成員(例如抗體及抗原)之間的 1:1 相互作用的內在結合親和力。分子 X 對其搭配物 Y 之親和力一般可由解離常數(Kd)表示。可藉由此項技術中已知的常用方法，包

括本文中所描述之彼等方法來量測親和力。以下描述用於量測結合親和力之特定說明性及例示性實施例。

【0117】 「親和力成熟」抗體為在其一或多個 HVR 中具有一或多個變化從而使該抗體對抗原之親和力與不具有彼等變化之親本抗體相比有所改良的抗體。在一個實施例中，親和力成熟抗體對靶抗原具有奈莫耳或甚至皮莫耳親和力。可藉由此項技術中已知的程序來產生親和力成熟抗體。舉例而言，Marks 等人, *Bio/Technology* 10:779-783 (1992)描述藉由 VH 及 VL 結構域改組來達成親和力成熟。HVR 及/或構架殘基之隨機突變誘發由例如以下文獻加以描述：Barbas 等人, *Proc Nat. Acad. Sci. USA* 91:3809-3813 (1994)；Schier 等人, *Gene* 169:147-155 (1995)；Yelton 等人, *J. Immunol.* 155:1994-2004 (1995)；Jackson 等人, *J. Immunol.* 154(7):3310-9 (1995)；及 Hawkins 等人, *J. Mol. Biol.* 226:889-896 (1992)。

【0118】 如本文中所使用，術語「結合」、「特異性結合」或「具有特異性」係指可量測且可再現之相互作用，諸如標靶與抗體之間的結合，其決定標靶在存在分子(包括生物分子)之異源群體的情況下的存在。舉例而言，特異性結合標靶(其可為抗原決定基)之抗體為與其結合其他標靶相比以更大親和力、親合力、更容易及/或以更長持續時間結合此標靶之抗體。在一個實施例中，抗體與無關標靶之結合程度小於該抗體與該標靶之結合的約 10%，如例如藉由放射免疫分析法(RIA)所量測。在某些實施例中，特異性結合標靶之抗體具有≤ 1μM、≤ 100 nM、≤ 10 nM、≤ 1 nM 或≤ 0.1 nM 之解離常數(Kd)。在某些實施例中，抗體特異性結合蛋白質上在來自於不同物種之蛋白質間得以保守之抗原決定基。在另一實施例中，特異性結合可包括但不需要排他性結合。如本文中所使用之該術語可例如由對標靶具有 10^{-4} M 或更低、或者 10^{-5} M 或更低、或者 10^{-6} M 或更低、或者 10^{-7} M 或更低、或者 10^{-8} M 或更低、或者 10^{-9} M 或更低、或者 10^{-10} M 或更低、或者 10^{-11} M 或更低、或者 10^{-12} M 或更低之 Kd 或者介於 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 Kd 的分子來展現。如熟習此項技術者應瞭解，親和力與 Kd 值逆相關。對抗原之高親和力由低 Kd 值來量度。在一個實施例中，術語「特異性結合」係指分子與特定多肽或特定多肽上之

抗原決定基結合而實質上不與任何其他多肽或多肽抗原決定基結合的結合。

【0119】 如本文中所使用，術語「免疫黏著素」指定可組合異源蛋白質(「黏著素」)之結合特異性與免疫球蛋白恆定域之效應功能的抗體樣分子。在結構上，免疫黏著素包含除抗體之抗原識別及結合位點以外(亦即，「異源」)的具有所要結合特異性之胺基酸序列與免疫球蛋白恆定域序列的融合物。免疫黏著素分子之黏著素部分典型地為至少包含受體或配位體之結合位點的連續胺基酸序列。免疫黏著素中之免疫球蛋白恆定域序列可獲自任何免疫球蛋白，諸如 IgG-1、IgG-2 (包括 IgG2A 及 IgG2B)、IgG-3 或 IgG-4 亞型、IgA (包括 IgA-1 及 IgA-2)、IgE、IgD 或 IgM。Ig 融合物較佳包括本文中所描述之多肽或抗體結構域替代 Ig 分子內之至少一個可變區的取代。在一尤佳實施例中，免疫球蛋白融合物包括 IgG1 分子之鉸鏈、CH2 及 CH3，或鉸鏈、CH1、CH2 及 CH3 區。關於免疫球蛋白融合物之產生，亦參見 1995 年 6 月 27 日頒發之美國專利第 5,428,130 號。舉例而言，適用於本文中之組合療法的免疫黏著素包括包含 OX40L 之細胞外或 OX40 結合部分或者 OX40 之細胞外或 OX40L 結合部分與免疫球蛋白序列恆定域之融合物的多肽，諸如 OX40 ECD-Fc 或 OX40L ECD-Fc。Ig Fc 與細胞表面受體 ECD 之免疫黏著素組合有時稱為可溶性受體。

【0120】 「融合蛋白質」及「融合多肽」係指具有兩個共價連接在一起之部分的多肽，其中該等部分各自為具有不同的性質的多肽。該性質可為生物學性質，諸如試管內或活體內活性。該性質亦可為簡單化學或物質性質，諸如與靶分子之結合、對反應之催化作用等。該兩個部分可由單一肽鍵直接連接，或由肽連接子連接但彼此在閱讀框中。

【0121】 術語「Fc 區」在本文中用於定義免疫球蛋白重鏈之 C 末端區，包括天然序列 Fc 區及變異 Fc 區。雖然免疫球蛋白重鏈 Fc 區之邊界可能變化，但人類 IgG 重鏈 Fc 區通常定義為自位置 Cys226 上之胺基酸殘基或自 Pro230 延伸至其羧基末端。可移除 Fc 區之 C 末端離胺酸(殘基 447，根據 EU 編號系統)，例如，在抗體產生或純化期間或藉由對編碼抗體重鏈之核酸進行重組工程改造。因此，完整抗體之組成可包含移除所有 K447 殘

基之抗體群體、未移除 K447 殘基之抗體群體及存在有 K447 殘基與無 K447 殘基之抗體的混合物的抗體群體。適用於本發明抗體中之天然序列 Fc 區包括人類 IgG1、IgG2 (IgG2A、IgG2B)、IgG3 及 IgG4。

【0122】 「Fc 受體」或「FcR」描述結合抗體 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 FcγRI、FcγRII 及 FcγRIII 子類之受體，包括此等受體之對偶基因變異體或者剪接形式，FcγRII 受體包括 FcγRIIA (「活化受體」)及 FcγRIIB (「抑制受體」)，其具有類似之胺基酸序列，主要在其胞質域方面有所不同。活化受體 FcγRIIA 在其胞質域中含有基於免疫受體酪胺酸之活化基元(ITAM)。抑制受體 FcγRIIB 在其胞質域中含有基於免疫受體酪胺酸之抑制基元(ITIM)。(參見 M. Daëron, *Annu. Rev. Immunol.* 15:203-234 (1997))。FcR 綜述於以下文獻中：Ravetch 及 Kinet, *Annu. Rev. Immunol.* 9: 457-92 (1991)；Capel 等人, *Immunomethods* 4: 25-34 (1994)；及 de Haas 等人, *J. Lab. Clin. Med.* 126: 330-41 (1995)。在本文中，術語「FcR」涵蓋其他 FcR，包括有待於將來鑑別之彼等 FcR。

【0123】 「人類效應細胞」係指表現一或多種 FcR 且執行效應功能之白血球。在某些實施例中，該等細胞至少表現 FcγRIII 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。該等效應細胞可自天然來源，例如自血液分離。

【0124】 「效應功能」係指可歸因於抗體 Fc 區且隨抗體同型而變化之彼等生物學活性。抗體效應功能之實例包括：C1q 結合及補體依賴性細胞毒性(CDC)；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)下調；及 B 細胞活化。

【0125】 如本文中所使用之片語「實質上減少」或「實質上不同」表示兩個數值(一般而言，一個與分子相關而另一個與參考/比較分子相關)之間的差異程度之高足以使得熟習此項技術者將認為該兩個值之間的差異在藉由該等值(例如，Kd 值)量度之生物學特徵的情形下具有統計顯著性。作為參考/比較分子之值的函數，該兩個值之間的差異例如大於約 10%、大於

約 20%、大於約 30%、大於約 40%及/或大於約 50%。

【0126】 如本文中所使用之術語「實質上相似」或「實質上相同」表示兩個數值(舉例而言，一個與本發明之抗體相關而另一個與參考/比較抗體相關)之間的相似性程度足夠高，使得熟習此項技術者將認為該兩個值之間的差異在藉由該等值(例如，Kd 值)量度之生物學特徵的情形下具有極小或不具有生物學及/或統計顯著性。作為參考/比較值之函數，該兩個值之間的差異例如小於約 50%、小於約 40%、小於約 30%、小於約 20%及/或小於約 10%。

【0127】 術語「拮抗劑」係以最廣泛意義使用且包括部分或完全阻斷、抑制或中和本文中所揭示之天然多肽之生物活性的任何分子。以類似方式，術語「促效劑」係以最廣泛意義使用且包括模擬本文中所揭示之天然多肽之生物活性的任何分子。適合之促效劑或拮抗劑分子尤其包括促效或拮抗抗體或抗體片段、天然多肽之片段或胺基酸序列變異體、肽、反義寡核苷酸、小有機分子等。用於鑑別多肽之促效劑或拮抗劑的方法可包括使多肽與候選促效劑或拮抗劑分子接觸且量測正常情況下與該多肽相關之一或多種生物活性的可偵測之變化。

【0128】 如本文中所使用，靶分子之「拮抗抗體」係指藉由減少靶分子編碼核酸的轉錄或轉譯或者藉由抑制或阻斷靶分子活性或者兩者來干擾靶分子之正常功能的抗體。舉例而言，TIGIT 之拮抗抗體可被視為藉由減少 TIGIT 編碼核酸的轉錄或轉譯或者藉由抑制或阻斷 TIGIT 多肽活性或者兩者來干擾 TIGIT 之正常功能的抗體或其抗 TIGIT 結合片段。熟習此項技術者應理解，在一些情況下，TIGIT 之拮抗抗體可拮抗一種 TIGIT 活性而不影響另一種 TIGIT 活性。舉例而言，用於本文中之某些方法中的理想 TIGIT 拮抗抗體為響應於 PVR 相互作用、PVRL3 相互作用或 PVRL2 相互作用之一而拮抗 TIGIT 活性而例如不影響或以最低限度影響其他 TIGIT 相互作用中之任一者的 TIGIT 拮抗抗體。

【0129】 術語「TIGIT 拮抗劑」及「TIGIT 活性或 TIGIT 表現之拮抗劑」可互換使用且係指藉由減少 TIGIT 編碼核酸之轉錄或轉譯或者藉由抑制或阻斷 TIGIT 多肽活性或者兩者而干擾 TIGIT 之正常功能的化合物。

TIGIT 拮抗劑之實例包括但不限於反義多核苷酸、干擾 RNA、催化 RNA、RNA-DNA 嵌合體、TIGIT 特異性適體、抗 TIGIT 抗體、抗 TIGIT 抗體之 TIGIT 結合片段、TIGIT 結合小分子、TIGIT 結合肽，及特異性結合 TIGIT 從而使得 TIGIT 拮抗劑與 TIGIT 之間的相互作用減少或中止 TIGIT 活性或表現的其他多肽(包括但不限於一或多個 TIGIT 配位體之 TIGIT 結合片段，視情況與一或多個額外結構域融合)。熟習此項技術者應理解，在一些情況下，TIGIT 拮抗劑可拮抗一種 TIGIT 活性而不影響另一種 TIGIT 活性。舉例而言，用於本文中之某些方法中的理想 TIGIT 拮抗劑為響應於 PVR 相互作用、PVRL3 相互作用或 PVRL2 相互作用之一而拮抗 TIGIT 活性而例如不影響或以最低限度影響其他 TIGIT 相互作用中之任一者的 TIGIT 拮抗劑。

【0130】 術語「PVR 拮抗劑」及「PVR 活性或 PVR 表現之拮抗劑」可互換使用且係指藉由減少 PVR 編碼核酸之轉錄或轉譯或者藉由抑制或阻斷 PVR 多肽活性或者兩者而干擾 PVR 之正常功能的化合物。PVR 拮抗劑之實例包括但不限於反義多核苷酸、干擾 RNA、催化 RNA、RNA-DNA 嵌合體、PVR 特異性適體、抗 PVR 抗體、抗 PVR 抗體之 PVR 結合片段、PVR 結合小分子、PVR 結合肽，以及特異性結合 PVR 從而使得 PVR 拮抗劑與 PVR 之間的相互作用可減少或中止 PVR 活性或表現的其他多肽(包括但不限於一或多個 PVR 配位體之 PVR 結合片段，視情況與一或多個其他結構域融合)。熟習此項技術者應理解，在一些情況下，PVR 拮抗劑可拮抗一種 PVR 活性而不影響另一種 PVR 活性。舉例而言，用於本文中之某些方法中的理想 PVR 拮抗劑為響應於 TIGIT 相互作用來拮抗 PVR 活性而不影響 PVR-CD96 及/或 PVR-CD226 相互作用的 PVR 拮抗劑。

【0131】 術語「PD-1 軸結合拮抗劑」係指抑制 PD-1 軸結合搭配物與其結合搭配物中之一或多者的相互作用，以便移除由 PD-1 信號傳導軸上之信號傳導引起之 T 細胞功能障礙，結果為恢復或增強 T 細胞功能(例如增殖、細胞因子產生、靶細胞殺死)的分子。如本文中所使用，PD-1 軸結合拮抗劑包括 PD-1 結合拮抗劑、PD-L1 結合拮抗劑及 PD-L2 結合拮抗劑。

【0132】 術語「PD-1 結合拮抗劑」係指減少、阻斷、抑制、消除或干擾由 PD-1 與其結合搭配物(諸如 PD-L1、PD-L2)中之一或多者的相互作

用引起之信號轉導的分子。在一些實施例中，該 PD-1 結合拮抗劑為抑制 PD-1 與其結合搭配物搭配物中之一或多者之結合的分子。在一特定態樣中，該 PD-1 結合拮抗劑抑制 PD-1 與 PD-L1 及/或 PD-L2 之結合。舉例而言，PD-1 結合拮抗劑包括抗 PD-1 抗體、其抗原結合片段、免疫黏著素、融合蛋白質、寡肽及可減少、阻斷、抑制、消除或干擾由 PD-1 與 PD-L1 及/或PD-L2之相互作用引起之信號轉導的其他分子。在一個實施例中，PD-1 結合拮抗劑減少由或藉由 T 淋巴細胞上所表現之細胞表面蛋白質介導之負共刺激信號藉由 PD-1 介導之信號傳導，只要使功能障礙 T 細胞之功能障礙減輕即可(例如增強對抗原識別之效應因子反應)。在一些實施例中，該 PD-1 結合拮抗劑為抗 PD-1 抗體。在一特定態樣中，PD-1 結合拮抗劑為本文中所描述之 MDX-1106 (尼魯單抗)。在另一特定態樣中，PD-1 結合拮抗劑為本文中所描述之 MK-3475 (蘭利珠單抗)。在另一特定態樣中，PD-1 結合拮抗劑為本文中所描述之 CT-011 (皮地珠單抗)。在另一特定態樣中，PD-1 結合拮抗劑為本文中所描述之 MEDI-0680 (AMP-514)。在另一特定態樣中，PD-1 結合拮抗劑為本文中所描述之 PDR001。在另一特定態樣中，PD-1 結合拮抗劑為本文中所描述之 REGN2810。在另一特定態樣中，PD-1 結合拮抗劑為本文中所描述之 BGB-108。

【0133】 術語「PD-L1 結合拮抗劑」係指減少、阻斷、抑制、消除或干擾由 PD-L1 與其結合搭配物(諸如 PD-1、B7-1)中之一或多者的相互作用引起之信號轉導的分子。在一些實施例中，PD-L1 結合拮抗劑為抑制 PD-L1 與其結合搭配物之結合的分子。在一特定態樣中，該 PD-L1 結合拮抗劑抑制 PD-L1 與 PD-1 及/或 B7-1 之結合。在一些實施例中，PD-L1 結合拮抗劑包括抗 PD-L1 抗體、其抗原結合片段、免疫黏著素、融合蛋白質、寡肽，及減少、阻斷、抑制、消除或干擾由 PD-L1 與其結合搭配物(諸如 PD-1、B7-1)中之一或多者的相互作用引起之信號轉導的其他分子。在一個實施例中，PD-L1 結合拮抗劑減少由或藉由 T 淋巴細胞上所表現之細胞表面蛋白質介導之負共刺激信號藉由 PD-L1 介導之信號傳導，只要使功能障礙 T 細胞之功能障礙減輕即可(例如增強對抗原識別之效應因子反應)。在一些實施例中，PD-L1 結合拮抗劑為抗 PD-L1 抗體。在一特定態樣中，抗 PD-L1 抗

體為本文中所描述之 YW243.55.S70。在另一特定態樣中，抗 PD-L1 抗體為本文中所描述之 MDX-1105。在另一特定態樣中，抗 PD-L1 抗體為本文中所描述之 MPDL3280A (阿替珠單抗)。在另一特定態樣中，抗 PD-L1 抗體為本文中所描述之 MEDI4736 (度伐魯單抗)。在另一特定態樣中，抗 PD-L1 抗體為本文中所描述之 YW243.55.S70。在另一特定態樣中，抗 PD-L1 抗體為本文中所描述之 MSB0010718C (阿維魯單抗)。

【0134】 術語「PD-L2 結合拮抗劑」係指減少、阻斷、抑制、消除或干擾由 PD-L2 與其結合搭配物(諸如 PD-1)中之一或多者的相互作用引起之信號轉導的分子。在一些實施例中，PD-L2 結合拮抗劑為抑制 PD-L2 與其結合搭配物中之一或多者之結合的分子。在一特定態樣中，該 PD-L2 結合拮抗劑抑制 PD-L2 與 PD-1 之結合。在一些實施例中，該 PD-L2 拮抗劑包括抗 PD-L2 抗體、其抗原結合片段、免疫黏著素、融合蛋白質、寡肽，及減少、阻斷、抑制、消除或干擾由 PD-L2 與其結合搭配物(諸如 PD-1)中之一或多者的相互作用引起之信號轉導的其他分子。在一個實施例中，PD-L2 結合拮抗劑減少由或藉由 T 淋巴細胞上所表現之細胞表面蛋白質介導之負共刺激信號藉由 PD-L2 介導之信號傳導，只要使功能障礙 T 細胞之功能障礙減輕即可(例如增強對抗原識別之效應因子反應)。在一些實施例中，PD-L2 結合拮抗劑為免疫黏著素。

【0135】 除非另外指示，否則如本文中所使用之術語「OX40」係指來自於任何脊椎動物來源，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)之任何天然 OX40。該術語涵蓋「全長」未處理 OX40 以及由在細胞中進行處理而產生之任何形式之 OX40。該術語亦涵蓋天然存在之 OX40 變異體，例如剪接變異體或對偶基因變異體。例示性人類 OX40 之胺基酸序列闡述於 SEQ ID NO:354 中。

【0136】 「OX40 活化」係指 OX40 受體之活化。一般而言，OX40 活化引起信號轉導。

【0137】 術語「適體」係指能夠結合諸如多肽之靶分子的核酸分子。舉例而言，本發明之適體可特異性結合 TIGIT 多肽或可調節 TIGIT 表現之信號傳導途徑中的分子。適體之產生及治療用途在此項技術中為充分確立

的。參見例如美國專利第 5,475,096 號，及 MACUGEN® (Eyetech，New York)用於治療年齡相關黃斑變性之治療效力。

【0138】 在免疫功能障礙之情形下，術語「功能障礙」係指對抗原刺激之免疫反應性降低的狀態。

【0139】 如本文中所使用，術語「功能障礙」亦包括對抗原識別不敏感或無反應，特定言之，將抗原識別轉譯成諸如增殖、細胞因子產生(例如γ干擾素)及/或靶細胞殺死之下游 T 細胞效應功能的能力受損。

【0140】 「抗體依賴性細胞介導之細胞毒性」或「ADCC」係指與某些細胞毒性細胞(例如 NK 細胞、嗜中性白血球及巨噬細胞)上所呈現之 Fc 受體(FcR)結合的分泌免疫球蛋白使得此等細胞毒性效應細胞能夠特異性結合攜帶抗原之靶細胞且隨後用細胞毒素殺死該靶細胞的細胞毒性形式。用於介導 ADCC 之主要細胞 NK 細胞僅表現 FcγRIII，而單核細胞表現 FcγRI、FcγRII 及 FcγRIII。造血細胞上之 FcR 表現彙總於 Ravetch 及 Kinet, *Annu. Rev. Immunol* 9:457-92 (1991)第 464 頁之表 3 中。為了評估相關分子之 ADCC 活性，可進行試管內 ADCC 分析，諸如美國專利第 5,500,362 號或第 5,821,337 號或者美國專利第 6,737,056 號(Presta)中所描述者。適用於該等分析之效應細胞包括 PBMC 及 NK 細胞。替代地，或另外，可在活體內，例如在諸如 Clynes 等人, *PNAS (USA)* 95:652-656 (1998)中所揭示之動物模型的動物模型中評估相關分子之 ADCC 活性。本文中之實例中提供用於評估 ADCC 活性之例示性分析。

【0141】 術語「無反應性」係指由 T 細胞受體所遞送之不完全或不充足信號引起之對抗原刺激無反應之狀態(例如在不存在 ras 活化之情況下，細胞內 Ca^{2+}增加)。在不存在共刺激之情況下在用抗原刺激時亦可產生 T 細胞無反應性，從而使該細胞變得即使在共刺激之情形下亦對隨後之抗原活化不敏感。無反應狀態通常可因存在介白素-2 (IL-2)而得以克服。無反應性 T 細胞不進行純系擴增及/或獲得效應功能。

【0142】 「增強 T 細胞功能」意謂誘導、引起或刺激效應或記憶 T 細胞具有更新、持續或擴增之生物功能。增強 T 細胞功能之實例包括：相對於干預之前的水準，來自 $CD8^+$效應 T 細胞之 γ-干擾素分泌有所增加、來

自 CD4+記憶及/或效應 T 細胞之 γ-干擾素分泌有所增加、來自 CD4+效應及/或記憶 T 細胞之增殖有所增加、來自 CD8+效應 T 細胞之增殖有所增加、抗原反應性(例如清除率)有所增加。在一個實施例中，增強水準為至少 50%，或者 60%、70%、80%、90%、100%、120%、150%、200%。量測此增強之方式為熟習此項技術者已知的。

【0143】 術語「耗竭」係指由許多慢性感染及癌症期間出現之持續 TCR 信號傳導所致之呈 T 細胞功能障礙狀態的 T 細胞耗竭。其與無反應性之不同之處在於其並非由不完全或缺乏信號傳導，而是由持續信號傳導所致。其由不良效應功能、抑制受體持續表現及與功能效應或記憶 T 細胞不同的轉錄狀態來定義。耗竭妨礙對感染及腫瘤之最佳控制。耗竭可由外在負調節途徑(例如免疫調節細胞因子)以及細胞內在負調節(共刺激)途徑(PD-1、B7-H3、B7-H4 等)引起。

【0144】 「增強 T 細胞功能」意謂誘導、引起或刺激 T 細胞具有持續或擴增之生物功能或者更新或再活化已耗竭或無活性之 T 細胞。增強 T 細胞功能之實例包括：相對於干預之前的水準，來自 $CD8^+$ T 細胞之 γ 干擾素分泌有所增加、抗原反應性(例如病毒、病原體或腫瘤清除率)有所增加。在一個實施例中，增強水準為至少 50%，或者 60%、70%、80%、90%、100%、120%、150%、200%。量測此增強之方式為熟習此項技術者已知的。

【0145】 「T 細胞功能障礙病症」為以對抗原刺激之反應性降低為特徵的 T 細胞病症或病狀。在一特定實施例中，T 細胞功能障礙病症為尤其與經由 OX40 及/或 OX40L 進行之信號傳導的不當減少相關的病症。在另一實施例中，T 細胞功能障礙病症為 T 細胞無反應或者分泌細胞因子、增殖或執行細胞溶解活性之能力有所降低的病症。在一特定態樣中，反應性降低造成對表現免疫原之病原體或腫瘤之無效控制。以 T 細胞功能障礙為特徵之 T 細胞功能障礙病症之實例包括原因不明性急性感染、慢性感染及腫瘤免疫。

【0146】 「腫瘤免疫」係指腫瘤回避免疫識別及清除之過程。因而，作為治療原理，當此種回避被減弱時腫瘤免疫得到「治療」，且腫瘤受到免疫系統識別並攻擊。腫瘤識別之實例包括腫瘤結合、腫瘤收縮及腫瘤清除。

【0147】 「免疫原性」係指特定物質激起免疫反應之能力。腫瘤具有免疫原性，且增強腫瘤免疫原性有助於藉由免疫反應清除腫瘤細胞。增強腫瘤免疫原性之實例包括但不限於用 OX40 結合促效劑(例如抗 OX40 促效抗體)及 TIGIT 抑制劑(例如抗 TIGIT 阻斷抗體)進行治療。

【0148】 「持續反應」係指在停止治療後對減緩腫瘤生長之持續效應。舉例而言，腫瘤尺寸與投與階段開始時之尺寸相比可保持相同或較小。在一些實施例中，持續反應具有至少與治療持續時間相同、為治療持續時間之至少 1.5 倍、2.0 倍、2.5 倍或 3.0 倍長度的持續時間。

【0149】 如本文中所使用之「載劑」包括在所採用之劑量及濃度下對暴露於其之細胞或哺乳動物無毒的醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或穩定劑。生理學上可接受之載劑通常為 pH 值緩衝水溶液。生理學上可接受之載劑的實例包括緩衝劑，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；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，諸如聚乙烯吡咯啶酮；胺基酸，諸如甘胺酸、麩胺醯胺、天冬醯胺、精胺酸或離胺酸；單糖、二糖及其他碳水化合物，包括葡萄糖、甘露糖或糊精；螯合劑，諸如 EDTA；糖醇，諸如甘露糖醇或山梨糖醇；成鹽相對離子，諸如鈉；及/或非離子界面活性劑，諸如 TWEEN™、聚乙二醇(PEG)及 PLURONICS™。

【0150】 「包裝插頁」係指照例包括在藥品商業包裝中之說明書，其含有關於適應症、用法、劑量、投與、禁忌、可與包裝產品組合之其他藥品及/或關於使用此種藥品之警告的資訊。

【0151】 如本文中所使用，術語「治療」係指設計用於在臨床病理學過程中改變所治療之個體或細胞之天然過程的臨床干預。理想治療效果包括降低疾病進展速率、改善或減輕疾病狀態及緩解或改良預後。舉例而言，若與癌症相關之一或多種症狀得以緩解或消除，則個體得到成功「治療」，包括但不限於減緩癌細胞增殖(或破壞癌細胞)、減輕由該疾病引起之症狀、提高受該疾病困擾者之生活品質、降低治療該疾病所需之其他藥物的劑量、延遲疾病進展及/或延長個體存活時間。

【0152】 如本文中所使用，「延遲疾病進展」意謂延緩、阻礙、減緩、

延遲、穩定及/或推遲疾病(諸如癌症)之發展。此延遲可具有變化的時間長度，視病史及/或所治療之個體而定。如熟習此項技術者顯而易見，充分或顯著延遲實際上可涵蓋預防，因為個體不會發展該疾病。舉例而言，可延遲晚期癌症(諸如轉移之發展)。

【0153】 如本文中所使用，術語「減少或抑制癌症復發」意謂減少或抑制腫瘤或癌症復發或者腫瘤或癌症進展。

【0154】 如本文中所使用，術語「癌症」及「癌瘤」係指或描述哺乳動物中典型地以不受調節之細胞生長為特徵的生理病狀。此定義中包括良性及惡性癌症以及休眠期腫瘤或微轉移。癌症之實例包括但不限於癌瘤、骨髓瘤、淋巴瘤、母細胞瘤、肉瘤及白血病。該等癌症之更特定實例包括多發性骨髓瘤(MM)、鱗狀細胞癌、肺癌(包括小細胞肺癌、非小細胞肺癌、肺腺癌及肺鱗狀癌)、腹膜癌、肝細胞癌、胃癌(包括胃腸癌)、胰臟癌、神經膠母細胞瘤、子宮頸癌、卵巢癌、肝癌、膀胱癌、肝瘤、乳癌、結腸癌、結腸直腸癌、子宮內膜或子宮癌、唾液腺癌、腎癌、肝癌、前列腺癌、陰門癌、甲狀腺癌、肝癌及各種類型頭頸癌，以及 B 細胞淋巴瘤(包括低級/濾泡性非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma，NHL)；小淋巴細胞(SL) NHL；中級/濾泡性 NHL；中級瀰漫性 NHL；高級免疫母細胞 NHL；高級淋巴母細胞 NHL；高級小無裂細胞 NHL；大體積疾病 NHL；套細胞淋巴瘤；AIDS 相關淋巴瘤；及瓦爾登斯托姆氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's Macroglobulinemia))、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、毛細胞白血病、慢性髓母細胞性白血病及移植後淋巴組織增生病症(PTLD)，以及與母斑細胞病相關之異常血管增殖、水腫(諸如與腦腫瘤相關之水腫)及梅格斯症候群(Meigs' syndrome)。

【0155】 術語「腫瘤」係指所有贅生性細胞生長及增殖(無論是惡性或是良性)以及所有癌前及癌性細胞及組織。如本文中所提及，術語「癌症」、「癌瘤」、「細胞增殖性病症」、「增殖性病症」及「腫瘤」不互相排斥。

【0156】 如本文中所使用，「轉移」意謂癌症自其原發性部位向體內其他位置擴散。癌細胞可脫離原發性腫瘤，滲入淋巴及血管中，經由血流循環，且在體內其他處正常組織中之遠端病灶中生長(轉移)。轉移可為局部

轉移或遠端轉移。轉移為依賴於腫瘤細胞脫離原發性腫瘤，經由血流行進且停在遠端部位之順次過程。在新部位，細胞建立血液供應且可生長以形成威脅到生命之質量。腫瘤細胞內之刺激性及抑制性分子途徑調節此行為，且遠端部位中腫瘤細胞與宿主細胞之間的相互作用亦為重要的。

【0157】 「有效量」至少為可量測地改良或預防特定病症所需之最低濃度。本文中之有效量可根據諸多因素而變化，諸如患者之疾病狀態、年齡、性別及體重，以及抗體在個體中引發所要反應之能力。有效量亦為治療有益效應勝過任何毒性或不利治療效應的量。對於預防性用途，有益或所要結果包括諸如消除或降低疾病(包括疾病之生物化學、組織學和/或行為學症狀、其併發症及疾病發展期間呈現之中間病理學表型)風險、減輕疾病嚴重程度或延遲疾病發作之結果。對於治療性用途，有益或所要結果包括諸如減輕由疾病引起之一或多種症狀、提高受疾病困擾者之生活品質、降低治療疾病所需之其他藥物之劑量、增強另一藥物之效果(諸如經由靶向)、延遲疾病進展及/或延長存活時間之臨床結果。在癌症或腫瘤之情況下，藥物之有效量可在以下方面具有效果：減少癌細胞數目；減小腫瘤尺寸；抑制(亦即，在一定程度上減緩且理想地終止)癌細胞浸潤至周圍器官中；抑制(亦即，在一定程度上減緩且理想地終止)腫瘤轉移；在一定程度上抑制腫瘤生長；及/或在一定程度上減輕與病症相關之一或多種症狀。可在一或多次投與中投與有效量。出於本發明之目的，藥物、化合物或醫藥組合物之有效量為足以直接或間接地實現預防性或治療性治療的量。如在臨床情形下所理解，藥物、化合物或醫藥組合物之有效量可能或可能不在連同另一藥物、化合物或醫藥組合物時達成。因此，在投與一或多種治療劑之情形下可考慮「有效量」，且可考慮給與有效量之單一藥劑，若連同一或多種其他藥劑一起，則可能達成或達成理想結果。

【0158】 如本文中所使用，「連同」係指投與一種治療形態加上另一治療形態。因而，「連同」係指在向個體投與一種治療形態之前、期間或之後投與另一治療形態。

【0159】 如本文中所使用，「個體」或「個人」意謂哺乳動物，包括但不限於人類或非人類哺乳動物，諸如牛、馬、犬、綿羊或貓。個體較佳

為人類。患者在本文中亦為個體。

【0160】 「化學治療劑」包括適用於治療癌症之化學化合物。化學治療劑之實例包括化學治療劑之實例包括埃羅替尼(erlotinib) (TARCEVA®，Genentech/OSI Pharm.)、硼替佐米(bortezomib) (VELCADE®，Millennium Pharm.)、二硫龍(disulfiram)、沒食子酸表兒茶素、鹽孢菌醯胺 A (salinosporamide A)、卡非佐米(carfilzomib)、17-AAG (格爾德黴素(geldanamycin))、根赤殼菌素(radicicol)、乳酸脫氫酶 A (LDH-A)、氟維司群(fulvestrant) (FASLODEX®，AstraZeneca)、舒尼替尼(sunitib) (SUTENT®，Pfizer/Sugen)、來曲唑(letrozole) (FEMARA®，Novartis)、甲磺酸伊馬替尼(GLEEVEC®，Novartis)、非那舒特(finasunate) (VATALANIB®，Novartis)、奧沙利鉑(oxaliplatin) (ELOXATIN®，Sanofi)、5-FU (5-氟尿嘧啶)、甲醯四氫葉酸、雷帕黴素(Rapamycin) (西羅莫司(Sirolimus)，RAPAMUNE®，Wyeth)、拉帕替尼(Lapatinib) (TYKERB®，GSK572016，Glaxo Smith Kline)、氯那法尼(Lonafamib) (SCH 66336)、索拉非尼(sorafenib) (NEXAVAR®，Bayer Labs)、吉非替尼(gefitinib) (IRESSA®，AstraZeneca)、AG1478；烷基化劑，諸如噻替派(thiotepa)及 CYTOXAN®環磷醯胺；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)、卡巴醌(carboquone)、美妥替哌(meturedopa)及烏瑞替哌(uredopa)；乙烯亞胺及甲基蜜胺，包括六甲蜜胺、三乙烯蜜胺、三亞乙基磷醯胺、三亞乙基硫代磷醯胺及三甲基蜜胺；聚乙醯(尤其布拉他辛(bullatacin)及布拉他辛酮(bullatacinone))；喜樹鹼(包括拓朴替康(topotecan)及伊立替康(irinotecan))；苔蘚抑素(bryostatin)；海綿聚乙醯(callystatin)；CC-1065 (包括其阿多來新(adozelesin)、卡折來新(carzelesin)及比折來新(bizelesin)合成類似物)；念珠藻素(cryptophycin) (尤其念珠藻素 1 及念珠藻素 8)；腎上腺類固醇(包括強體松(prednisone)及培尼皮質醇(prednisolone))；醋酸環丙孕酮；5α-還原酶，包括菲那雄胺(finasteride)及度他雄胺(dutasteride)；伏立諾他(vorinostat)、羅米地辛(romidepsin)、帕比司他(panobinostat)、丙戊酸(valproic acid)、莫西司他(mocetinostat)、尾海兔素(dolastatin)；阿地白介素、滑石倍癌黴素(duocarmycin) (包括合成類似物

KW-2189 及 CB1-TM1)；艾榴塞洛素(eleutherobin)；水鬼蕉鹼(pancratistatin)；匍枝珊瑚醇(sarcodictyin)；海綿抑素(spongistatin)；氮芥類，諸如苯丁酸氮芥(chlorambucil)、萘氮芥(chlomaphazine)、氯磷醯胺(chlorophosphamide)、雌氮芥(estramustine)、異環磷醯胺(ifosfamide)、甲氮芥(mechlorethamine)、氧化甲氮芥鹽酸鹽、美法侖(melphalan)、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(ranimnustine)；抗生素，諸如烯二炔抗生素(例如卡奇黴素(calicheamicin)，尤其卡奇黴素 γ1I 及卡奇黴素 ω1I) (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. 1994 33:183-186)；達內黴素(dynemicin)，包括達內黴素 A；雙膦酸鹽，諸如氯屈膦酸鹽；埃斯培拉黴素(esperamicin)；以及新製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)、安麴黴素(authramycin)、重氮絲胺酸(azaserine)、爭光黴素(bleomycins)、放線菌素 C (cactinomycin)、卡柔比星(carabicin)、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)、地托比星(detorubicin)、6-重氮-5-側氧基-L-正白胺酸、ADRIAMYCIN® (多柔比星(doxorubicin))、N-嗎啉基多柔比星、氰基(N-嗎啉基)多柔比星、2-吡咯啉基多柔比星及去氧多柔比星)、表柔比星(epirubicin)、衣索比星(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，諸如胺甲蝶呤及 5-氟尿嘧啶(5-FU)；葉酸類似物，諸如二甲葉酸、胺甲蝶呤、蝶羅呤(pteropterin)、三甲曲沙(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，諸如安西他濱(ancitabine)、

阿紮胞苷(azacitidine)、6-氮雜尿苷、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷(cytarabine)、雙去氧尿苷(dideoxyuridine)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、依諾他濱(enocitabine)、氟尿苷(floxuridine)；雄激素，諸如卡魯睪酮(calusterone)、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、環硫雄醇(epitiostanol)、美雄烷(mepitiostane)、睪內酯；抗腎上腺抗體，諸如胺魯米特(aminoglutethimide)、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)；安吖啶(amsacrine)；貝斯尿嘧啶(bestrabucil)；比生群(bisantrene)；依達曲沙(edatraxate)；地磷醯胺(defofamine)；秋水仙胺(demecolcine)；地吖醌(diaziquone)；依氟鳥胺酸(elfomithine)；依利醋銨(elliptinium acetate)；埃博黴素(epothilone)；依託格魯(etoglucid)；硝酸鎵；羥基脲；蘑菇多糖；洛尼達寧(lonidainine)；類美登素，諸如美登素(maytansine)及安絲菌素(ansamitocins)；丙脒腙(mitoguazone)；米托蒽醌(mitoxantrone)；莫哌達醇(mopidanmol)；二胺硝吖啶(nitraerine)；噴司他丁(pentostatin)；蛋胺氮芥(phenamet)；吡柔比星(pirarubicin)；洛索蒽醌(losoxantrone)；足葉草酸；2-乙基醯肼；丙卡巴肼(procarbazine)；PSK®聚糖複合物(JHS Natural Products, Eugene, Oreg.)；雷佐生(razoxane)；根黴素(rhizoxin)；西佐喃(sizofuran)；螺旋鍺(spirogermanium)；細交鏈孢菌酮酸(tenuazonic acid)；三亞胺醌(triaziquone)；2,2',2"-三氯三乙胺；單端孢黴烯(尤其T-2毒素、疣孢黴素A(verracurin A)、桿孢菌素A(roridin A)及蛇形菌素(anguidine))；烏瑞坦(urethan)；長春地辛(vindesine)；達卡巴嗪(dacarbazine)；甘露醇氮芥；二溴甘露醇；二溴衛矛醇(mitolactol)；雙溴丙基哌嗪(pipobroman)；加西托辛(gacytosine)；阿糖胞苷(「Ara-C」)；環磷醯胺；噻替派；紫杉烷，例如TAXOL(太平洋紫杉醇；Bristol-Myers Squibb Oncology，Princeton，N.J.)、ABRAXANE®(無Cremophor)、太平洋紫杉醇之經白蛋白工程改造之奈米顆粒調配物(American Pharmaceutical Partners，Schaumberg，Ill.)及TAXOTERE®(多烯紫杉醇(docetaxel)、歐洲紫杉醇(doxetaxel)；Sanofi-Aventis)；氯尿嘧啶；GEMZAR®(吉西他濱(gemcitabine))；6-硫鳥嘌呤；巰基嘌呤；胺甲蝶呤；鉑類似物，諸如順鉑(cisplatin)及卡鉑(carboplatin)；長春花鹼(vinblastine)；

依託泊苷(etoposide) (VP-16)；異環磷醯胺；米托蒽醌；長春新鹼(vincristine)；NAVELBINE® (長春瑞濱(vinorelbine))；能滅瘤(novantrone)；替尼泊苷；依達曲沙(edatrexate)；道諾黴素；胺基蝶呤；卡培他濱(capecitabine) (XELODA®)；伊班膦酸鹽(ibandronate)；CPT-11；拓撲異構酶抑制劑 RFS 2000；二氟甲基鳥胺酸(DMFO)；類視黃醇，諸如視黃酸；及以上任一者之醫藥學上可接受之鹽、酸或衍生物。

【0161】 化學治療劑亦包括(i)用於調節或抑制對腫瘤之激素作用的抗激素劑，諸如抗雌激素藥物及選擇性雌激素受體調節劑(SERM)，包括例如他莫西芬(tamoxifen) (包括 NOLVADEX®；檸檬酸他莫西芬)、雷洛昔芬(raloxifene)、屈洛昔芬(droloxifene)、愛多昔芬(iodoxyfene)、4-羥基他莫昔芬、曲沃昔芬(trioxifene)、雷洛西芬(keoxifene)、LY117018、奧那司酮(onapristone)及 FARESTON® (檸檬酸托瑞米芬(toremifine))；(ii)抑制可調節腎上腺中之雌激素產生的酶芳香酶的芳香酶抑制劑，諸如例如 4(5)-咪唑、胺魯米特、MEGASE® (醋酸甲地孕酮)、AROMASIN® (依西美坦(exemestane)；Pfizer)、福美坦(formestanie)、法倔唑(fadrozole)、RIVISOR® (伏氯唑(vorozole))、FEMARA® (來曲唑；Novartis)及 ARIMIDEX® (阿那曲唑(anastrozole)；AstraZeneca)；(iii)抗雄激素藥物，諸如氟他胺(flutamide)、尼魯米特(nilutamide)、比卡米特(bicalutamide)、亮丙瑞林(leuprolide)及戈舍瑞林(goserelin)；布舍瑞林(buserelin)、曲普瑞林(tripterelin)、醋酸甲羥孕酮(medroxyprogesterone acetate)、己烯雌酚(diethylstilbestrol)、普雷馬林(premarin)、氟甲睪酮(fluoxymesterone)、所有反式視黃酸、芬維 a 胺(fenretinide)以及曲沙他濱(troxacitabine) (1,3-二噁烷核苷胞嘧啶類似物)；(iv)蛋白激酶抑制劑；(v)脂質激酶抑制劑；(vi)反義寡核苷酸，尤其抑制牽涉異常細胞增殖之信號傳導途徑中之基因(諸如，例如 PKC-α、Ralf 及 H-Ras)表現的反義寡核苷酸；(vii)核糖酶，諸如 VEGF 表現抑制劑(例如 ANGIOZYME®)及 HER2 表現抑制劑；(viii)疫苗，諸如基因療法疫苗，例如 ALLOVECTIN®、LEUVECTIN®及 VAXID®；PROLEUKIN®、rIL-2；拓撲異構酶 1 抑制劑，諸如 LURTOTECAN®；ABARELIX® rmRH；及(ix)以上任一者之醫藥學上可接受之鹽、酸及衍生物。

【0162】 化學治療劑亦包括抗體，諸如阿侖單抗(alemtuzumab) (Campath)、貝伐珠單抗(bevacizumab) (AVASTIN®，Genentech)；西妥昔單抗 (cetuximab) (ERBITUX® ， Imclone) ； 帕 尼 單 抗 (panitumumab) (VECTIBIX® ， Amgen) 、 利 妥 昔 單 抗 (rituximab) (RITUXAN® ， Genentech/Biogen Idec)、帕妥珠單抗(pertuzumab) (OMNITARG®、2C4，Genentech)、曲妥珠單抗(trastuzumab) (HERCEPTIN®，Genentech)、托西莫單抗(tositumomab) (Bexxar，Corixia)及抗體藥物結合物吉妥珠單抗奧佐米星(gemtuzumab ozogamicin) (MYLOTARG®，Wyeth)。可作為與本發明化合物組合之藥劑的具有治療潛力的其他人類化單株抗體包括：阿泊珠單抗(apolizumab)、阿塞珠單抗(aselizumab)、阿特珠單抗(atlizumab)、巴匹珠單抗(bapineuzumab)、貝伐珠單抗美坦新(bivatuzumab mertansine)、坎妥珠單抗美坦新(cantuzumab mertansine)、西地珠單抗(cedelizumab)、賽妥珠單抗聚乙二醇(certolizumab pegol)、西福妥珠單抗(cidfusituzumab)、西妥珠單抗(cidtuzumab)、達利珠單抗(daclizumab)、依庫珠單抗(eculizumab)、依法利珠單抗(efalizumab)、依帕珠單抗(epratuzumab)、厄利珠單抗(erlizumab)、泛維珠單抗(felvizumab)、芳妥珠單抗(fontolizumab)、吉妥珠單抗奧佐米星、伊妥珠單抗奧佐米星(inotuzumab ozogamicin)、伊匹單抗(ipilimumab)、拉貝珠單抗(labetuzumab)、林妥珠單抗(lintuzumab)、馬妥珠單抗(matuzumab)、美泊珠單抗(mepolizumab)、莫維珠單抗(motavizumab)、莫托珠單抗(motovizumab)、那他珠單抗(natalizumab)、尼妥珠單抗(nimotuzumab)、尼洛珠單抗(nolovizumab)、奴馬珠單抗(numavizumab)、奧瑞珠單抗(ocrelizumab)、奧瑪珠單抗(omalizumab)、帕利珠單抗(palivizumab)、帕考珠單抗(pascolizumab)、培福妥珠單抗(pecfusituzumab)、培妥珠單抗(pectuzumab)、培克珠單抗(pexelizumab)、雷利珠單抗(ralivizumab)、雷尼珠單抗(ranibizumab)、瑞西珠單抗(reslivizumab)、瑞利珠單抗(reslizumab)、瑞維珠單抗(resyvizumab)、羅維珠單抗(rovelizumab)、盧利珠單抗(ruplizumab)、西羅珠單抗(sibrotuzumab)、西利珠單抗(siplizumab)、松妥珠單抗(sontuzumab)、他卡珠單抗替塞坦(tacatuzumab tetraxetan)、他度珠單抗(tadocizumab)、他利珠單抗(talizumab)、替非珠單抗(tefibazumab)、托西珠

單抗(tocilizumab)、托拉珠單抗(toralizumab)、圖妥珠單抗西莫介白素(tucotuzumab celmoleukin)、圖庫珠單抗(tucusituzumab)、烏馬珠單抗(umavizumab)、烏托珠單抗(urtoxazumab)、優特克單抗(ustekinumab)、維西珠單抗(visilizumab)及抗介白素-12 (ABT-874/J695，Wyeth Research 及 Abbott Laboratories)，其為經基因修飾以識別介白素-12 p40 蛋白之重組專有人類序列全長 IgG1λ 抗體。

【0163】 化學治療劑亦包括「EGFR 抑制劑」，其係指可結合或以其他方式直接與 EGFR 相互作用且防止或減少其信號傳導活性之化合物，且替代地稱為「EGFR 拮抗劑」。該等藥劑之實例包括結合 EGFR 之抗體及小分子。結合 EGFR 之抗體的實例包括 MAb 579 (ATCC CRL HB 8506)、MAb 455 (ATCC CRL HB8507)、MAb 225 (ATCC CRL 8508)、MAb 528 (ATCC CRL 8509) (參見美國專利第 4,943,533 號，Mendelsohn 等人)及其變異體，諸如嵌合 225 (C225 或西妥昔單抗；ERBUTIX®)及重整人類 225 (H225) (參見 WO 96/40210，Imclone Systems Inc.)；完全人類 EGFR 靶向抗體 IMC-11F8 (Imclone)；結合 II 型突變 EGFR 之抗體(美國專利第 5,212,290 號)；如美國專利第 5,891,996 號中所描述之結合 EGFR 之人類化及嵌合抗體；及結合 EGFR 之人類抗體，諸如 ABX-EGF 或帕尼單抗(參見 WO98/50433，Abgenix/Amgen)；EMD 55900 (Stragliotto 等人, Eur. J. Cancer 32A:636-640 (1996))；EMD7200 (馬妥珠單抗)，其為與 EGF 及 TGF-α 兩者競爭 EGFR 結合之針對 EGFR 之人類化 EGFR 抗體(EMD/Merck)；人類 EGFR 抗體 HuMax-EGFR (GenMab)；稱為 E1.1、E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.11、E6.3 及 E7.6.3 且描述於 US 6,235,883 中之完全人類抗體；MDX-447 (Medarex Inc)；及 mAb 806 或人類化 mAb 806 (Johns 等人, J. Biol. Chem. 279(29):30375-30384 (2004))。抗 EGFR 抗體可與細胞毒性劑結合，因而產生免疫結合物(參見例如 EP659,439A2，Merck Patent GmbH)。EGFR 拮抗劑包括小分子，諸如美國專利第 5,616,582 號、第 5,457,105 號、第 5,475,001 號、第 5,654,307 號、第 5,679,683 號、第 6,084,095 號、第 6,265,410 號、第 6,455,534 號、第 6,521,620 號、第 6,596,726 號、第 6,713,484 號、第 5,770,599 號、第 6,140,332 號、第 5,866,572 號、第 6,399,602 號、第 6,344,459 號、

第6,602,863號、第6,391,874號、第6,344,455號、第5,760,041號、第6,002,008號及第 5,747,498 號以及以下 PCT 公開案 WO98/14451、WO98/50038、WO99/09016 及 WO99/24037 中所描述之化合物。特定小分子 EGFR 拮抗劑包括 OSI-774 (CP-358774、埃羅替尼、TARCEVA® Genentech/OSI Pharmaceuticals)；PD 183805 (CI 1033、2-丙醯胺、N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-7-[3-(4-嗎啉基)丙氧基]-6-喹唑啉基]-二鹽酸鹽，Pfizer Inc.)；ZD1839、吉非替尼(IRESSA®) 4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-(3-(N-嗎啉基)丙氧基)喹唑啉，AstraZeneca)；ZM 105180 ((6-胺基-4-(3-甲基苯基-胺基)-喹唑啉，Zeneca)；BIBX-1382 (N8-(3-氯-4-氟-苯基)-N2-(1-甲基-哌啶-4-基)-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2,8-二胺，Boehringer Ingelheim)；PKI-166 ((R)-4-[4-[(1-苯乙基)胺基]-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苯酚)；(R)-6-(4-羥基苯基)-4-[(1-苯乙基)胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶)；CL-387785 (N-[4-[(3-溴苯基)胺基]-6-喹唑啉基]-2-丁炔醯胺)；EKB-569 (N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-3-氰基-7-乙氧基-6-喹啉基]-4-(二甲基胺基)-2-丁烯醯胺) (Wyeth)；AG1478 (Pfizer)；AG1571 (SU 5271；Pfizer)；雙 EGFR/HER2 酪胺酸激酶抑制劑，諸如拉帕替尼(TYKERB®、GSK572016 或 N-[3-氯-4-[(3-氟苯基)甲氧基]苯基]-6[5[[[2-甲基磺醯基)乙基]胺基]甲基]-2-呋喃基]-4-喹唑啉胺)。

【0164】 化學治療劑亦包括「酪胺酸激酶抑制劑」，包括前一段落中所指出之 EGFR 靶向藥物；小分子 HER2 酪胺酸激酶抑制劑，諸如可得自 Takeda 之 TAK165；ErbB2 受體酪胺酸激酶之經口選擇性抑制劑 CP-724,714 (Pfizer 及 OSI)；雙 HER 抑制劑，諸如 EKB-569 (可得自 Wyeth)，其優先結合 EGFR 但抑制 HER2 及 EGFR 過度表現細胞；經口 HER2 及 EGFR 酪胺酸激酶抑制劑拉帕替尼(GSK572016；可得自 Glaxo-SmithKline)；PKI-166 (可得自 Novartis)；泛-HER 抑制劑，諸如卡奈替尼(canertinib) (CI-1033；Pharmacia)；Raf-1 抑制劑，諸如可得自 ISIS Pharmaceuticals 之反義藥劑 ISIS-5132，其抑制 Raf-1 信號傳導；非 HER 靶向 TK 抑制劑，諸如甲磺酸伊馬替尼(GLEEVEC®，可得自 Glaxo SmithKline)；多重靶向酪胺酸激酶抑制劑，諸如舒尼替尼(SUTENT®，可得自 Pfizer)；VEGF 受體酪胺酸激酶抑制劑，諸如瓦他拉尼(vatalanib) (PTK787/ZK222584，可得自 Novartis/Schering

AG)；MAPK 細胞外調節激酶 I 抑制劑 CI-1040 (可得自 Pharmacia)；喹唑啉，諸如 PD 153035、4-(3-氯苯胺基)喹唑啉；吡啶并嘧啶；嘧啶并嘧啶；吡咯并嘧啶，諸如 CGP 59326、CGP 60261 及 CGP 62706；吡唑并嘧啶、4-(苯基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶；薑黃素(二阿魏醯基甲烷、4,5-雙(4-氟苯胺基)酞醯亞胺)；含硝基噻吩部分之酪胺酸磷酸化抑制劑；PD-0183805 (Warner-Lamber)；反義分子(例如結合 HER 編碼核酸之彼等反義分子)；喹噁啉(美國專利第 5,804,396 號)；酪胺酸磷酸化抑制劑(美國專利第 5,804,396 號)；ZD6474 (AstraZeneca)；PTK-787 (Novartis/Schering AG)；泛-HER 抑制劑，諸如 CI-1033 (Pfizer)；Affinitac (ISIS 3521；Isis/Lilly)；甲磺酸伊馬替尼(GLEEVEC®)；PKI 166 (Novartis)；GW2016 (Glaxo SmithKline)；CI-1033 (Pfizer)；EKB-569 (Wyeth)；司馬沙尼(Semaxinib) (Pfizer)；ZD6474 (AstraZeneca)；PTK-787 (Novartis/Schering AG)；INC-1C11 (Imclone)、雷帕黴素(西羅莫司，RAPAMUNE®)；或如任何以下專利公開案中之任一者中所描述：美國專利第 5,804,396 號；WO 1999/09016 (American Cyanamid)；WO 1998/43960 (American Cyanamid)；WO 1997/38983 (Warner Lambert)；WO 1999/06378 (Warner Lambert)；WO 1999/06396 (Warner Lambert)；WO 1996/30347 (Pfizer, Inc)；WO 1996/33978 (Zeneca)；WO 1996/3397 (Zeneca)；及 WO 1996/33980 (Zeneca)。

【0165】 化學治療劑亦包括地塞米松(dexamethasone)、干擾素、秋水仙鹼、氯苯胺啶(metoprine)、環孢黴素、兩性黴素(amphotericin)、甲硝噠唑(metronidazole)、阿侖單抗、阿利維酸(alitretinoin)、別嘌呤醇(allopurinol)、阿米福汀(amifostine)、三氧化二砷、天冬醯胺酶、活 BCG、癌思停(bevacuzimab)、貝沙羅汀(bexarotene)、克拉屈濱、克羅拉濱(clofarabine)、達貝泊汀 α (darbepoetin alfa)、地尼介白素、右雷佐生、依伯汀(epoetin alfa)、埃羅替尼、非格司亭(filgrastim)、醋酸組胺瑞林(histrelin acetate)、替伊莫單抗(ibritumomab)、干擾素 α-2a、干擾素 α-2b、來那度胺、左旋咪唑(levamisole)、美司鈉(mesna)、甲氧沙林(methoxsalen)、南諾龍(nandrolone)、奈拉濱(nelarabine)、諾菲莫單抗(nofetumomab)、奧普瑞介白素(oprelvekin)、帕利夫明(palifermin)、帕米膦酸鹽、培加酶(pegademase)、培門冬酶

(pegaspargase)、聚乙二醇化非格司亭(pegfilgrastim)、培美曲塞二鈉(pemetrexed disodium)、普卡黴素(plicamycin)、葡吩姆鈉(porfimer sodium)、奎吖因(quinacrine)、拉布立酶(rasburicase)、沙格司亭(sargramostim)、替莫唑胺(temozolomide)、VM-26、6-TG、托瑞米芬、維甲酸、ATRA、戊柔比星(valrubicin)、唑來膦酸鹽及唑來膦酸及其醫藥學上可接受之鹽。

【0166】 化學治療劑亦包括氫化可體松(hydrocortisone)、醋酸氫化可體松、醋酸可體松、新戊酸替可體松(tixocortol pivalate)、曲安奈德(triamcinolone acetonide)、氟羥潑尼松龍醇(triamcinolone alcohol)、莫美他松(mometasone)、安西奈德(amcinonide)、布地奈德(budesonide)、地奈德(desonide)、氟欣諾能(fluocinonide)、丙酮化氟新龍(fluocinolone acetonide)、倍他米松(betamethasone)、倍他米松磷酸鈉、地塞米松、地塞米松磷酸鈉、氟考龍(fluocortolone)、氫化可體松-17-丁酸酯、氫化可體松-17-戊酸酯、雙丙酸阿氯米松(aclometasone dipropionate)、戊酸倍他米松、雙丙酸倍他米松、潑尼卡酯(prednicarbate)、氯倍他松-17-丁酸酯、氯倍他松-17-丙酸酯、氟考龍己酸酯、氟考龍新戊酸酯及氟潑尼定醋酸酯(fluprednidene acetate)；免疫選擇性消炎肽(ImSAID)，諸如苯丙胺酸-麩胺醯胺-甘胺酸(FEG)及其 D 異構形式(feG) (IMULAN BioTherapeutics, LLC)；抗風濕病藥物，諸如咪唑硫嘌呤(azathioprine)、環孢靈(ciclosporin) (環孢黴素 A)、D 青黴胺、金鹽、羥氯奎、來氟米特(leflunomide)、米諾環素(minocycline)、柳氮磺胺吡啶；腫瘤壞死因子 α (TNFα)阻斷劑，諸如依那西普(Enbrel)、英利昔單抗(infliximab) (Remicade)、阿達木單抗(adalimumab) (Humira)、賽妥珠單抗聚乙二醇(Cimzia)、戈利木單抗(golimumab) (Simponi)；介白素 1 (IL-1)阻斷劑，諸如阿那白滯素(anakinra) (Kineret)；T 細胞共刺激阻斷劑，諸如阿巴西普(abatacept) (Orencia)；介白素 6 (IL-6)阻斷劑，諸如托西珠單抗(ACTEMERA®)；介白素 13 (IL-13)阻斷劑，諸如來金珠單抗(lebrikizumab)；干擾素 α (IFN)阻斷劑，諸如隆塔珠單抗(Rontalizumab)；β7 整合素阻斷劑，諸如 rhuMAb β7；IgE 途徑阻斷劑，諸如抗 M1 初次免疫單抗；分泌同源三聚 LTa3 及膜結合異源三聚 LTa1/β2 阻斷劑，諸如抗淋巴細胞毒素 α (LTa)；放射性同位素(例如 At211、I131、I125、Y90、Re186、Re188、Sm153、Bi212、

