(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106046160 A
(43)申请公布日 2016.10.26

(21)申请号 201610363038.4

(22)申请日 2010.10.06

(30)优先权数据
61/248,960 2009.10.06 US
12/580,943 2009.10.16 US

(62)分案原申请数据
201080053103.4 2010.10.06

(71)申请人 阿莱斯亚生物疗法股份有限公司
地址 加拿大魁北克

(72)发明人 G·B·特雷姆勃雷 M·菲利昂
M·司徒伯雷

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所 11038
代理人 傅宇昌

(51)Int.Cl.
C07K 16/28(2006.01)
C07K 16/30(2006.01)
C12N 15/13(2006.01)
A61K 39/395(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 19/08(2006.01)
A61P 19/02(2006.01)
G01N 33/68(2006.01)

权利要求书3页 说明书94页
序列表201页 附图17页

(54)发明名称

治疗骨丢失相关疾病的 SIGLEC 15 抗体

(57)摘要

本文描述了与Siglec-15特异性结合的新型抗体和抗原结合片段。在一些实施方案中，抗体或抗原结合片段可阻断Siglec-15的生物活性，并适用于治疗骨丢失的组合物，且更具体为适用于具有增高的Siglec-15细胞表面表达的骨病，诸如其中存在破骨细胞的骨降解活性增高的病症。本发明还涉及表达抗体或抗原结合片段(诸如单克隆抗体、人源化抗体或嵌合抗体)的细胞。此外，还公开了利用所述抗体和片段检测和治疗骨丢失、骨相关疾病或癌症的方法。

CN 106046160 A

1.能够与唾液酸结合免疫球蛋白样凝集素15(Siglec-15)特异性结合的分离的抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段包含:

a)SEQ ID NO:38中限定的轻链可变域的3个CDR和SEQ ID NO:40中限定的重链可变域的3个CDR;

b)SEQ ID NO:42中限定的轻链可变域的3个CDR和SEQ ID NO:44中限定的重链可变域的3个CDR;

c)SEQ ID NO:46中限定的轻链可变域的3个CDR和SEQ ID NO:48中限定的重链可变域的3个CDR;

d)SEQ ID NO:50中限定的轻链可变域的3个CDR和SEQ ID NO:52中限定的重链可变域的3个CDR;

e)SEQ ID NO:54中限定的轻链可变域的3个CDR和SEQ ID NO:56中限定的重链可变域的3个CDR;

f)SEQ ID NO:58中限定的轻链可变域的3个CDR和SEQ ID NO:60中限定的重链可变域的3个CDR;

g)SEQ ID NO:62中限定的轻链可变域的3个CDR和SEQ ID NO:64中限定的重链可变域的3个CDR;

h)SEQ ID NO:66中限定的轻链可变域的3个CDR和SEQ ID NO:68中限定的重链可变域的3个CDR;

i)SEQ ID NO:162中限定的轻链可变域的3个CDR和SEQ ID NO:164中限定的重链可变域的3个CDR;

j)SEQ ID NO:166中限定的轻链可变域的3个CDR和SEQ ID NO:168中限定的重链可变域的3个CDR;

k)SEQ ID NO:170中限定的轻链可变域的3个CDR和SEQ ID NO:172中限定的重链可变域的3个CDR;

l)与SEQ ID NO:194具有至少70%序列同一性的轻链可变域和与SEQ ID NO:191具有至少70%序列同一性的重链可变域;

m)与SEQ ID NO:195具有至少70%序列同一性的轻链可变域和与SEQ ID NO:192具有至少70%序列同一性的重链可变域;

n)与SEQ ID NO:196具有至少70%序列同一性的轻链可变域和与SEQ ID NO:193具有至少70%序列同一性的重链可变域;

o)与SEQ ID NO:38具有至少70%序列同一性的轻链可变域和与SEQ ID NO:40具有至少70%序列同一性的重链可变域;

p)与SEQ ID NO:42具有至少70%序列同一性的轻链可变域和与SEQ ID NO:44具有至少70%序列同一性的重链可变域;

q)与SEQ ID NO:46具有至少70%序列同一性的轻链可变域和与SEQ ID NO:48具有至少70%序列同一性的重链可变域;

r)与SEQ ID NO:50具有至少70%序列同一性的轻链可变域和与SEQ ID NO:52具有至少70%序列同一性的重链可变域;

s)与SEQ ID NO:54具有至少70%序列同一性的轻链可变域和与SEQ ID NO:56具有至

少70％序列同一性的重链可变域；

t)与SEQ ID NO:58具有至少70％序列同一性的轻链可变域和与SEQ ID NO:60具有至少70％序列同一性的重链可变域；

u)与SEQ ID NO:62具有至少70％序列同一性的轻链可变域和与SEQ ID NO:64具有至少70％序列同一性的重链可变域；

v)与SEQ ID NO:66具有至少70％序列同一性的轻链可变域和与SEQ ID NO:68具有至少70％序列同一性的重链可变域；

w)与SEQ ID NO:162具有至少70％序列同一性的轻链可变域和与SEQ ID NO:164具有至少70％序列同一性的重链可变域；

x)与SEQ ID NO:166具有至少70％序列同一性的轻链可变域和与SEQ ID NO:168具有至少70％序列同一性的重链可变域;或

y)与SEQ ID NO:170具有至少70％序列同一性的轻链可变域和与SEQ ID NO:172具有至少70％序列同一性的重链可变域。

2.权利要求1的分离的抗体或其抗原结合片段,其中所述分离的抗体或其抗原结合片段包含：

a)包含具有SEQ ID NO:81中所示的氨基酸序列的CDRL1、具有SEQ ID NO:82中所示的氨基酸序列的CDRL2和具有SEQ ID NO:83中所示的氨基酸序列的CDRL3的轻链可变域,和

b)包含具有SEQ ID NO:84中所示的氨基酸序列的CDRH1、具有SEQ ID NO:85中所示的氨基酸序列的CDRH2和具有SEQ ID NO:86中所示的氨基酸序列的CDRH3的重链可变域。

3.权利要求1或2的分离的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段是单克隆抗体、嵌合抗体、人源化抗体或人抗体。

4.权利要求1或2的分离的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗原结合片段选自:scFv、Fab、Fab′或$(Fab')_2$。

5.权利要求1或2的分离的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体包含人抗体的恒定区。

6.权利要求1至5中任一项的分离的抗体或其抗原结合片段,其中所述恒定区来自人IgG1免疫球蛋白或来自人IgG2免疫球蛋白。

7.权利要求1至6中任一项的分离的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段与治疗性部分或可检测部分偶联。

8.权利要求1至7中任一项的分离的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包含:具有SEQ ID NO:46中所示的氨基酸序列的轻链可变区,和具有SEQ ID NO:48中所示的氨基酸序列的重链可变区。

9.药物组合物,其包含权利要求1至8中任一项的抗体或其抗原结合片段。

10.权利要求1至8中任一项的抗体或其抗原结合片段在制备用于抑制破骨细胞分化、骨再吸收或骨丢失的药物中的用途。

11.权利要求1至8中任一项的抗体或其抗原结合片段在制备用于治疗或预防骨再吸收或骨丢失的药物中的用途。

12.权利要求10或11中所定义的用途,其中所述骨再吸收或骨丢失与选自下列的疾病相关:癌症、骨质减少、骨软化、甲状旁腺机能亢进、甲状腺机能减退、甲状腺机能亢进、性腺

机能减退、甲状腺毒症、系统性肥大细胞增多症、成人低磷酸酯酶症、肾上腺皮质功能亢进、成骨不全、佩吉特氏病、库兴氏病/综合征、特纳综合征、戈谢病、埃勒斯-当洛斯综合征、马凡综合征、Menkes综合征、范可尼综合征、高钙血症、低钙血症、关节炎、牙周病、佝偻病、不完全性骨纤维生成、骨硬化疾患、致密性成骨不全症和由巨噬细胞介导的炎性过程导致的损伤。

13.权利要求12中所定义的用途，其中所述骨再吸收或骨丢失与多发性骨髓瘤相关。

14.权利要求12中所定义的用途，其中所述骨再吸收或骨丢失与骨质疏松症相关。

15.权利要求12中所定义的用途，其中所述骨丢失为癌症诱导的骨丢失。

16.权利要求15中所定义的用途，其中所述癌症诱导的骨丢失与多发性骨髓瘤相关。

17.权利要求10至16中任一项中所定义的用途，其中所述抗体与抗癌药物相组合地进行使用。

18.权利要求17中所定义的用途，其中所述抗癌药物为细胞毒性剂、抗有丝分裂药物、铂基剂或DNA损伤剂或者适合于癌症治疗的治疗性抗体。

19.试剂盒，其包含权利要求1至8中任一项的抗体或其抗原结合片段。

20.权利要求19的试剂盒，其进一步包含抗癌药物或抗再吸收药物。

21.权利要求20的试剂盒，其中所述抗癌药物为细胞毒性剂、抗有丝分裂药物、铂基剂或DNA损伤剂或者适合于癌症治疗的治疗性抗体。

22.核酸，其编码权利要求1至8中任一项的抗体或其抗原结合片段。

23.载体，其包含权利要求22的核酸。

24.分离的细胞，其包含权利要求22的核酸或权利要求23的载体，或者表达权利要求1至8中任一项的抗体或其抗原结合片段。

25.权利要求24的分离的细胞，其中所述细胞表达并且组装或分泌抗体或其抗原结合片段。

26.权利要求1至8中任一项的抗体或其抗原结合片段在制备试剂中的用途，所述试剂用于检测唾液酸结合免疫球蛋白样凝集素15，所述检测对于表达Siglec-15的细胞或者包含或怀疑包含Siglec-15的样本来进行。

27.权利要求26的用途，其中所述样本来自哺乳动物或者为细胞培养上清液。

28.权利要求27的用途，其中所述哺乳动物患有或怀疑患有骨丢失。

29.权利要求26的用途，其中所述样本是获自哺乳动物的血清样本、血浆样本、血液样本或组织样本。

治疗骨丢失相关疾病的SIGLEC 15抗体

[0001] 本申请是申请日为2010年10月6日、申请号为201080053103.4、发明名称为“治疗骨丢失相关疾病的SIGLEC 15抗体”的发明专利申请的分案申请。

【技术领域】

[0002] 本发明涉及与Siglec-15特异性结合的单克隆抗体和其抗原结合片段，及其用于治疗某些疾病的用途，所述用途包括诊断、预防和治疗癌症或骨丢失，诸如与骨相关疾病有关的、或与破骨细胞分化或活性增高有关的严重的或过度的骨丢失。本发明还涉及这些抗体用于诊断、预防和治疗其中破骨细胞的活性增高的多种其它类型的疾病的用途。

【背景技术】

[0003] 骨是动态的结缔组织，由支持骨的结构、机械和生化完整性和人体矿物质平衡所需的功能上不同的细胞群组成。所涉及的主要细胞类型包括负责骨形成并维持骨量(bone mass)的造骨细胞和负责骨再吸收的破骨细胞。造骨细胞和破骨细胞在称作骨重建的动态过程中起作用。这些细胞从其祖细胞的发育和增殖受骨微环境中产生的生长因子和细胞因子的网络以及系统激素的控制。骨重建在个体一生中都进行着，并且是维持健康的骨组织和矿物质平衡所必需的。该过程在很大程度上保持着平衡，并受系统激素、肽和下游信号转导通路蛋白、局部转录因子、细胞因子、生长因子和基质重建基因的复杂的相互影响的控制。

[0004] 骨重建过程中出现的任何干扰或不平衡可产生骨骼疾病，其中最常见的骨骼病症以骨量的净减少为特征。该骨量减少的主要原因是破骨细胞数量和/或活性的增高。这种疾病最常见的和可能最熟知的是尤其在绝经期开始之后的妇女中发生的骨质疏松症。事实上，骨质疏松症在中老年和老年妇女中是骨折的最重要的根本原因。虽然雌激素缺乏已被强烈牵扯为绝经后骨质疏松症的因素，但有长期存在的证据—重建是局部受控的过程，因为其发生在遍及骨骼中的不连续的小包(discrete packet)中，如40多年之前由Frost所首先描述的(Frost H.M.1964)。

[0005] 因为骨重建发生在不连续的小包中，所以局部产生的激素和酶对于骨再吸收的开始和正常重建过程可能比系统激素更重要。该局部控制受微环境中的的造骨细胞和破骨细胞所调节，其中造骨细胞和破骨细胞在所述微环境中起作用。例如，破骨细胞附着于骨基质并在其与骨表面之间形成独立的区室，所述骨表面由皱折缘周围的一圈肌动蛋白形成的封闭区所限定。多个小囊泡朝向骨基质转运酶并使部分消化的骨基质内化。封闭区内的微环境中富集溶酶体酶，且与机体的正常生理pH相比是高度酸性的。皱折缘膜还表达RANKL的受体RANK，和巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)受体(二者均负责破骨细胞分化)，以及能够快速使破骨细胞失活的降钙素受体(Baron,R.2003)。

[0006] 在复杂的抑制和刺激方式中，生长激素、胰岛素样生长因子-1、性类固醇、甲状腺激素、降钙素激素(诸如PTH和前列腺素E2)、多种细胞因子(诸如白介素-1β、白介素-6和肿瘤坏死因子α)和1,25-二羟维生素D(钙三醇)在骨重建过程中共同协调作用(Jilka等1992；

Poli等1994;Srivastava等1998;de Vemejoul 1996)。

[0007] 因此,通过这些特化的细胞创建的独特的局部环境是由于在其它组织中不表达的独特的遗传序列的表达和/或在其它组织中表达的多核苷酸和多肽的剪接变体的表达所导致是合乎情理的。对破骨细胞活性特异的多核苷酸、多肽和其变体和衍生物的分离和鉴定将允许重建过程的更清楚的理解,并为与骨重建相关的疾病状态的治疗提供了组织特异性治疗靶标。

[0008] 与骨重建相关联的许多疾病未被充分认识,通常是无法治疗或仅可以有限的程度治疗。例如,骨关节炎难以治疗,因为没有集中于减轻疼痛并防止受影响关节变形的疗法和治疗。通常使用非类固醇抗炎药物(NSAID)减轻疼痛。

[0009] 另一个实例是骨质疏松症,其中在美国通过FDA批准使用的目前唯一药物是抗再吸收剂,其防止骨断裂。雌激素替代疗法是抗再吸收剂的一个实例。另外包括阿伦膦酸盐(福善美(Fosamax)—一种二磷酸盐抗再吸收剂)、利塞膦酸盐(Actonel—一种二磷酸盐抗再吸收剂)、雷洛昔芬(Evista—选择性雌激素受体调节剂(SERMS))、降钙素(Calcimar—一种激素)和甲状旁腺素/特立帕肽(teriparatide)(Forteo—人激素(甲状旁腺素)的一种合成形式,其协助调节钙代谢)。

[0010] 诸如阿伦膦酸盐和利塞膦酸盐的二磷酸盐与骨的表面永久结合并干扰破骨细胞活性。这允许造骨细胞超越再吸收的速度。最常见的副作用是恶心、腹痛和腹泻。然而,阿伦膦酸盐被报道还导致食道的刺激和炎症,并且在一些情况下导致食道的溃疡。利塞膦酸盐在化学上不同于阿伦膦酸盐,且较小可能地导致食道刺激。然而,某些食物、钙、铁补充物、维生素和矿物质,或含钙、镁或铝的抗酸剂可降低利塞膦酸盐的吸收,从而导致效力的丧失。

[0011] 雷洛昔芬和其它SERMS(诸如他莫昔芬(Tamoxifen))的最常见的副作用是热潮红。然而,已显示雷洛昔芬和其它激素替代疗法增加了血块的风险,包括深静脉血栓症和肺栓塞、心血管病和癌症。

[0012] 降钙素在增加骨密度和强化骨方面不如雌激素和其它抗再吸收剂一样有效。注射的或鼻腔喷雾的降钙素的常见副作用是恶心和发红。患者可形成鼻刺激、流鼻涕或流鼻血。可注射的降钙素可在注射部位导致局部皮肤发红、皮疹和发红。

[0013] 表明涉及骨重建的若干疾患或疾病状态之间的关联的情况是使用首次通过FDA批准的依替膦酸盐(Didronel)治疗佩吉特氏病(Paget's disease)。佩吉特氏病是以失调和加速的骨重建为特征的骨病,导致了骨衰弱和疼痛。依替膦酸盐已用于"未标志用途(off-label)",且在一些研究中显示在患有确定的骨质疏松症的绝经后妇女中增加了骨密度。还已发现在需要长期类固醇药物(诸如强的松(Prednisone)或可的松(Cortisone))的患者中有效防止骨丢失。然而,高剂量或连续使用依替膦酸盐可导致称为骨软化症的另一骨病。如骨质疏松症一样,骨软化症可导致衰弱的骨,具有增高的骨折风险。由于骨软化症忧虑和仍缺少关于降低骨折速率的足够的研究,美国FDA未批准依替膦酸盐用于骨质疏松症的治疗。

[0014] 已主要将骨质疏松症治疗集中于降低骨丢失速率的抗再吸收药物,但新出现的疗法显示了增加骨矿物质密度而非仅维持骨矿物质密度或减慢其恶化的前景。骨质疏松症早期阶段主要由新治疗种类中的药物候选物组成,尤其是组织蛋白酶K抑制剂、骨保护素和钙敏感受体拮抗剂(calcilytics)以及新型二磷酸盐。这些中的一些是这样的实例:其中基于

骨生物学的更深的认识正在开发利用基因组学计划的新型药物，且长期而言其具有改变治疗骨疾患的面貌的可能性。

[0015] 本发明描述了对Siglec-15特异的抗体用于诊断、预后和治疗(包括预防)癌症或骨丢失(例如，与骨相关疾病有关的、或与破骨细胞分化或活性的增高有关的严重的或过度的骨丢失)的用途。尤其是，本发明涉及抗Siglec-15抗体用于抑制破骨细胞的分化的用途。

[0016] 唾液酸结合免疫球蛋白样凝集素(Siglec)是免疫球蛋白(Ig)超家族的成员，其具有与唾液酸相互作用的能力(McMillan和Crocker，2008；Crocker等，2007)。存在一些Siglec家族成员，其均共有特定的结构特征，尤其是，表现出结合唾液酸的氨基末端V-set Ig结构域和不同数目的C2-set Ig结构域。这些膜受体一般以高度特异的方式表达，且家族成员中的许多在造血细胞中表达(McMillan和Crocker，2008)。这些蛋白质被认为通过识别聚糖来促进细胞-细胞相互作用、调节信号转导和调控免疫功能(Crocker等，2007)。唾液酸是通常位于细胞表面的复杂糖复合物的端部的九碳糖。其可与多种蛋白质和脂质连接(McMillan和Crocker，2008)。

[0017] Siglec-15是最近被描述的与Siglec-14具有高度同源性的Siglec家族成员之一(Angata等，2007)。这些作者报道了其优先结合唾液酰Tn结构，且其与DAP12和DAP10相互作用。这些相互作用的功能意义是未知的，但提出Siglec-15可能具有激活功能(Angata等，2007)。虽然这些初步洞察了Siglec-15在哺乳动物中的可能作用，但当将序列鉴定为筛选的部分以发现破骨细胞分化的新型调节物时，促进了对蛋白质的生物学功能的理解的重要进展(Sooknanan等，2007)。在本专利申请中，揭示了在破骨细胞发生的小鼠模型中，通过RNA干扰对Siglec-15转录物的衰减导致了响应于RANKL治疗的前体的分化的显著降低。在人破骨细胞中公开了类似的结果。并且，本公开内容中呈现的研究还显示Siglec-15在细胞膜的定位对于其在破骨细胞分化中的作用是必需的。并且，最近的出版物显示表面糖复合物的末端的唾液酸的存在是适当的破骨细胞分化所需的，且对于破骨细胞前体细胞的融合可能是重要的(Takahata等，2007)。该最新观察创建了分化中的破骨细胞中唾液酸结合和Siglec-15的表达之间的直接功能关联，并有力表明了Siglec-15在破骨细胞前体的早期分化程序中具有作用。

[0018] 因此，Siglec-15的表达谱，其在破骨细胞分化过程中的强可诱导性、其在膜表面的定位和其结构特征均有助于利用单克隆抗体在细胞表面靶向该蛋白质的可行性。靶向破骨细胞的基于单克隆抗体的疗法的唯一的另外实例是狄诺塞麦(denosumab)，对RANKL特异的人单克隆抗体(Ellis等2008)。本发明涉及抗Siglec-15抗体或抗原结合片段在骨丢失的检测或治疗中尤其在骨相关疾病的情况下或在增高的破骨细胞分化或活性的情况下作为破骨细胞分化的阻断剂的用途。本发明还涉及抗体或抗原结合片段在癌症的检测或治疗中的用途。

[0019] 【附图简述】

[0020] 图1显示了在来自6个不同供体的人分化中破骨细胞样本中Siglec-15mRNA的基于PCR的表达谱。还描绘了来自30个人正常组织的RNA样本中的表达谱。作为对照，将Siglec-15表达模式与熟知的破骨细胞标志物组织蛋白酶K(CATK)相比较，并包括管家基因甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)以用于每个样本中的RNA的量的对照。

[0021] 图2显示了从癌细胞系的NCI-60组中分离的样本中的Siglec-15mRNA的表达。

[0022] 图3呈现了含有作为Fc融合蛋白在293-6E细胞中表达的纯化的人重组Siglec-15的样本的考马斯染色的聚丙烯酰胺凝胶。该制备物被用以产生本专利中公开的单克隆抗体。

[0023] 图4显示了选自来自含抗Siglec-15Fab的Omniclonal文库#25的96孔板的单独单克隆抗体的Fc-Siglec-15ELISA结果。通过粗体数字指示的孔含有示例性单克隆抗体25A1、25B4、25B8、25C1、25D8、25E5、25E6和25E9。还显示了在同样的板上单独使用Fc部分进行的ELISA以鉴定对Fc-Siglec-15融合蛋白的Fc部分特异的那些单克隆抗体。

[0024] 图5呈现了示出将小鼠Fab转化到IgG2小鼠-人嵌合mAb中所涉及的步骤的方案。

[0025] 图6显示了对于示例性抗体25B4、25B8、25C1、25D8、25E6和25E9，小鼠抗Siglec-15Fab的结合与对应的IgG2嵌合单克隆抗体的结合相比较的图。结果表明当转移至完全人IgG2支架时，保持了Fab可变区的相关结合。

[0026] 图7显示了用递增浓度的抗Siglec-15IgG2嵌合单克隆抗体25B8、25E6和25E9治疗后对人破骨细胞的分化的抑制。治疗之后，关于TRAP表达对破骨细胞进行染色。

[0027] 图8显示了用递增浓度的抗Siglec-15IgG2嵌合单克隆抗体25B8、25E6和25D8治疗后对小鼠破骨细胞的分化的抑制。治疗之后，关于TRAP表达对破骨细胞进行染色。

[0028] 图9显示了在示例性抗体25C8的存在下人和小鼠Siglec-15的比较性结合。结果表明针对人Siglec-15生成的抗体的结合还与小鼠Siglec-15相互作用。

[0029] 图10A、10B和10C是对于所选择的CDRL1、CDRL2和CDRL3序列(分别)利用ClustalW2程序获得的比对结果的总结；其中“*”意为在比对中该栏中的残基在所有序列中相同的，“:”意为已观察到的保守置换，和“.”意为所观察的半保守置换。利用ClustalW程序产生共有CDR(Larkin M.A.,等,(2007)ClustalW和ClustalX版本2.Bioinformatics 2007 23(21):2947-2948)。

[0030] 图11A、11B和11C是对于所选择的CDRH1、CDRH2和CDRH3序列(分别)利用ClustalW2程序获得的比对结果的总结；其中“*”意为在比对中该栏中的残基在所有序列中相同的，“:”意为已观察到的保守置换，和“.”意为所观察的半保守置换。利用ClustalW程序产生共有CDR(Larkin M.A.,等,(2007)ClustalW和ClustalX版本2.Bioinformatics 2007 23(21):2947-2948)。

[0031] 图12示出了对于Siglec-15特异的25E9候选抗体抑制破骨细胞的骨再吸收活性的能力。

[0032] 图13A、13B、13C、13D和13E通过从过表达Siglec-15cDNA的细胞制备的裂解物的免疫印迹(13A)、从人破骨细胞中制备的裂解物的免疫印迹(13B)和从小鼠破骨细胞中制备的裂解物的免疫印迹(13C)，和从U87成胶质细胞瘤细胞中制备的裂解物的免疫印迹，和通过完整U87细胞的流式细胞术，证明Siglec-15抗体可检测蛋白。

[0033] 图14A和14B显示了针对Siglec-15产生的抗体不与包括Siglec-2和CD33的其它有关Siglec结合。

[0034] 图15显示了证明抗Siglec-15抗体可抑制Siglec-15和唾液酸之间的相互作用的ELISA。

[0035] 【发明概述】

[0036] 本发明涉及用于治疗(包括预防)、检测和诊断骨丢失或癌症的抗体和抗原结合片

段以及试剂盒。所述抗体和抗原结合片段更具体地可用于检测已分化的破骨细胞、卵巢癌细胞、肾癌细胞、中枢神经系统的癌细胞、前列腺癌细胞、黑素瘤细胞、乳腺癌细胞、肺癌细胞或结肠癌细胞和诊断骨丢失、卵巢癌、肾癌、中枢神经系统的癌症、前列腺癌、黑素瘤、乳腺癌、肺癌或结肠癌。本发明的抗体或抗原结合片段还可用于治疗骨丢失、卵巢癌、肾癌、中枢神经系统的癌症、前列腺癌、黑素瘤、乳腺癌、肺癌或结肠癌。

[0037] 本发明的抗体或抗原结合片段可与Siglec-15(SEQ ID NO:2)的第20至259位氨基酸或与Siglec-15变体(例如,SEQ ID NO:4)的对应区结合。更具体地,本发明的抗体或抗原结合片段可与Siglec-15(SEQ ID NO:2)的第49至165位氨基酸或与Siglec-15变体(例如,SEQ ID NO:4)的对应区结合。

[0038] 本发明更具体地涉及能够与能促使破骨细胞分化的多肽结合且能够抑制多肽的破骨细胞分化活性的分离的抗体或抗原结合片段。

[0039] 本发明的抗体或抗原结合片段涵盖与SEQ ID NO:2的第20至259位氨基酸结合或与同SEQ ID NO:2的第20至259位氨基酸具有至少80%序列同一性的变体结合的那些。

[0040] 更具体地,本发明的抗体或抗原结合片段可更具体地与SEQ ID NO:2的第49至165位氨基酸结合或与同SEQ ID NO:2的第49至165位氨基酸具有至少80%序列同一性的变体结合。

[0041] 更具体地,本发明的抗体或抗原结合片段可更具体地与同SEQ ID NO:2具有至少80%序列同一性的多肽结合。

[0042] 根据本发明,抗体或抗原结合片段可因此干扰多肽促使破骨细胞分化或促使肿瘤生长的能力。

[0043] 更具体地涵盖能够与SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:2变体的胞外区结合的抗体或抗原结合片段。

[0044] 本发明因此提供了能够与能促使破骨细胞分化的多肽结合并与SEQ ID NO:2或与唾液酸结合免疫球蛋白样凝集素15(Siglec-15;SEQ ID NO:2)SEQ ID NO:2的第20至259位氨基酸具有至少80%序列同一性(或与SEQ ID NO:2的第49至165位氨基酸具有至少80%同一性)的分离的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段能够抑制破骨细胞分化、骨再吸收(降解)或能够阻断Siglec-15与唾液酸结合。

[0045] 本发明的抗体或抗原结合片段可能够干扰(抑制)破骨细胞前体细胞分化为已分化的破骨细胞。

[0046] 根据本发明,分离的抗体或抗原结合片段可以是例如,多克隆抗体、单克隆抗体、嵌合抗体、人抗体或其片段。

[0047] 在一个示例性实施方案中,分离的抗体或抗原结合片段可以是包含人抗体的恒定区或其片段的氨基酸的嵌合抗体或人抗体。

[0048] 恒定区或其片段可来自IgG1、IgG2、IgG3或IgG4。在一个更具体的实施方案中,恒定区可来自IgG2。

[0049] 可以特别有用的抗原结合片段包括例如,FV(scFv)、Fab、Fab′或$(Fab')_2$。

[0050] 抗体或抗原结合片段可在分离的哺乳动物细胞(非杂交瘤细胞)中产生或从分离的哺乳动物细胞产生,或在杂交瘤细胞中产生。分离的哺乳动物细胞的一个示例性实施方案是人细胞。

[0051] 特别涵盖在分离的哺乳动物细胞(例如,人细胞)中产生单克隆抗体、嵌合抗体、人抗体或其片段。这样产生的嵌合抗体或人抗体可包含人抗体的恒定区或其片段的氨基酸,包括例如,来自IgG1、IgG2、IgG3或IgG4的恒定区或其片段。在一个更具体的实施方案中,恒定区可来自IgG2。

[0052] 在本发明的一方面,本发明的抗体或抗原结合片段可干扰(抑制)人破骨细胞前体细胞分化为分化的人破骨细胞。

[0053] 在一个示例性实施方案中,本发明的抗体或抗原结合片段可干扰(抑制)原代人破骨细胞前体细胞分化为分化的人破骨细胞。

[0054] 具有所述活性的抗体或抗原结合片段可包括例如,多克隆抗体、单克隆抗体、嵌合抗体、人抗体或其片段。

[0055] 在一个更具体的实施方案中,可能够具有所述活性的抗体或抗原结合片段包括例如,单克隆抗体、嵌合抗体、人抗体或其片段。

[0056] 在一个甚至更具体的实施方案中,可能够具有所述活性的抗体或抗原结合片段包括例如,可包含人抗体的恒定区或其片段的氨基酸的嵌合抗体、人抗体或其片段。

[0057] 嵌合或人抗体的恒定区或其片段可来自IgG1、IgG2、IgG3或IgG4。更具体地,恒定区可来自IgG2。

[0058] 本发明的抗体和抗原结合片段还可用于一般靶向表达或过表达Siglec-15的细胞,所述细胞包括骨细胞和乳腺癌细胞、结肠癌细胞、肺癌细胞、前列腺癌细胞和肾癌细胞以及黑素瘤细胞和中枢神经系统的癌细胞。

[0059] 更具体地,抗体和抗原结合片段可用于靶向经历分化的破骨细胞。

[0060] 本发明在其一方面提供了可能够与SEQ ID NO:2特异性结合的分离的或基本上纯化的抗体或抗原结合片段。

[0061] 更具体地且根据本发明的一个实施方案,抗体或抗原结合片段可与位于SEQ ID NO:2的第20位氨基酸和第259位氨基酸之间的结构域结合。

[0062] 根据本发明的另一个实施方案,抗体或抗原结合片段可能够与SEQ ID NO:2的第20位氨基酸和第259位氨基酸内包含的表位结合。

[0063] 这样,本发明涵盖对SEQ ID NO:2具有特异性的诊断性和/或治疗性抗体或抗原结合片段。本发明还涵盖具有与本发明的抗体相同的表位特异性的抗体或抗原结合片段。通过确定是否其将与本文所描述的抗体结合的表位结合和/或通过用已知与表位结合的抗体或抗原结合片段进行竞争测定可鉴定候选抗体。

[0064] 因此,本发明的另一方面提供了能够与本文所描述的抗体或抗原结合片段竞争的分离的抗体或抗原结合片段。

[0065] 在另外的方面,本发明提供了利用本发明的抗体或抗原结合片段进行治疗的方法和检测的方法。

[0066] 术语“抗体”是指完整的抗体、单克隆抗体或多克隆抗体。术语“抗体”还涵盖多特异性抗体,诸如双特异性抗体。人抗体通常由两条轻链和两条重链组成,每条链包含可变区和恒定区。轻链可变区包含3个CDR,本文认定为CDRL1、CDRL2和CDRL3,两侧为框架区。重链可变区包括3个CDR,本文认定为CDRH1、CDRH2和CDRH3,两侧为框架区。

[0067] 如本文所用的术语“抗原结合片段”,是指保留与抗原(例如,SEQ ID NO:2或其变

体)结合的能力的抗体的一个或多个片段。已显示抗体的抗原结合功能可由完整的抗体的片段来执行。涵盖在术语抗体的“抗原结合片段”中的结合片段的实例包括(i)Fab片段,由V_L、V_H、C_L和C_{H1}结构域组成的单价片段;(ii)F(ab′)$_2$片段,包括两个在铰链区通过二硫桥连接的Fab片段的二价片段;(iii)Fd片段,由V_H和C_{H1}结构域组成;(iv)Fv片段,由抗体的单臂的V_L和V_H结构域组成,(v)dAb片段(Ward等,(1989)Nature 341:544-546),其由V_H结构域组成;和(vi)分离的互补决定区(CDR),例如,V_H CDR3。并且,虽然Fv片段的两个结构域V_L和V_H由独立的基因所编码,但可利用重组方法通过能使它们作为单一多肽链的合成连接子将它们结合,其中在所述单一多肽链中V_L和V_H区配对以形成单价分子(称为单链Fv(scFv);参见,例如,Bird等.(1988)Science 242:423-426;和Huston等.(1988)Proc.Natl.Acad.Sci.USA 85:5879-5883)。所述单链抗体也意在涵盖在术语抗体的“抗原结合片段”之中。并且,抗原结合片段包括结合结构域免疫球蛋白融合蛋白,其包含(i)结合结构域多肽(诸如重链可变区、轻链可变区或通过连接子肽与轻链可变区融合的重链可变区),其与免疫球蛋白铰链区多肽融合,(ii)与铰链区融合的免疫球蛋白重链CH2恒定区,和(iii)与CH2恒定区融合的免疫球蛋白重链CH3恒定区。可通过将一个或多个半胱氨酸残基用丝氨酸残基取代来修饰铰链区以防止二聚化。US 2003/0118592和US 2003/0133939中也公开了所述结合结构域免疫球蛋白融合蛋白。利用本领域中的技术人员已知的常规技术获得这些抗体片段,并筛选所述片段的与完整的抗体相同的效用。

[0068] 典型抗原结合位点包括由免疫球蛋白轻链和免疫球蛋白重链的配对形成的可变区。抗体可变区的结构是非常一致的并表现出非常相似的结构。这些可变区通常包括相对同源的框架区(FR),其与称作互补决定区(CDR)的3个高变区间隔。抗原结合片段的总结合活性通常受CDR序列的支配。FR通常在对于最优抗原结合的CDR的适当定位和三维排列中起作用。

[0069] 本发明的抗体和/或抗原结合片段可源于例如,小鼠、大鼠或任何其它哺乳动物或源于诸如通过重组DNA技术的其它来源。

[0070] 本发明的另外的范围、适用性和优点将从下文给出的非限制性详细描述中变得显而易见。然而,应理解地是,在表明本发明的示例性实施方案时,该详细描述参照附图仅以实例的方式给出。

[0071] 【发明详述】

[0072] 【破骨细胞和正常组织中Siglec-15的表达谱】

[0073] 本发明涉及单克隆抗体靶向见于多种骨相关疾病中的破骨细胞的用途,其中在所述骨相关疾病中,观察到由于破骨细胞增高的活性导致严重骨丢失。为了将抗体定向到破骨细胞,必须进行在细胞的细胞表面表达的破骨细胞特异性抗原的鉴定。存在若干对于鉴定细胞特异性抗原可用的技术,并且用来在用RANKL处理的分化中的破骨细胞中鉴定Siglec-15的方法(称作基于消减转录的mRNA的扩增(STAR)的创新性探索平台)描述在公布的专利申请第PCT/CA2007/000210号中。

[0074] 人破骨细胞STAR文库的分析产生了编码分泌蛋白和细胞表面蛋白的许多基因。这些其中之一称作AB-0326,含有编码328个氨基酸的多肽的开放阅读框,所述多肽对应于由具有SEQ ID NO:1所示的核苷酸序列的987个碱基对的cDNA编码的SEQ ID NO:2。公众可获得的数据的研究显示AB-0326核苷酸序列与称作CD33抗原样3(CD33L3)的人基因的核苷酸

序列相同。后来发现CD33L3是唾液酸结合蛋白的Siglec家族的成员，且基于与其它Siglec的同源性被重命名为Siglec-15(Crocker等,2007)。基于该信息，分离了小鼠直系同源基因并测序，发现其在氨基酸水平上与人序列约85％相同。SEQ ID NO:3和SEQ ID NO:4分别显示了鼠类Siglec-15的cDNA和多肽的序列。生物信息学分析预测了I型膜锚定蛋白，其呈现了其对于胞外区室的功能性结构域。与其它Siglec序列一样，氨基末端信号肽(位于SEQ ID NO:2的第1位和第19位氨基酸之间)将该蛋白靶向细胞的膜，且通过位于羧基末端的单个跨膜螺旋(位于SEQ ID NO:2的第261位和第283位氨基酸之间)将最终加工过的蛋白质锚定于膜。V-set Ig结构域位于SEQ ID NO:2的第49位和第165位氨基酸之间，而C2-set Ig结构域位于SEQ ID NO:2的第178位和第244位氨基酸之间。

[0075] 本发明涉及破骨细胞的分化过程中的Siglec-15的功能。先前的发现(Sooknanan等,2007)证实了响应于RANKL的编码人Siglec-15的转录物是显著上调的。该测定在RNA宏阵列(macroarray)上进行，其含有来自来自不同的人PBMNC供体的一些不同的人破骨细胞分化实验的点印的总RNA样本。并且，这些研究(Sooknanan等.2007)揭示Siglec-15转录物在30个人正常组织的大组中仅在一个正常组织中表达，表明了Siglec-15基因表达的非常高的破骨细胞特异性。利用更灵敏的方法诸如半定量RT-PCR，在许多破骨细胞样本中在RANKL处理一天之内刺激了Siglec-15mRNA的表达，表明该基因在细胞融合开始之前在破骨细胞前体细胞中早期表达。最后，通过半定量RT-PCR评估了Siglec-15的组织表达谱，并发现其仅在单一正常人组织中表达，因此验证了Sooknanan等的宏阵列结果。总之，如通过Siglec-15所例证的，这些表达结果强调了申请人的探索方法在其鉴定高度限制于分化中的破骨细胞的靶标的能力中的效力。