P32、Pb212 及 Lu 放射性同位素)；各種研究藥劑，諸如硫鉑(thioplatin)、PS-341、苯基丁酸酯、ET-18-OCH3 或法尼基轉移酶抑制劑(L-739749、L-744832)；多元酚，諸如槲皮素(quercetin)、白藜蘆素(resveratrol)、白皮杉醇(piceatannol)、沒食子酸表兒茶素、茶黃素(theaflavins)、黃烷醇(flavanols)、原花青素(procyanidins)、樺木酸(betulinic acid)及其衍生物；自噬抑制劑,諸如氯喹；δ-9-四氫大麻酚(屈大麻酚(dronabinol)，MARINOL®)；β-拉帕酮；拉帕醇；秋水仙鹼；樺木酸；乙醯基喜樹鹼、東莨菪素及 9-胺基喜樹鹼)；鬼臼毒素；替加氟(tegafur) (UFTORAL®)；貝沙羅汀(TARGRETIN®)；雙膦酸鹽，諸如氯膦酸鹽(clodronate) (例如 BONEFOS®或 OSTAC®)、艾提膦酸鹽(etidronate) (DIDROCAL®)、NE-58095、唑來膦酸(zoledronic acid)/唑來膦酸鹽(zoledronate) (ZOMETA®)、阿倫膦酸鹽(FOSAMAX®)、帕米膦酸鹽(pamidronate) (AREDIA®)、替魯膦酸鹽(tiludronate) (SKELID®)或利塞膦酸鹽(risedronate) (ACTONEL®)；及表皮生長因子受體(EGF-R)；疫苗，諸如 THERATOPE®疫苗；哌立福新(perifosine)、COX-2 抑制劑(例如塞來昔布(celecoxib)或依託考昔(etoricoxib))、蛋白酶體抑制劑(例如 PS341)；CCI-779；替吡法尼(tipifarnib) (R11577)；奧拉非尼(orafenib)、ABT510；Bcl-2 抑制劑，諸如奧利默森鈉(oblimersen sodium) (GENASENSE®)；匹杉瓊；法尼基轉移酶抑制劑，諸如洛那法尼(lonafarnib) (SCH 6636，SARASAR™)；及以上任一者之醫藥學上可接受之鹽、酸或衍生物；以及以上兩者或更多者之組合，諸如環磷醯胺、多柔比星、長春新鹼及潑尼松龍組合療法之縮寫 CHOP；及利用奧沙利鉑(ELOXATIN™)與 5-FU 及甲醯四氫葉酸之組合的治療方案的縮寫 FOLFOX。

【0167】 化學治療劑亦包括具有止痛、退熱及消炎效應之非類固醇消炎藥。NSAID 包括酶環加氧酶之非選擇性抑制劑。NSAID 之特定實例包括阿司匹靈(aspirin)；丙酸衍生物，諸如布洛芬(ibuprofen)、非諾洛芬(fenoprofen)、酮洛芬(ketoprofen)、氟比洛芬(flurbiprofen)、奧沙普嗪(oxaprozin)及萘普生(naproxen)；乙酸衍生物，諸如吲哚美辛(indomethacin)、舒林達酸(sulindac)、依託度酸(etodolac)、雙氯芬酸(diclofenac)；烯醇酸衍生物，諸如吡羅昔康、美羅昔康、替諾昔康(tenoxicam)、曲噁昔康(droxicam)、氯諾昔

康(lornoxicam)及伊索昔康(isoxicam)；滅酸(fenamic acid)衍生物，諸如甲滅酸、甲氯滅酸、氟滅酸、托滅酸(tolfenamic acid)；及 COX-2 抑制劑，諸如塞來昔布(celecoxib)、依託考昔、魯米昔布(lumiracoxib)、帕瑞昔布(parecoxib)、羅非昔布(rofecoxib)、羅非昔布及伐地昔布(valdecoxib)。NSAID 可經指示用於諸如變形性關節炎、骨關節炎、炎性關節病、強直性脊椎炎、牛皮癬性關節炎、萊特爾氏症候群(Reiter's syndrome)、急性痛風、痛經、轉移性骨痛、頭痛及偏頭痛、手術後疼痛、由於炎症所致之輕度至中度疼痛及組織損傷、發熱、腸梗阻及腎絞痛之病狀之症狀緩解。

【0168】 如本文中所使用，術語「細胞因子」在種屬上係指由一種細胞群體釋放之蛋白質，其作用於作為細胞間介體之另一種細胞或對產生該等蛋白質之細胞具有自分泌效應。該等細胞因子之實例包括淋巴因子、單核因子；介白素(「IL」)，諸如 IL-1、IL-1α、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL10、IL-11、IL-12、IL-13、IL-15、IL-17A-F、IL-18 至 IL-29 (諸如 IL-23)、IL-31，包括 PROLEUKIN® rIL-2；腫瘤壞死因子，諸如 TNF-α 或 TNF-β、TGF-β1-3；及其他多肽因子，包括白血病抑制因子(「LIF」)、睫狀神經營養因子(「CNTF」)、CNTF 樣細胞因子(「CLC」)、心營養素(「CT」)及 kit 配位體(「KL」)。

【0169】 如本文中所使用，術語「趨化因子」係指能夠選擇性誘導白血球之趨化及活化的可溶性因子(例如細胞因子)。其亦觸發血管生成、發炎、創口癒合及腫瘤發生過程。實例趨化因子包括鼠類角質細胞趨化因子(KC)之人類同系物 IL-8。

【0170】 關於參考多肽序列之「胺基酸序列一致性百分比(%)」定義為在將候選序列與參考多肽序列對準且必要時引入間隙以達成最大序列一致性百分比後且在任何保守取代均不被視為序列一致性之一部分的情況下，候選序列中與參考多肽序列中之胺基酸殘基一致的胺基酸殘基的百分比。用於確定胺基酸序列一致性百分比之目的之比對可用熟習此項技術者能力範圍內的多種方式實現，例如使用公開可得之電腦軟體，諸如 BLAST、BLAST-2、ALIGN 或 Megalign (DNASTAR)軟體。熟習此項技術者可確定適用於比對序列之參數，包括在所比較之序列全長上達成最大比對所需之

任何算法。然而，出於本文之目的，胺基酸序列一致性%值係使用序列比較電腦程式 ALIGN-2 產生。ALIGN-2 序列比較電腦程序由 Genentech, Inc.授權，且原始碼已在美國著作權辦公室(Washington D.C.，20559)提交使用說明書，在此處以美國著作權登記號 TXU510087 寄存。ALIGN-2 程式可公開得自 Genentech, Inc.(South San Francisco，California)，或可由原始碼編譯。ALIGN-2 程式應經編譯以用於 UNIX 操作系統，包括數位 UNIX V4.0D。所有序列比較參數均由 ALIGN-2 程式設定且不進行變化。

【0171】 在採用 ALIGN-2 進行胺基酸序列比較之情形下，指定胺基酸序列 A 對、與或相對於指定胺基酸序列 B 之胺基酸序列一致性% (其可替代地表述為指定胺基酸序列 A 對、與或相對於指定胺基酸序列 B 具有或包含一定胺基酸序列一致性%)計算如下：

100×分數 X/Y

其中 X 為由該 A 與 B 程式比對之序列比對程式 ALIGN-2 評分為一致匹配的胺基酸殘基數，且其中 Y 為 B 中之胺基酸殘基總數。應瞭解，在胺基酸序列 A 之長度不等於胺基酸序列 B 之長度的情況下，A 對 B 之胺基酸序列一致性%將不等於 B 對 A 之胺基酸序列一致性%。除非另外特定陳述，否則本文中所使用之所有胺基酸序列一致性%值均使用 ALIGN-2 電腦程式如前一段落中所描述而獲得。

【0172】 片語「醫藥學上可接受」指示物質或組合物必須在化學上及/或在毒理學上與構成調配物之其他成分及/或用其治療之哺乳動物相容。

【0173】 如本文中所使用，「投與」意謂向個體給與一定劑量之化合物(例如本發明之抗 TIGIT 抗體或編碼本發明之抗 TIGIT 抗體之核酸)或組成物(例如醫藥組成物，例如包括本發明之抗 TIGIT 抗體之醫藥組成物)的方法。本文中所描述之方法中所利用之組成物可例如經靜脈內、經肌肉內、經玻璃體內(例如藉由玻璃體內注射)、藉由點眼劑、經真皮內、經皮、經動脈內、經腹膜內、經病變內、經顱內、經關節內、經前列腺內、經胸膜內、經氣管內、經鞘內、經鼻內、經陰道內、經直腸內、經局部、經腫瘤內、經腹膜、經皮下、經結膜下、經膀胱內、經黏膜、經心包內、經臍靜脈內、經眼球內、經眶內、經口、經局部、透皮、藉由吸入、藉由注射、藉由植

入、藉由輸注、藉由連續輸注、藉由直接局部灌注浸浴靶細胞、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之組成物亦可全身或局部投與。投與方法可視多種因素(例如，所投與之化合物或組成物及所治療之病狀、疾病或病症的嚴重程度)而變化。

【0174】 如本文中所使用之術語「載體」意欲指能夠輸送其所連接之另一核酸的核酸分子。一種類型載體為「質體」，其係指額外 DNA 節段可連結至其中之環狀雙股 DNA 環。另一類型載體為噬菌體載體。另一類型載體為病毒載體，其中額外 DNA 節段可連結至病毒基因組中。某些載體能夠在引入其之宿主細胞中自主複製(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)。其他載體(例如非附加型哺乳動物載體)可在引入宿主細胞中後整合至宿主細胞之基因組中，從而與宿主基因組一起複製。此外，某些載體能夠指導與其可操作地連接之基因的表現。此種載體在本文中稱為「重組表現載體」(或簡稱為「重組載體」或「表現載體」)。一般而言，在重組 DNA 技術中具有實用性之表現載體通常呈質體形式。在本說明書中，「質體」與「載體」可互換使用。

【0175】 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。

III. 例示性抗 TIGIT 抗體

【0176】 本發明提供適用於在個體(例如人類)中治療癌症或免疫相關疾病(例如 T 細胞功能障礙病症)或延遲其進展之抗 TIGIT 抗體。

【0177】 在一個實例中，該抗體結合人類 TIGIT 上之包括選自由人類 TIGIT 之 Ser78、Ser80 及 Lys82 組成之群的一或多個胺基酸殘基(例如 1、2 或 3 個胺基酸殘基)的抗原決定基。舉例而言，在一些情況下，抗 TIGIT 抗體結合人類 TIGIT 上之包括胺基酸殘基 Ser80 及 Lys82 之抗原決定基。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體結合人類 TIGIT 上之包括胺基酸殘基 Ser78 及 Ser80 之抗原決定基。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體結合人類 TIGIT 上之包括胺基酸殘基 Ser78 及 Lys82 之抗原決定基。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體結合人類 TIGIT 上之包括胺基酸殘基 Ser78、Ser80 及 Lys82 之抗原決定基。

【0178】 在一些情況下，抗 TIGIT 抗體結合人類 TIGIT 上之除 Ser78、Ser80 及/或 Lys82 以外亦包括人類 TIGIT 之殘基 Ala67 的抗原決定基。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體結合人類 TIGIT 上之包括以下各項之抗原決定基：Ser78 及 Ala67、Ser80 及 Ala67；Lys82 及 Ala67；Ser78、Ser80 及 Ala67；Ser78、Lys82 及 Ala67；Ser80、Lys82 及 Ala67；或 Ser78、Ser80、Lys82 及 Ala67。

【0179】 在一些情況下，抗 TIGIT 抗體結合人類 TIGIT 上之除 Ser78、Ser80 及/或 Lys82 以外亦包括選自由人類 TIGIT 之 Glu60、Leu65 及 Ile68 組成之群的一或多個額外胺基酸殘基(例如 1、2 或 3 個胺基酸殘基)的抗原決定基。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體結合人類 TIGIT 上之包括以下各項之抗原決定基：Ser78 及 Glu60；Ser80 及 Glu60；Lys82 及 Glu60；Ser78 及 Leu65；Ser80 及 Leu65；Lys82 及 Leu65；Ser78 及 Ile68；Ser80 及 Ile68；Lys82 及 Ile68。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體結合人類 TIGIT 上之包括以下各項之抗原決定基：Ser78、Ser80 及 Glu60；Ser78、Ser80 及 Leu65；Ser78、Ser80 及 Ile68；Ser80、Lys82 及 Glu60；Ser80、Lys82 及 Leu65；Ser80、Lys82 及 Ile68；Ser78、Lys82 及 Glu60；Ser78、Lys82 及 Leu65；Ser78、Lys82 及 Ile68。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體結合人類 TIGIT 上之包括以下各項之抗原決定基：Ser78、Ser80、Lys82 及 Glu60；Ser78、Ser80、Lys82 及 Leu65；Ser78、Ser80、Lys82 及 Ile68。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體結合人類 TIGIT 上之包括以下各項之抗原決定基：Glu60、Leu65 及 Ser78；Glu60、Leu65 及 Ser80；Glu60、Leu65 及 Lys82；Leu65、Ile68 及 Ser78；Leu65、Ile68 及 Ser80；Leu65、Ile68 及 Lys82；Glu60、Ile68 及 Ser78；Glu60、Ile68 及 Ser80；Glu60、Ile68 及 Lys82。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體結合人類 TIGIT 上之包括以下各項之抗原決定基：Glu60、Leu65、Ile68 及 Ser78；Glu60、Leu65、Ile68 及 Ser80；Glu60、Leu65、Ile68 及 Lys82。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體結合人類 TIGIT 上之包括以下各項之抗原決定基：Glu60、Leu65、Ser78 及 Ser80；Glu60、Leu65、Ser78 及 Lys82；Glu60、Leu65、Ser80 及 Lys82；Leu65、Ile68、Ser78 及 Ser80；Leu65、Ile68、Ser78 及 Lys82；Leu65、Ile68、Ser80 及 Lys82；Leu65、Glu60、Ser78 及 Ser80；

Leu65、Glu60、Ser78 及 Lys82；Leu65、Glu60、Ser80 及 Lys82。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體結合人類 TIGIT 上之包括以下各項之抗原決定基：Glu60、Leu65、Ser78、Ser80 及 Lys82；Leu65、Ile68、Ser78、Ser80 及 Lys82；Glu60、Leu65、Ser78、Ser80 及 Lys82。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體結合人類 TIGIT 上之包括以下各項之抗原決定基：Ser78、Ser80、Glu60、Leu65 及 Ile68；Ser78、Lys82、Glu60、Leu65 及 Ile68；Ser80 及 Lys82、Glu60、Leu65 及 Ile68。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體結合人類 TIGIT 上之包括以下各項之抗原決定基：Ser78、Ser80、Lys82、Glu60、Leu65 及 Ile68。

【0180】 在一些情況下，抗 TIGIT 抗體結合人類 TIGIT 上之除 Ser78、Ser80 及 Lys82 以外亦包括選自由人類 TIGIT 之 Gln56、Asn70、Leu73 及 His111 組成之群的一或多個額外胺基酸殘基(例如 1、2、3 或 4 個胺基酸殘基)的抗原決定基。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體結合人類 TIGIT 上之包括以下各項之抗原決定基：Ser78、Ser80、Lys82 及 Gln56；Ser78、Ser80、Lys82 及 Asn70；Ser78、Ser80、Lys82 及 Leu73；Ser78、Ser80、Lys82 及 His111。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體結合人類 TIGIT 上之包括以下各項之抗原決定基：Ser78、Ser80、Lys82、Gln56 及 Asn70；Ser78、Ser80、Lys82、Gln56 及 Leu73；Ser78、Ser80、Lys82、Gln56 及 His111；Ser78、Ser80、Lys82、Asn70 及 Leu73；Ser78、Ser80、Lys82、Asn70 及 His111；Ser78、Ser80、Lys82、Leu73 及 His111。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體結合人類 TIGIT 上之包括以下各項之抗原決定基：Ser78、Ser80、Lys82、Gln56、Asn70 及 Leu73；Ser78、Ser80、Lys82、Gln56、Asn70 及 His111；Ser78、Ser80、Lys82、Gln56、Leu73 及 His111；Ser78、Ser80、Lys82、Asn70、Leu73 及 His111。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體結合人類 TIGIT 上之包括以下各項之抗原決定基：Ser78、Ser80、Lys82、Gln56、Asn70、Leu73 及 His111。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體結合人類 TIGIT 上之除 Ser78、Ser80 及/或 Lys82 以外亦包括選自由人類 TIGIT 之 Thr55、Asn58、Asp63、Gln64、His76、Ile77 及 Pro79 組成之群的一或多個額外胺基酸殘基(例如 1、2 或 3 個胺基酸殘基)的抗原決定基。

【0181】 在一些情況下，抗 TIGIT 抗體結合人類 TIGIT 上之包括人

類 TIGIT 之胺基酸殘基 Thr55、Gln56、Asn58、Glu60、Asp63、Gln64、Leu65、Ala67、Ile68、Asn70、Leu73、His76、Ile77、Ser78、Pro79、Ser80、Lys82 及 His111 之抗原決定基。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體結合人類 TIGIT 上之由人類 TIGIT 之胺基酸殘基 Thr55、Gln56、Asn58、Glu60、Asp63、Gln64、Leu65、Ala67、Ile68、Asn70、Leu73、His76、Ile77、Ser78、Pro79、Ser80、Lys82 及 His111 組成之抗原決定基。

【0182】 在另一實例中，抗 TIGIT 抗體結合人類 TIGIT 上之包括選自由人類 TIGIT 之 Thr55、Ser80 及 Lys82 組成之群的一或多個胺基酸殘基(例如 1、2 或 3 個胺基酸殘基)的抗原決定基。舉例而言，在一些情況下，抗 TIGIT 抗體結合人類 TIGIT 上之包括胺基酸殘基 Lys82 之抗原決定基。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體結合人類 TIGIT 上之包括胺基酸殘基 Ser80 及 Lys82 之抗原決定基。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體結合人類 TIGIT 上之包括胺基酸殘基 Thr55 及 Ser80 之抗原決定基。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體結合人類 TIGIT 上之包括胺基酸殘基 Thr55 及 Lys82 之抗原決定基。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體結合人類 TIGIT 上之包括胺基酸殘基 Thr55、Ser80 及 Lys82 之抗原決定基。

【0183】 在一些情況下，抗 TIGIT 抗體結合人類 TIGIT 上之除 Thr55、Ser80 及/或 Lys82 以外亦包括人類 TIGIT 之殘基 Gln56 的抗原決定基。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體結合人類 TIGIT 上之包括以下各項之抗原決定基：Thr55 及 Gln56；Ser80 及 Gln56；Lys82 及 Gln56；Thr55、Ser80 及 Gln56；Thr55、Lys82 及 Gln56；Ser80、Lys82 及 Gln56；或 Thr55、Ser80、Lys82 及 Gln56。

【0184】 在一些情況下，抗 TIGIT 抗體結合人類 TIGIT 上之除 Thr55、Ser80 及/或 Lys82 以外亦包括選自由人類 TIGIT 之 Asn58、Glu60、Ile77 及 Pro79 組成之群的一或多個額外胺基酸殘基(例如 1、2 或 3 個胺基酸殘基)的抗原決定基。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體結合人類 TIGIT 上之包括以下各項之抗原決定基：Thr55 及 Asn58；Thr55 及 Glu60；Ser80 及 Asn58；Ser80 及 Glu60；Lys82 及 Asn58；Lys82 及 Glu60；Thr55 及 Ile77；Ser80 及 Ile77；Lys82 及 Ile77；Thr55 及 Pro79；Ser80 及 Pro79；Lys82 及

Pro79。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體結合人類 TIGIT 上之包括以下各項之抗原決定基：Thr55、Ser80 及 Asn58；Thr55、Ser80 及 Glu60；Thr55、Ser80 及 Ile77；Thr55、Ser80 及 Pro79；Ser80、Lys82 及 Asn58；Ser80、Lys82 及 Glu60；Ser80、Lys82 及 Ile77；Ser80、Lys82 及 Pro79；Thr55、Lys82 及 Asn58；Thr55、Lys82 及 Glu60；Thr55、Lys82 及 Ile77；Thr55、Lys82 及 Pro79。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體結合人類 TIGIT 上之包括以下各項之抗原決定基：Thr55、Ser80、Lys82 及 Asn58；Thr55、Ser80、Lys82 及 Glu60；Thr55、Ser80、Lys82 及 Ile77；Thr55、Ser80、Lys82 及 Pro79。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體結合人類 TIGIT 上之包括以下各項之抗原決定基：Asn58、Ile77 及 Thr55；Glu60、Ile77 及 Thr55；Asn58、Ile77 及 Ser80；Glu60、Ile77 及 Ser80；Asn58、Ile77 及 Lys82；Glu60、Ile77 及 Lys82；Ile77、Pro79 及 Thr55；Ile77、Pro79 及 Ser80；Ile77、Pro79 及 Lys82；Glu60、Pro79 及 Thr55；Asn58、Pro79 及 Ser80；Glu60、Pro79 及 Ser80；Asn58、Pro79 及 Lys82；Glu60、Pro79 及 Lys82。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體結合人類 TIGIT 上之包括以下各項之抗原決定基：Asn58、Ile77、Pro79 及 Thr55；Glu60、Ile77、Pro79 及 Thr55；Asn58、Ile77、Pro79 及 Ser80；Glu60、Ile77、Pro79 及 Ser80；Asn58、Ile77、Pro79 及 Lys82；Glu60、Ile77、Pro79 及 Lys82。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體結合人類 TIGIT 上之包括以下各項之抗原決定基：Asn58、Ile77、Thr55 及 Ser80；Glu60、Ile77、Thr55 及 Ser80；Asn58、Ile77、Thr55 及 Lys82；Glu60、Ile77、Thr55 及 Lys82；Asn58、Ile77、Ser80 及 Lys82；Glu60、Ile77、Ser80 及 Lys82；Ile77、Pro79、Thr55 及 Ser80；Ile77、Pro79、Thr55 及 Lys82；Ile77、Pro79、Ser80 及 Lys82；Ile77、Asn58、Thr55 及 Ser80；Ile77、Glu60、Thr55 及 Ser80；Ile77、Asn58、Thr55 及 Lys82；Ile77、Asn58、Thr55 及 Lys82；Ile77、Glu60、Thr55 及 Lys82；Ile77、Asn58、Ser80 及 Lys82；Ile77、Glu60、Ser80 及 Lys82。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體結合人類 TIGIT 上之包括以下各項之抗原決定基：Asn58、Ile77、Thr55、Ser80 及 Lys82；Glu60、Ile77、Thr55、Ser80 及 Lys82；Ile77、Pro79、Thr55、Ser80 及 Lys82；Asn58、Ile77、Thr55、Ser80 及 Lys82；Glu60、Ile77、Thr55、Ser80 及 Lys82。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體結合人類 TIGIT 上

之包括以下各項之抗原決定基：Thr55、Ser80、Asn58、Ile77 及 Pro79；Thr55、Ser80、Glu60、Ile77 及 Pro79；Thr55、Lys82、Asn58、Ile77 及 Pro79；Thr55、Lys82、Glu60、Ile77 及 Pro79；Ser80、Lys82、Asn58、Ile77 及 Pro79；以及 Ser80、Lys82、Glu60、Ile77 及 Pro79。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體結合人類 TIGIT 上之包括以下各項之抗原決定基：Thr55、Ser80、Lys82、Glu60、Ile77 及 Pro79。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體結合人類 TIGIT 上之包括以下各項之抗原決定基：Thr55、Ser80、Lys82、Asn58、Ile77 及 Pro79。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體結合人類 TIGIT 上之包括以下各項之抗原決定基：Thr55、Asn58、Glu60、Ile77、Pro79、Ser80 及 Lys82。

【0185】 在一些情況下，抗 TIGIT 抗體結合人類 TIGIT 上之除 Thr55、Ser80 及 Lys82 以外亦包括選自由 Leu65、Ile68、Leu73、His76、Ser78 及 His111 組成之群的一或多個額外胺基酸殘基(例如 1、2、3、4、5 或 6 個胺基酸殘基)或進一步包括人類 TIGIT 之胺基酸殘基 Leu65、Ile68、Leu73、His76、Ser78 及 His111 的抗原決定基。

【0186】 在一些情況下，抗 TIGIT 抗體結合人類 TIGIT 上之包括人類 TIGIT 之胺基酸殘基 Thr55、Gln56、Asn58、Glu60、Leu65、Ile68、Leu73、His76、Ile77、Ser78、Pro79、Ser80、Lys82 及 His111 之抗原決定基。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體結合人類 TIGIT 上之由人類 TIGIT 之胺基酸殘基 Thr55、Gln56、Asn58、Glu60、Leu65、Ile68、Leu73、His76、Ile77、Ser78、Pro79、Ser80、Lys82 及 His111 組成之抗原決定基。

【0187】 在一些情況下，以上所描述之抗 TIGIT 抗體中之任一者均可包括有包括選自由重鏈可變區胺基酸殘基 Asn32、Tyr52、Arg52b、Phe53、Lys54、Tyr56、Asp58、Tyr99、Asp100、Leu100a、Leu100b 及 Ala100c 組成之群的一或多個胺基酸殘基(1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 個胺基酸殘基)及/或選自由輕鏈可變區胺基酸殘基 Tyr27d、Tyr92、Ser93、Thr94 及 Phe96 組成之群的一或多個胺基酸殘基(例如 1、2、3、4 或 5 個胺基酸殘基)的抗體決定基。

【0188】 在一些情況下，抗 TIGIT 抗體可包括由重鏈可變區胺基酸殘基 Asn32、Tyr52、Arg52b、Phe53、Lys54、Tyr56、Asp58、Tyr99、Asp100、

Leu100a、Leu100b 及 Ala100c 以及輕鏈可變區胺基酸殘基 Tyr27d、Tyr92、Ser93、Thr94 及 Phe96 組成之抗體決定基。

【0189】 在某些實施例中，本發明之抗 TIGIT 抗體在 4.5 埃、3.7 埃、3.5 埃、3.25 埃、3.00 埃、2.75 埃或更小之距離上與人類 TIGIT 之胺基酸發生獨特接觸。在某些實施例中，提供一種抗體，該抗體可在 4.5 埃、3.7 埃、3.5 埃、3.25 埃、3.00 埃、2.75 埃或更小之距離上結合由人類 TIGIT 之一、二、三、四或五個胺基酸組成之抗原決定基。在一個實施例中，本發明之抗 TIGIT 抗體在 3.7 埃或更小之距離上與人類 TIGIT 之胺基酸發生獨特接觸。在某些實施例中，提供一種抗體，該抗體可在 3.7 埃或更小之距離上結合由人類 TIGIT 之一、二、三、四或五個胺基酸組成之抗原決定基。

【0190】 在一些情況下，以上抗 TIGIT 抗體中之任一者均包括選自以下之至少一、二、三、四、五或六個 HVR：(a) HVR-H1，其包含胺基酸序列 SNSAAWN (SEQ ID NO: 1)；(b) HVR-H2，其包含胺基酸序列 KTYYRFKWYSDYAVSVKG (SEQ ID NO: 2)；(c) HVR-H3，其包含胺基酸序列 ESTTYDLLAGPFDY (SEQ ID NO: 3)；(d) HVR-L1，其包含胺基酸序列 KSSQTVLYSSNNKKYLA (SEQ ID NO: 4)；(e) HVR-L2，其包含胺基酸序列 WASTRES (SEQ ID NO: 5)；及/或(f) HVR-L3，其包含胺基酸序列 QQYYSTPFT (SEQ ID NO: 6)，或者以上 HVR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 1-6 中之任一者具有至少約 90%序列一致性(例如 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多個變異體的組合。在一些情況下，以上抗 TIGIT 抗體中之任一者均包括(a) HVR-H1，其包含胺基酸序列 SNSAAWN (SEQ ID NO: 1)；(b) HVR-H2，其包含胺基酸序列 KTYYRFKWYSDYAVSVKG (SEQ ID NO: 2)；(c) HVR-H3，其包含胺基酸序列 ESTTYDLLAGPFDY (SEQ ID NO: 3)；(d) HVR-L1，其包含胺基酸序列 KSSQTVLYSSNNKKYLA (SEQ ID NO: 4)；(e) HVR-L2，其包含胺基酸序列 WASTRES (SEQ ID NO: 5)；及(f) HVR-L3，其包含胺基酸序列 QQYYSTPFT (SEQ ID NO: 6)，諸如抗 TIGIT 抗體 4.1D3 及其衍生物(例如 4.1D3.Q1E)所具有者。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體可具有包含與 SEQ ID NO: 34 或 35 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)或具有其序列之胺基酸序列的 VH 域及/或包含與 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)或具有其序列之胺基酸序列的 VL 域。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體可具有包含與 SEQ ID NO: 34 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)或具有其序列之胺基酸序列的 VH 域及/或包含與 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)或具有其序列之胺基酸序列的 VL 域。在一特定情況下，抗 TIGIT 抗體可為 4.1D3.Q1E 或其衍生物或純系親屬。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體可具有包含與 SEQ ID NO: 35 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)或具有其序列之胺基酸序列的 VH 域及/或包含與 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)或具有其序列之胺基酸序列的 VL 域。在一特定情況下，抗 TIGIT 抗體可為 4.1D3 或其衍生物或純系親屬。

【0191】 在一些情況下，該抗體進一步包含以下輕鏈可變區構架區(FR)中之至少一、二、三或四個：FR-L1，其包含胺基酸序列 DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC (SEQ ID NO: 7)；FR-L2，其包含胺基酸序列 WYQQKPGQPPNLLIY (SEQ ID NO: 8)；FR-L3，其包含胺基酸序列 GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC (SEQ ID NO: 9)；及/或 FR-L4，其包含胺基酸序列 FGPGTKVEIK (SEQ ID NO: 10)，或者以上 FR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 7-10 中之任一者具有至少約 90%序列一致性(例如 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多個變異體的組合。在一些情況下，舉例而言，該抗體進一步包含 FR-L1，其包含胺基酸序列 DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC (SEQ ID NO: 7)；FR-L2，其包含胺基酸序列 WYQQKPGQPPNLLIY (SEQ ID NO: 8)；FR-L3，其包含胺基酸序列 GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC (SEQ ID NO: 9)；及 FR-L4，其包含胺基酸序列 FGPGTKVEIK (SEQ ID NO:

10)，諸如抗 TIGIT 抗體 4.1D3.Q1E 及 4.1D3 所具有者。

【0192】 在一些情況下，該抗體進一步包含以下重鏈可變區 FR 中之至少一、二、三或四個：FR-H1，其包含胺基酸序列 X_1VQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVS (SEQ ID NO: 11)，其中 X_1 為 Q 或 E；FR-H2，其包含胺基酸序列 WIRQSPSRGLEWLG (SEQ ID NO: 12)；FR-H3，其包含胺基酸序列 RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR (SEQ ID NO: 13)；及/或 FR-H4，其包含胺基酸序列 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 14)，或者以上 FR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 11-14 中之任一者具有至少約 90%序列一致性(例如 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多個變異體的組合。該抗 TIGIT 抗體可進一步包括例如以下重鏈可變區 FR 中之至少一、二、三或四個：FR-H1，其包含胺基酸序列 EVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVS (SEQ ID NO: 15)；FR-H2，其包含胺基酸序列 WIRQSPSRGLEWLG (SEQ ID NO: 12)；FR-H3，其包含胺基酸序列 RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR (SEQ ID NO: 13)；及/或 FR-H4，其包含胺基酸序列 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 14)，或者以上 FR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 12-15 中之任一者具有至少約 90%序列一致性(例如 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多個變異體的組合。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括 FR-H1，其包含胺基酸序列 EVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVS (SEQ ID NO: 15)；FR-H2，其包含胺基酸序列 WIRQSPSRGLEWLG (SEQ ID NO: 12)；FR-H3，其包含胺基酸序列 RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR (SEQ ID NO: 13)；及 FR-H4，其包含胺基酸序列 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 14)，諸如 4.1D3.Q1E 抗體所具有者。在另一情況下，舉例而言，抗 TIGIT 抗體可進一步包括以下重鏈可變區 FR 中之至少一、二、三或四個：FR-H1，其包含胺基酸序列 QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVS (SEQ ID NO: 16)；FR-H2，其包含胺基酸序列 WIRQSPSRGLEWLG (SEQ ID NO: 12)；FR-H3，其包含胺基酸序列 RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR (SEQ ID NO: 13)；及/或 FR-H4，其包含胺基酸序列 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 14)，

或者以上 FR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 12-14 及 16 中之任一者具有至少約 90%序列一致性(例如 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多個變異體的組合。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括 FR-H1，其包含胺基酸序列 QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVS (SEQ ID NO: 16)；FR-H2，其包含胺基酸序列 WIRQSPSRGLEWLG (SEQ ID NO: 12)；FR-H3，其包含胺基酸序列 RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR (SEQ ID NO: 13)；及 FR-H4，其包含胺基酸序列 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 14)，諸如 4.1D3 抗體所具有者。

【0193】 在另一實例中，本發明提供抗 TIGIT 抗體，其結合人類 TIGIT 上之包括選自由人類 TIGIT 之胺基酸殘基 Gln53、His111 及 Tyr113 組成之群的一或多個胺基酸殘基(例如 1、2 或 3 個胺基酸殘基)的抗原決定基。舉例而言，在一些情況下，抗 TIGIT 抗體結合人類 TIGIT 上之包括胺基酸殘基 His111 及 Tyr113 之抗原決定基。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體結合人類 TIGIT 上之包括胺基酸殘基 Gln53 及 His111 之抗原決定基。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體結合人類 TIGIT 上之包括胺基酸殘基 Gln53 及 Tyr113 之抗原決定基。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體結合人類 TIGIT 上之包括胺基酸殘基 Gln53、His111 及 Tyr113 之抗原決定基。

【0194】 在一些情況下，抗 TIGIT 抗體結合人類 TIGIT 上之除 Gln53、His111 及/或 Tyr113 以外亦包括人類 TIGIT 之殘基 Gln56 的抗原決定基。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體結合人類 TIGIT 上之包括以下各項之抗原決定基：Gln53 及 Gln56；His111 及 Gln56；Tyr113 及 Gln56；Gln53、His111 及 Gln56；Gln53、Tyr113 及 Gln56；His111、Tyr113 及 Gln56；或 Gln53、His111、Tyr113 及 Gln56。

【0195】 在一些情況下，抗 TIGIT 抗體結合人類 TIGIT 上之包括 Gln53、His111、Tyr113 及/或 Gln56 以及選自由人類 TIGIT 之 Glu60、Leu65、Ile68、Asn70、Leu73 及 His76 組成之群的一或多個額外胺基酸殘基(例如 1、2、3、4、5 或 6 個胺基酸殘基)的抗原決定基。舉例而言，在一些情況下，抗 TIGIT 抗體結合人類 TIGIT 上之包括以下各項之抗原決定基：Gln53、His111、Tyr113、Gln56 及 Glu60；Gln53、His111、Tyr113、Gln56 及 Leu65；

Gln53、His111、Tyr113、Gln56 及 Ile68；Gln53、His111、Tyr113、Gln56 及 Asn70；Gln53、His111、Tyr113、Gln56 及 Leu73；Gln53、His111、Tyr113、Gln56 及 His76。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體結合人類 TIGIT 上之包括以下各項之抗原決定基：Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Glu60 及 Leu65；Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Glu60 及 Ile68；Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Glu60 及 Asn70；Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Glu60 及 Leu73；Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Glu60 及 His76。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體結合人類 TIGIT 上之包括以下各項之抗原決定基：Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Glu60、Leu65 及 Ile68；Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Glu60、Leu65 及 Asn70；Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Glu60、Leu65 及 Leu73；Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Glu60、Leu65 及 His76。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體結合人類 TIGIT 上之包括以下各項之抗原決定基：Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Glu60、Ile68 及 Asn70；Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Glu60、Ile68 及 Leu73；Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Glu60、Ile68 及 His76。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體結合人類 TIGIT 上之包括以下各項之抗原決定基：Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Glu60、Asn70 及 Leu73；Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Glu60、Asn70 及 His76。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體結合人類 TIGIT 上之包括 Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Glu60、Leu73 及 His76 之抗原決定基。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體結合人類 TIGIT 上之包括以下各項之抗原決定基：Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Glu60、Leu65、Ile68 及 Asn70；Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Glu60、Leu65、Ile68 及 Leu73；Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Glu60、Leu65、Ile68 及 His76。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體結合人類 TIGIT 上之包括以下各項之抗原決定基：Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Glu60、Ile68、Asn70 及 Leu73；Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Glu60、Ile68、Asn70 及 His76。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體結合人類 TIGIT 上之包括以下各項之抗原決定基：Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Glu60、Leu65、Ile68、Asn70 及 Leu73；Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Glu60、Leu65、Ile68、Asn70 及 His76；Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Glu60、Ile68、Asn70、

Leu73 及 His76。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體結合人類 TIGIT 上之包括 Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Glu60、Leu65、Ile68、Asn70、Leu73 及 His76 之抗原決定基。

【0196】 在一些情況下，抗 TIGIT 抗體結合人類 TIGIT 上之包括以下各項之抗原決定基：Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Leu65 及 Ile68；Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Leu65 及 Asn70；Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Leu65 及 Leu73；Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Leu65 及 His76。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體結合人類 TIGIT 上之包括以下各項之抗原決定基：Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Leu65、Ile68 及 Asn70；Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Leu65、Ile68 及 Leu73；Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Leu65、Ile68 及 Asn70；Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Leu65、Ile68 及 His76。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體結合人類 TIGIT 上之包括以下各項之抗原決定基：Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Leu65、Asn70 及 Leu73；Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Leu65、Asn70 及 His76。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體結合人類 TIGIT 上之包括 Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Leu65、Leu73 及 His76 之抗原決定基。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體結合人類 TIGIT 上之包括以下各項之抗原決定基：Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Leu65、Ile68、Asn70 及 Leu73；Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Leu65、Ile68、Asn70 及 His76。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體結合人類 TIGIT 上之包括 Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Leu65、Asn70、Leu73 及 His76 之抗原決定基。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體結合人類 TIGIT 上之包括 Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Leu65、Ile68、Asn70、Leu73 及 His76 之抗原決定基。

【0197】 在一些情況下，抗 TIGIT 抗體結合人類 TIGIT 上之包括以下各項之抗原決定基：Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Ile68 及 Asn70；Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Ile68 及 Leu73；Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Ile68 及 His76。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體結合人類 TIGIT 上之包括以下各項之抗原決定基：Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Ile68、Asn70 及 Leu73；Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Ile68、Asn70 及 His76；Gln53、

His111、Tyr113、Gln56、Ile68、Leu73 及 His76。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體結合人類 TIGIT 上之包括 Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Ile68、Asn70、Leu73 及 His76 之抗原決定基。

【0198】 在一些情況下，抗 TIGIT 抗體結合人類 TIGIT 上之包括以下各項之抗原決定基：Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Asn70 及 Leu73；Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Asn70 及 His76。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體結合人類 TIGIT 上之包括 Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Asn70、Leu73 及 His76 之抗原決定基。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體結合人類 TIGIT 上之包括 Gln53、His111、Tyr113、Gln56、Leu73 及 His76 之抗原決定基。

【0199】 在一些情況下，前述實例之抗 TIGIT 抗體中之任一者均包括選自以下之至少一、二、三、四、五或六個 HVR：(a) HVR-H1，其包含胺基酸序列 SYPMN (SEQ ID NO: 17)；(b) HVR-H2，其包含胺基酸序列 WINTNTGNPTYVQGFTG (SEQ ID NO: 18)；(c) HVR-H3，其包含胺基酸序列 TGGHTYDSYAFDV (SEQ ID NO: 19)；(d) HVR-L1，其包含胺基酸序列 RASQVISSSLA (SEQ ID NO: 20)；(e) HVR-L2，其包含胺基酸序列 AASTLQS (SEQ ID NO: 21)；及/或(f) HVR-L3，其包含胺基酸序列 QHLHGYPX$_1$N (SEQ ID NO: 22)，其中 X$_1$ 為 C 或 S，或者以上 HVR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 17-22 中之任一者具有至少約 90%序列一致性(例如 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多個變異體的組合。在一些情況下，前述實例之以上抗 TIGIT 抗體中之任一者均可包括例如(a) HVR-H1，其包含胺基酸序列 SYPMN (SEQ ID NO: 17)；(b) HVR-H2，其包含胺基酸序列 WINTNTGNPTYVQGFTG (SEQ ID NO: 18)；(c) HVR-H3，其包含胺基酸序列 TGGHTYDSYAFDV (SEQ ID NO: 19)；(d) HVR-L1，其包含胺基酸序列 RASQVISSSLA (SEQ ID NO: 20)；(e) HVR-L2，其包含胺基酸序列 AASTLQS (SEQ ID NO: 21)；及(f) HVR-L3，其包含胺基酸序列 QHLHGYPX$_1$N (SEQ ID NO: 22)，諸如抗 TIGIT 抗體 7.4A3 及其衍生物(例如 7.4A3.C96S.Q1E)所具有者。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體可包括(a) HVR-H1，其包含胺基酸序列 SYPMN (SEQ ID NO: 17)；(b) HVR-H2，其包含胺基酸序列 WINTNTGNPTYVQGFTG (SEQ

ID NO: 18)；(c) HVR-H3，其包含胺基酸序列 TGGHTYDSYAFDV (SEQ ID NO: 19)；(d) HVR-L1，其包含胺基酸序列 RASQVISSSLA (SEQ ID NO: 20)；(e) HVR-L2，其包含胺基酸序列 AASTLQS (SEQ ID NO: 21)；及(f) HVR-L3，其包含胺基酸序列 QHLHGYPSN (SEQ ID NO: 23)，諸如抗 TIGIT 抗體 7.4A3.C96S.Q1E 所具有者。在其他情況下，抗 TIGIT 抗體可包括(a) HVR-H1，其包含胺基酸序列 SYPMN (SEQ ID NO: 17)；(b) HVR-H2，其包含胺基酸序列 WINTNTGNPTYVQGFTG (SEQ ID NO: 18)；(c) HVR-H3，其包含胺基酸序列 TGGHTYDSYAFDV (SEQ ID NO: 19)；(d) HVR-L1，其包含胺基酸序列 RASQVISSSLA (SEQ ID NO: 20)；(e) HVR-L2，其包含胺基酸序列 AASTLQS (SEQ ID NO: 21)；及(f) HVR-L3，其包含胺基酸序列 QHLHGYPCN (SEQ ID NO: 28)，諸如抗 TIGIT 抗體 7.4A3 所具有者。

【0200】 在一些情況下，抗 TIGIT 抗體可具有包含與 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)或具有其序列之胺基酸序列的 VH 域及/或包含與 SEQ ID NO: 38 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)或具有其序列之胺基酸序列的 VL 域。在一特定情況下，抗 TIGIT 抗體可為 7.4A3.C96S.Q1E 或其衍生物或純系親屬。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體可具有包含與 SEQ ID NO: 39 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)或具有其序列之胺基酸序列的 VH 域及/或包含與 SEQ ID NO: 40 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)或具有其序列之胺基酸序列的 VL 域。在一特定情況下，抗 TIGIT 抗體可為 7.4A3 或其衍生物或純系親屬。

【0201】 在一些情況下，該抗體進一步包含以下輕鏈可變區構架區(FR)中之至少一、二、三或四個：DIQLTQSPTFLSASVGDRVTITC (SEQ ID NO : 30)；FR-L2，其包含胺基酸序列 WYQQNPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 31)；FR-L3，其包含胺基酸序列 GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFVTYYC (SEQ ID NO: 32)；及/或 FR-L4，其包含胺基酸序列 FGQGTKVE

IK (SEQ ID NO: 33)，或者以上 FR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 30-33 中之任一者具有至少約 90%序列一致性(例如 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗 TIGIT 抗體 7.4A3 及其衍生物(例如 7.4A3.C96S.Q1E)所具有者。

【0202】 在一些情況下，該抗體進一步包含以下重鏈可變區 FR 中之至少一、二、三或四個：FR-H1，其包含胺基酸序列 EVQLVQSGSDLKKPGASVRVSCKASGYTFT (SEQ ID NO: 24)或胺基酸序列 QVQLVQSGSDLKKPGASVRVSCKASGYTFT (SEQ ID NO: 29)；FR-H2，其包含胺基酸序列 WVRQAPGHGLEWMG (SEQ ID NO: 25)；FR-H3，其包含胺基酸序列 RFVFSLDTSVNTAYLQISSLKAEDTAVYFCAR (SEQ ID NO: 26)；及/或 FR-H4，其包含胺基酸序列 WGQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 27)，或者以上 FR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 24-27 及 29 中之任一者具有至少約 90%序列一致性(例如 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多個變異體的組合。該抗 TIGIT 抗體可進一步包括例如以下重鏈可變區 FR 中之至少一、二、三或四個：FR-H1，其包含胺基酸序列 EVQLVQSGSDLKKPGASVRVSCKASGYTFT (SEQ ID NO: 24)；FR-H2，其包含胺基酸序列 WVRQAPGHGLEWMG (SEQ ID NO: 25)；FR-H3，其包含胺基酸序列 RFVFSLDTSVNTAYLQISSLKAEDTAVYFCAR (SEQ ID NO: 26)；及/或 FR-H4，其包含胺基酸序列 WGQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 27)，或者以上 FR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 24-27 中之任一者具有至少約 90%序列一致性(例如 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多個變異體的組合。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括 FR-H1，其包含胺基酸序列 EVQLVQSGSDLKKPGASVRVSCKASGYTFT (SEQ ID NO: 24)；FR-H2，其包含胺基酸序列 WVRQAPGHGLEWMG (SEQ ID NO: 25)；FR-H3，其包含胺基酸序列 RFVFSLDTSVNTAYLQISSLKAEDTAVYFCAR (SEQ ID NO: 26)；及 FR-H4，其包含胺基酸序列 WGQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 27)，諸如 7.4A3.C96S.Q1E 抗體所具有者。在另一情況下，舉例而言，抗 TIGIT 抗體可進一步包括以下重鏈可變區 FR 中之至少一、二、三或四個：FR-H1，其包含胺基酸

序列 QVQLVQSGSDLKKPGASVRVSCKASGYTFT (SEQ ID NO: 29)；FR-H2，其包含胺基酸序列 WVRQAPGHGLEWMG (SEQ ID NO: 25)；FR-H3，其包含胺基酸序列 RFVFSLDTSVNTAYLQISSLKAEDTAVYFCAR (SEQ ID NO: 26)；及/或 FR-H4，其包含胺基酸序列 WGQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 27)，或者以上 FR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 25-27 及 29 中之任一者具有至少約 90%序列一致性(例如 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多個變異體的組合。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括 FR-H1，其包含胺基酸序列 QVQLVQSGSDLKKPGASVRVSCKASGYTFT (SEQ ID NO: 29)；FR-H2，其包含胺基酸序列 WVRQAPGHGLEWMG (SEQ ID NO: 25)；FR-H3，其包含胺基酸序列 RFVFSLDTSVNTAYLQISSLKAEDTAVYFCAR (SEQ ID NO: 26)；及 FR-H4，其包含胺基酸序列 WGQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 27)，諸如 7.4A3 抗 TIGIT 抗體所具有者。

【0203】 在另一實例中，本發明提供包括至少一、二、三、四、五或六個選自以下之 HVR 的抗 TIGIT 抗體：(a) HVR-H1，其包含胺基酸序列 NYPMN (SEQ ID NO: 41)；(b) HVR-H2，其包含胺基酸序列 WINTNTGSPAYAQDFTE (SEQ ID NO: 42)；(c) HVR-H3，其包含胺基酸序列 TAITSVYHFDY (SEQ ID NO: 43)；(d) HVR-L1，其包含胺基酸序列 RASQGISSYLA (SEQ ID NO: 44)；(e) HVR-L2，其包含胺基酸序列 GATTLQS (SEQ ID NO: 45)；及/或(f) HVR-L3，其包含胺基酸序列 QKLNSHPX$_1$S (SEQ ID NO: 46)，其中 X$_1$ 為 C、S 或 Y，或者以上 HVR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 41-46 中之任一者具有至少約 90%序列一致性(例如 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多個變異體的組合。在一些情況下，前述實例之以上抗 TIGIT 抗體中之任一者均可包括例如(a) HVR-H1，其包含胺基酸序列 NYPMN (SEQ ID NO: 41)；(b) HVR-H2，其包含胺基酸序列 WINTNTGSPAYAQDFTE (SEQ ID NO: 42)；(c) HVR-H3，其包含胺基酸序列 TAITSVYHFDY (SEQ ID NO: 43)；(d) HVR-L1，其包含胺基酸序列 RASQGISSYLA (SEQ ID NO: 44)；(e) HVR-L2，其包含胺基酸序列 GATTLQS (SEQ ID NO: 45)；及(f)

HVR-L3，其包含胺基酸序列 QKLNSHPX$_1$S (SEQ ID NO: 46)，其中 X$_1$ 為 C、S 或 Y，諸如抗 TIGIT 抗體 4.1A4 及其衍生物(例如 4.1A4.C96S.Q1E 及 4.1A4.C96Y.Q1E)所具有者。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體可包括(a) HVR-H1，其包含胺基酸序列 NYPMN (SEQ ID NO: 41)；(b) HVR-H2，其包含胺基酸序列 WINTNTGSPAYAQDFTE (SEQ ID NO: 42)；(c) HVR-H3，其包含胺基酸序列 TAITSVYHFDY (SEQ ID NO: 43)；(d) HVR-L1，其包含胺基酸序列 RASQGISSYLA (SEQ ID NO: 44)；(e) HVR-L2，其包含胺基酸序列 GATTLQS (SEQ ID NO: 45)；及(f) HVR-L3，其包含胺基酸序列 QKLNSHPCS (SEQ ID NO: 47)，諸如抗 TIGIT 抗體 4.1A4 所具有者。在其他情況下，抗 TIGIT 抗體可包括(a) HVR-H1，其包含胺基酸序列 NYPMN (SEQ ID NO: 41)；(b) HVR-H2，其包含胺基酸序列 WINTNTGSPAYAQDFTE (SEQ ID NO: 42)；(c) HVR-H3，其包含胺基酸序列 TAITSVYHFDY (SEQ ID NO: 43)；(d) HVR-L1，其包含胺基酸序列 RASQGISSYLA (SEQ ID NO: 44)；(e) HVR-L2，其包含胺基酸序列 GATTLQS (SEQ ID NO: 45)；及(f) HVR-L3，其包含胺基酸序列 QKLNSHPSS (SEQ ID NO: 48)，諸如抗 TIGIT 抗體 4.1A4.C96S.Q1E 所具有者。在其他情況下，抗 TIGIT 抗體可包括(a) HVR-H1，其包含胺基酸序列 NYPMN (SEQ ID NO: 41)；(b) HVR-H2，其包含胺基酸序列 WINTNTGSPAYAQDFTE (SEQ ID NO: 42)；(c) HVR-H3，其包含胺基酸序列 TAITSVYHFDY (SEQ ID NO: 43)；(d) HVR-L1，其包含胺基酸序列 RASQGISSYLA (SEQ ID NO: 44)；(e) HVR-L2，其包含胺基酸序列 GATTLQS (SEQ ID NO: 45)；及(f) HVR-L3，其包含胺基酸序列 QKLNSHPYS (SEQ ID NO: 49)，諸如抗 TIGIT 抗體 4.1A4.C96Y.Q1E 所具有者。

【0204】 在一些情況下，該抗體進一步包含以下輕鏈可變區構架區(FR)中之至少一、二、三或四個：FR-L1，其包含胺基酸序列 DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITC (SEQ ID NO: 56)；FR-L2，其包含胺基酸序列 WYQQKPGKAPRVLIY (SEQ ID NO: 57)；FR-L3，其包含胺基酸序列 GVPSRFSGSESGTEFTLTISSLQPEDLATYYC (SEQ ID NO: 58)；及/或 FR-L4，其包含胺基酸序列 FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 59)，或者以上 FR

中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 56-59 中之任一者具有至少約 90%序列一致性(例如 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗 TIGIT 抗體 4.1A4 及其衍生物(例如 1A4.C96S.Q1E 及 1A4.C96Y.Q1E)所具有者。

【0205】 在一些情況下，該抗體進一步包含以下重鏈可變區 FR 中之至少一、二、三或四個：FR-H1，其包含胺基酸序列 X_1VQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTLT (SEQ ID NO: 50)，其中 X_1 為 E 或 Q；FR-H2，其包含胺基酸序列 WVRQAPGRGLEWMG (SEQ ID NO: 51)；FR-H3，其包含胺基酸序列 RFVFSLDTSVTTAYLQISSLKAEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 52)；及/或 FR-H4，其包含胺基酸序列 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 53)，或者以上 FR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 50-53 中之任一者具有至少約 90%序列一致性(例如 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多個變異體的組合。該抗 TIGIT 抗體可進一步包括例如以下重鏈可變區 FR 中之至少一、二、三或四個：FR-H1，其包含胺基酸序列 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTLT (SEQ ID NO: 54)；FR-H2，其包含胺基酸序列 WVRQAPGRGLEWMG (SEQ ID NO: 51)；FR-H3，其包含胺基酸序列 RFVFSLDTSVTTAYLQISSLKAEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 52)；及/或 FR-H4，其包含胺基酸序列 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 53)，或者以上 FR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 51-54 中之任一者具有至少約 90%序列一致性(例如 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗 TIGIT 抗體 4.1A4 所具有者。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括 FR-H1，其包含胺基酸序列 EVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTLT (SEQ ID NO: 55)；FR-H2，其包含胺基酸序列 WVRQAPGRGLEWMG (SEQ ID NO: 51)；FR-H3，其包含胺基酸序列 RFVFSLDTSVTTAYLQISSLKAEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 52)；及/或 FR-H4，其包含胺基酸序列 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 53)，或者以上 FR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 51-53 及 55 中之任一者具有至少約 90%序列一致性(例如 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多個

變異體的組合，諸如抗 TIGIT 抗體 1A4.C96S.Q1E 或 1A4.C96Y.Q1E 所具有者。

【0206】 在另一實例中，本發明提供包括至少一、二、三、四、五或六個選自以下之 HVR 的抗 TIGIT 抗體：(a) HVR-H1，其包含胺基酸序列 TYGMGVS (SEQ ID NO: 68)；(b) HVR-H2，其包含胺基酸序列 SIWWNGNTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 69)；(c) HVR-H3，其包含胺基酸序列 TGGAVITWFAY (SEQ ID NO: 70)；(d) HVR-L1，其包含胺基酸序列 KASQSVGKNIA (SEQ ID NO: 71)；(e) HVR-L2，其包含胺基酸序列 YASNRYT (SEQ ID NO: 72)；及/或(f) HVR-L3，其包含胺基酸序列 QHIYNSPYP (SEQ ID NO: 73)，或者以上 HVR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 68-73 中之任一者具有至少約 90%序列一致性(例如 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多個變異體的組合。在一些情況下，前述實例之以上抗 TIGIT 抗體中之任一者均可包括例如(a) HVR-H1，其包含胺基酸序列 TYGMGVS (SEQ ID NO: 68)；(b) HVR-H2，其包含胺基酸序列 SIWWNGNTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 69)；(c) HVR-H3，其包含胺基酸序列 TGGAVITWFAY (SEQ ID NO: 70)；(d) HVR-L1，其包含胺基酸序列 KASQSVGKNIA (SEQ ID NO: 71)；(e) HVR-L2，其包含胺基酸序列 YASNRYT (SEQ ID NO: 72)；及(f) HVR-L3，其包含胺基酸序列 QHIYNSPYP (SEQ ID NO: 73)，諸如抗 TIGIT 抗體 rat6B2 及其衍生物(例如 h6B2.L1H1、h6B2.L2H1、h6B2.L1H2、h6B2.L1H3、h6B2.L1H4、h6B2.L1H5 及 h6B2.L2H5)所具有者。

【0207】 在一些情況下，該抗體進一步包含以下輕鏈可變區構架區(FR)中之至少一、二、三或四個：FR-L1，其包含胺基酸序列 $X_1IX_2MTQSPX_3SX_4SX_5SVGDRVTX_6X_7C$ (SEQ ID NO: 88)，其中 X_1 為 D 或 N，X_2 為 Q 或 V，X_3 為 K 或 S，X_4 為 L 或 M，X_5 為 A 或 I，X_6 為 I 或 M，且 X_7 為 N 或 T；FR-L2，其包含胺基酸序列 $WYQQKPGX_1X_2PKLLIY$ (SEQ ID NO: 89)，其中 X_1 為 K 或 Q 且 X_2 為 A 或 S；FR-L3，其包含胺基酸序列 $GVPX_1RFX_2GX_3GSGTDFTX_4TIX_5X_6X_7QX_8EDX_9AX_{10}X_{11}YC$ (SEQ ID NO: 90)，其中 X_1 為 D 或 S，X_2 為 S 或 T，X_3 為 G 或 S，X_4 為 F 或 L，X_5 為 N

或S，X_6為S或T，X_7為L或V，X_8為A或P，X_9為A或I，X_{10}為F或T，且X_{11}為F或Y；及/或FR-L4，其包含胺基酸序列FGX_1GTKX_2EIK (SEQ ID NO: 91)，其中X_1為Q或T且X_2為L或V，或者以上FR中之一或多者及其與SEQ ID NO: 88-91中之任一者具有至少約90%序列一致性(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗TIGIT抗體rat6B2及其衍生物(例如h6B2.L1H1、h6B2.L2H1、h6B2.L1H2、h6B2.L1H3、h6B2.L1H4、h6B2.L1H5及h6B2.L2H5)所具有者。抗TIGIT抗體可進一步包括例如以下輕鏈可變區FR中之至少一、二、三或四個：FR-L1，其包含胺基酸序列NIVMTQSPKSMSISVGDRVTMNC (SEQ ID NO: 92)；FR-L2，其包含胺基酸序列WYQQKPGQSPKLLIY (SEQ ID NO: 93)；FR-L3，其包含胺基酸序列GVPDRFTGGGSGTDFTLTINTVQAEDAAFFYC (SEQ ID NO: 94)；及/或FR-L4，其包含胺基酸序列FGTGTKLEIK (SEQ ID NO: 95)，或者以上FR中之一或多者及其與SEQ ID NO: 92-65中之任一者具有至少約90%序列一致性(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗TIGIT抗體rat6B2所具有者。在一些情況下，抗TIGIT抗體包括FR-L1，其包含胺基酸序列DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC (SEQ ID NO: 96)；FR-L2，其包含胺基酸序列WYQQKPGKSPKLLIY (SEQ ID NO: 97)；FR-L3，其包含胺基酸序列GVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYC (SEQ ID NO: 99)；及/或FR-L4，其包含胺基酸序列FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 100)，或者以上FR中之一或多者及其與SEQ ID NO: 96-97及99-100中之任一者具有至少約90%序列一致性(例如 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗TIGIT抗體h6B2.L1H1、h6B2.L1H2、h6B2.L1H3、h6B2.L1H4及h6B2.L1H5所具有者。在一些情況下，抗TIGIT抗體包括FR-L1，其包含胺基酸序列DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC (SEQ ID NO: 96)；FR-L2，其包含胺基酸序列WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 98)；FR-L3，其包含胺基酸序列GVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYC (SEQ ID NO: 99)；及/或

FR-L4，其包含胺基酸序列 FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 100)，或者以上 FR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 96 及 98-100 中之任一者具有至少約 90% 序列一致性(例如 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗 TIGIT 抗體 h6B2.L2H1 及 h6B2.L2H5 所具有者。

【0208】 在一些情況下，該抗體進一步包含以下重鏈可變區 FR 中之至少一、二、三或四個：FR-H1，其包含胺基酸序列 $X_1VX_2LKESGPX_3X_4X_5X_6PX_7X_8TLX_9LTCX_{10}FSGFSLS$ (SEQ ID NO: 74)，其中 X_1 為 E 或 Q，X_2 為 S 或 T，X_3 為 A 或 G，X_4 為 I 或 L，X_5 為 L 或 V，X_6 為 K 或 Q，X_7 為 S 或 T，X_8 為 H 或 Q，X_9 為 S 或 T，且 X_{10} 為 S 或 T；FR-H2，其包含胺基酸序列 $WIRQPX_1X_2KX_3LEWLA$ (SEQ ID NO: 75)，其中 X_1 為 P 或 S，X_2 為 E 或 G，且 X_3 為 A 或 G；FR-H3，其包含胺基酸序列 $RLTX_1X_2KDX_3SX_4X_5QX_6X_7LX_8X_9TX_{10}X_{11}DX_{12}X_{13}DTATYYCAH$ (SEQ ID NO: 76)，其中 X_1 為 I 或 V，X_2 為 S 或 T，X_3 為 A 或 T，X_4 為 K 或 N，X_5 為 D 或 N，X_6 為 A 或 V，X_7 為 F 或 V，X_8 為 N 或 T，X_9 為 M 或 V，X_{10} 為 N 或 S，X_{11} 為 M 或 V，X_{12} 為 P 或 T，且 X_{13} 為 T 或 V；及/或 FR-H4，其包含胺基酸序列 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 77)，或者以上 FR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 74-77 中之任一者具有至少約 90%序列一致性(例如 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗 TIGIT 抗體 rat6B2 及其衍生物(例如 h6B2.L1H1、h6B2.L2H1、h6B2.L1H2、h6B2.L1H3、h6B2.L1H4、h6B2.L1H5 及 h6B2.L2H5)所具有者。該抗 TIGIT 抗體可進一步包括例如以下重鏈可變區 FR 中之至少一、二、三或四個：FR-H1，其包含胺基酸序列 QVSLKESGPGILQPSHTLSLTCSFSGFSLS (SEQ ID NO: 78)；FR-H2，其包含胺基酸序列 WIRQPSEKGLEWLA (SEQ ID NO: 79)；FR-H3，其包含胺基酸序列 RLTVSKDASNDQAFLNVTSVDTTDTATYYCAH (SEQ ID NO: 80)；及/或 FR-H4，其包含胺基酸序列 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 77)，或者以上 FR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 77-80 中之任一者具有至少約 90%序列一致性(例如 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一

或多個變異體的組合，諸如抗 TIGIT 抗體 rat6B2 所具有者。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括 FR-H1，其包含胺基酸序列 EVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLS (SEQ ID NO: 81)；FR-H2，其包含胺基酸序列 WIRQPPGKALEWLA (SEQ ID NO: 82)；FR-H3，其包含胺基酸序列 RLTVTKDASKNQAVLTMTNMDPVDTATYYCAH (SEQ ID NO: 83)；及/或 FR-H4，其包含胺基酸序列 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 77)，或者以上 FR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 77 及 81-83 中之任一者具有至少約 90%序列一致性(例如 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗 TIGIT 抗體 h6B2.L1H1 及 h6B2.L2H1 所具有者。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括 FR-H1，其包含胺基酸序列 EVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLS (SEQ ID NO: 81)；FR-H2，其包含胺基酸序列 WIRQPPGKALEWLA (SEQ ID NO: 82)；FR-H3，其包含胺基酸序列 RLTITKDASKNQAVLTMTNMDPVDTATYYCAH (SEQ ID NO: 84)；及/或 FR-H4，其包含胺基酸序列 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 77)，或者以上 FR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 77、81-82 及 84 中之任一者具有至少約 90%序列一致性(例如 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗 TIGIT 抗體 h6B2.L1H2 所具有者。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括 FR-H1，其包含胺基酸序列 EVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLS (SEQ ID NO: 81)；FR-H2，其包含胺基酸序列 WIRQPPGKALEWLA (SEQ ID NO: 82)；FR-H3，其包含胺基酸序列 RLTVTKDTSKNQAVLTMTNMDPVDTATYYCAH (SEQ ID NO: 85)；及/或 FR-H4，其包含胺基酸序列 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 77)，或者以上 FR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 77、81-82 及 85 中之任一者具有至少約 90%序列一致性(例如 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗 TIGIT 抗體 h6B2.L1H3 所具有者。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括 FR-H1，其包含胺基酸序列 EVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLS (SEQ ID NO: 81)；FR-H2，其包含胺基酸序列 WIRQPPGKALEWLA (SEQ ID NO: 82)；FR-H3，其包含胺基酸序列 RLTVTKDAS

KNQVVLTMTNMDPVDTATYYCAH (SEQ ID NO: 86)；及/或 FR-H4，其包含胺基酸序列 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 77)，或者以上 FR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 77、81-82 及 85 中之任一者具有至少約 90%序列一致性(例如 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗 TIGIT 抗體 h6B2.L1H4 所具有者。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括 FR-H1，其包含胺基酸序列 EVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLS (SEQ ID NO: 81)；FR-H2，其包含胺基酸序列 WIRQPPGKALEWLA (SEQ ID NO: 82)；FR-H3，其包含胺基酸序列 RLTITKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCAH (SEQ ID NO: 87)；及/或 FR-H4，其包含胺基酸序列 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 77)，或者以上 FR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 77、81-82 及 87 中之任一者具有至少約 90%序列一致性(例如 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗 TIGIT 抗體 h6B2.L1H5 及 h6B2.L2H5 所具有者。

【0209】 在另一實例中，本發明提供包括至少一、二、三、四、五或六個選自以下之 HVR 的抗 TIGIT 抗體：(a) HVR-H1，其包含胺基酸序列 TYGMGVS (SEQ ID NO: 110)；(b) HVR-H2，其包含胺基酸序列 SIWWNGNTYYNPSLRS (SEQ ID NO: 111)；(c) HVR-H3，其包含胺基酸序列 TGGAVITWFAY (SEQ ID NO: 112)；(d) HVR-L1，其包含胺基酸序列 KASQSVGKNIA (SEQ ID NO: 113)；(e) HVR-L2，其包含胺基酸序列 YASNRYT (SEQ ID NO: 114)；及/或(f) HVR-L3，其包含胺基酸序列 QHIYNSPYP (SEQ ID NO: 115)，或者以上 HVR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 110-115 中之任一者具有至少約 90%序列一致性(例如 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多個變異體的組合。在一些情況下，前述實例之以上抗 TIGIT 抗體中之任一者均可包括例如(a) HVR-H1，其包含胺基酸序列 TYGMGVS (SEQ ID NO: 110)；(b) HVR-H2，其包含胺基酸序列 SIWWNGNTYYNPSLRS (SEQ ID NO: 111)；(c) HVR-H3，其包含胺基酸序列 TGGAVITWFAY (SEQ ID NO: 112)；(d) HVR-L1，其包含胺基酸序列 KASQSVGKNIA (SEQ ID NO: 113)；(e)

HVR-L2，其包含胺基酸序列 YASNRYT (SEQ ID NO: 114)；及(f) HVR-L3，其包含胺基酸序列 QHIYNSPYP (SEQ ID NO: 115)，諸如抗 TIGIT 抗體 rat10A5 及其衍生物(例如 h10A5.L1H1；h10A5.L2H1；h10A5.L3H1；h10A5.L4H1；h10A5.L1H2；h10A5.L1H3；h10A5.L1H4；及 h10A5.L4H4)所具有者。

【0210】 在一些情況下，該抗體進一步包含以下輕鏈可變區構架區(FR)中之至少一、二、三或四個：FR-L1，其包含胺基酸序列 X_1IVMTQSP$X_2X_3X_4SX_5SX_6GX_7RX_8TX_9X_{10}$C (SEQ ID NO: 129)，其中 X_1 為 E 或 N，X_2 為 A 或 K，X_3 為 S 或 T，X_4 為 L 或 M，X_5 為 I 或 V，X_6 為 I 或 P，X_7 為 D 或 E，X_8 為 A 或 V，X_9 為 L 或 M，且 X_{10} 為 N 或 S；FR-L2，其包含胺基酸序列 WYQQKX_1GQX_2PX_3LLIY (SEQ ID NO: 130)，其中 X_1 為 P 或 T，X_2 為 A 或 S，且 X_3 為 Q 或 R；FR-L3，其包含胺基酸序列 GX_1PX_2RFX_3GX_4GSGTX_5FTLTIX_6SX_7QX_8EDX$_9$A$X_{10}X_{11}$YC (SEQ ID NO: 131)，其中 X_1 為 I 或 V，X_2 為 A 或 D，X_3 為 S 或 T，X_4 為 G 或 S，X_5 為 D 或 E，X_6 為 N 或 S，X_7 為 L 或 V，X_8 為 A 或 S，X_9 為 A 或 F，X_{10} 為 F 或 V，且 X_{11} 為 F 或 Y；及/或 FR-L4，其包含胺基酸序列 FGX_1GTKX_2EIK (SEQ ID NO: 132)，或者以上 FR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 129-132 中之任一者具有至少約 90%序列一致性(例如 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗 TIGIT 抗體 rat10A5 及其衍生物(例如 h10A5.L1H1；h10A5.L2H1；h10A5.L3H1；h10A5.L4H1；h10A5.L1H2；h10A5.L1H3；h10A5.L1H4；及 h10A5.L4H4)所具有者。抗 TIGIT 抗體可進一步包括例如以下輕鏈可變區 FR 中之至少一、二、三或四個：FR-L1，其包含胺基酸序列 NIVMTQSPKSMSISIGDRVTMNC (SEQ ID NO: 133)；FR-L2，其包含胺基酸序列 WYQQKTGQSPQLLIY (SEQ ID NO: 134)；FR-L3，其包含胺基酸序列 GVPDRFTGGGSGTDFTLTINSVQAEDAAFFYC (SEQ ID NO: 135)；及/或 FR-L4，其包含胺基酸序列 FGTGTKLEIK (SEQ ID NO: 136)，或者以上 FR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 133-136 中之任一者具有至少約 90%序列一致性(例如 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或

99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗 TIGIT 抗體 rat10A5 所具有者。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括 FR-L1，其包含胺基酸序列 EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC (SEQ ID NO: 137)；FR-L2，其包含胺基酸序列 WYQQKPGQSPRLLIY (SEQ ID NO: 138)；FR-L3，其包含胺基酸序列 GVPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC (SEQ ID NO: 140)；及/或 FR-L4，其包含胺基酸序列 FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 142)，或者以上 FR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 137-138、140 及 142 中之任一者具有至少約 90%序列一致性(例如 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗 TIGIT 抗體 h10A5.L1H1、h10A5.L1H2、h10A5.L1H3 及 h10A5.L1H4 所具有者。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括 FR-L1，其包含胺基酸序列 EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC (SEQ ID NO: 137)；FR-L2，其包含胺基酸序列 WYQQKPGQAPRLLIY (SEQ ID NO: 139)；FR-L3，其包含胺基酸序列 GVPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC (SEQ ID NO: 140)；及/或 FR-L4，其包含胺基酸序列 FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 142)，或者以上 FR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 137、139-140 及 142 中之任一者具有至少約 90%序列一致性(例如 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗 TIGIT 抗體 h10A5.L2H1 所具有者。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括 FR-L1，其包含胺基酸序列 EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC (SEQ ID NO: 137)；FR-L2，其包含胺基酸序列 WYQQKPGQSPRLLIY (SEQ ID NO: 138)；FR-L3，其包含胺基酸序列 GIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC (SEQ ID NO: 141)；及/或 FR-L4，其包含胺基酸序列 FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 142)，或者以上 FR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 137-138 及 141-142 中之任一者具有至少約 90%序列一致性(例如 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗 TIGIT 抗體 h10A5.L3H1 所具有者。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括 FR-L1，其包含胺基酸序列 EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC (SEQ ID NO: 137)；FR-L2，其包含胺基酸序列 WYQQKPGQAPRLLIY (SEQ ID NO: 139)；

FR-L3，其包含胺基酸序列 GIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC (SEQ ID NO: 141)；及/或 FR-L4，其包含胺基酸序列 FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 142)，或者以上 FR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 137、139 及 141-142 中之任一者具有至少約 90%序列一致性(例如 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗 TIGIT 抗體 h10A5.L4H1 及 h10A5.L4H4 所具有者。

【0211】 在一些情況下，該抗體進一步包含以下重鏈可變區 FR 中之至少一、二、三或四個：FR-H1，其包含胺基酸序列 $X_1VX_2LKESGPX_3X_4X_5X_6PX_7X_8TLX_9LTCX_{10}FSGFSLT$ (SEQ ID NO: 116)，其中 X_1 為 E 或 Q，X_2 為 S 或 T，X_3 為 A 或 G，X_4 為 I 或 L，X_5 為 L 或 V，X_6 為 K 或 Q，X_7 為 S 或 T，X_8 為 H 或 Q，X_9 為 S 或 T，且 X_{10} 為 S 或 T；FR-H2，其包含胺基酸序列 $WIRQPX_1X_2KX_3LEWLA$ (SEQ ID NO: 117)，其中 X_1 為 P 或 S，X_2 為 E 或 G，且 X_3 為 A 或 G；FR-H3，其包含胺基酸序列 $RLTX_1X_2KDTSX_3X_4QX_5X_6LX_7X_8TX_9X_{10}DX_{11}X_{12}DTATYYCAH$ (SEQ ID NO: 118)，其中 X_1 為 I 或 V，X_2 為 S 或 T，X_3 為 K 或 N，X_4 為 D 或 N，X_5 為 A 或 V，X_6 為 F 或 V，X_7 為 N 或 T，X_8 為 M 或 V，X_9 為 N 或 S，X_{10} 為 M 或 V，X_{11} 為 P 或 T，且 X_{12} 為 T 或 V；及/或 FR-H4，其包含胺基酸序列 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 119)，或者以上 FR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 116-119 中之任一者具有至少約 90%序列一致性(例如 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗 TIGIT 抗體 rat10A5 及其衍生物(例如 h10A5.L1H1；h10A5.L2H1；h10A5.L3H1；h10A5.L4H1；h10A5.L1H2；h10A5.L1H3；h10A5.L1H4；及 h10A5.L4H4)所具有者。該抗 TIGIT 抗體可進一步包括例如以下重鏈可變區 FR 中之至少一、二、三或四個：FR-H1，其包含胺基酸序列 QVSLKESGPGILQPSHTLSLTCSFSGFSLT (SEQ ID NO: 120)；FR-H2，其包含胺基酸序列 WIRQPSEKGLEWLA (SEQ ID NO: 121)；FR-H3，其包含胺基酸序列 RLTVSKDTSNDQAFLNVTSVDTTDTATYYCAH (SEQ ID NO: 122)；及/或 FR-H4，其包含胺基酸序列 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 119)，或者以上 FR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 119-122 中之任一者具有至少

約 90%序列一致性(例如 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗 TIGIT 抗體 rat10A5 所具有者。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括 FR-H1，其包含胺基酸序列 EVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLT (SEQ ID NO: 123)；FR-H2，其包含胺基酸序列 WIRQPPGKALEWLA (SEQ ID NO: 124)；FR-H3，其包含胺基酸序列 RLTVTKDTSKNQAVLTMTNMDPVDTATYYCAH (SEQ ID NO: 125)；及/或 FR-H4，其包含胺基酸序列 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 119)，或者以上 FR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 119 及 123-125 中之任一者具有至少約 90%序列一致性(例如 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗 TIGIT 抗體 h10A5.L1H1、h10A5.L2H1、h10A5.L3H1 及 h10A5.L4H1 所具有者。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括 FR-H1，其包含胺基酸序列 EVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLT (SEQ ID NO: 123)；FR-H2，其包含胺基酸序列 WIRQPPGKALEWLA (SEQ ID NO: 124)；FR-H3，其包含胺基酸序列 RLTITKDTSKNQAVLTMTNMDPVDTATYYCAH (SEQ ID NO: 126)；及/或 FR-H4，其包含胺基酸序列 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 119)，或者以上 FR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 119、123-124 及 126 中之任一者具有至少約 90%序列一致性(例如 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗 TIGIT 抗體 h10A5.L1H2 所具有者。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括 FR-H1，其包含胺基酸序列 EVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLT (SEQ ID NO: 123)；FR-H2，其包含胺基酸序列 WIRQPPGKALEWLA (SEQ ID NO: 124)；FR-H3，其包含胺基酸序列 RLTVTKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCAH (SEQ ID NO: 127)；及/或 FR-H4，其包含胺基酸序列 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 119)，或者以上 FR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 119、123-124 及 127 中之任一者具有至少約 90%序列一致性(例如 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗 TIGIT 抗體 h10A5.L1H3 所具有者。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括 FR-H1，其包含胺基酸序列 EVTLKESGP

ALVKPTQTLTLTCTFSGFSLT (SEQ ID NO: 123)；FR-H2，其包含胺基酸序列 WIRQPPGKALEWLA (SEQ ID NO: 124)；FR-H3，其包含胺基酸序列 RLTITKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCAH (SEQ ID NO: 128)；及/或 FR-H4，其包含胺基酸序列 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 119)，或者以上 FR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 119、123-124 及 128 中之任一者具有至少約 90%序列一致性(例如 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗 TIGIT 抗體 h10A5.L1H4 及 h10A5.L4H4 所具有者。

【0212】 在另一實例中，本發明提供包括至少一、二、三、四、五或六個選自以下之 HVR 的抗 TIGIT 抗體：(a) HVR-H1，其包含胺基酸序列 EYSIY (SEQ ID NO: 153)；(b) HVR-H2，其包含胺基酸序列 RIDPKNGRTYYVDKFKN (SEQ ID NO: 154)；(c) HVR-H3，其包含胺基酸序列 IYGFYFDF (SEQ ID NO: 155)；(d) HVR-L1，其包含胺基酸序列 KGSQNVNKYLV (SEQ ID NO: 156)；(e) HVR-L2，其包含胺基酸序列 NTDNLQS (SEQ ID NO: 157)；及/或(f) HVR-L3，其包含胺基酸序列 YQYNNGFT (SEQ ID NO: 158)，或者以上 HVR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 153-158 中之任一者具有至少約 90%序列一致性(例如 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多個變異體的組合。在一些情況下，前述實例之以上抗 TIGIT 抗體中之任一者均可包括例如(a) HVR-H1，其包含胺基酸序列 EYSIY (SEQ ID NO: 153)；(b) HVR-H2，其包含胺基酸序列 RIDPKNGRTYYVDKFKN (SEQ ID NO: 154)；(c) HVR-H3，其包含胺基酸序列 IYGFYFDF (SEQ ID NO: 155)；(d) HVR-L1，其包含胺基酸序列 KGSQNVNKYLV (SEQ ID NO: 156)；(e) HVR-L2，其包含胺基酸序列 NTDNLQS (SEQ ID NO: 157)；及(f) HVR-L3，其包含胺基酸序列 YQYNNGFT (SEQ ID NO: 158)，諸如抗 TIGIT 抗體 rat7E7 及其衍生物(例如 h7E7.L1H1、h7E7.L2H1、h7E7.L3H1、h7E7.L4H1、h7E7.L5H1、h7E7.L1H2、h7E7.L1H3、h7E7.L1H4、h7E7.L1H5、h7E7.L1H6、h7E7.L1H7、h7E7.L1H8、h7E7.L1H9、h7E7.L5H9 及 7E7.L5aH9a)所具有者。

【0213】 在一些情況下，該抗體進一步包含以下輕鏈可變區構架區(F

R)中之至少一、二、三或四個：FR-L1，其包含胺基酸序列 $X_1IX_2LTQSPSX_3LSASVGDRVTX_4X_5C$ (SEQ ID NO: 180)，其中 X_1 為 D 或 N，X_2 為 H 或 Q，X_3 為 F 或 L，X_4 為 I 或 L，且 X_5 為 S 或 T；FR-L2，其包含胺基酸序列 $WYQQKX_1GX_2APKLLIY$ (SEQ ID NO: 181)，其中 X_1 為 L 或 P 且 X_2 為 E 或 K；FR-L3，其包含胺基酸序列 $GX_1PSRFSGSGSGTX_2X_3TLTISSLQPEDX_4ATYX_5C$ (SEQ ID NO: 182)，其中 X_1 為 I 或 V，X_2 為 D 或 E，X_3 為 F 或 Y，X_4 為 A 或 F，且 X_5 為 F 或 Y；及/或 FR-L4，其包含胺基酸序列 FGX_1GTKX_2EIK (SEQ ID NO: 183)，其中 X_1 為 Q 或 S 且 X_2 為 L 或 V，或者以上 FR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 180-183 中之任一者具有至少約 90%序列一致性(例如 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗 TIGIT 抗體 rat7E7 及其衍生物(例如 h7E7.L1H1、h7E7.L2H1、h7E7.L3H1、h7E7.L4H1、h7E7.L5H1、h7E7.L1H2、h7E7.L1H3、h7E7.L1H4、h7E7.L1H5、h7E7.L1H6、h7E7.L1H7、h7E7.L1H8、h7E7.L1H9、h7E7.L5H9 及 7E7.L5aH9a)所具有者。抗 TIGIT 抗體可進一步包括例如以下輕鏈可變區 FR 中之至少一、二、三或四個：FR-L1，其包含胺基酸序列 NIHLTQSPSLLSASVGDRVTLSC (SEQ ID NO: 184)；FR-L2，其包含胺基酸序列 WYQQKLGEAPKLLIY (SEQ ID NO: 185)；FR-L3，其包含胺基酸序列 GIPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDAATYFC (SEQ ID NO: 186)；及/或 FR-L4，其包含胺基酸序列 FGSGTKLEIK (SEQ ID NO: 187)，或者以上 FR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 184-187 中之任一者具有至少約 90%序列一致性(例如 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗 TIGIT 抗體 rat7E7 所具有者。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括 FR-L1，其包含胺基酸序列 DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITC (SEQ ID NO: 188)；FR-L2，其包含胺基酸序列 WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 189)；FR-L3，其包含胺基酸序列 GIPSRFSGSGSGTEYTLTISSLQPEDFATYFC (SEQ ID NO: 190)；及/或 FR-L4，其包含胺基酸序列 FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 196)，或者以上 FR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 188-190 及 196 中之任一者具有至少約 90%序列一致性(例如 90%、91%、9

2%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗 TIGIT 抗體 h7E7.L1H1、h7E7.L1H2、h7E7.L1H3、h7E7.L1H4、h7E7.L1H5、h7E7.L1H6、h7E7.L1H7、h7E7.L1H8 及 h7E7.L1H9 所具有者。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括 FR-L1，其包含胺基酸序列 DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITC (SEQ ID NO: 188)；FR-L2，其包含胺基酸序列 WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 189)；FR-L3，其包含胺基酸序列 GVPSRFSGSGSGTEYTLTISSLQPEDFATYFC (SEQ ID NO: 191)；及/或 FR-L4，其包含胺基酸序列 FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 196)，或者以上 FR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 188-189、191 及 196 中之任一者具有至少約 90%序列一致性(例如 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗 TIGIT 抗體 h7E7.L2H1 所具有者。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括 FR-L1，其包含胺基酸序列 DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITC (SEQ ID NO: 188)；FR-L2，其包含胺基酸序列 WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 189)；FR-L3，其包含胺基酸序列 GIPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYFC (SEQ ID NO: 192)；及/或 FR-L4，其包含胺基酸序列 FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 196)，或者以上 FR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 188-189、192 及 196 中之任一者具有至少約 90%序列一致性(例如 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗 TIGIT 抗體 h7E7.L3H1 所具有者。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括 FR-L1，其包含胺基酸序列 DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITC (SEQ ID NO: 188)；FR-L2，其包含胺基酸序列 WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 189)；FR-L3，其包含胺基酸序列 GIPSRFSGSGSGTEYTLTISSLQPEDFATYYC (SEQ ID NO: 193)；及/或 FR-L4，其包含胺基酸序列 FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 196)，或者以上 FR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 188-189、193 及 196 中之任一者具有至少約 90%序列一致性(例如 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗 TIGIT 抗體 h7E7.L4H1 所具有者。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括 FR-L1，其包含胺基酸序列 DIQLTQSPSFLSASVGDRVT

ITC (SEQ ID NO: 188)；FR-L2，其包含胺基酸序列 WYQQKPGKAPKLL IY (SEQ ID NO: 189)；FR-L3，其包含胺基酸序列 GVPSRFSGSGSGTEF TLTISSLQPEDFATYYC (SEQ ID NO: 194)；及/或 FR-L4，其包含胺基酸序列 FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 196)，或者以上 FR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 188-189、194 及 196 中之任一者具有至少約 90%序列一致性(例如 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗 TIGIT 抗體 h7E7.L5H1 及 h7E7.L5 H9 所具有者。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括 FR-L1，其包含胺基酸序列 DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITC (SEQ ID NO: 188)；FR-L2，其包含胺基酸序列 WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 189)；FR-L3，其包含胺基酸序列 GVPSRFSGSGSGTEYTLTISSLQPEDFATYYC (SEQ ID NO: 19 5)；及/或 FR-L4，其包含胺基酸序列 FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 196)，或者以上 FR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 188-189 及 195-196 中之任一者具有至少約 90%序列一致性(例如 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗 TIGIT 抗體 7E7.L5aH9a 所具有者。

【0214】 在一些情況下，該抗體進一步包含以下重鏈可變區 FR 中之至少一、二、三或四個：FR-H1，其包含胺基酸序列 EVQLX$_1$QSGX$_2$EX$_3$X$_4$ X$_5$PGASVKX$_6$SCKAX$_7$GYTFT (SEQ ID NO: 159)，其中 X$_1$ 為 Q 或 V，X$_2$ 為 A 或 P，X$_3$ 為 L 或 V，X$_4$ 為 K 或 Q，X$_5$ 為 K 或 R，X$_6$ 為 L 或 V，且 X$_7$ 為 S 或 T；FR-H2，其包含胺基酸序列 WVX$_1$QX$_2$PX$_3$QX$_4$LEX$_5$X$_6$G (SEQ I D NO: 160)，其中 X$_1$ 為 K 或 R，X$_2$ 為 A 或 R，X$_3$ 為 G 或 K，X$_4$ 為 R 或 S，X$_5$ 為 I 或 W，且 X$_6$ 為 I 或 M；FR-H3，其包含胺基酸序列 RX$_1$TX$_2$TX$_3$DTS X$_4$X$_5$TAYMX$_6$LSSLX$_7$SEDTAX$_8$YX$_9$CX$_{10}$R (SEQ ID NO: 161)，其中 X$_1$ 為 A 或 V，X$_2$ 為 I 或 L，X$_3$ 為 A 或 R，X$_4$ 為 A 或 S，X$_5$ 為 N 或 S，X$_6$ 為 E 或 Q，X$_7$ 為 R 或 T，X$_8$ 為 T 或 V，X$_9$ 為 F 或 Y，且 X$_{10}$ 為 A 或 T；及/或 FR-H4，其包含胺基酸序列 WGQGX$_1$X$_2$VTX$_3$SS (SEQ ID NO: 162)，其中 X$_1$ 為 T 或 V，X$_2$ 為 L 或 M，且 X$_3$ 為 A 或 V，或者以上 FR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 159-162 中之任一者具有至少約 90%序列一致性(例如 9

0%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗 TIGIT 抗體 rat7E7 及其衍生物(例如 h7E7.L1H1、h7E7.L2H1、h7E7.L3H1、h7E7.L4H1、h7E7.L5H1、h7E7.L1H2、h7E7.L1H3、h7E7.L1H4、h7E7.L1H5、h7E7.L1H6、h7E7.L1H7、h7E7.L1H8、h7E7.L1H9、h7E7.L5H9 及 7E7.L5aH9a)所具有者。該抗 TIGIT 抗體可進一步包括例如以下重鏈可變區 FR 中之至少一、二、三或四個：FR-H1，其包含胺基酸序列 EVQLQQSGPELQRPGASVKLSCKATGYTFT (SEQ ID NO: 163)；FR-H2，其包含胺基酸序列 WVKQRPKQSLEIIG (SEQ ID NO: 164)；FR-H3，其包含胺基酸序列 RATLTADTSSNTAYMQLSSLTSEDTATYFCTR (SEQ ID NO: 165)；及/或 FR-H4，其包含胺基酸序列 WGQGVMVTASS (SEQ ID NO: 166)，或者以上 FR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 163-166 中之任一者具有至少約 90%序列一致性(例如 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗 TIGIT 抗體 rat7E7 所具有者。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括 FR-H1，其包含胺基酸序列 EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT (SEQ ID NO: 167)；FR-H2，其包含胺基酸序列 WVRQAPGQRLEIIG (SEQ ID NO: 168)；FR-H3，其包含胺基酸序列 RATLTADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYFCTR (SEQ ID NO: 172)；及/或 FR-H4，其包含胺基酸序列 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 179)，或者以上 FR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 167-138、172 及 179 中之任一者具有至少約 90%序列一致性(例如 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗 TIGIT 抗體 h7E7.L1H1、h7E7.L2H1、h7E7.L3H1、h7E7.L4H1 及 h7E7.L5H1 所具有者。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括 FR-H1，其包含胺基酸序列 EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT (SEQ ID NO: 167)；FR-H2，其包含胺基酸序列 WVRQAPGQRLEWIG (SEQ ID NO: 169)；FR-H3，其包含胺基酸序列 RATLTADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYFCTR (SEQ ID NO: 172)；及/或 FR-H4，其包含胺基酸序列 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 179)，或者以上 FR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 167、169、172 及 179 中之任一者具有至少約 90%

序列一致性(例如 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗 TIGIT 抗體 h7E7.L1H2 所具有者。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括 FR-H1，其包含胺基酸序列 EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT (SEQ ID NO: 167)；FR-H2，其包含胺基酸序列 WVRQAPGQRLEIMG (SEQ ID NO: 170)；FR-H3，其包含胺基酸序列 RATLTADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYFCTR (SEQ ID NO: 172)；及/或 FR-H4，其包含胺基酸序列 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 179)，或者以上 FR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 167、170、172 及 179 中之任一者具有至少約 90%序列一致性(例如 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗 TIGIT 抗體 h7E7.L1H3 所具有者。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括 FR-H1，其包含胺基酸序列 EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT (SEQ ID NO: 167)；FR-H2，其包含胺基酸序列 WVRQAPGQRLEIIG (SEQ ID NO: 168)；FR-H3，其包含胺基酸序列 RVTLTADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYFCTR (SEQ ID NO: 173)；及/或 FR-H4，其包含胺基酸序列 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 179)，或者以上 FR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 167-168、173 及 179 中之任一者具有至少約 90%序列一致性(例如 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗 TIGIT 抗體 h7E7.L1H4 所具有者。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括 FR-H1，其包含胺基酸序列 EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT (SEQ ID NO: 167)；FR-H2，其包含胺基酸序列 WVRQAPGQRLEIIG (SEQ ID NO: 168)；FR-H3，其包含胺基酸序列 RATITADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYFCTR (SEQ ID NO: 174)；及/或 FR-H4，其包含胺基酸序列 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 179)，或者以上 FR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 167-168、174 及 179 中之任一者具有至少約 90%序列一致性(例如 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗 TIGIT 抗體 h7E7.L1H5 所具有者。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括 FR-H1，其包含胺基酸序列 EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT

(SEQ ID NO: 167)；FR-H2，其包含胺基酸序列 WVRQAPGQRLEIIG (SEQ ID NO: 168)；FR-H3，其包含胺基酸序列 RATLTRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYFCTR (SEQ ID NO: 175)；及/或 FR-H4，其包含胺基酸序列 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 179)，或者以上 FR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 167-168、175 及 179 中之任一者具有至少約 90%序列一致性(例如 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗 TIGIT 抗體 h7E7.L1H6 所具有者。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括 FR-H1，其包含胺基酸序列 EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT (SEQ ID NO: 167)；FR-H2，其包含胺基酸序列 WVRQAPGQRLEIIG (SEQ ID NO: 168)；FR-H3，其包含胺基酸序列 RATLTADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCTR (SEQ ID NO: 176)；及/或 FR-H4，其包含胺基酸序列 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 179)，或者以上 FR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 167-168、176 及 179 中之任一者具有至少約 90%序列一致性(例如 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗 TIGIT 抗體 h7E7.L1H7 所具有者。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括 FR-H1，其包含胺基酸序列 EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT (SEQ ID NO: 167)；FR-H2，其包含胺基酸序列 WVRQAPGQRLEIIG (SEQ ID NO: 168)；FR-H3，其包含胺基酸序列 RATLTADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYFCAR (SEQ ID NO: 177)；及/或 FR-H4，其包含胺基酸序列 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 179)，或者以上 FR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 167-168、177 及 179 中之任一者具有至少約 90%序列一致性(例如 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗 TIGIT 抗體 h7E7.L1H8 所具有者。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括 FR-H1，其包含胺基酸序列 EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT (SEQ ID NO: 167)；FR-H2，其包含胺基酸序列 WVRQAPGQRLEWMG (SEQ ID NO: 171)；FR-H3，其包含胺基酸序列 RVTITRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 178)；及/或 FR-H4，其包含胺基酸序列 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 179)，或者以上 F

R 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 167、171 及 178-179 中之任一者具有至少約 90%序列一致性(例如 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗 TIGIT 抗體 h7E7.L1H9 及 h7E7.L5H9 所具有者。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括 FR-H1，其包含胺基酸序列 EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT (SEQ ID NO: 167)；FR-H2，其包含胺基酸序列 WVRQAPGQRLEIMG (SEQ ID NO: 170)；FR-H3，其包含胺基酸序列 RVTITRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 178)；及/或 FR-H4，其包含胺基酸序列 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 179)，或者以上 FR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 167、170 及 178-179 中之任一者具有至少約 90%序列一致性(例如 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗 TIGIT 抗體 7E7.L5aH9a 所具有者。

【0215】 在另一實例中，本發明提供包括至少一、二、三、四、五或六個選自以下之 HVR 的抗 TIGIT 抗體：(a) HVR-H1，其包含胺基酸序列 EHSIY (SEQ ID NO: 215)；(b) HVR-H2，其包含胺基酸序列 RIDPKNGRTYFVDKFKN (SEQ ID NO: 216)；(c) HVR-H3，其包含胺基酸序列 IDGFYFDF (SEQ ID NO: 217)；(d) HVR-L1，其包含胺基酸序列 KGSQNVNKYLV (SEQ ID NO: 218)；(e) HVR-L2，其包含胺基酸序列 STDNLQS (SEQ ID NO: 219)；及/或(f) HVR-L3，其包含胺基酸序列 YQYNNGFT (SEQ ID NO: 220)，或者以上 HVR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 215-220 中之任一者具有至少約 90%序列一致性(例如 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多個變異體的組合。在一些情況下，前述實例之以上抗 TIGIT 抗體中之任一者均可包括例如(a) HVR-H1，其包含胺基酸序列 EHSIY (SEQ ID NO: 215)；(b) HVR-H2，其包含胺基酸序列 RIDPKNGRTYFVDKFKN (SEQ ID NO: 216)；(c) HVR-H3，其包含胺基酸序列 IDGFYFDF (SEQ ID NO: 217)；(d) HVR-L1，其包含胺基酸序列 KGSQNVNKYLV (SEQ ID NO: 218)；(e) HVR-L2，其包含胺基酸序列 STDNLQS (SEQ ID NO: 219)；及(f) HVR-L3，其包含胺基酸序列 YQYNNGFT (SEQ ID NO: 220)，諸如抗 TIGIT 抗體

rat15C8 及其衍生物(例如 h15C8.L1H1、h15C8.L2H1、h15C8.L3H1、h15C8.L4H1、h15C8.L5H1、h15C8.L1H2、h15C8.L1H3、h15C8.L1H4、h15C8.L1H5、h15C8.L1H6、h15C8.L1H7、h15C8.L1H8、h15C8.L1H9、h15C8.L5H9 及 5C8.L5aH9a)所具有者。

【0216】 在一些情況下，該抗體進一步包含以下輕鏈可變區構架區(FR)中之至少一、二、三或四個：FR-L1，其包含胺基酸序列 $X_1IX_2LTQSPSX_3LSASVGDRVTX_4X_5C$ (SEQ ID NO: 243)，其中 X_1 為 D 或 N，X_2 為 H 或 Q，X_3 為 F 或 L，X_4 為 I 或 L，且 X_5 為 S 或 T；FR-L2，其包含胺基酸序列 $WYQQKX_1GX_2APKLLIY$ (SEQ ID NO: 244)，其中 X_1 為 L 或 P 且 X_2 為 E 或 K；FR-L3，其包含胺基酸序列 $GX_1PSRFSGSGSGTX_2X_3TLTISSLQPEDX_4ATYX_5C$ (SEQ ID NO: 245)，其中 X_1 為 I 或 V，X_2 為 D 或 E，X_3 為 F 或 Y，X_4 為 A 或 F，且 X_5 為 F 或 Y；及/或 FR-L4，其包含胺基酸序列 FGX_1GTKX_2EIK (SEQ ID NO: 246)，其中 X_1 為 Q 或 S 且 X_2 為 L 或 V，或者以上 FR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 243-246 中之任一者具有至少約 90%序列一致性(例如 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗 TIGIT 抗體 rat15C8 及其衍生物(例如 h15C8.L1H1、h15C8.L2H1、h15C8.L3H1、h15C8.L4H1、h15C8.L5H1、h15C8.L1H2、h15C8.L1H3、h15C8.L1H4、h15C8.L1H5、h15C8.L1H6、h15C8.L1H7、h15C8.L1H8、h15C8.L1H9、h15C8.L5H9 及 5C8.L5aH9a)所具有者。抗 TIGIT 抗體可進一步包括例如以下輕鏈可變區 FR 中之至少一、二、三或四個：FR-L1，其包含胺基酸序列 NIHLTQSPSLLSASVGDRVTLSC (SEQ ID NO: 247)；FR-L2，其包含胺基酸序列 WYQQKLGEAPKLLIY (SEQ ID NO: 248)；FR-L3，其包含胺基酸序列 GIPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDAATYFC (SEQ ID NO: 249)；及/或 FR-L4，其包含胺基酸序列 FGSGTKLEIK (SEQ ID NO: 250)，或者以上 FR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 247-250 中之任一者具有至少約 90%序列一致性(例如 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗 TIGIT 抗體 rat15C8 所具有者。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括 FR-L1，其包含胺基酸序列 DIQLTQSPSFLSASV

GDRVTITC (SEQ ID NO: 251)；FR-L2，其包含胺基酸序列 WYQQKPGK APKLLIY (SEQ ID NO: 252)；FR-L3，其包含胺基酸序列 GIPSRFSGSGS GTEYTLTISSLQPEDFATYFC (SEQ ID NO: 253)；及/或 FR-L4，其包含胺基酸序列 FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 259)，或者以上 FR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 251-253 及 259 中之任一者具有至少約 90%序列一致性(例如 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗 TIGIT 抗體 h15C8.L1H1、h15C8.L1H2、h15C8.L1H3、h15C8.L1H4、h15C8.L1H5、h15C8.L1H6、h15C8.L1H7、h15C8.L1H8 及 h15C8.L1H9 所具有者。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括 FR-L1，其包含胺基酸序列 DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITC (SEQ ID NO: 251)；FR-L2，其包含胺基酸序列 WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 252)；FR-L3，其包含胺基酸序列 GVPSRFSGSGSGTEYTLTISSLQPEDFATYFC (SEQ ID NO: 254)；及/或 FR-L4，其包含胺基酸序列 FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 259)，或者以上 FR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 251-252、254 及 259 中之任一者具有至少約 90%序列一致性(例如 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗 TIGIT 抗體 h15C8.L2H1 所具有者。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括 FR-L1，其包含胺基酸序列 DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITC (SEQ ID NO: 251)；FR-L2，其包含胺基酸序列 WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 252)；FR-L3，其包含胺基酸序列 GIPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYFC (SEQ ID NO: 255)；及/或 FR-L4，其包含胺基酸序列 FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 259)，或者以上 FR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 251-252、255 及 259 中之任一者具有至少約 90%序列一致性(例如 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗 TIGIT 抗體 h15C8.L3H1 所具有者。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括 FR-L1，其包含胺基酸序列 DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITC (SEQ ID NO: 251)；FR-L2，其包含胺基酸序列 WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 252)；FR-L3，其包含胺基酸序列 GIPSRFSGSGSGTEYTLTISSLQPEDFATYYC (SEQ ID NO: 256)；及/或 FR-L

4，其包含胺基酸序列 FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 259)，或者以上 FR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 251-252、256 及 259 中之任一者具有至少約 90%序列一致性(例如 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗 TIGIT 抗體 h15C8.L4H1 所具有者。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括 FR-L1，其包含胺基酸序列 DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITC (SEQ ID NO: 251)；FR-L2，其包含胺基酸序列 WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 252)；FR-L3，其包含胺基酸序列 GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYC (SEQ ID NO: 257)；及/或 FR-L4，其包含胺基酸序列 FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 259)，或者以上 FR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 251-252、257 及 259 中之任一者具有至少約 90%序列一致性(例如 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗 TIGIT 抗體 h15C8.L5H1 及 h15C8.L5H9 所具有者。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括 FR-L1，其包含胺基酸序列 DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITC (SEQ ID NO: 251)；FR-L2，其包含胺基酸序列 WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 252)；FR-L3，其包含胺基酸序列 GVPSRFSGSGSGTEYTLTISSLQPEDFATYYC (SEQ ID NO: 258)；及/或 FR-L4，其包含胺基酸序列 FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 259)，或者以上 FR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 251-252 及 258-259 中之任一者具有至少約 90%序列一致性(例如 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗 TIGIT 抗體 5C8.L5aH9a 所具有者。

【0217】 在一些情況下，該抗體進一步包含以下重鏈可變區 FR 中之至少一、二、三或四個：FR-H1，其包含胺基酸序列 EVQLX$_1$QSGX$_2$EX$_3$X$_4$X$_5$PGASVKX$_6$SCKASGYTFT (SEQ ID NO: 221)，其中 X$_1$ 為 Q 或 V，X$_2$ 為 A 或 P，X$_3$ 為 L 或 V，X$_4$ 為 K 或 Q，X$_5$ 為 K 或 R 且 X$_6$ 為 L 或 V；FR-H2，其包含胺基酸序列 WX$_1$X$_2$QX$_3$PX$_4$QX$_5$LEX$_6$X$_7$G (SEQ ID NO: 222)，其中 X$_1$ 為 L 或 V，X$_2$ 為 K 或 R，X$_3$ 為 A 或 R，X$_4$ 為 G 或 K，X$_5$ 為 R 或 S，X$_6$ 為 I 或 W，且 X$_7$ 為 I 或 M；FR-H3，其包含胺基酸序列 RX$_1$TX$_2$TX$_3$X$_4$TSX$_5$X$_6$TAYMX$_7$LSSLX$_8$SEDTAX$_9$YX$_{10}$CAR (SEQ ID NO: 223)，其中 X$_1$ 為

A 或 V，X_2 為 I 或 L，X_3 為 R 或 T，X_4 為 D 或 N，X_5 為 A 或 S，X_6 為 N 或 S，X_7 為 E 或 Q，X_8 為 R 或 T，X_9 為 I 或 V，且 X_{10} 為 F 或 Y；及/或 FR-H4，其包含胺基酸序列 WGQGX_1X_2VTX_3SS (SEQ ID NO: 224)，或者以上 FR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 221-224 中之任一者具有至少約 90%序列一致性(例如 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗 TIGIT 抗體 rat15C8 及其衍生物(例如 h15C8.L1H1、h15C8.L2H1、h15C8.L3H1、h15C8.L4H1、h15C8.L5H1、h15C8.L1H2、h15C8.L1H3、h15C8.L1H4、h15C8.L1H5、h15C8.L1H6、h15C8.L1H7、h15C8.L1H8、h15C8.L1H9、h15C8.L5H9 及 5C8.L5aH9a)所具有者。該抗 TIGIT 抗體可進一步包括例如以下重鏈可變區 FR 中之至少一、二、三或四個：FR-H1，其包含胺基酸序列 EVQLQQSGPELQRPGASVKLSCKASGYTFT (SEQ ID NO: 225)；FR-H2，其包含胺基酸序列 WLKQRPKQSLEIIG (SEQ ID NO: 226)；FR-H3，其包含胺基酸序列 RATLTTNTSSNTAYMQLSSLTSEDTAIYFCAR (SEQ ID NO: 227)；及/或 FR-H4，其包含胺基酸序列 WGQGVMVTASS (SEQ ID NO: 228)，或者以上 FR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 225-228 中之任一者具有至少約 90%序列一致性(例如 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗 TIGIT 抗體 rat15C8 所具有者。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括 FR-H1，其包含胺基酸序列 EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT (SEQ ID NO: 229)；FR-H2，其包含胺基酸序列 WLRQAPGQRLEIIG (SEQ ID NO: 230)；FR-H3，其包含胺基酸序列 RATLTTDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYFCAR (SEQ ID NO: 235)；及/或 FR-H4，其包含胺基酸序列 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 242)，或者以上 FR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 229-230、235 及 242 中之任一者具有至少約 90%序列一致性(例如 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗 TIGIT 抗體 h15C8.L1H1、h15C8.L2H1、h15C8.L3H1、h15C8.L4H1 及 h15C8.L5H1 所具有者。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括 FR-H1，其包含胺基酸序列 EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT (SEQ ID NO:

229)；FR-H2，其包含胺基酸序列 WVRQAPGQRLEIIG (SEQ ID NO: 231)；FR-H3，其包含胺基酸序列 RATLTTDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYFCAR (SEQ ID NO: 235)；及/或 FR-H4，其包含胺基酸序列 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 242)，或者以上 FR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 229、231、235 及 242 中之任一者具有至少約 90%序列一致性(例如 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗 TIGIT 抗體 h15C8.L1H2 所具有者。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括 FR-H1，其包含胺基酸序列 EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT (SEQ ID NO: 229)；FR-H2，其包含胺基酸序列 WLRQAPGQRLEWIG (SEQ ID NO: 232)；FR-H3，其包含胺基酸序列 RATLTTDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYFCAR (SEQ ID NO: 235)；及/或 FR-H4，其包含胺基酸序列 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 242)，或者以上 FR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 229、232、235 及 242 中之任一者具有至少約 90%序列一致性(例如 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗 TIGIT 抗體 h15C8.L1H3 所具有者。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括 FR-H1，其包含胺基酸序列 EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT (SEQ ID NO: 229)；FR-H2，其包含胺基酸序列 WLRQAPGQRLEIMG (SEQ ID NO: 233)；FR-H3，其包含胺基酸序列 RATLTTDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYFCAR (SEQ ID NO: 235)；及/或 FR-H4，其包含胺基酸序列 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 242)，或者以上 FR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 229、233、235 及 242 中之任一者具有至少約 90%序列一致性(例如 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗 TIGIT 抗體 h15C8.L1H4 所具有者。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括 FR-H1，其包含胺基酸序列 EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT (SEQ ID NO: 229)；FR-H2，其包含胺基酸序列 WLRQAPGQRLEIIG (SEQ ID NO: 230)；FR-H3，其包含胺基酸序列 RVTLTTDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYFCAR (SEQ ID NO: 236)；及/或 FR-H4，其包含胺基酸序列 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 242)，或者以上 FR 中之一

或多者及其與 SEQ ID NO: 229-230、236 及 242 中之任一者具有至少約 90%序列一致性(例如 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗 TIGIT 抗體 h15C8.L1H5 所具有者。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括 FR-H1，其包含胺基酸序列 EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT (SEQ ID NO: 229)；FR-H2，其包含胺基酸序列 WLRQAPGQRLEIIG (SEQ ID NO: 230)；FR-H3，其包含胺基酸序列 RATITTDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYFCAR (SEQ ID NO: 237)；及/或 FR-H4，其包含胺基酸序列 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 242)，或者以上 FR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 229-230、237 及 242 中之任一者具有至少約 90%序列一致性(例如 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗 TIGIT 抗體 h15C8.L1H6 所具有者。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括 FR-H1，其包含胺基酸序列 EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT (SEQ ID NO: 229)；FR-H2，其包含胺基酸序列 WLRQAPGQRLEIIG (SEQ ID NO: 230)；FR-H3，其包含胺基酸序列 RATLTRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYFCAR (SEQ ID NO: 238)；及/或 FR-H4，其包含胺基酸序列 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 242)，或者以上 FR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 229-230、238 及 242 中之任一者具有至少約 90%序列一致性(例如 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗 TIGIT 抗體 h15C8.L1H7 所具有者。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括 FR-H1，其包含胺基酸序列 EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT (SEQ ID NO: 229)；FR-H2，其包含胺基酸序列 WLRQAPGQRLEIIG (SEQ ID NO: 230)；FR-H3，其包含胺基酸序列 RATLTTDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 239)；及/或 FR-H4，其包含胺基酸序列 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 242)，或者以上 FR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 229-230、239 及 242 中之任一者具有至少約 90%序列一致性(例如 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗 TIGIT 抗體 h15C8.L1H8 所具有者。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包

括 FR-H1，其包含胺基酸序列 EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT (SEQ ID NO: 229)；FR-H2，其包含胺基酸序列 WVRQAPGQRLEWMG (SEQ ID NO: 234)；FR-H3，其包含胺基酸序列 RVTITRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 240)；及/或 FR-H4，其包含胺基酸序列 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 242)，或者以上 FR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 229、234、240 及 242 中之任一者具有至少約 90%序列一致性(例如 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗 TIGIT 抗體 h15C8.L1H9 及 h15C8.L5H9 所具有者。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括 FR-H1，其包含胺基酸序列 EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT (SEQ ID NO: 229)；FR-H2，其包含胺基酸序列 WLRQAPGQRLEIMG (SEQ ID NO: 233)；FR-H3，其包含胺基酸序列 RATITTDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 241)；及/或 FR-H4，其包含胺基酸序列 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 242)，或者以上 FR 中之一或多者及其與 SEQ ID NO: 229、233 及 241-242 中之任一者具有至少約 90%序列一致性(例如 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性)之一或多個變異體的組合，諸如抗 TIGIT 抗體 5C8.L5aH9a 所具有者。

【0218】 亦提供包括與 SEQ ID NO: 60、62、66、101、103、104、105、106、107、145、146、147、148、197、199、200、201、202、203、204、205、206、207、213、260、262、263、264、265、266、267、268、269、270 或 276 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區的抗 TIGIT 抗體。亦提供包括與 SEQ ID NO: 61、63、64、67、102、108、109、144、149、150、151、152、198、208、209、210、211、212、214、261、271、272、273、274、275 或 277 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區的抗 TIGIT 抗體。

【0219】 在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括與 SEQ ID NO: 60 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%

或 99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與 SEQ ID NO: 61 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括與 SEQ ID NO: 62 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與 SEQ ID NO: 63 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括與 SEQ ID NO: 62 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與 SEQ ID NO: 64 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括與 SEQ ID NO: 66 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與 SEQ ID NO: 67 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括與 SEQ ID NO: 101 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與 SEQ ID NO: 102 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括與 SEQ ID NO: 103 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與 SEQ ID NO: 108 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括與 SEQ ID NO: 104 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與 SEQ ID NO: 108 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一

致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括與 SEQ ID NO: 105 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與 SEQ ID NO: 108 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括與 SEQ ID NO: 106 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與 SEQ ID NO: 108 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括與 SEQ ID NO: 107 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與 SEQ ID NO: 109 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括與 SEQ ID NO: 143 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與 SEQ ID NO: 144 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括與 SEQ ID NO: 145 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與 SEQ ID NO: 149 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括與 SEQ ID NO: 145 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與 SEQ ID NO: 150 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括與 SEQ ID NO: 145 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如

96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與 SEQ ID NO: 151 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括與 SEQ ID NO: 145 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與 SEQ ID NO: 152 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括與 SEQ ID NO: 147 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與 SEQ ID NO: 149 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括與 SEQ ID NO: 148 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與 SEQ ID NO: 149 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括與 SEQ ID NO: 148 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與 SEQ ID NO: 152 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括與 SEQ ID NO: 197 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與 SEQ ID NO: 198 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括與 SEQ ID NO: 199 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與 SEQ ID NO: 208 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如

96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括與 SEQ ID NO: 200 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與 SEQ ID NO: 208 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括與 SEQ ID NO: 201 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與 SEQ ID NO: 208 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括與 SEQ ID NO: 202 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與 SEQ ID NO: 208 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括與 SEQ ID NO: 203 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與 SEQ ID NO: 208 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括與 SEQ ID NO: 204 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與 SEQ ID NO: 208 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括與 SEQ ID NO: 205 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與 SEQ ID NO: 208 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括與 SEQ ID NO: 206 具有至少 90% (例如 91%、

92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與 SEQ ID NO: 208 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括與 SEQ ID NO: 207 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與 SEQ ID NO: 208 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括與 SEQ ID NO: 207 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與 SEQ ID NO: 212 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括與 SEQ ID NO: 199 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與 SEQ ID NO: 209 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括與 SEQ ID NO: 199 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與 SEQ ID NO: 210 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括與 SEQ ID NO: 199 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與 SEQ ID NO: 211 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括與 SEQ ID NO: 199 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與 SEQ ID NO: 212 具有至少 90% (例如

91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括與 SEQ ID NO: 213 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與 SEQ ID NO: 214 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括與 SEQ ID NO: 260 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與 SEQ ID NO: 261 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括與 SEQ ID NO: 262 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與 SEQ ID NO: 271 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括與 SEQ ID NO: 263 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與 SEQ ID NO: 271 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括與 SEQ ID NO: 264 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與 SEQ ID NO: 271 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括與 SEQ ID NO: 265 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與 SEQ ID NO: 271 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括與 SEQ

ID NO: 266 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與 SEQ ID NO: 271 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括與 SEQ ID NO: 267 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與 SEQ ID NO: 271 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括與 SEQ ID NO: 268 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與 SEQ ID NO: 271 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括與 SEQ ID NO: 269 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與 SEQ ID NO: 271 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括與 SEQ ID NO: 270 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與 SEQ ID NO: 271 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括與 SEQ ID NO: 270 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與 SEQ ID NO: 275 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括與 SEQ ID NO: 262 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與 SEQ ID

NO: 272 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括與 SEQ ID NO: 262 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與 SEQ ID NO: 273 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括與 SEQ ID NO: 262 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與 SEQ ID NO: 274 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括與 SEQ ID NO: 262 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與 SEQ ID NO: 275 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體包括與 SEQ ID NO: 276 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之重鏈可變區及與 SEQ ID NO: 277 具有至少 90% (例如 91%、92%、93%或 94%)或至少 95% (例如 96%、97%、98%或 99%)序列一致性或具有其序列之輕鏈可變區。

【0220】 在另一態樣中，提供一種抗 TIGIT 抗體，其中該抗體包含如以上所提供之實施例中之任一者中的 VH 及如以上所提供之實施例中之任一者中的 VL，其中該等可變域序列之一或兩者包括轉譯後修飾。

【0221】 在一些情況下，以上所描述之抗 TIGIT 抗體中之任一者均能夠結合兔 TIGIT 以及人類 TIGIT。在一些情況下，以上所描述之抗 TIGIT 抗體中之任一者均能夠結合人類 TIGIT 及食蟹獼猴(cyno) TIGIT 兩者。在一些情況下，以上所描述之抗 TIGIT 抗體中之任一者均能夠結合人類 TIGIT、cyno TIGIT 及兔 TIGIT。在一些情況下，以上所描述之抗 TIGIT 抗體中之任一者(例如 4.1D3 或其衍生物)均能夠結合人類 TIGIT、cyno TIGIT 及兔

TIGIT，但不能夠結合鼠類 TIGIT。

【0222】 在一些情況下，抗 TIGIT 抗體以約 10 nM 或更低之 Kd 結合人類 TIGIT，且以約 10 nM 或更低之 Kd 結合 cyno TIGIT (例如，以約 0.1 nM 至約 1 nM 之 Kd 結合人類 TIGIT，且以約 0.5 nM 至約 1 nM 之 Kd 結合 cyno TIGIT，例如，以約 0.1 nM 或更低之 Kd 結合人類 TIGIT，且以約 0.5 nM 或更低之 Kd 結合 cyno TIGIT)。

【0223】 在一些實施例中，抗 TIGIT 抗體為拮抗抗體。該拮抗抗體可特異性結合 TIGIT 且抑制或阻斷 TIGIT 與脊髓灰白質炎病毒受體(PVR)之相互作用(例如，該拮抗抗體抑制由 TIGIT 與 PVR 結合所介導之細胞內信號傳導)。在一些情況下，該拮抗抗體以 10 nM 或更低(例如 1 nM 至約 10 nM)之 IC50 值抑制或阻斷人類 TIGIT 與人類 PVR 之結合。在一些情況下，該拮抗抗體以 50 nM 或更低(例如 1 nM 至約 50 nM，例如 1 nM 至約 5 nM)之 IC50 值抑制或阻斷 cyno TIGIT 與 cyno PVR 之結合。

【0224】 在其他實施例中，抗 TIGIT 抗體可為促效抗體。該促效抗體可特異性結合 TIGIT 且刺激 PVR 與 CD226 或 CD96 之相互作用。舉例而言，該促效抗體可特異性結合 TIGIT 且刺激 PVR 與 CD226 及 CD96 之相互作用(例如，結合人類 TIGIT 且刺激人類 PVR 與人類 CD226 及人類 CD96 之相互作用，及/或結合 cyno TIGIT 且刺激 cyno PVR 與 cyno CD226 及 cyno CD96 之相互作用)。

【0225】 在另一態樣中，本發明提供一種經分離之抗體，其與以上所描述之抗 TIGIT 抗體中之任一者競爭結合 TIGIT。在又另一態樣中，本發明提供一種經分離之抗體，其與以上所描述之抗 TIGIT 抗體結合同一抗原決定基。

【0226】 根據以上實施例中之任一者之抗 TIGIT 抗體為單株抗體，包括嵌合抗體、人類化抗體或人類抗體。在一個實施例中，抗 TIGIT 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 IgG 抗體(例如完整 IgG1 抗體)或如本文中所定義之其他抗體類別或同型。

【0227】 在另一態樣中，根據以上實施例中之任一者之抗 TIGIT 抗

體可單獨或組合併入如以下第 1 部分至第 7 部分中所描述之特徵中之任一者。

1. 抗體親和力

【0228】 在某些實施例中，本文中所提供之抗體(例如抗 TIGIT 抗體)具有≤ 1μM、≤ 100 nM、≤ 10 nM、≤ 1 nM、≤ 0.1 nM、≤ 0.01 nM 或≤ 0.001 nM (例如 10^{-8} M 或更小，例如 10^{-8} M 至 10^{-13} M，例如 10^{-9} M 至 10^{-13} M)之解離常數(Kd)。