[0076] 基于Siglec-15在破骨细胞的分化的早期的表达、其在正常组织中的有限表达和Siglec-15在破骨细胞的活性中的关键的生物学作用，选择Siglec-15作为治疗靶标以用于开发用来检测、预防和治疗骨相关疾病(诸如癌症诱导的骨丢失和骨质疏松症)的单克隆抗体。

[0077] 因此，提供了多种抗Siglec-15抗体和其具有免疫功能的片段，诸如用于靶向Siglec-15的嵌合单克隆抗体和人源化单克隆抗体、抗体片段、单链抗体、结构域抗体和具有抗原结合区的多肽。

[0078] 【SEQ ID NO:2作为抗原和来源于SEQ ID NO:2的表位】

[0079] 在国际申请第PCT/CA2007/000210号中，申请人意外地发现SEQ ID NO:2参与破骨细胞分化。因此该抗原可用来在体外或在体内靶向表达抗原的细胞，和用于开发用来在体外或在体内测量抗原的检测测定。

[0080] 因此本发明提供了用于产生特异性抗体和/或对表达SEQ ID NO:2的细胞特异的抗原。该抗原或表位可包含SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:2变体的至少10个氨基酸(和高达总长度)的片段。

[0081] 一个示例性的抗原是完全SEQ ID NO:2蛋白或与SEQ ID NO:2具有至少80％序列同一性的变体形式或包含SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:2变体的至少10个氨基酸的片段。

[0082] 本文所描述的抗原或表位可与载体诸如匙孔血蓝蛋白(KHL)、牛血清白蛋白(BSA)、卵清蛋白(OVA)或其它载体融合以产生抗体和抗原结合片段。

[0083] 本发明还提供了在SEQ ID NO:2的第20位至第259位氨基酸中包含的表位以产生

本文所描述的抗体和抗原结合片段。表位可包含在SEQ ID NO:2的第20位至第259位氨基酸中或在SEQ ID NO:2变体的对应部分中包含的至少10个氨基酸的片段。

[0084] 本发明还提供了用于产生针对SEQ ID NO:2或针对SEQ ID NO:2变体的抗体的组合物，该组合物可包含在SEQ ID NO:2的第20位至第259位氨基酸中或在SEQ I NO:2变体的对应部分中包含的SEQ ID NO:2的表位和载体。

[0085] 组合物的示例性实施方案是用于产生针对SEQ ID NO:2或针对SEQ ID NO:2变体的抗体的药物组合物。该药物组合物可包含在SEQ ID NO:2的第20位至第259位氨基酸中或在SEQ ID NO:2变体的对应部分中包含的SEQ ID NO:2的表位和药学上可接受的载体。

[0086] 在又一个另外的方面，本发明提供了用于产生针对SEQ ID NO:2或针对SEQ ID NO:2变体的抗体的方法。该方法可包括施用多肽，所述多肽包含在SEQ ID NO:2的第20位至第259位氨基酸中或在SEQ ID NO:2变体的对应部分中包含的SEQ ID NO:2的表位。

[0087] 在再一方面，本发明提供了在SEQ ID NO:2的第20位至第259位氨基酸中或在SEQ ID NO:2变体的对应部分中包含的SEQ ID NO:2的表位用于产生针对SEQ ID NO:2或针对SEQ ID NO:2变体的抗体的用途。

[0088] 与SEQ ID NO:2具有80％同一性的SEQ ID NO:2变体的示例性实施方案包括例如但不限于，SEQ ID NO:4和以以下gene bank登录号或NCBI参照序列公布于数据库中的其它类似物:AAY40743.1、XP_512109.2、XP_001089000.1、XP_601064.4、NP_001094508.1、XP_855238.1、XP_574176.2和EAX01462.1。

[0089] 【与SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:2变体结合的抗体和抗原结合片段】

[0090] 关于其对于目标抗原的特异性首先从Fab文库中分离抗体。抗体的轻链可变域或重链可变域的氨基酸序列的比较所显示的最突出的特征使我们取得CDR中和可变区中的共有序列。SEQ ID NO:148-158和197-210中提供了CDR的共有序列。SEQ ID NO:191-196中提供了可变区的共有序列。

[0091] 本文所描述的可变区可与期望的物种的恒定区融合从而允许通过期望的物种的效应细胞来识别抗体。恒定区可来源于，例如，IgG1、IgG2、IgG3或IgG4亚型。在框中克隆或合成恒定区与可变区在本领域技术人员的技术范围内，并且可例如通过重组DNA技术来进行。

[0092] 在本发明的某些实施方案中，与SEQ ID NO:2结合的抗体可以是IgG1、IgG2、IgG3或IgG4亚型。本发明的更具体的实施方案涉及IgG1亚型的抗体。抗体可以是IgG1亚型的人源化抗体，其在调节抗体依赖性细胞毒性(ADCC)、补体介导的细胞毒性(CMC)中具有生物活性，或与免疫复合物有关。典型的ADCC包括自然杀伤(NK)细胞的激活并依赖于NK细胞的表面上的Fc受体对抗体覆盖的细胞的识别。Fc受体识别抗体的Fc结构域，诸如存在于IgG1上的，其与靶细胞的表面结合，所述靶细胞特别是表达抗原诸如SEQ ID NO:2的骨细胞。一旦与IgG的Fc受体结合后，NK细胞释放细胞因子和细胞毒性颗粒，其进入靶细胞并通过触发细胞凋亡来促使细胞死亡。

[0093] 本发明描述了一系列与SEQ ID NO:2结合的抗体。在某些实施方案中，抗体可选自由以下组成的组:多克隆抗体、单克隆抗体(诸如嵌合抗体或人源化抗体)、抗体片段(诸如抗原结合片段)、单链抗体、结构域抗体和具有抗原结合区的多肽。

[0094] 本发明因此在其另一方面提供了包含轻链可变域的分离的抗体或抗原结合片段，

所述轻链可变域具有：

[0095] a.选自由以下组成的组的CDRL1序列：SEQ ID NO:69、SEQ ID NO:75、SEQ ID NO:81、SEQ ID NO:87、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:173、SEQ ID NO:179和SEQ ID NO:185；

[0096] b.选自由以下组成的组的CDRL2序列：SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:76.SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:174、SEQ ID NO:180和SEQ ID NO:186和/或；

[0097] c.选自由以下组成的组的CDRL3序列：SEQ ID NO:71、SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:83、SEQ ID NO:89、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:107、SEQ ID NO:113、SEQ ID NO:175、SEQ ID NO:181和SEQ ID NO:187。

[0098] 分离的抗体或抗原结合片段还可包括重链可变域，所述重链可变域具有：

[0099] a.选自由以下组成的组的CDRH1序列：SEQ ID NO:72、SEQ ID NO:78、SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:90、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:114、SEQ ID NO:176、SEQ ID NO:182和SEQ ID NO:188；

[0100] b.选自由以下组成的组的CDRH2序列：SEQ ID NO:73、SEQ ID NO:79、SEQ ID NO:85、SEQ ID NO:91、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:177、SEQ ID NO:183和SEQ ID NO:189和/或；

[0101] c.选自由以下组成的组的CDRH3序列：SEQ ID NO:74、SEQ ID NO:80、SEQ ID NO:86、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:110、SEQ ID NO:116、SEQ ID NO:178、SEQ ID NO:184和SEQ ID NO:190。

[0102] 在另一方面，本发明提供了分离的抗体或抗原结合片段，其可包含具有以下的轻链可变域：

[0103] a)CDRL1，所述CDRL1与选自由SEQ ID NO:148、SEQ ID NO:69、SEQ ID NO:75和SEQ ID NO:105组成的组的CDRL1序列可具有至少80％同一性

[0104] b)CDRL2，所述CDRL2与选自由SEQ ID NO:149、SEQ ID NO:150、SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:82和SEQ ID NO:106组成的组的CDRL2序列可具有至少80％同一性，或；

[0105] c)CDRL3，所述CDRL3与选自由SEQ ID NO:151、SEQ ID NO:152、SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:83、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:107和SEQ ID NO:152组成的组的CDRL3序列可具有至少80％同一性。

[0106] 在又一另外的方面，本发明提供了分离的抗体或抗原结合片段，其中所述抗体包含具有以下的重链可变域：

[0107] a)CDRH1，所述CDRH1与选自由SEQ ID NO:153、SEQ ID NO:154、SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:96和SEQ ID NO:102组成的组的CDRH1序列可具有至少80％同一性；

[0108] b)CDRH2，所述CDRH2与选自由SEQ ID NO:155、SEQ ID NO:156、SEQ ID NO:157、SEQ ID NO:73、SEQ ID NO:79、SEQ ID NO:85、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:103和SEQ ID NO:109组成的组的CDRH2序列可具有至少80％同一性，或；

[0109] c)CDRH3，所述CDRH3与选自由SEQ ID NO:158、SEQ ID NO:74、SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:110和SEQ ID NO:116组成的组的CDRH3序列可具有至少80％同一性。

[0110] 在一个示例性实施方案中，抗体或抗原结合片段可包含轻链可变区的任何单独的CDR或CDR1、CDR2和/或CDR3的组合。更具体地可选择CDR3。组合可包括例如，CDRL1和CDRL3；CDRL1和CDRL2；CDRL2和CDRL3和；CDRL2和CDRL3。

[0111] 在另一个示例性实施方案中，抗体或抗原结合片段可包含重链可变区的任何单独的CDR或CDR1、CDR2和/或CDR3的组合。更具体地可选择CDR3。组合可包括例如，CDRH1和CDRH3；CDRH1和CDRH2；CDRH2和CDRH3和；CDRH1、CDRH2和CDRH3。

[0112] 根据本发明，抗体或抗原结合片段可包含CDRL1、CDRL2或CDRL3中的至少两个CDR。

[0113] 还根据本发明，抗体或抗原结合片段可包含一个CDRL1、一个CDRL2和一个CDRL3。

[0114] 再根据本发明，抗体或抗原结合片段可包含：

[0115] a.CDRL1、CDRL2或CDRL3中的至少两个CDR，和；

[0116] b.CDRH1、一个CDRH2或一个CDRH3中的至少两个CDR。

[0117] 更优选地，抗体或抗原结合片段可包含一个CDRL1、一个CDRL2和一个CDRL3。

[0118] 更优选地，抗体或抗原结合片段还可包含一个CDRH1、一个CDRH2和一个CDRH3。

[0119] 在另一方面，本发明提供了分离的抗体或抗原结合片段，其包含具有以下的重链可变域：

[0120] a.选自由以下组成的组的CDRH1序列：SEQ ID NO:72、SEQ ID NO:78、SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:90、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:114、SEQ ID NO:176、SEQ ID NO:182和SEQ ID NO:188；

[0121] b.选自由以下组成的组的CDRH2序列：SEQ ID NO:73、SEQ ID NO:79、SEQ ID NO:85、SEQ ID NO:91、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:177、SEQ ID NO:183和SEQ ID NO:189和/或；

[0122] c.选自由以下组成的组的CDRH3序列：SEQ ID NO:74、SEQ ID NO:80、SEQ ID NO:86、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:110、SEQ ID NO:116、SEQ ID NO:178、SEQ ID NO:184和SEQ ID NO:190。

[0123] 根据本发明，抗体或抗原结合片段可包含一个CDRH1、一个CDRH2或一个CDRH3。

[0124] 根据本发明，抗体或抗原结合片段还可包含一个CDRH1、一个CDRH2和一个CDRH3。

[0125] 当仅轻链可变域或重链可变域其中之一可用时，可利用本领域中已知的方法通过筛选互补可变域的文库来重构抗体或抗原结合片段(Portolano等，The Journal of Immunology(1993)150:880-887，Clarkson等，Nature(1991)352:624-628)。

[0126] 本发明还涵盖多肽或抗体，所述多肽或抗体包含在本文所描述的CDR的至少一个中具有至少一个保守氨基酸置换的可变链。

[0127] 本发明还涵盖多肽或抗体，所述多肽或抗体包含在CDR的至少两个中具有至少一个保守氨基酸置换的可变链。

[0128] 本发明还涵盖多肽或抗体，所述多肽或抗体包含在3个CDR中具有至少一个保守氨基酸置换的可变链。

[0129] 本发明还涵盖多肽或抗体，所述多肽或抗体包含在CDR的至少一个中具有至少两个保守氨基酸置换的可变链。

[0130] 本发明还涵盖多肽或抗体，所述多肽或抗体包含在CDR的至少两个中具有至少两个保守氨基酸置换的可变链。

[0131] 本发明还涵盖多肽或抗体，所述多肽或抗体包含在3个CDR中具有至少两个保守氨基酸置换的可变链。

[0132] 在另一方面，本发明涉及多肽、抗体或抗原结合片段，所述多肽、抗体或抗原结合片段(在单一多肽链上或在不同的多肽链上)包含本文所描述的抗体或抗原结合片段其中之一的轻链可变域的至少一个互补决定区和重链可变域的至少一个互补决定区。

[0133] 本发明在其另一方面涉及可(在单一多肽链上或在不同的多肽链上)包含本文所描述的抗体或抗原结合片段的全部6个互补决定区(CDR)的抗体。

[0134] 本发明的抗体或抗原结合片段还可包含位于CDR的氨基区和/或羧基区两侧的另外的氨基酸。那些另外的氨基酸可与本文所描述的对应的抗体的框架区相同或可包括例如，保守氨基酸置换。

[0135] 根据本发明的一个实施方案，抗体或抗原结合片段可包含CDRL1序列，该CDRL1序列包括或由下式组成：

[0136] $RSX_{1a}X_{2a}SLLHSNGX_{3a}TYLY$(SEQ ID NO:148)，

[0137] 其中X_{1a}可以是例如，中性亲水性氨基酸；

[0138] 其中X_{2a}可以是例如，赖氨酸或谷氨酸。

[0139] 其中X_{3a}可以是例如，疏水性氨基酸或天冬酰胺。

[0140] 在一个更具体的实施方案中，X_{1a}可以是例如，丝氨酸。

[0141] 在一个更具体的实施方案中，X_{2a}可以是例如，赖氨酸。

[0142] 更具体地，X_{3a}可以是例如，异亮氨酸或缬氨酸。

[0143] 在一个更具体的实施方案中，X_{3a}可以是异亮氨酸。

[0144] 根据本发明的又一个另外的实施方案，抗体或抗原结合片段可包含CDRL1序列，该CDRL1序列包括或由下式组成：

[0145] $RASX_{a10}NIX_{b10}X_{c10}YLA$(SEQ ID NO:197)

[0146] 其中X_{a10}可以是任何氨基酸或例如G或E；

[0147] X_{b10}可以是任何氨基酸或例如Y或H，和；

[0148] X_{c10}可以是任何氨基酸或例如S或N。

[0149] 根据本发明的又一另外的实施方案，抗体或抗原结合片段可包含CDRL1序列，该CDRL1序列包括或由下式组成：式$RSSX_{1x}SLLHSNGX_{2x}TYLY$(SEQ ID NO:201)的CDRL1，其中$X_{1x}$和$X_{2x}$如本文所定义。

[0150] 根据本发明的又一个另外的实施方案，抗体或抗原结合片段可包含CDRL1序列，该CDRL1序列包括或由下式组成：式$RSX_{a6}KSLLHSNGNTYLY$(SEQ ID NO:202)的CDRL1，其中X_{a6}如本文所定义。

[0151] 抗体或抗原结合片段还可包含例如CDRL1序列，所述CDRL1序列选自包括或由SEQ ID NO:75、SEQ ID NO:69、SEQ ID NO:105和表3或表5B中所列的其它CDRL1组成的那些序列。

[0152] 根据另一个实施方案，抗体或抗原结合片段可包含CDRL2序列，该CDRL2序列包括或由下式组成：

[0153] $X_{1b}MSNLAS$(SEQ ID NO:149)，

[0154] 其中X_{1b}可以是例如，碱性氨基酸。

[0155] 更具体地，X_{1b}可以是例如，谷氨酰胺或天冬酰胺。

[0156] 在一个更具体的实施方案中，X_{1b}可以是谷氨酰胺。

[0157] 根据又一个另外的实施方案，抗体或抗原结合片段可包含CDRL2序列，该CDRL2序列包括或由下式组成：

[0158] $RX_{1c}SNLX_{2c}S$(SEQ ID NO:150)，

[0159] 其中X_{1c}可以是例如，蛋氨酸或苏氨酸并且其中X_{2c}可以是例如，疏水性氨基酸。

[0160] 更具体地，X_{2c}可以是例如，丙氨酸或缬氨酸。

[0161] 在一个更具体的实施方案中，X_{1c}可以是例如，蛋氨酸。

[0162] 在一个更具体的实施方案中，X_{2c}可以是例如，丙氨酸。

[0163] 根据本发明的又一个另外的实施方案，抗体或抗原结合片段可包含CDRL2序列，该CDRL2序列包括或由下式组成：

[0164] $NAKTLX_{a11}X_{b11}$(SEQ ID NO:198)

[0165] X_{a11}可以是任何氨基酸或例如P或A，和；

[0166] X_{b11}可以是任何氨基酸或例如酸性氨基酸诸如E或D。

[0167] 抗体或抗原结合片段还可包含例如CDRL2序列，所述CDRL2序列选自包括或由SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:106和表3或表5B中所列的其它CDRL2组成的那些序列。

[0168] 根据又一个另外的实施方案，抗体或抗原结合片段可包含CDRL3序列，该CDRL3序列包括或由下式组成：

[0169] $X_{1d}QX_{2d}LEX_{3d}PX_{4d}T$(SEQ ID NO:151)

[0170] 其中X_{1d}可以是例如，疏水性氨基酸；

[0171] 其中X_{2d}可以是例如，碱性氨基酸；

[0172] 其中X_{3d}可以是例如，酪氨酸或亮氨酸，和；

[0173] 其中X_{4d}可以是例如，芳香族氨基酸。

[0174] 更具体地，X_{1d}可以是例如，蛋氨酸或丙氨酸。在一个更具体的实施方案中，X_{1d}可以是例如，蛋氨酸。

[0175] 更具体地，X_{2d}可以是，例如组氨酸或天冬酰胺。在一个更具体的实施方案中，X_{2d}可以是例如，组氨酸。

[0176] 在一个更具体的实施方案中，X_{3d}可以是例如，酪氨酸。

[0177] 更具体地，X_{4d}可以是例如，酪氨酸或苯丙氨酸。在一个更具体的实施方案中，X_{4d}可以是例如，酪氨酸。

[0178] 根据另一个实施方案，抗体或抗原结合片段可包含CDRL3序列，该CDRL3序列包括或由下式组成：

[0179] $QQWSSNPX_{1e}T$(SEQ ID NO:152)

[0180] 其中X_{1e}是脯氨酸或亮氨酸。

[0181] 根据本发明的又一个另外的实施方案，抗体或抗原结合片段可包含CDRL3序列，该CDRL3序列包括或由下式组成：

[0182] $QHYGX_{a12}PLT$(SEQ ID NO:199)

[0183] X_{a12}可以是任何氨基酸或疏水性氨基酸诸如例如A或V。

[0184] 根据本发明的另一个实施方案，抗体或抗原结合片段可包含CDRL3序列，该CDRL3序列包括或由下式组成：$X_{a8}QX_{b8}LEX_{c8}PYT$(SEQ ID NO:203)，其中X_{a8}、X_{b8}和X_{c8}如本文所定义。

[0185] 根据本发明的又一个另外的实施方案，抗体或抗原结合片段可包含CDRL3序列，该CDRL3序列包括或由下式组成：$QHHYGX_{a4}PLT$(SEQ ID NO:204)，其中X_{a4}如本文所定义。

[0186] 抗体或抗原结合片段还可包括例如CDRL3序列，所述CDRL3序列选自包括或由SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:83、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:107、SEQ ID NO:152和表3和表5B中所列的其它CDRL3组成的那些序列。

[0187] 根据另一个实施方案，抗体或抗原结合片段可包含CDRH1序列，该CDRH1序列包括或由下式组成：

[0188] $GYTFX_{1f}X_{2f}YX_{3f}MX_{4f}$(SEQ ID NO:153)

[0189] 其中X_{1f}可以是例如，苏氨酸或天冬酰胺；

[0190] 其中X_{2f}可以是例如，苏氨酸、精氨酸、丝氨酸或天冬氨酸；

[0191] 其中X_{3f}可以是例如，色氨酸或天冬酰胺、天冬氨酸或谷氨酸，和；

[0192] 其中X_{4f}可以是例如，酪氨酸、组氨酸或天冬氨酸。

[0193] 在一个更具体的实施方案中，X_{1f}可以是例如，苏氨酸。

[0194] 在一个更具体的实施方案中，X_{2f}可以是例如，丝氨酸。

[0195] 在一个更具体的实施方案中，X_{3f}可以是例如，色氨酸。

[0196] 在一个更具体的实施方案中，X_{4f}可以是例如，组氨酸。

[0197] 根据又一个另外的实施方案，抗体或抗原结合片段可包含CDRH1序列，该CDRH1序列包括或由下式组成：

[0198] $GYTFTDYX_{5f}MH$(SEQ ID NO:154)

[0199] 其中X_{5f}可以是例如，酸性氨基酸。

[0200] 更具体地，X_{5f}可以是例如，谷氨酸或天冬氨酸。在一个更具体的实施方案中，X_{5f}可以是例如，天冬氨酸。

[0201] 根据本发明的另一个实施方案，抗体或抗原结合片段可包含CDRH1序列，该CDRH1序列包括或由下式组成：$GYTFTX_{11}YWMH$(SEQ ID NO:205)，其中X_{11}如本文所定义。

[0202] 根据本发明的又一个另外的实施方案，抗体或抗原结合片段可包含CDRH1序列，该CDRH1序列包括或由下式组成：$GYTFTDYX_{1s}MH$(SEQ ID NO:208)，其中X_{1s}如本文所定义。

[0203] 抗体或抗原结合片段还可包含例如CDRH1序列，所述CDRH1序列选自包括或由SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:102和表3或表5A所列的其它CDRH1组成的那些序列。

[0204] 根据另一个实施方案，抗体或抗原结合片段可包含CDRH2序列，该CDRH2序列包括或由下式组成：

[0205] $LINPX_{1g}NX_{2g}RX_{3g}N$(SEQ ID NO:155)

[0206] 其中X_{1g}可以是例如，中性疏水性氨基酸；

[0207] 其中X_{2g}可以是例如，丙氨酸或甘氨酸，和；

[0208] 其中X_{3g}可以是例如，脯氨酸或苏氨酸。

[0209] 更具体地，X_{1g}可以是例如，丝氨酸或苏氨酸。在一个更具体的实施方案中，X_{1g}可以是例如，苏氨酸。

[0210] 在一个更具体的实施方案中，X_{2g}可以是例如，甘氨酸。

[0211] 在一个更具体的实施方案中，X_{3g}可以是例如，苏氨酸。

[0212] 根据又一个另外的实施方案，抗体或抗原结合片段可包含CDRH2序列，该CDRH2序列包括或由下式组成：

[0213] X_{1h}IDPETGGTA(SEQ ID NO:156)

[0214] 其中X_{1h}可以是例如，丙氨酸或苏氨酸。

[0215] 根据一个更具体的实施方案，X_{1h}可以是，例如，苏氨酸。

[0216] 根据又一个另外的实施方案，抗体或抗原结合片段可包含CDRH2序列，该CDRH2序列包括或由下式组成：

[0217] EIX_{1i}P$X_{2i}$$X_{3i}SX_{4i}$$X_{5i}$N(SEQ ID NO:157)

[0218] 其中X_{1i}可以是例如，天冬氨酸或天冬酰胺；

[0219] 其中X_{2i}可以是例如，天冬氨酸或丝氨酸；

[0220] 其中X_{3i}可以是例如，天冬氨酸或丝氨酸；

[0221] 其中X_{4i}可以是例如，酪氨酸或苏氨酸，和；

[0222] 其中X_{5i}可以是例如，苏氨酸或异亮氨酸。

[0223] 根据本发明的又一个另外的实施方案，抗体或抗原结合片段可包含CDRH2序列，该CDRH2序列包括或由下式组成：

[0224] AX_{a13}YPGNGDSR(SEQ ID NO:200)

[0225] X_{a13}可以是任何氨基酸或疏水性氨基酸诸如I或V。

[0226] 根据本发明的另一个实施方案，抗体或抗原结合片段可包含CDRH2序列，该CDRH2序列包括或由下式组成：X_{1t}IDPETGGTA(SEQ ID NO:206)，其中X_{1t}如本文所定义。

[0227] 根据本发明的又一个另外的实施方案，抗体或抗原结合片段可包含CDRH2序列，该CDRH2序列包括或由下式组成：LINPX_{1m}NX_{2m}RX_{3m}N(SEQ ID NO:207)，其中X_{1m}、X_{2m}和X_{3m}如本文所定义。

[0228] 根据本发明的又一个实施方案，抗体或抗原结合片段可包含CDRH2序列，该CDRH2序列包括或由下式组成：X_{1t}IDPETGGTA(SEQ ID NO:209)，其中X_{1t}如本文所定义。

[0229] 抗体或抗原结合片段还可包括例如CDRH2序列，所述CDRH2序列选自包括或由SEQ ID NO:73、SEQ ID NO:79、SEQ ID NO:85、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:103和SEQ ID NO:109和表3或表5A所列的其它CDRH2组成的那些序列。

[0230] 根据另一个实施方案，抗体或抗原结合片段可包含CDRH3序列，该CDRH3序列包括或由下式组成：

[0231] TX_{1j}FYY$X_{2j}$$X_{3j}$$X_{4j}$NYDVGFAY(SEQ ID NO:158)

[0232] 其中X_{1j}可以是例如，中性亲水性氨基酸；

[0233] 其中X_{2j}可以是例如，中性亲水性氨基酸；

[0234] 其中X_{3j}可以是例如，酪氨酸或组氨酸，和；

[0235] 其中X_{4j}可以是例如，酪氨酸或丝氨酸。

[0236] 更具体地，X_{1j}可以是例如，丝氨酸或苏氨酸。在一个更具体的实施方案中，X_{1j}可以是例如，丝氨酸。

[0237] 更具体地，X_{2j}可以是例如，丝氨酸或苏氨酸。在一个更具体的实施方案中，X_{2j}可以是例如，苏氨酸。

[0238] 在一个更具体的实施方案中，X3j可以是例如，酪氨酸。在一个更具体的实施方案中，X_{4j}可以是例如，丝氨酸。

[0239] 根据本发明的另一个实施方案，抗体或抗原结合片段可包含CDRH3序列，该CDRH3序列包括或由下式组成：$TX_{1v}FYYX_{2v}X_{3v}X_{4v}$NYDVGFAY(SEQ ID NO:210)，其中X_{1v}、X_{2v}、X_{3v}和X_{4v}如本文所定义。

[0240] 抗体或抗原结合片段可包括例如CDRH3序列，所述CDRH3序列选自包括或由SEQ ID NO:74、SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:110、SEQ ID NO:116和表3或表5A所列的其它CDRH3组成的那些序列。

[0241] 本文所描述的重链和/或轻链的框架区可来源于本文所示出的框架区中的一个或多个。因此抗体或抗原结合片段可包含本文所描述的CDR中的一个或多个(例如，选自特异性的CDR或选自共有CDR SEQ ID NO:148-158和197-210)和来源于本文所示出的轻链可变区或重链可变区的框架区。

[0242] 在本发明的一个实施方案中，本发明的抗体或抗原结合片段可包含具有下式的重链可变区(或片段)：

[0243] $X_{1k}X_{2k}QX_{3k}QQX_{4k}X_{5k}X_{6k}EX_{7k}VX_{8k}$PGASVKLSCKASGYTFT$X_{11}$YWMHWVKQRPGQGLEWIGLINP$X_{1m}NX_{2m}RX_{3m}$NYNE$X_{1n}FX_{2n}X_{3n}$KATLTVDKSSSTAYM$X_{4n}$LSSLTSEDSAVYYCARGGDGDYFDYWGQGTTLTVSS(SEQ ID NO:191)

[0244] 其中X_{1k}可以是例如Q或E；

[0245] X_{2k}可以是任何氨基酸或疏水性氨基酸诸如例如V或I；

[0246] X_{3k}可以是任何氨基酸或疏水性氨基酸诸如例如V或L；

[0247] X_{4k}可以是任何氨基酸或例如P或S；

[0248] X_{5k}可以是任何氨基酸或例如R或G；

[0249] X_{6k}可以是任何氨基酸或例如A或T；

[0250] X_{7k}可以是任何氨基酸或疏水性氨基酸诸如例如L或I；

[0251] X_{8k}可以是任何氨基酸或碱性氨基酸诸如例如R或K；

[0252] X_{11}可以是任何氨基酸或中性亲水性氨基酸诸如例如例如S或T；

[0253] X_{1m}可以是任何氨基酸或中性亲水性氨基酸诸如例如T或S；

[0254] X_{2m}可以是任何氨基酸或例如G或A；

[0255] X_{3m}可以是任何氨基酸或例如P或T；

[0256] X_{1n}可以是任何氨基酸或碱性氨基酸诸如例如K或R；

[0257] X_{2n}可以是任何氨基酸或碱性氨基酸诸如例如N或K；

[0258] X_{3n}可以是任何氨基酸或例如N或中性亲水性氨基酸诸如S或T，和；

[0259] X_{4n}可以是任何氨基酸或碱性氨基酸诸如例如Q或H。

[0260] 在本发明的另一个实施方案，本发明的抗体或抗原结合片段可包含具有下式的重链可变区(或片段)：

[0261] $X_{1o}VX_{2o}$LQQSGAELARPGASVKFSCKASGYTFTRNWIQWVKQRPGQGLEWIGAX_{a13}YPGNGDSRYTQKFKGKATLTADKSSSX_{1q}TAYMQL$X_{2q}X_{3q}$LX_{4q}SEDSAVYYCARLAGNYAYYFDYWGQGTALT VSS(SEQ ID NO:192)

[0262] 其中X_{1o}可以是例如Q或D；

[0263] X_{2o}可以是任何氨基酸或碱性氨基酸诸如例如K或Q；

[0264] X_{a13}可以是任何氨基酸或疏水性氨基酸诸如例如I或V；

[0265] X_{1q}可以是任何氨基酸或例如S或N；

[0266] X_{2q}可以是任何氨基酸或例如S或N；

[0267] X_{3q}可以是任何氨基酸或例如G或S，和；

[0268] X_{4q}可以是任何氨基酸或例如A或S。

[0269] 在本发明的又一个另外的实施方案中，本发明的抗体或抗原结合片段可包含具有下式的重链可变区(或片段)：

[0270] $X_{1r}X_{2r}X_{3r}$LQQSGX$_{4r}$ELVRPGASVTLSCKASGYTFTDYX$_{1s}$MHWVKQTPVHGLEWIGX$_{1t}$IDPETGGTAYNQKFKGKATLTADX$_{1u}$SSX$_{2u}$TAYMELSSLTSEDSAVYYCTX$_{1v}$FYYX$_{2v}$X$_{3v}$X$_{4v}$NYDVGFAYWG QGTLVTVSA(SEQ ID NO:193)

[0271] 其中X_{1r}可以是例如E或Q；

[0272] X_{2r}可以是任何氨基酸或疏水性氨基酸诸如例如A或I；

[0273] X_{3r}可以是任何氨基酸或例如Y或Q；

[0274] X_{4r}可以是任何氨基酸或疏水性氨基酸诸如例如A或V；

[0275] X_{1s}可以是任何氨基酸或酸性氨基酸诸如例如D或E；

[0276] X_{1t}可以是任何氨基酸或例如A或T；

[0277] X_{1u}可以是任何氨基酸或碱性氨基酸诸如例如K或R；

[0278] X_{2u}可以是任何氨基酸或中性亲水性氨基酸诸如例如S或T；

[0279] X_{1v}可以是任何氨基酸或中性亲水性氨基酸诸如例如S或T；

[0280] X_{2v}可以是任何氨基酸或中性亲水性氨基酸诸如例如T或S；

[0281] X_{3v}可以是任何氨基酸或例如Y或H，和；

[0282] X_{4v}可以是任何氨基酸或例如S或Y。

[0283] 在另一个实施方案中，本发明的抗体或抗原结合片段可包含具有下式的轻链可变区(或片段)：

[0284] DIVMTX$_{1w}$AX$_{2w}$FSNPVX$_{3w}$LGTX$_{4w}$ASISCRSSX$_{1x}$SLLHSNGX$_{2x}$TYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSX$_{1y}$SGSGTX$_{2y}$FTLRISRVEAEDVGVYYCX$_{a8}$QX$_{b8}$LEX$_{c8}$PYTFGX$_{a9}$GTKLEIK(SEQ ID NO:194)

[0285] 其中X_{1w}可以是任何氨基酸或碱性氨基酸诸如例如Q或H；

[0286] X_{2w}可以是任何氨基酸或疏水性氨基酸诸如例如V或A；

[0287] X_{3w}可以是任何氨基酸或例如T或I；

[0288] X_{4w}可以是任何氨基酸或例如S或P；

[0289] X_{1x}可以是任何氨基酸或例如E或K；

[0290] X_{2x}可以是任何氨基酸或疏水性氨基酸诸如例如V或I；

[0291] X_{1y}可以是任何氨基酸或例如S或G；

[0292] X_{2y}可以是任何氨基酸或例如D或A；

[0293] X_{a8}可以是任何氨基酸或疏水性氨基酸诸如例如M或A；

[0294] X_{b8}可以是任何氨基酸或碱性氨基酸诸如例如N或H；

[0295] X_{c8}可以是任何氨基酸或例如Y或L，和；

[0296] X_{a9}可以是任何氨基酸或例如G或S。

[0297] 在另一个实施方案中，本发明的抗体或抗原结合片段可包含具有下式的轻链可变区(或片段)：

[0298] X_{1z}IQMTQSPASLSASVGETVTITCRASX$_{a10}$NIX$_{b10}$X$_{c10}$YLAWYQQKQGKSPQLLVYNAKTLX$_{a11}$X$_{b11}$GVX$_{a3}$X$_{b3}$RFSGSGSGTQX$_{c3}$SLKINX$_{d3}$LQPEDFGSYX$_{e3}$CQHHYGX$_{a4}$PLTFGX$_{a5}$GTKX$_{b5}$ELK(SEQ ID NO:195)

[0299] 其中X_{1z}可以是任何氨基酸或例如D或N；

[0300] X_{a10}可以是任何氨基酸或例如E或G；

[0301] X_{b10}可以是任何氨基酸或例如Y或H；

[0302] X_{c10}可以是任何氨基酸或例如S或N；

[0303] X_{a1111}可以是任何氨基酸或例如P或A；

[0304] X_{b11}可以是任何氨基酸或酸性氨基酸诸如例如E或D；

[0305] X_{a3}可以是任何氨基酸或例如P或S；

[0306] X_{b3}可以是任何氨基酸或例如V或S；

[0307] X_{c3}可以是任何氨基酸或芳香族氨基酸诸如例如F或Y；

[0308] X_{d3}可以是任何氨基酸或例如N或S；

[0309] X_{e3}可以是任何氨基酸或例如H或Y；

[0310] X_{a4}可以是任何氨基酸或疏水性氨基酸诸如例如A或V；

[0311] X_{a5}可以是任何氨基酸或例如S或A，和；

[0312] X_{b5}可以是任何氨基酸或疏水性氨基酸诸如例如V或L。

[0313] 在又一个另外的实施方案中，本发明的抗体或抗原结合片段可包含具有下式的轻链可变区(或片段)：

[0314] DIVMTQAAPSVPVTPGESVSISCRSX$_{a6}$KSLLHSNGNTYLYWFLQRPGQSPQLLIYRMSNLASGVPDRFSGSGSGTAFTLRX$_{a7}$SRVEAEDVGVYYCMQHLEYPFTFGGGTKLEIK(SEQ ID NO:196)

[0315] 其中X_{a6}可以是任何氨基酸或中性亲水性氨基酸诸如例如S或T，和；

[0316] X_{a7}可以是任何氨基酸或疏水性氨基酸诸如例如I或L。

[0317] 【与Siglec-15结合的抗体】

[0318] 在本发明的某些实施方案中，与Siglec-15结合的抗体是IgG1、IgG2、IgG3或IgG4亚型。在优选的实施方案中，抗体是IgG2亚型的抗体。在本实施方案中，抗体是IgG2亚型的人源化抗体，其在阻断破骨细胞表面上正常Siglec-15功能的生物活性中具有生物学活性。所述阻断，例如，可防止Siglec-15与其底物、其配体、其自身或相邻细胞上的其它蛋白质缔合。

[0319] 本发明公开了一系列与Siglec-15结合的抗体。在某些实施方案中，抗体由单克隆抗体和其具有免疫学功能的片段组成，诸如嵌合和人源化单克隆抗体、抗体片段、单链抗体、结构域抗体和具有抗原结合区的多肽。

[0320] 典型的抗原结合位点包括由免疫球蛋白轻链和免疫球蛋白重链的配对形成的可变区。抗体可变区的结构是非常一致的并表现出非常相似的结构。这些可变区通常包括相对同源的框架区(FR)，其与称作互补决定区(CDR)的3个高变区间隔。虽然抗原结合片段的

总结合活性受CDR序列的支配，但FR在对于最优抗原结合的CDR的合适的定位和三维排列中起关键作用。

[0321] 表1公开了与抗Siglec-15抗体的特定实例的完整的免疫球蛋白轻链和免疫球蛋白重链对应的核苷酸和氨基酸的序列。

[0322] 表1-与Siglec-15结合的免疫球蛋白轻链和免疫球蛋白重链的完整序列

[0323]

抗体名称	链类型	核苷酸序列(SEQ ID NO:)	氨基酸序列(SEQ ID NO:)
25A1	轻链(L)	5	6
25A1	重链(H)	7	8
25B4	轻链	9	10
25B4	重链	11	12
25B8	轻链	13	14
25B8	重链	15	16
25C1	轻链	17	18
25C1	重链	19	20
25D8	轻链	21	22
25D8	重链	23	24
25E5	轻链	25	26
25E5	重链	27	28
25E6	轻链	29	30
25E6	重链	31	32
25E9	轻链	33	34
25E9	重链	35	36

[0324] 与Siglec-15结合的抗体可包括表1所列的任何一个L链和任何一个H链免疫球蛋白。在某些实施方案中，抗体25A1的轻链可与25A1的重链或25B4的重链组合而形成具有Siglec-15结合活性的完整的抗体。在本发明的一个示例性实施方案中，可将25A1L链与25A1H链组合，可将25B4L链与25B4H链组合，可将25B8L链与25B8H链组合，可将25C1L链与25C1H链组合，可将2D8L链与25D8H链组合，可将25E5L链与25E5H链组合，可将25E6L链与25E6H链组合，或将25E9L链与25E9H链组合。此外，抗体或抗原结合片段的一些实例可由来自表1中所列的一系列抗体的两个L链和任两个H链的任何组合组成。

[0325] SEQ ID NO:5和7分别显示了抗体25A1的免疫球蛋白轻链和免疫球蛋白重链的完整的核苷酸序列，并且SEQ ID NO:6和8分别显示了抗体25A1的免疫球蛋白轻链和免疫球蛋白重链的对应的氨基酸序列。因此，在一个示例性实施方案中，与Siglec-15结合的抗体可包含与示于SEQ ID NO:8中的重链氨基酸序列组合的示于SEQ ID NO:6中的轻链氨基酸。在另一个实施方案中，抗体可包含含有SEQ ID NO:6或其变体的两条相同的或基本上相同的25A1轻链，和含有SEQ ID NO:8或其变体的两条相同的或基本上相同的25A1重链。

[0326] SEQ ID NO:9和11分别显示了抗体25B4的免疫球蛋白轻链和免疫球蛋白重链的完整的核苷酸序列，并且SEQ ID NO:10和12分别显示了抗体25B4的免疫球蛋白轻链和免疫球蛋白重链的对应的氨基酸序列。因此，在一个示例性实施方案中，与Siglec-15结合的抗体

可包含与示于SEQ ID NO:12中的重链氨基酸序列组合的示于SEQ ID NO:10中的轻链氨基酸。在另一个实施方案中，抗体可包含含有SEQ ID NO:10或其变体的两条相同的或基本上相同的25B4轻链，和含有SEQ ID NO:12或其变体的两条相同的或基本上相同的25B4重链。

[0327] SEQ ID NO:13和15分别显示了抗体25B8的免疫球蛋白轻链和免疫球蛋白重链的完整的核苷酸序列，并且SEQ ID NO:14和16分别显示了抗体25B8的免疫球蛋白轻链和免疫球蛋白重链的对应的氨基酸序列。因此，在一个示例性实施方案中，与Siglec-15结合的抗体可包含与示于SEQ ID NO:16中的重链氨基酸序列组合的示于SEQ ID NO:14中的轻链氨基酸。在另一个实施方案中，抗体可包含含有SEQ ID NO:14或其变体的两条相同的或基本上相同的25B8轻链，和含有SEQ ID NO:16或其变体的两条相同的或基本上相同的25B8重链。

[0328] SEQ ID NO:17和19分别显示了抗体25C1的免疫球蛋白轻链和免疫球蛋白重链的完整的核苷酸序列，并且SEQ ID NO:18和20分别显示了抗体25C1的免疫球蛋白轻链和免疫球蛋白重链的对应的氨基酸序列。因此，在一个示例性实施方案中，与Siglec-15结合的抗体可包含与示于SEQ ID NO:20中的重链氨基酸序列组合的示于SEQ ID NO:18中的轻链氨基酸。在另一个实施方案中，抗体可包含含有SEQ ID NO:18或其变体的两条相同的或基本上相同的25C1轻链，和含有SEQ ID NO:20或其变体的两条相同的或基本上相同的25C1重链。

[0329] SEQ ID NO:21和23分别显示了抗体25D8的免疫球蛋白轻链和免疫球蛋白重链的完整的核苷酸序列，并且SEQ ID NO:22和24分别显示了抗体25D8的免疫球蛋白轻链和免疫球蛋白重链的对应的氨基酸序列。因此，在一个示例性实施方案中，与Siglec-15结合的抗体可包含与示于SEQ ID NO:24中的重链氨基酸序列组合的示于SEQ ID NO:22中的轻链氨基酸。在另一个实施方案中，抗体可包含含有SEQ ID NO:22或其变体的两条相同的或基本上相同的25D8轻链，和含有SEQ ID NO:24或其变体的两条相同的或基本上相同的25D8重链。

[0330] SEQ ID NO:25和27分别显示了抗体25E5的免疫球蛋白轻链和免疫球蛋白重链的完整的核苷酸序列，并且SEQ ID NO:26和28分别显示了抗体25E5的免疫球蛋白轻链和免疫球蛋白重链的对应的氨基酸序列。因此，在一个示例性实施方案中，与Siglec-15结合的抗体可包含与示于SEQ ID NO:28中的重链氨基酸序列组合的示于SEQ ID NO:26中的轻链氨基酸。在另一个实施方案中，抗体可包含含有SEQ ID NO:26或其变体的两条相同的或基本上相同的25E5轻链，和含有SEQ ID NO:28或其变体的两条相同的或基本上相同的25E5重链。

[0331] SEQ ID NO:29和31分别显示了抗体25E6的免疫球蛋白轻链和免疫球蛋白重链的完整的核苷酸序列，并且SEQ ID NO:30和32分别显示了抗体25E6的免疫球蛋白轻链和免疫球蛋白重链的对应的氨基酸序列。因此，在一个示例性实施方案中，与Siglec-15结合的抗体可包含与示于SEQ ID NO:32中的重链氨基酸序列组合的示于SEQ ID NO:30中的轻链氨基酸。在另一个实施方案中，抗体可包含含有SEQ ID NO:30或其变体的两条相同的或基本上相同的25E6轻链，和含有SEQ ID NO:32或其变体的两条相同的或基本上相同的25E6重链。

[0332] SEQ ID NO:33和35分别显示了抗体25E9的免疫球蛋白轻链和免疫球蛋白重链的

完整的核苷酸序列，并且SEQ ID NO:34和36分别显示了抗体25E9的免疫球蛋白轻链和免疫球蛋白重链的对应的氨基酸序列。因此，在一个示例性实施方案中，与Siglec-15结合的抗体可包含与示于SEQ ID NO:36中的重链氨基酸序列组合的示于SEQ ID NO:34中的轻链氨基酸。在另一个实施方案中，抗体可包含含有SEQ ID NO:34或其变体的两条相同的或基本上相同的25E9轻链，和含有SEQ ID NO:36或其变体的两条相同的或基本上相同的25E9重链。

[0333] 还提供了通过每个与表1中所列的氨基酸序列可独立地具有至少80％、85％、90％、95％、97％或99％同一性的免疫球蛋白轻链和/或免疫球蛋白重链的组合所形成的其它抗Siglec-15抗体或抗原结合片段的变体。在某些实施方案中，抗体变体可包含至少一条轻链和一条重链。在其它实例中，抗体变体可包含两条相同的或基本上相同的轻链和两条相同的或基本上相同的重链。根据本发明，变化的区可位于恒定区或位于可变区。还根据本发明，变化的区可位于框架区。

[0334] 本发明还涵盖包含轻链和重链的抗体，所述轻链包含表1中所列的轻链序列的可变区或其变体中的一个，并且所述重链包含表1中所列的重链序列的可变区或其变体中的一个。轻链和重链可包含恒定区。本发明还涵盖表1的轻链和重链的组合。

[0335] 本发明中还提供了含有轻链可变区和重链可变区的抗体或抗原结合片段。此外，某些实施方案包括这些轻链可变区和重链可变区的抗原结合片段、变体和衍生物。

[0336] 本发明的又一个另外的实施方案包括能够与SEQ ID NO:2或其变体特异性结合的分离的抗体或抗原结合片段，所述抗体包含：

[0337] a.SEQ ID NO:38中限定的轻链可变域和SEQ ID NO:40中限定的重链可变域；

[0338] b.SEQ ID NO:42中限定的轻链可变域和SEQ ID NO:44中限定的重链可变域；

[0339] c.SEQ ID NO:46中限定的轻链可变域和SEQ ID NO:48中限定的重链可变域；

[0340] d.SEQ ID NO:50中限定的轻链可变域和SEQ ID NO:52中限定的重链可变域；

[0341] e.SEQ ID NO:54中限定的轻链可变域和SEQ ID NO:56中限定的重链可变域；

[0342] f.SEQ ID NO:58中限定的轻链可变域和SEQ ID NO:60中限定的重链可变域；

[0343] g.SEQ ID NO:62中限定的轻链可变域和SEQ ID NO:64中限定的重链可变域；

[0344] h.SEQ ID NO:66中限定的轻链可变域和SEQ ID NO:68中限定的重链可变域；

[0345] 本文中应理解地是，以上所提供的特定组合的轻链可变区可被替换为任何其它轻链可变区(尤其是表2中的那些)。同样地，以上所提供的特定组合的重链可变区可替换为任何其它重链可变区(尤其是表2中的那些)。

[0346] 本发明还提供了含有轻链可变区和重链可变区的抗体，此外，某些实施方案包括这些轻链可变区和重链可变区的抗原结合片段、变体和衍生物。表2中公开了这些轻链可变区和重链可变区中存在的序列的实例。

[0347] 表2-与Siglec-15结合的轻链可变区和重链可变区的序列

[0348]

抗体名称	链类型	核苷酸序列(SEQ ID NO:)	氨基酸序列(SEQ ID NO:)
25A1	轻链(L)	37	38
25A1	重链(H)	39	40
25B4	轻链	41	42

25B4	重链	43	44
25B8	轻链	45	46
25B8	重链	47	48
25C1	轻链	49	50
25C1	重链	51	52
25D8	轻链	53	54
25D8	重链	55	56
25E5	轻链	57	58
25E5	重链	59	60
25E6	轻链	61	62
25E6	重链	63	64
25E9	轻链	65	66
25E9	重链	67	68
25B02	轻链	161	162
25B02	重链	163	164
25D11	轻链	165	166
25D11	重链	167	168
25E10	轻链	169	170
25E10	重链	171	172

[0349] 因此，与Siglec-15结合的抗体和抗原结合片段可包含同一指定的抗体的一个轻链可变区和一个重链可变区，或任何组合。例如，在一个示例性实施方案中，抗Siglec-15抗体或片段可包含25A1轻链可变区(SEQ ID NO:38)和25A1重链可变区(SEQ ID NO:40)。在一个可选的实施方案中，抗Siglec-15抗体或片段可包含25A1轻链可变区(SEQ ID NO:38)和25B4重链可变区(SEQ ID NO:44)。在另一个实施方案中，抗Siglec-15抗体可包含两个相同的或基本上相同的轻链可变区和两个相同的或基本上相同的重链可变区。在又一个另外的实施方案中，抗Siglec-15抗体可包含两个不同的轻链可变区和两个不同的重链区。

[0350] 还提供了通过每个与表2、表5A和5B中所列的氨基酸序列具有至少70％、75％、80％、85％、90％、95％、97％或99％同一性的轻链可变区和/或重链可变区的组合而形成的其它抗Siglec-15抗体的变体。本领域中的那些技术人员还将认识到抗Siglec-15抗体变体可包含表2所列的轻链可变区和/或重链可变区的氨基酸序列中的保守性氨基酸替换、氨基酸置换、缺失或增加。

[0351] 表3-轻链CDR和重链CDR的序列

[0352]

抗体名称	链类型	CDR	SEQ ID NO:	氨基酸序列
25A1	轻链(L)	CDR1	69	SASSSVSYMY
25A1	轻链	CDR2	70	RTSNLAS
25A1	轻链	CDR3	71	QQWSSNPLT
25A1	重链(H)	CDR1	72	GYTFTRYWMD
25A1	重链	CDR2	73	EIDPSDSYTN
25A1	重链	CDR3	74	ARSGAYSSDYSYDGFAY
25B4	轻链	CDR1	75	RSSKSLLHSNGITYLY
25B4	轻链	CDR2	76	QMSNLAS
25B4	轻链	CDR3	77	MQHLEYPYT
25B4	重链	CDR1	78	GYTFTSYWMH
25B4	重链	CDR2	79	LINPTNGRTN
25B4	重链	CDR3	80	ARGGDGDYFDY
25B8	轻链	CDR1	81	RSTKSLLHSNGNTYLY
25B8	轻链	CDR2	82	RMSNLAS
25B8	轻链	CDR3	83	MQHLEYPFT
25B8	重链	CDR1	84	GYTFTDYDMH
25B8	重链	CDR2	85	TIDPETGGTA
25B8	重链	CDR3	86	TTFYYSHYNYDVGFAY
25C1	轻链	CDR1	87	RSSKSLLHSNGNTYLY
25C1	轻链	CDR2	88	RMSNLAS
25C1	轻链	CDR3	89	MQHLEYPFT
25C1	重链	CDR1	90	GYTFTDYEMH
25C1	重链	CDR2	91	AIDPETGGTA
25C1	重链	CDR3	92	TSFYYTYYNYDVGFAY
25D8	轻链	CDR1	93	RSSKSLLHSNGITYLY
25D8	轻链	CDR2	94	QMSNLAS
25D8	轻链	CDR3	95	AQNLELPYT
25D8	重链	CDR1	96	GYTFTSYWMH
25D8	重链	CDR2	97	LINPSNARTN
25D8	重链	CDR3	98	ARGGDGDYFDY
25E5	轻链	CDR1	99	SASSSVSYMY
25E5	轻链	CDR2	100	RTSNLVS
25E5	轻链	CDR3	101	QQWSSNPPT
25E5	重链	CDR1	102	GFDFSKDWMS
25E5	重链	CDR2	103	EINPDSSTIN
25E5	重链	CDR3	104	SRLEDYEDWYFDV
25E6	轻链	CDR1	105	KASQSVSNAVA
25E6	轻链	CDR2	106	YTSNRYT
25E6	轻链	CDR3	107	QQDYTSPWT
25E6	重链	CDR1	108	GYTFNTYNMY
25E6	重链	CDR2	109	GIDPSNGDTK
25E6	重链	CDR3	110	TSHTY
25E9	轻链	CDR1	111	RSTKSLLHSNGNTYLY

[0353]

抗体名称	链类型	CDR	SEQ ID NO:	氨基酸序列
25E9	轻链	CDR2	112	RMSNLAS
25E9	轻链	CDR3	113	MQHLEYPFT
25E9	重链	CDR1	114	GYTFTDYDMH
25E9	重链	CDR2	115	TIDPETGGTA
25E9	重链	CDR3	116	TSFYYTYSNYDVGFAY
25B02	轻链	CDR1	173	RASENIYSYLA
25B02	轻链	CDR2	174	NAKTLPE
25B02	轻链	CDR3	175	HHYGVPLT
25B02	重链	CDR1	176	GYTFTRNWIQ
25B02	重链	CDR2	177	AIYPGNGDSR
25B02	重链	CDR3	178	ARLAGNYAYYFDY
25D11	轻链	CDR1	179	RASGNIHNYLA
25D11	轻链	CDR2	180	NAKTLPE
25D11	轻链	CDR3	181	QHHYGVPLT
25D11	重链	CDR1	182	GYTFTRNWIQ
25D11	重链	CDR2	183	AIYPGNGDSR
25D11	重链	CDR3	184	ARLAGNYAYYFDY
25E10	轻链	CDR1	185	RASGNIHNYLA
25E10	轻链	CDR2	186	NAKTLAD
25E10	轻链	CDR3	187	QHHYGAPLT
25E10	重链	CDR1	188	GYTFTRNWIQ
25E10	重链	CDR2	189	AVYPGNGDSR
25E10	重链	CDR3	190	ARLAGNYAYYFDY

[0354] 在本发明的某些实施方案中，抗Siglec-15抗体或抗原结合片段可包含表3中所显示的CDR序列或与表3中的CDR序列具有高度序列同一性。在一个示例性实施方案中，25A1抗Siglec-15抗体可包含含有分别由SEQ ID NO:68、69和70所编码的CDR1、2和3的轻链可变区，和/或含有分别由SEQ ID NO:71、72和73所编码的CDR1、2和3的重链可变区。在其它实施方案中，CDR3区可足以提供抗原结合。因此本发明涵盖包含CDRL3或CDRH3或CDRL3和CDRH3二者的多肽。

[0355] 此外，抗Siglec-15抗体或抗原结合片段可包含表3中所列的CDR的任何组合。例如，抗体或抗原结合片段可包含轻链CDR3和重链CDR3。理解地是，抗Siglec-15抗体或抗原结合片段中所包含的CDR可以是与表3中所存在的CDR序列具有80％、85％、90％或95％序列同一性的变体CDR。本领域中的那些技术人员还将认识到变体可包含表3中所列的CDR序列中的保守性氨基酸替换、氨基酸置换、缺失或增加。

[0356] 本发明的其它示例性实施方案包括能够与SEQ ID NO:2或其变体(与SEQ ID NO:2的第20位至第259位氨基酸或与第49位至第165位氨基酸具有至少80％同一性的变体)特异性结合的分离的抗体或抗原结合片段，所述抗体包含：

[0357] a.表5B中所列的轻链可变域中的3个CDR和表5A中所列的重链可变域的3个CDR；

[0358] b.SEQ ID NO:194中所限定的轻链可变域的3个CDR和SEQ ID NO:191中所限定的重链可变域的3个CDR；

[0359] c.SEQ ID NO:195中所限定的轻链可变域的3个CDR和SEQ ID NO:192中所限定的重链可变域的3个CDR；

[0360] d.SEQ ID NO:196中所限定的轻链可变域的3个CDR和SEQ ID NO:193中所限定的

重链可变域的3个CDR；

[0361] e.SEQ ID NO:38中所限定的轻链可变域的3个CDR和SEQ ID NO:40中所限定的重链可变域的3个CDR；

[0362] f.SEQ ID NO:42中所限定的轻链可变域的3个CDR和SEQ ID NO:44中所限定的重链可变域的3个CDR；

[0363] g.SEQ ID NO:46中所限定的轻链可变域的3个CDR和SEQ ID NO:48中所限定的重链可变域的3个CDR；

[0364] h.SEQ ID NO:50中所限定的轻链可变域的3个CDR和SEQ ID NO:52中所限定的重链可变域的3个CDR

[0365] i.SEQ ID NO:54中所限定的轻链可变域的3个CDR和SEQ ID NO:56中所限定的重链可变域的3个CDR；

[0366] j.SEQ ID NO:58中所限定的轻链可变域的3个CDR和SEQ ID NO:60中所限定的重链可变域的3个CDR；

[0367] k.SEQ ID NO:62中所限定的轻链可变域的3个CDR和SEQ ID NO:64中所限定的重链可变域的3个CDR；

[0368] l.SEQ ID NO:66中所限定的轻链可变域的3个CDR和SEQ ID NO:68中所限定的重链可变域的3个CDR；

[0369] m.SEQ ID NO:162中所限定的轻链可变域的3个CDR和SEQ ID NO:164中所限定的重链可变域的3个CDR，

[0370] n.SEQ ID NO:166中所限定的轻链可变域的3个CDR和SEQ ID NO:168中所限定的重链可变域的3个CDR；

[0371] o.SEQ ID NO:170中所限定的轻链可变域的3个CDR和SEQ ID NO:172中所限定的重链可变域的3个CDR。

[0372] 在另一方面，本发明涉及能够与Siglec-15或其变体(与SEQ ID NO:2的第20位至第259位氨基酸或第49位至第165位氨基酸具有至少80％同一性的变体)特异性结合的分离的抗体或抗原结合片段，所述抗体包含：

[0373] a)与表5B中所列的序列具有至少70％(75％、80％、85％、90％、95％、100％)序列同一性的轻链可变域和与表5A中所列的序列具有至少70％(75％、80％、85％、90％、95％、100％)序列同一性的重链可变域；

[0374] b)与SEQ ID NO:194具有至少70％(75％、80％、85％、90％、95％、100％)序列同一性的轻链可变域和与SEQ ID NO:191具有至少70％(75％、80％、85％、90％、95％、100％)序列同一性的重链可变域；

[0375] c)与SEQ ID NO:195具有至少70％(75％、80％、85％、90％、95％、100％)序列同一性的轻链可变域和与SEQ ID NO:192具有至少70％(75％、80％、85％、90％、95％、100％)序列同一性的重链可变域；

[0376] d)与SEQ ID NO:196具有至少70％(75％、80％、85％、90％、95％、100％)序列同一性的轻链可变域和与SEQ ID NO:193具有至少70％(75％、80％、85％、90％、95％、100％)序列同一性的重链可变域；

[0377] e)与SEQ ID NO:38具有至少70％(75％、80％、85％、90％、95％、100％)序列同一

性的轻链可变域和与SEQ ID NO:40具有至少70%(75%、80%、85%、90%、95%、100%)序列同一性的重链可变域，

[0378] f)与SEQ ID NO:42具有至少70%(75%、80%、85%、90%、95%、100%)序列同一性的轻链可变域和与SEQ ID NO:44具有至少70%(75%、80%、85%、90%、95%、100%)序列同一性的重链可变域；

[0379] g)与SEQ ID NO:46具有至少70%(75%、80%、85%、90%、95%、100%)序列同一性的轻链可变域和与SEQ ID NO:48具有至少70%(75%、80%、85%、90%、95%、100%)序列同一性的重链可变域；

[0380] h)与SEQ ID NO:50具有至少70%(75%、80%、85%、90%、95%、100%)序列同一性的轻链可变域和与SEQ ID NO:52具有至少70%(75%、80%、85%、90%、95%、100%)序列同一性的重链可变域；

[0381] i)与SEQ ID NO:54具有至少70%(75%、80%、85%、90%、95%、100%)序列同一性的轻链可变域和与SEQ ID NO:56具有至少70%(75%、80%、85%、90%、95%、100%)序列同一性的重链可变域；

[0382] j)与SEQ ID NO:58具有至少70%(75%、80%、85%、90%、95%、100%)序列同一性的轻链可变域和与SEQ ID NO:60具有至少70%(75%、80%、85%、90%、95%、100%)序列同一性的重链可变域；

[0383] k)与SEQ ID NO:62具有至少70%(75%、80%、85%、90%、95%、100%)序列同一性的轻链可变域和与SEQ ID NO:64具有至少70%(75%、80%、85%、90%、95%、100%)序列同一性的重链可变域，

[0384] l)与SEQ ID NO:66具有至少70%(75%、80%、85%、90%、95%、100%)序列同一性的轻链可变域和与SEQ ID NO:68具有至少70%(75%、80%、85%、90%、95%、100%)序列同一性的重链可变域，

[0385] m)与SEQ ID NO:162具有至少70%(75%、80%、85%、90%、95%、100%)序列同一性的轻链可变域和与SEQ ID NO:164具有至少70%(75%、80%、85%、90%、95%、100%)序列同一性的重链可变域，

[0386] n)与SEQ ID NO:166具有至少70%(75%、80%、85%、90%、95%、100%)序列同一性的轻链可变域和与SEQ ID NO:168具有至少70%(75%、80%、85%、90%、95%、100%)序列同一性的重链可变域；

[0387] o)与SEQ ID NO:170具有至少70%(75%、80%、85%、90%、95%、100%)序列同一性的轻链可变域和与SEQ ID NO:172具有至少70%(75%、80%、85%、90%、95%、100%)序列同一性的重链可变域。

[0388] 同样，以上所提供的特定组合的轻链可变区可替换为本文所描述的任何其它轻链可变区。同样地，以上所提供的特定组合的重链可变区可替换为本文所描述的任何其它重链可变区。

[0389] 【变体抗体和抗原结合片段】

[0390] 本发明还涵盖本文所描述的抗体或抗原结合片段的变体。所包括的变体抗体或抗原结合片段是在氨基酸序列中具有变化的那些。例如，所包括的变体抗体或抗原结合片段是具有至少一个变体CDR(2个、3个、4个、5个、6个和多达12个变体CDR)、变体轻链可变域、变

体重链可变域、变体轻链和/或变体重链的那些。本发明中所包括的变体抗体或抗原结合片段是，例如，与原始抗体或抗原结合片段相比较具有相似的或提高的结合亲和力的那些。

[0391] 如本文所用的术语“变体”适用于本文所描述的任何序列，且包括例如，变体CDR(CDRL1、CDRL2、CDRL3、CDRH1、CDRH2和/或CDRH3)、变体轻链可变域、变体重链可变域、变体轻链、变体重链、变体抗体、变体抗原结合片段和SEQ ID NO:2变体。

[0392] 本发明还涵盖的变体抗体或抗原结合片段是可能包含插入、缺失或氨基酸置换(保守性的或非保守性的)的那些。这些变体可在其氨基酸序列中去除至少一个氨基酸残基并在该位置插入了不同的残基。

[0393] 置换诱变最感兴趣的位点包括高变区(CDR)，但也考虑框架区或甚至恒定区中的改变。可通过将来自以下所列的组(组1至6)之一的(CDR、可变链、抗体等的)氨基酸替换为相同的组的另一个氨基酸来进行保守性置换。

[0394] 一般，CDR中的突变比框架区中的突变对抗体或抗原结合片段的抗原结合活性具有更大影响。本发明所涵盖的变体抗体或抗原结合片段是与本文所呈现的那些具有基本上相同的(包括相似的、相同的或稍微较少的)抗原结合能力或比本文所呈现的那些具有更好的抗原结合能力的那些。

[0395] 保守性置换的其它示例性实施方案以标题“优选的置换”示出在表1A中。如果该置换产生了不想要的性质，则可将表1A中命名为“示例性置换”的、或如下文中关于氨基酸种类所进一步描述的更多的替换引入并筛选产物。

[0396] 本领域中已知的可通过置换诱变来产生变体且该变体保留了本发明的多肽的生物学活性。这些变体可在其氨基酸序列中去除了至少一个氨基酸残基并在该位置插入了不同的残基。例如，置换诱变的一个目标位点可包括其中获自不同的物种的特定的残基为相同的位点。被确定为“保守性置换”的置换的例子示于表1A中。如果该置换导致了不需要的改变，则将表1A中命名为“示例性置换”的或如本文关于氨基酸种类所进一步描述的其它类型的置换引入并筛选产物。

[0397] 通过选择置换来实现功能或免疫学同一性中的大量改变，所述置换对于其维持以下的作用显著不同：(a)置换区中多肽骨架的结构，例如，作为折叠或螺旋构象。(b)靶位点处的分子的电荷或疏水性，或(c)侧链的体积。基于常见的侧链性质将天然存在的残基分成以下的组：

[0398] (组1)疏水性的：正亮氨酸、蛋氨酸(Met)、丙氨酸(Ala)、缬氨酸(Val)、亮氨酸(Leu)、异亮氨酸(Ile)

[0399] (组2)中性亲水性的：半胱氨酸(Cys)、丝氨酸(Ser)、苏氨酸(Thr)

[0400] (组3)酸性的：天冬氨酸(Asp)、谷氨酸(Glu)

[0401] (组4)碱性的：天冬酰胺(Asn)、谷氨酰胺(Gln)、组氨酸(His)、赖氨酸(Lys)、精氨酸(Arg)

[0402] (组5)影响侧链定向的残基：甘氨酸(Gly)、脯氨酸(Pro)；和

[0403] (组6)芳香族的：色氨酸(Trp)、酪氨酸(Tyr)、苯丙氨酸(Phe)

[0404] 非保守性置换将这些种类之一中的一员替换为另一员。

[0405] 表1A氨基酸置换

[0406]

原始残基	示例性置换	保守性置换
Ala(A)	Val、Leu、Ile	Val
Arg(R)	Lys、Gln、Asn	Lys
Asn(N)	Gln、His、Lys、Arg、Asp	Gln
Asp(D)	Glu、Asn	Glu
Cys(C)	Ser、Ala	Ser
Gln(Q)	Asn;Glu	Asn
Glu(E)	Asp、Gln	Asp
Gly(G)	Ala	Ala
His(H)	Asn、Gln、Lys、Arg、	Arg
Ile(I)	Leu、Val、Met、Ala、Phe、正亮氨酸	Leu
Leu(L)	正亮氨酸、Ile、Val、Met、Ala、Phe	Ile
Lys(K)	Arg、Gln、Asn	Arg
Met(M)	Leu、Phe、Ile	Leu
Phe(F)	Leu、Val、Ile、Ala、Tyr	Tyr
Pro(P)	Ala	Ala
Ser(S)	Thr	Thr
Thr(T)	Ser	Ser
Trp(W)	Tyr、Phe	Tyr
Tyr(Y)	Trp、Phe、Thr、Ser	Phe
Val(V)	Ile、Leu、Met、Phe、Ala、正亮氨酸	Leu

[0407] 变体抗体或抗原结合片段的氨基酸序列中的变化可包括氨基酸增加、缺失、插入、置换等，一个或多个氨基酸的骨架或侧链中的一个或多个改变、或基团或另一分子增加到一个或多个氨基酸(侧链或骨架)。

[0408] 变体抗体或抗原结合片段与原始抗体或抗原结合片段氨基酸序列相比较在其氨基酸序列上可具有高度序列相似性和/或序列同一性。两个序列之间的相似性的程度基于同一性(相同的氨基酸)的百分比和保守性置换的百分比。

[0409] 一般，本文利用Blast2序列程序(Tatiana A.Tatusova,Thomas L.Madden (1999),"Blast 2sequences-a new tool for comparing protein and nucleotide sequences(Blast 2序列—用于比较蛋白序列和核苷酸序列的一种新型工具)",FEMS Microbiol Lett.174:247-250)，利用缺省设置，即，blastp程序，BLOSUM62矩阵(开放空位(open gap)11和延伸空位罚值(extention gap penalty)1;gapx dropoff 50,期望值(expect)10.0,字长(word size)3)和激活的过滤器已确定了可变链之间的相似性和同一性的程度。

[0410] 因此同一性百分比将表示与原始肽相比相同的且可占据相同或相似位置的氨基酸。

[0411] 相似性百分比将表示与原始肽相比相同的氨基酸并且在相同或相似位置处被保守性氨基酸置换所替换的氨基酸。

[0412] 因此本发明的变体(即,类似物)(包括VL变体、VH变体、CDR变体、抗体变体、多肽变体等)包括与原始序列或原始序列的部分可具有至少70%、75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的那些。

[0413] 根据本发明,SEQ ID NO:2变体包括具有与SEQ ID NO:2的第49位-第165位氨基酸或与第20位-第259位氨基酸具有至少80%同一性的区的多肽。SEQ ID NO:2的变体还包括与SEQ ID NO:2具有至少80%序列同一性的多肽。

[0414] 变体的示例性实施方案是与本文所描述的序列具有至少81%序列同一性和与原始序列或原始序列的部分具有81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列相似性的那些。

[0415] 变体的其它示例性实施方案是与本文所描述的序列具有至少82%序列同一性并与原始序列或原始序列的部分具有82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列相似性的那些。

[0416] 变体的其它示例性实施方案是与本文所描述的序列具有至少85%序列同一性并与原始序列或原始序列的部分具有85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列相似性的那些。

[0417] 变体的其它示例性实施方案是与本文所描述的序列具有至少90%序列同一性并与原始序列或原始序列的部分具有90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列相似性的那些。

[0418] 变体的另外的示例性实施方案是与本文所描述的序列具有至少95%序列同一性并与原始序列或原始序列的部分具有95%、96%、97%、98%、99%或100%序列相似性的那些。

[0419] 变体的又一些另外的示例性实施方案是与本文所描述的序列具有至少97%序列同一性并与原始序列或原始序列的部分具有97%、98%、99%或100%序列相似性的那些。

[0420] 为了简明的目的,申请人在本文提供了表1B,其示出了本发明所涵盖的单独的变体的示例性实施方案,并包括具体的%序列同一性和%序列相似性。每个“X”应解释为限定了给定的变体。

[0421]

表 1B		序列同一性百分比(%)																				
序列相似性百分比(%)		80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100
	80	x																				
	81	x	x																			
	82	x	x	x																		
	83	x	x	x	x																	
	84	x	x	x	x	x																
	85	x	x	x	x	x	x															
	86	x	x	x	x	x	x	x														
	87	x	x	x	x	x	x	x	x													
	88	x	x	x	x	x	x	x	x	x												
	89	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x											
	90	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x										
	91	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x									
	92	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x								
	93	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x							
	94	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x						
	95	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x					
	96	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x				
	97	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x			
	98	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
	99	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
	100	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x

[0422] 如本文所用，术语“相同的”意为序列与另一序列共有100％序列同一性。

[0423] 如本文所用，术语“基本上相同的”意为序列与另一序列或另一序列的部分共有70％、75％、80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％序列同一性。

[0424] 本发明涵盖与本文所描述的序列具有至少80％同一性的CDR、轻链可变域、重链可变域、轻链、重链、抗体和/或抗原结合片段。

[0425] 本发明的抗体或抗原结合片段的示例性实施方案是包含轻链可变域的那些，所述轻链可变域包括选自由以下组成的组的序列：与SEQ ID NO:38至少70％(包括80％、85％、90％、95％和100％相同的)相同的序列、与SEQ ID NO:42至少70％(包括80％、85％、90％、95％和100％相同的)相同的序列、与SEQ ID NO:46至少70％(包括80％、85％、90％、95％和100％相同的)相同的序列、与SEQ ID NO:50至少70％(包括80％、85％、90％、95％和100％相同的)相同的序列、与SEQ ID NO:54至少70％(包括80％、85％、90％、95％和100％相同的)相同的序列、与SEQ ID NO:58至少70％(包括80％、85％、90％、95％和100％相同的)相同的序列、与SEQ ID NO:62至少70％(包括80％、85％、90％、95％和100％相同的)相同的序列、与SEQ ID NO:66 70％(包括80％、85％、90％、95％和100％相同的)相同的序列、与SEQ ID NO:162 70％(包括80％、85％、90％、95％和100％相同的)相同的序列、与SEQ ID NO:166 70％(包括80％、85％、90％、95％和100％相同的)相同的序列和与SEQ ID NO:17070％(包括80％、85％、90％、95％和100％相同的)相同的序列。

[0426] 这些轻链可变域可包含与SEQ ID NO:69至少80％相同的CDRL1序列、与SEQ ID NO:70至少80％相同的CDRL2序列和与SEQ ID NO:71至少80％相同的CDRL3序列。

[0427] 在本发明的一个示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:69可至少90％相同的CDRL1序列。

[0428] 在本发明的另一个示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID

NO:69可100％相同的CDRL1序列。

[0429] 在本发明的另一个示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:70至少90％相同的CDRL2序列。

[0430] 在本发明的又一个另外的示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:70可100％相同的CDRL2序列。

[0431] 在本发明的另一个示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:71可至少90％相同的CDRL3序列。

[0432] 在本发明的又一个示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:71可100％相同的CDRL3序列。

[0433] 以上所列的轻链可变域可包含与SEQ ID NO:75至少80％相同的CDRL1序列、与SEQ ID NO:76至少80％相同的CDRL2序列和与SEQ ID NO:77至少80％相同的CDRL3序列。

[0434] 在本发明的一个示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:75可至少90％相同的CDRL1序列。

[0435] 在本发明的另一个示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:75可100％相同的CDRL1序列。

[0436] 在本发明的又一个另外的示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:76可至少90％相同的CDRL2序列。

[0437] 在本发明的另一个示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:76可100％相同的CDRL2序列。

[0438] 在本发明的另一个示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包括与SEQ ID NO:77可至少90％相同的CDRL3序列。

[0439] 在本发明的又一个另外的示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:77可100％相同的CDRL3序列。

[0440] 以上所列的轻链可变域可包含与SEQ ID NO:81至少80％相同的CDRL1序列、与SEQ ID NO:82至少80％相同的CDRL2序列和与SEQ ID NO:83至少80％相同的CDRL3序列。

[0441] 在本发明的一个示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:81可至少90％相同的CDRL1序列。

[0442] 在本发明的另一个示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:81可100％相同的CDRL1序列。

[0443] 在本发明的又一个另外的示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:82可至少90％相同的CDRL2序列。

[0444] 在本发明的另一个示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:82可100％相同的CDRL2序列。

[0445] 在本发明的另一个示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:83可至少90％相同的CDRL3序列。

[0446] 在本发明的又一个另外的示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:83可100％相同的CDRL3序列。

[0447] 以上所列的轻链可变域可包含与SEQ ID NO:87至少80％相同的CDRL1序列、与SEQ ID NO:88至少80％相同的CDRL2序列和与SEQ ID NO:89至少80％相同的CDRL3序列。

[0448] 在本发明的一个示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:87可至少90％相同的CDRL1序列。

[0449] 在本发明的另一个示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:87可100％相同的CDRL1序列。

[0450] 在本发明的又一个另外的示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:88可至少90％相同的CDRL2序列。

[0451] 在本发明的另一个示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:88可100％相同的CDRL2序列。

[0452] 在本发明的另一个示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:89可至少90％相同的CDRL3序列。

[0453] 在本发明的又一个另外的示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:89可100％相同的CDRL3序列。

[0454] 以上所列的轻链可变域可包含与SEQ ID NO:93至少80％相同的CDRL1序列、与SEQ ID NO:94至少80％相同的CDRL2序列和与SEQ ID NO:95至少80％相同的CDRL3序列。

[0455] 在本发明的一个示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:93可至少90％相同的CDRL1序列。

[0456] 在本发明的另一个示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:93可100％相同的CDRL1序列。

[0457] 在本发明的又一个另外的示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:94可至少90％相同的CDRL2序列。

[0458] 在本发明的另一个示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:94可100％相同的CDRL2序列。

[0459] 在本发明的另一个示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:95可至少90％相同的CDRL3序列。

[0460] 在本发明的又一个另外的示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:95可100％相同的CDRL3序列。

[0461] 以上所列的轻链可变域可包含与SEQ ID NO:99至少80％相同的CDRL1序列、与SEQ ID NO:100至少80％相同的CDRL2序列和与SEQ ID NO:101至少80％相同的CDRL3序列。

[0462] 在本发明的一个示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:99可至少90％相同的CDRL1序列。