【0229】 在一個實施例中，藉由放射性標記型抗原結合分析法(RIA)來量測 Kd。在一個實施例中，利用相關抗體之 Fab 型式及其抗原來進行 RIA。舉例而言，藉由以下方式來量測 Fab 對抗原之溶液結合親和力：在未經標記之抗原之滴定系列存在下，以最低濃度之經(^{125}I)標記之抗原使 Fab 平衡，接著用經抗 Fab 抗體塗佈之板來俘獲已結合之抗原(參見例如 Chen 等人, *J. Mol. Biol.* 293:865-881(1999))。為了建立分析之條件，用含 5 μg/ml 俘獲抗 Fab 抗體(Cappel Labs)之 50 mM 碳酸鈉(pH 9.6)將 MICROTITER®多孔板(Thermo Scientific)塗佈隔夜，且隨後在室溫(約 23℃)下用含 2% (w/v) 牛血清白蛋白之 PBS 阻斷二至五小時。在非吸附板(Nunc 編號 269620)中，將 100 pM 或 26 pM [^{125}I]-抗原與相關 Fab 之連續稀釋液混合(例如，按照 Presta 等人, *Cancer Res.* 57:4593-4599 (1997)中對抗 VEGF 抗體 Fab-12 之評定)。接著將相關 Fab 培育隔夜；然而，該培育可持續更長時段(例如，約 65 小時)以確保達到平衡。此後，將混合物轉移至俘獲板以便在室溫下培育(例如，一小時)。接著移出溶液且用含 0.1%聚山梨酸酯 20 (TWEEN-20®)之 PBS 將板洗滌八次。當板已乾燥時，添加 150 μl/孔之閃爍劑(MICROSCINT-20™；Packard)，且在 TOPCOUNT™ γ 計數儀(Packard)上對板進行計數十分鐘。選擇產生小於或等於最大結合之 20%的各 Fab 濃度用於競爭性結合分析。

【0230】 根據另一實施例，使用 BIACORE®表面電漿子共振分析來量測 Kd。舉例而言，在 25℃下用經固定之抗原 CM5 晶片以約 10 個反應單位(RU)進行使用 BIACORE®-2000 或 BIACORE®-3000 (BIAcore, Inc.，Piscataway，NJ)之分析。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)來活化羧甲基化聚葡萄糖生物感測器晶片(CM5，BIACORE, Inc.)。用 10 mM 乙酸鈉 pH 4.8 將抗原稀釋至 5 μg/ml (約 0.2 μM)，隨後以 5 μl/min 之流速注入，以達成約 10 個反應單位(RU)之偶合蛋白質。注入抗原後，注入 1 M 乙醇胺以阻斷未反應之基團。對於動力學量測，在 25℃下將 Fab 之兩倍連續稀釋液(0.78 nM 至 500 nM)以約 25 μl/min 之流速注入含 0.05%聚山梨酸酯 20 (TWEEN-20™)界面活性劑(PBST)之 PBS 中。使用簡單一對一朗謬結合模型(BIACORE®評估軟體第 3.2 版)，藉由同時擬合締合及解離感應譜來計算締合速率(k_{on})及解離速率(k_{off})。平衡解離常數(Kd)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法所得之締合速率超過 10^6 $M^{-1}s^{-1}$，則可藉由使用螢光淬滅技術來測定締合速率，該技術量測含 20 nM 抗抗原抗體(Fab 形式)之 PBS pH 7.2 在 25℃下在抗原濃度逐漸增加之情況下的螢光發射強度增加或降低(激發=295 nm；發射=340 nm，16 nm 帶通)，如在諸如裝備停流之光譜儀(Aviv Instruments)或具有攪拌光析管之 8000 系列 SLM-AMINCO™光譜儀(ThermoSpectronic)之光譜儀中所量測。

2. 抗體片段

【0231】 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 片段以及下文所描述之其他片段。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, Rosenburg 及 Moore 編, (Springer-Verlag, New York), 第 269-315 頁(1994)；亦參見 WO 93/16185；以及美國專利第 5,571,894 號及第 5,587,458 號。關於包含救助受體結合抗原決定基殘基且具有增加之活體內半衰期之 Fab 及 $F(ab')_2$ 片段之論述，參見美國專利第 5,869,046 號。

【0232】 雙功能抗體為具有兩個抗原結合位點之抗體片段，其可為二價或雙特異性的。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。

【0233】 單域抗體為包含抗體之所有或部分重鏈可變域或者所有或部分輕鏈可變域的抗體片段。在某些實施例中，單域抗體為人類單域抗體(Domantis, Inc.，Waltham，MA；參見例如美國專利第 6,248,516 B1 號)。

【0234】 抗體片段可藉由多種技術產生，包括但不限於完整抗體之蛋白水解消化以及由重組宿主細胞(例如大腸桿菌或噬菌體)產生，如本文中所描述。

3. 嵌合抗體及人類化抗體

【0235】 在某些實施例中，本文中所提供之抗體為嵌合抗體。某些嵌合抗體描述於例如以下文獻中：美國專利第 4,816,567 號；及 Morrison 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81:6851-6855 (1984))。在一個實例中，嵌合抗體包含非人類可變區(例如來源於小鼠、大鼠、倉鼠、兔或諸如猴之非人類靈長類動物的可變區)及人類恆定區。在另一實例中，嵌合抗體為「類別轉換」抗體，其中類別或子類相對於親本抗體已發生改變。嵌合抗體包括其抗原結合片段。

【0236】 在某些實施例中，嵌合抗體為人類化抗體。典型地，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 HVR，例如 CDR，(或其部分)來源於非人類抗體，而 FR (或其部分)來源於人類抗體序列。人類化抗體視情況亦將包含人類恆定區之至少一部分。在一些實施例中，人類化抗體中之一些 FR 殘基經來自於非人類抗體(例如獲得 HVR 殘基之抗體)之相應殘基取代，例如以復原或改良抗體特異性或親和力。

【0237】 人類化抗體及其製造方法可查閱例如 Almagro 及 Fransson, *Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008)，且進一步描述於例如以下文獻中：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)接枝)；Padlan, *Mol. Immunol.* 28:489-498 (1991) (描述

「表面重整」)；Dall'Acqua 等人, *Methods* 36:43-60 (2005) (描述「FR 改組」)；以及 Osbourn 等人, *Methods* 36:61-68 (2005)及 Klimka 等人, *Br. J. Cancer*, 83:252-260 (2000) (描述針對 FR 改組之「指導選擇」法)。

【0238】 可用於人類化之人類構架區包括但不限於：使用「最佳擬合」法選擇之構架區(參見例如 Sims 等人, *J. Immunol.* 151:2296 (1993))；來源於特定輕鏈或重鏈可變區亞組之人類抗體一致序列的構架區(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 及 Fransson, *Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008))；及由篩選 FR 庫而獲得之構架區(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

【0239】 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多種技術產生。人類抗體一般描述於以下文獻中：van Dijk 及 van de Winkel, *Curr. Opin. Pharmacol.* 5: 368-74 (2001)；及 Lonberg, *Curr. Opin. Immunol.* 20:450-459 (2008)。

【0240】 可藉由將免疫原投與經修飾以響應於抗原攻擊而產生完整人類抗體或具有人類可變區之完整抗體的轉殖基因動物來製備人類抗體。此種動物典型地含有所有或部分人類免疫球蛋白基因座，其置換內源免疫球蛋白基因座或存在於染色體外或隨機整合於動物之染色體中。在此種轉殖基因小鼠中，內源免疫球蛋白基因座一般已滅活。關於由轉殖基因動物獲得人類抗體之方法的綜述，參見 Lonberg, *Nat. Biotech.* 23:1117-1125 (2005)。亦參見例如美國專利第 6,075,181 號及第 6,150,584 號(描述 XENOMOUSE™技術)；美國專利第 5,770,429 號(描述 HuMab®技術)；美國專利第 7,041,870 號(描述 K-M MOUSE®技術)；及美國申請公開案第 US 2007/0061900 號(描述 VelociMouse®技術)。可進一步修飾得自於由此種動物產生之完整抗體的人類可變區，例如藉由與不同的人類恆定區組合。

【0241】 亦可藉由基於融合瘤之方法來產生人類抗體。已描述用於產生人類單株抗體之人類骨髓瘤及小鼠-人類雜交骨髓瘤細胞株。(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, Inc., 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。其他方法包括例如以下文獻中所描述之彼等方法：美國專利第 7,189,826 號(描述由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)。人類融合瘤技術(Trioma 技術)亦描述於以下文獻中：Vollmers 及 Brandlein, *Histology and Histopathology*, 20(3):927-937 (2005)；以及 Vollmers 及 Brandlein, *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 27(3):185-91 (2005)。

【0242】 亦可藉由分離選自人類來源噬菌體呈現庫之 Fv 純系可變域序列來產生人類抗體。接著可將此種可變域序列與所要人類恆定域組合。以下描述用於自抗體庫選擇人類抗體之技術。

5. 庫來源之抗體

【0243】 可藉由針對具有所要活性之抗體來篩選組合庫而分離出本發明之抗體。舉例而言，此項技術中已知用於產生噬菌體呈現庫及針對具有所要結合特徵之抗體來篩選此種庫的多種方法。該等方法可查閱例如 Hoogenboom 等人, *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O'Brien 等人編, Human Press, Totowa, NJ, 2001)，且進一步描述於例如以下文獻中：McCafferty 等人, *Nature* 348:552-554；Clackson 等人, *Nature* 352: 624-628 (1991)；Marks 等人, *J. Mol. Biol.* 222: 581-597 (1992)；Marks 及 Bradbury, *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)。

【0244】 在某些噬菌體呈現方法中，藉由聚合酶鏈反應(PCR)單獨選殖 VH 及 VL 基因譜系，且隨機重組於噬菌體庫中，接著可如 Winter 等人, *Ann.*

Rev. Immunol., 12: 433-455 (1994)中所描述針對抗原結合噬菌體進行篩選。噬菌體典型地將抗體片段呈現為單鏈 Fv (scFv)片段或 Fab 片段。來自於免疫源之庫提供針對免疫原之高親和力抗體，而無需構築融合瘤。替代地，可如 Griffiths 等人, *EMBO J,* 12: 725-734 (1993)所描述來選殖天然譜系(例如自人類)以便在不進行任何免疫之情況下提供針對廣泛非自體抗原以及自體抗原之單一抗體來源。最後，亦可如 Hoogenboom 及 Winter, *J. Mol. Biol.*, 227: 381-388 (1992)所描述藉由自幹細胞選殖未重排之 V 基因區段且使用含有隨機序列之 PCR 引物來編碼高變 CDR3 區及實現試管內重排而合成產生天然庫。描述人類抗體噬菌體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。

【0245】 自人類抗體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

【0246】 在以上態樣中之任一者中，本文中所提供之抗 TIGIT 抗體(例如 4.1D3 或其變異體，例如 4.1D3.Q1E)為多特異性抗體，例如雙特異性抗體。多特異性抗體可為對至少兩個不同的位點具有結合特異性的單株抗體。在某些實施例中，雙特異性抗體可結合 TIGIT 上之兩個不同的抗原決定基。在某些實施例中，結合特異性中一者針對 VEGF 且另一者針對任何其他抗原(例如，第二生物分子，例如細胞表面抗原，例如，腫瘤抗原)。因此，雙特異性抗 TIGIT 抗體可對 TIGIT 及諸如 PD-1、PD-L1、PD-L2、OX40、PD-1、CTLA-4、LAG3、TIM3、BTLA、VISTA、B7H4 或 CD96 之第二生物分子具有結合特異性。雙特異性抗體亦可製備為全長抗體或抗體片段。

【0247】 在其他實施例中，雙特異性抗體可結合 TIGIT、OX40、PD-1、PD-L1、PD-L2 之兩個不同的抗原決定基。在某些實施例中，結合特異性中一者針對 TIGIT 且另一者針對任何其他抗原(例如第二生物分子，諸如 OX40)。在其他實施例中，雙特異性抗體可對 TIGIT 及 PD-L1、TIGIT 及 PD-L2、TIGIT 及 PD-1、TIGIT 及 CTLA-4、TIGIT 及 LAG3、TIGIT 及

TIM3、TIGIT 及 BTLA、TIGIT 及 VISTA、TIGIT 及 B7H4 或 TIGIT 及 CD96 具有結合特異性，其中該雙特異性抗體較佳為針對 TIGIT 之拮抗抗體及針對其第二標靶之拮抗抗體。在其他實施例中，雙特異性抗體可對 TIGIT 及 CD226、TIGIT 及 CD28、TIGIT 及 CD27、TIGIT 及 CD137、TIGIT 及 HVEM、TIGIT 及 GITR、TIGIT 及 MICA、TIGIT 及 ICOS、TIGIT 及 NKG2D 或 TIGIT 及 2B4 具有結合特異性，其中該雙特異性抗體較佳為針對 TIGIT 且針對其第二標靶之拮抗抗體。在其他實施例中，雙特異性抗體可對 TIGIT 具有本質上不具拮抗性之結合特異性(亦即，該雙特異性抗體不充當 TIGIT 拮抗劑)。

【0248】 用於製造多特異性抗體之技術包括但不限於具有不同的特異性的兩個免疫球蛋白重鏈-輕鏈配對之重組共表現(參見 Milstein 及 Cuello, *Nature* 305: 537 (1983))；WO 93/08829；及 Traunecker 等人, *EMBO J.* 10: 3655 (1991))，及「杵入臼」式工程改造(參見例如美國專利第 5,731,168 號)。多特異性抗體之「杵入臼」式工程改造可用於產生含有杵狀結構之第一臂及含有該第一臂之杵狀結構可結合之臼狀結構的第二臂。在一個實施例中，本發明之多特異性抗體之杵狀結構可為抗 TIGIT 臂。替代地，在一個實施例中，本發明之多特異性抗體之杵狀結構可為抗 TIGIT 臂。亦可使用免疫球蛋白交換(亦稱為 Fab 結構域交換或 CrossMab 格式)技術對多特異性抗體進行工程改造(參見例如 WO2009/080253；Schaefer 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 108:11187-11192 (2011))。亦可藉由以下方式製造多特異性抗體：對靜電轉向效應進行工程改造以製造抗體 Fc 異源二聚分子(WO 2009/089004A1)；使兩個或更多個抗體或片段交聯(參見例如美國專利第 4,676,980 號；及 Brennan 等人, *Science*, 229: 81 (1985))；使用白胺酸拉鏈來產生雙特異性抗體(參見例如 Kostelny 等人, *J. Immunol.*, 148(5):1547-1553 (1992))；使用「雙功能抗體」技術來製造雙特異性抗體片段(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)中所描述來製備三特異性抗體。

【0249】 本文中亦包括具有三個或更多個功能抗原結合位點之經工

程改造之抗體，包括「章魚抗體」(參見例如 US 2006/0025576A1)。

【0250】 抗體或其抗體片段亦包括包含可結合 TIGIT 以及另一不同抗原(例如，第二生物分子)之抗原結合位點的「雙作用 FAb」或「DAF」(參見例如 US 2008/0069820)。

7. 抗體變異體

【0251】 在某些實施例中，涵蓋本發明之抗 TIGIT 抗體的胺基酸序列變異體。如本文中詳細描述，抗 TIGIT 抗體可基於所要結構和功能性質來最優化。舉例而言，可能需要改良抗體之結合親和力及/或其他生物學性質。抗體之胺基酸序列變異體可藉由向編碼該抗體之核苷酸序列中引入適當修飾或藉由肽合成來製備。該等修飾包括例如抗體胺基酸序列內之殘基缺失及/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，條件為最終構築體具有所要特徵，例如抗原結合。

I. 取代、插入及缺失變異體

【0252】 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。取代型突變誘發之相關位點包括 HVR 及 FR。保守取代顯示於表 1 中之「較佳取代」標題下。更多實質性變化提供於表 1 中之「例示性取代」標題下，且如下文參考胺基酸側鏈類別進一步描述。可將胺基酸取代引入相關抗體中且針對所要活性(例如保留/改良抗原結合、降低免疫原性或者改良 ADCC 或 CDC)來篩選產物。

表 1. 例示性及較佳胺基酸取代

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

原始殘基	例示性取代	較佳取代
Ile (I)	Leu；Val；Met；Ala；Phe；正白胺酸	Leu
Leu (L)	正白胺酸；Ile；Val；Met；Ala；Phe	Ile
Lys (K)	Arg；Gln；Asn	Arg
Met (M)	Leu；Phe；Ile	Leu
Phe (F)	Trp；Leu；Val；Ile；Ala；Tyr	Tyr
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Val；Ser	Ser
Trp (W)	Tyr；Phe	Tyr
Tyr (Y)	Trp；Phe；Thr；Ser	Phe
Val (V)	Ile；Leu；Met；Phe；Ala；正白胺酸	Leu

【0253】 可根據共同側鏈性質對胺基酸進行分組：

(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) 影響鏈取向之殘基：Gly、Pro；

(6) 芳族：Trp、Tyr、Phe。

【0254】 非保守取代將需要將此等類別之一的成員交換成另一類別。

【0255】 一種類型取代型變異體涉及取代親本抗體(例如人類化抗體或人類抗體)之一或多個高變區殘基。一般而言，相對於親本抗體，選擇用於進一步研究之所得變異體將在某些生物學性質方面得以修飾(例如改良)(例如增加之親和力、降低之免疫原性)，及/或將實質上保留親本抗體之某些生物學性質。例示性取代型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(諸如本文中所描述者)便利地產生。簡而言之，使一或多個 HVR 殘基突變且使變異抗體呈現於噬菌體上，且針對特定

生物學活性(例如結合親和力)進行篩選。

【0256】 可在 HVR 中進行變化(例如取代)，例如以改良抗體親和力。該等變化可在 HVR「熱點」，亦即，由在體細胞成熟過程中以高頻率發生突變之密碼子所編碼之殘基(參見例如 Chowdhury, *Methods Mol. Biol.* 207:179-196 (2008))及/或接觸抗原之殘基中進行，且測試所得變異 VH 或 VL 之結合親和力。藉由構築二級文庫且自其中再選擇來進行親和力成熟已描述於例如以下文獻中：Hoogenboom 等人, *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O'Brien 等人編, Human Press, Totowa, NJ, (2001))。在親和力成熟之一些實施例中，藉由多種方法(例如易錯 PCR、鏈改組或寡核苷酸定向突變誘發)中之任一種向選擇用於成熟之可變基因中引入多樣性。接著創建二級文庫。接著篩選該文庫以鑑別具有所要親和力之任何抗體變異體。用於引入多樣性之另一方法包括 HVR 定向方法，其中使若干 HVR 殘基(例如每次 4 至 6 個殘基)隨機化。可使用例如丙胺酸掃描突變誘發或模型化來特異性地鑑別參與抗原結合之 HVR 殘基。特定言之，通常靶向 CDR-H3 及 CDR-L3。

【0257】 在某些實施例中，一或多個 HVR 內可發生取代、插入或缺失，只要該等變化實質上不削弱抗體結合抗原之能力即可。舉例而言，可在 HVR 中進行實質上不降低結合親和力之保守變化(例如，如本文中所提供之保守取代)。舉例而言，該等變化可在 HVR 中之抗原接觸殘基以外。在以上所提供之變異 VH 及 VL 序列之某些實施例中，各 HVR 未改變或含有不超過一、二或三個胺基酸取代。

【0258】 用於鑑別可靶向以進行突變誘發之抗體殘基或區域之適用方法稱為「丙胺酸掃描突變誘發」，如 Cunningham 及 Wells (1989) *Science*, 244:1081-1085 所描述。在此方法中，鑑別標靶殘基之一個殘基或一組標靶殘基(例如帶電殘基，諸如 arg、asp、his、lys、及 glu)且以中性或帶負電胺基酸(例如丙胺酸或聚丙胺酸)置換以確定抗體與抗原之相互作用是否受影響。可在該等胺基酸位置上引入其他取代，從而顯示對初始取代之功能敏感性。替代地，或另外，抗原-抗體複合物之晶體結構鑑別抗體與抗原之間的接觸點。可靶向或消除該等接觸殘基及相鄰殘基作為取代候選物。可篩

選變異體以確定其是否含有所要性質。

【0259】 胺基酸序列插入包括長度在一個殘基至含有 100 個或更多個殘基之多肽範圍內之胺基及/或羧基末端融合物，以及單個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 末端甲硫胺醯基殘基之抗體。抗體分子之其他插入型變異體包括抗體之 N 或 C 末端與酶(例如，對於 ADEPT)或可增加抗體血清半衰期之多肽的融合物。

II. 糖基化變異體

【0260】 在某些實施例中，可改變本發明之抗 TIGIT 抗體(例如 4.1D3 或其變異體，例如 4.1D3.Q1E)以增加或降低抗體之糖基化程度。對本發明之抗 TIGIT 抗體添加或缺失糖基化位點可藉由改變胺基酸序列從而創建或移除一或多個糖基化位點而便利地實現。

【0261】 在抗體包含 Fc 區之情況下，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典型地包含一般藉由 N-鍵聯連接於 Fc 區之 CH2 域之 Asn297 的分枝雙觸角寡醣。參見例如 Wright 等人, *TIBTECH* 15:26-32 (1997)。寡醣可包括多種碳水化合物，例如甘露糖、N-乙醯基胺基葡萄糖(GlcNAc)、半乳糖及唾液酸，以及與雙觸角寡醣結構之「桿狀結構」中之 GlcNAc 連接的海藻糖。在一些實施例中，可對本發明抗體中之寡醣進行修飾，以便產生具有某些改良性質之抗體變異體。

【0262】 在一個實施例中，提供具有碳水化合物結構之抗 TIGIT 抗體變異體，該碳水化合物結構缺乏與 Fc 區連接(直接或間接)之海藻糖。舉例而言，此種抗體中之海藻糖之量可為 1%至 80%、1%至 65%、5%至 65% 或 20%至 40%。舉例而言，海藻糖之量係藉由以下方式確定：如 WO 2008/077546 中所描述，計算 Asn297 處糖鏈內之海藻糖平均量相對於與 Asn297 連接之所有糖結構(例如複合型、混合型及高甘露糖型結構)之總和，如藉由 MALDI-TOF 質譜所量測。Asn297 係指位於 Fc 區中之約位置 297 (Fc 區殘基之 EU 編號)上的天冬醯胺殘基；然而，由於抗體中之微小序列變化，Asn297 亦可位於位置 297 上游或下游約±3 個胺基酸處，亦即，介於位置 294 與 300 之間。該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 US 2003/0157108 號(Presta, L.)；第 US

2004/0093621 號(Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd)。關於「去海藻糖基化」或「海藻糖缺乏」型抗體變異體之公開案的實例包括：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；WO2005/053742；WO2002/031140；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的實例包括缺乏蛋白質海藻糖基化之 Lec13 CHO 細胞(Ripka 等人, *Arch. Biochem. Biophys.* 249:533-545 (1986)；美國專利申請案第 US 2003/0157108 A1 號，Presta, L；及 WO 2004/056312 A1，Adams 等人，尤其實例 11)及基因敲除細胞株，諸如 α-1,6-海藻糖基轉移酶基因、*FUT8*、基因敲除 CHO 細胞(參見例如 Yamane-Ohnuki 等人, *Biotech. Bioeng.* 87: 614 (2004)；Kanda, Y.等人, *Biotechnol. Bioeng.*, 94(4):680-688 (2006)；及 WO2003/085107)。

【0263】 進一步提供具有二等分寡醣之抗 TIGIT 抗體變異體，例如，其中藉由 GlcNAc 將與抗體 Fc 區連接之雙觸角寡醣二等分。該等抗體變異體可具有減少之海藻糖基化及/或改良之 ADCC 功能。該等抗體變異體之實例描述於例如以下文獻中：WO 2003/011878 (Jean-Mairet 等人)；美國專利第 6,602,684 號(Umana 等人)；及 US 2005/0123546 (Umana 等人)。亦提供寡醣中至少一個半乳糖殘基與 Fc 區連接之抗體變異體。該等抗體變異體可具有改良之 CDC 功能。該等抗體變異體描述於例如以下文獻中：WO 1997/30087 (Patel 等人)；WO 1998/58964 (Raju, S.)；及 WO 1999/22764 (Raju, S.)。

III. Fc 區變異體

【0264】 在某些實施例中，可在本發明之抗 TIGIT 抗體(例如 4.1D3 或其變異體，例如 4.1D3.Q1E)的 Fc 區中引入一或多個胺基酸修飾，從而產生 Fc 區變異體(參見例如 US 2012/0251531)。Fc 區變異體可包含在一或多個胺基酸位置上包含胺基酸殘基修飾(例如取代)之人類 Fc 區序列(例如人類 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 Fc 區)。

【0265】 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 TIGIT 抗體變異體，由此使其成為抗體活體內半衰期非常重要而某些效應功能(諸如補體及 ADCC)不必要或不利之應用的理想候選物。可進行試管內及/或活體內細胞毒性分析以證實 CDC 及/或 ADCC 活性之降低/缺失。舉例而言，可進行 Fc 受體(FcR)結合分析以確保抗體缺乏 FcγR 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(RIII，而單核細胞表現 Fc(RI、Fc(RII 及 Fc(RIII。造血細胞上之 FcR 表現彙總於 Ravetch 及 Kinet, *Annu. Rev. Immunol.* 9:457-492 (1991)第 464 頁之表 3 中。用於評估相關分子之 ADCC 活性之試管內分析法的非限制性實例描述於以下文獻中：美國專利第 5,500,362 號(參見例如 Hellstrom, I.等人, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 83:7059-7063 (1986)；及 Hellstrom, I.等人, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 82:1499-1502 (1985))；第 5,821,337 號(參見 Bruggemann, M.等人, *J. Exp. Med.* 166:1351-1361 (1987))。替代地，可採用非放射性分析法(參見例如用於流式細胞術之 ACTI™非放射性細胞毒性分析法(CellTechnology, Inc. Mountain View，CA)；及 CytoOTox 96®非放射性細胞毒性分析法(Promega，Madison，WI))。用於該等分析法之適用效應細胞包括周邊血液單核細胞(PBMC)及天然殺手(NK)細胞。替代地，或另外，可在活體內，例如在動物模型(諸如 Clynes 等人, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 95:652-656 (1998)中所揭示者)中評估相關分子之 ADCC 活性。亦可進行 C1q 結合分析法以證實抗體不能結合 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。為了評估補體活化，可進行 CDC 分析法(參見例如 Gazzano-Santoro 等人, *J. Immunol. Methods* 202:163 (1996)；Cragg, M.S. 等人, *Blood.* 101:1045-1052 (2003)；以及 Cragg, M.S.及 M.J. Glennie *Blood.* 103:2738-2743 (2004))。FcRn 結合及活體內清除/半衰期測定亦可使用此項技術中已知的方法來進行(參見例如 Petkova, S.B.等人, *Int'l. Immunol.* 18(12):1759-1769 (2006))。

【0266】 具有降低之效應功能的抗體包括 Fc 區殘基 238、265、269、270、297、327 及 329 中之一或多者具有取代之彼等抗體(美國專利第

6,737,056 號及第 8,219,149 號)。該等 Fc 突變體包括在胺基酸位置 265、269、270、297 及 327 中之兩者或更多者上具有取代之 Fc 突變體，包括殘基 265 及 297 取代為丙胺酸之所謂「DANA」Fc 突變體(美國專利第 7,332,581 號及第 8,219,149 號)。

【0267】 在某些實施例中，抗體中之野生型人類 Fc 區之位置 329 上之脯胺酸經甘胺酸或精胺酸或大到足以破壞 Fc 之脯胺酸 329 與 FcgRIII 之色胺酸殘基 Trp 87 及 Trp 110 之間所形成之 Fc/Fcγ 受體界面內之脯胺酸夾層的胺基酸殘基取代(Sondermann 等人, Nature 406, 267-273 (2000 年 7 月 20 日))。在某些實施例中，該抗體包含至少一個進一步胺基酸取代。在一個實施例中，該進一步胺基酸取代為 S228P、E233P、L234A、L235A、L235E、N297A、N297D 或 P331S，且在另一實施例中，該至少一個進一步胺基酸取代為人類 IgG1 Fc 區之 L234A 及 L235A 或人類 IgG4 Fc 區之 S228P 及 L235E (參見例如 US 2012/0251531)，而且在另一實施例中，該至少一個進一步胺基酸取代為人類 IgG1 Fc 區之 L234A 及 L235A 及 P329G。

【0268】 描述與 FcR 具有改良或削弱之結合的某些抗體變異體。(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)。)

【0269】 在某些實施例中，抗體變異體所包含的 Fc 區具有一或多個可改良 ADCC 之胺基酸取代，例如 Fc 區之位置 298、333 及/或 334 (殘基之 EU 編號)上之取代。

【0270】 在一些實施例中，Fc 區中進行之變化改變(亦即，改良或削弱) C1q 結合及/或補體依賴性細胞毒性(CDC)，例如，如以下文獻中所描述：美國專利第 6,194,551 號；WO 99/51642；及 Idusogie 等人, *J. Immunol.* 164: 4178-4184 (2000)。

【0271】 US2005/0014934A1 (Hinton 等人)中描述具有增加之半衰期及改良之新生兒 Fc 受體(FcRn)結合的抗體，其負責將母體 IgG 轉移至胎兒(Guyer 等人, *J. Immunol.* 117:587 (1976)及 Kim 等人, *J. Immunol.* 24:249 (1994))。彼等抗體包含其中一或多個取代可改良 Fc 區與 FcRn 之結合的 Fc 區。該等 Fc 變異體包括在以下 Fc 區殘基中之一或多者上具有取代的彼等

Fc 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，例如對 Fc 區殘基 434 之取代(美國專利第 7,371,826 號)。

【0272】 關於 Fc 區變異體之其他實例，亦參見 Duncan 及 Winter, *Nature* 322:738-40 (1988)；美國專利第 5,648,260 號；美國專利第 5,624,821 號；及 WO 94/29351。

【0273】 在一些態樣中，抗 TIGIT 抗體(例如 4.1D3 或其變異體，例如 4.1D3.Q1E)包含有包含 N297G 突變之 Fc 區。

【0274】 在一些實施例中，抗 TIGIT 抗體(例如 4.1D3 或其變異體，例如 4.1D3.Q1E)包含一或多個重鏈恆定域，其中該一或多個重鏈恆定域選自第一 CH1 ($CH1_1$)結構域、第一 CH2 ($CH2_1$)結構域、第一 CH3 ($CH3_1$)結構域、第二 CH1 ($CH1_2$)結構域、第二 CH2 ($CH2_2$)結構域及第二 CH3 ($CH3_2$)結構域。在一些情況下，該一或多個重鏈恆定域中至少一者與另一重鏈恆定域配對。在一些情況下，$CH3_1$ 及 $CH3_2$ 結構域各自包含突起或凹穴，且其中 $CH3_1$ 結構域中之突起或凹穴分別可位於 $CH3_2$ 結構域中之凹穴或突起中。在一些情況下，$CH3_1$ 及 $CH3_2$ 結構域在該突起與凹穴之間的界面處相遇。在一些情況下，$CH2_1$ 及 $CH2_2$ 結構域各自包含突起或凹穴，且其中 $CH2_1$ 結構域中之突起或凹穴分別可位於 $CH2_2$ 結構域中之凹穴或突起中。在其他情況下，$CH2_1$ 及 $CH2_2$ 結構域在該突起與凹穴之間的界面處相遇。在一些情況下，抗 TIGIT 抗體為 IgG1 抗體。

IV. 經半胱胺酸工程改造之抗體變異體

【0275】 在某些實施例中，可能需要產生經半胱胺酸工程改造之抗體，例如「硫代 MAb」，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，經取代之殘基存在於該抗體之可及位點上。藉由用半胱胺酸取代彼等殘基，從而使反應性硫醇基位於該抗體之可及位點上且可用於使該抗體與其他部分(諸如藥物部分或連接子-藥物部分)結合，以產生免疫結合物，如本文中進一步描述。在某些實施例中，以下殘基中之任何一或多者均可經半胱胺酸取代：輕鏈之 V205 (Kabat 編號)；重鏈之 A118 (EU 編號)；及重鏈 Fc 區之 S400 (EU 編號)。經半胱胺酸工程改造之抗體可如例如

美國專利第 7,521,541 號中所描述來產生。

V. 抗體衍生物

【0276】 在某些實施例中，本文中所提供之本發明之抗 TIGIT 抗體(例如 4.1D3 或其變異體，例如 4.1D3.Q1E)可經進一步修飾以含有本領域中已知且容易獲得之額外非蛋白質部分。適用於對該抗體進行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/丙二醇共聚物、羧甲基纖維素、聚葡萄糖、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯啶酮、聚-1,3-二氧雜環戊烷、聚-1,3,6-三氧雜環已烷、乙烯/馬來酸酐共聚物、聚胺基酸(均聚物或無規共聚物)及聚葡萄糖或聚(n-乙烯基吡咯啶酮)聚乙二醇、丙二醇均聚物、聚環氧丙烷/環氧乙烷共聚合物、聚氧乙基化多元醇(例如甘油)、聚乙烯醇及其混合物。聚乙二醇丙醛可由於其在水中之穩定性而在製造中具有優勢。聚合物可具有任何分子量，且可為分枝型或無分枝型。與該抗體連接之聚合物數目可變化，且若連接多於一個聚合物，則其可為相同或不同的分子。一般而言，可基於諸多考量來決定用於衍生化之聚合物的數目及/或類型，包括但不限於欲改良之特定抗體性質或功能、抗體衍生物是否將在所限定之條件下用於療法中等。

【0277】 在另一實施例中，提供抗體與可藉由暴露於輻射而選擇性地加熱之非蛋白質部分的結合物。在一個實施例中，該非蛋白質部分為碳奈米管(Kam 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102: 11600-11605 (2005))。該輻射可具有任何波長，且包括但不限於不傷害普通細胞但可將非蛋白質部分加熱至會殺死抗體-非蛋白質部分近端之細胞的溫度的波長。

IV. 重組方法及組成物

【0278】 本發明之抗 TIGIT 抗體(例如 4.1D3 或其變異體，例如 4.1D3.Q1E)可使用例如美國專利第 4,816,567 號中所描述之重組方法及組成物來產生，該專利以全文引用之方式併入本文中。在一個實施例中，提供編碼本文中所描述之抗 TIGIT 抗體的經分離之核酸。此種核酸可編碼包含該抗體之 VL 的胺基酸序列及/或包含該抗體之 VH 的胺基酸序列(例如該抗體之輕鏈及/或重鏈)。在另一實施例中，提供一或多種包含此種核酸之載體(例如表現載體)。在另一實施例中，提供一種包含此種核酸之宿主細胞。在

一個此種實施例中，宿主細胞包含以下各項(例如已經以下各項轉型)：(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)細胞或淋巴樣細胞(例如，Y0、NS0、Sp20 細胞)。在一個實施例中，提供一種製造抗 TIGIT 抗體之方法，其中該方法包括在適於表現該抗體之條件下培養如以上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)中回收該抗體。

【0279】 關於抗 TIGIT 抗體之重組產生，分離出編碼抗體之核酸，例如，如以上所描述，且將其插入一或多種載體中以便在宿主細胞中進行進一步選殖及/或表現。可容易地分離出此種核酸且使用習知程序(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)來定序。

【0280】 適用於選殖或表現編碼抗體之載體的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，尤其當不需要糖基化及 Fc 效應功能時。關於在細菌中表現抗體片段及多肽，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，其描述在大腸桿菌中表現抗體片段。)在表現之後，可自細菌細胞漿中分離出該抗體(處於可溶性部分中)且可進行進一步純化。

【0281】 除原核生物以外，諸如絲狀真菌或酵母之真核微生物亦為編碼抗體之載體的適合選殖或表現宿主，包括糖基化途徑已得以「人類化」，從而產生具有部分或完全人類糖基化模式之抗體的真菌及酵母菌株。參見 Gerngross, *Nat. Biotech.* 22:1409-1414 (2004)；及 Li 等人, *Nat. Biotech.* 24:210-215 (2006)。

【0282】 適用於表現糖基化抗體之宿主細胞亦來源於多細胞生物體(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

鑑別出可與昆蟲細胞聯合使用，尤其用於轉染草地貪夜蛾(*Spodoptera frugiperda*)細胞之許多桿狀病毒株。

【0283】 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之PLANTIBODIES™技術)。

【0284】 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藉由SV40轉型之猴腎CV1細胞株(COS-7)；人類胚胎腎細胞株(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)；小鼠足細胞(如例如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)；如例如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。關於適用於抗體產生之某些哺乳動物宿主細胞株的綜述，參見例如Yazaki及Wu, *Methods in Molecular Biology, 第248卷*(B.K.C. Lo編, Humana Press, Totowa, NJ), 第255-268頁(2003)。

V. 免疫結合物

【0285】 本發明亦提供免疫結合物，其包含本發明之抗TIGIT抗體(例如4.1D3或其變異體,例如4.1D3.Q1E)與一或多種細胞毒性劑之結合物，該一或多種細胞毒性劑為諸如化學治療劑或藥物、生長抑制劑、毒素(例如蛋白質毒素、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。

【0286】 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，包括但不限於類美登素(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

(auristatin)，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、第 5,780,588 號及第 7,498,298 號)；尾海兔素；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))；蒽環類，諸如道諾黴素(daunomycin)或多柔比星(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(paclitaxel)、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。

【0287】 在另一實施例中，免疫結合物包含如本文中所描述之抗 TIGIT 抗體(例如 4.1D3 或其變異體，例如 4.1D3.Q1E)與酶活性毒素或其片段之結合物，該酶活性毒素或其片段包括但不限於白喉 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-帚麴菌素、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)、局限麴菌素(restrictocin)、酚黴素(phenomycin)、伊諾黴素(enomycin)及單端孢黴毒素(tricothecene)。

【0288】 在另一實施例中，免疫結合物包含如本文中所描述之抗 TIGIT 抗體(例如 4.1D3 或其變異體，例如 4.1D3.Q1E)與放射性原子結合而形成之放射性結合物。多種放射性同位素可用於產生放射性結合物。實例包括 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。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 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，諸如再次地碘-123、碘-131、銦-111、氟-19、碳-13、氮-15、氧-17、釓、錳或鐵。

【0289】 抗體與細胞毒性劑之結合物可使用多種雙官能蛋白質偶合劑來製造，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(諸如己二酸二甲酯鹽酸鹽)、活性酯(諸如辛二酸二丁二醯亞胺酯)、醛(諸如戊二醛)、雙疊氮基化合物(諸如雙(對疊氮基苯甲醯)己二胺)、雙重氮衍生物(諸如雙(對重氮苯甲醯)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)中所描述來製備篦麻毒素免疫毒素。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 WO94/11026。連接子可為促進細胞毒性藥物在細胞中釋放之「可裂解連接子」。舉例而言，可使用酸不穩定連接子、肽酶敏感性連接子、光不穩定連接子、二甲基連接子或含二硫鍵之連接子(Chari 等人, *Cancer Res.* 52:127-131 (1992)；美國專利第 5,208,020 號)。

【0290】 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市售 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，以及 SVSB (丁二醯亞胺基-(4-乙烯碸)苯甲酸酯)(例如購自 Pierce Biotechnology, Inc.，Rockford，IL.，U.S.A)。

VI. 用診斷及偵測之方法及組成物

【0291】 在某些實施例中，本發明之抗 TIGIT 抗體(例如 4.1D3 或其變異體，例如 4.1D3.Q1E)中之任一者適用於在生物樣品中偵測 TIGIT 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。

【0292】 在一個實施例中，提供用於診斷或偵測方法中之抗 TIGIT 抗體。在另一態樣中，提供在生物樣品中偵測 TIGIT 之存在的方法。在某

些實施例中，該方法包括在允許該抗 TIGIT 抗體與 TIGIT 結合之條件下使該生物樣品與如本文中所描述之抗 TIGIT 抗體接觸，及偵測該抗 TIGIT 抗體與 TIGIT 之間是否形成複合物。此種方法可為試管內或活體內方法。

【0293】 在某些實施例中，提供經標記之抗 TIGIT 抗體。標記包括但不限於可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)，以及例如可藉由酶反應或分子間相互作用來間接偵測之部分，諸如酶或配位體。例示性標記包括但不限於放射性同位素 ^{32}P、^{14}C、^{125}I、^{3}H 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，該等標記與採用過氧化氫來氧化染料前驅物之酶(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偶合。

VII. 醫藥組成物

【0294】 本發明之抗 TIGIT 抗體(例如 4.1D3 或其變異體，例如 4.1D3.Q1E)之醫藥組成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混合來製備(*Remington's Pharmaceutical Sciences* 第 16 版, Osol, A.編(1980))，呈凍乾組成物或水溶液形式。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；氯化六羥季銨；苯紮氯銨；苄索氯銨；苯酚、丁醇或苯甲醇；對羥基苯甲酸烷基酯，諸如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯；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，諸如聚乙烯吡咯啶酮；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、甘露糖醇、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-蛋白質錯合物)；及/或非離子界面活性劑，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，將 sHASEGP 與一或多種其他糖胺聚糖酶(諸如軟骨素酶)組合。

【0295】 在一些情況下，包括本文中所提供之抗 TIGIT 抗體之醫藥組成物可進一步包括 PD-1 軸結合拮抗劑，諸如 PD-1 結合拮抗劑、PD-L1 結合拮抗劑及 PD-L2 結合拮抗劑。

【0296】 在一些情況下，包括本文中所提供之抗 TIGIT 抗體之醫藥組成物可進一步包括 OX40 結合促效劑，諸如 OX40 促效抗體、OX40L 促效片段、OX40 寡聚受體及 OX40 免疫黏著素。

【0297】 在一些情況下，包括本文中所提供之抗 TIGIT 抗體之醫藥組成物可進一步包括額外治療劑，諸如化學治療劑或者可減少或抑制一或多種額外免疫共抑制受體(例如 PD-1、CTLA-4、LAG3、TIM3、BTLA、VISTA、B7H4 及/或 CD96)之藥劑。

【0298】 在其他實施例中，包括抗 TIGIT 抗體之醫藥組成物可進一步包括(a) PD-1 軸結合拮抗劑及 OX40 結合促效劑；(b) PD-1 軸結合拮抗劑及額外治療劑(例如化學治療劑)；(c) PD-1 軸結合拮抗劑及可減少或抑制一或多種額外免疫共抑制受體(例如 PD-1、CTLA-4、LAG3、TIM3、BTLA、VISTA、B7H4 及/或 CD96)之藥劑；(d) OX40 結合促效劑及額外治療劑(例如化學治療劑)；(e) OX40 結合促效劑及可減少或抑制一或多種額外免疫共抑制受體(例如 PD-1、CTLA-4、LAG3、TIM3、BTLA、VISTA、B7H4 及/或 CD96)之藥劑；(f)額外治療劑(例如化學治療劑)及可減少或抑制一或多種額外免疫共抑制受體(例如 PD-1、CTLA-4、LAG3、TIM3、BTLA、VISTA、B7H4 及/或 CD96)之藥劑；或(g) PD-1 軸結合拮抗劑、OX40 結合促效劑及可減少或抑制一或多種額外免疫共抑制受體(例如 PD-1、CTLA-4、LAG3、

TIM3、BTLA、VISTA、B7H4 及/或 CD96)之藥劑。視情況，該醫藥組成物將包括一或多種醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑。

【0299】 例示性凍乾抗體組成物描述於美國專利第 6,267,958 號中。水性抗體組成物包括美國專利第 6,171,586 號及 WO2006/044908 中所描述者，後一種組合物包括組胺酸-乙酸鹽緩衝液。

【0300】 本文中之組成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，較佳為具有不會對彼此造成不利影響之互補活性的彼等活性成分。舉例而言，可能需要進一步提供額外治療劑(例如，化學治療劑、細胞毒性劑、生長抑制劑及/或抗激素劑，諸如上文中所敘述之彼等治療劑)。此種活性成分適合以組合形式以對預定目的有效之量存在。

【0301】 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界面聚合，分別例如嵌埋於膠體藥物遞送系統(例如脂質體、白蛋白微球體、微乳液、奈米粒子及奈米膠囊)或粗乳液中之羥甲基纖維素或明膠微膠囊及聚(甲基丙烯酸甲酯)微膠囊。該等技術揭示於 *Remington's Pharmaceutical Sciences* 第 16 版, Osol, A.編(1980)中。

【0302】 可製備持續釋放製劑。持續釋放製劑之適合實例包括含有抗體之固體疏水性聚合物半透性基質，該基質呈成形製品形式，例如膜或微膠囊。

【0303】 欲用於活體內投與之組成物一般為無菌的。無菌可例如藉由通過無菌過濾膜進行過濾而容易地實現。

VIII. 治療方法

【0304】 本發明之抗 TIGIT 抗體(例如 4.1D3 或其變異體，例如 4.1D3.Q1E)中之任一者均可用於治療方法中。

【0305】 在一個態樣中，提供一種抗 TIGIT 抗體以用作藥劑。在其他態樣中，提供本文中所描述之抗 TIGIT 抗體(例如 4.1D3 或其變異體，例如 4.1D3.Q1E)以用於在個體中治療免疫相關疾病或延遲其進展。在某些實施例中，本發明提供一種抗 TIGIT 抗體以用於治療患有與 T 細胞功能障礙病症相關之免疫相關疾病的個體的方法中。在其他實施例中，該免疫相關疾病為病毒感染。在某些實施例中，該病毒感染為慢性病毒感染。在一些

實施例中，該 T 細胞功能障礙病症之特徵在於對抗原刺激之反應性降低。在一些實施例中，該 T 細胞功能障礙病症之特徵在於 T 細胞無反應性或分泌細胞因子、增殖或執行細胞溶解活性之能力有所降低。在一些實施例中，該 T 細胞功能障礙病症之特徵在於 T 細胞耗竭。在一些實施例中，該等 T 細胞為 CD4+及 CD8+ T 細胞。在一些實施例中，該 T 細胞功能障礙病症包括原因不明性急性感染、慢性感染及腫瘤免疫。

【0306】 在另一態樣中，提供本文中所描述之抗 TIGIT 抗體(例如 4.1D3 或其變異體，例如 4.1D3.Q1E)以用於在個體中治療癌症或延遲其進展。在某些實施例中，該癌症選自由以下各項組成之群：非小細胞肺癌、小細胞肺癌、腎細胞癌、結腸直腸癌、卵巢癌、乳癌、胰臟癌、胃癌、膀胱癌、食道癌、間皮瘤、黑色素瘤、頭頸癌、甲狀腺癌、肉瘤、前列腺癌、神經膠母細胞瘤、子宮頸癌、胸腺癌、白血病、淋巴瘤、骨髓瘤(例如多發性骨髓瘤(MM))、蕈樣真菌病、莫克爾氏細胞癌及血液學惡性病。因而，可治療多種癌症，或可延遲其進展。在一些實施例中，該個體可能患有乳癌(例如三陰性乳癌)。在其他實施例中，該個體可能患有胰臟癌(例如胰管腺癌(PDAC))。在一些實施例中，該個體患有非小細胞肺癌。該非小細胞肺癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有小細胞肺癌。該小細胞肺癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有腎細胞癌。該腎細胞癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有結腸直腸癌。該結腸直腸癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有卵巢癌。該卵巢癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有乳癌。該乳癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有胰臟癌。該胰臟癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有胃癌。該胃癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有膀胱癌。該膀胱癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有食道癌。該食道癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有間皮瘤。該間皮瘤可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有黑色素瘤。該黑色素瘤可能處於

早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有頭頸癌。該頭頸癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有甲狀腺癌。該甲狀腺癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有肉瘤。該肉瘤可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有前列腺癌。該前列腺癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有神經膠母細胞瘤。該神經膠母細胞瘤可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有子宮頸癌。該子宮頸癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有胸腺癌。該胸腺癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有白血病。該白血病可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有淋巴瘤。該淋巴瘤可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有骨髓瘤(例如 MM)。該骨髓瘤(例如 MM)可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有蕈樣真菌病。該蕈樣真菌病可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有莫克爾氏細胞癌。該莫克爾氏細胞癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有血液學惡性病。該血液學惡性病可能處於早期階段或處於晚期階段。

【0307】 在另一態樣中，提供本文中所描述之抗 TIGIT 抗體(例如 4.1D3 或其變異體，例如 4.1D3.Q1E)以用於在有需要之個體中增加、增強或刺激免疫反應或功能。在一些實施例中，藉由在該個體中活化效應細胞(例如 T 細胞，例如 CD8+及/或 CD4+ T 細胞)、擴增(增加)效應細胞群體及/或殺死靶細胞(例如靶腫瘤細胞)來增加、增強及/或刺激免疫反應或功能。在一些實施例中，相對於投與該組合之前，該個體中之 CD4 及/或 CD8 T 細胞具有增加或增強之促發、活化、增殖、細胞因子釋放及/或細胞溶解活性。在一些實施例中，相對於投與該組合之前，CD4 及/或 CD8 T 細胞之數目有所升高。在一些實施例中，相對於投與該組合之前，活化之 CD4 及/或 CD8 T 細胞之數目有所升高。在一些實施例中，活化之 CD4 及/或 CD8 T 細胞之特徵在於產生 γ-IFN$^+$之 CD4 及/或 CD8 T 細胞及/或相對於投與該組合之前有所增強之細胞溶解活性。在一些實施例中，CD4 及/或 CD8 T 細胞展現選

自由 IFN-γ、TNF-α 及介白素組成之群的細胞因子的增加釋放。在本發明方法之一些實施例中，CD4 及/或 CD8 T 細胞為效應記憶 T 細胞。在一些實施例中，CD4 及/或 CD8 效應記憶 T 細胞之特徵在於產生 γ-IFN^{+}之 CD4 及/或 CD8 T 細胞及/或增強之細胞溶解活性。在一些實施例中，CD4 及/或 CD8 效應記憶 T 細胞之特徵在於具有 CD44 ^{高} CD62L ^{低}之表現。在一些實施例中，癌症具有升高之 T 細胞浸潤水準。

【0308】 在以上態樣中之任一者中，抗 TIGIT 抗體可與不同的 TIGIT 拮抗劑、PD-1 軸結合拮抗劑、OX40 結合促效劑、可減少或抑制一或多種額外免疫共抑制受體之藥劑及/或諸如化學治療劑之額外治療劑組合使用，如本文中所詳細描述。

【0309】 在另一態樣中，本發明提供本文中所描述之抗 TIGIT 抗體(例如 4.1D3 或其變異體，例如 4.1D3.Q1E)用於製造或製備藥劑之用途。在一個實施例中，該藥劑用於治療癌症或延遲其進展。在另一實施例中，該藥劑用於治療以下疾病或延遲其進展：非小細胞肺癌、小細胞肺癌、腎細胞癌、結腸直腸癌、卵巢癌、乳癌、胰臟癌、胃癌、膀胱癌、食道癌、間皮瘤、黑色素瘤、頭頸癌、甲狀腺癌、肉瘤、前列腺癌、神經膠母細胞瘤、子宮頸癌、胸腺癌、白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、蕈樣真菌病、莫克爾氏細胞癌或血液學惡性病。因而，可治療多種癌症，或可延遲其進展。在一些實施例中，該個體可能患有乳癌(例如三陰性乳癌)。在其他實施例中，該個體可能患有胰臟癌(例如胰管腺癌(PDAC))。在一些實施例中，該個體患有非小細胞肺癌。該非小細胞肺癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有小細胞肺癌。該小細胞肺癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有腎細胞癌。該腎細胞癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有結腸直腸癌。該結腸直腸癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有卵巢癌。該卵巢癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有乳癌。該乳癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有胰臟癌。該胰臟癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有胃癌。該胃癌可能處於早期階段或處

於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有膀胱癌。該膀胱癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有食道癌。該食道癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有間皮瘤。該間皮瘤可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有黑色素瘤。該黑色素瘤可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有頭頸癌。該頭頸癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有甲狀腺癌。該甲狀腺癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有肉瘤。該肉瘤可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有前列腺癌。該前列腺癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有神經膠母細胞瘤。該神經膠母細胞瘤可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有子宮頸癌。該子宮頸癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有胸腺癌。該胸腺癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有白血病。該白血病可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有淋巴瘤。該淋巴瘤可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有骨髓瘤(例如 MM)。該骨髓瘤(例如 MM)可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有蕈樣真菌病。該蕈樣真菌病可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有莫克爾氏細胞癌。該莫克爾氏細胞癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有血液學惡性病。該血液學惡性病可能處於早期階段或處於晚期階段。

【0310】 在另一態樣中，本發明提供本文中所描述之抗 TIGIT 抗體(例如 4.1D3 或其變異體，例如 4.1D3.Q1E)用於製造或製備用以治療免疫相關疾病或延遲其進展之藥劑的用途。在一些實施例中，該免疫相關疾病與 T 細胞功能障礙病症相關。在一些實施例中，該免疫相關疾病為病毒感染。在某些實施例中，該病毒感染為慢性病毒感染。在一些實施例中，該 T 細胞功能障礙病症之特徵在於對抗原刺激之反應性降低。在一些實施例中，該 T 細胞功能障礙病症之特徵在於 T 細胞無反應性或分泌細胞因子、增殖

或執行細胞溶解活性之能力有所降低。在一些實施例中，該 T 細胞功能障礙病症之特徵在於 T 細胞耗竭。在一些實施例中，該等 T 細胞為 CD4+及 CD8+ T 細胞。在一些實施例中，該 T 細胞功能障礙病症包括原因不明性急性感染、慢性感染及腫瘤免疫。

【0311】 在另一態樣中，提供本文中所描述之抗 TIGIT 抗體(例如 4.1D3 或其變異體，例如 4.1D3.Q1E)用於製造用以在有需要之個體中增加、增強或刺激免疫反應或功能之藥劑的用途。在一些實施例中，藉由在該個體中活化效應細胞(例如 T 細胞，例如 CD8+及/或 CD4+ T 細胞)、擴增(增加)效應細胞群體及/或殺死靶細胞(例如靶腫瘤細胞)來增加、增強及/或刺激免疫反應或功能。在一些實施例中，相對於投與該組合之前，該個體中之 CD4 及/或 CD8 T 細胞具有增加或增強之促發、活化、增殖、細胞因子釋放及/或細胞溶解活性。在一些實施例中，相對於投與該組合之前，CD4 及/或 CD8 T 細胞之數目有所升高。在一些實施例中，相對於投與該組合之前，活化之 CD4 及/或 CD8 T 細胞之數目有所升高。在一些實施例中，活化之 CD4 及/或 CD8 T 細胞之特徵在於產生 γ-IFN$^+$之 CD4 及/或 CD8 T 細胞及/或相對於投與該組合之前有所增強之細胞溶解活性。在一些實施例中，CD4 及/或 CD8 T 細胞展現選自由 IFN-γ、TNF-α 及介白素組成之群的細胞因子的增加釋放。在本發明方法之一些實施例中，CD4 及/或 CD8 T 細胞為效應記憶 T 細胞。在一些實施例中，CD4 及/或 CD8 效應記憶 T 細胞之特徵在於產生 γ-IFN$^+$之 CD4 及/或 CD8 T 細胞及/或增強之細胞溶解活性。在一些實施例中，CD4 及/或 CD8 效應記憶 T 細胞之特徵在於具有 CD44^{高} CD62L^{低}之表現。在一些實施例中，癌症具有升高之 T 細胞浸潤水準。

【0312】 在以上態樣中之任一者中，該藥劑可經調配而與不同的 TIGIT 拮抗劑、PD-1 軸結合拮抗劑、OX40 結合促效劑、可減少或抑制一或多種額外免疫共抑制受體之藥劑及/或諸如化學治療劑之額外治療劑組合使用，如本文中所詳細描述。

【0313】 在另一態樣中，本發明提供一種在個體中治療癌症或延遲其進展之方法，該方法包括向該個體投與有效量之本文中所描述之抗 TIGIT 抗體(例如 4.1D3 或其變異體，例如 4.1D3.Q1E)，從而在該個體中治療該癌

症或延遲其進展。在某些實施例中，該癌症選自由以下各項組成之群：非小細胞肺癌、小細胞肺癌、腎細胞癌、結腸直腸癌、卵巢癌、乳癌、胰臟癌、胃癌、膀胱癌、食道癌、間皮瘤、黑色素瘤、頭頸癌、甲狀腺癌、肉瘤、前列腺癌、神經膠母細胞瘤、子宮頸癌、胸腺癌、白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、蕈樣真菌病、莫克爾氏細胞癌及血液學惡性病。因而，可治療多種癌症，或可延遲其進展。在一些實施例中，該個體可能患有乳癌(例如三陰性乳癌)。在其他實施例中，該個體可能患有胰臟癌(例如胰管腺癌(PDAC))。在一些實施例中，該個體患有非小細胞肺癌。該非小細胞肺癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有小細胞肺癌。該小細胞肺癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有腎細胞癌。該腎細胞癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有結腸直腸癌。該結腸直腸癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有卵巢癌。該卵巢癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有乳癌。該乳癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有胰臟癌。該胰臟癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有胃癌。該胃癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有膀胱癌。該膀胱癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有食道癌。該食道癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有間皮瘤。該間皮瘤可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有黑色素瘤。該黑色素瘤可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有頭頸癌。該頭頸癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有甲狀腺癌。該甲狀腺癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有肉瘤。該肉瘤可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有前列腺癌。該前列腺癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有神經膠母細胞瘤。該神經膠母細胞瘤可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有子宮頸癌。該子宮頸癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體

患有胸腺癌。該胸腺癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有白血病。該白血病可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有淋巴瘤。該淋巴瘤可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有骨髓瘤(例如 MM)。該骨髓瘤(例如 MM)可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有蕈樣真菌病。該蕈樣真菌病可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有莫克爾氏細胞癌。該莫克爾氏細胞癌可能處於早期階段或處於晚期階段。在一些實施例中，該個體患有血液學惡性病。該血液學惡性病可能處於早期階段或處於晚期階段。

【0314】 在另一態樣中，本發明提供一種在個體中治療免疫相關疾病或延遲其進展之方法，該方法包括向該個體投與有效量之本文中所描述之抗 TIGIT 抗體(例如 4.1D3 或其變異體，例如 4.1D3.Q1E)，從而在該個體中治療該免疫相關疾病或延遲其進展。在一些實施例中，該免疫相關疾病與 T 細胞功能障礙病症相關。在一些實施例中，該免疫相關疾病為病毒感染。在某些實施例中，該病毒感染為慢性病毒感染。在一些實施例中，該 T 細胞功能障礙病症之特徵在於對抗原刺激之反應性降低。在一些實施例中，該 T 細胞功能障礙病症之特徵在於 T 細胞無反應性或分泌細胞因子、增殖或執行細胞溶解活性之能力有所降低。在一些實施例中，該 T 細胞功能障礙病症之特徵在於 T 細胞耗竭。在一些實施例中，該等 T 細胞為 CD4+及 CD8+ T 細胞。在一些實施例中，該 T 細胞功能障礙病症包括原因不明性急性感染、慢性感染及腫瘤免疫。