[0463] 在本发明的另一个示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:99可100％相同的CDRL1序列。

[0464] 在本发明的又一个另外的示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:100可至少90％相同的CDRL2序列。

[0465] 在本发明的另一个示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:100可100％相同的CDRL2序列。

[0466] 在本发明的另一个示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:101可至少90％相同的CDRL3序列。

[0467] 在本发明的又一个另外的示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与

SEQ ID NO:101可100％相同的CDRL3序列。

[0468] 以上所列的轻链可变域可包含与SEQ ID NO:105至少80％相同的CDRL1序列、与SEQ ID NO:106至少80％相同的CDRL2序列和与SEQ ID NO:107至少80％相同的CDRL3序列。

[0469] 在本发明的一个示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:105可至少90％相同的CDRL1序列。

[0470] 在本发明的另一个示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:105可100％相同的CDRL1序列。

[0471] 在本发明的又一个另外的示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:106可至少90％相同的CDRL2序列。

[0472] 在本发明的另一个示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:106可100％相同的CDRL2序列。

[0473] 在本发明的另一个示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:107可至少90％相同的CDRL3序列。

[0474] 在本发明的又一个另外的示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:107可100％相同的CDRL3序列。

[0475] 以上所列的轻链可变域可包含与SEQ ID NO:111至少80％相同的CDRL1序列、与SEQ ID NO:112至少80％相同的CDRL2序列和与SEQ ID NO:113至少80％相同的CDRL3序列。

[0476] 在本发明的另一个示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:111可至少90％相同的CDRL1序列。

[0477] 在本发明的另一个示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:111可100％相同的CDRL1序列。

[0478] 在本发明的又一个另外的实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:112可至少90％相同的CDRL2序列。

[0479] 在本发明的另一个示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:112可100％相同的CDRL2序列。

[0480] 在本发明的另一个示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:113可至少90％相同的CDRL3序列。

[0481] 在本发明的另一个示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:113可100％相同的CDRL3序列。

[0482] 以上所列的轻链可变域可包含与SEQ ID NO:173至少80％相同的CDRL1序列、与SEQ ID NO:174至少80％相同的CDRL2序列和与SEQ ID NO:175至少80％相同的CDRL3序列。

[0483] 在本发明的一个示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:173可至少90％相同的CDRL1序列。

[0484] 在本发明的另一个示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:173可100％相同的CDRL1序列。

[0485] 在本发明的又一个另外的示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:174可至少90％相同的CDRL2序列。

[0486] 在本发明的另一个示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:174可100％相同的CDRL2序列。

[0487] 在本发明的另一个示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:175可至少90％相同的CDRL3序列。

[0488] 在本发明的另一个示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:175可100％相同的CDRL3序列。

[0489] 以上所列的轻链可变域可包含与SEQ ID NO:179至少80％相同的CDRL1序列、与SEQ ID NO:180至少80％相同的CDRL2序列和与SEQ ID NO:181至少80％相同的CDRL3序列。

[0490] 在本发明的一个示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:179可至少90％相同的CDRL1序列。

[0491] 在本发明的另一个示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:179可100％相同的CDRL1序列。

[0492] 在本发明的又一个另外的示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:180可至少90％相同的CDRL2序列。

[0493] 在本发明的另一个示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:180可至少100％相同的CDRL2序列。

[0494] 在本发明的另一个示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:181可至少90％相同的CDRL3序列。

[0495] 在本发明的另一个示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:181可100％相同的CDRL3序列。

[0496] 以上所列的轻链可变域可包含与SEQ ID NO:185至少80％相同的CDRL1序列、与SEQ ID NO:186至少80％相同的CDRL2序列和与SEQ ID NO:187至少80％相同的CDRL3序列。

[0497] 在本发明的一个示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:185可至少90％相同的CDRL1序列。

[0498] 在本发明的另一个示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:185可100％相同的CDRL1序列。

[0499] 在本发明的又一个另外的示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:186可至少90％相同的CDRL2序列。

[0500] 在本发明的另一个示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:186可100％相同的CDRL2序列。

[0501] 在本发明的另一个示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:187可至少90％相同的CDRL3序列。

[0502] 在本发明的另一个示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包括与SEQ ID NO:187可至少100％相同的CDRL3序列。在一个示例性实施方案中，抗体或抗原结合片段可包含重链可变域，所述重链可变域包括选自由以下组成的组的序列：与SEQ ID NO:40至少70％相同的(包括80％、85％、90％、95％、100％相同的)序列、与SEQ ID NO:44至少70％相同的(包括80％、85％、90％、95％、100％相同的)序列、与SEQ ID NO:48至少70％相同的(包括80％、85％、90％、95％、100％相同的)序列、与SEQ ID NO:52至少70％相同的(包括80％、85％、90％、95％、100％相同的)序列、与SEQ ID NO:56至少70％相同的(包括80％、85％、90％、95％、100％相同的)序列、与SEQ ID NO:60至少70％相同的(包括80％、85％、90％、95％、100％相同的)序列、与SEQ ID NO:64至少70％相同的(包括80％、85％、90％、95％、

100％相同的)序列、与SEQ ID NO:68至少70％相同的(包括80％、85％、90％、95％、100％相同的)序列、与SEQ ID NO:164至少70％相同的(包括80％、85％、90％、95％、100％相同的)序列、与SEQ ID NO:168至少70％相同的(包括80％、85％、90％、95％、100％相同的)序列和与SEQ ID NO:172至少70％相同的(包括80％、85％、90％、95％、100％相同的)序列。

[0503] 这些重链可变域可包含与SEQ ID NO:72至少80％相同的CDRH1序列、与SEQ ID NO:73至少80％相同的CDRH2序列和与SEQ ID NO:74至少80％相同的CDRH3序列。

[0504] 在本发明的一个示例性实施方案中,本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:72可至少90％相同的CDRH1序列。

[0505] 在本发明的另一个示例性实施方案中,本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:72可100％相同的CDRH1序列。

[0506] 在本发明的又一个另外的实施方案中,本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:73可至少90％相同的CDRH2序列。

[0507] 在本发明的另一个示例性实施方案中,本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:73可100％相同的CDRH2序列。

[0508] 在本发明的又一个另外的实施方案中,本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:74可至少90％相同的CDRH3序列。

[0509] 在本发明的另一个示例性实施方案中,本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:74可100％相同的CDRH3序列。

[0510] 以上所列的重链可变域可包含与SEQ ID NO:78至少80％相同的CDRH1序列、与SEQ ID NO:79至少80％相同的CDRH2序列和与SEQ ID NO:80至少80％相同的CDRH3序列。

[0511] 在本发明的一个示例性实施方案中,本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:78可至少90％相同的CDRH1序列。

[0512] 在本发明的一个示例性实施方案中,本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:78可100％相同的CDRH1序列。

[0513] 在本发明的另一个示例性实施方案中,本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:79可至少90％相同的CDRH2序列。

[0514] 在本发明的另一个示例性实施方案中,本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:79可100％相同的CDRH2序列。

[0515] 在本发明的另一个示例性实施方案中,本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:80可至少90％相同的CDRH3序列。

[0516] 在本发明的另一个示例性实施方案中,本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:80可100％相同的CDRH3序列。

[0517] 以上所列的轻链可变域可包含与SEQ ID NO:84至少80％相同的CDRH1序列、与SEQ ID NO:85至少80％相同的CDRH2序列和与SEQ ID NO:86至少80％相同的CDRH3序列。

[0518] 在本发明的一个示例性实施方案中,本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:84可至少90％相同的CDRH1序列。

[0519] 在本发明的另一个示例性实施方案中,本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:84可100％相同的CDRH1序列。

[0520] 在本发明的又一个另外的示例性实施方案中,本文所提供的任何抗体可包含与

SEQ ID NO:85可至少90％相同的CDRH2序列。

[0521] 在本发明的另一个示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:85可100％相同的CDRH2序列。

[0522] 在本发明的另一个示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:86可至少90％相同的CDRH3序列。

[0523] 在本发明的又一个另外的示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:86可100％相同的CDRH3序列。

[0524] 以上所列的轻链可变域可包含与SEQ ID NO:90至少80％相同的CDRH1序列、与SEQ ID NO:91至少80％相同的CDRH2序列和与SEQ ID NO:92至少80％相同的CDRH3序列。

[0525] 在本发明的一个示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:90可至少90％相同的CDRH1序列。

[0526] 在本发明的另一个示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:90可100％相同的CDRH1序列。

[0527] 在本发明的又一个另外的示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:91可至少90％相同的CDRH2序列。

[0528] 在本发明的另一个示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:91可100％相同的CDRH2序列。

[0529] 在本发明的另一个示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:92可至少90％相同的CDRH3序列。

[0530] 在本发明的又一个另外的示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:92可100％相同的CDRH3序列。

[0531] 以上所列的轻链可变域可包含与SEQ ID NO:96至少80％相同的CDRH1序列、与SEQ ID NO:97至少80％相同的CDRH2序列和与SEQ ID NO:98至少80％相同的CDRH3序列。

[0532] 在本发明的一个示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:96可至少90％相同的CDRH1序列。

[0533] 在本发明的另一个示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:96可100％相同的CDRH1序列。

[0534] 在本发明的又一个另外的示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:97可至少90％相同的CDRH2序列。

[0535] 在本发明的另一个示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:97可100％相同的CDRH2序列。

[0536] 在本发明的另一个示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:98可至少90％相同的CDRH3序列。

[0537] 在本发明的又一个另外的示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:98可100％相同的CDRH3序列。

[0538] 以上所列的轻链可变域可包含与SEQ ID NO:102至少80％相同的CDRH1序列、与SEQ ID NO:103至少80％相同的CDRH2序列和与SEQ ID NO:104至少80％相同的CDRH3序列。

[0539] 在本发明的一个示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:102可至少90％相同的CDRH1序列。

[0540] 在本发明的另一个示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:102可100％相同的CDRH1序列。

[0541] 在本发明的又一个另外的示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:103可至少90％相同的CDRH2序列。

[0542] 在本发明的另一个示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:103可100％相同的CDRH2序列。

[0543] 在本发明的另一个示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:104可至少90％相同的CDRH3序列。

[0544] 在本发明的又一个另外的示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:104可100％相同的CDRH3序列。

[0545] 这些重链可变域可包含与SEQ ID NO:108至少80％相同的CDRH1序列、与SEQ ID NO:109至少80％相同的CDRH2序列和与SEQ ID NO:110至少80％相同的CDRH3序列。

[0546] 在本发明的一个示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:108可至少90％相同的CDRH1序列。

[0547] 在本发明的另一个示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:108可100％相同的CDRH1序列。

[0548] 在本发明的又一个另外的示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:109可至少90％相同的CDRH2序列。

[0549] 在本发明的另一个示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:109可100％相同的CDRH2序列。

[0550] 在本发明的又一个另外的示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包包含与SEQ ID NO:110可至少90％相同的CDRH3序列。

[0551] 在本发明的另一个示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:110可100％相同的CDRH3序列。

[0552] 这些重链可变域可包含与SEQ ID NO:114至少80％相同的CDRH1序列、与SEQ ID NO:115至少80％相同的CDRH2序列和与SEQ ID NO:116至少80％相同的CDRH3序列。

[0553] 在本发明的一个示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:114可至少90％相同的CDRH1序列。

[0554] 在本发明的另一个示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:114可100％相同的CDRH1序列。

[0555] 在本发明的又一个另外的示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:115可至少90％相同的CDRH2序列。

[0556] 在本发明的另一个示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:115可100％相同的CDRH2序列。

[0557] 在本发明的又一个另外的示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:116可至少90％相同的CDRH3序列。

[0558] 在本发明的又一个示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:116可100％相同的CDRH3序列。

[0559] 这些重链可变域可包含与SEQ ID NO:176至少80％相同的CDRH1序列、与SEQ ID

NO:177至少80％相同的CDRH2序列和与SEQ ID NO:178至少80％相同的CDRH3序列。

[0560] 在本发明的一个示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:176可至少90％相同的CDRH1序列。

[0561] 在本发明的另一个示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:176可100％相同的CDRH1序列。

[0562] 在本发明的又一个另外的示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:177可至少90％相同的CDRH2序列。

[0563] 在本发明的另一个示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:177可100％相同的CDRH2序列。

[0564] 在本发明的又一个另外的示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:178可至少90％相同的CDRH3序列。

[0565] 在本发明的又一个示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:178可100％相同的CDRH3序列。

[0566] 这些重链可变域可包含与SEQ ID NO:182至少80％相同的CDRH1序列、与SEQ ID NO:183至少80％相同的CDRH2序列和与SEQ ID NO:184至少80％相同的CDRH3序列。

[0567] 在本发明的一个示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:182可至少90％相同的CDRH1序列。

[0568] 在本发明的另一个示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:182可100％相同的CDRH1序列。

[0569] 在本发明的又一个另外的示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:183可至少90％相同的CDRH2序列。

[0570] 在本发明的另一个示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:183可100％相同的CDRH2序列。

[0571] 在本发明的又一个另外的示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:184可至少90％相同的CDRH3序列。

[0572] 在本发明的又一个示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:184可100％相同的CDRH3序列。

[0573] 这些重链可变域可包含与SEQ ID NO:188至少80％相同的CDRH1序列、与SEQ ID NO:189至少80％相同的CDRH2序列和与SEQ ID NO:190至少80％相同的CDRH3序列。

[0574] 在本发明的一个示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:188可至少90％相同的CDRH1序列。

[0575] 在本发明的另一个示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:188可100％相同的CDRH1序列。

[0576] 在本发明的又一个另外的示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:189可至少90％相同的CDRH2序列。

[0577] 在本发明的另一个示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:189可100％相同的CDRH2序列。

[0578] 在本发明的又一个另外的示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:190可至少90％相同的CDRH3序列。

[0579] 在本发明的另一个示例性实施方案中，本文所提供的任何抗体可包含与SEQ ID NO:190可100％相同的CDRH3序列。

[0580] 【细胞中抗体的产生】

[0581] 本文所公开的抗体可通过本领域中的技术人员熟悉的多种方法来制备，比如杂交瘤方法或通过重组DNA方法。

[0582] 在本发明的一个示例性实施方案中，抗体可通过常规杂交瘤技术来产生，其中用抗原使小鼠免疫、分离脾细胞并将其与缺乏HGPRT表达的骨髓瘤细胞融合，并通过含次黄嘌呤、氨基蝶呤、胸腺嘧啶(HAT)的培养基选择杂交细胞。

[0583] 在本发明的又一个示例性实施方案中，抗体可通过重组DNA方法来产生。

[0584] 为表达抗体，可将能够编码本文所描述的免疫球蛋白轻链和免疫球蛋白重链中任何一个的核苷酸序列插入到表达载体中，所述表达载体即，含有用于特定的宿主中所插入的编码序列的转录和翻译控制的元件的载体。这些元件可包括调控序列，比如增强子、组成型和诱导型启动子和5′和3′非翻译区。可使用本领域中的技术人员熟知的方法来构建这类表达载体。这些方法包括体外重组DNA技术、合成技术和体内基因重组。

[0585] 本领域中的技术人员已知的多种表达载体/宿主细胞系统可用于表达来源于能够编码本文所描述的免疫球蛋白轻链和免疫球蛋白重链中任何一个的核苷酸序列的多肽或RNA。这些包括但不限于，微生物，诸如用重组噬菌体、质粒或粘粒DNA表达载体转化的细菌；用酵母表达载体转化的酵母；用杆状病毒载体感染的昆虫细胞系统；用病毒或细菌表达载体转化的植物细胞系统；或动物细胞系统。为在哺乳动物系统中进行重组蛋白的长期产生，细胞系中稳定的表达可能是有效的。例如，利用可含有复制的病毒起始点和/或内源性表达元件和在相同上或不同载体上的可选择的或可见的标记基因的表达载体可将能够编码本文所描述的免疫球蛋白轻链和免疫球蛋白重链中任何一个的核苷酸序列转化到细胞系中。本发明不限于所用的载体或宿主细胞。在本发明的某些实施方案中，可将每个能够编码本文所描述的免疫球蛋白轻链和免疫球蛋白重链中任何一个的核苷酸序列连接到独立的表达载体中并独立地表达每个链。在另一个实施方案中，可将能够编码本文所描述的免疫球蛋白轻链和免疫球蛋白重链中任何一个的轻链和重链连接到单一表达载体中并同时表达。

[0586] 可选地，分别利用体外转录系统或联合的体外转录/翻译系统可从包含能够编码本文所描述的免疫球蛋白轻链和免疫球蛋白重链中任何一个的核苷酸序列的载体中表达RNA和/或多肽。

[0587] 一般，可通过本领域中技术人员已知的多种方法来鉴定含有能够编码本文所描述的免疫球蛋白轻链和免疫球蛋白重链中任何一个的核苷酸序列和/或表达由能够编码本文所描述的免疫球蛋白轻链和免疫球蛋白重链中任何一个或其部分的核苷酸序列所编码的多肽的宿主细胞。这些方法包括但不限于，DNA/DNA杂交或DNA/RNA杂交、PCR扩增和包括基于膜、溶液或芯片的技术的蛋白质生物测定或免疫测定技术以用于检测和/或定量核酸或氨基酸序列。利用特定的多克隆抗体或单克隆抗体检测和测量多肽的表达的免疫学方法是本领域中已知的。这样的技术的实例包括酶联免疫吸附测定(ELISA)、放射性免疫测定(RIA)和荧光激活细胞分选(FACS)。本领域中的技术人员可容易地使这些方法适合于本发明。

[0588] 因此可在用于转录对应的RNA(mRNA、siRNA、shRNA等)和/或从细胞培养物表达多

肽的条件下培养包含能够编码本文所描述的免疫球蛋白轻链和免疫球蛋白重链中任何一个的核苷酸序列的宿主细胞。通过细胞产生的多肽可以是分泌的或可以是根据所使用的序列和/或载体在细胞内保留的。在一个示例性实施方案中，可将含有能够编码本文所描述的免疫球蛋白轻链和免疫球蛋白重链中任何一个的核苷酸序列的表达载体设计为含有指导多肽通过原核或真核细胞膜进行分泌的信号序列。

[0589] 由于遗传密码的固有简并性，可产生并使用编码相同的、基本上相同的或功能上等同的氨基酸序列的其它DNA序列，例如，以表达通过能够编码本文所描述的免疫球蛋白轻链和免疫球蛋白重链中任何一个的核苷酸序列所编码的多肽。可利用本领域中一般已知的方法对本发明的核苷酸序列进行工程化以改变核苷酸序列以用于多种目的，所述目的包括但不限于，克隆、加工的改变和/或基因产物的表达。通过随机断裂的DNA改组和基因片段和合成的寡核苷酸的PCR再组装可用于对核苷酸序列进行工程化。例如，寡核苷酸介导的定点诱变可用于引入突变，所述突变创建新限制性位点、改变糖基化方式、改变密码子偏好、产生剪接变体等。

[0590] 另外，可选择宿主细胞株的调节所插入的序列的表达或以需要的方式加工所表达的多肽的能力。这种多肽的修饰包括但不限于，乙酰化、羧化、糖基化、磷酸化、脂质化和酰化。在一个示例性实施方案中，含有特定的糖基化结构或型式的抗体可能是需要的。还可使用切割多肽的“前原(prepro)”形式的翻译后加工来指定蛋白质靶向、折叠和/或活性。具有用于翻译后活性的特定的细胞机器和特征性机制的不同的宿主细胞(例如，CHO、HeLa、MDCK、HEK293和W138)可从商业上和从美国菌种保藏中心(ATCC)获得，并可对其选择以确保对所表达的多肽的正确修饰和加工。

[0591] 因为杂交瘤细胞是杂交的小鼠细胞，其严格地用于产生鼠类抗体。清楚地是，所述鼠类抗体的糖基侧链可能显著不同于在人细胞中观察到的糖基化形式。人细胞和杂交瘤之间磷酸化型式的差异也对抗体的活性具有影响。并且，对人施用鼠类抗体常常诱导抗抗体免疫反应，其可能中和鼠类抗体可能具有的任何生物活性。

[0592] 为使人免疫系统对鼠类抗体的识别最小化，或为提高抗体在人中的生物活性，有利地将鼠类抗体转化为部分(例如，嵌合的)或完全人源化抗体。因此可将(部分或完全)人源化抗体的轻链和重链的重组形式引入到除杂交瘤细胞外的哺乳动物表达系统(比如293细胞、CHO或其它)中。哺乳动物表达系统可获得的优点为所得的糖基化型式更接近抗体的天然存在的人形式的糖基化型式。

[0593] 例如，在溶解性IgG1抗体的情况下，免疫球蛋白链的合适的糖基化是效应器功能所需的。IgG1单克隆抗体的这些生物学功能包括抗体依赖性细胞毒性(ADCC)和补体依赖性细胞毒性(CDC)，二者均将受在哺乳动物细胞中的表达过程中迁移至氨基酸的糖基侧链的类型的极大影响。

[0594] 此外，与杂交瘤相比较，优化的哺乳动物细胞表达系统将通常显著地分泌更大量的抗体。因此，采用人细胞进行制备具有实际的和可能的经济学原因。

[0595] 本领域中的技术人员将容易地理解，可将天然的、经改变的或重组的核酸序列连接到异源序列，从而导致在前述任何宿主系统中含异源多肽部分的融合多肽的翻译。利用商业上可获得的亲和基质，所述异源多肽部分可促进融合多肽的纯化。所述部分包括但不限于，谷胱甘肽S-转移酶(GST)、麦芽糖结合蛋白、硫氧还蛋白、钙调蛋白结合肽、6-His

(His)、FLAG、c-myc、血凝素(HA)和抗体表位诸如单克隆抗体表位。

[0596] 在又一个另外的方面，本发明涉及多核苷酸，所述多核苷酸可包括编码融合蛋白的核苷酸序列。所述融合蛋白可包括与本文所描述的多肽(例如，完整的轻链、完整的重链、可变区、CDR等)融合的融合配偶体(例如，HA、Fc等)。

[0597] 本领域中的技术人员还将容易地认识到，利用本领域中熟知的化学方法或酶促方法可全部地或部分地合成核酸和多肽序列。例如，利用多种固相技术可进行肽合成，和诸如ABI 431A肽合成仪(PE Biosystems)的机器可用来使合成自动化。如果需要的话，在合成过程中可改变氨基酸序列和/或将氨基酸序列与来自其它蛋白质的序列相组合以产生变体蛋白质。

[0598] 【抗体偶联物】

[0599] 虽然对于检测或治疗目的并不总是需要，可将本发明的抗体或抗原结合片段与可检测部分(即，用于检测或诊断目的)或与治疗性部分(以用于治疗目的)偶联。

[0600] 对于检测目的，未偶联的抗体(一抗)可用于与抗原结合，并可添加携带可检测部分并能够与一抗结合的二抗。然而，如以上所示，可将抗SIGLEC 15抗体与可检测标签偶联，且从而二抗可以是非必要的。

[0601] “可检测部分”是通过分光镜法、光化学方法、生物化学方法、免疫化学方法、化学方法和/或其它物理方法可检测的部分。利用本领域中熟知的方法可将可检测部分与本发明的抗体和抗原结合片段直接地和/或间接地耦合(例如通过连接，比如但不限于，DOTA或NHS连接)。可使用多种可检测部分，选择取决于所需要的敏感度、偶联的容易度、稳定性要求和可获得的仪器装置。适当的可检测部分包括但不限于，荧光标记、放射性标记(例如不限于，^{125}I、In^{111}、Tc^{99}、I^{131}和包括用于PET扫描器等的正电子发射同位素)、核磁共振活性标记、发光标记、化学发光标记、生色团标记、酶标记(例如且不限于辣根过氧化物酶、碱性磷酸酶等)、量子点和/或纳米颗粒。可检测部分可导致和/或产生可检测信号，从而允许检测到来自可检测部分的信号。

[0602] 在本发明的另一个示例性实施方案中，可将抗体或其抗原结合片段与治疗性部分(例如，药物、细胞毒性部分)相耦合(修饰)。

[0603] 在一些实例中，对于治疗性目的，未偶联的抗体可自身能够隔绝抗原，可阻滞抗原和抗原结合配偶体之间的重要的相互作用，可募集效应器细胞等。然而，如上所示，可将抗体与治疗性部分偶联。

[0604] 在一个示例性实施方案中，抗体和抗原结合片段可包括化学治疗剂或细胞毒性剂。例如，可将抗体和抗原结合片段与化学治疗剂或细胞毒性剂偶联。所述化学治疗剂或细胞毒性剂包括但不限于，钇-90、钪-47、铼-186、碘-131、碘-125和由本领域中的技术人员所认识的许多其它的(例如，镥(例如，Lu^{177})、铋(例如，Bi^{213})、铜(例如，Cu^{67}))。在其它的实例中，化学治疗剂或细胞毒性剂除本领域中的技术人员已知的其它之外可包括，5-氟尿嘧啶、阿霉素、依立替康(irinotecan)、紫杉烷类、假单胞菌内毒素、蓖麻毒素和其它毒素。

[0605] 可选地，为进行本发明和本领域中已知的方法，本发明的抗体或抗原结合片段可用于与能够特异性地结合本发明的抗体或抗原结合片段且可携带需要的可检测部分、诊断性部分或治疗性部分的第二分子(例如，二抗等)相组合。

[0606] 【抗体的药物组合物和其用途】

[0607] 本发明还涵盖抗体的(偶联的或未偶联的)药物组合物。药物组合物可包含抗体或抗原结合片段,且还可含有药学上可接受的载体。

[0608] 本发明的其它方面涉及组合物,该组合物可包含本文所描述的抗体或抗原结合片段和载体。

[0609] 本发明的另外的其它方面涉及本文所描述的分离的抗体或抗原结合片段用于治疗或诊断骨病或癌症的用途。

[0610] 除活性成分之外,药物组合物可含有药学上可接受的载体和有助于将活性化合物加工成可在药学上使用的制备物的其它赋形剂和助剂,所述药学上可接受的载体包括水、PBS、盐溶液、明胶、油类、醇类。在其它的实例中,所述制备物可以是无菌的。

[0611] 如本文所用,"药物组合物"通常包含治疗有效量的试剂连同药学上可接受的稀释剂、防腐剂、增溶剂、乳化剂、佐剂和/或载体。如本文所用,"治疗有效量"指对于给定的病状和施用方案提供治疗效果的量。所述组合物是液体或冻干的或其它的干燥的制剂,且包括不同的缓冲液内容物(例如,Tris-HCl、醋酸盐、磷酸盐)、pH和离子强度的稀释物、添加剂诸如铝或明胶以防止表面的吸收、去污剂(例如,吐温20、吐温80、Pluronic F68、胆汁酸盐类)。增溶剂(例如,甘油、聚乙二醇)、抗氧化剂(例如,抗坏血酸、焦亚硫酸钠)、防腐剂(例如,局部抗菌剂、苯甲醇、对羟苯甲酸酯)、膨胀物质或紧张性改良剂(例如,乳糖、甘露醇)、聚合物诸如聚乙二醇与蛋白质的共价结合、与金属离子的复合、或将材料掺入到聚合化合物诸如聚乳酸、水凝胶等的颗粒制备物之中或之上,或掺入到脂质体、微乳剂、微胶粒、单层或多层囊泡、红细胞血影或原生质球之上。所述组合物将影响物理状态、溶解度、稳定性、体内释放速率和体内清除速率。控制释放的组合物或持续释放的组合物包括亲脂性贮藏物质(例如,脂肪酸、蜡、油类)中的制剂。本发明还涵盖覆盖有聚合物(例如,泊洛沙姆或poloxamines)的颗粒组合物。本发明的组合物的其它实施方案掺入了颗粒形式保护性包衣、蛋白酶抑制剂或渗透增强剂以用于多种施用途径,包括胃肠外途径、肺部途径、鼻途径、口服途径、阴道途径、直肠途径。在一个实施方案中,药物组合物是经胃肠外、癌近旁(paracancerally)、透粘膜、透皮、肌内、静脉内、皮内、皮下、腹膜内、心室内、颅内和瘤内施用的。

[0612] 此外,如本文所用的"药学上可接受的载体"或"药学上的载体"是本领域中已知的,且包括但不限于,0.01-0.1M或0.05M磷酸缓冲液或0.8%盐水。此外,所述药学上可接受的载体可以是含水溶液或无水溶液、悬浮液和乳液。无水溶剂的例子是丙二醇、聚乙二醇、植物油诸如橄榄油和可注射的有机酯诸如油酸乙酯。含水载体包括水、醇/含水溶液、乳液或悬浮液,包括盐水和缓冲介质。胃肠外载体包括氯化钠溶液、林格氏葡萄糖(Ringer's dextrose)、葡萄糖和氯化钠、乳酸盐林格氏溶液(lactated Ringer's)或不挥发性油。静脉内媒介物包括流体和营养物补充剂、电解质补充剂诸如基于林格氏葡萄糖的那些等。还可存在防腐剂和其它添加剂,比如例如,抗菌剂、抗氧化剂、整理剂、惰性气体等。

[0613] 对于任何化合物,可首先在细胞培养测定中或在动物模型诸如小鼠、大鼠、兔、狗或猪中评估治疗有效量。还可使用动物模型来确定浓度范围和施用途径。然后可使用该信息来确定用于在人中施用的有用的剂量和途径。这些技术是本领域中的技术人员熟知的,且治疗有效剂量指减轻症状或病症的活性成分的量。在细胞培养物中或利用实验动物通过标准制药程序可确定治疗效力和毒性,比如通过计算和对比ED_{50}(在50%的群体中治疗有效

的剂量)和LD_{50}(对50％群体致死的剂量)统计数值。以上所描述的任何治疗性组合物可应用于需要所述治疗的任何受治疗者,包括但不限于,哺乳动物诸如狗、猫、牛、马、兔、猴和人。

[0614] 本发明中使用的药物组合物可通过任何数量的途径来施用,所述途径包括但不限于,口服方式、静脉内方式、肌内方式、动脉内方式、髓内方式、鞘内方式、心室内方式、透皮方式、皮下方式、腹膜内方式、鼻内方式、肠内方式、局部方式、舌下方式或直肠方式。

[0615] 用于本公开内容的目的的术语“治疗”指治疗性治疗和预防性或防护性措施,其中目的是防止或减慢(减少)目标病理性病症或疾患。需要治疗的那些个体包括已患有疾患的那些个体以及易于患有疾患的那些个体或其中的疾患待防止的那些个体。

[0616] 抗体或抗原结合片段可在多种骨丢失或癌症的治疗中具有治疗性用途。在一个示例性实施方案中,抗体或片段可在与骨病相关的骨丢失中具有治疗性用途,所述骨病诸如其中破骨细胞的骨降解活性增高的病症。在某些实例中,抗体或抗原结合片段可与表达SEQ ID NO:2的细胞相互作用并通过介导ADCC来诱导免疫反应。在其它实例中,抗体和片段可阻断SEQ ID NO:2与其蛋白质配偶体的相互作用。

[0617] 抗Siglec-15抗体或抗原结合片段可在多种骨相关疾病的情况中的骨丢失的治疗中具有治疗性用途,所述骨相关疾病包括但不限于,骨质疏松症、骨质减少、骨软化、甲状旁腺机能亢进、甲状腺机能减退、甲状腺机能亢进、性腺机能减退、甲状腺毒症、系统性肥大细胞增多症、成人低磷酸酯酶症、肾上腺皮质功能亢进、成骨不全、佩吉特氏病、库兴氏病/综合征(cushing's disease/syndrome)、特纳综合征(Turner syndrome)、戈谢病(Gaucher disease)、埃勒斯-当洛斯综合征(Ehlers-Danlos syndrome)、马凡综合征(Marfan's syndrome)、Menkes综合征、范可尼综合征(Fanconi's syndrome)、多发性骨髓瘤、高钙血症、低钙血症、关节炎、牙周病、佝偻病(包括维生素D依赖型、I型和II型和X连锁遗传性低磷酸盐佝偻症)、不完全性骨纤维生成、骨硬化疾患诸如致密性成骨不全症和由巨噬细胞介导的炎性过程导致的损伤。在优选的实施方案中,抗体和片段在其中严重骨丢失占优势的病症尤其是转移到骨的转移性癌症中具有治疗性用途。在某些实例中,抗Siglec-15抗体和片段可与细胞诸如表达Siglec-15的破骨细胞相互作用。在其它实例中,抗Siglec-15抗体和片段可阻断Siglec-15与其蛋白配偶体的相互作用。

[0618] 抗Siglec-15抗体和其抗原结合片段可在由多种骨再造疾患导致的或与多种骨再造疾患相关的癌症或骨丢失的治疗中具有治疗性用途。尤其是,抗Siglec-15抗体和其中具有免疫学功能的片段在其中破骨细胞是机能亢进的并促使骨表面的降解的病症中具有治疗性应用。在某些实例中,抗Siglec-15抗体和其抗原结合片段可与施用于同一病症的其它治疗同时组合施用。这样,抗体可与本领域中的技术人员已知的抗再吸收剂(例如,二碳磷酸盐)一起施用。此外,抗体可与抗有丝分裂剂(例如,紫杉烷类)、铂基剂(例如,顺铂)、DNA损伤剂(例如,多柔比星)和本领域中的技术人员已知的其它细胞毒性治疗一起施用。在其它实例中,抗Siglec-15抗体和其中具有免疫学功能的片段可与其它治疗性抗体一起施用。这些包括,但不限于,靶向RANKL、EGFR、CD-20和Her2的抗体。

[0619] 在某些实例中,抗体和其中的抗原结合片段可与施用于同一病症的其它治疗同时组合施用。这样,抗体可与抗有丝分裂剂(例如,紫杉烷类)、铂基剂(例如,顺铂)、DNA损伤剂(例如,多柔比星)和本领域中的技术人员已知的其它抗癌治疗一起施用。在其它实例中,抗体和其中的抗原结合片段可与其它治疗性抗体一起使用。这些包括但不限于,靶向EGFR、

CD-20和Her2的抗体。

[0620] 在另一方面本发明涉及用于抑制SEQ ID NO:2表达细胞或SEQ ID NO:2变体表达细胞的生长的方法，所述方法可包括将细胞与有效量的本文所描述的抗体或抗原结合片段相接触。

[0621] 本发明还涵盖哺乳动物中治疗癌症或骨丢失或抑制SEQ ID NO:2表达细胞或SEQ ID NO:2变体表达细胞的生长的方法，所述方法可包括将本文所描述的抗体或抗原结合片段施用于需要的哺乳动物。

[0622] 本发明还提供了用于抑制癌细胞的生长的方法，所述癌细胞选自由以下组成的组：卵巢癌细胞、肾癌细胞、中枢神经系统的癌细胞、前列腺癌细胞、黑素瘤细胞、乳腺癌细胞、肺癌细胞或结肠癌细胞。所述方法可包括向癌细胞提供能够削弱与SEQ ID NO:2至少80％相同的或具有与SEQ ID NO:2的第20位至第259位氨基酸或与第49位至第165位氨基酸至少80％相同的区的多肽的表达的核酸。所述癌细胞可表达与SEQ ID NO:2至少80％相同的或具有与SEQ ID NO:2的第20位至第259位氨基酸或与第49位至第165位氨基酸至少80％相同的区的多肽。

[0623] 根据本发明，核酸可以是例如，siRNA或反义核酸。

[0624] 本发明还涵盖在哺乳动物中检测癌症或骨丢失或检测SEQ ID NO:2表达细胞或SEQ ID NO:2变体表达细胞的方法，所述方法可包括将本文所描述的抗体或抗原结合片段施用于需要的哺乳动物。

[0625] 在其另一方面本发明涉及用于检测SEQ ID NO:2表达细胞或SEQ ID NO:2变体表达细胞的方法，所述方法可包括使细胞与本文所描述的抗体或抗原结合片段相接触并检测由所述抗体和SEQ ID NO:2表达细胞或SEQ ID NO:2变体表达细胞形成的复合物。

[0626] 本发明的另一方面涉及用于检测SEQ ID NO:2、与SEQ ID NO:2的第20位至第259位氨基酸或与第49位至第165位氨基酸具有至少80％序列同一性的变体的方法，所述方法可包括使表达SEQ ID NO:2或变体的细胞或包含或怀疑包含SEQ ID NO:2或变体的样本(活检样本、血清、血浆、尿等)与本文所描述的抗体或抗原结合片段相接触并测量结合。

[0627] 抗体与抗原的结合将导致抗原的预期分子量增高。因此抗体或抗原结合片段与抗原的特异性结合后发生物理改变。

[0628] 该改变可利用以下来检测，例如，电泳之后进行蛋白质印记和凝胶或印迹的染色、质谱法、与计算机连接的HPLC或其它。能够计算分子量的迁移的仪器是本领域中已知的，且包括例如，Phosphorimager™。

[0629] 当抗体包含例如可检测标记时，抗原-抗体复合物可通过标记所发射的荧光、标记的放射性发射、标记对其底物的酶活性或其它来检测。

[0630] 抗体或抗原结合片段和抗原之间的结合的检测和/或测量可通过本领域中的多种方法来进行。抗体或抗原结合片段和抗原之间的结合可利用能够检测可检测标记所发射的信号(放射性发射、荧光、颜色改变等)的仪器来监测。所述仪器提供指示结合发生的数据，并还可提供关于与抗原结合的抗体的量的指示。仪器(通常与计算机相连接)还能够计算背景信号(例如，在无抗原-抗体结合时获得的信号)或背景噪声与特异性的抗体-抗原结合后获得的信号之间的差异。因此该仪器可向使用者提供关于是否已检测出抗原的指示或结论。

[0631] 样本可来自哺乳动物(例如,人),所述哺乳动物可患有癌症或骨病或可能怀疑患有癌症或骨病或可能经历骨病或可能怀疑经历骨病。样本可以是从哺乳动物或细胞培养上清液中获得的组织样本。