【0315】 在另一態樣中，本發明提供一種在個體中增加、增強或刺激免疫反應或功能之方法，該方法包括向該個體投與有效量之本文中所描述之抗 TIGIT 抗體(例如 4.1D3 或其變異體，例如 4.1D3.Q1E)，從而在該個體中增加、增強或刺激免疫反應或功能。在一些實施例中，藉由在該個體中活化效應細胞(例如 T 細胞，例如 CD8+及/或 CD4+ T 細胞)、擴增(增加)效應細胞群體及/或殺死靶細胞(例如靶腫瘤細胞)來增加、增強及/或刺激免疫反應或功能。在本發明方法之一些實施例中，相對於投與該組合之前，該個體中之 CD4 及/或 CD8 T 細胞具有增加或增強之促發、活化、增殖、細

胞因子釋放及/或細胞溶解活性。在本發明方法之一些實施例中，相對於投與該組合之前，CD4 及/或 CD8 T 細胞之數目有所升高。在本發明方法之一些實施例中，相對於投與該組合之前，活化之 CD4 及/或 CD8 T 細胞之數目有所升高。在本發明方法之一些實施例中，活化之 CD4 及/或 CD8 T 細胞之特徵在於產生 γ-IFN$^+$之 CD4 及/或 CD8 T 細胞及/或相對於投與該組合之前有所增強之細胞溶解活性。在本發明方法之一些實施例中，CD4 及/或 CD8 T 細胞展現選自由 IFN-γ、TNF-α 及介白素組成之群的細胞因子的增加釋放。在本發明方法之一些實施例中，CD4 及/或 CD8 T 細胞為效應記憶 T 細胞。在本發明方法之一些實施例中，CD4 及/或 CD8 效應記憶 T 細胞之特徵在於產生 γ-IFN$^+$之 CD4 及/或 CD8 T 細胞及/或增強之細胞溶解活性 在本發明方法之一些實施例中，CD4 及/或 CD8 效應記憶 T 細胞之特徵在於具有 CD44^{高} CD62L^{低}之表現。在本發明方法之一些實施例中，癌症具有升高之 T 細胞浸潤水準。

【0316】 在以上態樣中之任一者中，抗 TIGIT 抗體可用於與不同的 TIGIT 拮抗劑、PD-1 軸結合拮抗劑、OX40 結合促效劑、可減少或抑制一或多種額外免疫共抑制受體之藥劑及/或諸如化學治療劑之額外治療劑組合投與，如本文中所詳細描述。

【0317】 在一些實施例中，該不同的(第二) TIGIT 拮抗劑可為 TIGIT 表現及/或活性之拮抗劑，諸如小分子抑制劑、抑制抗體或其抗原結合片段、適體、抑制核酸及抑制多肽。在一些實施例中，該 TIGIT 拮抗劑為不同的抗 TIGIT 抗體或其抗原結合片段(例如，結合 TIGIT 上之與所使用之本發明抗 TIGIT 抗體所識別之抗原決定基不重疊或僅部分重疊的不同抗原決定基的抗 TIGIT 抗體或其抗原結合片段)。在一些實施例中，該 TIGIT 拮抗劑為選自反義多核苷酸、干擾 RNA、催化 RNA 及 RNA-DNA 嵌合體之抑制核酸。

【0318】 在一些實施例中，TIGIT 拮抗劑可為可調節 CD226 表現及/或活性之藥劑。舉例而言，該調節 CD226 表現及/或活性之藥劑能夠增加及/或刺激 CD226 表現及/或活性；增加及/或刺激 CD226 與 PVR、PVRL2 及/或 PVRL3 之相互作用；以及增加及/或刺激由 CD226 與 PVR、PVRL2 及/

或 PVRL3 結合所介導之細胞內信號傳導。如本文中所使用，能夠增加及/或刺激 CD226 表現及/或活性之藥劑包括但不限於增加及/或刺激 CD226 表現及/或活性之藥劑。如本文中所使用，能夠增加及/或刺激 CD226 與 PVR、PVRL2 及/或 PVRL3 之相互作用的藥劑包括但不限於增加及/或刺激 CD226 與 PVR、PVRL2 及/或 PVRL3 之相互作用的藥劑。如本文中所使用，能夠增加及/或刺激由 CD226 與 PVR、PVRL2 及/或 PVRL3 結合所介導之細胞內信號傳導的藥劑包括但不限於增加及/或刺激由 CD226 與 PVR、PVRL2 及/或 PVRL3 結合所介導之細胞內信號傳導的藥劑。

【0319】 在一些實施例中，該調節 CD226 表現及/或活性之藥劑係選自抑制及/或阻斷 CD226 與 TIGIT 之相互作用的藥劑、PVR 表現及/或活性之拮抗劑、抑制及/或阻斷 TIGIT 與 PVR 之相互作用的藥劑、抑制及/或阻斷 TIGIT 與 PVRL2 之相互作用的藥劑、抑制及/或阻斷 TIGIT 與 PVRL3 之相互作用的藥劑、抑制及/或阻斷由 TIGIT 與 PVR 結合所介導之細胞內信號傳導的藥劑、抑制及/或阻斷由 TIGIT 與 PVRL2 結合所介導之細胞內信號傳導的藥劑、抑制及/或阻斷由 TIGIT 與 PVRL3 結合所介導之細胞內信號傳導的藥劑及其組合。

【0320】 在一些實施例中，該抑制及/或阻斷 CD226 與 TIGIT 之相互作用的藥劑為小分子抑制劑、抑制抗體或其抗原結合片段、適體、抑制核酸及抑制多肽。在一些實施例中，該抑制及/或阻斷 CD226 與 TIGIT 之相互作用的藥劑為抗 TIGIT 抗體或其抗原結合片段(例如，結合 TIGIT 上之與所使用之本發明抗 TIGIT 抗體所識別之抗原決定基不重疊或僅部分重疊的不同的抗原決定基的抗 TIGIT 抗體或其抗原結合片段)。在一些實施例中，該抑制及/或阻斷 CD226 與 TIGIT 之相互作用的藥劑為選自反義多核苷酸、干擾 RNA、催化 RNA 及 RNA-DNA 嵌合體的抑制核酸。

【0321】 在一些實施例中，該 PVR 表現及/或活性之拮抗劑為小分子抑制劑、抑制抗體或其抗原結合片段、適體、抑制核酸及抑制多肽。在一些實施例中，該 PVR 表現及/或活性之拮抗劑選自小分子抑制劑、抑制抗體或其抗原結合片段、適體、抑制核酸及抑制多肽。

【0322】 在一些實施例中，該抑制及/或阻斷 TIGIT 與 PVR 之相互作

用的藥劑為小分子抑制劑、抑制抗體或其抗原結合片段、適體、抑制核酸及抑制多肽。在一些實施例中，該抑制及/或阻斷 TIGIT 與 PVR 之相互作用的藥劑選自小分子抑制劑、抑制抗體或其抗原結合片段、適體、抑制核酸及抑制多肽。在一些實施例中，該抑制及/或阻斷 TIGIT 與 PVRL2 之相互作用的藥劑選自小分子抑制劑、抑制抗體或其抗原結合片段、適體、抑制核酸及抑制多肽。在一些實施例中，該抑制及/或阻斷 TIGIT 與 PVRL3 之相互作用的藥劑選自小分子抑制劑、抑制抗體或其抗原結合片段、適體、抑制核酸及抑制多肽。

【0323】 在一些實施例中，該抑制及/或阻斷由 TIGIT 與 PVR 結合所介導之細胞內信號傳導的藥劑為小分子抑制劑、抑制抗體或其抗原結合片段、適體、抑制核酸及抑制多肽。在一些實施例中，該抑制及/或阻斷由 TIGIT 與 PVR 結合所介導之細胞內信號傳導的藥劑選自小分子抑制劑、抑制抗體或其抗原結合片段、適體、抑制核酸及抑制多肽。在一些實施例中，該抑制及/或阻斷由 TIGIT 與 PVRL2 結合所介導之細胞內信號傳導的藥劑選自小分子抑制劑、抑制抗體或其抗原結合片段、適體、抑制核酸及抑制多肽。在一些實施例中，該抑制及/或阻斷由 TIGIT 與 PVRL3 結合所介導之細胞內信號傳導的藥劑選自小分子抑制劑、抑制抗體或其抗原結合片段、適體、抑制核酸及抑制多肽。

【0324】 可與本發明之抗 TIGIT 抗體組合使用之其他 TIGIT 拮抗劑包括 WO 2009/126688 中所描述之抗 TIGIT 抗體及含有此種抗體之組成物，該案以全文引用之方式併入本文中。

【0325】 在一些情況下，本文中所提供之方法包括在本發明之抗 TIGIT 抗體(及視情況選用之一或多種額外藥劑，諸如第二不同的 TIGIT 拮抗劑、OX40 結合促效劑、化學治療劑等)之前、之後或同時投與有效量之 PD-1 軸結合拮抗劑。該 PD-1 軸結合拮抗劑可選自由以下各項組成之群：PD-1 結合拮抗劑、PD-L1 結合拮抗劑及 PD-L2 結合拮抗劑。

【0326】 在以上態樣之一些實施例中，該 PD-1 軸結合拮抗劑為 PD-1 結合拮抗劑。在一些實施例中，該 PD-1 結合拮抗劑抑制 PD-1 與其配位體結合搭配物之結合。在一些實施例中，該 PD-1 結合拮抗劑抑制 PD-1 與

PD-L1 之結合。在一些實施例中，該 PD-1 結合拮抗劑抑制 PD-1 與 PD-L2 之結合。在一些實施例中，該 PD-1 結合拮抗劑抑制 PD-1 與 PD-L1 及 PD-L2 兩者之結合。在一些實施例中，該 PD-1 結合拮抗劑為抗體。在一些實施例中，該 PD-1 結合拮抗劑係選自由以下各項組成之群：MDX 1106 (尼魯單抗)、MK-3475 (噴羅珠單抗)、CT-011 (皮地珠單抗)、MEDI-0680 (AMP-514)、PDR001、REGN2810 及 BGB-108。

【0327】 在以上態樣之其他實施例中，該 PD-1 軸結合拮抗劑為 PD-L1 結合拮抗劑。在一些實施例中，該 PD-L1 結合拮抗劑抑制 PD-L1 與 PD-1 之結合。在一些實施例中，該 PD-L1 結合拮抗劑抑制 PD-L1 與 B7-1 之結合。在一些實施例中，該 PD-L1 結合拮抗劑抑制 PD-L1 與 PD-1 及 B7-1 兩者之結合。在一些實施例中，該 PD-L1 結合拮抗劑為抗體。在一些實施例中，該抗體係選自由以下各項組成之群：MPDL3280A (阿替珠單抗)、YW243.55.S70、MDX-1105、MEDI4736 (度伐魯單抗)及 MSB0010718C (阿維魯單抗)。

【0328】 在以上態樣之其他實施例中，該 PD-1 軸結合拮抗劑為 PD-L2 結合拮抗劑。在一些實施例中，該 PD-L2 結合拮抗劑為抗體。在一些實施例中，該 PD-L2 結合拮抗劑為免疫黏著素。

【0329】 作為一般命題，可投與人類之 PD-1 軸結合拮抗劑(例如抗 PD-L1 抗體)之治療有效量將在約 0.01 至約 50 mg/kg 患者體重之範圍內，無論是藉由一次或是多次投與。在一些實施例中，舉例而言，以例如每日投與約 0.01 至約 45 mg/kg、約 0.01 至約 40 mg/kg、約 0.01 至約 35 mg/kg、約 0.01 至約 30 mg/kg、約 0.01 至約 25 mg/kg、約 0.01 至約 20 mg/kg、約 0.01 至約 15 mg/kg、約 0.01 至約 10 mg/kg、約 0.01 至約 5 mg/kg 或約 0.01 至約 1 mg/kg 之劑量來投與該拮抗劑(例如抗 PD-L1 抗體)。在一些實施例中，以 15 mg/kg 投與該拮抗劑(例如抗 PD-L1 抗體)。然而，其他劑量方案可能適用。在一個實施例中，以約 100 mg、約 200 mg、約 300 mg、約 400 mg、約 500 mg、約 600 mg、約 700 mg、約 800 mg、約 900 mg、約 1000 mg、約 1100 mg、約 1200 mg、約 1300 mg、約 1400 mg 或約 1500 mg 之劑量向人類投與 PD-1 軸結合拮抗劑(例如抗 PD-L1 抗體)。在一些實施例中，每兩

週以約 800 mg 至約 850 mg 之劑量投與 PD-1 軸結合拮抗劑(例如抗 PD-L1 抗體)。在一些實施例中，每兩週以約 840 mg 之劑量投與 PD-1 軸結合拮抗劑(例如抗 PD-L1 抗體)。該劑量可作為單次劑量或作為多次劑量(例如 2 或 3 次劑量)投與，諸如輸注。與單一療法相比，組合療法中所投與之抗體之劑量可能有所減少。在一些實施例中，舉例而言，在個體中治療局部晚期或轉移性乳癌或延遲其進展之方法包括有包括諸多治療循環之投配方案，其中在各循環之第 1 天及第 15 天以約 840 mg 之劑量向該個體投與人類 PD-1 軸結合拮抗劑(例如抗 PD-L1 抗體)，其中各循環為 28 天(亦即，每 28 天重複各循環)。可藉由習知技術容易地監測此療法之進展。

【0330】 在一些實施例中，該 OX40 結合促效劑包括例如 OX40 促效抗體(例如抗人類 OX40 促效抗體)、OX40L 促效片段、OX40 寡聚受體及 OX40 免疫黏著素。

【0331】 在一些實施例中，該 OX40 促效抗體使表現人類 OX40 之細胞(例如，CD4+效應 T 細胞、CD8+ T 細胞及/或 Treg 細胞)耗竭，舉例而言，藉由 ADCC 及/或吞噬作用。在一些實施例中，該 OX40 促效抗體以小於或等於約 1 nM (例如小於或等於約 0.5 nM，例如小於或等於約 0.45 nM，例如小於或等於約 0.4 nM，例如小於或等於約 0.3 nM)之親和力結合人類 OX40。在一些實施例中，使用放射性免疫分析法來測定 OX40 促效抗體之結合親和力。

【0332】 在一些實施例中，該 OX40 促效抗體結合人類 OX40 及獼猴 OX40。在其他實施例中，使用 FACS 分析法來測定與人類 OX40 及獼猴 OX40 之結合。在一些實施例中，與人類 OX40 之結合具有小於或等於約 1 μg/ml (例如小於或等於約 0.7 μg/ml，例如小於或等於約 0.5 μg/ml，例如小於或等於約 0.4 μg/ml，例如小於或等於約 0.3 μg/ml，例如小於或等於約 0.2 μg/ml，例如小於或等於約 0.1 μg/ml)之 EC50。在一些實施例中，與獼猴 OX40 之結合具有小於或等於 3 μg/ml (例如小於或等於約 2 μg/ml，例如小於或等於約 1.7 μg/ml，例如小於或等於約 1.5 μg/ml，例如小於或等於約 1.4 μg/ml，例如小於或等於約 1.3 μg/ml，例如小於或等於約 1.2 μg/ml，例如小於或等於約 1.1 μg/ml，例如小於或等於約 1.0 μg/ml)之 EC50。

【0333】 在一些實施例中，與用該 OX40 促效抗體進行治療之前的增殖及/或細胞因子產生相比，該 OX40 促效抗體增加 CD4+效應 T 細胞增殖及/或增加該 CD4+效應 T 細胞之細胞因子產生。在一些實施例中，該細胞因子為 IFN-γ。

【0334】 在一些實施例中，該 OX40 促效抗體增加記憶 T 細胞增殖及/或增加該記憶細胞之細胞因子產生。在一些實施例中，該細胞因子為 IFN-γ。

【0335】 在一些實施例中，該 OX40 促效抗體抑制對效應 T 細胞功能之 Treg 阻遏。在一些實施例中，效應 T 細胞功能為效應 T 細胞增殖及/或細胞因子產生。在一些實施例中，該效應 T 細胞為 CD4+效應 T 細胞。

【0336】 在一些實施例中，該 OX40 促效抗體增加表現 OX40 之靶細胞中的 OX40 信號轉導。在一些實施例中，藉由監測 NFkB 下游信號傳導來偵測 OX40 信號轉導。

【0337】 在一些實施例中，該 OX40 促效抗體在 40℃下處理之後穩定一至四週，例如一週、兩週、三週或四週。在一些實施例中，該 OX40 促效抗體在 40℃下處理之後穩定兩週。

【0338】 在一些實施例中，該 OX40 促效抗體包含有包含可消除與人類效應細胞之結合的突變的變異 IgG1 Fc 多肽且相對於包含天然序列 IgG1 Fc 部分之 OX40 促效抗體具有降低之活性。在一些實施例中，該 OX40 促效抗體包含有包含 DANA 突變之變異 Fc 部分。

【0339】 在一些實施例中，需要抗體交聯來實現抗人類 OX40 拮抗抗體功能。

【0340】 在一些實施例中，該 OX40 促效抗體包含(a) VH 結構域，其包含(i) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 278、279 或 280 之胺基酸序列，(ii) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 281、282、283、284、285 或 286 之胺基酸序列，及(iii) HVR-H3，其包含選自 SEQ ID NO: 287、288 或 289 之胺基酸序列；及(b) VL 結構域，其包含(i) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 290 之胺基酸序列，(ii) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 291 之胺基酸序列，及(iii) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 292、293、294、295、296、297、298 或 299

之胺基酸序列。舉例而言，在一些實施例中，該 OX40 促效抗體包含(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 278 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 281 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 287 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 290 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 291 之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含選自 SEQ ID NO: 292 之胺基酸序列。在一些實施例中，該 OX40 促效抗體包含(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 278 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 281 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 287 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 290 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 291 之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含選自 SEQ ID NO: 297 之胺基酸序列。在一些實施例中，該 OX40 促效抗體包含(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 278 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 281 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 287 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 290 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 291 之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含選自 SEQ ID NO: 298 之胺基酸序列。

【0341】 在其他實施例中，該 OX40 促效抗體包含與 SEQ ID NO: 300-325 中之任一者的胺基酸序列具有至少 90%序列一致性的 VH 序列。舉例而言，該 OX40 促效抗體包含與 SEQ ID NO: 300 之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性的 VH 序列(例如，其中 SEQ ID NO: 300 中有總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失)。因而，在一些實施例中，該 OX40 促效抗體包含有包含一、二或三個選自以下之 HVR 的 VH：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 278 之胺基酸序列，(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 281 之胺基酸序列，及(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 287 之胺基酸序列。

【0342】 在其他實施例中，該 OX40 促效抗體包含與 SEQ ID NO: 326-351 中之任一者的胺基酸序列具有至少 90%序列一致性的 VL 序列。舉例而言，該 OX40 促效抗體包含與 SEQ ID NO: 326 之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性的 VL (例如，其中 SEQ ID NO: 326 中有總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失)。因而，在一些實施例中，該 OX40 促效抗體包

含有包含一、二或三個選自以下之 HVR 的 VL：(a) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 290 之胺基酸序列；(b) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 291 之胺基酸序列；及(c) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 292 之胺基酸序列。

【0343】 在一些實施例中，該 OX40 促效抗體包含(a) SEQ ID NO: 300 之 VH 序列；(b) SEQ ID NO: 326 之 VL 序列；或(c) 如(a)中之 VH 序列及如(b)中之 VL 序列。

【0344】 在一些實施例中，該 OX40 促效抗體包含(a) SEQ ID NO: 319 之 VH 序列；(b) SEQ ID NO: 345 之 VL 序列；或(c) 如(a)中之 VH 序列及如(b)中之 VL 序列。

【0345】 在一些實施例中，該 OX40 促效抗體包含(a) SEQ ID NO: 320 之 VH 序列；(b) SEQ ID NO: 346 之 VL 序列；或(c) 如(a)中之 VH 序列及如(b)中之 VL 序列。

【0346】 亦明確涵蓋 OX40 促效抗體，諸如具有與美國專利第 7,550,140 號以及國際公開案第 WO 2014/148895 號及第 WO 2013/038191 號中所揭示之抗 OX40 抗體相同或實質上相同之 HVR 序列及/或 VH 及 VL 序列的抗體，各案以全文引用之方式併入本文中。

【0347】 在一些實施例中，該 OX40 促效抗體為 L106 BD (Pharmingen，產品編號 340420)。在一些實施例中，該抗體包含抗體 L106 (BD Pharmingen，產品編號 340420)之至少一、二、三、四、五或六個高變區(HVR)序列。在一些實施例中，該抗體包含抗體 L106 (BD Pharmingen，產品編號 340420)之重鏈可變區序列及/或輕鏈可變區序列。

【0348】 在一些實施例中，該 OX40 促效抗體為 ACT35 (Santa Cruz Biotechnology，目錄號 20073)。在一些實施例中，該抗體包含抗體 ACT35 (Santa Cruz Biotechnology，目錄號 20073)之至少一、二、三、四、五或六個高變區(HVR)序列。在一些實施例中，該抗體包含抗體 ACT35 (Santa Cruz Biotechnology，目錄號 20073)之重鏈可變區序列及/或輕鏈可變區序列。

【0349】 在一些實施例中，該 OX40 促效抗體為 MEDI6469。在一些實施例中，該抗體包含抗體 MEDI6469 之至少一、二、三、四、五或六個高變區(HVR)序列。在一些實施例中，該抗體包含抗體 MEDI6469 之重鏈可

變區序列及/或輕鏈可變區序列。

【0350】 在一些實施例中，該 OX40 促效抗體為 MEDI0562。在一些實施例中，該抗體包含抗體 MEDI0562 之至少一、二、三、四、五或六個高變區(HVR)序列。在一些實施例中，該抗體包含抗體 MEDI0562 之重鏈可變區序列及/或輕鏈可變區序列。

【0351】 在一些實施例中，該 OX40 促效抗體為與以上所闡述之 OX40 促效抗體中之任一種結合相同抗原決定基的促效抗體。

【0352】 在以上實施例中之任一者中，該 OX40 促效抗體可為全長抗體(例如 IgG1 抗體)或抗體片段。

【0353】 適用於本文中所描述之方法的 OX40 促效劑決不意欲受限於抗體。涵蓋非抗體 OX40 促效劑且其在此項技術中為熟知的。

【0354】 如以上所描述，OX40L (亦稱為 CD134L)充當 OX40 之配位體。因而，呈現部分或整個 OX40L 之促效劑可充當 OX40 促效劑。在一些實施例中，OX40 促效劑可包括 OX40L 之一或多個細胞外域。OX40L 之細胞外域之實例可包括 OX40 結合域。在一些實施例中，OX40 促效劑可為包括 OX40L 之一或多個細胞外域但缺乏該蛋白質之其他不可溶結構域(例如跨膜域)的 OX40L 可溶形式。在一些實施例中，OX40 促效劑為包括 OX40L 之一或多個能夠結合 OX40L 之細胞外域的可溶蛋白質。在一些實施例中，OX40 促效劑可與另一蛋白質結構域連接，例如，以增加其有效性、半衰期或其他所要特徵。在一些實施例中，OX40 促效劑可包括與免疫球蛋白 Fc 域連接之一或多個 OX40L 細胞外域。

【0355】 在一些實施例中，OX40 促效劑可為寡聚或多聚分子。舉例而言，OX40 促效劑可含有一或多個允許蛋白質寡聚之結構域(例如，白胺酸拉鏈域)。在一些實施例中，OX40 促效劑可包括與一或多個白胺酸拉鏈域連接之一或多個 OX40L 細胞外域。

【0356】 在一些實施例中，OX40 促效劑可為歐洲專利第 EP0672141 B1 號中所描述之 OX40 促效劑中之任一種。

【0357】 在一些實施例中，OX40 促效劑可為三聚 OX40L 融合蛋白質。舉例而言，OX40 促效劑可包括一或多個與免疫球蛋白 Fc 域連接之

OX40L 細胞外域及三聚域(包括但不限於異白胺酸拉鏈域)。

【0358】 在一些實施例中，OX40 促效劑可為國際公開案第 WO2006/121810 號中所描述之 OX40 促效劑中之任一種，諸如 OX40 免疫黏著素。在一些實施例中，該 OX40 免疫黏著素可為三聚 OX40-Fc 蛋白。在一些實施例中，該 OX40 促效抗體為 MEDI6383。

【0359】 以上所指出之此種組合療法涵蓋組合投與，由此，將該抗 TIGIT 抗體及該一或多種藥劑(例如 PD-1 軸結合拮抗劑、OX40 結合促效劑、減少或抑制一或多種額外免疫共抑制受體之藥劑及/或額外治療劑)包括在相同或個別調配物中；及分別投與，由此，投與本發明之抗 TIGIT 抗體可在投與該一或多種藥劑(例如 PD-1 軸結合拮抗劑、OX40 結合促效劑、減少或抑制一或多種額外免疫共抑制受體之藥劑及/或額外治療劑)之前、同時及/或之後發生。在一個實施例中，投與該抗 TIGIT 抗體及投與一或多種藥劑彼此在約一個月內或約一、二或三週內或約一、二、三、四、五或六天內發生。本發明之抗 TIGIT 抗體(例如 4.1D3 或其變異體，例如 4.1D3.Q1E)亦可與放射療法組合使用。

【0360】 本發明之抗 TIGIT 抗體(及/或任何額外治療劑)可藉由任何適合之手段投與，包括非經腸、肺內及鼻內，以及需要用於局部治療時之經病變內投與。非經腸輸注包括肌肉內、靜脈內、動脈內、腹膜內或皮下投與。在一些實施例中，藉由皮下投與來投與該抗體。在一些實施例中，與藉由靜脈內注射投與之相同抗 TIGIT 抗體相比，藉由皮下注射投與之抗 TIGIT 抗體在患者中展現較小毒性反應。投配可藉由任何適合之途徑來進行，例如藉由注射，諸如靜脈內或皮下注射，部分視投與是短暫的或是長期的而定。本文中涵蓋多種投配時程，包括但不限於單次或在不同的時間點多次投與、團注投與及脈衝式輸注。

【0361】 將以符合良好醫學實務之方式來調配、投配及投與本發明之抗 TIGIT 抗體。此情形下之考慮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、病症之原因、藥劑之遞送部位、投與方法、投與時程及醫學從業者已知的其他因素。不必但視情況將該抗體與一或多種當前用於預防或治療所論述之病症的藥劑一起調配。此種其他藥

劑之有效量視調配物中所存在之抗體之量、病症或治療類型及以上所論述之其他因素而定。此等一般以與本文中所描述相同之劑量及投與途徑，或本文中所描述之劑量之約 1%至 99%，或以任何劑量且藉由憑經驗/臨床上確定適當之任何途徑加以使用。

【0362】 為了預防或治療疾病，本發明之抗 TIGIT 抗體(例如 4.1D3 或其變異體，例如 4.1D3.Q1E)當單獨或與一或多種其他額外藥劑(例如 PD-1 軸結合拮抗劑、OX40 結合促效劑、減少或抑制一或多種額外免疫共抑制受體及/或額外治療劑)組合使用時之適當劑量將視所治療之疾病類型、所使用之抗體類型、疾病之嚴重程度及病程、抗體是出於預防目的或是出於治療目的投與、先前療法、患者之臨床史及對抗體之反應以及主治醫師之判斷而定。將該抗體一次性或在一系列治療中適當地投與患者。

【0363】 作為一般命題，投與人類之抗 TIGIT 抗體之治療有效量將在約 0.01 至約 100 mg/kg 患者體重之範圍內，無論是藉由一次或是多次投與。在一些實施例中，所使用之抗體為例如每日投與約 0.01 至約 45 mg/kg、約 0.01 至約 40 mg/kg、約 0.01 至約 35 mg/kg、約 0.01 至約 30 mg/kg、約 0.01 至約 25 mg/kg、約 0.01 至約 20 mg/kg、約 0.01 至約 15 mg/kg、約 0.01 至約 10 mg/kg、約 0.01 至約 5 mg/kg 或約 0.01 至約 1 mg/kg。在一個實施例中，在 21 天循環之第 1 天以約 100 mg、約 200 mg、約 300 mg、約 400 mg、約 500 mg、約 600 mg、約 700 mg、約 800 mg、約 900 mg、約 1000 mg、約 1100 mg、約 1200 mg、約 1300 mg 或約 1400 mg 之劑量向人類投與本文中所描述之抗 TIGIT 抗體。該劑量可作為單次劑量或作為多次劑量(例如 2 或 3 次劑量)投與，諸如輸注。對於在若干天或更久時間內重複投與，視病狀而定，該治療一般將持續直至發生對疾病症狀之所要抑制。抗體之一個例示性劑量將在約 0.05 mg/kg 至約 10 mg/kg 之範圍內。因而，可向該患者投與約 0.5 mg/kg、2.0 mg/kg、4.0 mg/kg 或 10 mg/kg 之一或多個劑量(或其任何組合)。此種劑量可間歇性地投與，例如，每週或每三週(例如，使得該患者接收約二至約二十或例如約六次劑量之抗 TIGIT 抗體)。可投與初始較高負載劑量，繼之以一或多個較低劑量。可藉由習知技術及分析法容易地監測此療法之進展。

【0364】 在一些實施例中，該等方法可進一步包括額外療法。該額外療法可為放射療法、手術、化學療法、基因療法、DNA 療法、病毒療法、RNA 療法、免疫療法、骨髓移植、奈米療法、單株抗體療法或上述各項之組合。該額外療法可呈輔助或新輔助療法之形式。在一些實施例中，該額外療法為投與小分子酶抑制劑或抗轉移劑。在一些實施例中，該額外療法為投與副作用限制劑(例如，意欲減輕治療副作用之發生率及/或嚴重程度的藥劑，諸如抗噁心劑等)。在一些實施例中，該額外療法為放射療法。在一些實施例中，該額外療法為手術。在一些實施例中，該額外療法為放射療法與手術之組合。在一些實施例中，該額外療法為 γ 照射。在一些實施例中，該額外療法可為分開投與以上所描述之治療劑中的一或多種。

IX. 製品

【0365】 在本發明之另一態樣中，提供含有適用於治療、預防及/或診斷以上所描述之病症的材料的製品或套組。該製品包括容器及處於該容器上或隨其附帶之標籤或包裝插頁。適合之容器包括例如瓶、小瓶、注射器、IV 溶液袋等。該等容器可由多種材料形成，諸如玻璃或塑膠。該容器容納有單獨或與可有效治療、預防及/或診斷病狀之另一組成物組合之組成物，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)。該組成物中之至少一種活性劑為本發明之抗 TIGIT 抗體。該標籤或包裝插頁指示該組成物用於治療所選病狀。此外，該製品可包括(a)其中含有組成物之第一容器，其中該組成物包含本發明之抗體；及(b)其中含有組成物之第二容器，其中該組成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括指示該等組成物可用於治療特定病狀之包裝插頁。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)、磷酸鹽緩衝生理鹽水、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。

【0366】 在一個實施例中，提供一種套組，其包括本發明之抗 TIGIT 抗體(例如 4.1D3 或其變異體，例如 4.1D3.Q1E)及包裝插頁，該包裝插頁包

括關於使用該抗 TIGIT 抗體在個體中治療癌症或延遲其進展或關於在個體中治療免疫相關疾病或延遲其進展的說明。在一相關實施例中，本發明提供一種套組，其包括本發明之抗 TIGIT 抗體(例如 4.1D3 或其變異體，例如 4.1D3.Q1E)、PD-1 軸結合拮抗劑(例如 PD-1 結合拮抗劑、PD-L1 結合拮抗劑及 PD-L2 結合拮抗劑)及包裝插頁，該包裝插頁包括關於使用該抗 TIGIT 抗體在個體中治療癌症或延遲其進展或關於在個體中治療免疫相關疾病或延遲其進展的說明。在一相關實施例中，本發明提供一種套組，其包括本發明之抗 TIGIT 抗體(例如 4.1D3 或其變異體，例如 4.1D3.Q1E)、OX40 結合促效劑(例如 OX40 促效抗體、OX40L 促效片段、OX40 寡聚受體及 OX40 免疫黏著素)及包裝插頁，該包裝插頁包括關於使用該抗 TIGIT 抗體在個體中治療癌症或延遲其進展或關於在個體中治療免疫相關疾病或延遲其進展的說明。在一相關實施例中，本發明提供一種套組，其包括本發明之抗 TIGIT 抗體(例如 4.1D3 或其變異體，例如 4.1D3.Q1E)、PD-1 軸結合拮抗劑(例如 PD-1 結合拮抗劑、PD-L1 結合拮抗劑及 PD-L2 結合拮抗劑)、OX40 結合促效劑(例如 OX40 促效抗體、OX40L 促效片段、OX40 寡聚受體及 OX40 免疫黏著素)及包裝插頁，該包裝插頁包括關於使用該抗 TIGIT 抗體在個體中治療癌症或延遲其進展或關於在個體中治療免疫相關疾病或延遲其進展的說明。在以上實施例中之任一者中，該個體可例如為人類。明確涵蓋本文中所描述之抗 TIGIT 抗體、OX40 結合促效劑及 PD-1 軸結合拮抗劑中之任一者均可包括在該套組中。

【0367】 在又另一實施例中，提供一種套組，其包括本發明之抗 TIGIT 抗體(例如 4.1D3 或其變異體，例如 4.1D3.Q1E)及包裝插頁，該包裝插頁包括關於在個體中增加、增強或刺激免疫反應或功能之說明。在一相關實施例中，本發明提供一種套組，其包括本發明之抗 TIGIT 抗體(例如 4.1D3 或其變異體，例如 4.1D3.Q1E)、PD-1 軸結合拮抗劑(例如 PD-1 結合拮抗劑、PD-L1 結合拮抗劑及 PD-L2 結合拮抗劑)及包裝插頁，該包裝插頁包括關於在個體中增加、增強或刺激免疫反應或功能之說明。在一相關實施例中，本發明提供一種套組，其包括本發明之抗 TIGIT 抗體(例如 4.1D3 或其變異體，例如 4.1D3.Q1E)、OX40 結合促效劑(例如 OX40 促效抗體、

OX40L 促效片段、OX40 寡聚受體及 OX40 免疫黏著素)及包裝插頁，該包裝插頁包括關於使用該抗 TIGIT 抗體在個體中增加、增強或刺激免疫反應或功能之說明。在一相關實施例中，本發明提供一種套組，其包括本發明之抗 TIGIT 抗體(例如 4.1D3 或其變異體，例如 4.1D3.Q1E)、PD-1 軸結合拮抗劑(例如 PD-1 結合拮抗劑、PD-L1 結合拮抗劑及 PD-L2 結合拮抗劑)、OX40 結合促效劑(例如 OX40 促效抗體、OX40L 促效片段、OX40 寡聚受體及 OX40 免疫黏著素)及包裝插頁，該包裝插頁包括關於使用該抗 TIGIT 抗體在個體中增加、增強或刺激免疫反應或功能之說明。在以上實施例中之任一者中，該個體可例如為人類。明確涵蓋本文中所描述之抗 TIGIT 抗體、OX40 結合促效劑及 PD-1 軸結合拮抗劑中之任一者均可包括在該套組中。

實例

【0368】 可參考以下實例進一步理解本發明，該等實例僅以說明方式提供且不意欲具有限制性。

實例 1. 抗 TIGIT 抗體之產生

【0369】 利用初步經皮下投配與完全弗氏佐劑(BD，Franklin Lakes，NJ)混合之 50 μg 人類 TIGIT 蛋白(Genentech, Inc.)及 50 μg 食蟹獼猴(cyno) TIGIT 蛋白(Genentech, Inc.)，繼之以每兩週經皮下及腹膜內在多個部位投配稀釋於 PBS 中之 25 μg 人類 TIGIT 蛋白及 25 μg cyno TIGIT 蛋白對史－道二氏(Sprague Dawley)大鼠或 OMT 轉殖基因大鼠(Open Monoclonal Technology，Palo Alto，CA)進行共免疫。

【0370】 在最後一次免疫之後三天收集多個淋巴結。使用負選擇，利用靶向大鼠非 B 細胞之經生物素標記之抗體(BD；eBioscience，San Diego，CA)及經鏈黴親和素塗佈之磁性珠粒(Miltenyi，San Diego，CA)來富集得自於此等大鼠之 B 細胞。經由電融合(Harvard Apparatus，Holliston，MA)使所得 B 細胞群體與 P3X63-Ag8U.1 小鼠骨髓瘤細胞(美國菌種保存中心，Rockville，MD)融合。將融合之細胞在 37℃、7% CO_2 下在培養基 C (StemCell Technologies，Vancouver，BC，Canada)中培育隔夜，隨後再懸浮於含抗大鼠 IgG-FITC (Sigma-Aldrich，St. Louis，MO)之半固體培養基 D (StemCell

Technologies)中，且涂鋪至 Omniwell 託盤(Thermo Fisher Scientific，Rochester，NY)中。在涂鋪之後七天，選擇螢光群落且使用 Clonepix FL (Molecular Devices，Sunnyvale，CA)轉移至含有培養基 E (StemCell Technologies)之 96 孔培養板(BD)中。在群落揀選之後七天，藉由 ELISA 針對人類 TIGIT 蛋白來篩檢上清液。用稀釋於 0.05 M 碳酸鈉緩衝液 pH 9.6 中之 1 μg/ml 蛋白質塗佈 384 孔板(Greiner Microlon，Greiner Bio-One，Monroe，NC)且在 4℃下培育隔夜。接著在室溫下用 100 μl 含有 0.5% BSA 及 0.5% Tween-20 之 PBS 將諸孔阻斷一小時。洗滌之後，添加 50 μl 上清液及/或血清且在室溫下振盪 30 分鐘。為了偵測特定抗體，在含有 0.5% BSA 及 0.5% Tween-20 之 PBS 中將辣根過氧化物酶結合之抗大鼠 IgG 抗體(Bethyl Laboratories，Montgomery，TX)稀釋至最佳化濃度且在洗滌之後以 50 μl/孔添加，並且在室溫下將諸板振盪 30 分鐘。用 100 μl 含有 0.05% Tween-20 之 PBS 將諸板洗滌三次。添加 50 μl TMB 受質(BioFX，Owings Mills，MD)且在室溫下將諸板培育五分鐘，繼而添加 50 μl 終止溶液(BioFX)，接著在 630 nm 下讀取。使人類 TIGIT 結合雜交瘤細胞株擴增並培養二至四天，接著藉由 ELISA 針對人類 TIGIT、cyno TIGIT 及小鼠 TIGIT 蛋白(Genentech, Inc.)進行篩檢。收集來自於人類及食蟹獼猴交叉反應性細胞株之上清液且藉由蛋白 G (Protein G Sepharose 4 Fast Flow，GE Healthcare，Pittsburgh，PA)加以純化。篩選出約 500 個純系。根據篩選，由對 OMT 大鼠進行免疫鑑別出純系 4.1D3、7.4A3 及 4.1A4，且由對史一道二氏大鼠進行免疫鑑別出純系 1.6B2、1.10A5、1.7E7 及 1.15C8。

實例 2. 抗 TIGIT 抗體之最佳化

A. OMT 大鼠衍生抗 TIGIT 人類單株抗體精製

【0371】 為了防止純系 4.1A4、4.1D3 及 7.4A3 (亦分別稱為 1A4、1D3 及 4A3)之不需要之焦麩胺酸形成且解決純系 4.1A4 及 7.4A3 之未配對半胱胺酸殘基問題，產生以下最佳化抗 TIGIT 抗體變異體：4.1A4.C96S.Q1E、4.1A4.C96Y.Q1E、4.1D3.Q1E、7.4A3.C96S.Q1E 及 7.4A3.C96Y.Q1E (亦分別稱為 1A4.C96S.Q1E、1A4.C96Y.Q1E、1D3.Q1E、4A3.C96S.Q1E 及 4A3.C96Y.Q1E)。如以下表 2 中所描述，接著藉由表面電漿子共振(SRP)

(BIACORE™分析)來測定此五種最佳化變異體對人類及食蟹獼猴(cyno) TIGIT 之親和力且與其各別親本純系相比較。

【0372】 簡而言之，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)試劑根據供應商(GE Healthcare Biosciences，Piscataway，NJ)之說明書來活化 S 系列 CM5 生物感測器晶片，並且應用人類抗體俘獲套組來偶合山羊抗人類 Fc IgG，以便在各流動池上達成約 10,000 個反應單位(RU)，繼而用 1 M 乙醇胺阻斷未反應之基團。

【0373】 對於動力學性質量測，俘獲各純系直至達成約 250 RU，並且在 25℃下將 TIGIT 抗原之 5 倍連續稀釋液(1.23 nM 至 300 nM)於 HBS-P 緩衝液(0.01 M HEPES pH 7.4、0.15 M NaCl、0.005%界面活性劑 P20)中注入(流速：30 μl/min)，而且在注入之間不進行再生。記錄感測圖且在減去參考細胞信號之後藉由 BIAcore™ T200 評估軟體(第 2.0 版)加以評估。使用簡單一對一朗繆爾結合模型來計算締合速率(k_{on})及解離速率(k_{off})。平衡解離常數(K_D)計算為比率 k_{off}/k_{on}。

表 2. OMT 大鼠衍生 1A4、1D3 及 4A3 抗體變異體對人類 TIGIT 及 cyno TIGIT 之 BIACORE™親和力量測

xTIGIT mAb	人類 TIGIT			Cyno TIGIT		
	Kon ($10^5M^{-1}s^{-1}$)	Koff ($10^{-4}s^{-1}$)	KD (nM)	Kon ($10^5M^{-1}s^{-1}$)	Koff ($10^{-4}s^{-1}$)	KD (nM)
1A4	3.42	12.2	3.57	2.66	6.43	2.42
1A4.C96S.Q1E	12.5	367.9	29.4	13.4	169.1	12.6
1A4.C96Y.Q1E	-	-	>100	-	-	>100
1D3	38.4	16.4	0.43	6.21	20.7	3.33
1D3.Q1E	17.2	9.7	0.56	4.78	15.4	3.22
4A3	3.02	10.4	3.44	3.34	6.99	2.09
4A3.C96S.Q1E	2.88	8.56	2.97	2.76	5.56	2.01
4A3.C96Y.Q1E	3.72	364.7	98.0	3.95	140.5	35.6

【0374】 純系 4.1A4.C96S.Q1E、7.4A3.C96S.Q1E 及 4.1D3.Q1E 被視為與親本純系相比對人類 TIGIT 及 cyno TIGIT 兩者具有相似且可接受之結

合親和力的最終分子。額外 BIACORE™分析顯示，特定言之，4.1D3.Q1E 純系能夠與兔 TIGIT 交叉反應且以低奈莫耳親和力結合兔 TIGIT(表 3)。

表 3. 4.1D3.Q1E 能夠與人類 TIGIT、cyno TIGIT 及兔 TIGIT 交叉反應

來源	純系	BIAcore 動力學性質分析		
		人類 TIGIT	Cyno TIGIT	兔 TIGIT
		單價親和力(nM)		
OMT	**4.1D3.Q1E**	0.56	3.2	4.9
	7.4A3.Q1E.C96S	2.97	2.01	>500
小鼠	**h1A5.L2H8**	5.76	> 500	>500

B. SD 大鼠衍生抗 TIGIT 單株抗體之人類化

【0375】 如以下所描述對單株抗體 1.6B2、1.10A5、1.7E7 及 1.15C8 (在本文中分別稱為 6B2、10A5、7E7 及 15C8)進行人類化。殘基編號係根據 Kabat 等人(*Sequences of Proteins of Immunological Interest.* 第 5 版, Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991))。

【0376】 對於 6B2 抗體人類化，將來自於大鼠 6B2 (rat6B2)抗體之高變區工程改造至其最接近人類受體構架上以產生人類化 6B2 (h6B2.L1H1)。特定言之，自 rat6B2 VL 結構域將位置 24-34 (L1)、50-56 (L2)及 89-97 (L3)移植至人類生殖系 IGKV1-33*01 中。自 rat6B2 VH 結構域將位置 26-35 (H1)、50-65 (H2)及 95-102 (H3)移植至人類生殖系 IGHV2-5*08 中。另外，將 VL 之構架 II 中之位置 43 及 VH 之構架 III 中之位置 69、73、78 自 h6B2.L1H1 中之大鼠序列保留。發現彼等殘基為充當可調節 CDR/HVR 結構且微調抗原配合之「游標」區的構架殘基之一部分。參見例如 Foote 及 Winter, *J. Mol. Biol.* 224: 487-499 (1992)。此等 CDR/HVR 定義包括由其序列高變性(Wu, T. T. & Kabat, E. A. (1970))、其結構位置(Chothia, C. & Lesk, A. M. (1987))及其參與抗原-抗體接觸(MacCallum 等人, *J. Mol. Biol.* 262: 732-745 (1996))所定義之位置。

【0377】 藉由在游標區將 h6B2.L1H1 之各大鼠殘基工程改造回人類

生殖系殘基來產生額外人類化 6B2 變異體，且此等變異體為 h6B2.L2H1 (VL：S43A)、h6B2.L1H2 (VH：V69I)、h6B2.L1H3 (VH：A73T)、h6B2.L1H4 (VH：A78V)、h6B2.L1H5 (VH：V69I、A73T、A78V)及 h6B2.L2H5 (VL：S43A、VH：V69I、A73T、A78V；完全人類化型式)。

【0378】 對於 10A5 抗體人類化，將來自於大鼠 10A5 (rat10A5)抗體之高變區工程改造至其最接近人類受體構架上以產生人類化 10A5 (h10A5.L1H1)。特定言之，自 rat10A5 VL 結構域將位置 24-34 (L1)、50-56 (L2)及 89-97 (L3)移植至人類生殖系 IGKV3-15*01 中。自 rat10A5 VH 結構域將位置 26-35 (H1)、50-65 (H2)及 95-102 (H3)移植至人類生殖系 IGHV2-5*08 中。另外，將 VL 之構架 II 中之位置 43 及構架 III 中之位置 58 以及 VH 之構架 III 中之位置 69 及 78 自 h10A5.L1H1 中之大鼠序列保留。發現彼等殘基為充當如以上所描述之「游標」區的構架殘基之一部分。

【0379】 藉由在游標區將 h10A5.L1H1 之各大鼠殘基工程改造回人類生殖系殘基來產生額外人類化 10A5 變異體，且此等變異體為 h10A5.L2H1 (VL：S43A)、h10A5.L3H1 (VL：V58I)、h10A5.L4H1 (VL：S43A、V58I)、h10A5.L1H2 (VH：V69I)、h10A5.L1H3 (VH：A78V)、h10A5.L1H4 (VH：V69I、A78V)及 h10A5.L4H4 (VL：S43A、V58I，VH：V69I、A78V；完全人類化型式)。

【0380】 對於 7E7 抗體人類化，將來自於大鼠 7E7 (rat7E7)抗體之高變區工程改造至其最接近人類受體構架上以產生人類化 7E7 (h7E7.L1H1)。特定言之，自 rat7E7 VL 結構域將位置 24-34 (L1)、50-56 (L2)及 89-97 (L3)移植至人類生殖系 IGKV1-9*01 中。自 rat7E7 VH 結構域將位置 26-35 (H1)、50-65 (H2)及 95-102 (H3)移植至人類生殖系 IGHV1-3*01 中。另外，將 VL 之構架 III 中之位置 58、71 及 87、VH 之構架 II 中之位置 47、48 以及 VH 之構架 III 中之位置 67、69、71、91 及 93 自 h7E7.L1H1 中之大鼠序列保留。發現彼等殘基為充當如以上所描述之「游標」區的構架殘基之一部分。

【0381】 藉由在游標區將 h7E7.L1H1 之各大鼠殘基工程改造回人類生殖系殘基來產生額外人類化 7E7 變異體，且此等變異體為 h7E7.L2H1 (VL：I58V)、h7E7.L3H1 (VL：Y71F)、h7E7.L4H1 (VL：F87Y)、h7E7.L5H1

(VL：I58V、Y71F、F87Y)、h7E7.L1H2 (VH：I47W)、h7E7.L1H3 (VH：I48M)、h7E7.L1H4 (VH：A67V)、h7E7.L1H5 (VH：L69I)、h7E7.L1H6 (VH：A71R)、h7E7.L1H7 (VH：F91Y)、h7E7.L1H8 (VH：T93A)、h7E7.L1H9 (VH：I47W、I48M、A67V、L69I、A71R、F91Y、T93A)及 h7E7.L5H9 (VL：I58V、Y71F、F87Y、VH：I47W、I48M、A67V、L69I、A71R、F91Y、T93A；完全人類化型式)。

【0382】 對於 15C8 抗體人類化，將來自於大鼠 15C8 (rat15C8)抗體之高變區工程改造至其最接近人類受體構架上以產生人類化 15C8 (h15C8.L1H1)。特定言之，自 rat15C8 VL 結構域將位置 24-34 (L1)、50-56 (L2)及 89-97 (L3)移植至人類生殖系 IGKV1-9*01 中。自 rat15C8 VH 結構域將位置 26-35 (H1)、50-65 (H2)及 95-102 (H3)移植至人類生殖系 IGHV1-3*01 中。另外，將 VL 之構架 III 中之位置 58、71 及 87、VH 之構架 II 中之位置 37、47 及 48 以及 VH 之構架 III 中之位置 67、69、71 及 91 自 h15C8.L1H1 中之大鼠序列保留。發現彼等殘基為充當如以上所描述之「游標」區的構架殘基之一部分。

【0383】 藉由在游標區將 h15C8.L1H1 之各大鼠殘基工程改造回人類生殖系殘基來產生額外人類化 15C8 變異體，且此等變異體為 h15C8.L2H1 (VL：I58V)、h15C8.L3H1 (VL：Y71F)、h15C8.L4H1 (VL：F87Y)、h15C8.L5H1 (VL：I58V、Y71F、F87Y)、h15C8.L1H2 (VH：L37V)、h15C8.L1H3 (VH：I47W)、h15C8.L1H4 (VH：I48M)、h15C8.L1H5 (VH：A67V)、h15C8.L1H6 (VH：L69I)、h15C8.L1H7 (VH：T71R)、h15C8.L1H8 (VH：F91Y)、h15C8.L1H9 (VH：L37V、I47W、I48M、A67V、L69I、T71R、F91Y)及 h7E7.L5H9 (VL：I58V、Y71F、F87Y、VH：L37V、I47W、I48M、A67V、L69I、T71R、F91Y；完全人類化型式)。

【0384】 對含有大鼠 CDR 及游標位置上之構架殘基的初步人類化型式 h6B2、L1H1、h10A5.L1H1、h7E7、L1H1 及 h15C8.L1H1 以及僅含有大鼠 CDR 之完全人類化型式 h6B2.L2H5、h10A5.L4H4、h7E7.L5H9 及 h15C8.L5H9 進行 BIAcore 親和力量測，與原始大鼠抗體 rat6B2、rat10A5、rat7E7 及大鼠 15C8 相比較。對於藉由單循環動力學性質進行 TIGIT 抗體針

對人類 TIGIT、食蟹獼猴 TIGIT 及人類丙胺酸掃描 TIGIT 突變體之結合親和力測定，使用利用 BIACORE™-T200 儀器之表面電漿子共振(SRP)量測，如以上所描述。以下表 4 中之 BIACORE™結果指示，所有人類化變異體均展現針對人類 TIGIT 及 cyno TIGIT 之結合親和力下降(亦即，K_D 增加)約 5 至 10 倍。h6B2.L2H5 及 h10A5.L4H4 之完全人類化型式令人驚訝地顯示與 h6B2.L1H1 及 h10A5.L1H1 之初步人類化型式類似的結合親和力，表明游標位置上之 rat6B2 及 rat10A5 構架殘基不會促成人類 TIGIT 及 cyno TIGIT 結合。因此，h6B2.L2H5 及 h10A5.L4H4 分別代表 rat6B2 及 rat10A5 之最終人類化型式。相比之下，h7E7.L5H9 及 h15C8.L5H9 之完全人類化型式喪失結合人類 TIGIT 及 cyno TIGIT 之能力。

【0385】 為了進一步闡明初步人類化抗體 h7E7、L1H1 及 h15C8.L1H1 之游標位置上對結合具有決定性意義之大鼠構架殘基，對所有構架精製變異體進行 BIAcore 親和力量測。對於 7E7 構架精製，含有 VH：I47W 取代之 h7E7.L1H2、h7E7.L1H9 及 h7E7.L5H9 變異體顯示人類 TIGIT 及 cyno TIGIT 結合親和力下降超過 100 倍，且含有 VL：Y71F 取代之 h7E7.L3H1 及 h7E7.L5H1 變異體顯示 cyno TIGIT 結合親和力下降約 2 至 3 倍。因此 VH：I47 及 VL：Y71 大鼠構架殘基均保留在最終 7E7 人類化型式中，稱為 h7E7.L5aH9a，以保留人類 TIGIT 及 cyno TIGIT 結合。對於 15C8 構架精製，含有 VH：I47W 取代之 h15C8.L1H3、h15C8.L1H9 及 h15C8.L5H9 變異體顯示人類 TIGIT 及 cyno TIGIT 結合親和力下降超過 100 倍，且含有 VL：Y71F 取代之 h15C8.L3H1 及 h15C8.L5H1 變異體顯示人類 TIGIT 及 cyno TIGIT 結合親和力下降約 2 至 3 倍。其他變異體 h15C8.L1H2、h15C8.L1H5 及 h15C8.L1H7 分別含有 VH：L37V、A67V 及 T71R 取代，亦顯示人類 TIGIT 結合親和力下降約 2 至 3 倍。因此，所有五個 VH：I47、L37、A67、T71 及 VL：Y71 大鼠構架殘基均保留在最終 15C8 人類化型式中，稱為 h15C8.L5aH9a，以保留人類 TIGIT 及 cyno TIGIT 結合。

表 4. 人類化 SD 大鼠衍生 6B2、10A5、7E7 及 15C8 抗體變異體對人類 TIGIT 及 cyno TIGIT 之 BIACORE™親和力量測

xTIGIT mAbs	人類 TIGIT			Cyno TIGIT		
	Kon ($10^5M^{-1}s^{-1}$)	Koff ($10^{-4}s^{-1}$)	KD (nM)	Kon ($10^5M^{-1}s^{-1}$)	Koff ($10^{-4}s^{-1}$)	KD (nM)
rat6B2	9.97	0.35	0.04	6.88	2.02	0.29
h6B2.L1H1	46.7	25.3	0.54	12.3	11.8	0.96
h6B2.L2H5	46.5	22.2	0.48	12.8	12.4	0.97
rat10A5	9.05	0.84	0.09	6.78	2.81	0.41
h10A5.L1H1	45.7	23.8	0.52	14.7	12.7	0.86
h10A5.L4H4	52.1	22.7	0.44	15.2	12.9	0.85
rat7E7	5.68	0.18	0.03	3.99	0.27	0.07
h7E7.L1H1	20.6	4.76	0.23	4.18	1.52	0.36
h7E7.L2H1	20.6	5.04	0.24	4.93	1.79	0.36
h7E7.L3H1	9.2	2.18	0.24	12.8	12.2	0.95
h7E7.L4H1	29.5	7.96	0.27	6.29	2.74	0.44
h7E7.L5H1	32.1	10.4	0.32	5.75	3.24	0.56
h7E7.L1H2	-	-	>100	-	-	>100
h7E7.L1H3	28.2	10.7	0.38	9.08	3.81	0.42
h7E7.L1H4	27.9	7.49	0.27	6.01	2.43	0.40
h7E7.L1H5	32.4	12.9	0.40	8.98	3.59	0.40
h7E7.L1H6	18.5	6.48	0.35	6.41	2.84	0.44
h7E7.L1H7	27.4	8.49	0.31	6.64	2.86	0.43
h7E7.L1H8	27.8	10.1	0.36	8.45	3.31	0.39

h7E7.L1H9	-	-	>100	-	-	>100
h7E7.L5H9	-	-	>100	-	-	>100
h7E7.L5aH9a	12.8	3.63	0.28	5.91	1.82	0.31
rat15C8	5.22	0.18	0.03	3.81	0.96	0.25
h15C8.L1H1	9.22	3.57	0.39	4.93	4.64	0.94
h15C8.L2H1	7.71	5.06	0.66	5.02	5.02	1.00
h15C8.L3H1	6.31	5.33	0.84	3.36	5.88	1.75
h15C8.L4H1	9.55	6.11	0.64	4.85	5.59	1.15
h15C8.L5H1	6.74	5.62	0.83	2.81	7.52	2.68
h15C8.L1H2	10.4	10.7	1.03	3.82	8.06	2.1
h15C8.L1H3	-	-	>100	-	-	>100
h15C8.L1H4	8.41	4.98	0.59	5.32	5.58	1.05
h15C8.L1H5	7.98	5.67	0.71	4.84	5.58	1.15
h15C8.L1H6	13.8	7.56	0.55	6.63	5.56	0.84
h15C8.L1H7	6.1	5.97	0.98	2.19	2.06	0.94
h15C8.L1H8	6.2	3.81	0.61	2.91	1.19	0.41
h15C8.L1H9	-	-	>100	-	-	>100
h15C8.L5H9	-	-	>100	-	-	>100
h15C8.L5aH9a	11.2	4.21	0.38	5.96	6.13	1.03

實例 3. 對抗 TIGIT 抗體之試管內結合及阻斷研究

A. 對抗 TIGIT 抗體之試管內結合表徵

【0386】 在試管內表徵 OMT 及 SD 衍生抗 TIGIT 抗體結合 TIGIT 及阻斷脊髓灰白質炎病毒受體(PVR)與 TIGIT 結合之能力。在單價及二價親和力之情形下如以上所描述藉由 BIACORE™分析來測試與人類 TIGIT 及 cyno TIGIT 之結合，且與小鼠衍生抗 TIGIT 抗體(1A5)及嵌合倉鼠衍生抗 TIGIT 抗體(10A7)相比較(參見例如美國公開案第 2009/0258013 號，該案以全文引用之方式併入本文中)。表 5 中所描繪之 BIACORE™分析結果指示，許多 OMT 衍生抗 TIGIT 純系變異體(諸如 4.1D3.Q1E 及 7.4A3.C96S.Q1E)及 SD 衍生抗 TIGIT 純系變異體能夠結合人類 TIGIT 及 cyno TIGIT 兩者，每一者具有高且類似之親和力。此種性質對於治療性抗 TIGIT 抗體為理想的，因為其允許使用食蟹獼猴(食蟹獼猴(*Macaca fascicularis*))作為非臨床毒理學物種進行易行毒性測試。4.1D3.Q1E 純系與兔之額外交叉反應性可提供額外毒理學物種。

表 5. 對最佳化 OMT 及 SD 衍生抗 TIGIT 純系之 BIACORE™分析

來源	純系	BIAcore 動力學性質分析			
		人類 TIGIT	Cyno TIGIT	人類 TIGIT	Cyno TIGIT
		單價親和力(nM)		二價親和力(nM)	
OMT 大鼠	4.1A4.Q1.C96	4.9	2.6	0.31	0.035
	4.1A4.Q1E.C96	3.6	2.4		
	4.1A4.Q1E.C96S	29.4	12.6		
	4.1A4.Q1E.C96Y	>100	>100		
	4.1D3.Q1	0.61	3.4	≤0.019	0.36
	4.1D3.Q1E	**0.57**	**3.2**		
	7.4A3.Q1.C96	3.60	1.6	0.098	≤0.05
	7.4A3.Q1E.C96	3.45	2.09		
	7.4A3.Q1E.C96S	**2.97**	**2.02**		
	7.4A3.Q1E.C96Y	98.1	35.5		
SD 大鼠	嵌合 1.6B2	0.035	0.29	≤0.027	0.091
	h1.6B2.L1H1	0.54	0.96		
	嵌合 1.10A5	0.093	0.41	≤0.003	0.013
	h1.10A5.L1H1	0.52	0.86		
	嵌合 1.7E7	≤0.018	0.067	≤0.004	≤0.009
	h1.7E7.L1H1	0.33	0.51		
	嵌合 1.15C8	0.034	0.25	≤0.007	≤0.013
	h1.15C8.L1H1	0.58	1.39		
小鼠	h1A5.L2H8	5.76	> 500	0.26	7.77
倉鼠	c10A7 (針對人類)	24		0.54	8.22
	c10A7 (針對鼠類)	0.24			

【0387】 進行 OMT 及 SD 衍生抗 TIGIT 抗體純系之額外試管內結合研究。藉由 FACS 分析來測試 OMT 及 SD 衍生抗 TIGIT 純系與 CHO 細胞表面上所表現之人類 TIGIT 及 cyno TIGIT 之結合。用全長人類 TIGIT (CHO-hTIGIT)或食蟹獼猴 TIGIT (CHO-cyTIGIT)來轉染 CHO 細胞。將表現 TIGIT 之 CHO 細胞與各抗 TIGIT 抗體一起在所指示之濃度下培育，接著經由 FITC 標記之抗 hIgG 抗體(參見圖 1A)使用標準方法加以偵測。表 6 及圖 1B 至圖 1E 中所示之結果印證得自於以上所描述之 BIACORE™分析之結果。

【0388】 亦藉由 FACS 分析來測試 OMT 及 SD 衍生抗 TIGIT 純系與人類原代 T 細胞之結合。如 Yu 等人, *Nature Immunology.* 10: 48-57, 2009 中所描述，用培養板結合之抗 CD3 (5 μg/ml)及可溶性抗 CD28 (2 μg/ml)將人

類 PBMC 活化 2 天，該文獻以全文引用之方式併入本文中。接著洗滌細胞且與各抗 TIGIT 抗體一起在所指示之濃度下培育，接著經由 FITC 標記之抗 hIgG 抗體加以偵測。亦用抗 CD4、抗 CD8 及抗 CD25 (*BD bioscience*)將細胞染色。藉由 FACS 針對由抗 TIGIT 純系所致之結合來評定人類 CD4+ (CD25+CD4+)及人類 CD8+ (CD25+CD8+) T 細胞。在 LSR-II 或 LSR-Fortessa 儀器(BD Biosciences)上獲取所有樣品且使用 FlowJo 軟體(Treestar)進行分析。如表 6 及圖 2A 至圖 2D 中所描述，該等純系對其標靶 TIGIT 展現大致等效之結合。

表 6. 最佳化 OMT 及 SD 衍生抗 TIGIT 純系之 CHO-TIGIT 結合及人類 T 細胞結合之彙總

分析	**10A7 (mu TIGIT) 及 1A5 (hu TIGIT)**	**OMT 純系(hu TIGIT)**	**SD 純系 (hu TIGIT)**
CHO-TIGIT 結合 (EC50)	10A7 0.54 nM 1A5 0.14 nM	4.1A4.C96S.Q1E 0.90 nM 4.1D3.Q1E 1.04 nM 7.4A3.C96S.Q1E 3.04 nM	1.6B2 0.52 nM 1.7E7 0.10 nM
人類 T 細胞結合 **(EC50)**	10A7 0.63 nM 1A5 0.14 nM	4.1A4.C96S.Q1E 0.38 nM 4.1D3.Q1E 1.36 nM 7.4A3.C96S.Q1E 2.63 nM	1.6B2 0.09 nM 1.7E7 0.11 nM

B. 對抗 TIGIT 抗體之試管內阻斷表徵

【0389】 亦測試 OMT 及 SD 衍生抗 TIGIT 抗體純系阻斷 TIGIT-PVR 及 TIGIT-CD226 相互作用之能力。

【0390】 為了測試該等純系阻斷 TIGIT-PVR 相互作用之能力，使用阻斷 ELISA 分析法。簡而言之，將重組人類 PVR-Fc 融合蛋白質、食蟹獼猴 PVR-Fc 融合蛋白質或小鼠 PVR-Fc 融合蛋白質以 4 μg/ml 以 25μl/孔於磷酸鹽緩衝生理鹽水(PBS，pH7.0)中塗佈至 384 孔 Maxisorp 微量滴定板(NUNC，Denmark)上且在 4℃下培育隔夜。接著丟棄塗佈溶液且使用含 0.5% 牛血清白蛋白(BSA)之 PBS 以 80 μl/孔阻斷該板，並且在輕緩攪拌下培育 1 小時。使用 12 次連續 2.5 倍稀釋(40000-1.7 ng/mL)將抗 TIGIT 及 Fab 同型對照抗體之滴定曲線稀釋於分析緩衝液(PBS，0.5% BSA，0.05% Tween 20)中。向此等滴定曲線中添加等體積之人類 TIGIT-AviFlag-生物素(1 μg/mL)、

獼猴 TIGIT-AviFlag-生物素(150 ng/mL)或小鼠 TIGIT-His (1 μg/mL)且在室溫下在輕緩攪拌下培育 1 小時。使用 ELx405 自動化微量滴定板洗滌器(BioTek Instruments，Vermont)用洗滌緩衝液(PBS，0.05% Tween 20，pH 7.4)將已阻斷之板洗滌 3 次，並且以 25 μl/孔添加抗體/配位體-生物素或配位體-His 混合物且在室溫下在輕緩攪拌下培育 1 小時。接著用洗滌緩衝液將該板洗滌 6 次，且藉由添加 25 μl/孔稀釋於分析緩衝液中之辣根過氧化物酶結合之鏈黴親和素(1:10000，Amersham，UK)或辣根過氧化物酶結合之小鼠抗 His (1:2500，Qiagen，Germany)來偵測已結合之人類 TIGIT-AviFlag-生物素、cyno TIGIT-AviFlag-生物素或小鼠 TIGIT-His。在 30 分鐘或 1 小時培育之後，用洗滌緩衝液將該板洗滌 6 次且添加 100 μl/孔 3,3',5,5'-四甲基聯苯胺(TMB)受質(KPL, Inc.，Gaithersburg，MD USA)以允許顯色。藉由添加 1 M 磷酸來淬滅反應。在 MULTISKAN ASCENT® 微量滴定板讀數器(Thermo Labsystems，Helsinki，Finland)上在 450 nm 下讀取吸光率。由得自於 ELISA 板之所得光學密度值繪製擬合曲線且使用 Genedata Screener 軟體(Genedata，Switzerland)計算 IC50。如以下圖 3A 至圖 3D 中所示，此等分析顯示 4.1D3.Q1E 對人類 TIGIT 及 cyno TIGIT 之交叉反應性及阻斷能力，由此區分 4.1D3.Q1E 跟與小鼠 TIGIT 交叉反應而不與 cyno TIGIT 交叉反應之倉鼠衍生抗 TIGIT 抗體 10A7。資料顯示 4.1D3.Q1E 強烈阻斷 cyno TIGIT 與 cyno PVR 之結合。資料亦顯示與 10A7 倉鼠衍生抗 TIGIT 抗體純系相比，4.1D3.Q1E 為人類 TIGIT 與人類 PVR 之更強阻斷劑。

【0391】 在 CHO-TIGIT PVR 阻斷實驗中進一步驗證此等研究，其中在抗 TIGIT 抗體或人類 IgG1 對照存在下將表現 TIGIT 之 CHO 細胞與經標記之 PVR-Fc 融合蛋白質一起培育(圖 4A)。如表 7 及圖 4B 至圖 4E 中所示，與 10 μg/ml OMT 衍生抗 TIGIT 抗體(圖 4B 及圖 4C)或 SD 衍生抗 TIGIT 抗體(圖 4D 及圖 4E)一起培育對於 huTIGIT-huPVR 及 cyTIGIT-cyPVR 兩者而言均引起阻斷 TIGIT-PVR 結合，其 IC50 值在奈莫耳及亞奈莫耳範圍內。

【0392】 為了測試該等純系阻斷 TIGIT-CD226 相互作用之能力，使用 TR-FRET (時間解析螢光共振能量轉移)。首先，使用 CHO 細胞表現並標記具有非滲透性供體及受體螢光團之人類 SNAP 標簽化(ST) CD226。在存

在或不存在 OMT 及 SD 衍生抗 TIGIT 抗體純系之情況下，共表現人類 ST-CD226 與 HA 標簽化 TIGIT。向細胞培養物中添加所測試之各純系顯著降低 TIGIT 與 CD226 締合之能力(表 7)。此等資料表明，利用所鑑別之抗 TIGIT 抗體進行抗 TIGIT 處理可限制 TIGIT 與 CD226 之相互作用，從而表明此等抗體可為良好治療劑，此基於此等抗體能夠藉由釋放對 CD226 活性之 TIGIT 介導之阻遏且防止後續 $CD8^+$ T 細胞耗竭來活化 T 細胞活性。

表 7. 最佳化 OMT 及 SD 衍生抗 TIGIT 純系之 TIGIT-PVR 阻斷及 TIGIT-CD226 阻斷之彙總

分析法	10A7 (mu TIGIT) 及 1A5 (hu TIGIT)	OMT 純系(hu TIGIT)	SD 純系 (hu TIGIT)
TIGIT-PVR 阻斷 (IC50)	10A7 0.07 nM 1A5 0.18 nM	4.1A4.C96S.Q1E 0.14 nM 4.1D3.Q1E 0.29 nM 7.4A3.C96S.Q1E 0.38 nM	1.6B2 0.08 nM 1.7E7 0.04 nM
TIGIT-CD226 FRET (IC50)	10A7 17.6 nM 1A5 13.7 nM	4.1A4.C96S.Q1E 25.2 nM 4.1D3.Q1E 45.0 nM 7.4A3.C96S.Q1E 19.3 nM	

實例 4. 抗 TIGIT 抗體之藥物動力學表徵

【0393】 接下來，在食蟹獼猴中測試 OMT 及 SD 衍生抗 TIGIT 抗體純系之藥物動力學(PK)性質，與攜帶 N297G 去糖基化突變之小鼠衍生抗 TIGIT 抗體(1A5 N297G)及抗 gD 對照抗體相比較。在此等實驗中，在食蟹獼猴中在 10 mg/kg 靜脈內投藥後 28 天之跨度內量測抗體之血清濃度。PK 研究顯示，SD 衍生 h1.6B2 變異體展現最快清除率，約 20 ml/天/kg (圖 5A 及圖 5B)。所測試之 1A5 變異體亦展現較快清除率，約 15 ml/天/kg (圖 5A 及圖 5B)。與此等抗 TIGIT 變異體相反，所測試之 OMT 變異體(4.1D3.Q1E、7.4A3.C96S.Q1E 及 4.1A4.C96S.Q1E)展現約 8 至 10 ml/天/kg 之清除率(圖 5A 及圖 5B)，該結果處於約 4 至 8 ml/天/kg 之史上接受食蟹獼猴範圍之上限。OMT 變異體之 PK 輪廓與對照抗 gD 抗體類似，直至第 10 天，此時標靶介導之藥物處置(TMDD)及/或抗治療劑抗體(ATA)效應在估計值附近盤旋。

【0394】 亦在 7 天 PK 研究中將展現良好 PK 性質之 OMT 衍生抗

TIGIT 抗體 4.1D3 與人類化 10A7 (h10A7.K4G3)相比較。在此實驗中，將八隻雌性食蟹獼猴分成具有四隻猴子的兩個群組，其中第一組接受 h10A7.K4G3，而第二組接受 4.1D3。藉由緩慢藥團靜脈內注射以 10 mg/kg (劑量體積 5 ml/kg；劑量濃度 2 mg/ml)之劑量水準投與兩種抗 TIGIT 抗體。在劑量後 0 小時(劑量前)、0.25 小時、2 小時、8 小時、1 天、3 天及 7 天，使用凝膠血清分離管，根據以下收集窗來收集血液樣品(0.5 ml)：

劑量後時間點	收集窗
0 至 15 分鐘	+/- 1 分鐘
16 至 30 分鐘	+/- 2 分鐘
31 至 45 分鐘	+/- 3 分鐘
46 至 60 分鐘	+/- 4 分鐘
61 分鐘至 2 小時	+/- 5 分鐘
>2 至 8 小時	+/-10 分鐘
>8 至 24 小時	+/- 20 分鐘

。將血液維持在環境溫度且允許凝結至少 20 分鐘，隨後離心。在收集後 1 小時內對樣品進行離心(約 10 至 15 分鐘，約 1500 至 2000×g [力]，2℃至 8℃)。在離心開始後 30 分鐘內收集血清且轉移至 0.5-mL 2D 條碼旋蓋管(Thermofisher Scientific，目錄號 3744 或等效物)中。用動物數目、物種、劑量組、收集日期、樣品類型(亦即，PK 血清)及研究編號來標記血清樣品。接著分析血清樣品之 h10A7.K4G3 或 4.1D3 濃度。如圖 5C 及圖 5D 中所示，此 PK 研究顯示 h10A7.K4G3 展現比 4.1D3 更快之清除率(較低 AUC)且 h10A7.K4G3 之清除率(>9 ml/天/kg)比針對食蟹獼猴中之單株抗體選擇所推薦者更快。估計清除率基於第 0 天至第 7 天之資料且藉由 Winnonlin 使用 NCA 加以計算。

實例 5. 抗 TIGIT 抗體之分子分析

【0395】 在分子評定(MA)分析中亦測試 OMT 衍生抗 TIGIT 抗體純系(4.1D3、7.4A3.C96S 及 4.1A4.C96S)及 SD 衍生抗 TIGIT 抗體純系(h1.6B2.L1H1、h1.10A5.L1H1、h1.7E7.L1H1 及 h1.15C8.L1H1)之穩定細胞株性質。簡而言之，在具有已知可產生自由基之小分子 AAPH (2,2-偶氮二(2-甲脒基丙烷)二鹽酸鹽的化學條件下以及在處於不同 pH 值下之熱條件(在 pH 5.5 或 pH 7.4 下，在 40℃下測試兩週熱應力)下測試抗 TIGIT 抗體(1 mg/ml)

之應力。如以下表 8 及表 9 中所示，據測定 4.1A4.C96S 不穩定，在 MA 研究中顯示出不可接受之主峰損失及增加之脫醯胺化。類似地，h1.7E7.L1H1 及 h1.15C8.L1H1 顯示高初始脫醯胺化(>30%)。另一方面，發現抗 TIGIT 抗體 4.1D3、7.4A3.C96S、h1.6B2.L1H1 及 h1.10A5.L1H1 在 MA 研究中具有可接受之穩定性。

表 8. OMT 衍生抗 TIGIT 抗體純系之 MA 穩定性彙總

	4.1A4.C96S	**4.1D3**	**7.4A3.C96S**
AAPH 應力	CDR-H1 中之 **M** 為穩定的 CDR-H2 中之 **W** 為穩定的	CDR-H1 中之 **W** 為穩定的 CDR-H2 中之 **W** 為穩定的 CDR-L2 中之 **W** 為穩定的	CDR-H1 中之 **M** 為穩定的 CDR-H2 中之 **W** 為穩定的
熱應力 pH 5.5 (2 週) 肽圖分析 尺寸 電荷 LC/MS	CDR-H1 中之 **NY** 為穩定的 CDR-H2 中之 **N(52)T** 為穩定的 CDR-H2 中之 **N(54)T** 為穩定的 CDR-H3 中之 **DY** 為穩定的 CDR-L3 中之 **NS** 為不穩定的–脫醯胺化增加 15.7%	CDR-H1 中之 **DS** 為穩定的 CDR-H1 中之 **NS** 為穩定的 CDR-H2 中之 **DY** 為穩定的 CDR-H3 中之 **DY** 為穩定的 CDR-L1 中之 **NN** 為穩定的	CDR-H2 中之 **N(52)T** 為穩定的 CDR-H2 中之 **N(54)T** 為穩定的 CDR-H2 中之 **NP** 為穩定的 CDR-H3 中之 **DS** 為穩定的
	單體損失(**0.5%**)為可接受的 主峰損失(**16.7%**)為不可接受的 質量正如預期	單體損失(**0.6%**)為可接受的 主峰損失(**11.1%**)為可接受的 質量正如預期	單體損失(**1.1%**)為可接受的 主峰損失(**7.3%**)為可接受的 質量正如預期
熱應力 pH 7.4 (2 週) 肽圖分析 尺寸 電荷 LC/MS	CDR-H1 中之 **NY** 無變化 CDR-H2 中之 **N(52)T** 及 **N(54)T** 無變化 CDR-H3 中之 **DY** 無變化 CDR-L3 中之 **NS** 脫醯胺化增加 9.4%	CDR-H1 中之 **DS** 異構化增加 2.8% CDR-H1 中之 **NS** 無變化 CDR-H2 中之 **DY** 無變化 CDR-H3 中之 **DY** 異構化增加 2.7% CDR-L1 中之 **NN** 無變化	CDR-H2 中之 **N(52)T** 無變化 CDR-H2 中之 **N(54)T** 無變化 CDR-H2 中之 **NP** 無變化 CDR-H3 中之 **DS** 無變化

	單體損失(**2.7%**) 主峰損失(**21.9%**) 質量正如預期	單體損失(**0.9%**) 主峰損失(**27.7%**) 質量正如預期	單體損失(**2.3%**) 主峰損失(**15.7%**) 質量正如預期

表 9-1. SD 衍生抗 TIGIT 抗體純系之 MA 穩定性彙總

	h7E7.L1H1	**h15C8.L1H1**
AAPH 應力	無氧化熱點	無氧化熱點
熱應力 pH 5.5 (2 週) 肽圖分析 尺寸 電荷 LC/MS	CDR-H2 中之 **DP** 為穩定的 CDR-H2 中之 **NG** 為穩定的 CDR-L2 中之 **NT** 為穩定的 CDR-L2 中之 **NL** 為穩定的 CDR-L3 中之 **N(92)N(93)G** 為穩定的–高初始脫醯胺化 31.5%	CDR-H2 中之 **DP** 為穩定的 CDR-H2 中之 **NG** 為穩定的 CDR-H3 中之 **DG** 為不穩定的(異構化增加 14.7% (3.8% 至 18.5%) CDR-L3 中之 **N(92)N(93)G** 為穩定的–高初始脫醯胺化 39.2%
	單體損失(**0.8%**)為可接受的 主峰損失(**6.2%**)為可接受的 質量正如預期	單體損失(**0.9%**)為可接受的 主峰損失(**10.3%**)為可接受的 質量正如預期
熱應力 pH 7.4 (2 週) 肽圖分析 尺寸 電荷 LC/MS	CDR-H2 中之 **DP** 無變化 CDR-H2 中之 **NG** 脫醯胺化增加 1.9% CDR-L2 中之 **NT** 無變化 CDR-L2 中之 **NL** 無變化 **CDR-L3** 中之 **N(92)N(93)G** 脫醯胺化增加 24.3%	CDR-H2 中之 **DP** 無變化 CDR-H2 中之 **NG** 脫醯胺化增加 3.3% CDR-H3 中之 **DG** 異構化增加 7.0% **CDR-L3** 中之 **N(92)N(93)G** 脫醯胺化增加 15.5%
	單體損失(**0.5%**) 主峰損失(**16.7%**) 質量正如預期	單體損失(**1.5%**) 主峰損失(**25.2%**) 質量正如預期

表 9-2. SD 衍生抗 TIGIT 抗體純系之 MA 穩定性彙總

	h6B2.L1H1	**h10A5.L1H1**
AAPH 應力	CDR-H1 中之 **M** 為穩定的 CDR-H2 中之 **W(52)** 及 **W(53)**為穩定的 CDR-H3 中之 **W** 為穩定的	CDR-H1 中之 **M** 為穩定的 CDR-H2 中之 **W(52)**及 **W(53)** 為穩定的 CDR-H3 中之 **W** 為穩定的
熱應力 pH 5.5 (2 週) 肽圖分析 尺寸	CDR-H2 中之 **NG** 為穩定的 CDR-H2 中之 **NT** 為穩定的 CDR-H2 中之 **NP** 為穩定的 CDR-L3 中之 **NS** 為穩定的	CDR-H2 中之 **NG** 為穩定的 CDR-H2 中之 **NT** 為穩定的 CDR-H2 中之 **NP** 為穩定的 CDR-L3 中之 **NS** 為穩定的

電荷 LC/MS	單體損失(**0.2%**)為可接受的 主峰損失(**2.4%**)為可接受的 質量正如預期	單體損失(**0.1%**)為可接受的 主峰損失(**6.3%**)為可接受的 質量正如預期
熱應力 pH 7.4 (2 週) 肽圖分析 尺寸 電荷 LC/MS	CDR-H2 中之 **NG** 脫醯胺化增加 5.6% CDR-H2 中之 **NT** 無變化 CDR-H2 中之 **NP** 無變化 CDR-L3 中之 **NS** 無變化	CDR-H2 中之 **NG** 脫醯胺化增加 4.8% CDR-H2 中之 **NT** 無變化 CDR-H2 中之 **NP** 無變化 CDR-L3 中之 **NS** 無變化
	單體損失(**0.0%**) 主峰損失(**9.9%**) 質量正如預期	單體損失(**0.2%**) 主峰損失(**14.5%**) 質量正如預期

實例 6. 結構及功能 TIGIT 抗原決定基定譜

【0396】 為了更透澈理解 4.1D3 抗 TIGIT 抗體及其最佳化變異體(例如 4.1D3.Q1E)特定言之如何能夠對 TIGIT 具有例示性交叉反應性(例如人類 TIGIT、cyno TIGIT 及兔 TIGIT 之間的交叉反應性)、高親和力且穩定阻斷 TIGIT-PVR 及 TIGIT-CD226 相互作用/功能，同時展現藥物動力學及分子評定性質，測定 4.1D3 與 TIGIT 之複合物的晶體結構並且跟與 TIGIT 結合之小鼠衍生抗 TIGIT 抗體 1A5 及與 TIGIT 結合之倉鼠衍生抗 TIGIT 抗體 10A7 的晶體結構相比較，如以下詳細描述。亦對 TIGIT 界面進行丙胺酸掃描突變誘發實驗以鑑別功能抗原決定基殘基。

A. TIGIT 及 Fab 表現、純化及結晶

【0397】 如所描述來表現並且純化人類 TIGIT 殘基 23-128 (參見例如 Stengel 等人, *PNAS*. 109(14): 5399-5404, 2012)。如所描述來表現並且純化包括重鏈及輕鏈之 Fab 片段(參見例如 Carter 等人, *Nat. Biotech.* 1992)。將經純化之 TIGIT 與過量經純化之 Fab 片段混合以產生 TIGIT/Fab 複合物。接著在已於 HEPES 緩衝生理鹽水(10 mM HEPES pH 7.5 及 100 mM NaCl)中平衡之尺寸排阻管柱上進一步純化該複合物，以產生僅含 TIGIT 與 Fab 之 1:1 複合物的樣品。接著濃縮各 TIGIT/Fab 複合物以便結晶，且進行標準高輸出量氣相擴散結晶篩選技術。對於 TIGIT/10A7 複合物，將樣品濃縮至約 25 mg/mL，且發現在 0.1 M HEPES pH 7.5、20% PEG 4000 及 10%異丙醇中結晶。對於 TIGIT/1A5 複合物，將樣品濃縮至約 25 mg/mL，且發現在 0.05 M HEPES pH 7.0、12% PEG3350 及 1%胰化蛋白中結晶。對於 TIGIT/4.1D3 複

合物，將樣品濃縮至約 25 mg/mL，且發現在 0.1 M HEPES pH 7.5、10% PEG 6000 及 5% MPD 中結晶。根據標準技術用甘油對晶體進行低溫保護且在液氮中快速冷凍，以便進行資料收集。

【0398】 *B. 資料收集及結構解出*

【0399】 根據標準方法，在 100 K 低溫冷卻條件下，在 Advanced Light Source (Berkeley，CA)或 Advanced Photon Source (Argonne，IL)上使用多種同步加速器 X 射線輻射收集 X 射線繞射資料。使用數據處理軟體 XDS (Kabsch W. *Acta Cryst. D. Biol. Crystl.* 66: 125-132, 2010)來處理並簡化繞射影像。使用分子置換技術用程式 PHASER 來產生模型。使用人類 TIGIT 之結構(Stengel 等人, PNAS 2012)及 Fab 抗體模型(Nakamura 等人, Cell Host Microbe 2013)作為搜索類型。使用程式 COOT 對該結構進行反覆數輪模型調整且使用 Phenix.refine 或 BUSTER 程式進行精化。將模型精化至可接受之 R 及 Rfree 值以及 Ramachandran 統計資料(藉由 Molprobity 計算)。數據處理及精化統計資料可見於表 10 中。

表 10. 資料收集及精化統計

資料收集及精化統計

	TIGIT/10A7	TIGIT/1A5	TIGIT/1D3
資料收集	ALS 5.0.2	APS LS-CAT 21ID-G	APS 22ID-D
空間群	P21	P1	I4
晶胞尺寸			
a, *b*, *c* (Å)	53.02, 76.99, 136.91	74.60, 88.78, 101.10	212.39, 212.39, 66.52
α, β, γ (°)	90, 90.6, 90	101.1, 101.5, 110.5	90, 90, 90
解析度(Å)	136.90–1.84 (1.94–1.84) *	81.11-2.77 (2.92-2.77) *	106.19-1.91 (2.01-1.91)*
R_{sym} 或 $R_{誘計}$	0.063 (0.512)	0.062 (0.558)	0.089 (0.973)
$I / \sigma I$	12.7 (2.4)	12.1 (2.3)	12.8 (1.8)
完整度(%)	96.4 (95.7)	97.8 (97.1)	93.8 (69.3)
冗餘度	3.8 (3.8)	2.2 (2.1)	7.4 (6.6)
精化			
解析度(Å)	136.9-1.85	81.11-2.77	27.96-1.91
反射數	90418	58936	107910
$R_{工作}$ / $R_{自由}$	17.8/21.8%	19.9/27.1%	18.6/21.6%
均方根偏差			
鍵長 (Å)	0.010	0.010	0.010
鍵角(°)	1.16	1.26	1.13
Ramachandran			
最適宜	97.0%	91.2%	97.4%
不允許	0.3%	1.4%	0.1%

*括弧中之值針對最高解析度殼層。

C. 與人類 TIGIT 結合之 4.1D3 的結構

【0400】 4.1D3 Fab 與 TIGIT 之複合物在 I4 空間群中結晶，其中兩個

複合物處於不對稱單元中且繞射至 1.91 Å。兩個個別複合物在不對稱單元中重疊顯示個別副本之間在主鏈定位方面僅存在微小變化。與人類 TIGIT 結合之 4.1D3 的結構(圖 6A)顯示 4.1D3 在空間上干擾 PVR 結合(圖 6B 及圖 6C)。介於 4.1D3 與 TIGIT 之間的埋藏表面積為約 1630 $Å^2$。4.1D3 輕鏈相互作用叢集於 TIGIT 殘基 77-82 周圍，其中 CDR L1 Tyr27d 以及 CDR L3 Tyr92、Ser93、Thr94 及 Phe96 接觸 TIGIT 殘基 Ile77、Pro79、Ser80 及 Lys82。CDR L2 與 TIGIT 不存在任何接觸。4.1D3 重鏈相互作用主要由 CDR H2 及 H3 介導且與 TIGIT 存在更廣泛接觸。4.1D3 CDR H1 Asn32 接觸 TIGIT Leu73。4.1D3 CDR H2 Tyr52、Arg52b、Phe53、Lys54、Tyr56 及 Asp58 接觸 TIGIT 殘基 Thr55、Gln56、Asn58、Glu60、Asp63、Gln64、Leu65、Ile68、Asn70、Ser80 及 His111。4.1D3 CDR H3 殘基 Tyr99、Asp100、Leu100aLeu100b 及 Ala100c 接觸 TIGIT 殘基 Leu65、Ala67、Ile68、Leu73、His76、Ile77、Ser78、Pro79 及 Lys82。4.1D3 與 TIGIT 使用非極性相互作用與極性相互作用之組合相互作用。輕鏈殘基 CDR L3 Thr94 與 TIGIT Pro79 及 Ser80 形成極性接觸。重鏈 CDR H2 殘基 Arg52b 及 Tyr56 與 TIGIT 殘基 Asn58 及 Glu60 形成氫鍵。重鏈 CDR H3 殘基 Leu100a 與 TIGIT His76 形成氫鍵。重鏈 CDR H2 殘基 Lys54 及 CDR H3 殘基 Asp100 分別與 TIGIT 殘基 Glu60 及 Lys82 形成鹽橋。亦參見圖 6D 及圖 6E。

【0401】 基於 4.1D3/TIGIT 複合物之晶體結構，確定 4.1D3 所接觸之 TIGIT 殘基(亦即，4.1D3 所結合之 TIGIT 抗原決定基殘基)及 TIGIT 所接觸之 4.1D3 殘基(亦即，TIGIT 所接觸之 4.1D3 抗體決定基殘基)。以下表 11 及表 12 顯示發生接觸之 TIGIT 殘基及 4.1D3 輕鏈或重鏈殘基，如使用 3.7 Å (凡得瓦爾(非極性)相互作用力最高點)之接觸距離嚴格度所評定。

表 11. 4.1D3 輕鏈上之 TIGIT 抗原決定基殘基及其相應抗體決定基殘基

TIGIT		4.1D3 輕鏈	
Ile	77	Tyr	27d
Pro	79	Tyr	92
		Ser	93
		Thr	94
Ser	80	Thr	94

Lys	82	Tyr	27d

表 12. 4.1D3 重鏈上之 TIGIT 抗原決定基殘基及其相應抗體決定基殘基

TIGIT		4.1D3 重鏈	
Thr	55	Phe	53
Gln	56	Phe	53
Asn	58	Arg	52b
		Tyr	56
Glu	60	Lys	54
		Tyr	56
Leu	65	Leu	100b
Ile	68	Leu	100a
Leu	73	Leu	100a
His	76	Tyr	99
		Asp	100
		Leu	100a
		Leu	100b
Ser	78	Leu	100b
Pro	79	Leu	100b
Ser	80	Asp	58
Lys	82	Asp	100
His	111	Phe	53

【0402】 亦對人類 TIGIT 界面進行丙胺酸掃描，其中對 Gln53、Gln56、Glu60、Leu65、Ile68、Asn70、Leu73、His76、His111、Tyr113 及 Thr117 進行 TIGIT 殘基之丙胺酸突變。測試此等突變體以及野生型與 4.1D3 Fab 片段之結合。在此實驗中，TIGIT 殘基 Glu60、Leu65 及 Ile68 之突變使 4.1D3 結合減少超過 10 倍(圖 7A、圖 7B 及圖 7E)。TIGIT 殘基 Gln56、Asn70、Leu73、His111 及 Tyr113 之突變使 4.1D3 結合減少介於 1 倍與 10 倍之間(圖 7A、圖 7B 及圖 7E)。TIGIT Gln53、His76 及 Thr117 之突變不影響 4.1D3 結合(圖 7A、圖 7B 及圖 7E)。此分析與晶體結構分析一致，其中發現最影響 4.1D3 結合之 TIGIT 殘基在該結構中與 4.1D3 相互作用。

D. 與人類 TIGIT 結合之 1A5 的結構

【0403】 1A5 Fab 與 TIGIT 之複合物在 P1 空間群中結晶，其中四個複合物處於不對稱單元中且繞射至 2.77 Å。四個個別複合物在不對稱單元

中重疊顯示個別副本之間在主鏈定位方面僅存在微小變化。與人類 TIGIT 結合之 1A5 的結構(圖 8)顯示 1A5 在空間上干擾 PVR 結合，但人類 TIGIT 上與 1A5 結合之抗原決定基跟與 4.1D3 結合之抗原決定基不一致(圖 9)。介於 1A5 與 TIGIT 之間的埋藏表面積為約 1715 $Å^2$。1A5 輕鏈與 TIGIT 之相互作用主要叢集在殘基 109 與 119 之間，有一個偏遠殘基與 Glu60 接觸。1A5 輕鏈 CDR L1 具有接觸 TIGIT 殘基 Ile109、Thr117 及 Thr119 之單一接觸殘基 Trp32。1A5 CDR L2 殘基 Lys50 接觸 TIGIT Glu60。1A5 CDR L3 殘基 Gly91、Gln92、Ser93 及 Tyr94 接觸 TIGIT 殘基 Thr112、Tyr113、Pro114、Asp115、Gly116 及 Thr117。對於 10A7 重鏈，CDR H1 殘基 Thr30 及 Asp31 與 TIGIT 殘基 Leu73 接觸。10A7 CDR H2 殘基 Tyr52、Val53、Ser54、Tyr58 及 Tyr59 與 TIGIT 殘基 Gln53、Thr55、Asp72、Leu73 及 Tyr113 接觸。10A7 CDR H3 殘基 Phe97、Arg98、Pro100 及 Trp100a 與 TIGIT 殘基 Gln56、Asn58、Glu60、Asp63、Gln64、Leu65、Ile68、Leu73、His76 及 His111 接觸。1A5 與 TIGIT 之間的接觸本質上主要為非極性接觸，其中兩個例外之處為介於 1A5 CDR H2 殘基 Ser54 與 TIGIT 殘基 Asp72 之間的氫鍵及介於 1A5 CDR H3 殘基 Arg98 與 TIGIT 殘基 Glu60 之間的鹽橋。

【0404】 基於 1A5/TIGIT 複合物之晶體結構，確定 1A5 所接觸之 TIGIT 殘基(亦即，1A5 所結合之 TIGIT 抗原決定基殘基)及 TIGIT 所接觸之 1A5 殘基(亦即，TIGIT 所接觸之 1A5 抗體決定基殘基)。以下表 13 及表 14 顯示發生接觸之 TIGIT 殘基及 1A5 輕鏈或重鏈殘基，如使用 3.7 Å (凡得瓦爾(非極性)相互作用力最高點)之接觸距離嚴格度所評定。

表 13. 1A5 輕鏈上之 TIGIT 抗原決定基殘基及其相應抗體決定基殘基

TIGIT		1A5 輕鏈	
Thr	112	Tyr	94
Tyr	113	Tyr	94
Pro	114	Tyr	94
Gly	116	Gln	92
Thr	117	Trp	32
		Gly	91
		Gln	92

表 14. 1A5 重鏈上之 TIGIT 抗原決定基殘基及其相應抗體決定基殘基

TIGIT		1A5 重鏈	
Gln	53	Tyr	58
Thr	55	Tyr	52
		Tyr	58
Gln	56	Phe	97
		Arg	98
		Pro	100
Asn	58	Arg	98
Glu	60	Arg	98
Leu	65	Arg	98
Asp	72	Tyr	52
		Val	53
		Ser	54
Leu	73	Thr	30
		Asp	31
Tyr	113	Tyr	58
		Tyr	59

【0405】 亦對 TIGIT 界面進行丙胺酸掃描，其中對 Gln53、Gln56、Glu60、Leu65、Ile68、Asn70、Leu73、His76、His111、Tyr113 及 Thr117 進行 TIGIT 殘基之丙胺酸突變。測試此等突變體以及野生型與 1A5 Fab 片段之結合。在此實驗中，TIGIT 殘基 Gln56、Glu60、Leu65、Ile68 及 Tyr113 之突變使 1A5 結合減少超過 10 倍(圖 7A、圖 7B 及圖 7D)。TIGIT 殘基 Leu73、His76、Asn70、His111 及 Thr117 之突變使 1A5 結合減少介於 1 倍與 10 倍之間(圖 7A、圖 7B 及圖 7D)。僅 TIGIT Gln53 突變不影響 1A5 結合(圖 7A、圖 7B 及圖 7D)。此分析與晶體結構分析一致，其中發現最影響 1A5 結合之 TIGIT 殘基中有許多在該結構中與 1A5 相互作用。

E. 與人類 TIGIT 結合之 10A7 的結構

【0406】 10A7 Fab/TIGIT 複合物在 P21 空間群中結晶，其中兩個 10A7/TIGIT 複合物處於不對稱單元中且繞射至 1.85 Å。該兩個複合物重疊顯示對於 TIGIT 及 10A7 而言僅在主鏈定位方面存在微小差異。與人類 TIGIT 結合之 10A7 的結構(圖 10A)顯示 10A7 在空間上干擾 PVR 結合(圖 10B)，但人類 TIGIT 上與 10A7 結合之抗原決定基跟與 4.1D3 或 1A5 結合

之抗原決定基不一致(圖9)。介於10A7與TIGIT之間的埋藏表面積為約1420 Å^2。TIGIT 接觸殘基叢集於 Leu65 與 Ile77 之間，有兩個偏遠 10A7 CDR 與 TIGIT Gln56 及 Pro87 接觸。輕鏈 CDR L1 具有六個胺基酸之插入且利用殘基 Tyr27d、Gly27f、Val28、Lys29 及 Leu32 與 TIGIT 殘基 Gln56、Leu65、Ile68、Asn70、Leu73、His76、Ser78、Ile77 及 Pro79 接觸。CDR L2 僅經由 Tyr50 及 Ile53 與 TIGIT His76、Ile77 及 Pro79 發生兩個接觸。CDR L3 Gly91、Ile92、Asn93 及 Asn94 接觸 TIGIT 殘基 Asp72、Leu73 及 His76。對於重鏈 CDR，無 H1 殘基接觸 TIGIT。對於 CDR H2，Phe50 及 Arg52 接觸 Asn70、Ala71、Asp72、Leu73 及 Gly74。對於 CDR H3，殘基 Arg95、Leu97、Gly98、His99 及 Asn100 接觸 TIGIT 殘基 Leu73、Gly74、Trp75、His76、Ile77 及 Pro87。總體而言，10A7 輕鏈與 TIGIT 之間的相互作用本質上主要為疏水性的，有一個氫鍵接觸介於 CDR L2 Tyr50 羥基與 Ile77 之骨幹羰基之間。對於 10A7 重鏈，發現極性接觸介於 Arg52 與 TIGIT Ala71 及 Asp72 之骨幹羰基之間，以及介於 Arg95 與 Gly74 及 Trp75 之骨幹羰基之間。

【0407】 基於 10A7/TIGIT 複合物之晶體結構，確定 10A7 所接觸之 TIGIT 殘基(亦即，10A7 所結合之 TIGIT 抗原決定基殘基)及 TIGIT 所接觸之 10A7 殘基(亦即，TIGIT 所接觸之 10A7 抗體決定基殘基)。以下表 15 及表 16 顯示發生接觸之 TIGIT 殘基及 10A7 輕鏈或重鏈殘基，如使用 3.7 Å (凡得瓦爾(非極性)相互作用力最高點)之接觸距離嚴格度所評定。

表 15. 10A7 輕鏈上之 TIGIT 抗原決定基殘基及其相應抗體決定基殘基

TIGIT		10A7 輕鏈	
Asp	72	Asn	94
Leu	73	Gly	91
		Ile	92
His	76	Tyr	27d
		Leu	32
		Tyr	50
Ile	77	Tyr	50
Pro	79	Glu	30
		Tyr	50
		Ile	53

表 16. 10A7 重鏈上之 TIGIT 抗原決定基殘基及其相應抗體決定基殘基

TIGIT		10A7 重鏈	
Ala	71	Arg	52
		Phe	58
Asp	72	Arg	52
Leu	73	Arg	52
		Arg	95
		Asn	100
Gly	74	Arg	52
Trp	75	Arg	95
		Leu	97
		Gly	98
		His	99
His	76	Gly	98
		Asn	100
Ile	77	Gly	98
Pro	87	Leu	97

【0408】 亦對 TIGIT 界面進行丙胺酸掃描，其中對 Gln53、Gln56、Glu60、Leu65、Ile68、Asn70、Leu73、His76、His111、Tyr113 及 Thr117 進行 TIGIT 殘基之丙胺酸突變。測試此等突變體以及野生型與 10A7 Fab 片段之結合。在此實驗中，僅 Leu73Ala 及 His76Ala 突變影響 10A7 結合超過 10 倍(圖 7A 至圖 7C)。所列出之其他殘基之突變不顯著影響 10A7 結合(圖 7A 至圖 7C)。此跟與 TIGIT 結合之 10A7 的晶體結構接近一致，其中發現 Leu73 及 His76 直接在 10A7 所結合之抗原決定基中。

【0409】 *F. 抗 TIGIT 抗體 4.1D3、1A5 及 10A7 在獨特抗原決定基處識別 TIGIT*

【0410】 以上所描述之結構研究顯示三種抗 TIGIT 抗體 4.1D3、1A5 及 10A7 在獨特抗原決定基處識別 TIGIT，從而可解釋其獨特的功能性質及特徵。如以下表 17 中所示，舉例而言，4.1D3 在殘基 Ser78、Ser80 及 Lys82 處結合 TIGIT，而 1A5 或 10A7 抗體均不結合該等殘基。圖 11 為結構渲染圖，其顯示 TIGIT 之殘基 Ser78、Ser80 及 Lys82 被 4.1D3 而不是被 1A5 或 10A7 密切接觸。

表 17. 距 4.1D3、1A5 及 10A7 抗 TIGIT 抗體 3.7 Å 內之 TIGIT 抗原決定基殘基

4.1D3	1A5	10A7
	53	
55	55	
56	56	
58	58	
60	60	
65	65	
68		
		71
	72	72
73	73	73
		74
		75
76		76
77		77
78		
79		79
80		
82		
		87
111		
	112	
	113	
	114	
	116	
	117	

實例 7. 對免疫細胞上之 TIGIT、PD-1 及 CD226 表現之表徵

【0411】 接下來，吾等使用多色流式細胞術來表徵 TIGIT、PD-1 及 CD226 在得自於多發性骨髓瘤(MM)患者骨髓樣品之 CD4+及 CD8+ T 細胞上的表現。自取自 MM 患者(n=10)之冷凍骨髓中分離出細胞。所測試之 MM 患者中有兩位在診斷時及在緩解後再次收集樣品。使用得自於健康供體之冷凍骨髓作為對照(n=8)。在此等實驗中，用以下螢光結合之單株抗體將骨髓樣品染色：BV605 (PD-1)、Alexa Fluor 488 (FoxP3)、PE-DNAM-1 (CD226)、PE-Cy7 (CD45)、BUV737 (CD8)、PerCP-eF710 (CD4)、APC (TIGIT)、亮紫 421 (NKp46)、亮紫 421 (CD56)、亮紫 510 (CD3)、亮紫 510 (CD38)、PE-Cy7 (CD319)、PE (CD19)及 LIVE/DEAD 可固定近紅外死細胞染色(Life Technologies，ThermoFisher)。

【0412】 據顯示，與獲自健康患者外周血之 CD4+及 CD8+ T 細胞相比，TIGIT、PD-1 及 CD226 高度表現於獲自 MM 患者骨髓之 CD4+及 CD8+ T 細胞上(圖 12)。亦確定獲自 MM 患者骨髓之 CD4+及 CD8+ T 細胞共表現 TIGIT 及 PD-1 (圖 13)。鑑於此表現模式，本發明之抗 TIGIT 抗體適用於作為單一療法或與額外治療劑，諸如 PD-1 軸結合拮抗劑(例如 PD-L1 結合拮抗劑，例如抗 PD-L1 抗體，例如 MPDL3280A (阿替珠單抗))組合來治療患有免疫相關疾病或癌症(例如骨髓瘤，例如 MM)之患者。

其他實施例

【0413】 儘管已出於清楚理解之目的藉由說明及實例在一定程度上詳細地描述了上述發明，但該等描述及實例不應被視為限制本發明之範疇。應理解，鑑於以上所提供之一般性描述，可實施各種其他實施例。本文中所引用之所有專利及科學文獻之揭示內容明確地以全文引用的方式併入。

【符號說明】

無

【補充序列表】

<110> 美商建南德克公司 (GENENTECH, INC.)

<120> 抗 TIGIT 抗體及使用方法

<150> US 62/369,299
<151> 2016-08-01

<150> US 62/233,230
<151> 2015-09-25

<160> 354

<170> PatentIn 第 3.5 版

<210> 1
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 1

Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn
1 5

<210> 2
<211> 18
<212> PRT
<213> 智人

<400> 2

Lys Thr Tyr Tyr Arg Phe Lys Trp Tyr Ser Asp Tyr Ala Val Ser Val
1 5 10 15

Lys Gly

<210> 3
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 3

Glu Ser Thr Thr Tyr Asp Leu Leu Ala Gly Pro Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 4
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 4

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

Ala

<210> 5
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 5

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 6
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 6

Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Phe Thr
1 5

<210> 7
<211> 23
<212> PRT
<213> 智人

<400> 7

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> 8
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 8

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Asn Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 9
<211> 32
<212> PRT
<213> 智人

<400> 9

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> 10

<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 10

Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 11
<211> 30
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 為 Gln 或 Glu

<400> 11

Xaa Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser
20 25 30

<210> 12
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 12

Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu Gly
1 5 10

<210> 13
<211> 32
<212> PRT
<213> 智人

<400> 13

Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Gln
1 5 10 15

Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val Phe Tyr Cys Thr Arg
20 25 30

<210> 14
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 14

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 15
<211> 30
<212> PRT
<213> 智人

<400> 15

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser
20 25 30

<210> 16
<211> 30
<212> PRT
<213> 智人

<400> 16

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser
20 25 30

<210> 17
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<400> 17

Ser Tyr Pro Met Asn
1 5

<210> 18
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 18

Trp Ile Asn Thr Asn Thr Gly Asn Pro Thr Tyr Val Gln Gly Phe Thr
1 5 10 15

Gly

<210> 19
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 19

Thr Gly Gly His Thr Tyr Asp Ser Tyr Ala Phe Asp Val
1 5 10

<210> 20
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 20

Arg Ala Ser Gln Val Ile Ser Ser Ser Leu Ala
1 5 10

<210> 21
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 21

Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser
1 5

<210> 22
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> Xaa 為 Cys、Ser 或 Tyr

<400> 22

Gln His Leu His Gly Tyr Pro Xaa Asn
1 5

<210> 23
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 23

Gln His Leu His Gly Tyr Pro Ser Asn
1 5

<210> 24
<211> 30
<212> PRT
<213> 智人

<400> 24

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

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

<210> 25

<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 25

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly His Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 26
<211> 32
<212> PRT
<213> 智人

<400> 26

Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 27
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 27

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 28
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 28

Gln His Leu His Gly Tyr Pro Cys Asn
1 5

<210> 29
<211> 30
<212> PRT
<213> 智人

<400> 29

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

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

<210> 30
<211> 23
<212> PRT
<213> 智人

<400> 30

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 31
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 31

Trp Tyr Gln Gln Asn Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 32
<211> 32
<212> PRT
<213> 智人

<400> 32

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 Val Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 33
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 33

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 34
<211> 126
<212> PRT
<213> 智人

<400> 34

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

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

Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Gly Lys Thr Tyr Tyr Arg Phe Lys Trp Tyr Ser Asp Tyr Ala

50 55 60

Val Ser Val Lys Gly Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
65 70 75 80

Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95

Phe Tyr Cys Thr Arg Glu Ser Thr Thr Tyr Asp Leu Leu Ala Gly Pro
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 35
<211> 126
<212> PRT
<213> 智人

<400> 35

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

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

Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
35 40 45

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

Val Ser Val Lys Gly Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
65 70 75 80

Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95

Phe Tyr Cys Thr Arg Glu Ser Thr Thr Tyr Asp Leu Leu Ala Gly Pro
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 36
<211> 113
<212> PRT
<213> 智人

<400> 36

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

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

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

Pro Pro Asn Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

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

Tyr Tyr Ser Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 37
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 37

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

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

Pro Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly His Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Asn Thr Gly Asn Pro Thr Tyr Val Gln Gly Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Thr Gly Gly His Thr Tyr Asp Ser Tyr Ala Phe Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 38
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 38

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

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

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Asn Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu 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 Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

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

<210> 39
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 39

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

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

Pro Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly His Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Asn Thr Gly Asn Pro Thr Tyr Val Gln Gly Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Thr Gly Gly His Thr Tyr Asp Ser Tyr Ala Phe Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 40
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 40

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

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

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Asn Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu 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 Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Val Thr Tyr Tyr Cys Gln His Leu His Gly Tyr Pro Cys
85 90 95

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

<210> 41
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<400> 41

Asn Tyr Pro Met Asn
1 5

<210> 42
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 42

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

Glu

<210> 43
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 43

Thr Ala Ile Thr Ser Val Tyr His Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 44
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 44

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

<210> 45
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 45

Gly Ala Thr Thr Leu Gln Ser
1 5

<210> 46
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> Xaa 為 Cys、Ser 或 Tyr

<400> 46

Gln Lys Leu Asn Ser His Pro Xaa Ser
1 5

<210> 47
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 47

Gln Lys Leu Asn Ser His Pro Cys Ser
1 5

<210> 48
<211> 9
<212> PRT

<213> 智人

<400> 48

Gln Lys Leu Asn Ser His Pro Ser Ser
1 5

<210> 49
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 49

Gln Lys Leu Asn Ser His Pro Tyr Ser
1 5

<210> 50
<211> 30
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 為 Glu 或 Gln

<400> 50

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

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

<210> 51
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 51

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 52
<211> 32
<212> PRT
<213> 智人

<400> 52

Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Thr Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 53

<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 53

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 54
<211> 30
<212> PRT
<213> 智人

<400> 54

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

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

<210> 55
<211> 30
<212> PRT
<213> 智人

<400> 55

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

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

<210> 56
<211> 23
<212> PRT
<213> 智人

<400> 56

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 57
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 57

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Arg Val Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 58

<211> 32
<212> PRT
<213> 智人

<400> 58

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Glu Ser Gly Thr Glu Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 59
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 59

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 60
<211> 120
<212> PRT
<213> 智人

<400> 60

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

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

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

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

Thr Glu Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Thr Ala Ile Thr Ser Val Tyr His Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 61
<211> 107
<212> PRT

<213> 智人

<400> 61

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

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

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

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

Ser Glu Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

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

<210> 62
<211> 120
<212> PRT
<213> 智人

<400> 62

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

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

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

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

Thr Glu Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Thr Ala Ile Thr Ser Val Tyr His Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 63
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 63

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

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

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

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

Ser Glu Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

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

<210> 64
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 64

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

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

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

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

Ser Glu Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Leu Asn Ser His Pro Tyr

85 90 95

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

<210> 65
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 65

Gln His Leu His Gly Tyr Pro Tyr Asn
1 5

<210> 66
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 66

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

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

Pro Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly His Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Asn Thr Gly Asn Pro Thr Tyr Val Gln Gly Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Thr Gly Gly His Thr Tyr Asp Ser Tyr Ala Phe Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 67
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 67

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

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

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Asn Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu 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 Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Val Thr Tyr Tyr Cys Gln His Leu His Gly Tyr Pro Tyr
                85                  90                  95

Asn Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 68
<211> 7
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 68

```
Thr Tyr Gly Met Gly Val Ser
1               5
```

<210> 69
<211> 16
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 69

```
Ser Ile Trp Trp Asn Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1               5                   10                  15
```

<210> 70
<211> 11
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 70

```
Thr Gly Gly Ala Val Ile Thr Trp Phe Ala Tyr
1               5                   10
```

<210> 71
<211> 11
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 71

```
Lys Ala Ser Gln Ser Val Gly Lys Asn Ile Ala
1               5                   10
```

<210> 72
<211> 7
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 72

Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Thr
1 5

<210> 73
<211> 9
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 73

Gln His Ile Tyr Asn Ser Pro Tyr Pro
1 5

<210> 74
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 為 Glu 或 Gln

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 為 Ser 或 Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Xaa 為 Ala 或 Gly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Xaa 為 Ile 或 Leu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> Xaa 為 Leu 或 Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> Xaa 為 Lys 或 Gln

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> Xaa 為 Ser 或 Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 為 His 或 Gln

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> Xaa 為 Ser 或 Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> Xaa 為 Ser 或 Thr

<400> 74

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

Thr Leu Xaa Leu Thr Cys Xaa Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser
20 25 30

<210> 75
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 為 Pro 或 Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 為 Glu 或 Gly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> Xaa 為 Ala 或 Gly

<400> 75

Trp Ile Arg Gln Pro Xaa Xaa Lys Xaa Leu Glu Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 76
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為 Ile 或 Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 為 Ser 或 Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> Xaa 為 Ala 或 Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Xaa 為 Lys 或 Asn

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Xaa 為 Asp 或 Asn

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> Xaa 為 Ala 或 Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> Xaa 為 Phe 或 Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 為 Asn 或 Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> Xaa 為 Met 或 Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> Xaa 為 Asn 或 Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為 Met 或 Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> Xaa 為 Pro 或 Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> Xaa 為 Thr 或 Val

<400> 76

Arg Leu Thr Xaa Xaa Lys Asp Xaa Ser Xaa Xaa Gln Xaa Xaa Leu Xaa
1 5 10 15

Xaa Thr Xaa Xaa Asp Xaa Xaa Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala His
20 25 30

<210> 77
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 77

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 78
<211> 30
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 78

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser
20 25 30

<210> 79
<211> 14
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 79

Trp Ile Arg Gln Pro Ser Glu Lys Gly Leu Glu Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 80
<211> 32
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 80

Arg Leu Thr Val Ser Lys Asp Ala Ser Asn Asp Gln Ala Phe Leu Asn
1 5 10 15

Val Thr Ser Val Asp Thr Thr Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala His
20 25 30

<210> 81
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 81

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

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser
20 25 30

<210> 82
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 82

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 83
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 83

Arg Leu Thr Val Thr Lys Asp Ala Ser Lys Asn Gln Ala Val Leu Thr
1 5 10 15

Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala His
20 25 30

<210> 84
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 84

Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Ala Ser Lys Asn Gln Ala Val Leu Thr
1 5 10 15

Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala His
20 25 30

<210> 85
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 85

Arg Leu Thr Val Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Ala Val Leu Thr
1 5 10 15

Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala His
20 25 30

<210> 86
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 86

Arg Leu Thr Val Thr Lys Asp Ala Ser Lys Asn Gln Val Val Leu Thr
1 5 10 15

Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala His
20 25 30

<210> 87
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 87

Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val Leu Thr
1 5 10 15

Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala His
20 25 30

<210> 88
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 為 Asp 或 Asn

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 為 Gln 或 Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> Xaa 為 Lys 或 Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Xaa 為 Leu 或 Met

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> Xaa 為 Ala 或 Ile

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> Xaa 為 Ile 或 Met

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> Xaa 為 Asn 或 Thr

<400> 88

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

Asp Arg Val Thr Xaa Xaa Cys
20

<210> 89
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> Xaa 為 Lys 或 Gln

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> Xaa 為 Ala 或 Ser

<400> 89

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Xaa Xaa Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 90
<211> 32
<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> (7)..(7)
<223> Xaa 為 Ser 或 Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> Xaa 為 Gly 或 Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> Xaa 為 Phe 或 Leu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為 Asn 或 Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> Xaa 為 Ser 或 Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> Xaa 為 Leu 或 Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> Xaa 為 Ala 或 Pro

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Xaa 為 Ala 或 Ile

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> Xaa 為 Phe 或 Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (30)..(30)
<223> Xaa 為 Phe 或 Tyr

<400> 90

Gly Val Pro Xaa Arg Phe Xaa Gly Xaa Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Xaa Thr Ile Xaa Xaa Xaa Gln Xaa Glu Asp Xaa Ala Xaa Xaa Tyr Cys
20 25 30

<210> 91
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 為 Gln 或 Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 為 Leu 或 Val

<400> 91

Phe Gly Xaa Gly Thr Lys Xaa Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 92
<211> 23
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 92

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

Asp Arg Val Thr Met Asn Cys
20

<210> 93
<211> 15
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 93

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 94
<211> 32
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 94

Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Gly Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Asn Thr Val Gln Ala Glu Asp Ala Ala Phe Phe Tyr Cys
20 25 30

<210> 95
<211> 10
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 95

Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 96
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 96

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> 97
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 97

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 98
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 98

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 99
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 99

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 100
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 100

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 101
<211> 121
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 101

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Tyr
20 25 30

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

Trp Leu Ala Ser Ile Trp Trp Asn Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Val Ser Lys Asp Ala Ser Asn Asp Gln Ala
65 70 75 80

Phe Leu Asn Val Thr Ser Val Asp Thr Thr Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala His Thr Gly Gly Ala Val Ile Thr Trp Phe Ala Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 102
<211> 107
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 102

```
Asn Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Lys Ser Met Ser Ile Ser Val Gly
1               5                  10                  15

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

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

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

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

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

Pro Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 103
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 103

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

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Tyr
            20                  25                  30

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

Trp Leu Ala Ser Ile Trp Trp Asn Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Val Thr Lys Asp Ala Ser Lys Asn Gln Ala
65                  70                  75                  80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala His Thr Gly Gly Ala Val Ile Thr Trp Phe Ala Tyr Trp Gly
            100                 105                 110
```

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 104
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 104

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

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Tyr
20 25 30

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

Trp Leu Ala Ser Ile Trp Trp Asn Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Ala Ser Lys Asn Gln Ala
65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala His Thr Gly Gly Ala Val Ile Thr Trp Phe Ala Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 105
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 105

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

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Tyr
20 25 30

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

Trp Leu Ala Ser Ile Trp Trp Asn Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Val Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Ala
65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala His Thr Gly Gly Ala Val Ile Thr Trp Phe Ala Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 106
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 106

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

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Tyr
20 25 30

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

Trp Leu Ala Ser Ile Trp Trp Asn Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Val Thr Lys Asp Ala Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala His Thr Gly Gly Ala Val Ile Thr Trp Phe Ala Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 107
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 107

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

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Tyr
20 25 30

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

Trp Leu Ala Ser Ile Trp Trp Asn Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala His Thr Gly Gly Ala Val Ile Thr Trp Phe Ala Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 108
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 108

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 Lys Ala Ser Gln Ser Val Gly Lys Asn
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ile Tyr Asn Ser Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 109
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 109

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 Lys Ala Ser Gln Ser Val Gly Lys Asn
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ile Tyr Asn Ser Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 110
<211> 7
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 110

Thr Tyr Gly Met Gly Val Ser
1 5

<210> 111
<211> 16
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 111

Ser Ile Trp Trp Asn Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Arg Ser
1 5 10 15