[0632] 根据本发明,样本可以是获自哺乳动物的血清样本,血浆样本、血液样本或腹水。本文所描述的抗体或抗原结合片段可有利地检测SEQ ID NO:2。

[0633] 方法可包括定量由与SEQ ID NO:2或与SEQ ID NO:2变体结合的抗体或抗原结合片段形成的复合物。

[0634] 本发明的抗体或抗原结合片段可更加具体地用于检测、诊断或治疗骨病或癌症。

[0635] 本发明的另外的方面涉及试剂盒,所述试剂盒可包括包含一种或多种本文所描述的抗体或抗原结合片段的一种或多种容器。

[0636] 【核酸、载体和细胞】

[0637] 通常在允许从载体中表达的轻链和重链的表达的细胞中制备抗体,所述载体包括编码轻链和重链的核酸序列。

[0638] 因此本发明涵盖能够编码本文所描述的CDR(包括CDR变体)、轻链可变域(包括轻链可变域变体)、重链可变域(包括重链可变域变体)、轻链(包括轻链变体)、重链(包括重链变体)中的任何一者的核酸。

[0639] 本发明的核酸的示例性实施方案包括编码轻链可变域的核酸,所述轻链可变域包含:

[0640] a.选自由以下组成的组的CDRL1序列:SEQ ID NO:69、SEQ ID NO:75、SEQ ID NO:81、SEQ ID NO:87、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:105和SEQ ID NO:111;

[0641] b.选自由以下组成的组的CDRL2序列:SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:106和SEQ ID NO:112,和/或;

[0642] c.选自由以下组成的组的CDRL3序列:SEQ ID NO:71、SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:83、SEQ ID NO:89、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:107和SEQ ID NO:113。

[0643] 根据本发明,核酸可编码轻链可变域,所述轻链可变域可包含CDRL1、CDRL2或CDRL3中的至少两个CDR。

[0644] 还根据本发明,核酸可编码轻链可变域,所述轻链可变域可包含一个CDRL1、一个CDRL2和一个CDRL3。

[0645] 本发明还涉及编码重链可变域的核酸,所述重链可变域包含:

[0646] a.选自由以下组成的组的CDRH1序列:SEQ ID NO:72、SEQ ID NO:78、SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:90、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:108和SEQ ID NO:114;

[0647] b.选自由以下组成的组的CDRH2序列:SEQ ID NO:73、SEQ ID NO:79、SEQ ID NO:85、SEQ ID NO:91、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:109和SEQ ID NO:115,和/或;

[0648] c.选自由以下组成的组的CDRH3序列:SEQ ID NO:74、SEQ ID NO:80、SEQ ID NO:86、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:110和SEQ ID NO:116。

[0649] 在另一方面,本发明提供了编码轻链可变域的核酸,所述轻链可变域包含:

[0650] a)选自由以下组成的组的CDRL1序列:SEQ ID NO:153、SEQ ID NO:154、SEQ ID

NO:84、SEQ ID NO:96和SEQ ID NO:102；

[0651] b)选自由以下组成的组的CDRL2序列：SEQ ID NO:149、SEQ ID NO:150、SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:82和SEQ ID NO:106，或；

[0652] c)选自由以下组成的组的CDRL3序列：SEQ ID NO:151、SEQ ID NO:152、SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:83、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:107和SEQ ID NO:152。

[0653] 在又一方面，本发明提供了编码重链可变域的核酸，所述重链可变域可包含：

[0654] a)选自由以下组成的组的CDRH1序列：SEQ ID NO:153、SEQ ID NO:154、SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:96和SEQ ID NO:102；

[0655] b)选自由以下组成的组的CDRH2序列：SEQ ID NO:155、SEQ ID NO:156、SEQ ID NO:157、SEQ ID NO:73、SEQ ID NO:79、SEQ ID NO:85、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:103和SEQ ID NO:109，或；

[0656] c)选自由以下组成的组的CDRH3序列：SEQ ID NO:158、SEQ ID NO:74、SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:110和SEQ ID NO:116。

[0657] 根据本发明，核酸可编码重链可变域，所述重链可变域可包含CDRH1、CDRH2或CDRH3中的至少两个CDR。

[0658] 根据本发明，核酸可编码重链可变域，所述重链可变域可包含一个CDRH1、一个CDRH2和一个CDRH3。

[0659] 本发明还涵盖编码抗体变体的核酸，所述抗体变体具有至少一个保守性氨基酸置换。

[0660] 根据本发明，核酸可编码包含至少一个保守性氨基酸置换的CDR。

[0661] 根据本发明，核酸可编码在CDR的至少两个中包含至少一个保守性氨基酸置换的CDR。

[0662] 根据本发明，核酸可编码在3个CDR中包含至少一个保守性氨基酸置换的CDR。

[0663] 根据本发明，核酸可编码在CDR的至少一个中包含至少两个保守性氨基酸置换的CDR。

[0664] 根据本发明，核酸可编码在CDR的至少两个中包含至少两个保守性氨基酸置换的CDR。

[0665] 根据本发明，核酸可编码在3个CDR中包含至少两个保守性氨基酸置换的CDR。

[0666] 本发明的其它方面涉及编码轻链可变域的核酸，所述轻链可变域与选自由以下组成的组的的序列具有至少70％(包括至少80％)序列同一性：SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:53、SEQ ID NO:57、SEQ ID NO:61和SEQ ID NO:65。

[0667] 本发明的另外的其它方面涉及编码重链可变域的核酸，所述重链可变域与选自由以下组成的组的序列具有至少70％(包括至少80％)序列同一性：SEQ ID NO:39、SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:55、SEQ ID NO:59、SEQ ID NO:63和SEQ ID NO:67。

[0668] 在又一方面，本发明涉及包含本文所描述的核酸的载体。

[0669] 根据本发明，载体可以是表达载体。

[0670] 在特定的宿主中含有用于所插入的编码序列的转录和翻译控制的元件的载体是

本领域中已知的。这些元件可包括调控序列，比如增强子、组成型和诱导型启动子和5′和3′非翻译区。本领域中的技术人员熟知的方法可用于构建所述表达载体。这些方法包括体外重组DNA技术、合成技术和体内基因重组。

[0671] 在另一方面，本发明涉及分离的细胞，所述分离的细胞可包括本文所描述的核酸。

[0672] 分离的细胞可包含在不同的载体上或在同一载体上编码轻链可变域的核酸和编码重链可变域的核酸。该分离的细胞还可包含在不同的载体上或在同一载体上编码轻链的核酸和编码重链的核酸。

[0673] 根据本发明，细胞可能够表达、组装和/或分泌抗体或其抗原结合片段。

[0674] 在另一方面，本发明提供了细胞，所述细胞可包含和/或可表达本文所描述的抗体。

[0675] 根据本发明，细胞可包含编码轻链可变域的核酸和编码重链可变域的核酸。

[0676] 细胞可能够表达、组装和/或分泌抗体或抗原结合片段。

[0677] 呈现了以下的实例以进一步概述本发明的细节。

[0678] 【筛选测定的示例性实施方案】

[0679] 在另一方面，本发明提供了鉴定能够抑制卵巢癌细胞、肾癌细胞、中枢神经系统的癌细胞、前列腺癌细胞、黑素瘤细胞、乳腺癌细胞、肺癌细胞或结肠癌细胞的生长的化合物的方法。该方法可包括向包含与SEQ ID NO:2的第20位至第259位氨基酸具有至少80％相同的区的多肽或表达所述多肽的细胞提供候选化合物并测量多肽的活性或表达。多肽的降低的活性或表达可确定地鉴定适宜的抑制性化合物。

[0680] 根据本发明，候选化合物可与多肽特异性地结合。

[0681] 根据本发明，候选化合物可以是例如，抗体或抗原结合片段。

[0682] 根据本发明，候选化合物可以是例如，siRNA或反义核酸。

[0683] 可进行其它类型的测定而不脱离本发明的范围。

【实施例】

[0684] 【实施例1】

[0685] 该实施例描述了Siglec-15基因在破骨细胞和人组织RNA样本中的表达的型式。

[0686] 所鉴定的最有前景的基因之一称为AB-0326，其编码细胞表面I型膜蛋白，Siglec-15。该候选物首次从人破骨细胞文库中分离，且通过RT-PCR还证实了与前体细胞相比较在原代小鼠破骨细胞中以及小鼠RAW 264.7细胞中相似的RANKL依赖性上调(Sooknanan等.2007)。评估了Siglec-15的组织表达谱以确定表达的特异性，其为施加于被选择用于验证的所有靶标的标准。从6个人供体获得外周血单核细胞(PBMNC)，并将其在破骨细胞分化培养基(MCS-F和RANKL)中培养至少14天。从前体细胞(无RANKL处理(图1，顶图，-))中或在中间的时间间隔时(图1，顶图，◢)分离总RNA。利用Thermoscript逆转录酶(Thermoscript reverse transcriptase)(Invitrogen，Burlington，ON)根据生产商的说明将1微克的每个RNA样本转化为单链的cDNA，稀释200倍，并用于事先优化的PCR反应以特异性地扩增Siglec-15转录物的片段。用于PCR反应的寡核苷酸的序列示于SEQ ID NO:117和118中。如图1顶图，分化中的破骨细胞中所示，与分化中的破骨细胞相比较，Siglec-15转录物在前体细胞中以低得多的水平表达。另外，随分化的进行Siglec-15转录物增高。通过比较，已知的

破骨细胞标志物基因，组织蛋白酶K(图1，分化中的破骨细胞中的CATK)在破骨细胞分化过程中也是上调的。SEQ ID NO:119和120中显示了用于扩增CATK信息的寡核苷酸。作为对照，利用特异性地扩增管家基因甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH，参见图1的下图，分化中的破骨细胞)的引物在同样的样本上进行PCR反应。用于PCR反应的GAPDH-特异性引物的序列示于SEQ ID NO:121和122。该后者反应证明了每个样本中存在等量的起始RNA。来自人正常组织的总RNA购自商业供货商(Clontech,Mountain View,CA)。如图1中所示(上图，正常组织)，在单一组织(肺，泳道9)中较弱地检测了Siglec-15，且在所有其它组织样本中完全不存在。这强调了申请人的探索方法在其鉴定高度限制于分化中的破骨细胞的靶标的能力上的效力。图1中的泳道编号对应于以下的组织：泳道对应于以下组织：泳道1，肾上腺；2，乳腺；3，空肠；4，气管；5，肝；6，胎盘；7，主动脉；8，脑；9，肺；10，肾上腺皮质；11，食道；12，结肠；13，卵巢；14，肾脏；15，前列腺；16，胸腺；17，骨骼肌；18，腔静脉；19，胃；20，小肠；21，心脏；22，输卵管；23，脾；24，膀胱；25，子宫颈；26，胰腺；27，回肠；28，十二指肠；29，甲状腺；30，睾丸；泳道10和11之间和泳道20和21之间的空白泳道代表阴性对照(无cDNA)。我们的结果显示了Siglec-15在分化中的破骨细胞中是上调的，在几乎全部正常人组织中不存在，并表明抗Siglec-15的抗体将显著较少地与非靶标组织相互作用。

[0687] 进行了另外的表达谱研究以在癌症适应症中确定Siglec-15的表达。本领域中的技术人员将认识到，如果发现Siglec-15基因在这些类型的适应症中表达，本发明中描述的抗体可能在癌症中具有应用，。为证实如此，使基于PCR的方法适于确定从9种类型的癌症中分离的癌症细胞系中的Siglec-15转录物的表达型式。细胞系所代表的癌症类型为白血病、中枢神经系统的癌症、乳腺癌、结肠癌、肺癌、黑素瘤、卵巢癌、前列腺癌和肾癌(参见表4)。这些RNA样本获自NCI/NIH的Developmental Therapeutics Program。如以上所描述的，利用从获自NCI的总RNA样本扩增的相同的RAMP RNA样本，将500ng的RNA转化为单链cDNA。稀释cDNA反应物以将反应物的1/200用于每个PCR实验。在来自MJ Research的DNA Engine Tetrad中利用来自Qiagen(Mississauga,ON)的热起始Taq聚合酶(Hot-Start Taq Polymerase)在96孔板中进行PCR。将一半的反应混合物加载到1.2％的琼脂糖/溴化乙锭凝胶中并利用UV光察看扩增子。为验证每个反应使用了等量的RNA，用GAPDH表达监测RNA的水平。

[0688] 表4-来自NCI-60组的癌细胞系的列表

[0689]

细胞名	癌症类型
K-562	白血病
MOLT-4	白血病
CCRF-CEM	白血病
RPMI-8226	白血病
HL-60(TB)	白血病
SR	白血病
SF-268	CNS
SF-295	CNS
SF-539	CNS
SNB-19	CNS
SNB-75	CNS
U251	CNS
BT-549	乳腺
HS 578T	乳腺
MCF7	乳腺
NCI/ADR-RES	乳腺
MDA-MB-231	乳腺
MDA-MB-435	乳腺
T-47D	乳腺
COLO 205	结肠
HCC-2998	结肠
HCT-116	结肠
HCT-15	结肠
HT29	结肠
KM12	结肠
SW-620	结肠
A549/ATCC	非小细胞肺癌
EKVX	非小细胞肺癌
HOP-62	非小细胞肺癌
HOP-92	非小细胞肺癌
NCI-H322M	非小细胞肺癌
NCI-H226	非小细胞肺癌
NCI-H23	非小细胞肺癌
NCI-H460	非小细胞肺癌
NCI-H522	非小细胞肺癌
LOX IMVI	黑素瘤
M14	黑素瘤
MALME-3M	黑素瘤
SK-MEL-2	黑素瘤
SK-MEL-28	黑素瘤
SK-MEL-5	黑素瘤
UACC-257	黑素瘤

[0690]

细胞系	癌症类型
UACC-62	黑素瘤
IGROV-1	卵巢
OVCAR-3	卵巢
OVCAR-4	卵巢
OVCAR-5	卵巢
OVCAR-8	卵巢
SK-OV-3	卵巢
DU-145	前列腺
PC-3	前列腺
786-O	肾
A498	肾
ACHN	肾
CAKI-1	肾

[0691] 如图2中所示，发现Siglec-15在某些癌症类型中表达，尤其是卵巢癌、肾癌、中枢神经系统的癌症和前列腺癌。事实上，除白血病之外，在由这些样本代表的几乎所有癌症适应症中检测了Siglec-15。该结果表明抗Siglec-15的抗体可能在癌症疾病中具有用途。

[0692] 实施例2中描述的抗体(参见以下)还可用于通过免疫印迹在细胞裂解物中检测Siglec-15。将人Siglec-15cDNA的完整的开放阅读框克隆到CMV启动子(pCDNA-Siglec-15)下游的哺乳动物表达载体中。将该构建体或不编码Siglec-15的对照空载体转染到表达低内源性水平的Siglec-15蛋白的A375黑素瘤细胞中。通过用G418选择分离一组稳定的转染子。通过用单克隆抗体E6进行免疫印迹分析来自Siglec-15转染的(+)和对照(-)A375细胞的细胞裂解物。如图13A中所示，抗体在Siglec-15转染的细胞中检测到35kDa的单一条带，但未在对照细胞中检测到。这严密地匹配基于一级氨基酸序列(http://www.bioinformatics.org/sms/prot_mw.html)预测的Siglec-15的分子量(35.62kDa)。利用抗-β-肌动蛋白抗体通过免疫印迹还分析了裂解物以证明每个泳道中加载了相似总量的裂解物。通过免疫印迹，该结果表明，抗体E6以高度特异性的方式识别来自用克隆的Siglec-15cDNA转染的细胞的裂解物中过表达的Siglec-15。

[0693] 为证实分化的人PBMNC中增高的Siglec-15mRNA水平对应于Siglec-15蛋白质水平的增高，从利用单独的MCSF处理的人PBMNC(未分化的，C)或利用MCSF和RANKL处理的人PBMNC(分化的，Δ)中制备裂解物(图13B)。还从未处理的RAW 264.7细胞(未分化的，C)或用RANKL处理的RAW 264.7细胞(分化的，Δ)中制备裂解物(图13C)。先前显示了通过RANKL诱导破骨细胞分化后RAW264.7细胞上调Siglec-15mRNA水平(Sooknanan,2007)。利用抗体E9通过免疫印迹对这些裂解物的分析表明，如通过RT-PCR研究所预测，在分化为破骨细胞后，PBMNC细胞和RAW 264.7细胞二者中的Siglec-15蛋白水平具有显著的增高(图13B和13C)。

[0694] 来自NCI60组的mRNA的RT-PCR分析(图2)显示，显著高的比例的CNS来源的癌细胞系表达Siglec-15，而最近的微阵列研究发现了一小组癌细胞系，包括U87成胶质细胞瘤系，其非NCI60组的部分，其表达非常高水平的Siglec-15mRNA(Shankavaram,2007)。因此，我们测试了在U87细胞中是否能检测到内源性的Siglec-15蛋白质的表达。事实上，通过对U87细胞裂解物的免疫印迹检测到了Siglec-15大小的蛋白。为证实该蛋白的身份，用一组靶向

Siglec-15的小干扰RNA(siRNA)(SIGLEC15siGENOME SMARTpool,Dharmacon)转染U87细胞或用对照的非靶向的siRNA组(-,图13D)转染U87细胞,并使其生长72小时,然后进行细胞裂解。与其作为Siglec-15的身份一致的是,用靶向的siRNA处理导致了与非靶向的对照相比较该蛋白质的降低表达(图13D)。为检查Siglec-15是否发现于癌细胞的细胞表面,我们通过流式细胞术分析了siRNA-处理的U87细胞。将活细胞置于冰上并在使抗体与细胞外抗原而非细胞内抗原结合的条件下用Siglec-15抗体E9(参见实施例2)或同种型对照抗体进行染色。利用靶向siRNA的处理导致了抗体E9的降低结合而对对照抗体的结合没有影响(图13E)。总之,这些结果证明Siglec-15可能在癌细胞中表达,并且抗体在细胞表面的结合是可行的。

[0695] 【实施例2】

[0696] 该实施例提供了关于与Siglec-15结合的单克隆抗体家族的细节。

[0697] 为产生单克隆抗体,利用大规模瞬时转染技术(Durocher等.,2002;Durocher,2004)在293E细胞中产生重组的人Siglec-15。利用并入BamHI限制位点的正向引物(SEQ ID NO:124)和并入NotI限制位点的反向引物(SEQ ID NO:125)通过PCR扩增编码SEQ ID NO:2的第20位至第259位氨基酸的cDNA(参见SEQ ID NO:123)。利用BamHI和NotI消化所得的PCR产物,并将片段连接到用相同的限制酶相似地消化的表达载体pYD5中(SEQ ID NO:126)以构建称作pYD5-0326的载体。pYD5表达质粒包含人Fc结构域的编码序列,其允许融合蛋白的形成,且包含编码IgG1信号肽的序列以允许融合蛋白分泌到培养基中。对于每毫升细胞,将称作pYD5-0326$_{20-259}$的1微克表达载体转染到在悬浮液中生长至1.5-2.0×10^{6}细胞/ml的密度的2936E细胞中。所使用的转染试剂是聚乙烯亚胺(PEI)(线性,分子量25,000,目录号#23966Polysciences,Inc.,Warrington,PA),其以DNA:PEI为1:3的比率含在其中。使细胞继续生长5天,然后收获培养基以进行重组Fc-0326$_{20-259}$融合蛋白的纯化。按照生产商的说明利用蛋白-A琼脂糖(Sigma-Aldrich Canada Ltd.,Oakville,ON)纯化蛋白质。图3中显示了代表性的聚丙烯酰胺凝胶,其显示了纯化的Fc-0326$_{20-259}$的样本(指示为Fc-Siglec-15$_{20-259}$)。

[0698] 利用Biosite噬菌体展示技术产生结合Siglec-15的抗体。该技术的详细描述和用于产生这些抗体的方法可见于美国专利第6,057,098号。简言之,该技术利用了展示抗原结合片段(Fab)的噬菌体文库的严格淘选。几轮淘选之后,获得了称作Omniclonal的文库,其富集了包含以高度亲和力和特异性与Siglec-15结合的轻链可变区和重链可变区的重组Fab。从大肠杆菌中制备了来自该文库(更精确地命名为Omniclonal AL0025Z1)的96个单独的重组单克隆Fab并测试其关于Siglec-15结合。

[0699] 为测量每个单独的单克隆抗体的相对结合,利用大规模瞬时转染技术(Durocher等.,2002;Durocher,2004)在293E细胞中产生了重组的人Fc-Siglec-15$_{20-259}$。单克隆制备物的96孔母板(master plate)在每个孔中含有不同浓度的纯化的抗Siglec-15Fab。通过将Fab稀释至10μg/ml的终浓度而制备第二贮存母板,从其中进行用于ELISA测量的所有的后续稀释。为进行Fc-Siglec-15与单克隆制备物的结合,用NHS-生物素(Pierce,Rockford,IL)对Fc-Siglec-15$_{20-259}$进行生物素化,并以10ng/孔覆盖在链酶亲和素96孔平板中。向每孔中添加1纳克的每个Fab单克隆制备物并在室温下孵育30分钟。在TMB液体底物(Sigma-Aldrich Canada Ltd.,Oakville,ON)存在下用HRP偶联的小鼠抗κ轻链抗体检测所结合的

抗体并在酶标仪(microtiter plate reader)中在450nm下进行读数。如图4A中所示,在该测定中总共53个(突出显示的深灰色)单克隆抗体展示了显著的结合(>0.2任意OD_{450}单位)。特意地将抗体稀释至1ng/孔以突出那些抗体以最高亲和力与Siglec-15的结合。因为利用Fc融合蛋白产生了抗体,还仅利用生物素化的Fc结构域在ELISA中测试了单克隆抗体。如图4B中所示,17个抗体与Fc-$Siglec\text{-}15_{20\text{-}259}$的Fc部分相互作用(突出显示的浅灰色)。粗体呈现的值(参见图4)代表示例性抗体25A1、25B4、25B8、25C1、25D8、25E5、25E6和25E9。这些数据还揭示了不同的孔的抗体的结合不同,这表明其对于Siglec-15的不同的亲和力。

[0700] 申请人注意到本发明的抗体或抗原结合片段可有效地与抗原结合,事实上,发现1ng的抗体能够与小于500ng的SEQ ID NO:2结合。

[0701] 通过测试这些抗体与Siglec家族的其它两个成员CD33和Siglec-2的结合来评估这些抗体对于Siglec-15的特异性。CD33(GeneBank™登录号NM_001772.3)是CD33相关Siglec家族的原型:在人蛋白中,这些Siglec与Siglec-15共有最高的氨基酸序列相似性(它们两个各自的N末端Ig样结构域之间约29%序列同一性)。Siglec-2(GeneBank™登录号NM_001771.3)与Siglec-15较少相似(23%序列同一性),但与大多数其它Siglec不相似,其对于与α2-6连接的唾液酸偶联物的结合具有明显的偏好(Angata 2007,Blixt 2003)。从人PBMNC cDNA文库中将包含Siglec-2和CD33的V-set合和N末端C2-set Ig样结构域的序列(对应于用作用于抗体产生的抗原的Siglec-15的区)克隆到pYD5载体中。通过用抗-Fc抗体进行免疫印迹对来自用这些构建体转染的293-6E细胞的上清液、以及来自非转染的293-6E细胞的上清液或来自用pYD5-Siglec-15或pYD5空载体转染的那些细胞的上清液进行分析以评估表达水平(图14A)。这些构建体的转染导致了预期大小的Fc标签蛋白的表达(图14A)。通过真空斑点印迹将这些上清液的等份吸附到PVDF上(Bio-点印装置(Bio-dot apparatus),Bio-Rad),并评估了代表性的Siglec-15单克隆抗体的结合(因为许多抗体仅与天然的、未变性形式的Siglec-15反应,所以未使用蛋白质印迹)。作为对照,抗-Fc抗体和抗-Siglec-15omniclonal抗体与全部4种Fc标记的蛋白质反应(图14B)。相比之下,单克隆抗体D8和E9显示了没有与单独的Fc、Siglec-2或CD33的可检测的结合,表明了它们对于Siglec-15是高度特异性的。

[0702] 【实施例3】

[0703] 该实施例公开了用于将Fab转化为完全的IgG2嵌合单克隆抗体的方法。图5中呈现了方法的方案。

[0704] 为进行体外研究和体内研究以证实抗原的生物学功能,将Fab中包含的轻链可变区和重链可变区转移到完全抗体的支架,以产生小鼠-人嵌合IgG2。构建了免疫球蛋白轻链和重链的表达载体以便使i)用哺乳动物信号肽替换Fab表达载体上游的原始细菌信号肽序列和ii)用人恒定区替换小鼠抗体中的轻链恒定区和重链恒定区。完成该转移的方法使用了本领域中的技术人员熟悉的标准分子生物学技术。本文描述了该方法的简要概述(参见图5)。

[0705] 轻链表达载体—将设计用于293E瞬时转染系统中的称作pTTVH8G(Durocher等,2002)的现有的哺乳动物表达质粒进行修改以适合小鼠轻链可变区。所得的小鼠-人嵌合轻链含有小鼠可变区,其后为人κ恒定域。通过PCR利用引物OGS1773和OGS1774(分别为SEQ ID NO:127和128)扩增编码人κ恒定域的cDNA序列。SEQ ID NO:129和130分别显示了人κ恒定区

的核苷酸序列和对应的氨基酸序列。将所得的321个碱基对的PCR产物连接到紧接人VEGF A(NM_003376)的信号肽序列的下游的pTTVH8G中。该克隆步骤还定位了允许编码小鼠轻链可变区的cDNA的精确定位的独特的限制性核酸内切酶位点。称作pTTVK1的最终表达质粒的序列显示于SEQ ID NO:131中。基于表2中公开的序列，设计了对于抗体25A1、25B4、25B8、25C1、25D8、25E5、25E6和25E9(分别为SEQ ID NO:37、41、45、49、53、57、61和65)特异的PCR引物并在其5′-端掺入了与VEGF A信号肽的最后20个碱基对相同的序列。这些引物的序列分别显示于：对于25A1的SEQ ID NO:132；对于25B4、25B8、25C1、25D8和25E9的SEQ ID NO:133；对于25E5的SEQ ID NO:134和对于25E6的SEQ ID NO:135。使用了相同的反向引物以扩增全部4个轻链可变区，因为引物3′-末端是相同的。该引物(SEQ ID NO:136)在其3′-末端掺入了与人κ恒定域的前20个碱基对相同的序列。利用T4DNA聚合酶的3′-5′核酸外切酶活性处理PCR片段和消化的pTTVK1，得到了互补末端，通过复性将其连接。将复性反应物转化到感受态的大肠杆菌中并通过测序验证表达质粒以确保将小鼠轻链可变区适当地插入到pTTVK1表达载体中。本领域中的技术人员将容易地认识到，用于构建轻链表达质粒的方法适用于原始Fab文库中所包含的全部抗-Siglec-15抗体。

[0706] 重链表达载体—以与以上所描述的用于产生轻链免疫球蛋白的pTTVK1相似的方式设计产生重链免疫球蛋白的表达载体。在嵌合抗-Siglec-15抗体的情况下，需要IgG2同种型，其为用于稳定的阻断抗体的优选的类型。为此目的，扩增人IgG2免疫球蛋白的恒定区(CH1、CH2和CH3)并将其连接到预先存在的IgG1表达载体中，并且本文描述了详细的方法。通过连接编码人CH1恒定区的cDNA序列来改变含有人IgGK信号肽序列以及IgG1的人Fc结构域的CH2区和CH3区的质粒pYD11(Durocher等.,2002)。使用设计以含有独特的限制性核酸内切酶位点的PCR引物OGS1769和OGS1770(SEQ ID NO:137和138)来扩增含有示于SEQ ID NO:139和140的核苷酸序列和对应的氨基酸序列的人IgG1CH1区。将紧接IgGK信号肽序列的下游的人CH1的309个碱基对的片段连接后，用限制酶ApaI和NsiI消化所得的质粒。这些酶准确地在相同的位置消化恒定IgG1和IgG2cDNA，这允许在表达载体中IgG1恒定序列被人IgG2序列所替换。编码人IgG2恒定域的cDNA获自商业上可获得的来源(Open Biosystems，Huntsville，AL)。用于表达IgG2免疫球蛋白重链的最终质粒命名为pYD19，且该序列示于SEQ ID NO:141中。当将所选择的重链可变区连接到该载体中时，所得的质粒编码具有人恒定区的完全IgG2重链免疫球蛋白。基于表2中公开的序列，设计了对于抗体25A1、25B4、25B8、25C1、25D8、25E5、25E6和25E9(分别为SEQ ID NO:39、43、47、51、55、59、63和67)的重链可变区特异的PCR引物，并在其5′端掺入了与IgGK信号肽的后20个碱基对相同的序列。这些引物的序列分别示于如下中：对于25A1的SEQ ID NOS:142；对于24B4和25D8的SEQ ID NO:143；对于25B8、25C1和25E9的SEQ ID NO:144；对于25E5的SEQ ID NO:145；和对于25E6的SEQ ID NO:146。使用相同的反向引物来扩增全部4个重链可变区，因为3′-末端是相同的。该引物(SEQ ID NO:147)在其3′-端掺入了与人CH1恒定域的前20个碱基对相同的序列。将PCR片段和所消化的pYD19用T4DNA聚合酶的3′-5′核酸外切酶活性来处理，得到了互补端，通过复性将互补端连接。将复性反应物转化到感受态大肠杆菌中并通过测序验证表达质粒以确保小鼠重链可变区合适地插入到pYD19表达载体中。本领域中的技术人员将容易认识到，用于构建重链表达质粒的方法适用于原始Fab文库中所含的所有抗-Siglec-15抗体。

[0707] 人IgG2在293E细胞中的表达—利用瞬时转染系统(Durocher等,2002)在293E细胞中表达编码免疫球蛋白轻链和重链的如上制备的表达载体。通过在两条免疫球蛋白链的氨基末端掺入的信号肽,从细胞的无血清培养基中收获了成熟的IgG2。本文描述了用于共转染轻链表达载体和重链表达载体的方法。对于每毫升细胞,将1微克的轻链表达质粒和重链表达质粒的组合转染到在悬浮液中生长至1.5-2.0×10^6细胞/ml的密度的293E细胞中。将轻链质粒与重链质粒的比率优化以在组织培养基中获得最大的抗体产量,并且发现该比率为9:1(L:H)。使用的转染试剂是聚乙烯亚胺(PEI)(线性,分子量25,000,目录号#23966Polysciences,Inc.,Warrington,PA),其以DNA:PEI为1:3的比率含在其中。使细胞继续生长5天,然后收获培养基以进行IgG2嵌合单克隆抗体的纯化。按照生产商的说明利用蛋白-A琼脂糖(Sigma-Aldrich Canada Ltd.,Oakville,ON)纯化蛋白。

[0708] 为了更准确地确定所选择的单克隆抗体的相对亲和力,将渐增浓度的Fab与生物素化的Fc-Siglec-15_{20-259}一起孵育。将10纳克的生物素化的Fc-Siglec-15_{20-259}覆盖在链酶亲和素微量滴定板上,并如图6中所示添加渐增量的Fab或嵌合IgG2单克隆抗体25B4、25B8、25C1、25D8、25E6和25E9。如图6中所描绘的,25B4、25B8、25C1、25D8、25E6和25E9嵌合IgG2单克隆抗体的结合与Fab非常相似。该结果显示了来自小鼠Fab的可变域转位到人IgG2骨架中没有显著影响轻链可变区和重链可变区赋予Siglec-15结合的能力。

[0709] 【实施例4】

[0710] 该实施例描述了抗Siglec-15抗体用于抑制破骨细胞的分化的用途。

[0711] 将人PBMNC(AIiCells,Emoryville,CA)置于适当的培养基中,在5%CO_2气体中在37℃下持续24小时。将细胞以100,000细胞/ml的细胞密度接种到96-孔平板中,并在35ng/ml M-CSF和30ng/ml RANKL存在下用渐增浓度(0.01μg/ml-100μg/ml)的抗Siglec-15IgG2嵌合单克隆抗体进行处理。未分化的前体细胞仅用M-CSF进行处理,对照细胞用非Siglec-15结合IgG2进行了处理。将细胞固定,关于TRAP进行染色,并对多核细胞进行计数和拍照(放大倍数40×)。如图7中所描绘的,靶向Siglec-15的mAb能够以剂量依赖方式有效地抑制人破骨细胞的分化。测试了每个示例性Siglec-15抗体,且最具活性的单克隆抗体是25B8、25E6和25E9,观察到对破骨细胞分化的不同程度的抑制。用对照嵌合IgG2处理的细胞未被抑制(参见图8中的右下图,对照IgG2)。该结果与Sooknanan公开的实验(Sooknanan等,2007)完全一致,所述实验显示了RNA干扰对Siglec-15表达的敲低导致了对人破骨细胞分化的抑制。

[0712] 分化的破骨细胞的生物学功能是再吸收骨且因此破骨细胞的活性也应该被靶向Siglec-15的抗体所抑制。为进行检验,将人PBMNC接种到合成的磷酸钙底物盘(BD BioCoat™ Osteologic™ MultiTest Slides)上并在如上所描述的相似条件下进行培养。在对照同种型IgG或25D8或25E9抗Siglec-15抗体的存在下,用M-CSF和RANKL处理前体细胞。抗体浓度为1μg/ml或10μg/ml。一旦对照未处理的孔中呈现了完全成熟的破骨细胞后,将细胞刮离盘并利用使钙矿物质呈现棕色的标准von Kossa着色剂对剩余的骨底物进行染色。如图12中所示,含有未分化的破骨细胞的孔(左上图,M-CSF)显示了底物无降解迹象,所述降解迹象表现为表面上的白色斑点(降解凹点)。如预期地,用RANKL处理的细胞具有显著的降解的迹象,且表面含有许多凹点(左下图,M-CSF+RANKL)。相似地,用对照IgG处理的破骨细胞也可降解骨底物,这证明这些对照抗体未非特异性地抑制破骨细胞活性。当用抗

Siglec-15抗体处理分化中的破骨细胞时，在该测定中25E9候选物有效地抑制骨降解(图12，右图)。相反地，在该测定中25D8抗体没有抑制降解(参见图12的中间-右图)。总之，这些结果(图7和图12)证明抗Siglec-15的抗体抑制破骨细胞分化和骨降解活性。

[0713] 在一个平行的实验中，以相似的方式处理小鼠PBMNC。如图8中所描绘的，抗Siglec1-15嵌合抗体能够抑制小鼠破骨细胞的分化，如通过命名为25B8、25E6和25D8的嵌合mAb所例证的。该结果证实了针对Siglec-15的人同源物生成的单克隆抗体对于小鼠Siglec-15蛋白也是交叉反应性的。这通过利用ELISA实验证实。利用包含显示于SEQ ID NO:159和160的序列的寡核苷酸扩增了对应于第21位至第256位氨基酸的小鼠Siglec-15cDNA的片段。如关于人Siglec-15片段所描述的将该PCR片段连接到pYD5表达载体中，以在293-6E细胞中进行表达。利用蛋白-A亲和色谱法纯化重组的Fc-小鼠Siglec-15。

[0714] 将命名为25C8的示例性的抗Siglec-15单克隆Fab与Fc-人(h)Siglec-15_{20-259}或Fc-小鼠(m)Siglec-15_{21-256}一起孵育。结果(参见图9)表明针对人Siglec-15生成的抗体的结合活性还与Siglec-15的小鼠同源物交叉反应。

[0715] 以上描述的结果清楚地证明了Siglec-15在破骨细胞生成中的重要性。破骨细胞前体细胞中Siglec-15表达的削减产生了其形成多核成熟破骨细胞的能力被高度削弱的细胞。因此，用抑制物尤其是治疗性单克隆抗体靶向Siglec-15，将证明是非常具选择性的途径以靶向在急性转移性骨癌或慢性骨质疏松症过程中直接负责骨降解的那些细胞。

[0716] 【实施例5】

[0717] 该实施例涉及抗Siglec-15抗体阻断Siglec-15与唾液酸(SA)偶联物的结合的能力。

[0718] 唾液酸化的糖蛋白的形成是适当的破骨细胞生成所需的(Takahata等，2007)。Siglec-15结合唾液酸，且该结合依赖于氨基酸残基R143(Angata 2007)。Siglec-15抗体抑制破骨细胞形成的一个机制可能涉及由与包括R143的表位的相互作用导致的对其靶标的唾液酸结合功能的干扰。为检查该可能性，我们进行了基于ELISA的测定以测试Siglec-15抗体阻断重组Fc-Siglec-15与Neu5Aca2-6-GalNAc-PAA-生物素(Glycotech，Rockville，MD)的结合的能力，Neu5Aca2-6-GalNAc-PAA-Biotin是Siglec-15的优选的含唾液酸结合配偶体(Angata 2007)。将Fc-Siglec-15固定在蛋白-A覆盖的微量滴定板上，且然后涂布不同的Siglec-15抗体。在孵育并去除未结合的抗体之后，添加Neu5Aca2-6-GalNAc-PAA-生物素。只要抗体没有阻断唾液酸结合位点，该生物素化的探针应该与Siglec-15形成复合物。通过标准方法利用链酶亲和素-HRP检测到了生物素化探针的存在。如图15中所示，抗Siglec-15omiclonal抗体和25D8抗体与非靶向的对照抗体相比较抑制了唾液酸结合。抗体E6也具有明显的，但不太显著的作用。抗体E9几乎无作用，表明其表位没有与唾液酸结合位点重叠。对照抗体的添加(图15，参见ctl IgG2)没有阻止唾液酸部分与Siglec-15的结合。该方法高度依赖于Siglec-15的存在，因为当仅Fc覆盖在平板中时未检测到结合且当略去SA时也没有任何结合(图15，参见无SA，Fc+SA，和仅Fc)。总之，这些结果证明可能由R143附近的相互作用导致，Siglec-15单克隆抗体可不同程度地干扰Siglec-15的唾液酸结合功能。该性质对于其对破骨细胞生成的作用可能是重要的。

[0719] 【参考文献】

[0720] -Frost H.M.，1964Dymanics of Bone Remodelling.In:Bone Biodynamics，

Little and Brown,Boston,MA,USA pp.315;

[0721] -Baron,R.,Anatomy and Biology of Bone Matrix and Cellular Elements, In:Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, Fifth Edition 2003,American Society for Bone and Mineral Research,Washington DC,pp.1-8;

[0722] -Jilka,R.L.et al.,"Increased Osteoclast Development After Estrogen Loss:Mediation by Interleukin-6",Science 257:88-91(1992).