<210> 112
<211> 11
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 112

Thr Gly Gly Ala Val Ile Thr Trp Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 113
<211> 11
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 113

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

<210> 114
<211> 7
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 114

Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Thr
1 5

<210> 115
<211> 9
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 115

Gln His Ile Tyr Asn Ser Pro Tyr Pro
1 5

<210> 116
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 為 Glu 或 Gln

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 為 Ser 或 Thr

<220>
<221> MOD_RES

<222> (10)..(10)
<223> Xaa 為 Ala 或 Gly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Xaa 為 Ile 或 Leu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> Xaa 為 Leu 或 Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> Xaa 為 Lys 或 Gln

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> Xaa 為 Ser 或 Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 為 His 或 Gln

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> Xaa 為 Ser 或 Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> Xaa 為 Ser 或 Thr

<400> 116

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

Thr Leu Xaa Leu Thr Cys Xaa Phe Ser Gly Phe Ser Leu Thr
20 25 30

<210> 117
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 為 Pro 或 Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 為 Glu 或 Gly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> Xaa 為 Ala 或 Gly

<400> 117

Trp Ile Arg Gln Pro Xaa Xaa Lys Xaa Leu Glu Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 118
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為 Ile 或 Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 為 Ser 或 Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Xaa 為 Lys 或 Asn

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Xaa 為 Asp 或 Asn

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> Xaa 為 Ala 或 Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> Xaa 為 Phe 或 Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 為 Asn 或 Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> Xaa 為 Met 或 Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> Xaa 為 Asn 或 Ser

<220>
<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為 Met 或 Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> Xaa 為 Pro 或 Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> Xaa 為 Thr 或 Val

<400> 118

Arg Leu Thr Xaa Xaa Lys Asp Thr Ser Xaa Xaa Gln Xaa Xaa Leu Xaa
1 5 10 15

Xaa Thr Xaa Xaa Asp Xaa Xaa Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala His
20 25 30

<210> 119
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 119

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 120
<211> 30
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 120

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Thr
20 25 30

<210> 121
<211> 14
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 121

Trp Ile Arg Gln Pro Ser Glu Lys Gly Leu Glu Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 122
<211> 32
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 122

Arg Leu Thr Val Ser Lys Asp Thr Ser Asn Asp Gln Ala Phe Leu Asn
1 5 10 15

Val Thr Ser Val Asp Thr Thr Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala His
20 25 30

<210> 123
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 123

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

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Thr
20 25 30

<210> 124
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 124

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 125
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 125

Arg Leu Thr Val Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Ala Val Leu Thr
1 5 10 15

Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala His
20 25 30

<210> 126
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 126

Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Ala Val Leu Thr
1 5 10 15

Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala His
20 25 30

<210> 127
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 127

Arg Leu Thr Val Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val Leu Thr
1 5 10 15

Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala His
20 25 30

<210> 128
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 128

Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val Leu Thr
1 5 10 15

Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala His
20 25 30

<210> 129
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 為 Glu 或 Asn

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> Xaa 為 Ala 或 Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Xaa 為 Ser 或 Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Xaa 為 Leu 或 Met

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> Xaa 為 Ile 或 Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> Xaa 為 Ile 或 Pro

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> Xaa 為 Asp 或 Glu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> Xaa 為 Ala 或 Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> Xaa 為 Leu 或 Met

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> Xaa 為 Asn 或 Ser

<400> 129

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

Xaa Arg Xaa Thr Xaa Xaa Cys
20

<210> 130
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 為 Pro 或 Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)

<223> Xaa 為 Ala 或 Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Xaa 為 Gln 或 Arg

<400> 130

Trp Tyr Gln Gln Lys Xaa Gly Gln Xaa Pro Xaa Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 131
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為 Ile 或 Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為 Ala 或 Asp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 為 Ser 或 Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> Xaa 為 Gly 或 Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> Xaa 為 Asp 或 Glu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為 Asn 或 Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> Xaa 為 Leu 或 Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> Xaa 為 Ala 或 Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Xaa 為 Ala 或 Phe

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> Xaa 為 Phe 或 Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (30)..(30)
<223> Xaa 為 Phe 或 Tyr

<400> 131

Gly Xaa Pro Xaa Arg Phe Xaa Gly Xaa Gly Ser Gly Thr Xaa Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Xaa Ser Xaa Gln Xaa Glu Asp Xaa Ala Xaa Xaa Tyr Cys
20 25 30

<210> 132
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 為 Gln 或 Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 為 Leu 或 Val

<400> 132

Phe Gly Xaa Gly Thr Lys Xaa Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 133
<211> 23
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 133

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

Asp Arg Val Thr Met Asn Cys
20

<210> 134
<211> 15
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 134

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

<210> 135
<211> 32
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 135

Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Gly Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Asn Ser Val Gln Ala Glu Asp Ala Ala Phe Phe Tyr Cys
20 25 30

<210> 136
<211> 10
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 136

Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 137
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 137

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
20

<210> 138
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 138

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 139
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 139

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 140
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 140

Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 141
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 141

Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 142
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 142

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 143
<211> 121
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 143

Gln Val Ser Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser His

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr
20 25 30

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

Trp Leu Ala Ser Ile Trp Trp Asn Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Arg Ser Arg Leu Thr Val Ser Lys Asp Thr Ser Asn Asp Gln Ala
65 70 75 80

Phe Leu Asn Val Thr Ser Val Asp Thr Thr Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala His Thr Gly Gly Ala Val Ile Thr Trp Phe Ala Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 144
<211> 107
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 144

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

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

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

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

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

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

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

<210> 145

<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 145

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

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr
20 25 30

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

Trp Leu Ala Ser Ile Trp Trp Asn Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Arg Ser Arg Leu Thr Val Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Ala
65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala His Thr Gly Gly Ala Val Ile Thr Trp Phe Ala Tyr 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 Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr
20 25 30

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

Trp Leu Ala Ser Ile Trp Trp Asn Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Arg Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Ala
65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala His Thr Gly Gly Ala Val Ile Thr Trp Phe Ala Tyr 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 Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr
20 25 30

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

Trp Leu Ala Ser Ile Trp Trp Asn Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Arg Ser Arg Leu Thr Val Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala His Thr Gly Gly Ala Val Ile Thr Trp Phe Ala Tyr 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 Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr
20 25 30

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

Trp Leu Ala Ser Ile Trp Trp Asn Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Arg Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala His Thr Gly Gly Ala Val Ile Thr Trp Phe Ala Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 149
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 149

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

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

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

<210> 150
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 150

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

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

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

<210> 151
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 151

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

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

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

<210> 152
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 152

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

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

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

<210> 153
<211> 5
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 153

Glu Tyr Ser Ile Tyr
1 5

<210> 154
<211> 17
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 154

Arg Ile Asp Pro Lys Asn Gly Arg Thr Tyr Tyr Val Asp Lys Phe Lys
1 5 10 15

Asn

<210> 155
<211> 8
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 155

Ile Tyr Gly Phe Tyr Phe Asp Phe
1 5

<210> 156
<211> 11
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 156

Lys Gly Ser Gln Asn Val Asn Lys Tyr Leu Val
1 5 10

<210> 157
<211> 7
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 157

Asn Thr Asp Asn Leu Gln Ser
1 5

<210> 158
<211> 8
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 158

Tyr Gln Tyr Asn Asn Gly Phe Thr
1 5

<210> 159
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 為 Gln 或 Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> Xaa 為 Ala 或 Pro

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Xaa 為 Leu 或 Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> Xaa 為 Lys 或 Gln

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> Xaa 為 Lys 或 Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為 Leu 或 Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> Xaa 為 Ser 或 Thr

<400> 159

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

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

<210> 160
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 為 Lys 或 Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 為 Ala 或 Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 為 Gly 或 Lys

<220>
<221> MOD_RES

<222> (9)..(9)
<223> Xaa 為 Arg 或 Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> Xaa 為 Ile 或 Trp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> Xaa 為 Ile 或 Met

<400> 160

Trp Val Xaa Gln Xaa Pro Xaa Gln Xaa Leu Glu Xaa Xaa Gly
1 5 10

<210> 161
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為 Ala 或 Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為 Ile 或 Leu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 為 Ala 或 Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Xaa 為 Ala 或 Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Xaa 為 Asn 或 Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 為 Glu 或 Gln

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> Xaa 為 Arg 或 Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Xaa 為 Thr 或 Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> Xaa 為 Phe 或 Tyr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> Xaa 為 Ala 或 Thr

<400> 161

Arg Xaa Thr Xaa Thr Xaa Asp Thr Ser Xaa Xaa Thr Ala Tyr Met Xaa
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Xaa Ser Glu Asp Thr Ala Xaa Tyr Xaa Cys Xaa Arg
20 25 30

<210> 162
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 為 Thr 或 Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 為 Leu 或 Met

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> Xaa 為 Ala 或 Val

<400> 162

Trp Gly Gln Gly Xaa Xaa Val Thr Xaa Ser Ser
1 5 10

<210> 163
<211> 30
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 163

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

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

<210> 164

<211> 14
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 164

Trp Val Lys Gln Arg Pro Lys Gln Ser Leu Glu Ile Ile Gly
1 5 10

<210> 165
<211> 32
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 165

Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr Met Gln
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Thr Arg
20 25 30

<210> 166
<211> 11
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 166

Trp Gly Gln Gly Val Met Val Thr Ala Ser Ser
1 5 10

<210> 167
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 167

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> 168
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 168

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Ile Ile Gly
1 5 10

<210> 169
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 169

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 170
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 170

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Ile Met Gly
1 5 10

<210> 171
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 171

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 172
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 172

Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

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

<210> 173
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 173

Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

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

<210> 174
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 174

Arg Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

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

<210> 175
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 175

Arg Ala Thr Leu Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

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

<210> 176
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 176

Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

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

<210> 177

<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 177

Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

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

<210> 178
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 178

Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met 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> 179
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 179

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 180
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 為 Asp 或 Asn

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 為 His 或 Gln

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Xaa 為 Phe 或 Leu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> Xaa 為 Ile 或 Leu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> Xaa 為 Ser 或 Thr

<400> 180

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

Asp Arg Val Thr Xaa Xaa Cys
20

<210> 181
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 為 Leu 或 Pro

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> Xaa 為 Glu 或 Lys

<400> 181

Trp Tyr Gln Gln Lys Xaa Gly Xaa Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 182
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為 Ile 或 Val

<220>
<221> MOD_RES

<222> (14)..(14)
<223> Xaa 為 Asp 或 Glu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> Xaa 為 Phe 或 Tyr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Xaa 為 Ala 或 Phe

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> Xaa 為 Phe 或 Tyr

<400> 182

Gly Xaa Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Xaa Xaa Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Xaa Ala Thr Tyr Xaa Cys
20 25 30

<210> 183
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 為 Gln 或 Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 為 Leu 或 Val

<400> 183

Phe Gly Xaa Gly Thr Lys Xaa Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 184
<211> 23
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 184

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

Asp Arg Val Thr Leu Ser Cys
20

<210> 185
<211> 15
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 185

Trp Tyr Gln Gln Lys Leu Gly Glu Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 186
<211> 32
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 186

Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Phe Cys
20 25 30

<210> 187
<211> 10
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 187

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 188
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 188

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 189
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 189

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr

1 5 10 15

<210> 190
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 190

Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys
20 25 30

<210> 191
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 191

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys
20 25 30

<210> 192
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Seq_193

<400> 192

Gly Ile 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 Phe Cys
20 25 30

<210> 193
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 193

Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr 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> 194
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 194

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> 195
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 195

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr 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> 196
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 196

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 197
<211> 117
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 197

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

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

Ser Ile Tyr Trp Val Lys Gln Arg Pro Lys Gln Ser Leu Glu Ile Ile
35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Lys Asn Gly Arg Thr Tyr Tyr Val Asp Lys Phe
50 55 60

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

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

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

Val Thr Ala Ser Ser
115

<210> 198
<211> 106
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 198

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Phe Cys Tyr Gln Tyr Asn Asn Gly Phe Thr
85 90 95

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

<210> 199
<211> 117

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 199

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 Glu Tyr
20 25 30

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

Gly Arg Ile Asp Pro Lys Asn Gly Arg Thr Tyr Tyr Val Asp Lys Phe
50 55 60

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 200
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 200

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 Glu Tyr
20 25 30

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

Gly Arg Ile Asp Pro Lys Asn Gly Arg Thr Tyr Tyr Val Asp Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 201
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 201

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 Glu Tyr
20 25 30

Ser Ile Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Ile Met
35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Lys Asn Gly Arg Thr Tyr Tyr Val Asp Lys Phe
50 55 60

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 202
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 202

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 Glu Tyr
20 25 30

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

Gly Arg Ile Asp Pro Lys Asn Gly Arg Thr Tyr Tyr Val Asp Lys Phe
50 55 60

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 203
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 203

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 Glu Tyr
20 25 30

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

Gly Arg Ile Asp Pro Lys Asn Gly Arg Thr Tyr Tyr Val Asp Lys Phe
50 55 60

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

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

Thr Arg Ile Tyr Gly Phe Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 204
<211> 117
<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 Thr Glu Tyr
20 25 30

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

Gly Arg Ile Asp Pro Lys Asn Gly Arg Thr Tyr Tyr Val Asp Lys Phe
50 55 60

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 205
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 205

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 Glu Tyr
20 25 30

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

Gly Arg Ile Asp Pro Lys Asn Gly Arg Thr Tyr Tyr Val Asp Lys Phe
50 55 60

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 206
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 206

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 Glu Tyr
20 25 30

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

Gly Arg Ile Asp Pro Lys Asn Gly Arg Thr Tyr Tyr Val Asp Lys Phe
50 55 60

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 207

<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 207

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 Glu Tyr
20 25 30

Ser Ile Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Lys Asn Gly Arg Thr Tyr Tyr Val Asp Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 208
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 208

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Tyr Gln Tyr Asn Asn Gly Phe Thr
85 90 95

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

<210> 209
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 209

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Tyr Gln Tyr Asn Asn Gly Phe Thr
85 90 95

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

<210> 210
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 210

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

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

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

Tyr Asn Thr Asp Asn Leu Gln Ser Gly Ile 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 Phe Cys Tyr Gln Tyr Asn Asn Gly Phe Thr
85 90 95

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

<210> 211
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 211

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Tyr Gln Tyr Asn Asn Gly Phe Thr
85 90 95

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

<210> 212
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 212

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

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

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

Tyr Asn Thr Asp Asn 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 Tyr Gln Tyr Asn Asn Gly Phe Thr
85 90 95

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

<210> 213
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 213

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 Glu Tyr
20 25 30

Ser Ile Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Ile Met
35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Lys Asn Gly Arg Thr Tyr Tyr Val Asp Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 214
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 214

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Tyr Gln Tyr Asn Asn Gly Phe Thr
85 90 95

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

<210> 215
<211> 5
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 215

Glu His Ser Ile Tyr
1 5

<210> 216
<211> 17
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 216

Arg Ile Asp Pro Lys Asn Gly Arg Thr Tyr Phe Val Asp Lys Phe Lys
1 5 10 15

Asn

<210> 217
<211> 8
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 217

Ile Asp Gly Phe Tyr Phe Asp Phe
1 5

<210> 218
<211> 11
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 218

Lys Gly Ser Gln Asn Val Asn Lys Tyr Leu Val
1 5 10

<210> 219
<211> 7
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 219

Ser Thr Asp Asn Leu Gln Ser
1 5

<210> 220
<211> 8
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 220

Tyr Gln Tyr Asn Asn Gly Phe Thr
1 5

<210> 221
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 為 Gln 或 Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> Xaa 為 Ala 或 Pro

<220>
<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)
<223> Xaa 為 Leu 或 Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> Xaa 為 Lys 或 Gln

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> Xaa 為 Lys 或 Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為 Leu 或 Val

<400> 221

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

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

<210> 222
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為 Leu 或 Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 為 Lys 或 Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 為 Ala 或 Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 為 Gly 或 Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> Xaa 為 Arg 或 Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> Xaa 為 Ile 或 Trp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> Xaa 為 Ile 或 Met

<400> 222

Trp Xaa Xaa Gln Xaa Pro Xaa Gln Xaa Leu Glu Xaa Xaa Gly
1 5 10

<210> 223
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為 Ala 或 Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為 Ile 或 Leu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 為 Arg 或 Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 為 Asp 或 Asn

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Xaa 為 Ala 或 Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Xaa 為 Asn 或 Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 為 Glu 或 Gln

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> Xaa 為 Arg 或 Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Xaa 為 Ile 或 Val

<220>
<221> MOD_RES

<222> (29)..(29)
<223> Xaa 為 Phe 或 Tyr

<400> 223

Arg Xaa Thr Xaa Thr Xaa Xaa Thr Ser Xaa Xaa Thr Ala Tyr Met Xaa
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Xaa Ser Glu Asp Thr Ala Xaa Tyr Xaa Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 224
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 為 Thr 或 Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 為 Leu 或 Met

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> Xaa 為 Ala 或 Val

<400> 224

Trp Gly Gln Gly Xaa Xaa Val Thr Xaa Ser Ser
1 5 10

<210> 225
<211> 30
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 225

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Gln Arg 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> 226
<211> 14
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 226

Trp Leu Lys Gln Arg Pro Lys Gln Ser Leu Glu Ile Ile Gly
1 5 10

<210> 227
<211> 32
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 227

Arg Ala Thr Leu Thr Thr Asn Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr Met Gln
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 228
<211> 11
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 228

Trp Gly Gln Gly Val Met Val Thr Ala Ser Ser
1 5 10

<210> 229
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 229

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> 230
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 230

Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Ile Ile Gly
1 5 10

<210> 231
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 231

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Ile Ile Gly
1 5 10

<210> 232
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 232

Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 233
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 233

Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Ile Met Gly
1 5 10

<210> 234
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 234

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 235
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 235

Arg Ala Thr Leu Thr Thr Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

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

<210> 236
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 236

Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

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

<210> 237
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 237

Arg Ala Thr Ile Thr Thr Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

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

<210> 238
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 238

Arg Ala Thr Leu Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

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

<210> 239
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 239

Arg Ala Thr Leu Thr Thr Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met 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> 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 Ala Ser Thr Ala Tyr Met 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> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 241

Arg Ala Thr Ile Thr Thr Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met 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> 242
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 242

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 243
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)

<223> Xaa 為 Asp 或 Asn

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 為 His 或 Gln

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Xaa 為 Phe 或 Leu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> Xaa 為 Ile 或 Leu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> Xaa 為 Ser 或 Thr

<400> 243

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

Asp Arg Val Thr Xaa Xaa Cys
20

<210> 244
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 為 Leu 或 Pro

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> Xaa 為 Glu 或 Lys

<400> 244

Trp Tyr Gln Gln Lys Xaa Gly Xaa Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 245
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>

<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為 Ile 或 Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> Xaa 為 Asp 或 Glu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> Xaa 為 Phe 或 Tyr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Xaa 為 Ala 或 Phe

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> Xaa 為 Phe 或 Tyr

<400> 245

Gly Xaa Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Xaa Xaa Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Xaa Ala Thr Tyr Xaa Cys
20 25 30

<210> 246
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 為 Gln 或 Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 為 Leu 或 Val

<400> 246

Phe Gly Xaa Gly Thr Lys Xaa Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 247
<211> 23
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 247

Asn Ile His Leu Thr Gln Ser Pro Ser Leu Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Leu Ser Cys
20

<210> 248
<211> 15
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 248

Trp Tyr Gln Gln Lys Leu Gly Glu Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 249
<211> 32
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 249

Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Phe Cys
20 25 30

<210> 250
<211> 10
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 250

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 251
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 251

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 252
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 252

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 253
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 253

Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys
20 25 30

<210> 254
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 254

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys
20 25 30

<210> 255
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 255

Gly Ile 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 Phe Cys
20 25 30

<210> 256
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 256

Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr 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> 257
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 257

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> 258
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 258

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr 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> 259
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 259

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 260
<211> 117
<212> PRT

<213> 溝鼠

<400> 260

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

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

Ser Ile Tyr Trp Leu Lys Gln Arg Pro Lys Gln Ser Leu Glu Ile Ile
35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Lys Asn Gly Arg Thr Tyr Phe Val Asp Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Ala Thr Leu Thr Thr Asn Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ile Asp Gly Phe Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Val Met
100 105 110

Val Thr Ala Ser Ser
115

<210> 261
<211> 106
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 261

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Phe Cys Tyr Gln Tyr Asn Asn Gly Phe Thr
85 90 95

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

<210> 262
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 262

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 Glu His
20 25 30

Ser Ile Tyr Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Ile Ile
35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Lys Asn Gly Arg Thr Tyr Phe Val Asp Lys Phe
50 55 60

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 263
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 263

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 Glu His
20 25 30

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

Gly Arg Ile Asp Pro Lys Asn Gly Arg Thr Tyr Phe Val Asp Lys Phe
50 55 60

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 264
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 264

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 Glu His
20 25 30

Ser Ile Tyr Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Lys Asn Gly Arg Thr Tyr Phe Val Asp Lys Phe
50 55 60

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 265
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 265

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 Glu His
20 25 30

Ser Ile Tyr Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Ile Met
35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Lys Asn Gly Arg Thr Tyr Phe Val Asp Lys Phe
50 55 60

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 266
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 266

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 Glu His
20 25 30

Ser Ile Tyr Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Ile Ile
35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Lys Asn Gly Arg Thr Tyr Phe Val Asp Lys Phe
50 55 60

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 267
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 267

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 Glu His
20 25 30

Ser Ile Tyr Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Ile Ile
35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Lys Asn Gly Arg Thr Tyr Phe Val Asp Lys Phe
50 55 60

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 268
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 268

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 Glu His
20 25 30

Ser Ile Tyr Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Ile Ile
35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Lys Asn Gly Arg Thr Tyr Phe Val Asp Lys Phe
50 55 60

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 269
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 269

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 Glu His
20 25 30

Ser Ile Tyr Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Ile Ile
35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Lys Asn Gly Arg Thr Tyr Phe Val Asp Lys Phe
50 55 60

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 270
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 270

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 Glu His
20 25 30

Ser Ile Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Lys Asn Gly Arg Thr Tyr Phe Val Asp Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 271
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 271

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Tyr Gln Tyr Asn Asn Gly Phe Thr
85 90 95

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

<210> 272
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 272

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Tyr Gln Tyr Asn Asn Gly Phe Thr
85 90 95

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

<210> 273
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 273

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly

```
1               5                   10                  15

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

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

Tyr Ser Thr Asp Asn Leu Gln Ser Gly Ile 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 Phe Cys Tyr Gln Tyr Asn Asn Gly Phe Thr
                85                  90                  95

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

<210> 274
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 274

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Tyr Gln Tyr Asn Asn Gly Phe Thr
                85                  90                  95

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

<210> 275
<211> 106

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 275

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

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

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

Tyr Ser Thr Asp Asn 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 Tyr Gln Tyr Asn Asn Gly Phe Thr
85 90 95

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

<210> 276
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 276

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 Glu His
20 25 30

Ser Ile Tyr Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Ile Met
35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Lys Asn Gly Arg Thr Tyr Phe Val Asp Lys Phe
50 55 60

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

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

85 90 95

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 277
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 277

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Tyr Gln Tyr Asn Asn Gly Phe Thr
85 90 95

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

<210> 278
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 278

Asp Ser Tyr Met Ser
1 5

<210> 279
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 279

Asp Ala Tyr Met Ser
1 5

<210> 280
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 280

Glu Ser Tyr Met Ser
1 5

<210> 281
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 281

Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15

Glu

<210> 282
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 282

Asp Met Tyr Pro Asp Asn Ala Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15

Glu

<210> 283
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 283

Asp Met Tyr Pro Asp Asn Ala Asp Ala Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15

Glu

<210> 284
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 284

Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ala Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15

Glu

<210> 285
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 285

Asp Met Tyr Pro Asp Ser Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15

Glu

<210> 286
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 286

Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Ser Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15

Glu

<210> 287
<211> 8

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 287

Ala Pro Arg Trp Tyr Phe Ser Val
1 5

<210> 288
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 288

Ala Pro Arg Trp Tyr Phe Ser Ala
1 5

<210> 289
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 289

Ala Pro Arg Trp Tyr Phe Ala Val
1 5

<210> 290
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 290

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 291
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 291

Tyr Thr Ser Arg Leu Arg Ser
1 5

<210> 292
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 292

Gln Gln Gly His Thr Leu Pro Pro Thr
1 5

<210> 293
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 293

Gln Gln Gly His Thr Leu Pro Ala Thr
1 5

<210> 294
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 294

Gln Gln Gly His Thr Ala Pro Pro Thr
1 5

<210> 295
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 295

Gln Gln Gly Ala Thr Leu Pro Pro Thr
1 5

<210> 296
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 296

Gln Gln Gly His Ala Leu Pro Pro Thr
1 5

<210> 297
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 297

Gln Gln Ala His Thr Leu Pro Pro Thr
1 5

<210> 298
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 298

Gln Gln Gly His Thr Leu Ala Pro Thr
1 5

<210> 299
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 299

Gln Ala Gly His Thr Leu Pro Pro Thr
1 5

<210> 300
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 300

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 Asp Ser
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Arg Glu 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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 301
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 301

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 Asp Ser
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Arg Glu Arg Val Thr Ile Thr Val 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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 302
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 302

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 Asp Ser
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Arg Glu Arg Val Thr Leu Thr Val 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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 303
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 303

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 Asp Ser
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Arg Glu Arg Val Thr Ile Thr Val 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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 304
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 304

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 Asp Ser
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Arg Glu Arg Val Thr Ile Thr Val 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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 305
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 305

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 Asp Ser
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Arg Glu Arg Val Thr Ile Thr Val 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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 306
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 306

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 Asp Ser
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Arg Glu Arg Val Thr Ile Thr Val 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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 307
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 307

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 Asp Ala
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Arg Glu 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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 308
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 308

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 Glu Ser
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Arg Glu 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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 309
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 309

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 Asp Ser
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Ala Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Arg Glu 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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 310
<211> 117
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 310

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 Asp Ser
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Ala Asp Ala Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Arg Glu 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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 311
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 311

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 Asp Ser
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ala Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Arg Glu 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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 312
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 312

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 Asp Ser
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Arg Glu 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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 313
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 313

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 Asp Ser
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Arg Glu 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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 314
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 314

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 Asp Ala
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Ala Asp Ala Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Arg Glu 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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 315
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 315

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 Asp Ser
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Arg Glu 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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 316
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 316

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 Asp Ser
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

Arg Glu 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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 317
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 317

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 Asp Ser
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Arg Glu 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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 318
<211> 117

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 318

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 Asp Ser
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Arg Glu 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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 319
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 319

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 Asp Ser
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Arg Glu 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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 320
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 320

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 Asp Ser
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Arg Glu 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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 321
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 321

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 Asp Ser
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Arg Glu 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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 322
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 322

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 Asp Ser
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Arg Glu 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

Val Leu Ala Pro Arg Trp Tyr Phe Ser Ala Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 323
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 323

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 Asp Ser
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Arg Glu 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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 324
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 324

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 Asp Ser
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 325
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 325

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 Asp Ser
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Arg Glu 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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 326

<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 326

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

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

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

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg 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 Gly His Thr Leu Pro Pro
85 90 95

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

<210> 327
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 327

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

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

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

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg 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 Gly His Thr Leu Pro Pro
85 90 95

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

<210> 328
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 328

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

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

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

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg 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 Gly His Thr Leu Pro Pro
85 90 95

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

<210> 329
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 329

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

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

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Thr Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg 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 Gly His Thr Leu Pro Pro
85 90 95

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

<210> 330
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 330

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

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

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Thr Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg 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 Gly His Thr Leu Pro Pro
85 90 95

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

<210> 331
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 331

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

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

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Thr Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

Ser Gly Ser Gly Lys Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly His Thr Leu Pro Pro
85 90 95

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

<210> 332
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 332

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

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

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Thr Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

Ser Gly Ser Gly Lys Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly His Thr Leu Pro Pro
85 90 95

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

<210> 333
<211> 107
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 333

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

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

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

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg 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 Gly His Thr Leu Pro Pro
85 90 95

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

<210> 334
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 334

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

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

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

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg 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 Gly His Thr Leu Pro Pro
85 90 95

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

<210> 335
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 335

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

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

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

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg 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 Gly His Thr Leu Pro Pro
85 90 95

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

<210> 336
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 336

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

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

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

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg 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 Gly His Thr Leu Pro Pro
85 90 95

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

<210> 337
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 337

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

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

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

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg 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 Gly His Thr Leu Pro Pro
85 90 95

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

<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 Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

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

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg 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 Gly His Thr Leu 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 Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

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

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg 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 Gly His Thr Leu Pro Pro
85 90 95

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

<210> 340
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 340

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

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

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

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg 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 Gly His Thr Leu Pro Pro
85 90 95

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

<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 Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

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

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg 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 Gly His Thr Leu Pro Ala
85 90 95

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

<210> 342
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 342

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

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

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

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg 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 Gly His Thr Ala Pro Pro
85 90 95

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

<210> 343
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 343

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

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

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

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg 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 Gly Ala Thr Leu Pro Pro
85 90 95

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

<210> 344
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 344

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

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

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

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg 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 Gly His Ala Leu Pro Pro
85 90 95

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

<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 Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg 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 His Thr Leu Pro Pro
85 90 95

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

<210> 346
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 346

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

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

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

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg 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 Gly His Thr Leu Ala Pro
85 90 95

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

<210> 347
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 347

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

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

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

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg 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 Ala Gly His Thr Leu Pro Pro
85 90 95

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

<210> 348
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 348

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

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

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

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg 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 Gly His Thr Leu Pro Pro
85 90 95

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

<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 Val Gly
1 5 10 15

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

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

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg 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 Gly His Thr Leu Pro Pro
85 90 95

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

<210> 350
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 350

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

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

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

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg 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 Gly His Thr Leu Pro Pro
85 90 95

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

<210> 351
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 351

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

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

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

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg 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 Gly His Thr Leu Pro Pro
85 90 95

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

<210> 352
<211> 244
<212> PRT
<213> 智人

<400> 352

Met Arg Trp Cys Leu Leu Leu Ile Trp Ala Gln Gly Leu Arg Gln Ala
1 5 10 15

Pro Leu Ala Ser Gly Met Met Thr Gly Thr Ile Glu Thr Thr Gly Asn
20 25 30

Ile Ser Ala Glu Lys Gly Gly Ser Ile Ile Leu Gln Cys His Leu Ser
35 40 45

Ser Thr Thr Ala Gln Val Thr Gln Val Asn Trp Glu Gln Gln Asp Gln
50 55 60

Leu Leu Ala Ile Cys Asn Ala Asp Leu Gly Trp His Ile Ser Pro Ser
65 70 75 80

Phe Lys Asp Arg Val Ala Pro Gly Pro Gly Leu Gly Leu Thr Leu Gln
85 90 95

Ser Leu Thr Val Asn Asp Thr Gly Glu Tyr Phe Cys Ile Tyr His Thr
100 105 110

Tyr Pro Asp Gly Thr Tyr Thr Gly Arg Ile Phe Leu Glu Val Leu Glu
115 120 125

Ser Ser Val Ala Glu His Gly Ala Arg Phe Gln Ile Pro Leu Leu Gly
130 135 140

Ala Met Ala Ala Thr Leu Val Val Ile Cys Thr Ala Val Ile Val Val
145 150 155 160

Val Ala Leu Thr Arg Lys Lys Lys Ala Leu Arg Ile His Ser Val Glu
165 170 175

Gly Asp Leu Arg Arg Lys Ser Ala Gly Gln Glu Glu Trp Ser Pro Ser
180 185 190

Ala Pro Ser Pro Pro Gly Ser Cys Val Gln Ala Glu Ala Ala Pro Ala
195 200 205

Gly Leu Cys Gly Glu Gln Arg Gly Glu Asp Cys Ala Glu Leu His Asp
210 215 220

Tyr Phe Asn Val Leu Ser Tyr Arg Ser Leu Gly Asn Cys Ser Phe Phe
225 230 235 240

Thr Glu Thr Gly

<210> 353
<211> 223
<212> PRT
<213> 智人

<400> 353

Met Met Thr Gly Thr Ile Glu Thr Thr Gly Asn Ile Ser Ala Glu Lys
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ile Ile Leu Gln Cys His Leu Ser Ser Thr Thr Ala Gln
20 25 30

Val Thr Gln Val Asn Trp Glu Gln Gln Asp Gln Leu Leu Ala Ile Cys
35 40 45

Asn Ala Asp Leu Gly Trp His Ile Ser Pro Ser Phe Lys Asp Arg Val
50 55 60

Ala Pro Gly Pro Gly Leu Gly Leu Thr Leu Gln Ser Leu Thr Val Asn
65 70 75 80

Asp Thr Gly Glu Tyr Phe Cys Ile Tyr His Thr Tyr Pro Asp Gly Thr
85 90 95

Tyr Thr Gly Arg Ile Phe Leu Glu Val Leu Glu Ser Ser Val Ala Glu
100 105 110

His Gly Ala Arg Phe Gln Ile Pro Leu Leu Gly Ala Met Ala Ala Thr
115 120 125

Leu Val Val Ile Cys Thr Ala Val Ile Val Val Val Ala Leu Thr Arg
130 135 140

Lys Lys Lys Ala Leu Arg Ile His Ser Val Glu Gly Asp Leu Arg Arg
145 150 155 160

Lys Ser Ala Gly Gln Glu Glu Trp Ser Pro Ser Ala Pro Ser Pro Pro
165 170 175

Gly Ser Cys Val Gln Ala Glu Ala Ala Pro Ala Gly Leu Cys Gly Glu
180 185 190

Gln Arg Gly Glu Asp Cys Ala Glu Leu His Asp Tyr Phe Asn Val Leu
195 200 205

Ser Tyr Arg Ser Leu Gly Asn Cys Ser Phe Phe Thr Glu Thr Gly
210 215 220

<210> 354
<211> 249
<212> PRT
<213> 智人

<400> 354

Leu His Cys Val Gly Asp Thr Tyr Pro Ser Asn Asp Arg Cys Cys His
1 5 10 15

Glu Cys Arg Pro Gly Asn Gly Met Val Ser Arg Cys Ser Arg Ser Gln
20 25 30

Asn Thr Val Cys Arg Pro Cys Gly Pro Gly Phe Tyr Asn Asp Val Val
35 40 45

```
Ser Ser Lys Pro Cys Lys Pro Cys Thr Trp Cys Asn Leu Arg Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Glu Arg Lys Gln Leu Cys Thr Ala Thr Gln Asp Thr Val Cys Arg
65                  70                  75                  80

Cys Arg Ala Gly Thr Gln Pro Leu Asp Ser Tyr Lys Pro Gly Val Asp
                85                  90                  95

Cys Ala Pro Cys Pro Pro Gly His Phe Ser Pro Gly Asp Asn Gln Ala
            100                 105                 110

Cys Lys Pro Trp Thr Asn Cys Thr Leu Ala Gly Lys His Thr Leu Gln
        115                 120                 125

Pro Ala Ser Asn Ser Ser Asp Ala Ile Cys Glu Asp Arg Asp Pro Pro
    130                 135                 140

Ala Thr Gln Pro Gln Glu Thr Gln Gly Pro Pro Ala Arg Pro Ile Thr
145                 150                 155                 160

Val Gln Pro Thr Glu Ala Trp Pro Arg Thr Ser Gln Gly Pro Ser Thr
                165                 170                 175

Arg Pro Val Glu Val Pro Gly Gly Arg Ala Val Ala Ala Ile Leu Gly
            180                 185                 190

Leu Gly Leu Val Leu Gly Leu Leu Gly Pro Leu Ala Ile Leu Leu Ala
        195                 200                 205

Leu Tyr Leu Leu Arg Arg Asp Gln Arg Leu Pro Pro Asp Ala His Lys
    210                 215                 220

Pro Pro Gly Gly Gly Ser Phe Arg Thr Pro Ile Gln Glu Glu Gln Ala
225                 230                 235                 240