[0723] -Poli,V.et al.,"Interleukin-6deficient mice are protected from bone loss caused by estrogen depletion",EMBO J 13:1189-1196(1994).

[0724] -Srivastava,S.et al.,"Estrogen Blocks M-CSF Gene Expression and Osteoclast Formation by Regulating Phosphorylation of Egr-1and Its Interaction with Sp-1",J Clin Invest 102:1850-1859(1998).

[0725] -de Vernejoul,M.C.,"Dynamics of Bone Remodelling:Biochemical and Pathophysiological Basis",Eur J Clin Chem Clin Biochem 34:729-734(1996).

[0726] -McMillan,S.J.and P.R.Crocker,"CD33-related sialic-acid-binding immunoglobulin-like lectins in health and disease",Carbohydr Res,343(12): p.2050-6(2008).

[0727] -Crocker,P.R.,J.C.Paulson,and A.Varki,Siglecs and their roles in the immune system.Nat Rev Immunol,7(4):p.255-66(2007).

[0728] -Angata,T.,et al.,Siglec-15:an immune system Siglec conserved throughout vertebrate evolution.Glycobiology,17(8):p.838-46(2007).

[0729] -Sooknanan,R.R.,"Polynucleotides and polypeptide sequences involved in the process of bone remodelling",PCT/CA2007/000210(2007).

[0730] -Takahata,M.,et al.,Sialylation of cell surface glycoconjugates is essential for osteoclastogenesis.Bone,41(1):p.77-86(2007).

[0731] -Ellis,G.K.et al.,"Randomized Trial of Denosumab in Patients Receiving Adjuvant Aromatase Inhibitors for Nonmetastatic Breast Cancer",J Clin Oncol 26:4875-4882(2008).

[0732] -Buechler J,Valkirs G,Gray J."Polyvalent display libraries."U.S.6, 057,098(2000).

[0733] -Durocher Y,Kamen A,Perret S,Pham PL."Enhanced production of recombinant proteins by transient transfection of suspension-growing mammalian cells."Canadian patent application No.CA 2446185(2002).

[0734] -Durocher Y."Expression vectors for enhanced transient gene expression and mammalian cells expressing them."U.S.patent application No.60/ 662,392(2004).

[0735] -Shankavaram,U.T.et al.,"Transcript and protein expression profiles of the NCI-60 cancer panel:an integromic microarray study",Mol Cancer Ther 6: 820-832(2007).

[0736] -Blixt O.et al.,“Sialoside specificity of the siglec family assessed using novel multivalent probes”,J Biol Chem,278,31007-31019.

[0737] 【序列表】

[0738] 【SEQ ID NO:1】

[0739]

atggaaaagtccatctggctgctggcctgcttggcgtgggttctcccgacaggctcatttgtgagaactaaaatagatactacggagaacttgctcaacacagaggtgcacagctcgccagcgcagcgctggtccatgcaggtgccaccccgaggtgagcgcggaggcaggcgacgcggcagtgctgccctgcaccttcacgcacccgcaccgccactacgacgggccgctgacggccatctggcgcgcgggcgagccctatgcgggcccgcaggtgttccgctgcgctgcggcgcggggcagcgagctctgccagacggcgctgagcctgcacggccgcttccggctgctgggcaacccgcgccgcaacgacctctcgctgcgcgtcgagcgcctcgccctggctgacgaccgccgctacttctgccgcgtcgagttcgccggcgacgtccatgaccgctacgagagccgccacggcgtccggctgcacgtgacagccgcgccgcggatcgtcaacatctcggtgctgcccagtccggctcacgccttccgcgcgctctgcactgccgaaggggagccgccgcccgccctcgcctggtccggcccggccctgggcaacagcttggcagccgtgcggagcccgcgtgagggtcacggccacctagtgaccgccgaactgcccgcactgacccatgacggccgctacacgtgtacggccgccaacagcctgggccgctccgaggccagcgtctacctgttccgcttccatggcgccagcggggcctcgacggtcgccctcctgctcggcgctctcggcttcaaggcgctgctgctgctcggggtcctggccgcccgcgctgcccgccgccgcccagagcatctggacaccccggacaccccaccacggtcccaggcccaggagtccaattatgaaaatttgagccagatgaaccccccggagcccaccagccaccatgtgctcaccgtga

[0740] 【SEQ ID NO:2】

[0741] MEKSIWLLACLAWVLPTGSFVRTKIDTTENLLNTEVHSSPAQRWSMQVPPEVSAEAGDAAVLPCTFTHPHRHYDGPLTAIWRAGEPYAGPQVFRCAAARGSELCQTALSLHGRFRLLGNPRRNDLSLRVERLALADDRRYFCRVEFAGDVHDRYESRHGVRLHVTAAPRIVNISVLPSPAHAFRALCTAEGEPPPALAWSGPALGNSLAAVRSPREGHGHLVTAELPALTHDGRYTCTAANSLGRSEASVYLFRFHGASGASTVALLLGALGFKALLLLGVLAARAARRRPEHLDTPDTPPRSQAQESNYENLSQMNPRSPPATMCSP

[0742] 【SEQ ID NO:3】

[0743]

atggaggggtccctccaactcctggcctgcttggcctgtgtgctccagatgggatcccttgtgaaaactagaagagacgcttcgggggatctgctcaacacagaggcgcacagtgccccggcgcagcgctggtccatgcaggtgcccgcggaggtgaacgcggaggctggcgacgcggcggtgctgccctgcaccttcacgcacccgcaccgccactacgacgggccgctgacggccatctggcgctcgggcgagccgtacgcgggcccgcaggtgttccgctgcaccgcggcgccgggcagcgagctgtgccagacggcgctgagcctgcacggccgcttccgcctgctgggcaacccgcgccgcaacgacctgtccctgcgcgtcgagcgcctcgccctggcggacagcggccgctacttctgccgcgtggagttcaccggcgacgcccacgatcgctatgagagtcgccatggggtccgtctgcgcgtgactgcagctgcgccgcggatcgtcaacatctcggtgctgccgggccccgcgcacgccttccgcgcgctctgcaccgccgaggggagcccccgcccgccctcgcctggtcgggtcccgccccaggcaacagctccgctgccctgcagggccagggtcacggctaccaggtgaccgccgagttgcccgcgctgacccgcgacggccgctacacgtgcacggcggccaatagcctgggccgcgccgaggccagcgtctacctgttccgcttccacggcgccccccggaacctcgaccctagcgctcctgctgggcgcgctgggcctcaaggccttgctgctgcttggcattctgggagcgcgtgccacccgacgccgactagatcacctggtccccccaggacacccctccacggtctcaggctcaggagtccaattatgaaaatttgagccagatgagtcctccaggccaccagctgccacgtgtttgctgtgaggaactcctcagccatca

ccatctagtcattcaccatgagaaataa

[0744] 【SEQ ID NO:4】

[0745] MEGSLQLLACLACVLQMGSLVKTRRDASGDLLNTEAHSAPAQRWSMQVPAEVNAEAGDAAVLPCTFTHP
HRHYDGPLTAIWRSGEPYAGPQVFRCTAAPGSELCQTALSLHGRFRLLGNPRRNDLSLRVERLALADSGRYFCRVEF
TGDAHDRYESRHGVRLRVTAAAPRIVNISVLPGPAHAFRALCTAEGEPPPALAWSGPAPGNSSAALQGQGHGYQVTA
ELPALTRDGRYTCTAANSLGRAEASVYLFRFHGAPGTSTLALLLGALGLKALLLLGILGARATRRRLDHLVPQDTPP
RSQAQESNYENLSQMSPPGHQLPRVCCEELLSHHHLVIHHEK

[0746] 【SEQ ID NO:5】

[0747] GAAAATGTGCTCACCCAGTCTCCAGCAATCATGTCTGCATCTCCAGGGGAGAAGGTCACCATATCCTGC
AGTGCCAGCTCAAGTGTAAGTTACATGTACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGATCCTCCCCCAAACCCTGGATTTATCG
CACATCCAACCTGGCTTCTGGAGTCCCTGCTCGCTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCTCTTACTCTCTCACAATCA
GCAGCATGGAGGCTGAAGATGCTGCCACTTATTACTGCCAGCAGTGGAGTAGTAACCCACTCACGTTCGGTGCTGGG
ACCAAGCTGGAGCTGAAACGGGCTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATC
TGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACG
CCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACC
CTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCC
CGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG

[0748] 【SEQ ID NO:6】

[0749] ENVLTQSPAIMSASPGEKVTISCSASSSVSYMYWYQQKPGSSPKPWIYRTSNLASGVPARFSGSGSGTS
YSLTISSMEAEDAATYYCQQWSSNPLTFGAGTKLELKVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK
VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0750] 【SEQ ID NO:7】

[0751] GAGGTCCAGCTGCAACAATCTGGGACTGAGCTGGTGAGGCCTGGGTCCTCAGTGAAGATTTCCTGCAAG
GCTTCTGGCTACACCTTCACCAGGTACTGGATGGACTGGGTGAAGCAGAGGCCTGGACAAGGCCTTGAGTGGATCGG
AGAGATTGATCCTTCTGATAGTTATACTAACTACAATCAAAAGTTCAAGGGCAAGGCCACATTGACTGTAGATAAAT
TCTCCAGAACAGCCTATATGGAACTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTGCAAGATCGGGG
GCCTACTCTAGTGACTATAGTTACGACGGGTTTGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA

[0752] GCCTCAACGAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCC
GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCTCTGACCAGCGG
CGTGCACACCTTCCCAGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCA
ACTTCGGCACCCAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGACAGTTGAGCGC
AAATGTTGTGTCGAGTGCCCACCGTGCCCAGCACCACCTGTGGCAGGACCGTCAGTCTTCCGCTTCCCCCCAAAACC
CAAGGACACCCGCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAAGACCCCGAGG
TCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACAGC
ACGTTCCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTTGTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTC
CAACAAAGGCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAACCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACA
CCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGC
GACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCCATGCTGGACTCCGA
CGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCG

TGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA

[0753] 【SEQ ID NO:8】

[0754] EVQLQQSGTELVRPGSSVKISCKASGYTFTRYWMDWVKQRPGQGLEWIGEIDPSDSYTNYNQKFKGKAT
LTVDKFSRTAYMELSSLTSEDSAVYYCARSGAYSSDYSYDGFAYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST
AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVE
RKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN
STFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP
SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0755] 【SEQ ID NO:9】

[0756] GATATTGTGATGACCCAGGCTGCATTCTCCAATCCAGTCACTCTTGGAACATCAGCTTCCATCTCCTGC
AGGTCTAGTAAGAGTCTCCTACATAGTAATGGCATCACTTATTTGTATTGGTATCTGCAGAAGCCAGGCCAGTCTCC
TCAGCTCCTGATTTATCAGATGTCCAACCTTGCCTCAGGAGTCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCAGGAACTG
CTTTCACACTGAGAATCAGTAGAGTGGAGGCTGAGGATGTGGGTGTTTATTACTGTATGCAACATCTAGAATATCCG
TACACGTTCGGAGGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAACGGGCTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATC
TGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTAC
AGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACC
TACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCA
TCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG

[0757] 【SEQ ID NO:10】

[0758] DIVMTQAAFSNPVTLGTSASISCRSSKSLLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSG
SGSGTAFTLRISRVEAEDVGVYYCMQHLEYPYTFGGGTKLEIKVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE
AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0759] 【SEQ ID NO:11】

[0760] CAGGTCCAAGTGCAGCAGCCTGGGGCTGAAATTGTGAGGCCTGGGGCTTCAGTGAAGCTGTCCTGCAAG
GCTTCTGGCTACACCTTCACCAGCTACTGGATGCACTGGGTGAAGCAGAGGCCTGGACAAGGCCTTGAGTGGATTGG
ACTGATTAATCCTACCAACGGTCGTACTAACTACAATGAGAAGTTCAAGAGCAAGGCCACACTGACTGTAGACAAAT
CCTCCAGCACAGCCTACATGCAACTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTGCAAGAGGGGGG
GACGGGGACTACTTTGACTACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCAGCCTCAACGAAGGGCCCATCGGT
CTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCC
CCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCTCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCAGCTGTCCTACAGTCC
TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAACTTCGGCACCCAGACCTACACCTGCAACGT
AGATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGACAGTTGAGCGCAAATGTTGTGTCGAGTGCCCACCGTGCCCAG
CACCACCTGTGGCAGGACCGTCAGTCTTCCGCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCGCATGATCTCCCGGACCCCT
GAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGA
GGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTTCCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTTG
TGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAA
ACCATCTCCAAAACCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAA
GAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGC
AGCCGGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACC

GTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACAC
GCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA

[0761] 【SEQ ID NO:12】

[0762] QVQVQQPGAEIVRPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHWVKQRPGQGLEWIGLINPTNGRTNYNEKFKSKAT
LTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARGGDGDYFDYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL
VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVE
CPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVV
SVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0763] 【SEQ ID NO:13】

[0764] GATATTGTGATGACCCAGGCTGCACCCTCTGTACCTGTCACTCCTGGAGAGTCAGTATCCATCTCCTGC
AGGTCTACTAAGAGTCTCCTGCATAGTAATGGCAACACTTACTTGTATTGGTTCCTGCAGAGGCCAGGCCAGTCTCC
TCAGCTCCTGATATATCGGATGTCCAACCTTGCCTCAGGAGTCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCAGGAACTG
CTTTCACACTGAGAATCAGTAGAGTGGAGGCTGAGGATGTGGGTGTTTATTACTGTATGCAACATCTAGAATATCCT
TTCACGTTCGGAGGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAACGGGCTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATC
TGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTAC
AGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACC
TACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCA
TCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG

[0765] 【SEQ ID NO:14】

[0766] DIVMTQAAPSVPVTPGESVSISCRSTKSLLHSNGNTYLYWFLQRPGQSPQLLIYRMSNLASGVPDRFSG
SGSGTAFTLRISRVEAEDVGVYYCMQHLEYPFTFGGGTKLEIKVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE
AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0767] 【SEQ ID NO:15】

[0768] GAGATCCAGCTGCAGCAGTCTGGAGTTGAGCTGGTGAGGCCTGGGGCTTCAGTGACGCTGTCCTGCAAG
GCTTCGGGCTACACATTTACTGACTATGACATGCACTGGGTGAAGCAGACACCTGTTCATGGCCTGGAATGGATTGG
AACTATTGATCCTGAAACTGGTGGTACTGCCTACAATCAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACACTGACTGCGGACAGAT
CCTCCACCACAGCCTACATGGAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCCGTCTATTACTGTACAACTTTCTAC
TATAGTCACTATAATTACGACGTGGGGTTTGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCAGCCTCAAC
GAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGG
TCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCTCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCA
GCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAACTTCGGCACCCAGAC
CTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGACAGTTGAGCGCAAATGTTGTGTCGAGT
GCCCACCGTGCCCAGCACCACCTGTGGCAGGACCGTCAGTCTTCCGCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCGCATG
ATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTA
CGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTTCCGTGTGGTCA
GCGTCCTCACCGTTGTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCTCCCA
GCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAACCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCG
GGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGT

GGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTC
TACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCT
GCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA

[0769] 【SEQ ID NO:16】

[0770] EIQLQQSGVELVRPGASVTLSCKASGYTFTDYDMHWVKQTPVHGLEWIGTIDPETGGTAYNQKFKGKAT
LTADRSSTTAYMELSSLTSEDSAVYYCTTFYYSHYNYDVGFAYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVER
KCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS
TFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0771] 【SEQ ID NO:17】

[0772] GATATTGTGATGACCCAGGCTGCACCCTCTGTACCTGTCACTCCTGGAGAGTCAGTATCCATCTCCTGC
AGGTCTAGTAAGAGTCTCCTGCATAGTAATGGCAACACTTACTTGTATTGGTTCCTGCAGAGGCCAGGCCAGTCCCC
TCAGCTCCTGATATATCGGATGTCCAACCTTGCCTCAGGAGTCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCAGGAACTG
CTTTCACACTGAGAATCAGTAGAGTGGAGGCTGAGGATGTGGGTGTTTATTACTGTATGCAACATCTAGAATATCCT
TTCACGTTCGGAGGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAACGGGCTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATC
TGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTAC
AGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACC
TACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCA
TCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG

[0773] 【SEQ ID NO:18】

[0774] DIVMTQAAPSVPVTPGESVSISCRSSKSLLHSNGNTYLYWFLQRPGQSPQLLIYRMSNLASGVPDRFSG
SGSGTAFTLRISRVEAEDVGVYYCMQHLEYPFTFGGGTKLEIKVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE
AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0775] 【SEQ ID NO:19】

[0776] GAGATCCAGCTGCAGCAGTCTGGAGCTGAGCTGGTGAGGCCTGGGGCTTCAGTGACGCTGTCCTGCAAG
GCTTCGGGCTACACATTTACTGACTATGAAATGCACTGGGTGAAGCAGACACCTGTTCATGGCCTGGAATGGATTGG
AGCTATTGATCCTGAAACTGGTGGTACTGCCTACAATCAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACACTGACTGCAGACAAAT
CCTCCAGCACAGCCTACATGGAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCCGTCTATTACTGTACAAGTTTCTAC
TATACTTACTATAATTACGACGTGGGGTTTGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCAGCCTCAAC
TGGGGCGTCTTATTACTATGCTATGGACCACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCAGCCTCAACGAAGG
GCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAG
GACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCTCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCAGCTGT
CCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAACTTCGGCACCCAGACCTACA
CCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGACAGTTGAGCGCAAATGTTGTGTCGAGTGCCCA
CCGTGCCCAGCACCACCTGTGGCAGGACCGTCAGTCTTCCGCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCGCATGATCTC
CCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGG
ACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTTCCGTGTGGTCAGCGTC
CTCACCGTTGTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCTCCCAGCCCC

CATCGAGAAAACCATCTCCAAAACCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGG
AGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAG
AGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAG
CAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACA
ACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA

[0777] 【SEQ ID NO:20】

[0778] EIQLQQSGAELVRPGASVTLSCKASGYTFTDYEMHWVKQTPVHGLEWIGAIDPETGGTAYNQKFKGKAT
LTADKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCTSFYYTYYNYDVGFAYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVER
KCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS
TFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0779] 【SEQ ID NO:21】

[0780] GATATTGTGATGACCCAGGCTGCATTCTCCAATCCAGTCACTCTTGGAACATCAGCTTCCATCTCCTGC
AGGTCTAGTAAGAGTCTCCTACATAGTAATGGCATCACTTATTTGTATTGGTATCTGCAGAAGCCAGGCCAGTCTCC
TCAGCTCCTGATTTATCAGATGTCCAACCTTGCCTCAGGAGTCCCAGACAGGTTCAGTAGCAGTGGGTCAGGAACTG
ATTTCACACTGAGAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTGGGTGTTTATTACTGTGCTCAAAATCTAGAACTTCCG
TACACGTTCGGAGGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAACGGGCTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATC
TGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTAC
AGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACC
TACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCA
TCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG

[0781] 【SEQ ID NO:22】

[0782] DIVMTQAAFSNPVTLGTSASISCRSSKSLLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSS
SGSGTDFTLRISRVEAEDVGVYYCAQNLELPYTFGGGTKLEIKVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE
AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0783] 【SEQ ID NO:23】

[0784] CAGGTCCAAGTGCAGCAGCCTGGGGCTGAGCTTGTGAAGCCTGGGGCTTCGGTGAAGCTGTCCTGCAAG
GCTTCTGGCTACACCTTCACCAGCTACTGGATGCACTGGGTGAAGCAGAGGCCTGGACAAGGCCTTGAGTGGATTGG
ACTGATTAATCCTAGCAACGCTCGTACTAACTACAATGAGAAGTTCAATACCAAGGCCACACTGACTGTAGACAAAT
CCTCCAGCACAGCCTACATGCAACTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTGCAAGAGGGGGG
GACGGGGACTACTTTGACTACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCAGCCTCAACGAAGGGCCCATCGGT
CTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCC
CCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCTCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCAGCTGTCCTACAGTCC
TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAACTTCGGCACCCAGACCTACACCTGCAACGT
AGATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGACAGTTGAGCGCAAATGTTGTGTCGAGTGCCCACCGTGCCCAG
CACCACCTGTGGCAGGACCGTCAGTCTTCCGCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCGCATGATCTCCCGGACCCCT
GAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGA
GGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTTCCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTTG

TGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAA
ACCATCTCCAAAACCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAA
GAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGC
AGCCGGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACC
GTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACAC
GCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA

[0785] 【SEQ ID NO:24】

[0786] QVQVQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHWVKQRPGQGLEWIGLINPSNARTNYNEKFNTKAT
LTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARGGDGDYFDYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL
VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVE
CPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVV
SVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0787] 【SEQ ID NO:25】

[0788] CAAATTGTTCTCACCCAGTCTCCAACACTCATGTCTGCATCTCCAGGGGAGAAGGTCACCATGACCTGC
AGTGCCAGCTCAAGTGTAAGTTACATGTACTGGTACCAGCAGAAGCCAAGATCCTCCCCCAAACCCTGGATTTATCG
CACATCCAACCTGGTTTCTGGAGTCCCTGTACGCTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCTCTTACTCTCTCACAATCA
GCAGCATGGAGGCTGAAGATGCTGCCACTTATTACTGCCAGCAGTGGAGTAGTAACCCACCCACGTTCGGTGCTGGG
ACCAAGCTGGAGCTGAAACGGGCTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATC
TGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACG
CCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACC
CTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCC
CGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG

[0789] 【SEQ ID NO:26】

[0790] QIVLTQSPTLMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMYWYQQKPRSSPKPWIYRTSNLVSGVPVRFSGSGSGTS
YSLTISSMEAEDAATYYCQQWSSNPPTFGAGTKLELKVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK
VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0791] 【SEQ ID NO:27】

[0792] GAAGTGAAGCTTGAGGAGTCTGGAGGTGGCCTGGTGCAGCCTGGAGGATCCCTGAAACTCTCCTGTGCA
GCCTCAGGATTCGATTTTAGTAAAGACTGGATGAGTTGGGTCCGGCAGGCTCCAGGGAAAGGGCTAGAATGGATTGG
AGAAATTAATCCAGATAGCAGTACGATAAACTATGCACCATCTCTTAAGGATAAATTCATCATCTCCAGAGAGAACG
CCAAAAATACGCTGTACCTGCAAATGAGCAAAGTGAGATCTGAGGACACAGCCCTTTATTACTGTTCAAGACTAGAG
GACTACGAAGACTGGTACTTCGATGTCTGGGGCGCAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCCTCAACGAAGGGCCC
ATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACT
ACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCTCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCAGCTGTCCTA
CAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAACTTCGGCACCCAGACCTACACCTG
CAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGACAGTTGAGCGCAAATGTTGTGTCGAGTGCCCACCGT
GCCCAGCACCACCTGTGGCAGGACCGTCAGTCTTCCGCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCGCATGATCTCCCGG
ACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGG

CGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTTCCGTGTGGTCAGCGTCCTCA
CCGTTGTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCTCCCAGCCCCCATC
GAGAAAACCATCTCCAAAACCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGAT
GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCA
ATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAG
CTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCA
CTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA

[0793] 【SEQ ID NO:28】

[0794] EVKLEESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFDFSKDWMSWVRQAPGKGLEWIGEINPDSSTINYAPSLKDKFI
ISRENAKNTLYLQMSKVRSEDTALYYCSRLEDYEDWYFDVWGAGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG
CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCC
VECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFR
VVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
VEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0795] 【SEQ ID NO:29】

[0796] AGTATTGTGATGACCCAGACTCCCAAATTCCTGCTTGTATCAGCAGGAGACAGGGTTACCATAACCTGC
AAGGCCAGTCAGAGTGTGAGTAATGCTGTAGCTTGGTACCAACAGAAGCCAGGGCAGTCTCCTAAACTGCTGATATA
CTATACATCCAATCGCTACACTGGAGTCCCTGATCGCTTCACTGGCAGTGGATATGGGACGGATTTCACTTTCACCA
TCACCACTGTGCAGGCTGAAGACCTGGCAGTTTATTTCTGTCAGCAGGATTATACCTCTCCGTGGACGTTCGGTGGA
GGCACCAAGCTGGAAATCAAACGGGCTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAA
ATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATA
ACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGC
ACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTC
GCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG

[0797] 【SEQ ID NO:30】

[0798] SIVMTQTPKFLLVSAGDRVTITCKASQSVSNAVAWYQQKPGQSPKLLIYYTSNRYTGVPDRFTGSGYGT
DFTFTITTVQAEDLAVYFCQQDYTSPWTFGGGTKLEIKVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW
KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0799] 【SEQ ID NO:31】

[0800] CAGGTCCAACTGCAGCAGCCTGGGGCTGAACTGGCGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAGTTGTCCTGCAAG
GCTTCTGGCTACACCTTCAACACCTATAATATGTACTGGTTGAAACAGAGGCCTGGGCAAGGCCTTGAGTGGATTGG
GGGGATTGATCCTAGCAATGGTGATACTAAAATCAATGAGAAGTTCAAGAACAAGGCCACACTGACTGTTGACAAAT
CCTCCAGTACAGCCTATATGCAACTCAGCGGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTACAAGCCATACG
TACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCAGCCTCAACGAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTG
CTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGT
CGTGGAACTCAGGCGCTCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCAGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTC
AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAACTTCGGCACCCAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAA
CACCAAGGTGGACAAGACAGTTGAGCGCAAATGTTGTGTCGAGTGCCCACCGTGCCCAGCACCACCTGTGGCAGGAC
CGTCAGTCTTCCGCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCGCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTG

GTGGATGTGAGCCACGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGAC
AAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTTCCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTTGTGCACCAGGACTGGCTGA
ACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAACCAAA
GGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGAC
CTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACA
AGACCACACCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGG
CAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCT
GTCTCCGGGTAAATGA

[0801] 【SEQ ID NO:32】

[0802] QVQLQQPGAELAKPGASVKLSCKASGYTFNTYNMYWLKQRPGQGLEWIGGIDPSNGDTKINEKFKNKAT
LTVDKSSSTAYMQLSGLTSEDSAVYYCTSHTYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPA
PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVV
HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
PENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0803] 【SEQ ID NO:33】

[0804] GATATTGTGATGACCCAGGCTGCACCCTCTGTACCTGTCACTCCTGGAGAGTCAGTATCCATCTCCTGC
AGGTCTACTAAGAGTCTCCTGCATAGTAATGGCAACACTTACTTGTATTGGTTCCTGCAGAGGCCAGGCCAGTCTCC
TCAGCTCCTGATATATCGGATGTCCAACCTTGCCTCAGGAGTCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCAGGAACTG
CTTTCACACTGAGAATCAGTAGAGTGGAGGCTGAGGATGTGGGTGTTTATTACTGTATGCAACATCTAGAATATCCT
TTCACGTTCGGAGGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAACGGGCTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATC
TGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTAC
AGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACC
TACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCA
TCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG

[0805] 【SEQ ID NO:34】

[0806] DIVMTQAAPSVPVTPGESVSISCRSTKSLLHSNGNTYLYWFLQRPGQSPQLLIYRMSNLASGVPDRFSG
SGSGTAFTLRISRVEAEDVGVYYCMQHLEYPFTFGGGTKLEIKVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE
AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0807] 【SEQ ID NO:35】

[0808] GAGATCCAGCTGCAGCAGTCTGGAGTTGAGCTGGTGAGGCCTGGGGCTTCAGTGACGCTGTCCTGCAAG
GCTTCGGGCTACACATTTACTGACTATGACATGCACTGGGTGAAGCAGACACCTGTTCATGGCCTGGAATGGATTGG
AACTATTGATCCTGAAACTGGTGGTACTGCCTACAATCAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACACTGACTGCGGACAGAT
CCTCCACCACAGCCTACATGGAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCCGTCTATTACTGTACAAGTTTCTAC
TATACTTACTCTAATTACGACGTGGGGTTTGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCAGCCTCAAC
TGGGGCGTCTTATTACTATGCTATGGACCACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCAGCCTCAACGAAGG
GCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAG
GACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCTCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCAGCTGT
CCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAACTTCGGCACCCAGACCTACA

CCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGACAGTTGAGCGCAAATGTTGTGTCGAGTGCCCA
CCGTGCCCAGCACCACCTGTGGCAGGACCGTCAGTCTTCCGCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCGCATGATCTC
CCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGG
ACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTTCCGTGTGGTCAGCGTC
CTCACCGTTGTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCTCCCAGCCCC
CATCGAGAAAACCATCTCCAAAACCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGG
AGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAG
AGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAG
CAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACA
ACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA

[0809] 【SEQ ID NO:36】

[0810] EIQLQQSGVELVRPGASVTLSCKASGYTFTDYDMHWVKQTPVHGLEWIGTIDPETGGTAYNQKFKGKAT
LTADRSSTTAYMELSSLTSEDSAVYYCTSFYYTYSNYDVGFAYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVER
KCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS
TFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0811] 【SEQ ID NO:37】

[0812] GAAAATGTGCTCACCCAGTCTCCAGCAATCATGTCTGCATCTCCAGGGGAGAAGGTCACCATATCCTGC
AGTGCCAGCTCAAGTGTAAGTTACATGTACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGATCCTCCCCCAAACCCTGGATTTATCG
CACATCCAACCTGGCTTCTGGAGTCCCTGCTCGCTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCTCTTACTCTCTCACAATCA
GCAGCATGGAGGCTGAAGATGCTGCCACTTATTACTGCCAGCAGTGGAGTAGTAACCCACTCACGTTCGGTGCTGGG
ACCAAGCTGGAGCTGAAA

[0813] 【SEQ ID NO:38】

[0814] ENVLTQSPAIMSASPGEKVTISCSASSSVSYMYWYQQKPGSSPKPWIYRTSNLASGVPARFSGSGSGTS
YSLTISSMEAEDAATYYCQQWSSNPLTFGAGTKLELK

[0815] 【SEQ ID NO:39】

[0816] GAGGTCCAGCTGCAACAATCTGGGACTGAGCTGGTGAGGCCTGGGTCCTCAGTGAAGATTTCCTGCAAG
GCTTCTGGCTACACCTTCACCAGGTACTGGATGGACTGGGTGAAGCAGAGGCCTGGACAAGGCCTTGAGTGGATCGG
AGAGATTGATCCTTCTGATAGTTATACTAACTACAATCAAAAGTTCAAGGGCAAGGCCACATTGACTGTAGATAAAT
TCTCCAGAACAGCCTATATGGAACTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTGCAAGATCGGGG
GCCTACTCTAGTGACTATAGTTACGACGGGTTTGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA

[0817] 【SEQ ID NO:40】

[0818] EVQLQQSGTELVRPGSSVKISCKASGYTFTRYWMDWVKQRPGQGLEWIGEIDPSDSYTNYNQKFKGKAT
LTVDKFSRTAYMELSSLTSEDSAVYYCARSGAYSSDYSYDGFAYWGQGTLVTVSA

[0819] 【SEQ ID NO:41】

[0820] GATATTGTGATGACCCAGGCTGCATTCTCCAATCCAGTCACTCTTGGAACATCAGCTTCCATCTCCTGC
AGGTCTAGTAAGAGTCTCCTACATAGTAATGGCATCACTTATTTGTATTGGTATCTGCAGAAGCCAGGCCAGTCTCC
TCAGCTCCTGATTTATCAGATGTCCAACCTTGCCTCAGGAGTCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCAGGAACTG

CTTTCACACTGAGAATCAGTAGAGTGGAGGCTGAGGATGTGGGTGTTTATTACTGTATGCAACATCTAGAATATCCG
TACACGTTCGGAGGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAA

[0821] 【SEQ ID NO:42】

[0822] DIVMTQAAFSNPVTLGTSASISCRSSKSLLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSG
SGSGTAFTLRISRVEAEDVGVYYCMQHLEYPYTFGGGTKLEIK

[0823] 【SEQ ID NO:43】

[0824] CAGGTCCAAGTGCAGCAGCCTGGGGCTGAAATTGTGAGGCCTGGGGCTTCAGTGAAGCTGTCCTGCAAG
GCTTCTGGCTACACCTTCACCAGCTACTGGATGCACTGGGTGAAGCAGAGGCCTGGACAAGGCCTTGAGTGGATTGG
ACTGATTAATCCTACCAACGGTCGTACTAACTACAATGAGAAGTTCAAGAGCAAGGCCACACTGACTGTAGACAAAT
CCTCCAGCACAGCCTACATGCAACTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTGCAAGAGGGGGG
GACGGGGACTACTTTGACTACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA

[0825] 【SEQ ID NO:44】

[0826] QVQVQQPGAEIVRPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHWVKQRPGQGLEWIGLINPTNGRTNYNEKFKSKAT
LTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARGGDGDYFDYWGQGTTLTVSS

[0827] 【SEQ ID NO:45】

[0828] GATATTGTGATGACCCAGGCTGCACCCTCTGTACCTGTCACTCCTGGAGAGTCAGTATCCATCTCCTGC
AGGTCTACTAAGAGTCTCCTGCATAGTAATGGCAACACTTACTTGTATTGGTTCCTGCAGAGGCCAGGCCAGTCTCC
TCAGCTCCTGATATATCGGATGTCCAACCTTGCCTCAGGAGTCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCAGGAACTG
CTTTCACACTGAGAATCAGTAGAGTGGAGGCTGAGGATGTGGGTGTTTATTACTGTATGCAACATCTAGAATATCCT
TTCACGTTCGGAGGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAA

[0829] 【SEQ ID NO:46】

[0830] DIVMTQAAPSVPVTPGESVSISCRSTKSLLHSNGNTYLYWFLQRPGQSPQLLIYRMSNLASGVPDRFSG
SGSGTAFTLRISRVEAEDVGVYYCMQHLEYPFTFGGGTKLEIK

[0831] 【SEQ ID NO:47】

[0832] GAGATCCAGCTGCAGCAGTCTGGAGTTGAGCTGGTGAGGCCTGGGGCTTCAGTGACGCTGTCCTGCAAG
GCTTCGGGCTACACATTTACTGACTATGACATGCACTGGGTGAAGCAGACACCTGTTCATGGCCTGGAATGGATTGG
AACTATTGATCCTGAAACTGGTGGTACTGCCTACAATCAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACACTGACTGCGGACAGAT
CCTCCACCACAGCCTACATGGAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCCGTCTATTACTGTACAACTTTCTAC
TATAGTCACTATAATTACGACGTGGGGTTTGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA

[0833] 【SEQ ID NO:48】

[0834] EIQLQQSGVELVRPGASVTLSCKASGYTFTDYDMHWVKQTPVHGLEWIGTIDPETGGTAYNQKFKGKAT
LTADRSSTTAYMELSSLTSEDSAVYYCTTFYYSHYNYDVGFAYWGQGTLVTVSA

[0835] 【SEQ ID NO:49】

[0836] GATATTGTGATGACCCAGGCTGCACCCTCTGTACCTGTCACTCCTGGAGAGTCAGTATCCATCTCCTGC
AGGTCTAGTAAGAGTCTCCTGCATAGTAATGGCAACACTTACTTGTATTGGTTCCTGCAGAGGCCAGGCCAGTCCCC
TCAGCTCCTGATATATCGGATGTCCAACCTTGCCTCAGGAGTCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCAGGAACTG
CTTTCACACTGAGAATCAGTAGAGTGGAGGCTGAGGATGTGGGTGTTTATTACTGTATGCAACATCTAGAATATCCT
TTCACGTTCGGAGGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAA

[0837] 【SEQ ID NO:50】

[0838] DIVMTQAAPSVPVTPGESVSISCRSSKSLLHSNGNTYLYWFLQRPGQSPQLLIYRMSNLASGVPDRFSG SGSGTAFTLRISRVEAEDVGVYYCMQHLEYPFTFGGGTKLEIK

[0839] 【SEQ ID NO:51】

[0840] GAGATCCAGCTGCAGCAGTCTGGAGCTGAGCTGGTGAGGCCTGGGGCTTCAGTGACGCTGTCCTGCAAG GCTTCGGGCTACACATTTACTGACTATGAAATGCACTGGGTGAAGCAGACACCTGTTCATGGCCTGGAATGGATTGG AGCTATTGATCCTGAAACTGGTGGTACTGCCTACAATCAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACACTGACTGCAGACAAAT CCTCCAGCACAGCCTACATGGAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCCGTCTATTACTGTACAAGTTTCTAC TATACTTACTATAATTACGACGTGGGGTTTGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA

[0841] 【SEQ ID NO:52】

[0842] EIQLQQSGAELVRPGASVTLSCKASGYTFTDYEMHWVKQTPVHGLEWIGAIDPETGGTAYNQKFKGKAT LTADKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCTSFYYTYYNYDVGFAYWGQGTLVTVSA

[0843] 【SEQ ID NO:53】

[0844] GATATTGTGATGACCCAGGCTGCATTCTCCAATCCAGTCACTCTTGGAACATCAGCTTCCATCTCCTGC AGGTCTAGTAAGAGTCTCCTACATAGTAATGGCATCACTTATTTGTATTGGTATCTGCAGAAGCCAGGCCAGTCTCC TCAGCTCCTGATTTATCAGATGTCCAACCTTGCCTCAGGAGTCCCAGACAGGTTCAGTAGCAGTGGGTCAGGAACTG ATTTCACACTGAGAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTGGGTGTTTATTACTGTGCTCAAAATCTAGAACTTCCG TACACGTTCGGAGGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAA

[0845] 【SEQ ID NO:54】

[0846] DIVMTQAAFSNPVTLGTSASISCRSSKSLLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSS SGSGTDFTLRISRVEAEDVGVYYCAQNLELPYTFGGGTKLEIK

[0847] 【SEQ ID NO:55】

[0848] CAGGTCCAAGTGCAGCAGCCTGGGGCTGAGCTTGTGAAGCCTGGGGCTTCGGTGAAGCTGTCCTGCAAG GCTTCTGGCTACACCTTCACCAGCTACTGGATGCACTGGGTGAAGCAGAGGCCTGGACAAGGCCTTGAGTGGATTGG ACTGATTAATCCTAGCAACGCTCGTACTAACTACAATGAGAAGTTCAATACCAAGGCCACACTGACTGTAGACAAAT CCTCCAGCACAGCCTACATGCAACTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTGCAAGAGGGGGG GACGGGGACTACTTTGACTACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA

[0849] 【SEQ ID NO:56】

[0850] QVQVQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHWVKQRPGQGLEWIGLINPSNARTNYNEKFNTKAT LTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARGGDGDYFDYWGQGTTLTVSS

[0851] 【SEQ ID NO:57】

[0852] CAAATTGTTCTCACCCAGTCTCCAACACTCATGTCTGCATCTCCAGGGGAGAAGGTCACCATGACCTGC AGTGCCAGCTCAAGTGTAAGTTACATGTACTGGTACCAGCAGAAGCCAAGATCCTCCCCCAAACCCTGGATTTATCG CACATCCAACCTGGTTTCTGGAGTCCCTGTACGCTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCTCTTACTCTCTCACAATCA GCAGCATGGAGGCTGAAGATGCTGCCACTTATTACTGCCAGCAGTGGAGTAGTAACCCACCCACGTTCGGTGCTGGG ACCAAGCTGGAGCTGAAA

[0853] 【SEQ ID NO:58】

[0854] QIVLTQSPTLMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMYWYQQKPRSSPKPWIYRTSNLVSGVPVRFSGSGSGTS YSLTISSMEAEDAATYYCQQWSSNPPTFGAGTKLELK

[0855] 【SEQ ID NO:59】

[0856] GAAGTGAAGCTTGAGGAGTCTGGAGGTGGCCTGGTGCAGCCTGGAGGATCCCTGAAACTCTCCTGTGCA GCCTCAGGATTCGATTTTAGTAAAGACTGGATGAGTTGGGTCCGGCAGGCTCCAGGGAAAGGGCTAGAATGGATTGG AGAAATTAATCCAGATAGCAGTACGATAAACTATGCACCATCTCTTAAGGATAAATTCATCATCTCCAGAGAGAACG CCAAAAATACGCTGTACCTGCAAATGAGCAAAGTGAGATCTGAGGACACAGCCCTTTATTACTGTTCAAGACTAGAG GACTACGAAGACTGGTACTTCGATGTCTGGGGCGCAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

[0857] 【SEQ ID NO:60】

[0858] EVKLEESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFDFSKDWMSWVRQAPGKGLEWIGEINPDSSTINYAPSLKDKFI ISRENAKNTLYLQMSKVRSEDTALYYCSRLEDYEDWYFDVWGAGTTVTVSS

[0859] 【SEQ ID NO:61】

[0860] AGTATTGTGATGACCCAGACTCCCAAATTCCTGCTTGTATCAGCAGGAGACAGGGTTACCATAACCTGC AAGGCCAGTCAGAGTGTGAGTAATGCTGTAGCTTGGTACCAACAGAAGCCAGGGCAGTCTCCTAAACTGCTGATATA CTATACATCCAATCGCTACACTGGAGTCCCTGATCGCTTCACTGGCAGTGGATATGGGACGGATTTCACTTTCACCA TCACCACTGTGCAGGCTGAAGACCTGGCAGTTTATTTCTGTCAGCAGGATTATACCTCTCCGTGGACGTTCGGTGGA GGCACCAAGCTGGAAATCAAA

[0861] 【SEQ ID NO:62】

[0862] SIVMTQTPKFLLVSAGDRVTITCKASQSVSNAVAWYQQKPGQSPKLLIYYTSNRYTGVPDRFTGSGYGT DFTFTITTVQAEDLAVYFCQQDYTSPWTFGGGTKLEIK

[0863] 【SEQ ID NO:63】

[0864] CAGGTCCAACTGCAGCAGCCTGGGGCTGAACTGGCGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAGTTGTCCTGCAAG GCTTCTGGCTACACCTTCAACACCTATAATATGTACTGGTTGAAACAGAGGCCTGGGCAAGGCCTTGAGTGGATTGG GGGGATTGATCCTAGCAATGGTGATACTAAAATCAATGAGAAGTTCAAGAACAAGGCCACACTGACTGTTGACAAAT CCTCCAGTACAGCCTATATGCAACTCAGCGGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTACAAGCCATACG TACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA

[0865] 【SEQ ID NO:64】

[0866] QVQLQQPGAELAKPGASVKLSCKASGYTFNTYNMYWLKQRPGQGLEWIGGIDPSNGDTKINEKFKNKAT LTVDKSSSTAYMQLSGLTSEDSAVYYCTSHTYWGQGTLVTVSA

[0867] 【SEQ ID NO:65】

[0868] GATATTGTGATGACCCAGGCTGCACCCTCTGTACCTGTCACTCCTGGAGAGTCAGTATCCATCTCCTGC AGGTCTACTAAGAGTCTCCTGCATAGTAATGGCAACACTTACTTGTATTGGTTCCTGCAGAGGCCAGGCCAGTCTCC TCAGCTCCTGATATATCGGATGTCCAACCTTGCCTCAGGAGTCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCAGGAACTG CTTTCACACTGAGAATCAGTAGAGTGGAGGCTGAGGATGTGGGTGTTTATTACTGTATGCAACATCTAGAATATCCT TTCACGTTCGGAGGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAA

[0869] 【SEQ ID NO:66】

[0870] DIVMTQAAPSVPVTPGESVSISCRSTKSLLHSNGNTYLYWFLQRPGQSPQLLIYRMSNLASGVPDRFSG SGSGTAFTLRISRVEAEDVGVYYCMQHLEYPFTFGGGTKLEIK

[0871] 【SEQ ID NO:67】

[0872] GAGATCCAGCTGCAGCAGTCTGGAGTTGAGCTGGTGAGGCCTGGGGCTTCAGTGACGCTGTCCTGCAAG GCTTCGGGCTACACATTTACTGACTATGACATGCACTGGGTGAAGCAGACACCTGTTCATGGCCTGGAATGGATTGG AACTATTGATCCTGAAACTGGTGGTACTGCCTACAATCAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACACTGACTGCGGACAGAT

CCTCCACCACAGCCTACATGGAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCCGTCTATTACTGTACAAGTTTCTAC
TATACTTACTCTAATTACGACGTGGGGTTTGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA

[0873] 【SEQ ID NO:68】

[0874] EIQLQQSGVELVRPGASVTLSCKASGYTFTDYDMHWVKQTPVHGLEWIGTIDPETGGTAYNQKFKGKAT
LTADRSSTTAYMELSSLTSEDSAVYYCTSFYYTYSNYDVGFAYWGQGTLVTVSA

[0875] 【SEQ ID NO:69】

[0876] SASSSVSYMY

[0877] 【SEQ ID NO:70】

[0878] RTSNLAS

[0879] 【SEQ ID NO:71】

[0880] QQWSSNPLT

[0881] 【SEQ ID NO:72】

[0882] GYTFTRYWMD

[0883] 【SEQ ID NO:73】

[0884] EIDPSDSYTN

[0885] 【SEQ ID NO:74】

[0886] ARSGAYSSDYSYDGFAY

[0887] 【SEQ ID NO:75】

[0888] RSSKSLLHSNGITYLY

[0889] 【SEQ ID NO:76】

[0890] QMSNLAS

[0891] 【SEQ ID NO:77】

[0892] MQHLEYPYT

[0893] 【SEQ ID NO:78】

[0894] GYTFTSYWMH

[0895] 【SEQ ID NO:79】

[0896] LINPTNGRTN

[0897] 【SEQ ID NO:80】

[0898] ARGGDGDYFDY

[0899] 【SEQ ID NO:81】

[0900] RSTKSLLHSNGNTYLY

[0901] 【SEQ ID NO:82】

[0902] RMSNLAS

[0903] 【SEQ ID NO:83】

[0904] MQHLEYPFT

[0905] 【SEQ ID NO:84】

[0906] GYTFTDYDMH

[0907] 【SEQ ID NO:85】

[0908] TIDPETGGTA

[0909] 【SEQ ID NO:86】

[0910] TTFYYSHYNYDVGFAY

[0911] 【SEQ ID NO:87】

[0912] RSSKSLLHSNGNTYLY

[0913] 【SEQ ID NO:88】

[0914] RMSNLAS

[0915] 【SEQ ID NO:89】

[0916] MQHLEYPFT

[0917] 【SEQ ID NO:90】

[0918] GYTFTDYEMH

[0919] 【SEQ ID NO:91】

[0920] AIDPETGGTA

[0921] 【SEQ ID NO:92】

[0922] TSFYYTYYNYDVGFAY

[0923] 【SEQ ID NO:93】

[0924] RSSKSLLHSNGITYLY

[0925] 【SEQ ID NO:94】

[0926] QMSNLAS

[0927] 【SEQ ID NO:95】

[0928] AQNLELPYT

[0929] 【SEQ ID NO:96】

[0930] GYTFTSYWMH

[0931] 【SEQ ID NO:97】

[0932] LINPSNARTN

[0933] 【SEQ ID NO:98】

[0934] ARGGDGDYFDY

[0935] 【SEQ ID NO:99】

[0936] SASSSVSYMY

[0937] 【SEQ ID NO:100】

[0938] RTSNLVS

[0939] 【SEQ ID NO:101】

[0940] QQWSSNPPT

[0941] 【SEQ ID NO:102】

[0942] GFDFSKDWMS

[0943] 【SEQ ID NO:103】

[0944] EINPDSSTIN

[0945] 【SEQ ID NO:104】

[0946] SRLEDYEDWYFDV

[0947] 【SEQ ID NO:105】

[0948] KASQSVSNAVA

[0949] 【SEQ ID NO:106】

[0950] YTSNRYT

[0951] 【SEQ ID NO:107】

[0952] QQDYTSPWT

[0953] 【SEQ ID NO:108】

[0954] GYTFNTYNMY

[0955] 【SEQ ID NO:109】

[0956] GIDPSNGDTK

[0957] 【SEQ ID NO:110】

[0958] TSHTY

[0959] 【SEQ ID NO:111】

[0960] RSTKSLLHSNGNTYLY

[0961] 【SEQ ID NO:112】

[0962] RMSNLAS

[0963] 【SEQ ID NO:113】

[0964] MQHLEYPFT

[0965] 【SEQ ID NO:114】

[0966] GYTFTDYDMH

[0967] 【SEQ ID NO:115】

[0968] TIDPETGGTA

[0969] 【SEQ ID NO:116】

[0970] TSFYYTYSNYDVGFAY

[0971] 【SEQ ID NO:117】

[0972] GTAAGCAAGCTTGCTCACGCCTTCCGCGCGCTC

[0973] 【SEQ ID NO:118】

[0974] GTAAGCAGATCTCTGGCGCCATGGAAGCGGAACAG

[0975] 【SEQ ID NO:119】

[0976] CACTGGGAGCTATGGAAGAAGAC

[0977] 【SEQ ID NO:120】

[0978] CAAAAGTGCAAAGAAGGGAAGACA

[0979] 【SEQ ID NO:121】

[0980] TGAAGGTCGGAGTCAACGGATTTGGT

[0981] 【SEQ ID NO:122】

[0982] CATGTGGGCCATGAGGTCCACCAC

[0983] 【SEQ ID NO:123】

[0984] VRTKIDTTENLLNTEVHSSPAQRWSMQVPPEVSAEAGDAAVLPCTFTHPHRHYDGPLTAIWRAGEPYAG
PQVFRCAAARGSELCQTALSLHGRFRLLGNPRRNDLSLRVERLALADDRRYFCRVEFAGDVHDRYESRHGVRLHVTA
APRIVNISVLPSPAHAFRALCTAEGEPPPALAWSGPALGNSLAAVRSPREGHGHLVTAELPALTHDGRYTCTAANSL

GRSEASVYLFRFHGASGAS

[0985] 【SEQ ID NO:124】

[0986] GTAAGCGGATCCGTGAGAACTAAAATAGATACTA

[0987] SEQ ID NO:125:

[0988] GTAAGCGCGGCCGCGCTGGCGCCATGGAAGCGGAACAGGTA

[0989] 【SEQ ID NO:126】

[0990] GTACATTTATATTGGCTCATGTCCAATATGACCGCCATGTTGACATTGATTATTGACTAGTTATTAATA
GTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTCATAGCCCATATATGGAGTTCCGCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGC
CTGGCTGACCGCCCAACGACCCCCGCCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACT
TTCCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAG
TCCGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCCTGGCATTATGCCCAGTACATGACCTTACGGGACTTTC
CTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGTGATGCGGTTTTGGCAGTACACCAATGGGCGT
GGATAGCGGTTTGACTCACGGGGATTTCCAAGTCTCCACCCCATTGACGTCAATGGGAGTTTGTTTTGGCACCAAAA
TCAACGGGACTTTCCAAAATGTCGTAATAACCCCGCCCCGTTGACGCAAATGGGCGGTAGGCGTGTACGGTGGGAGG
TCTATATAAGCAGAGCTCGTTTAGTGAACCGTCAGATCCTCACTCTCTTCCGCATCGCTGTCTGCGAGGGCCAGCTG
TTGGGCTCGCGGTTGAGGACAAACTCTTCGCGGTCTTTCCAGTACTCTTGGATCGGAAACCCGTCGGCCTCCGAACG
GTACTCCGCCACCGAGGGACCTGAGCCAGTCCGCATCGACCGGATCGGAAAACCTCTCGAGAAAGGCGTCTAACCAG
TCACAGTCGCAAGGTAGGCTGAGCACCGTGGCGGGCGGCAGCGGGTGGCGGTCGGGGTTGTTTCTGGCGGAGGTGCT
GCTGATGATGTAATTAAAGTAGGCGGTCTTGAGCCGGCGGATGGTCGAGGTGAGGTGTGGCAGGCTTGAGATCCAGC
TGTTGGGGTGAGTACTCCCTCTCAAAAGCGGGCATGACTTCTGCGCTAAGATTGTCAGTTTCCAAAAACGAGGAGGA
TTTGATATTCACCTGGCCCGATCTGGCCATACACTTGAGTGACAATGACATCCACTTTGCCTTTCTCTCCACAGGTG
TCCACTCCCAGGTCCAAGTTTGCCGCCACCATGGAGACAGACACACTCCTGCTATGGGTACTGCTGCTCTGGGTTCC
AGGTTCCACTGGCGCCGGATCAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCT
TCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTG
AGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCG
GGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGG
AGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC
CGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGT
CAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGC
CTCCCGTGTTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGG
AACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCCGG
GAAAGCTAGCGGAGCCGGAAGCACAACCGAAAACCTGTATTTTCAGGGCGGATCCGAATTCAAGCTTGATATCTGAT
CCCCCGACCTCGACCTCTGGCTAATAAAGGAAATTTATTTTCATTGCAATAGTGTGTTGGAATTTTTTGTGTCTCTC
ACTCGGAAGGACATATGGGAGGGCAAATCATTTGGTCGAGATCCCTCGGAGATCTCTAGCTAGAGCCCCGCCGCCGG
ACGAACTAAACCTGACTACGGCATCTCTGCCCCTTCTTCGCGGGGCAGTGCATGTAATCCCTTCAGTTGGTTGGTAC
AACTTGCCAACTGAACCCTAAACGGGTAGCATATGCTTCCCGGGTAGTAGTATATACTATCCAGACTAACCCTAATT
CAATAGCATATGTTACCCAACGGGAAGCATATGCTATCGAATTAGGGTTAGTAAAAGGGTCCTAAGGAACAGCGATG
TAGGTGGGCGGGCCAAGATAGGGGCGCGATTGCTGCGATCTGGAGGACAAATTACACACACTTGCGCCTGAGCGCCA
AGCACAGGGTTGTTGGTCCTCATATTCACGAGGTCGCTGAGAGCACGGTGGGCTAATGTTGCCATGGGTAGCATATA

CTACCCAAATATCTGGATAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATAGGCTATCCTAATCTATATCTGGG
TAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGTATATGCTATCCTAATTTATATCTGGGTAGCATAGGCTATCCTA
ATCTATATCTGGGTAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGTATATGCTATCCTAATCTGTATCCGGGTAGC
ATATGCTATCCTAATAGAGATTAGGGTAGTATATGCTATCCTAATTTATATCTGGGTAGCATATACTACCCAAATAT
CTGGATAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATAGGCTA
TCCTAATCTATATCTGGGTAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGTATATGCTATCCTAATTTATATCTGG
GTAGCATAGGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGTATATGCTATCCT
AATCTGTATCCGGGTAGCATATGCTATCCTCACGATGATAAGCTGTCAAACATGAGAATTAATTCTTGAAGACGAAA
GGGCCTCGTGATACGCCTATTTTTATAGGTTAATGTCATGATAATAATGGTTTCTTAGACGTCAGGTGGCACTTTTC
GGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTTATTTTTCTAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAA
CCCTGATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAAGAGTATGAGTATTCAACATTTCCGTGTCGCCCTTATTCCCTT
TTTTGCGGCATTTTGCCTTCCTGTTTTTGCTCACCCAGAAACGCTGGTGAAAGTAAAAGATGCTGAAGATCAGTTGG
GTGCACGAGTGGGTTACATCGAACTGGATCTCAACAGCGGTAAGATCCTTGAGAGTTTTCGCCCCGAAGAACGTTTT
CCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGGTATTATCCCGTGTTGACGCCGGGCAAGAGCAACTCGG
TCGCCGCATACACTATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGTACTCACCAGTCACAGAAAAGCATCTTACGGATGGCATGA
CAGTAAGAGAATTATGCAGTGCTGCCATAACCATGAGTGATAACACTGCGGCCAACTTACTTCTGACAACGATCGGA
GGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGCACAACATGGGGGATCATGTAACTCGCCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCT
GAATGAAGCCATACCAAACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGCAGCAATGGCAACAACGTTGCGCAAACTATTAA
CTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCGGCAACAATTAATAGACTGGATGGAGGCGGATAAAGTTGCAGGACCACTT
CTGCGCTCGGCCCTTCCGGCTGGCTGGTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGGTCTCGCGGTATCAT
TGCAGCACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGGGAGTCAGGCAACTATGGATG
AACGAAATAGACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTGGTAACTGTCAGACCAAGTTTACTCATAT
ATACTTTAGATTGATTTAAAACTTCATTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCATGAC
CAAAATCCCTTAACGTGAGTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATC
CTTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAACAAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTTTGCCGGATCAA
GAGCTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAACTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAATACTGTCCTTCTAGTGTAGCC
GTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTG
CTGCCAGTGGCGATAAGTCGTGTCTTACCGGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTCGGGC
TGAACGGGGGGTTCGTGCACACAGCCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCA
TTGAGAAAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGC
GCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAAACGCCTGGTATCTTTATAGTCCTGTCGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGT
CGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGCGGAGCCTATGGAAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTGGC
CTTTTGCTGGCCTTTTGCTCACATGTTCTTTCCTGCGTTATCCCCTGATTCTGTGGATAACCGTATTACCGCCTTTG
AGTGAGCTGATACCGCTCGCCGCAGCCGAACGACCGAGCGCAGCGAGTCAGTGAGCGAGGAAGC

[0991] 【SEQ ID NO:127】

[0992] GTAAGCGCTAGCGCCTCAACGAAGGGCCCATCTGTCTTTCCCCTGGCCCC

[0993] 【SEQ ID NO:128】

[0994] GTAAGCGAATTCACAAGATTTGGGCTCAACTTTCTTG

[0995] 【SEQ ID NO:129】

[0996] GCTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCT
GTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGG
TAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCA
AAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGC
TTCAACAGGGGAGAGTGTTAG

[0997] 【SEQ ID NO:130】

[0998] AVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS
TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0999] 【SEQ ID NO:131】

[1000] CTTGAGCCGGCGGATGGTCGAGGTGAGGTGTGGCAGGCTTGAGATCCAGCTGTTGGGGTGAGTACTCCC
TCTCAAAAGCGGGCATTACTTCTGCGCTAAGATTGTCAGTTTCCAAAAACGAGGAGGATTTGATATTCACCTGGCCC
GATCTGGCCATACACTTGAGTGACAATGACATCCACTTTGCCTTTCTCTCCACAGGTGTCCACTCCCAGGTCCAAGT
TTAAACGGATCTCTAGCGAATTCATGAACTTTCTGCTGTCTTGGGTGCATTGGAGCCTTGCCTTGCTGCTCTACCTC
CACCATGCCAAGTGGTCCCAGGCTTGAGACGGAGCTTACAGCGCTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCC
ATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAG
TACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGC
ACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCAC
CCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAGGGTACCGCGGCCGCTTCGAATG
AGATCCCCCGACCTCGACCTCTGGCTAATAAAGGAAATTTATTTTCATTGCAATAGTGTGTTGGAATTTTTTGTGTC
TCTCACTCGGAAGGACATATGGGAGGGCAAATCATTTGGTCGAGATCCCTCGGAGATCTCTAGCTAGAGCCCCGCCG
CCGGACGAACTAAACCTGACTACGGCATCTCTGCCCCTTCTTCGCGGGGCAGTGCATGTAATCCCTTCAGTTGGTTG
GTACAACTTGCCAACTGGGCCCTGTTCCACATGTGACACGGGGGGGGACCAAACACAAAGGGGTTCTCTGACTGTAG
TTGACATCCTTATAAATGGATGTGCACATTTGCCAACACTGAGTGGCTTTCATCCTGGAGCAGACTTTGCAGTCTGT
GGACTGCAACACAACATTGCCTTTATGTGTAACTCTTGGCTGAAGCTCTTACACCAATGCTGGGGGACATGTACCTC
CCAGGGGCCCAGGAAGACTACGGGAGGCTACACCAACGTCAATCAGAGGGGCCTGTGTAGCTACCGATAAGCGGACC
CTCAAGAGGGCATTAGCAATAGTGTTTATAAGGCCCCCTTGTTAACCCTAAACGGGTAGCATATGCTTCCCGGGTAG
TAGTATATACTATCCAGACTAACCCTAATTCAATAGCATATGTTACCCAACGGGAAGCATATGCTATCGAATTAGGG
TTAGTAAAAGGGTCCTAAGGAACAGCGATATCTCCCACCCCATGAGCTGTCACGGTTTTATTTACATGGGGTCAGGA
TTCCACGAGGGTAGTGAACCATTTTAGTCACAAGGGCAGTGGCTGAAGATCAAGGAGCGGGCAGTGAACTCTCCTGA
ATCTTCGCCTGCTTCTTCATTCTCCTTCGTTTAGCTAATAGAATAACTGCTGAGTTGTGAACAGTAAGGTGTATGTG
AGGTGCTCGAAAACAAGGTTTCAGGTGACGCCCCCAGAATAAAATTTGGACGGGGGGTTCAGTGGTGGCATTGTGCT
ATGACACCAATATAACCCTCACAAACCCCTTGGGCAATAAATACTAGTGTAGGAATGAAACATTCTGAATATCTTTA
ACAATAGAAATCCATGGGGTGGGGACAAGCCGTAAAGACTGGATGTCCATCTCACACGAATTTATGGCTATGGGCAA
CACATAATCCTAGTGCAATATGATACTGGGGTTATTAAGATGTGTCCCAGGCAGGGACCAAGACAGGTGAACCATGT
TGTTACACTCTATTTGTAACAAGGGGAAAGAGAGTGGACGCCGACAGCAGCGGACTCCACTGGTTGTCTCTAACACC
CCCGAAAATTAAACGGGGCTCCACGCCAATGGGGCCCATAAACAAAGACAAGTGGCCACTCTTTTTTTTGAAATTGT
GGAGTGGGGGCACGCGTCAGCCCCCACACGCCGCCCTGCGGTTTTGGACTGTAAAATAAGGGTGTAATAACTTGGCT
GATTGTAACCCCGCTAACCACTGCGGTCAAACCACTTGCCCACAAAACCACTAATGGCACCCCGGGGAATACCTGCA
TAAGTAGGTGGGCGGGCCAAGATAGGGGCGCGATTGCTGCGATCTGGAGGACAAATTACACACACTTGCGCCTGAGC

GCCAAGCACAGGGTTGTTGGTCCTCATATTCACGAGGTCGCTGAGAGCACGGTGGGCTAATGTTGCCATGGGTAGCA
TATACTACCCAAATATCTGGATAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATAGGCTATCCTAATCTATATC
TGGGTAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGTATATGCTATCCTAATTTATATCTGGGTAGCATAGGCTAT
CCTAATCTATATCTGGGTAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGTATATGCTATCCTAATCTGTATCCGGG
TAGCATATGCTATCCTAATAGAGATTAGGGTAGTATATGCTATCCTAATTTATATCTGGGTAGCATATACTACCCAA
ATATCTGGATAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATAG
GCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGTATATGCTATCCTAATTTATAT
CTGGGTAGCATAGGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGTATATGCTA
TCCTAATCTGTATCCGGGTAGCATATGCTATCCTCACGATGATAAGCTGTCAAACATGAGAATTAATTCTTGAAGAC
GAAAGGGCCTCGTGATACGCCTATTTTTATAGGTTAATGTCATGATAATAATGGTTTCTTAGACGTCAGGTGGCACT
TTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTTATTTTTCTAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACA
ATAACCCTGATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAAGAGTATGAGTATTCAACATTTCCGTGTCGCCCTTATTC
CCTTTTTTGCGGCATTTTGCCTTCCTGTTTTTGCTCACCCAGAAACGCTGGTGAAAGTAAAAGATGCTGAAGATCAG
TTGGGTGCACGAGTGGGTTACATCGAACTGGATCTCAACAGCGGTAAGATCCTTGAGAGTTTTCGCCCCGAAGAACG
TTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGGTATTATCCCGTGTTGACGCCGGGCAAGAGCAAC
TCGGTCGCCGCATACACTATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGTACTCACCAGTCACAGAAAAGCATCTTACGGATGGC
ATGACAGTAAGAGAATTATGCAGTGCTGCCATAACCATGAGTGATAACACTGCGGCCAACTTACTTCTGACAACGAT
CGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGCACAACATGGGGGATCATGTAACTCGCCTTGATCGTTGGGAACCGG
AGCTGAATGAAGCCATACCAAACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGCAGCAATGGCAACAACGTTGCGCAAACTA
TTAACTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCGGCAACAATTAATAGACTGGATGGAGGCGGATAAAGTTGCAGGACC
ACTTCTGCGCTCGGCCCTTCCGGCTGGCTGGTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGGTCTCGCGGTA
TCATTGCAGCACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGGGAGTCAGGCAACTATG
GATGAACGAAATAGACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTGGTAACTGTCAGACCAAGTTTACTC
ATATATACTTTAGATTGATTTAAAACTTCATTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCA
TGACCAAAATCCCTTAACGTGAGTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGA
GATCCTTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAACAAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTTTGCCGGA
TCAAGAGCTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAACTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAATACTGTCCTTCTAGTGT
AGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTG
GCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCGTGTCTTACCGGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTC
GGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCACACAGCCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTG
AGCATTGAGAAAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGA
GAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAAACGCCTGGTATCTTTATAGTCCTGTCGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGA
GCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGCGGAGCCTATGGAAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCC
TGGCCTTTTGCTGGCCTTTTGCTCACATGTTCTTTCCTGCGTTATCCCCTGATTCTGTGGATAACCGTATTACCGCC
TTTGAGTGAGCTGATACCGCTCGCCGCAGCCGAACGACCGAGCGCAGCGAGTCAGTGAGCGAGGAAGCGGAAGAGCG
CCCAATACGCAAACCGCCTCTCCCCGCGCGTTGGCCGATTCATTAATGCAGCTGGCACGACAGGTTTCCCGACTGGA
AAGCGGGCAGTGAGCGCAACGCAATTAATGTGAGTTAGCTCACTCATTAGGCACCCCAGGCTTTACACTTTATGCTT
CCGGCTCGTATGTTGTGTGGAATTGTGAGCGGATAACAATTTCACACAGGAAACAGCTATGACCATGATTACGCCAA
GCTCTAGCTAGAGGTCGACCAATTCTCATGTTTGACAGCTTATCATCGCAGATCCGGGCAACGTTGTTGCATTGCTG

CAGGCGCAGAACTGGTAGGTATGGCAGATCTATACATTGAATCAATATTGGCAATTAGCCATATTAGTCATTGGTTA
TATAGCATAAATCAATATTGGCTATTGGCCATTGCATACGTTGTATCTATATCATAATATGTACATTTATATTGGCT
CATGTCCAATATGACCGCCATGTTGACATTGATTATTGACTAGTTATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTT
CATAGCCCATATATGGAGTTCCGCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCCTGGCTGACCGCCCAACGACCCCCG
CCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGAGT
ATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTCCGCCCCCTATTGACGTCAATGAC
GGTAAATGGCCCGCCTGGCATTATGCCCAGTACATGACCTTACGGGACTTTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATT
AGTCATCGCTATTACCATGGTGATGCGGTTTTGGCAGTACACCAATGGGCGTGGATAGCGGTTTGACTCACGGGGAT
TTCCAAGTCTCCACCCCATTGACGTCAATGGGAGTTTGTTTTGGCACCAAAATCAACGGGACTTTCCAAAATGTCGT
AATAACCCCGCCCCGTTGACGCAAATGGGCGGTAGGCGTGTACGGTGGGAGGTCTATATAAGCAGAGCTCGTTTAGT
GAACCGTCAGATCCTCACTCTCTTCCGCATCGCTGTCTGCGAGGGCCAGCTGTTGGGCTCGCGGTTGAGGACAAACT
CTTCGCGGTCTTTCCAGTACTCTTGGATCGGAAACCCGTCGGCCTCCGAACGGTACTCCGCCACCGAGGGACCTGAG
CGAGTCCGCATCGACCGGATCGGAAAACCTCTCGAGAAAGGCGTCTAACCAGTCACAGTCGCAAGGTAGGCTGAGCA
CCGTGGCGGGCGGCAGCGGGTGGCGGTCGGGGTTGTTTCTGGCGGAGGTGCTGCTGATGATGTAATTAAAGTAGGCG
GT

[1001] 【SEQ ID NO:132】

[1002] ATGCCAAGTGGTCCCAGGCTGAAAATGTGCTCACCCAGTCTCC

[1003] 【SEQ ID NO:133】

[1004] ATGCCAAGTGGTCCCAGGCTGATATTGTGATGACCCAGGCTGC

[1005] 【SEQ ID NO:134】

[1006] ATGCCAAGTGGTCCCAGGCTCAAATTGTTCTCACCCAGTCTCC

[1007] 【SEQ ID NO:135】

[1008] ATGCCAAGTGGTCCCAGGCTAGTATTGTGATGACCCAGACTCC

[1009] 【SEQ ID NO:136】

[1010] GGGAAGATGAAGACAGATGGTGCAGCCACAGC

[1011] 【SEQ ID NO:137】

[1012] GTAAGCGCTAGCGCCTCAACGAAGGGCCCATCTGTCTTTCCCCTGGCCCC

[1013] 【SEQ ID NO:138】

[1014] GTAAGCGAATTCACAAGATTTGGGCTCAACTTTCTTG

[1015] 【SEQ ID NO:139】

[1016] GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCA
GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGG
CGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCA
GCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCC
AAATCTTGT

[1017] 【SEQ ID NO:140】

[1018] ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV
TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC

[1019] 【SEQ ID NO:141】

[1020] CTTGAGCCGGCGGATGGTCGAGGTGAGGTGTGGCAGGCTTGAGATCCAGCTGTTGGGGTGAGTACTCCC
TCTCAAAAGCGGGCATTACTTCTGCGCTAAGATTGTCAGTTTCCAAAAACGAGGAGGATTTGATATTCACCTGGCCC
GATCTGGCCATACACTTGAGTGACAATGACATCCACTTTGCCTTTCTCTCCACAGGTGTCCACTCCCAGGTCCAAGT
TTGCCGCCACCATGGAGACAGACACACTCCTGCTATGGGTACTGCTGCTCTGGGTTCCAGGTTCCACTGGCGGAGAC
GGAGCTTACGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCGGCCCTGGGCT
GCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCTCTGACCAGCGGCGTGCACACC
TTCCCAGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAACTTCGGCAC
CCAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGACAGTTGAGCGCAAATGTTGTG
TCGAGTGCCCACCGTGCCCAGCACCACCTGTGGCAGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACC
CTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAA
CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTTCCGTG
TGGTCAGCGTCCTCACCGTTGTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGGC
CTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAACCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCC
ATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCG
TGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTCCTTC
TTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGA
GGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCCGGGAAATGATCCCCCGACCTCGACCTCTGGC
TAATAAAGGAAATTTATTTTCATTGCAATAGTGTGTTGGAATTTTTTGTGTCTCTCACTCGGAAGGACATATGGGAG
GGCAAATCATTTGGTCGAGATCCCTCGGAGATCTCTAGCTAGAGCCCCGCCGCCGGACGAACTAAACCTGACTACGG
CATCTCTGCCCCTTCTTCGCGGGGCAGTGCATGTAATCCCTTCAGTTGGTTGGTACAACTTGCCAACTGAACCCTAA
ACGGGTAGCATATGCTTCCCGGGTAGTAGTATATACTATCCAGACTAACCCTAATTCAATAGCATATGTTACCCAAC
GGGAAGCATATGCTATCGAATTAGGGTTAGTAAAAGGGTCCTAAGGAACAGCGATGTAGGTGGGCGGGCCAAGATAG
GGGCGCGATTGCTGCGATCTGGAGGACAAATTACACACACTTGCGCCTGAGCGCCAAGCACAGGGTTGTTGGTCCTC
ATATTCACGAGGTCGCTGAGAGCACGGTGGGCTAATGTTGCCATGGGTAGCATATACTACCCAAATATCTGGATAGC
ATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATAGGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATATGCTATCCTAATCT
ATATCTGGGTAGTATATGCTATCCTAATTTATATCTGGGTAGCATAGGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATAT
GCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGTATATGCTATCCTAATCTGTATCCGGGTAGCATATGCTATCCTAATAGAGAT
TAGGGTAGTATATGCTATCCTAATTTATATCTGGGTAGCATATACTACCCAAATATCTGGATAGCATATGCTATCCT
AATCTATATCTGGGTAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATAGGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAG
CATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGTATATGCTATCCTAATTTATATCTGGGTAGCATAGGCTATCCTAATC
TATATCTGGGTAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGTATATGCTATCCTAATCTGTATCCGGGTAGCATA
TGCTATCCTCACGATGATAAGCTGTCAAACATGAGAATTAATTCTTGAAGACGAAAGGGCCTCGTGATACGCCTATT
TTTATAGGTTAATGTCATGATAATAATGGTTTCTTAGACGTCAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCC
CTATTTGTTTATTTTTCTAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCTGATAAATGCTTCAATAA
TATTGAAAAAGGAAGAGTATGAGTATTCAACATTTCCGTGTCGCCCTTATTCCCTTTTTTGCGGCATTTTGCCTTCC
TGTTTTTGCTCACCCAGAAACGCTGGTGAAAGTAAAAGATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTTACATCG
AACTGGATCTCAACAGCGGTAAGATCCTTGAGAGTTTTCGCCCCGAAGAACGTTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAA
GTTCTGCTATGTGGCGCGGTATTATCCCGTGTTGACGCCGGGCAAGAGCAACTCGGTCGCCGCATACACTATTCTCA
GAATGACTTGGTTGAGTACTCACCAGTCACAGAAAAGCATCTTACGGATGGCATGACAGTAAGAGAATTATGCAGTG

CTGCCATAACCATGAGTGATAACACTGCGGCCAACTTACTTCTGACAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCT
TTTTTGCACAACATGGGGGATCATGTAACTCGCCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAAGCCATACCAAACGA
CGAGCGTGACACCACGATGCCTGCAGCAATGGCAACAACGTTGCGCAAACTATTAACTGGCGAACTACTTACTCTAG
CTTCCCGGCAACAATTAATAGACTGGATGGAGGCGGATAAAGTTGCAGGACCACTTCTGCGCTCGGCCCTTCCGGCT
GGCTGGTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGGTCTCGCGGTATCATTGCAGCACTGGGGCCAGATGG
TAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGGGAGTCAGGCAACTATGGATGAACGAAATAGACAGATCGCTG
AGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTGGTAACTGTCAGACCAAGTTTACTCATATATACTTTAGATTGATTTAAAA
CTTCATTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCATGACCAAAATCCCTTAACGTGAGTT
TTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTTCTGCGCGTAATCT
GCTGCTTGCAAACAAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTTTGCCGGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTTCCG
AAGGTAACTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAATACTGTCCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAA
GAACTCTGTAGCACCGCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCGT
GTCTTACCGGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTCGGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCACA
CAGCCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCATTGAGAAAGCGCCACGCTTCC
CGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGG
GAAACGCCTGGTATCTTTATAGTCCTGTCGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCA
GGGGGGCGGAGCCTATGGAAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGCTGGCCTTTTGCTCA
CATGTTCTTTCCTGCGTTATCCCCTGATTCTGTGGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGATACCGCTCGCC
GCAGCCGAACGACCGAGCGCAGCGAGTCAGTGAGCGAGGAAGCGTACATTTATATTGGCTCATGTCCAATATGACCG
CCATGTTGACATTGATTATTGACTAGTTATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTCATAGCCCATATATGGA
GTTCCGCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCCTGGCTGACCGCCCAACGACCCCCGCCCATTGACGTCAATAA
TGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGGTAAACTGCC
CACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTCCGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCCTG
GCATTATGCCCAGTACATGACCTTACGGGACTTTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCA
TGGTGATGCGGTTTTGGCAGTACACCAATGGGCGTGGATAGCGGTTTGACTCACGGGGATTTCCAAGTCTCCACCCC
ATTGACGTCAATGGGAGTTTGTTTTGGCACCAAAATCAACGGGACTTTCCAAAATGTCGTAATAACCCCGCCCCGTT
GACGCAAATGGGCGGTAGGCGTGTACGGTGGGAGGTCTATATAAGCAGAGCTCGTTTAGTGAACCGTCAGATCCTCA
CTCTCTTCCGCATCGCTGTCTGCGAGGGCCAGCTGTTGGGCTCGCGGTTGAGGACAAACTCTTCGCGGTCTTTCCAG
TACTCTTGGATCGGAAACCCGTCGGCCTCCGAACGGTACTCCGCCACCGAGGGACCTGAGCGAGTCCGCATCGACCG
GATCGGAAAACCTCTCGAGAAAGGCGTCTAACCAGTCACAGTCGCAAGGTAGGCTGAGCACCGTGGCGGGCGGCAGC
GGGTGGCGGTCGGGGTTGTTTCTGGCGGAGGTGCTGCTGATGATGTAATTAAAGTAGGCGGT