Asp Ala His Ser Thr Leu Ala Lys Ile
                245
```

申請專利範圍

1. 一種特異性結合人類 TIGIT 之抗體，其中該抗體包含以下六個高變區(HVR)：

HVR-H1，其包含胺基酸序列 SNSAAWN (SEQ ID NO: 1)；

HVR-H2，其包含胺基酸序列 KTYYRFKWYSDYAVSVKG (SEQ ID NO: 2)；

HVR-H3，其包含胺基酸序列 ESTTYDLLAGPFDY (SEQ ID NO: 3)；

HVR-L1，其包含胺基酸序列 KSSQTVLYSSNNKKYLA (SEQ ID NO: 4)；

HVR-L2，其包含胺基酸序列 WASTRES (SEQ ID NO: 5)；及

HVR-L3，其包含胺基酸序列 QQYYSTPFT (SEQ ID NO: 6)。

2. 如申請專利範圍第 1 項之抗體，其中該抗體進一步包含以下輕鏈可變區構架區(FR)：

FR-L1，其包含胺基酸序列 DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC (SEQ ID NO: 7)；

FR-L2，其包含胺基酸序列 WYQQKPGQPPNLLIY (SEQ ID NO: 8)；

FR-L3，其包含胺基酸序列 GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC (SEQ ID NO: 9)；及

FR-L4，其包含胺基酸序列 FGPGTKVEIK (SEQ ID NO: 10)；及以下重鏈可變區 FR：

FR-H1，其包含胺基酸序列 X_1VQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVS (SEQ ID NO: 11)，其中 X_1 為 Q 或 E；

FR-H2，其包含胺基酸序列 WIRQSPSRGLEWLG (SEQ ID NO: 12)；

FR-H3，其包含胺基酸序列 RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR (SEQ ID NO: 13)；及

FR-H4，其包含胺基酸序列 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 14)；或以下重鏈可變區 FR：

FR-H1，其包含胺基酸序列 EVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVS (SEQ ID NO: 15)；

FR-H2，其包含胺基酸序列 WIRQSPSRGLEWLG (SEQ ID NO: 12)；

FR-H3，其包含胺基酸序列 RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFY CTR (SEQ ID NO: 13)；及

FR-H4，其包含胺基酸序列 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 14)；或包含以下重鏈可變區 FR：

FR-H1，其包含胺基酸序列 QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDS VS (SEQ ID NO: 16)；

FR-H2，其包含胺基酸序列 WIRQSPSRGLEWLG (SEQ ID NO: 12)；

FR-H3，其包含胺基酸序列 RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFY CTR (SEQ ID NO: 13)；及

FR-H4，其包含胺基酸序列 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 14)。

3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之抗體，其中該抗體包含(a)與 SEQ ID NO: 34 或 35 之胺基酸序列具有至少 95%序列一致性的重鏈可變區(VH)及(b)與 SEQ ID NO: 36 之胺基酸序列具有至少 95%序列一致性的輕鏈可變區(VL)。

4. 如申請專利範圍第 3 項之抗體，其中該抗體包含(a)與 SEQ ID NO: 34 之胺基酸序列具有至少 95%序列一致性的重鏈可變區(VH)及(b)與 SEQ ID NO: 36 之胺基酸序列具有至少 95%序列一致性的輕鏈可變區(VL)；或包含(a)與 SEQ ID NO: 35 之胺基酸序列具有至少 95%序列一致性的重鏈可變區(VH)及(b)與 SEQ ID NO: 36 之胺基酸序列具有至少 95%序列一致性的輕鏈可變區(VL)。

5. 一種特異性結合人類 TIGIT 之抗體，其中該抗體包含(a)包含 SEQ ID NO: 34 之胺基酸序列之 VH 及(b)包含 SEQ ID NO: 36 之胺基酸序列之 VL。

6. 一種特異性結合人類 TIGIT 之抗體，其中該抗體包含(a)包含 SEQ ID NO: 35 之胺基酸序列之 VH 及(b)包含 SEQ ID NO: 36 之胺基酸序列之 VL。

7. 如申請專利範圍第 1、2、5 及 6 項中任一項之抗體，其中該抗體能夠結合兔 TIGIT。

8. 如申請專利範圍第 1、2、5 及 6 項中任一項之抗體，其中該抗體能夠結合人類 TIGIT 及食蟹獼猴(cyno) TIGIT。

9. 如申請專利範圍第 1、2、5 及 6 項中任一項之抗體，其中該抗體為拮抗抗體。
10. 如申請專利範圍第 9 項之抗體，其中該拮抗抗體以 10 nM 或更低之 IC50 值抑制或阻斷人類 TIGIT 與人類 PVR 之結合。
11. 如申請專利範圍第 10 項之抗體，其中該拮抗抗體以 1 nM 至約 50 nM 之 IC50 值抑制或阻斷 cyno TIGIT 與 cyno PVR 之結合。
12. 如申請專利範圍第 1、2、5 及 6 項中任一項之抗體，其中該抗體為(i)單株抗體；或(ii)人類抗體、人類化抗體或嵌合抗體。
13. 如申請專利範圍第 12 項之抗體，其中該抗體係人類抗體、人類化抗體或嵌合抗體，且其中該構架序列之至少一部分為人類一致構架序列。
14. 如申請專利範圍第 1、2、5 及 6 項中任一項之抗體，其中該抗體為全長抗體。
15. 如申請專利範圍第 1、2、5 及 6 項中任一項之抗體，其中該抗體具有約 3 ml/kg/天至約 10 ml/kg/天之靜脈內注射後清除率。
16. 如申請專利範圍第 1、2、5 及 6 項中任一項之抗體，其中該抗體為結合 TIGIT 之抗體片段。
17. 如申請專利範圍第 1、2、5 及 6 項中任一項之抗體，其中該抗體為 IgG 類抗體。
18. 如申請專利範圍第 17 項之抗體，其中該 IgG 類抗體係 IgG1 子類抗體。
19. 如申請專利範圍第 1、2、5 及 6 項中任一項之抗體，其中該抗體展現效應功能。
20. 一種多核苷酸，其編碼如申請專利範圍第 1-19 項中任一項之抗體。
21. 一種載體，其包含如申請專利範圍第 20 項之多核苷酸。
22. 一種宿主細胞，其包含如申請專利範圍第 21 項之載體。
23. 如申請專利範圍第 22 項之宿主細胞，其中該宿主細胞為原核宿主細胞或真核宿主細胞。
24. 一種產生如申請專利範圍第 1-19 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 22 或 23 項之宿主細胞。
25. 如申請專利範圍第 24 項之方法，其中該方法進一步包括自該宿主細胞或培養基中回收該抗體。

26. 一種免疫結合物，其包含如申請專利範圍第 1-19 項中任一項之抗體及細胞毒性劑。
27. 一種組成物，其包含如申請專利範圍第 1-19 項中任一項之抗體。
28. 如申請專利範圍第 27 項之組成物，其進一步包含醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑。
29. 如申請專利範圍第 27 項之組成物，其中該組成物進一步包含 PD-1 軸結合拮抗劑或額外治療劑。
30. 一種套組，其包括如申請專利範圍第 1-19 項中任一項之抗體及包裝插頁，該包裝插頁包括關於使用該抗體在個體中治療癌症或延遲其進展之說明。

圖式

A
CHO-hTIGIT
或
CHO-cyTIGIT
抗 TIGIT.hIgG1
抗 hIgG1
FITC 標記
*
B
MFI
Ab (nM)
OMT 4.1A4WT
OMT 4.1A4.C96Y
OMT 7.4A3WT
OMT 7.4A3.C96S
OMT 4.1A4.C96S
OMT 7.4A3.C96Y
OMT 4.1D3
1A5.L2H8
同型
C
MFI
Ab (nM)
OMT 4.1A4.WT
OMT 4.1A4.C96Y
OMT 7.4A3.WT
OMT 7.4A3.C96S
OMT 4.1A4.C96S
OMT 7.4A3.C96Y
OMT 4.1D3
1A5.L2H8
同型

圖 1A至圖 1C

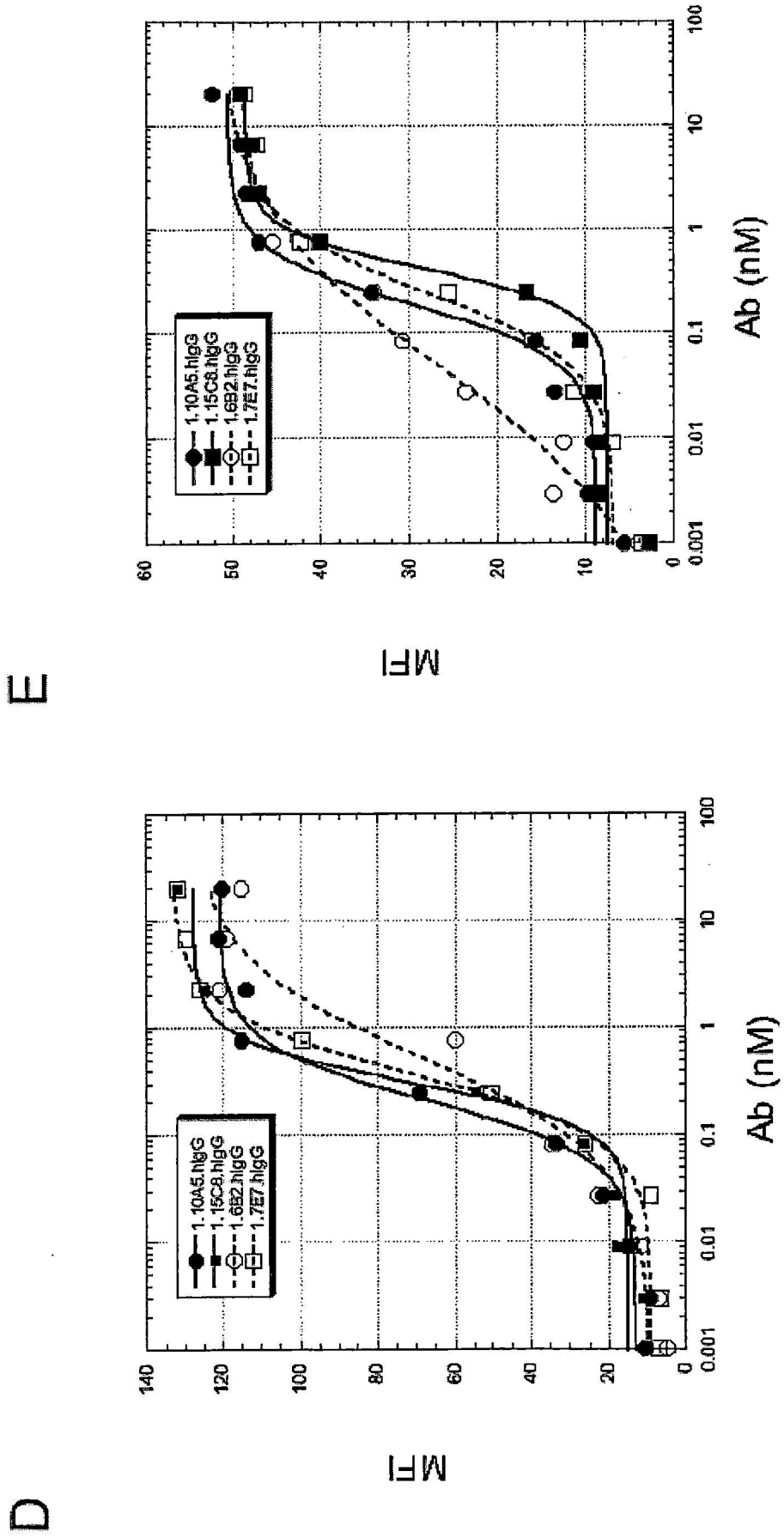

D
MFI
Ab (nM)
1.10A5.hIgG
1.15C8.hIgG
1.6B2.hIgG
1.7E7.hIgG
E
MFI
Ab (nM)
1.10A5.hIgG
1.15C8.hIgG
1.6B2.hIgG
1.7E7.hIgG

圖 1D至圖 1E

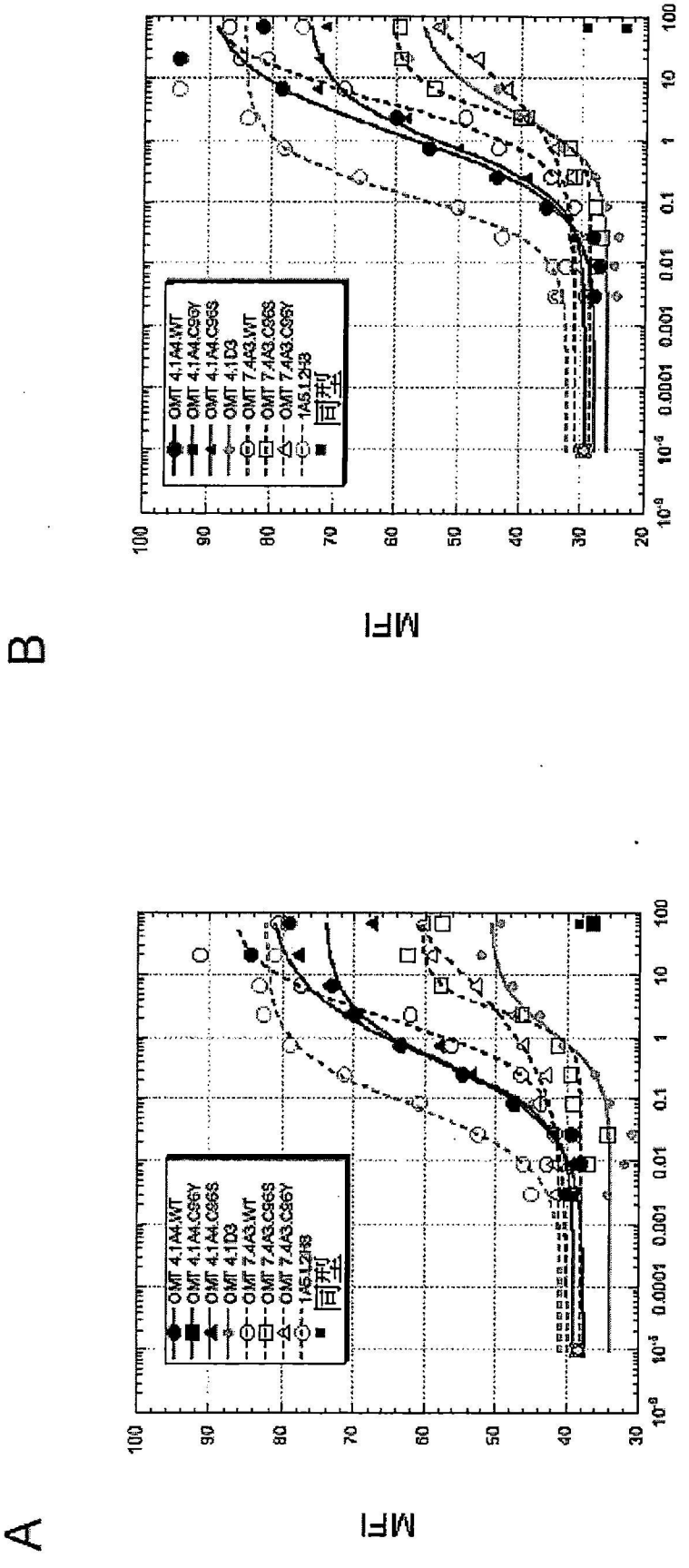

A
B
MFI
Ab (nM)
OMT 4.1A4.WT
OMT 4.1A4.C99Y
OMT 4.1A4.C99S
OMT 4.1D3
OMT 7.4A3.WT
OMT 7.4A3.C99S
OMT 7.4A3.C99Y
1A5.L2H3
同型

圖 2A至圖 2B

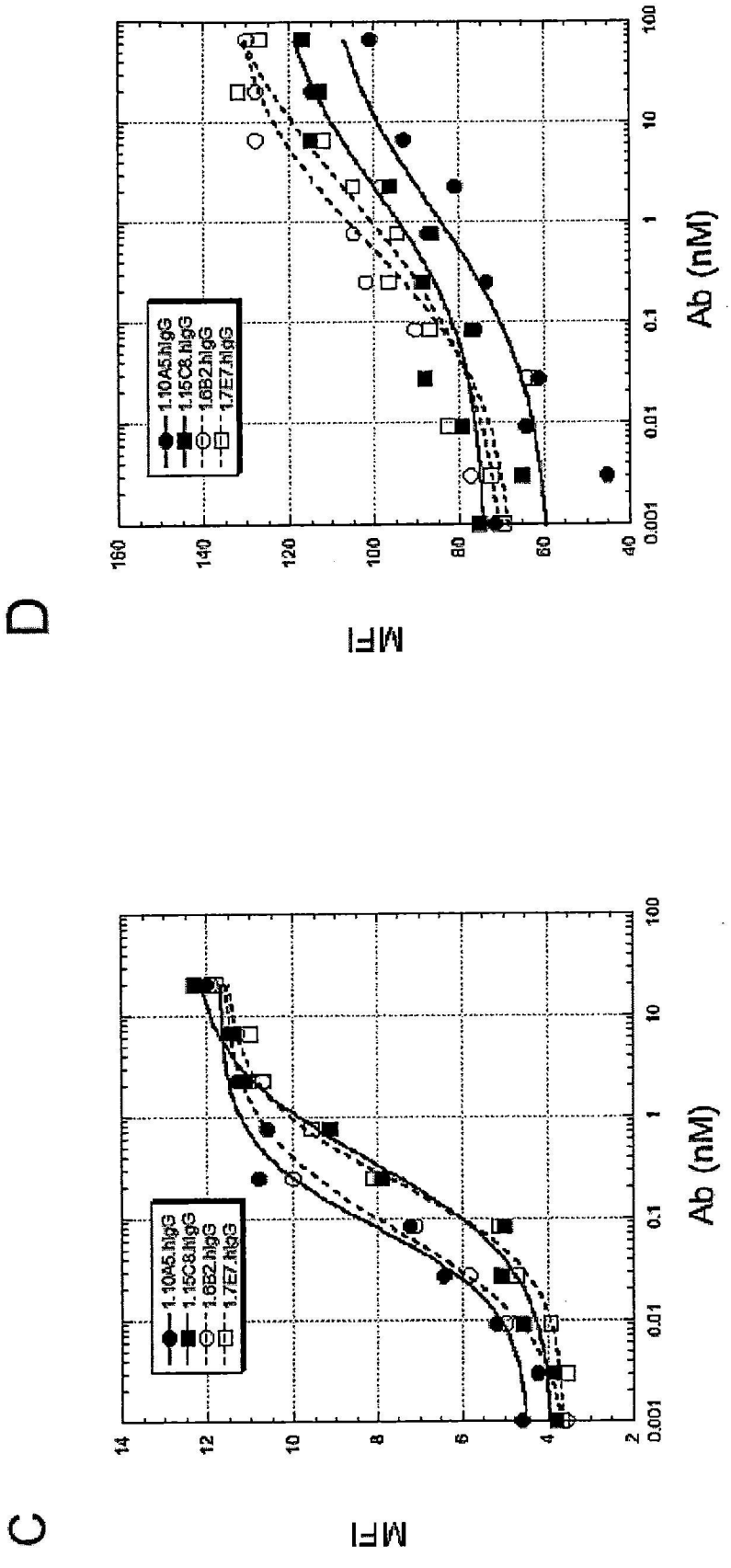

C
MFI
Ab (nM)
1.10A5.hIgG
1.15C8.hIgG
1.6B2.hIgG
1.7E7.hIgG
D
MFI
Ab (nM)
1.10A5.hIgG
1.15C8.hIgG
1.6B2.hIgG
1.7E7.hIgG

圖 2C至圖 2D

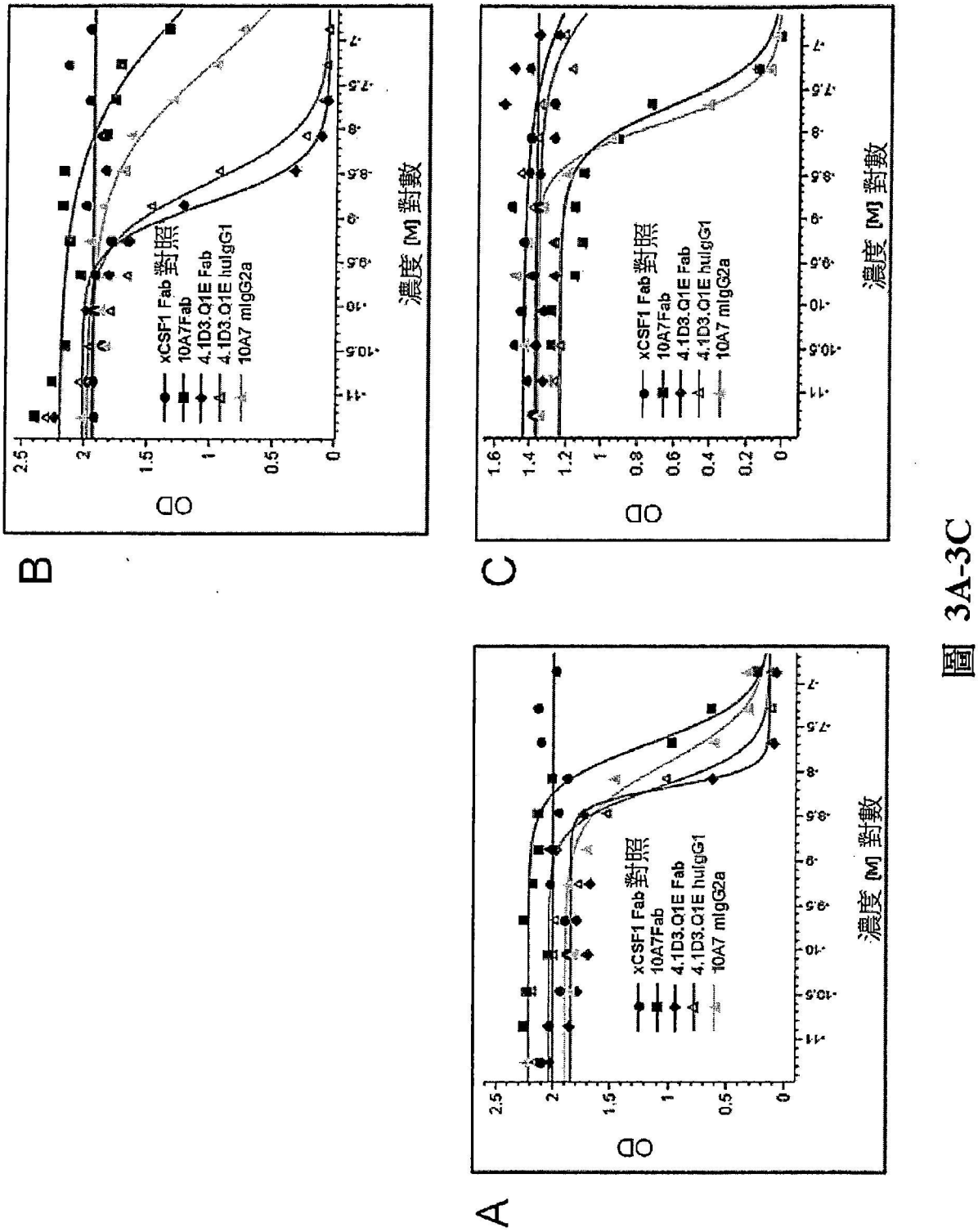

A
B
C
OD
濃度 [M] 對數
xCSF1 Fab 對照
10A7Fab
4.1D3.Q1E Fab
4.1D3.Q1E hulgG1
10A7 mlgG2a

圖 3A-3C

抗 TIGIT	阻斷 ELISA 人類 PVR-Fc:Bio-TIGIT-AviFlag IC50, nM	阻斷 ELISA Cyno PVR-Fc:Bio-TIGIT-AviFlag IC50, nM	阻斷 ELISA 小鼠 PVR-Fc:TIGIT-His IC50, nM
10A7Fab	21.2	>133	20.9
10A7 mIgG2a	12.9	55.7	12.6
4.1D3.Q1E Fab	6.9	1.5	>133
4.1D3.Q1E huIgG1	6.9	2.6	>133
xCSF1 Fab 對照	>133	>133	>133

圖 3D

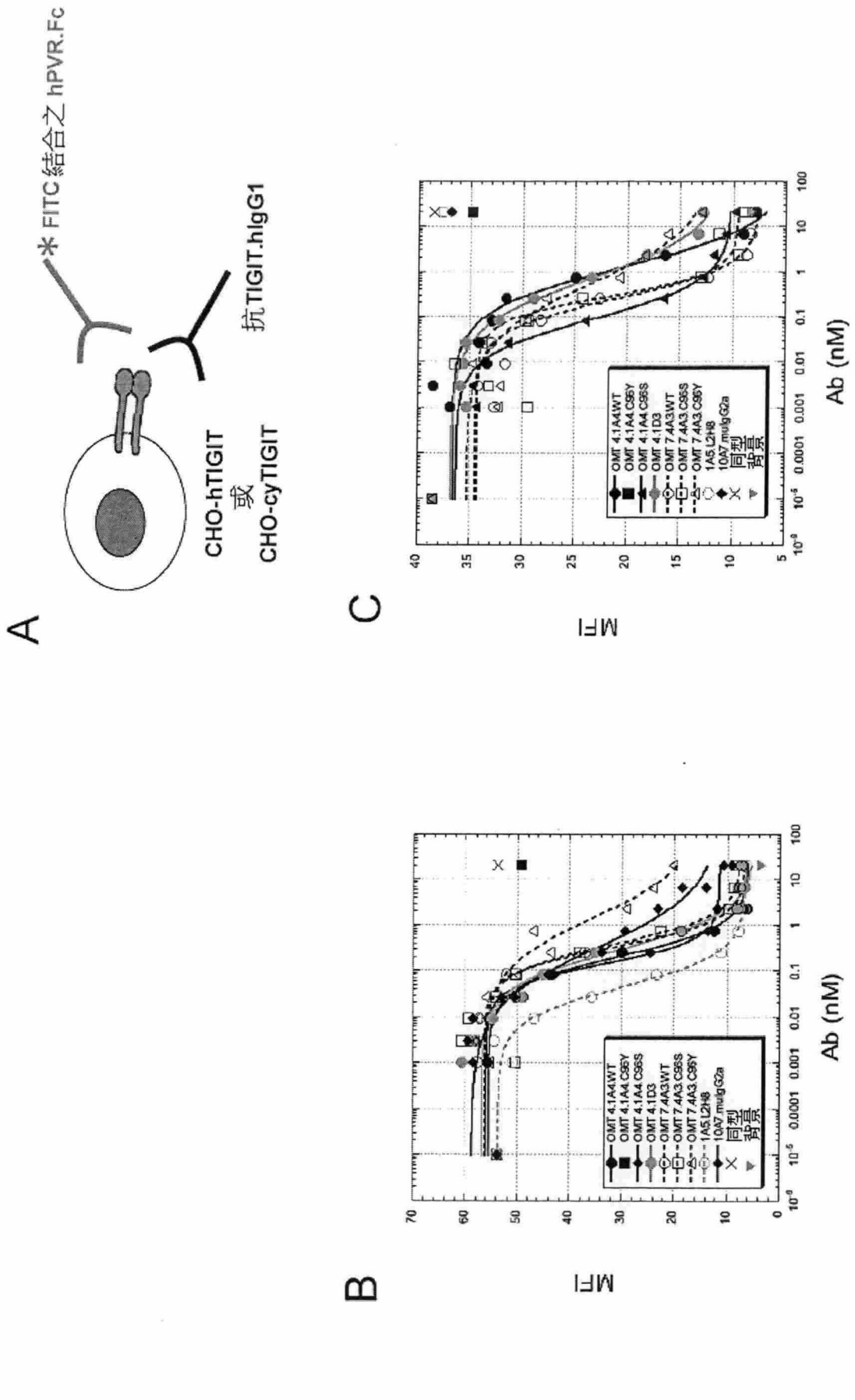
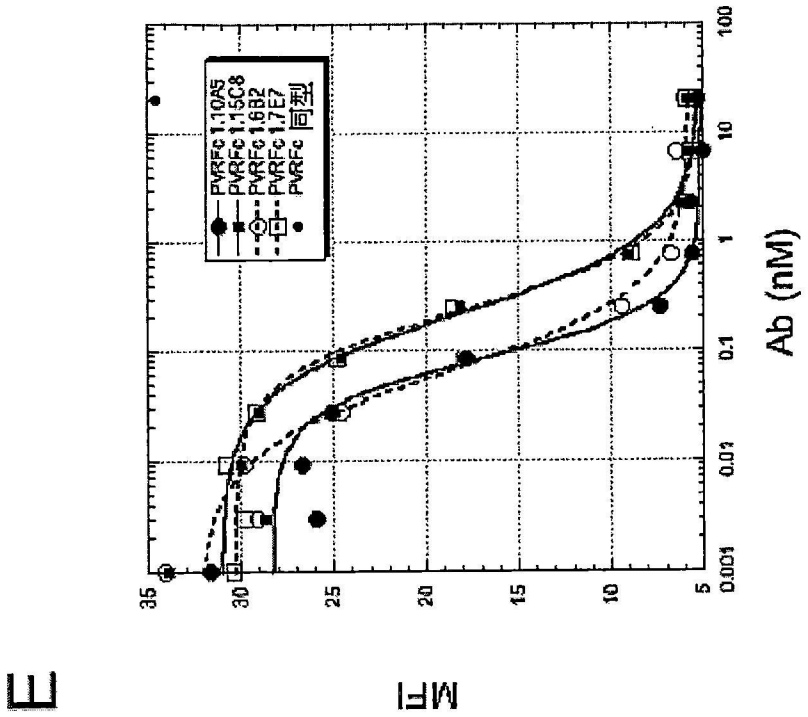

A
* FITC 結合之 hPVR.Fc
抗TIGIT.hIgG1
CHO-hTIGIT
或
CHO-cyTIGIT
B
C
MFI
Ab (nM)
OMT 4.1A4WT
OMT 4.1A4.C95Y
OMT 4.1A4.C95S
OMT 4.1D3
OMT 7.4A3WT
OMT 7.4A3.C95S
OMT 7.4A3.C95Y
1A5.L2H8
10A7 mu/gG2a
同型
背景

圖 4A至圖 4C


E
MFI
Ab (nM)
PVRFc 1.10A5
PVRFc 1.15C8
PVRFc 1.6B2
PVRFc 1.7E7
PVRFc 同型

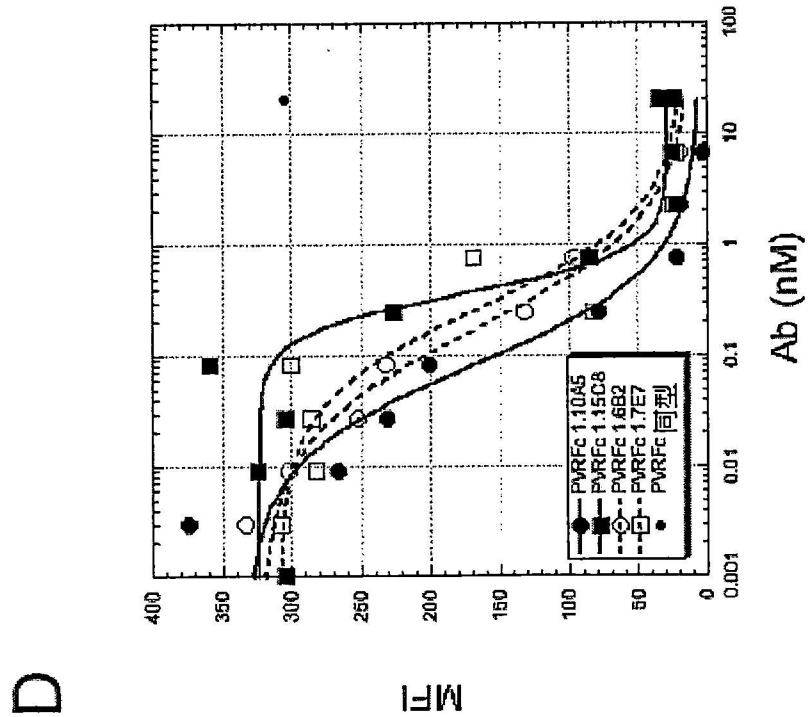

D
MFI
Ab (nM)
PVRFc 1.10A5
PVRFc 1.15C8
PVRFc 1.6B2
PVRFc 1.7E7
PVRFc 同型

圖 4D至圖 4E

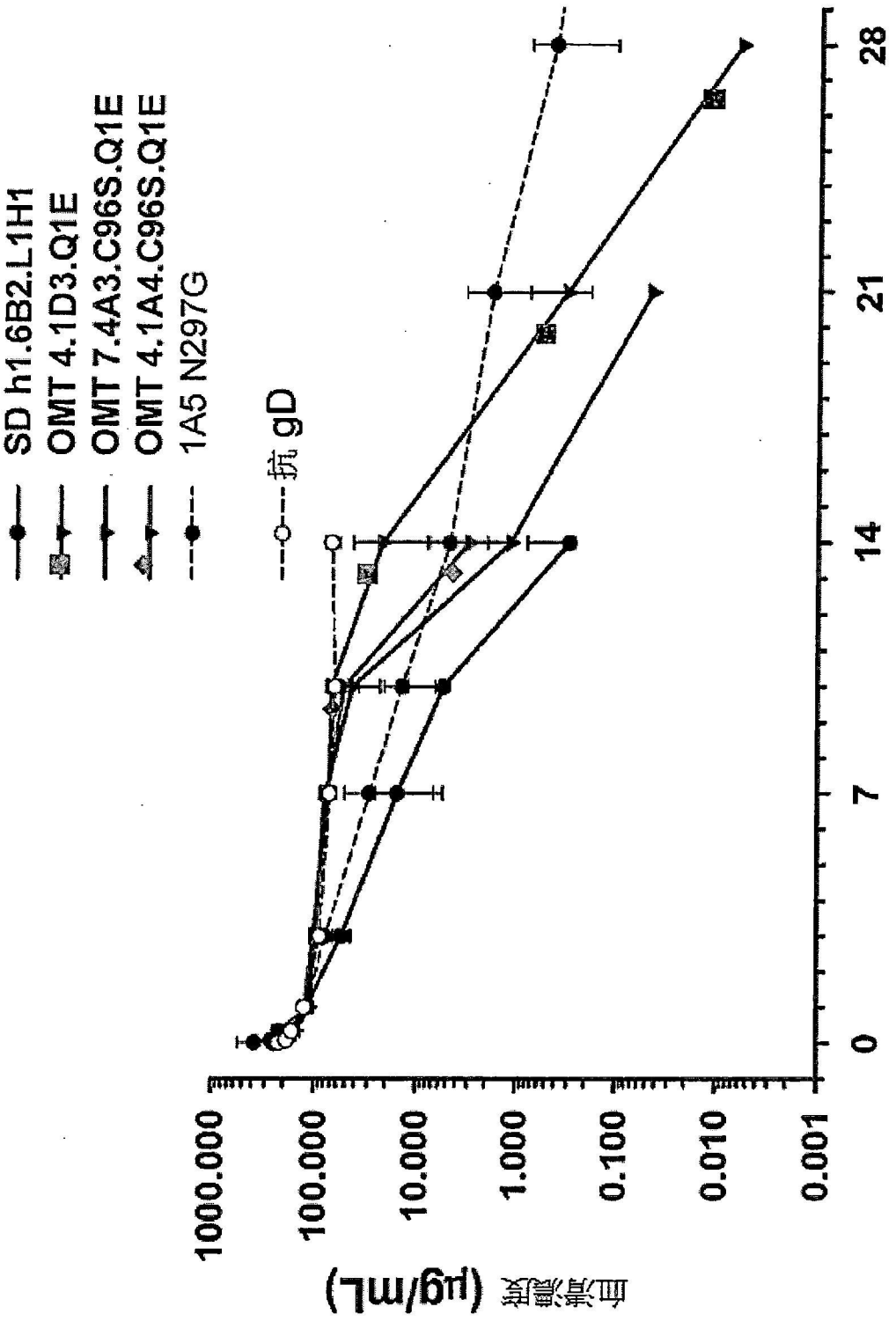

SD h1.6B2.L1H1
OMT 4.1D3.Q1E
OMT 7.4A3.C96S.Q1E
OMT 4.1A4.C96S.Q1E
1A5 N297G
抗 gD
1000.000
100.000
10.000
1.000
0.100
0.010
0.001
血清濃度 (μg/mL)
0
7
14
21
28
時間(天)

圖 5A

抗 TIGIT 變異體	AUC_{INF} (天 • μg/mL)	CL (mL/天/kg)	C_{max} (ug/mL)
抗 gD	3480 ± 1450	3.19 ± 1.18	216 ± 26.7
1A5 N297G	735 ± 166	14.1 ± 2.85	376 ± 168
SD h1.6B2.L1H1	512 ± 88.7	19.9 ± 3.75	246 ± 22.1
OMT 4.1D3.Q1E	1200 ± 88.5	8.39 ± 0.64	214 ± 11.1
OMT 7.4A3.C96S.Q1E	973 ± 128	10.4 ± 1.44	218 ± 18.5
OMT 4.1A4.C96S.Q1E	1016 ± 123	9.93 ± 1.21	206 ± 22.9

圖 5B

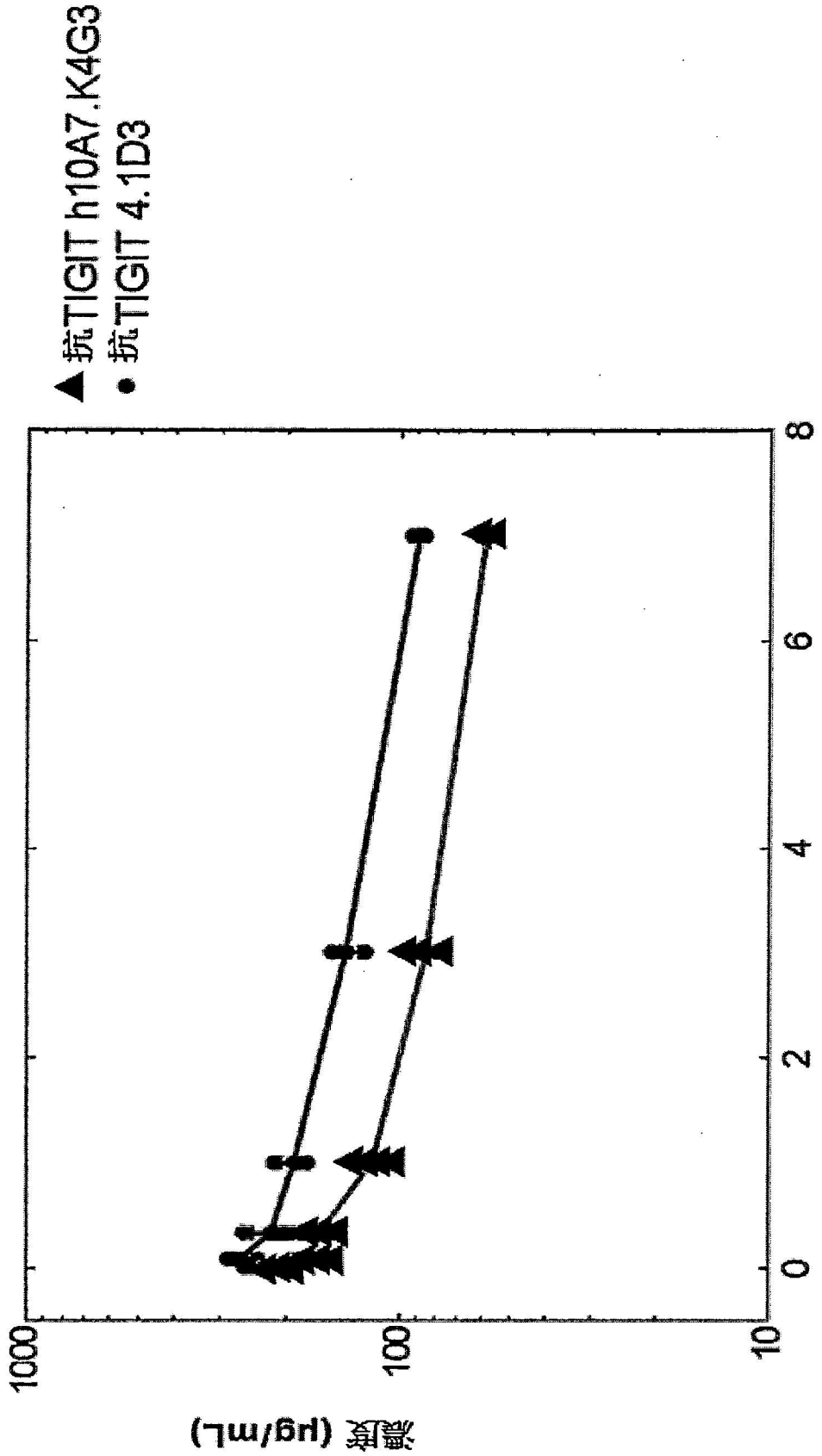


圖 5C

	AUC_{D0-7} (天 *ug/mL) 平均值 (SD)
抗 TIGIT h10A7.K4G3	641 (SD, 34)
抗 TIGIT 4.1D3	1,006 (SD, 49)

圖 5D

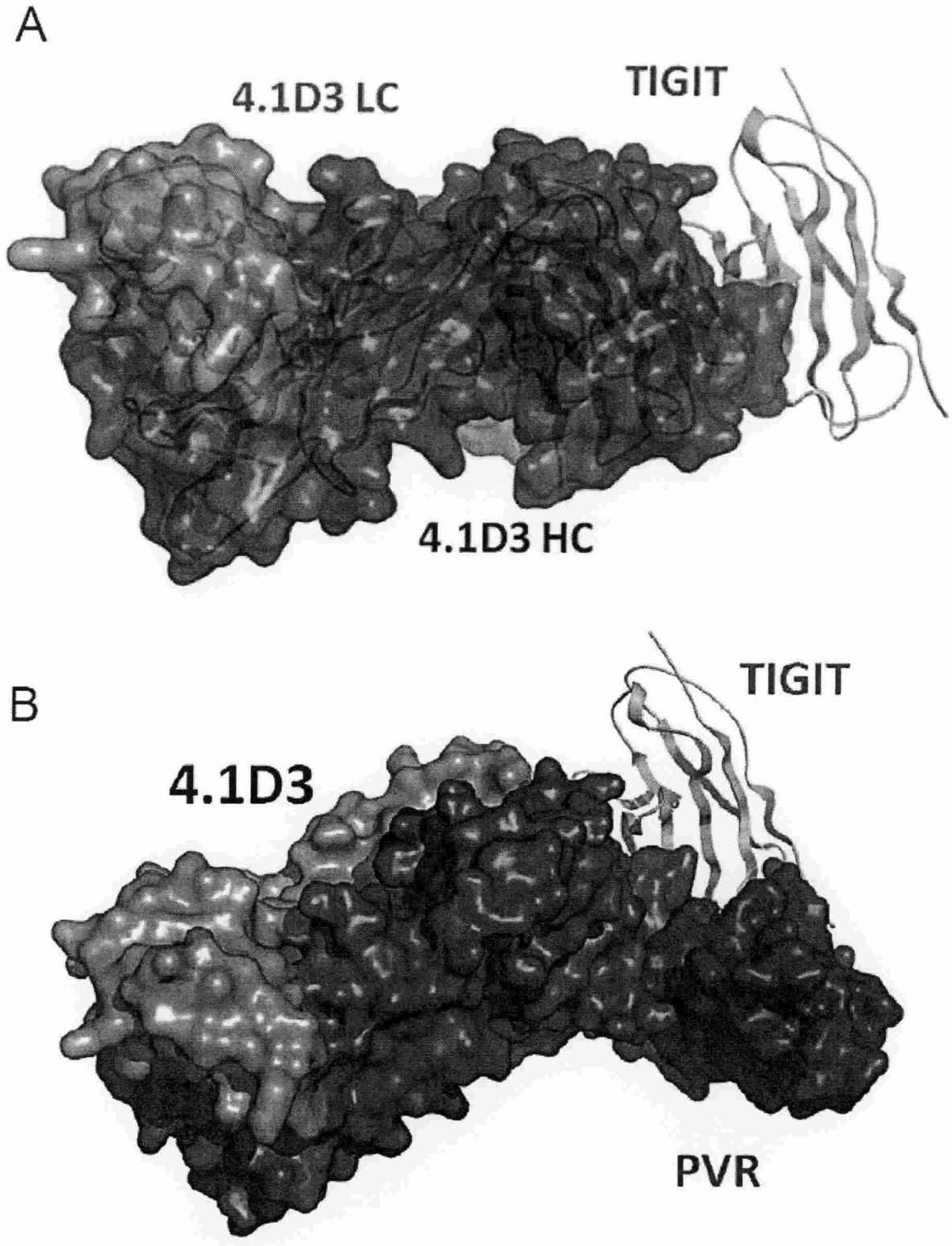


圖 6A至圖 6B

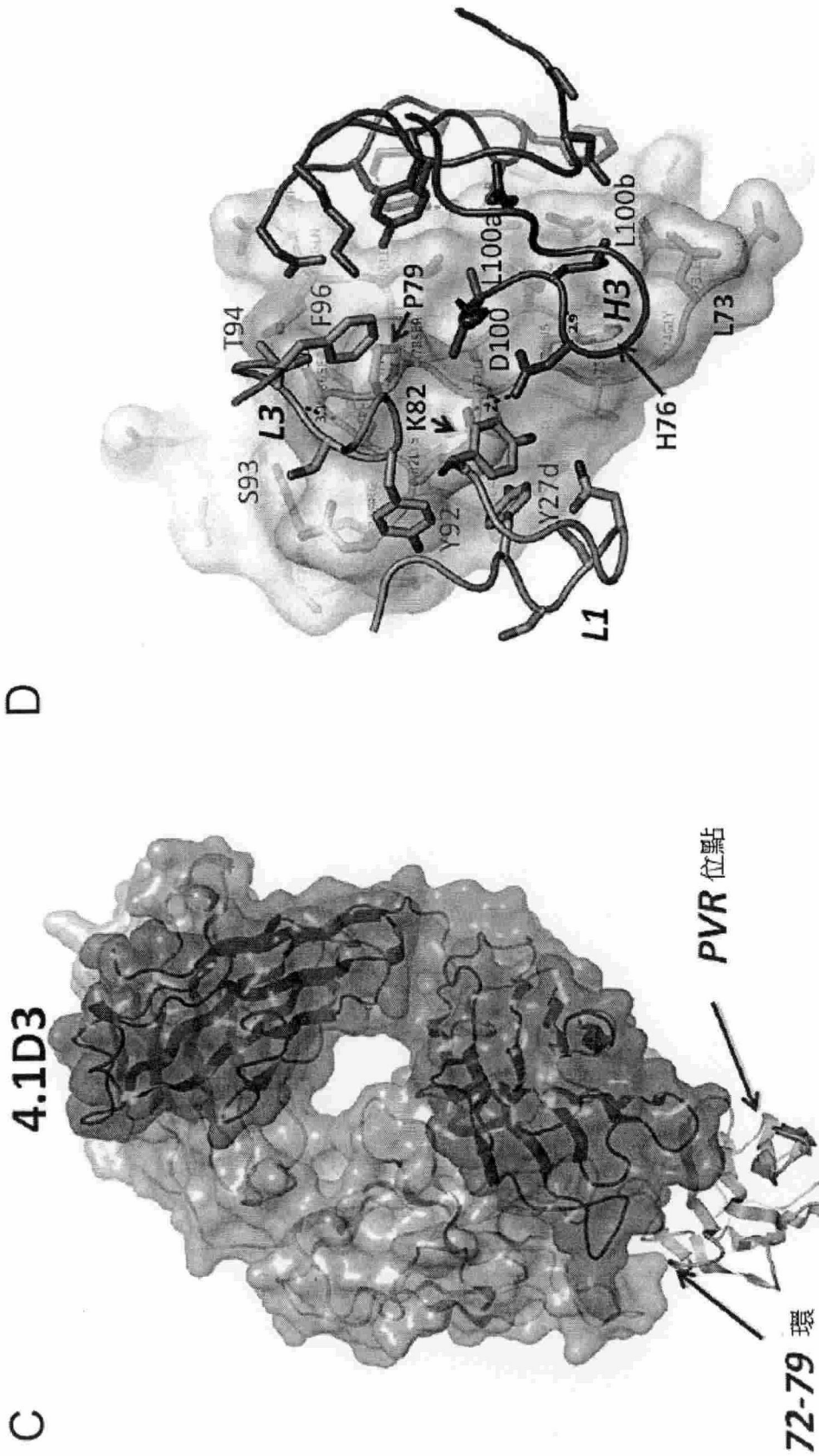

C
4.1D3
PVR 位點
72-79 環
TIGIT
D
T94
F96
P79
L100a
D100
L100b
H3
L73
L3
S93
K82
H76
Y92
Y27d
L1

圖 6C至圖 6D

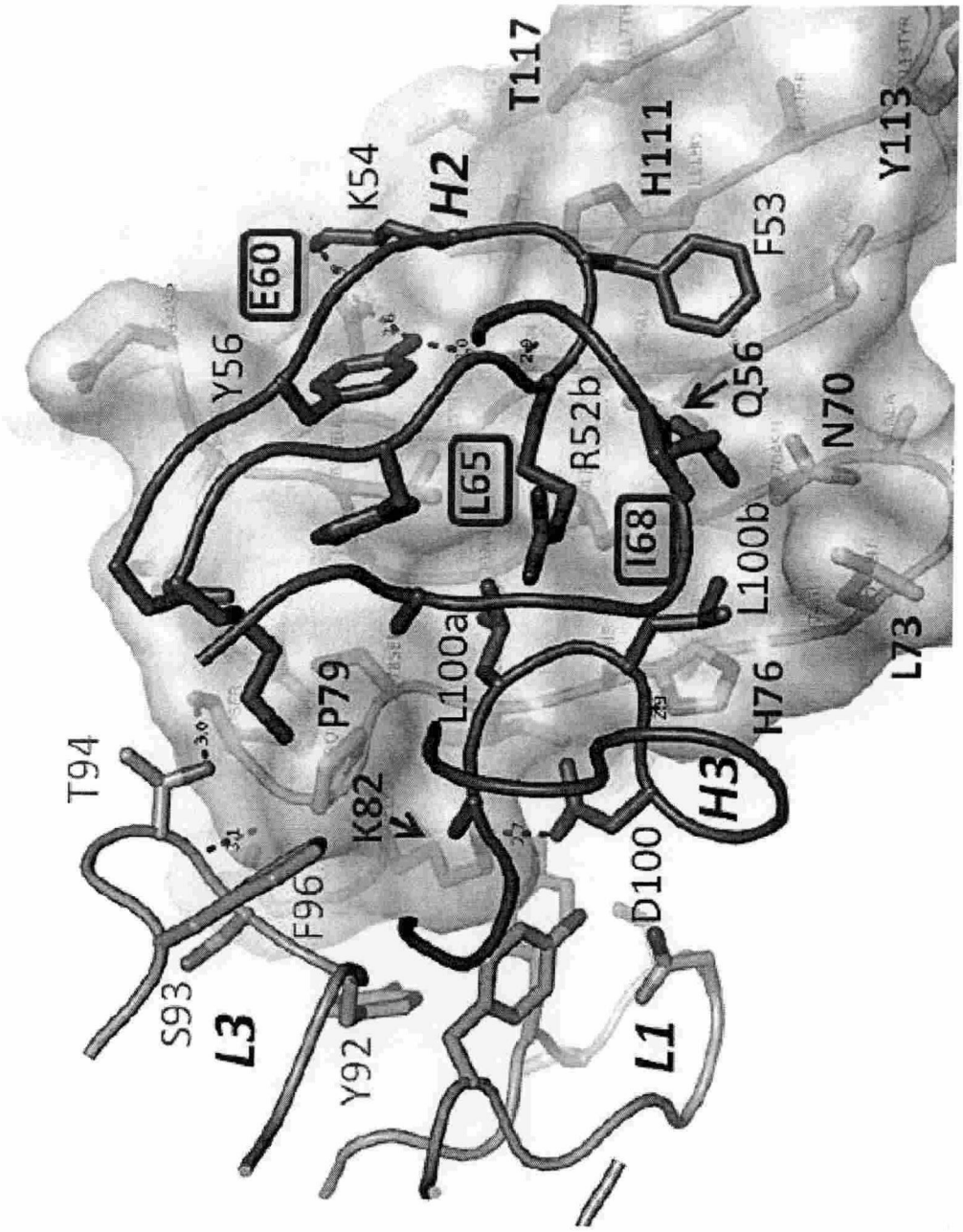

T117
K54
H2
H111
E60
F53
Y113
Y56
Q56
R52b
N70
L65
I68
L100b
L100a
P79
H76
L73
T94
K82
H3
F96
D100
S93
L3
L1
Y92

圖 6E

A

hTIGIT 突變體	結合親和力 KD(nM)[N=2]						
	嵌合 10A7	h1A5.L2H8	4.1D3	7.4A3.C96S	4.1A4.C96S	h6B2.L2H5	h7E7.L5aH9a
WT	44.7 ± 20.1	4.4 ± 0.9	0.5 ± 0.03	1.8 ± 1.1	30.8 ± 0.9	0.7 ± 0.1	0.4 ± 0.1
Q53A	32.0 ± 5.7	5.1 ± 1.7	0.8 ± 0.3	> 100	> 500	0.9 ± 0.1	0.8 ± 0.1
Q56A	29.5 ± 5.0	> 500	2.7 ± 0.9	23.7 ± 11.4	1.4 ± 0.1	1.3 ± 0.1	2.1 ± 0.3
E60A	40.3 ± 8.6	> 500	6.1 ± 0.4	4.8 ± 1.5	7.8 ± 0.1	2.4 ± 0.3	0.7 ± 0.1
L65A	10.6 ± 2.3	50.6 ± 4.0	8.8 ± 1.1	3.9 ± 1.6	42.8 ± 2.9	3.0 ± 0.8	1.0 ± 0.4
I68A	17.1 ± 3.5	> 500	10.5 ± 0.2	4.9 ± 1.8	28.6 ± 2.6	11.5 ± 1.1	0.9 ± 0.3
N70A	24.3 ± 5.7	13.2 ± 3.5	1.7 ± 0.8	10.7 ± 8.7	> 500	2.8 ± 0.1	1.6 ± 0.6
L73A	> 500	41.0 ± 8.3	1.3 ± 0.8	6.4 ± 4.9	82.9 ± 8.9	> 100	44.9 ± 5.9
H76A	> 500	22.3 ± 5.4	0.7 ± 0.3	4.2 ± 1.9	44.5 ± 10.0	> 100	1.0 ± 0.1
H111A	33.3 ± 4.5	12.6 ± 3.7	1.9 ± 1.4	151.2 ± 75.3	85.0 ± 7.6	1.3 ± 0.1	1.8 ± 0.6
Y113A	55.5 ± 16.4	> 500	2.8 ± 1.5	> 100	> 500	2.5 ± 0.6	3.0 ± 1.1
T117A	36.4 ± 6.4	22.7 ± 1.1	0.7 ± 0.4	3.3 ± 1.6	37.9 ± 4.3	1.1 ± 0.1	0.8 ± 0.1

B

hTIGIT突變體	相對於野生型之結合親和力下降 [N=2]						
	嵌合 10A7	h1A5.L2H8	4.1D3	7.4A3.C96S	4.1A4.C96S	h6B2.L2H5	h7E7.L5aH9a
WT	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Q53A	0.7	1.2	1.6	>56	> 16.2	1.3	2.0
Q56A	0.7	> 114	5.4	13.2	0.1	1.9	5.3
E60A	0.9	> 114	12.2	2.7	0.3	3.4	1.8
L65A	0.2	11.5	17.6	2.2	1.4	4.3	2.5
I68A	0.4	> 114	21.0	2.7	0.9	16.4	2.3
N70A	0.5	3.0	3.4	5.9	> 16.2	4.0	4.0
L73A	> 11	9.3	2.6	3.8	2.7	> 142.9	112.2
H76A	> 11	5.1	1.4	2.3	1.4	> 142.9	2.5
H111A	0.7	2.9	3.8	84.0	2.8	1.9	4.5
Y113A	1.2	> 114	5.6	>56	> 16.2	3.6	7.5
T117A	0.8	5.2	1.4	1.8	1.2	1.6	2.0

說明：
>10 倍下降
1-10 倍下降

圖 7A至圖 7B

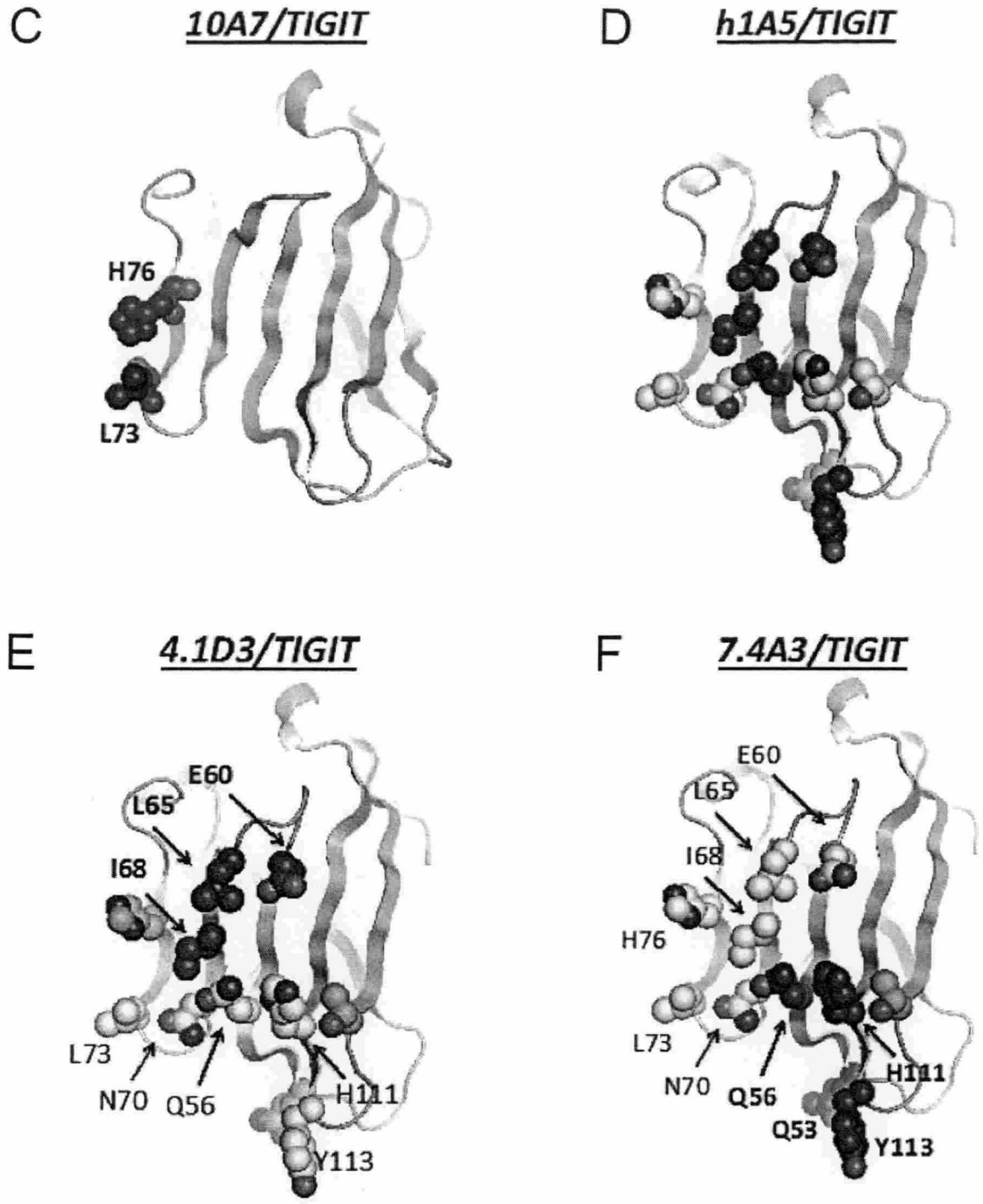

C
10A7/TIGIT
H76
L73
D
h1A5/TIGIT
E
4.1D3/TIGIT
E60
L65
I68
L73
N70
Q56
H111
Y113
F
7.4A3/TIGIT
E60
L65
I68
H76
L73
N70
Q56
Q53
H111
Y113

圖 7C至圖 7F

G
4.1A4/TIGIT
L73
N70
Q53
H111
Y113
H
h6B2/TIGIT
E60
L65
I68
H76
L73
N70
Y113
I
h7E7/TIGIT
L65
I68
H76
L73
N70
Q56
Q53
H111
T117
Y113

圖 7G至圖 7I

Fab 1A5/TIGIT

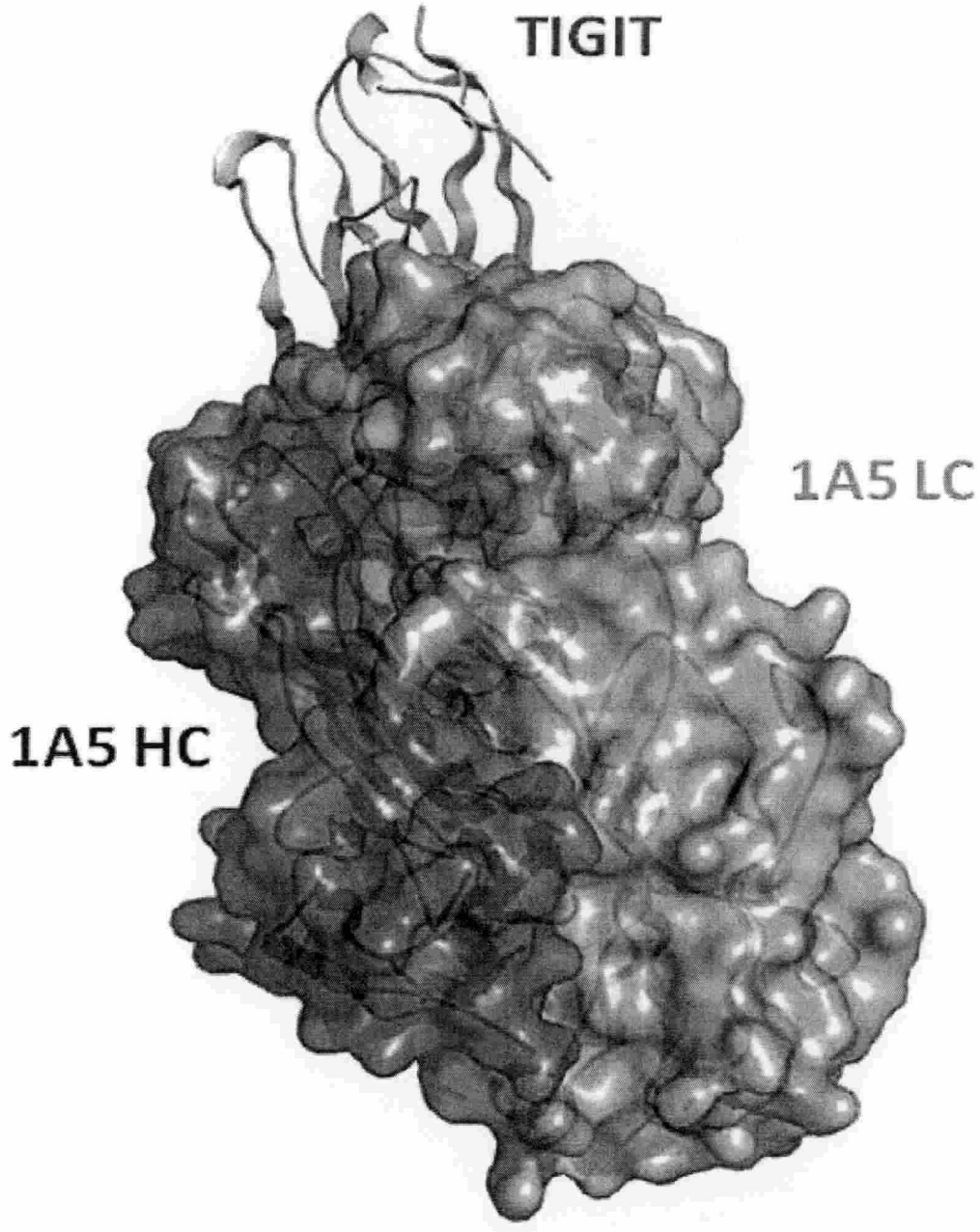


圖 8

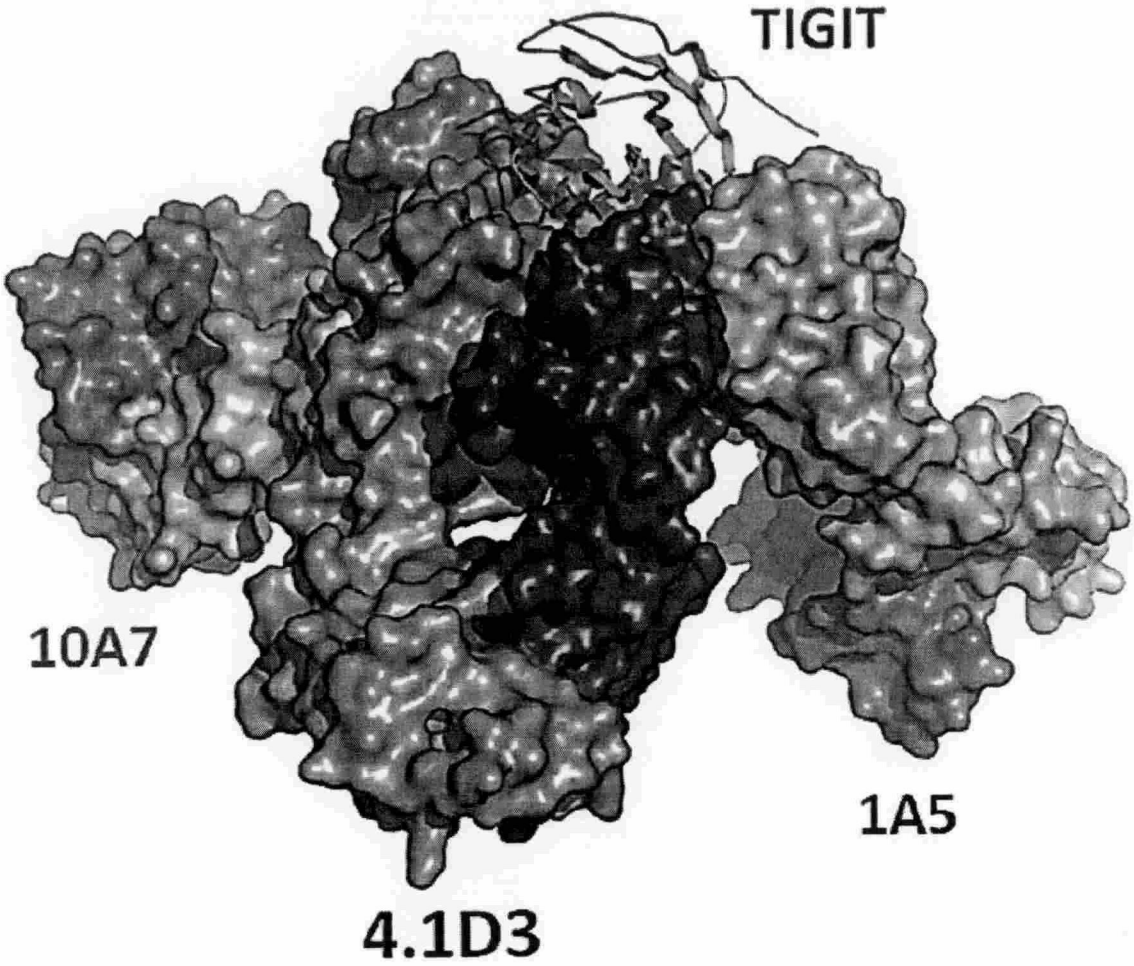


圖 9

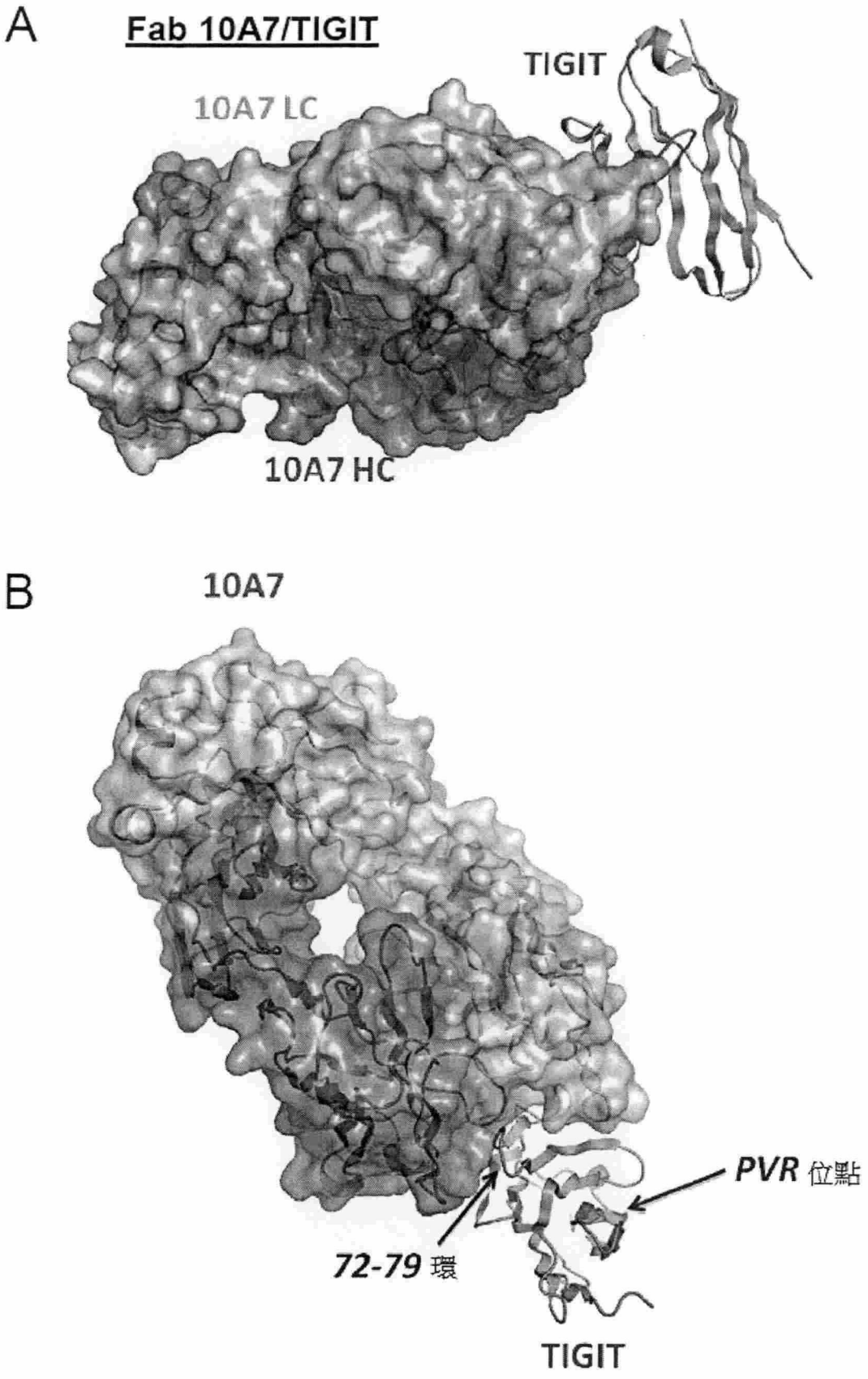

A
Fab 10A7/TIGIT
TIGIT
10A7 LC
10A7 HC
B
10A7
PVR 位點
72-79 環
TIGIT

圖 10A至圖 10B

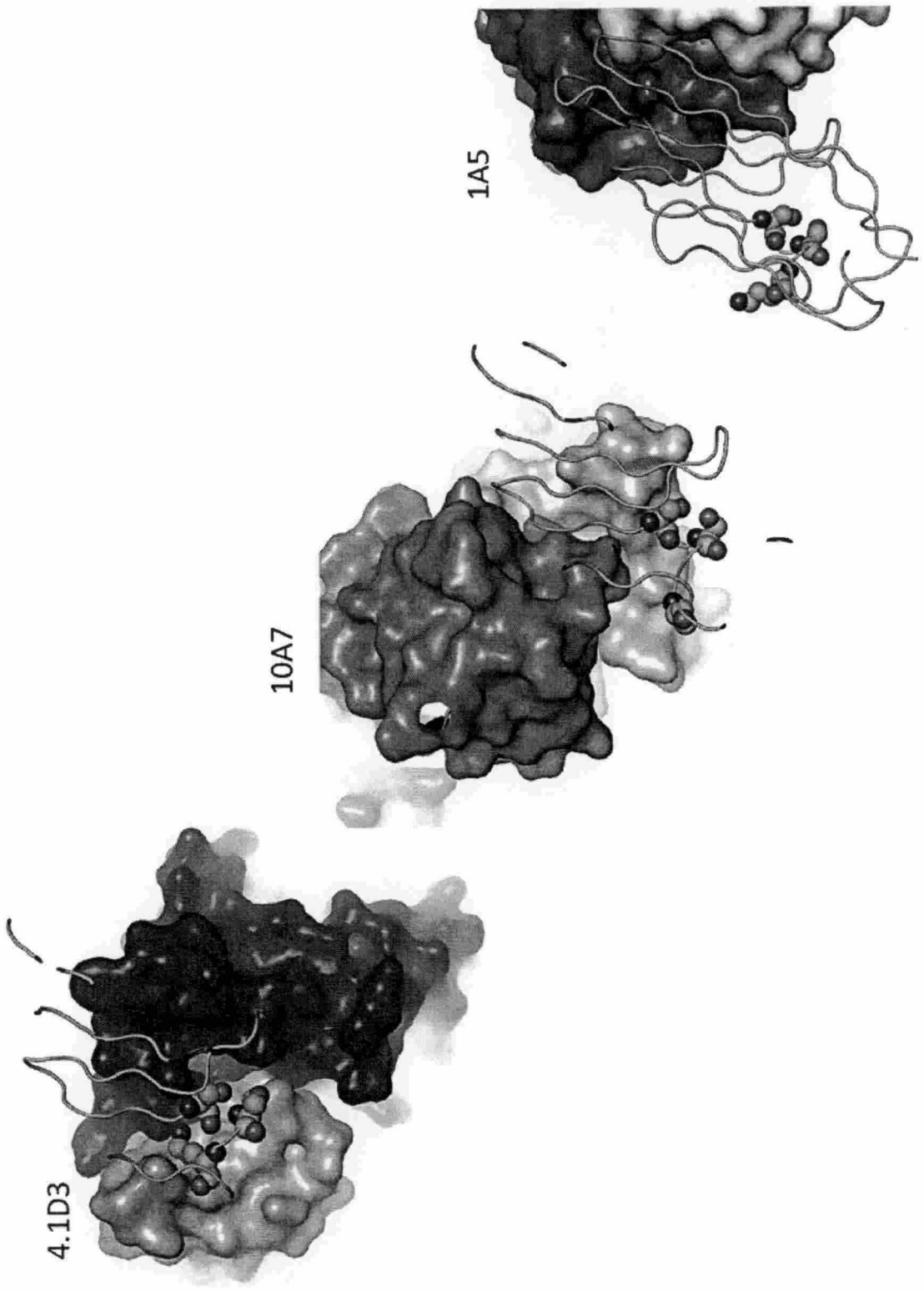


圖 11

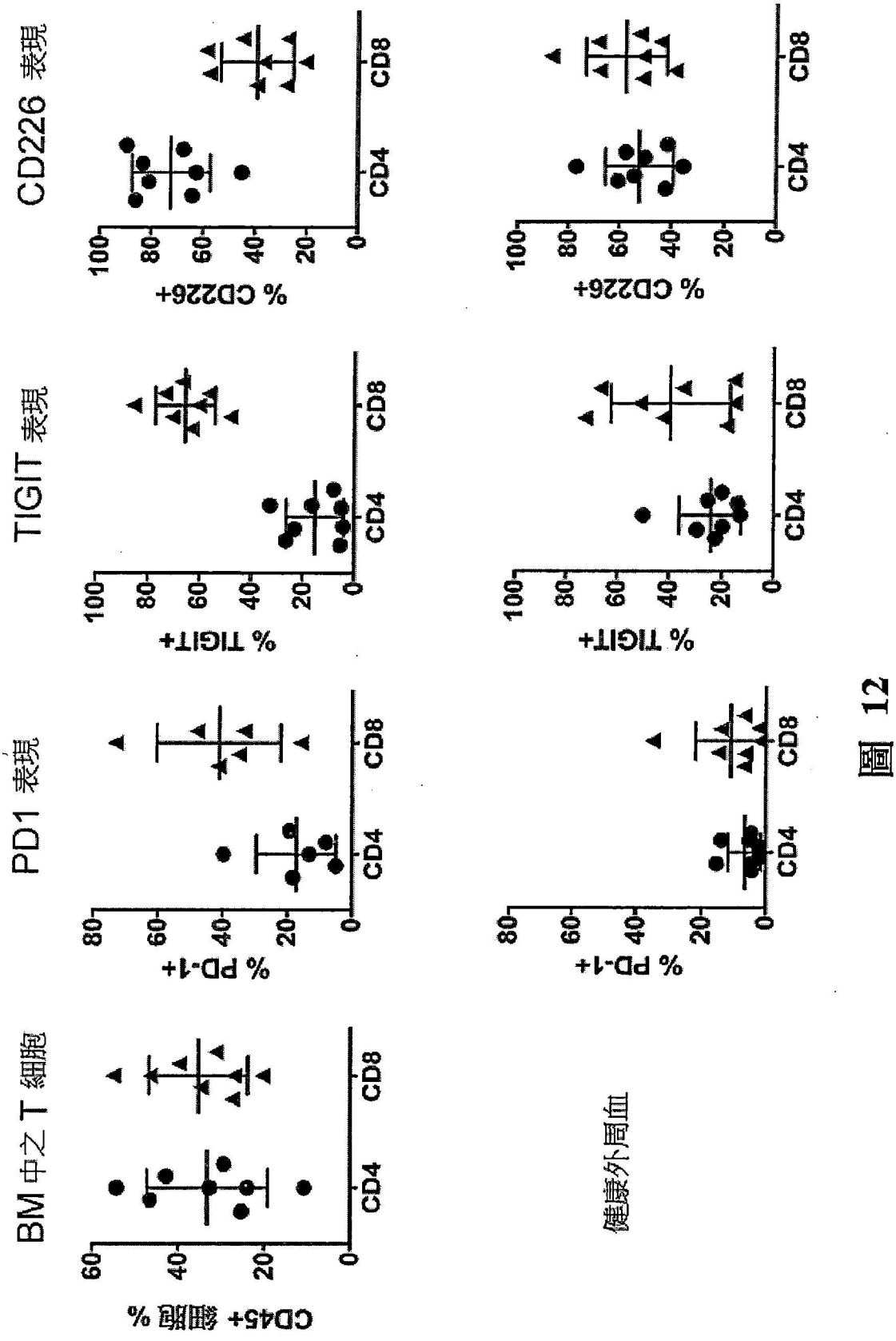

MM
骨髓
BM 中之 T 細胞
CD45+ 細胞 %
PD1 表現
% PD-1+
TIGIT 表現
% TIGIT+
CD226 表現
% CD226+
CD4
CD8
健康外周血
% PD-1+
% TIGIT+
% CD226+
CD4
CD8

圖 12

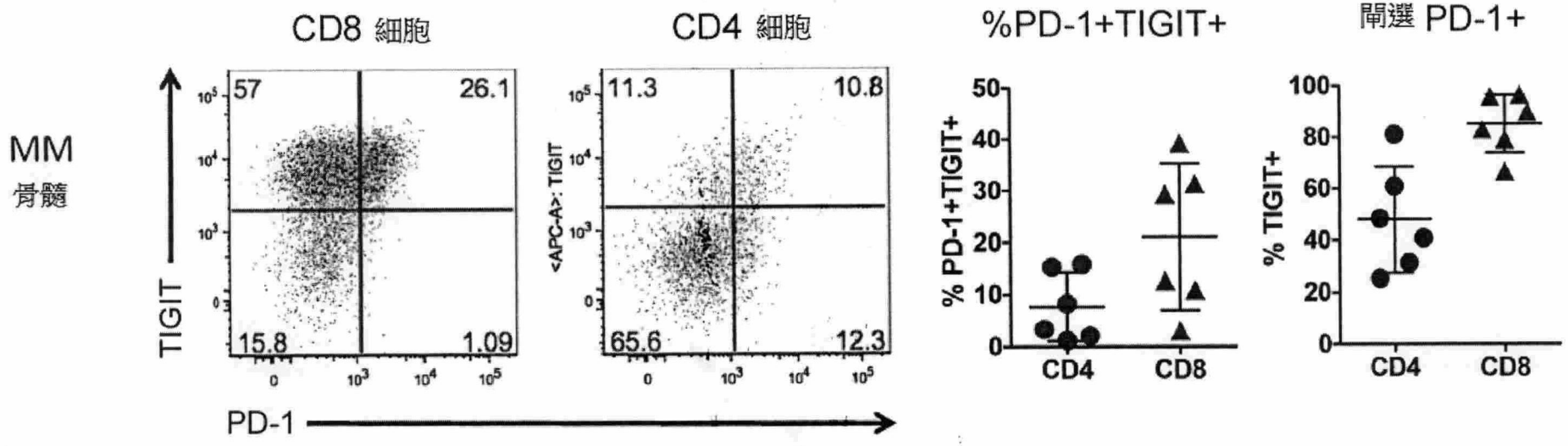

MM
骨髓
CD8 細胞
CD4 細胞
%PD-1+TIGIT+
閘選 PD-1+
TIGIT
PD-1
<APC-A>: TIGIT
57
26.1
15.8
1.09
11.3
10.8
65.6
12.3
% PD-1+TIGIT+
% TIGIT+
CD4
CD8

圖 13