[1021] 【SEQ ID NO:142】

[1022] GGGTTCCAGGTTCCACTGGCGAGGTCCAGCTGCAACAATCTGG

[1023] 【SEQ ID NO:143】

[1024] GGGTTCCAGGTTCCACTGGCCAGGTCCAAGTGCAGCAGCCTGG

[1025] 【SEQ ID NO:144】

[1026] GGGTTCCAGGTTCCACTGGCGAGATCCAGCTGCAGCAGTCTGG

[1027] 【SEQ ID NO:145】

[1028] GGGTTCCAGGTTCCACTGGCGAAGTGAAGCTTGAGGAGTCTGG

[1029] 【SEQ ID NO:146】

[1030] GGGTTCCAGGTTCCACTGGCCAGGTCCAACTGCAGCAGCCTGG

[1031] 【SEQ ID NO:147】

[1032] GGGGCCAGGGGAAAGACAGATGGGCCCTTCGTTGAGGC

[1033] 【SEQ ID NO:148】

[1034] $RSX_{1a}X_{2a}SLLHSNGX_{3a}TYLY$

[1035] X_{1a}是中性亲水性氨基酸

[1036] X_{3a}是疏水性氨基酸或天冬酰胺

[1037] X_{2a}是赖氨酸或谷氨酸

[1038] SEQ ID NO:149

[1039] $X_{1b}MSNLAS$

[1040] 其中X_{1b}是碱性氨基酸

[1041] 【SEQ ID NO:150】

[1042] $RX_{1c}SNLX_{2c}S$

[1043] 其中X_{1c}是蛋氨酸或苏氨酸

[1044] 其中X_{2c}是疏水性氨基酸

[1045] 【SEQ ID NO:151】

[1046] $X_{1d}QX_{2d}LEX_{3d}PX_{4d}T$

[1047] 其中X_{1d}是疏水性氨基酸；

[1048] 其中X_{2d}是碱性氨基酸；

[1049] 其中X_{3d}是酪氨酸或亮氨酸，和；

[1050] 其中X_{4d}是芳香族氨基酸。

[1051] 【SEQ ID NO:152】

[1052] $QQWSSNPX_{1e}T$

[1053] 其中X_{1e}是脯氨酸或亮氨酸。

[1054] 【SEQ ID NO:153】

[1055] $GYTFX_{1f}X_{2f}YX_{3f}MX$

[1056] 其中X_{1f}是苏氨酸或天冬酰胺；

[1057] 其中X_{2f}苏氨酸、精氨酸、丝氨酸或天冬氨酸；

[1058] 其中X_{3f}是色氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸或谷氨酸，和；

[1059] 其中X_{4f}是酪氨酸、组氨酸或天冬氨酸。

[1060] 【SEQ ID NO:154】

[1061] $GYTFTDYX_{5f}MH$

[1062] 其中X_{5f}是酸性氨基酸。

[1063] 【SEQ ID NO:155】

[1064] $LINPX_{1g}NX_{2g}RX_{3g}N$

[1065] 其中X_{1g}是中性亲水性氨基酸；

[1066] 其中X_{2g}是丙氨酸或甘氨酸，和；

[1067] 其中X_{3g}是脯氨酸或苏氨酸。

[1068] 【SEQ ID NO:156】

[1069] X_{1h}IDPETGGTA

[1070] 其中X_{1h}是丙氨酸或苏氨酸。

[1071] 【SEQ ID NO:157】

[1072] EIX_{1i}P$X_{2i}$$X_{3i}SX_{4i}$$X_{5i}$N

[1073] 其中X_{1i}是天冬氨酸或天冬酰胺;

[1074] 其中X_{2i}是天冬氨酸或丝氨酸;

[1075] 其中X_{3i}是天冬氨酸或丝氨酸;

[1076] 其中X_{4i}是酪氨酸或苏氨酸,和;

[1077] 其中X_{5i}是苏氨酸或异亮氨酸。

[1078] 【SEQ ID NO:158】

[1079] TX_{1j}FYY$X_{2j}$$X_{3j}$$X_{4j}$NYDVGFAY

[1080] 其中X_{1j}是中性亲水性氨基酸;

[1081] 其中X_{2j}是中性亲水性氨基酸;

[1082] 其中X_{3j}是酪氨酸或组氨酸,和;

[1083] 其中X_{4j}是酪氨酸或丝氨酸。

[1084] 【SEQ ID NO:159】

[1085] GTAAGCGAATTCATGGTGAAAACTAGAAGAGACGC

[1086] 【SEQ ID NO:160】

[1087] GTAAGCAAGCTTTTAGCCGTGGAAGCGGAACAGG

[1088] 【SEQ ID NO:161】(25B02可变轻链DNA)

[1089] AACATCCAGATGACCCAGTCTCCAGCCTCCCTATCTGCATCTGTGGGAGAAACTGTCACCATCACATGT
CGAGCAAGTGAGAATATTTACAGTTATTTAGCATGGTATCAACAGAAGCAGGGAAAATCTCCTCAGCTCCTGGTCTA
TAATGCAAAAACCTTACCAGAAGGTGTGTCAGTAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACACAGTTTTCTCTGAAGA
TCAACAACCTGCAGCCTGAAGATTTTGGGAGTTATCACTGTCAACATCATTATGGTGTTCCTCTTACGTTCGGTTCT
GGGACCAAGCTGGAGTTGAAA

[1090] 【SEQ ID NO:162】(25B02可变轻链氨基酸)

[1091] NIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASENIYSYLAWYQQKQGKSPQLLVYNAKTLPEGVSVRFSGSGSGT
QFSLKINNLQPEDFGSYHCQHHYGVPLTFGSGTKLELK

[1092] 【SEQ ID NO:163】(25B02可变重链DNA)

[1093] CAGGTGAAGCTTCAGCAGTCCGGGGCTGAGCTGGCAAGACCTGGGGCTTCAGTGAAGTTTTCCTGCAAG
GCTTCTGGCTACACCTTCACTAGGAACTGGATACAGTGGGTAAAACAGAGGCCTGGACAGGGTCTGGAATGGATTGG
GGCTATTTATCCTGGAAATGGTGATAGTAGGTATACTCAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACATTGACTGCAGATAAAT
CCTCGAACACAGCCTACATGCAACTCAGCGGTTTGGCATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTGCAAGATTGGCT
GGTAACTACGCTTACTACTTTGACTACTGGGGCCAAGGCACCGCTCTCACAGTCTCCTCA

[1094] 【SEQ ID NO:164】(25B02可变重链氨基酸)

[1095] QVKLQQSGAELARPGASVKFSCKASGYTFTRNWIQWVKQRPGQGLEWIGAIYPGNGDSRYTQKFKGKAT
LTADKSSNTAYMQLSGLASEDSAVYYCARLAGNYAYYFDYWGQGTALTVSS

[1096] 【SEQ ID NO:165】(25D11可变轻链DNA)

[1097] GACATCCAGATGACCCAGTCTCCAGCCTCCCTATCTGCATCTGTGGGAGAAACTGTCACCATCACATGT CGAGCAAGTGGGAATATTCACAATTATTTAGCATGGTATCAACAGAAGCAGGGAAAATCTCCTCAGCTCCTGGTCTA TAATGCAAAAACCTTACCAGAAGGTGTGTCAGTAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACACAGTTTTCTCTGAAGA TCAACAACCTGCAGCCTGAAGATTTTGGGAGTTATCACTGTCAACATCATTATGGTGTTCCTCTTACGTTCGGTTCT GGGACCAAGCTGGAGTTGAAA

[1098] 【SEQ ID NO:166】(25D11可变轻链氨基酸)

[1099] DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASGNIHNYLAWYQQKQGKSPQLLVYNAKTLPEGVSVRFSGSGSGT QFSLKINNLQPEDFGSYHCQHHYGVPLTFGSGTKLELK

[1100] 【SEQ ID NO:167】(25D11可变重链DNA)

[1101] CAGGTGAAGCTTCAGCAGTCCGGGGCTGAGCTGGCAAGACCTGGGGCTTCAGTGAAGTTTTCCTGCAAG GCTTCTGGCTACACCTTCACTAGGAACTGGATACAGTGGGTAAAACAGAGGCCTGGACAGGGTCTGGAATGGATTGG GGCTATTTATCCTGGAAATGGTGATAGTAGGTATACTCAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACATTGACTGCAGATAAAT CCTCGAACACAGCCTACATGCAACTCAGCGGTTTGGCATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTGCAAGATTGGCT GGTAACTACGCTTACTACTTTGACTACTGGGGCCAAGGCACCGCTCTCACAGTCTCCTCA

[1102] 【SEQ ID NO:168】(25D11可变重链氨基酸)

[1103] QVKLQQSGAELARPGASVKFSCKASGYTFTRNWIQWVKQRPGQGLEWIGAIYPGNGDSRYTQKFKGKAT LTADKSSNTAYMQLSGLASEDSAVYYCARLAGNYAYYFDYWGQGTALTVSS

[1104] 【SEQ ID NO:169】(25E10可变轻链DNA)

[1105] GACATCCAGATGACCCAGTCTCCAGCCTCCCTATCTGCATCTGTGGGAGAAACTGTCACCATCACATGT CGAGCAAGTGGGAATATTCACAATTATTTAGCATGGTATCAGCAGAAACAGGGAAAATCTCCTCAGCTCCTGGTCTA TAATGCAAAAACCCTAGCAGATGGTGTGCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGAACACAATATTCTCTCAAGA TCAACAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGGGAGTTATTACTGTCAACATCATTACGGTGCTCCTCTTACGTTCGGTGCT GGGACCAAGGTGGAGCTGAAA

[1106] 【SEQ ID NO:170】(25E10可变轻链氨基酸)

[1107] DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASGNIHNYLAWYQQKQGKSPQLLVYNAKTLADGVPSRFSGSGSGT QYSLKINSLQPEDFGSYYCQHHYGAPLTFGAGTKVELK

[1108] 【SEQ ID NO:171】(25E10可变重链DNA)

[1109] GATGTGCAGCTGCAACAATCTGGGGCTGAGCTGGCAAGACCTGGGGCTTCAGTGAAGTTTTCCTGCAAG GCTTCTGGCTACACCTTTACTAGGAACTGGATACAGTGGGTTAAACAGAGGCCTGGACAGGGTCTGGAATGGATTGG GGCTGTTTATCCTGGAAATGGTGATAGTAGGTATACTCAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACATTGACTGCAGATAAAT CCTCCAGCACAGCCTACATGCAACTCAACAGTTTGTCATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTACTGCGCAAGATTGGCT GGTAACTACGCTTACTACTTTGACTACTGGGGCCAAGGCACCGCTCTCACAGTCTCCTCA

[1110] 【SEQ ID NO:172】(25E10可变重链氨基酸)

[1111] DVQLQQSGAELARPGASVKFSCKASGYTFTRNWIQWVKQRPGQGLEWIGAVYPGNGDSRYTQKFKGKAT LTADKSSSTAYMQLNSLSSEDSAVYYCARLAGNYAYYFDYWGQGTALTVSS

[1112] 【SEQ ID NO:173】

[1113] RASENIYSYLA

[1114] 【SEQ ID NO:174】

[1115] NAKTLPE

[1116] 【SEQ ID NO:175】

[1117] QHHYGVPLT

[1118] 【SEQ ID NO:176】

[1119] GYTFTRNWIQ

[1120] 【SEQ ID NO:177】

[1121] AIYPGNGDSR

[1122] 【SEQ ID NO:178】

[1123] ARLAGNYAYYFDY

[1124] 【SEQ ID NO:179】

[1125] RASGNIHNYLA

[1126] 【SEQ ID NO:180】

[1127] NAKTLPE

[1128] 【SEQ ID NO:181】

[1129] QHHYGVPLT

[1130] 【SEQ ID NO:182】

[1131] GYTFTRNWIQ

[1132] 【SEQ ID NO:183】

[1133] AIYPGNGDSR

[1134] 【SEQ ID NO:184】

[1135] ARLAGNYAYYFDY

[1136] 【SEQ ID NO:185】

[1137] RASGNIHNYLA

[1138] 【SEQ ID NO:186】

[1139] NAKTLAD

[1140] 【SEQ ID NO:187】

[1141] QHHYGAPLT

[1142] 【SEQ ID NO:188】

[1143] GYTFTRNWIQ

[1144] 【SEQ ID NO:189】

[1145] AVYPGNGDSR

[1146] 【SEQ ID NO:190】

[1147] ARLAGNYAYYFDY

[1148] 表5A:抗siglec-15重链可变序列

[1149]

ID	SEQ ID NO	FR1	CDR-H1	FR2	CDR-H2	FR3	CDR-H3	FR4
25E6	64	QVQLQQPGAELAK PGASVKLSCKAS	GYTFNTY NMY	WLKQRPGQ GLEWIG	GIDPSN GDTK	INEKFKNKATLTVDKSSSTAY MQLSGLTSEDSAVYYC	TSH----------T Y	WGQGTL VTVSA
25H10	64	QVQLQQPGAELAK PGASVKLSCKAS	GYTFNTY NMY	WLKQRPGQ GLEWIG	GIDPSN GDTK	INEKFKNKATLTVDKSSSTAY MQLSGLTSEDSAVYYC	TSH----------T Y	WGQGTL VTVSA
25H11	64	QVQLQQPGAELAK PGASVKLSCKAS	GYTFNTY NMY	WLKQRPGQ GLEWIG	GIDPSN GDTK	INEKFKNKATLTVDKSSSTAY MQLSGLTSEDSAVYYC	TSH----------T Y	WGQGTL VTVSA
25A3	211	QVQLQQSRAELVKP GASVKLSCKAS	GYTFTSY WMH	WVKQRPGQ GLEWIG	LINPTN GRTN	YNEKFKNKATLTVDKSSSTAY MQLSSLTSEDSAVYYC	ARGGDGDYF- -----DY	WGQGTT LTVSS
25A5	56	QVQVQQPGAELVKP GASVKLSCKAS	GYTFTSY WMH	WVKQRPGQ GLEWIG	LINPSN ARTN	YNEKFNTKATLTVDKSSSTAY MQLSSLTSEDSAVYYC	ARGGDGDYF- -----DY	WGQGTT LTVSS
25A11	44	QVQVQQPGAEIVRP GASVKLSCKAS	GYTFTSY WMH	WVKQRPGQ GLEWIG	LINPTN GRTN	YNEKFKSKATLTVDKSSSTAY MQLSSLTSEDSAVYYC	ARGGDGDYF- -----DY	WGQGTT LTVSS
25B4	44	QVQVQQPGAEIVRP GASVKLSCKAS	GYTFTSY WMH	WVKQRPGQ GLEWIG	LINPTN GRTN	YNEKFKSKATLTVDKSSSTAY MQLSSLTSEDSAVYYC	ARGGDGDYF- -----DY	WGQGTT LTVSS
25B12	211	QVQLQQSRAELVKP GASVKLSCKAS	GYTFTSY WMH	WVKQRPGQ GLEWIG	LINPTN GRTN	YNEKFKNKATLTVDKSSSTAY MQLSSLTSEDSAVYYC	ARGGDGDYF- -----DY	WGQGTT LTVSS
25C9	56	QVQVQQPGAELVKP GASVKLSCKAS	GYTFTSY WMH	WVKQRPGQ GLEWIG	LINPSN ARTN	YNEKFNTKATLTVDKSSSTAY MQLSSLTSEDSAVYYC	ARGGDGDYF- -----DY	WGQGTT LTVSS
25C10	56	QVQVQQPGAELVKP GASVKLSCKAS	GYTFTSY WMH	WVKQRPGQ GLEWIG	LINPSN ARTN	YNEKFNTKATLTVDKSSSTAY MQLSSLTSEDSAVYYC	ARGGDGDYF- -----DY	WGQGTT LTVSS
25D3	211	QVQLQQSRAELVKP GASVKLSCKAS	GYTFTSY WMH	WVKQRPGQ GLEWIG	LINPTN GRTN	YNEKFKNKATLTVDKSSSTAY MQLSSLTSEDSAVYYC	ARGGDGDYF- -----DY	WGQGTT LTVSS
25D4	44	QVQVQQPGAEIVRP GASVKLSCKAS	GYTFTSY WMH	WVKQRPGQ GLEWIG	LINPTN GRTN	YNEKFKSKATLTVDKSSSTAY MQLSSLTSEDSAVYYC	ARGGDGDYF- -----DY	WGQGTT LTVSS
25D5	44	QVQVQQPGAEIVRP GASVKLSCKAS	GYTFTSY WMH	WVKQRPGQ GLEWIG	LINPTN GRTN	YNEKFKSKATLTVDKSSSTAY MQLSSLTSEDSAVYYC	ARGGDGDYF- -----DY	WGQGTT LTVSS
25D6	44	QVQVQQPGAEIVRP GASVKLSCKAS	GYTFTSY WMH	WVKQRPGQ GLEWIG	LINPTN GRTN	YNEKFKSKATLTVDKSSSTAY MQLSSLTSEDSAVYYC	ARGGDGDYF- -----DY	WGQGTT LTVSS
25D8	56	QVQVQQPGAELVKP GASVKLSCKAS	GYTFTSY WMH	WVKQRPGQ GLEWIG	LINPSN ARTN	YNEKFNTKATLTVDKSSSTAY MQLSSLTSEDSAVYYC	ARGGDGDYF- -----DY	WGQGTT LTVSS
25D10	44	QVQVQQPGAEIVRP GASVKLSCKAS	GYTFTSY WMH	WVKQRPGQ GLEWIG	LINPTN GRTN	YNEKFKSKATLTVDKSSSTAY MQLSSLTSEDSAVYYC	ARGGDGDYF- -----DY	WGQGTT LTVSS
25E7	212	QVQVQQPGTELVKP GASVKLSCKAS	GYTFTTY WMH	WVKQRPGQ GLEWIG	LINPTN GRTN	YNEKFKSKATLTVDKSSSTAY MQLSSLTSEDSAVYYC	ARGGDGDYF- -----DY	WGQGTT LTVSS
25E8	211	QVQLQQSRAELVKP GASVKLSCKAS	GYTFTSY WMH	WVKQRPGQ GLEWIG	LINPTN GRTN	YNEKFKNKATLTVDKSSSTAY MQLSSLTSEDSAVYYC	ARGGDGDYF- -----DY	WGQGTT LTVSS
25E12	213	QVQVQQPGAEIVRP GASVKLSCKAS	GYTFTSY WMH	WVKQRPGQ GLEWIG	LINPTN GRTN	YNEKFKSKATLTVDKSSSTAY MHLSSLTSEDSAVYYC	ARGGDGDYF- -----DY	WGQGTT LTVSS
25F2	44	QVQVQQPGAEIVRP GASVKLSCKAS	GYTFTSY WMH	WVKQRPGQ GLEWIG	LINPTN GRTN	YNEKFKSKATLTVDKSSSTAY MQLSSLTSEDSAVYYC	ARGGDGDYF- -----DY	WGQGTT LTVSS
25F3	56	QVQVQQPGAELVKP GASVKLSCKAS	GYTFTSY WMH	WVKQRPGQ GLEWIG	LINPSN ARTN	YNEKFNTKATLTVDKSSSTAY MQLSSLTSEDSAVYYC	ARGGDGDYF- -----DY	WGQGTT LTVSS
25F5	212	QVQVQQPGTELVKP GASVKLSCKAS	GYTFTTY WMH	WVKQRPGQ GLEWIG	LINPTN GRTN	YNEKFKSKATLTVDKSSSTAY MQLSSLTSEDSAVYYC	ARGGDGDYF- -----DY	WGQGTT LTVSS
25F6	56	QVQVQQPGAELVKP GASVKLSCKAS	GYTFTSY WMH	WVKQRPGQ GLEWIG	LINPSN ARTN	YNEKFNTKATLTVDKSSSTAY MQLSSLTSEDSAVYYC	ARGGDGDYF- -----DY	WGQGTT LTVSS
25F7	214	EIQLQQSGTELVKP GASVKLSCKAS	GYTFTTY WMH	WVKQRPGQ GLEWIG	LINPTN GRTN	YNEKFKSKATLTVDKSSSTAY MQLSSLTSEDSAVYYC	ARGGDGDYF- -----DY	WGQGTT LTVSS
25F9	44	QVQVQQPGAEIVRP GASVKLSCKAS	GYTFTSY WMH	WVKQRPGQ GLEWIG	LINPTN GRTN	YNEKFKSKATLTVDKSSSTAY MQLSSLTSEDSAVYYC	ARGGDGDYF- -----DY	WGQGTT LTVSS
25F10	212	QVQVQQPGTELVKP GASVKLSCKAS	GYTFTTY WMH	WVKQRPGQ GLEWIG	LINPTN GRTN	YNEKFKSKATLTVDKSSSTAY MQLSSLTSEDSAVYYC	ARGGDGDYF- -----DY	WGQGTT LTVSS
25F11	44	QVQVQQPGAEIVRP GASVKLSCKAS	GYTFTSY WMH	WVKQRPGQ GLEWIG	LINPTN GRTN	YNEKFKSKATLTVDKSSSTAY MQLSSLTSEDSAVYYC	ARGGDGDYF- -----DY	WGQGTT LTVSS
25F12	215	QVQVQQPGAEIVRP GASVKLSCKAS	GYTFTSY WMH	WVKQRPGQ GLEWIG	LINPTN GRTN	YNEKFKNKATLTVDKSSSTAY MQLSSLTSEDSAVYYC	ARGGDGDYF- -----DY	WGQGTT LTVSS
25G3	44	QVQVQQPGAEIVR PGASVKLSCKAS	GYTFTSY WMH	WVKQRPG QGLEWIG	LINPTN GRTN	YNEKFKSKATLTVDKSSSTA YMQLSSLTSEDSAVYYC	ARGGDGDYF -------DY	WGQGT TLTVSS
25G4	44	QVQVQQPGAEIVR PGASVKLSCKAS	GYTFTSY WMH	WVKQRPG QGLEWIG	LINPTN GRTN	YNEKFKSKATLTVDKSSSTA YMQLSSLTSEDSAVYYC	ARGGDGDYF -------DY	WGQGT TLTVSS
25G7	44	QVQVQQPGAEIVR PGASVKLSCKAS	GYTFTSY WMH	WVKQRPG QGLEWIG	LINPTN GRTN	YNEKFKSKATLTVDKSSSTA YMQLSSLTSEDSAVYYC	ARGGDGDYF -------DY	WGQGT TLTVSS
25G8	44	QVQVQQPGAEIVR PGASVKLSCKAS	GYTFTSY WMH	WVKQRPG QGLEWIG	LINPTN GRTN	YNEKFKSKATLTVDKSSSTA YMQLSSLTSEDSAVYYC	ARGGDGDYF -------DY	WGQGT TLTVSS
25H1	212	QVQVQQPGTELVK PGASVKLSCKAS	GYTFTTY WMH	WVKQRPG QGLEWIG	LINPTN GRTN	YNEKFKSKATLTVDKSSSTA YMQLSSLTSEDSAVYYC	ARGGDGDYF -------DY	WGQGT TLTVSS
25H2	44	QVQVQQPGAEIVR PGASVKLSCKAS	GYTFTSY WMH	WVKQRPG QGLEWIG	LINPTN GRTN	YNEKFKSKATLTVDKSSSTA YMQLSSLTSEDSAVYYC	ARGGDGDYF -------DY	WGQGT TLTVSS
25H5	211	QVQLQQSRAELVK PGASVKLSCKAS	GYTFTSY WMH	WVKQRPG QGLEWIG	LINPTN GRTN	YNEKFKNKATLTVDKSSSTA YMQLSSLTSEDSAVYYC	ARGGDGDYF -------DY	WGQGT TLTVSS
25H6	216	QVQLQQSGAELVK PGASVKLSCKAS	GYTFTSY WMH	WVKQRPG QGLEWIG	LINPSN GRPN	YNERFKTKATLTVDKSSSTA YMHLSSLTSEDSAVYYC	ARGGDGDYF -------DY	WGQGT TLTVSS
25H7	56	QVQVQQPGAELVK PGASVKLSCKAS	GYTFTSY WMH	WVKQRPG QGLEWIG	LINPSN ARTN	YNEKFNTKATLTVDKSSSTA YMQLSSLTSEDSAVYYC	ARGGDGDYF -------DY	WGQGT TLTVSS
25H8	44	QVQVQQPGAEIVR PGASVKLSCKAS	GYTFTSY WMH	WVKQRPG QGLEWIG	LINPTN GRTN	YNEKFKSKATLTVDKSSSTA YMQLSSLTSEDSAVYYC	ARGGDGDYF -------DY	WGQGT TLTVSS

[1150]

ID	SEQ ID NO	FR1	CDR-H1	FR2	CDR-H2	FR3	CDR-H3	FR4
25B2	164	QVKLQQSGAELAR PGASVKFSCKAS	GYTFTRN WIQ	WVKQRPG QGLEWIG	AIYPGN GDSR	YTQKFKGKATLTADKSSNT AYMQLSGLASEDSAVYYC	ARLAGNYAY YF----DY	WGQGT ALTVSS
25D11	168	QVKLQQSGAELAR PGASVKFSCKAS	GYTFTRN WIQ	WVKQRPG QGLEWIG	AIYPGN GDSR	YTQKFKGKATLTADKSSNT AYMQLSGLASEDSAVYYC	ARLAGNYAY YF----DY	WGQGT ALTVSS
25E10	172	DVQLQQSGAELAR PGASVKFSCKAS	GYTFTRN WIQ	WVKQRPG QGLEWIG	AVYPG NGDSR	YTQKFKGKATLTADKSSSTA YMQLNSLSSEDSAVYYC	ARLAGNYAY YF----DY	WGQGT ALTVSS
25E5	60	EVKLEESGGGLVQ PGGSLKLSCAAS	GFDFSKD WMS	WVRQAPG KGLEWIG	EINPDS STIN	YAPSLKDKFIISRENAKNTLY LQMSKVRSEDTALYYC	SRLEDYEDW YF----DV	WGAGTT VTVSS
25B6	217	QAYLQQSGVELVR PGASVTLSCKAS	GYTFTDY DMH	WVKQTPV HGLEWIG	TIDPET GGTA	YNQKFKGKATLTADRSSTT AYMELSSLTSEDSAVYYC	TSFYYTYSNY DVGF-AY	WGQGT LVTVSA
25B11	68	EIQLQQSGVELVR PGASVTLSCKAS	GYTFTDY DMH	WVKQTPV HGLEWIG	TIDPET GGTA	YNQKFKGKATLTADRSSTT AYMELSSLTSEDSAVYYC	TSFYYTYSNY DVGF-AY	WGQGT LVTVSA
25E9	68	EIQLQQSGVELVR PGASVTLSCKAS	GYTFTDY DMH	WVKQTPV HGLEWIG	TIDPET GGTA	YNQKFKGKATLTADRSSTT AYMELSSLTSEDSAVYYC	TSFYYTYSNY DVGF-AY	WGQGT LVTVSA
25C1	52	EIQLQQSGAELVR PGASVTLSCKAS	GYTFTDY EMH	WVKQTPV HGLEWIG	AIDPET GGTA	YNQKFKGKATLTADKSSST AYMELSSLTSEDSAVYYC	TSFYYTYYN YDVGF-AY	WGQGT LVTVSA
25B8	48	EIQLQQSGVELVR PGASVTLSCKAS	GYTFTDY DMH	WVKQTPV HGLEWIG	TIDPET GGTA	YNQKFKGKATLTADRSSTT AYMELSSLTSEDSAVYYC	TTFYYSHYN YDVGF-AY	WGQGT LVTVSA
25A1	40	EVQLQQSGTELVR PGSSVKISCKAS	GYTFTRY WMD	WVKQRPG QGLEWIG	EIDPSD SYTN	YNQKFKGKATLTVDKFSRT AYMELSSLTSEDSAVYYC	ARSGAYSSDY SYDGFAY	WGQGT LVTVSA

[1151] 表5B:抗siglec-15轻链可变序列

[1152]

ID	SEQ ID NO	FR1	CDR-L1	FR2	CDR-L2	FR3	CDR-L3	FR4
25E6	62	SIVMTQTPKFLLV SAGDRVTITC	KASQSVS----- -NAVA	WYQQKPGQ SPKLLIY	YTSNRY T	GVPDRFTGSGYGTDFTFTITT VQAEDLAVYFC	QQDYTSPWT	FGGGTK LEIK
25H10	62	SIVMTQTPKFLLV SAGDRVTITC	KASQSVS----- -NAVA	WYQQKPGQ SPKLLIY	YTSNRY T	GVPDRFTGSGYGTDFTFTITT VQAEDLAVYFC	QQDYTSPWT	FGGGTK LEIK
25H11	62	SIVMTQTPKFLLV SAGDRVTITC	KASQSVS----- -NAVA	WYQQKPGQ SPKLLIY	YTSNRY T	GVPDRFTGSGYGTDFTFTITT VQAEDLAVYFC	QQDYTSPWT	FGGGTK LEIK
25A3	54	DIVMTQAAFSNPV TLGTSASISC	RSSKSLLHS NGITYLY	WYLQKPGQ SPQLLIY	QMSNL AS	GVPDRFSSSGSGTDFTLRISRV EAEDVGVYYC	AQNLELPYT	FGGGTK LEIK
25A5	54	DIVMTQAAFSNPV TLGTSASISC	RSSKSLLHS NGITYLY	WYLQKPGQ SPQLLIY	QMSNL AS	GVPDRFSSSGSGTDFTLRISRV EAEDVGVYYC	AQNLELPYT	FGGGTK LEIK
25A11	42	DIVMTQAAFSNPV TLGTSASISC	RSSKSLLHS NGITYLY	WYLQKPGQ SPQLLIY	QMSNL AS	GVPDRFSGSGSGTAFTLRISRV EAEDVGVYYC	MQHLEYPYT	FGGGTK LEIK
25B4	42	DIVMTQAAFSNPV TLGTSASISC	RSSKSLLHS NGITYLY	WYLQKPGQ SPQLLIY	QMSNL AS	GVPDRFSGSGSGTAFTLRISRV EAEDVGVYYC	MQHLEYPYT	FGGGTK LEIK
25B12	54	DIVMTQAAFSNPV TLGTSASISC	RSSKSLLHS NGITYLY	WYLQKPGQ SPQLLIY	QMSNL AS	GVPDRFSSSGSGTDFTLRISRV EAEDVGVYYC	AQNLELPYT	FGGGTK LEIK
25C9	54	DIVMTQAAFSNPV TLGTSASISC	RSSKSLLHS NGITYLY	WYLQKPGQ SPQLLIY	QMSNL AS	GVPDRFSSSGSGTDFTLRISRV EAEDVGVYYC	AQNLELPYT	FGGGTK LEIK
25C10	54	DIVMTQAAFSNPV TLGTSASISC	RSSKSLLHS NGITYLY	WYLQKPGQ SPQLLIY	QMSNL AS	GVPDRFSSSGSGTDFTLRISRV EAEDVGVYYC	AQNLELPYT	FGGGTK LEIK
25D3	54	DIVMTQAAFSNPV TLGTSASISC	RSSKSLLHS NGITYLY	WYLQKPGQ SPQLLIY	QMSNL AS	GVPDRFSSSGSGTDFTLRISRV EAEDVGVYYC	AQNLELPYT	FGGGTK LEIK
25D4	42	DIVMTQAAFSNPV TLGTSASISC	RSSKSLLHS NGITYLY	WYLQKPGQ SPQLLIY	QMSNL AS	GVPDRFSGSGSGTAFTLRISRV EAEDVGVYYC	MQHLEYPYT	FGGGTK LEIK
25D5	42	DIVMTQAAFSNPV TLGTSASISC	RSSKSLLHS NGITYLY	WYLQKPGQ SPQLLIY	QMSNL AS	GVPDRFSGSGSGTAFTLRISRV EAEDVGVYYC	MQHLEYPYT	FGGGTK LEIK
25D6	42	DIVMTQAAFSNPV TLGTSASISC	RSSKSLLHS NGITYLY	WYLQKPGQ SPQLLIY	QMSNL AS	GVPDRFSGSGSGTAFTLRISRV EAEDVGVYYC	MQHLEYPYT	FGGGTK LEIK
25D8	54	DIVMTQAAFSNPV TLGTSASISC	RSSKSLLHS NGITYLY	WYLQKPGQ SPQLLIY	QMSNL AS	GVPDRFSSSGSGTDFTLRISRV EAEDVGVYYC	AQNLELPYT	FGGGTK LEIK
25D10	42	DIVMTQAAFSNPV TLGTSASISC	RSSKSLLHS NGITYLY	WYLQKPGQ SPQLLIY	QMSNL AS	GVPDRFSGSGSGTAFTLRISRV EAEDVGVYYC	MQHLEYPYT	FGGGTK LEIK
25E7	218	DIVMTQAVFSNPV ILGTPASISC	RSSKSLLHS NGVTYLY	WYLQKPGQ SPQLLIY	QMSNL AS	GVPDRFSSSGSGTDFTLRISRV EAEDVGVYYC	MQHLEYPYT	FGGGTK LEIK
25E8	54	DIVMTQAAFSNPV TLGTSASISC	RSSKSLLHS NGITYLY	WYLQKPGQ SPQLLIY	QMSNL AS	GVPDRFSSSGSGTDFTLRISRV EAEDVGVYYC	AQNLELPYT	FGGGTK LEIK
25E12	219	DIVMTQAAFSNPV TLGTSASISC	RSSESLLHS NGITYLY	WYLQKPGQ SPQLLIY	QMSNL AS	GVPDRFSGSGSGTAFTLRISRV EAEDVGVYYC	MQHLEYPYT	FGGGTK LEIK
25F2	42	DIVMTQAAFSNPV TLGTSASISC	RSSKSLLHS NGITYLY	WYLQKPGQ SPQLLIY	QMSNL AS	GVPDRFSGSGSGTAFTLRISRV EAEDVGVYYC	MQHLEYPYT	FGGGTK LEIK
25F3	220	DIVMTHAAFSNPV TLGTSASISC	RSSKSLLHS NGITYLY	WYLQKPGQ SPQLLIY	QMSNL AS	GVPDRFSSSGSGTDFTLRISRV EAEDVGVYYC	AQNLELPYT	FGGGTK LEIK
25F5	218	DIVMTQAVFSNPV ILGTPASISC	RSSKSLLHS NGVTYLY	WYLQKPGQ SPQLLIY	QMSNL AS	GVPDRFSSSGSGTDFTLRISRV EAEDVGVYYC	MQHLEYPYT	FGGGTK LEIK
25F6	42	DIVMTQAAFSNPV TLGTSASISC	RSSKSLLHS NGITYLY	WYLQKPGQ SPQLLIY	QMSNL AS	GVPDRFSGSGSGTAFTLRISRV EAEDVGVYYC	MQHLEYPYT	FGGGTK LEIK
25F7	221	DIVMTQAAFSNPV TLGTSASISC	RSSKSLLHS NGITYLY	WYLQKPGQ SPQLLIY	QMSNL AS	GVPDRFSSSGSGTAFTLRISRV EAEDVGVYYC	MQHLEYPYT	FGGGTK LEIK
25F9	42	DIVMTQAAFSNPV TLGTSASISC	RSSKSLLHS NGITYLY	WYLQKPGQ SPQLLIY	QMSNL AS	GVPDRFSGSGSGTAFTLRISRV EAEDVGVYYC	MQHLEYPYT	FGGGTK LEIK
25F10	218	DIVMTQAVFSNPV ILGTPASISC	RSSKSLLHS NGVTYLY	WYLQKPGQ SPQLLIY	QMSNL AS	GVPDRFSSSGSGTDFTLRISRV EAEDVGVYYC	MQHLEYPYT	FGGGTK LEIK
25F11	42	DIVMTQAAFSNPV TLGTSASISC	RSSKSLLHS NGITYLY	WYLQKPGQ SPQLLIY	QMSNL AS	GVPDRFSGSGSGTAFTLRISRV EAEDVGVYYC	MQHLEYPYT	FGGGTK LEIK
25F12	42	DIVMTQAAFSNPV TLGTSASISC	RSSKSLLHS NGITYLY	WYLQKPGQ SPQLLIY	QMSNL AS	GVPDRFSGSGSGTAFTLRISRV EAEDVGVYYC	MQHLEYPYT	FGGGTK LEIK
25G3	42	DIVMTQAAFSNPV TLGTSASISC	RSSKSLLHS NGITYLY	WYLQKPGQ SPQLLIY	QMSNL AS	GVPDRFSGSGSGTAFTLRISRV EAEDVGVYYC	MQHLEYPYT	FGGGTK LEIK
25G4	42	DIVMTQAAFSNPV TLGTSASISC	RSSKSLLHS NGITYLY	WYLQKPGQ SPQLLIY	QMSNL AS	GVPDRFSGSGSGTAFTLRISRV EAEDVGVYYC	MQHLEYPYT	FGGGTK LEIK
25G7	42	DIVMTQAAFSNPV TLGTSASISC	RSSKSLLHS NGITYLY	WYLQKPGQ SPQLLIY	QMSNL AS	GVPDRFSGSGSGTAFTLRISRV EAEDVGVYYC	MQHLEYPYT	FGGGTK LEIK
25G8	42	DIVMTQAAFSNPV TLGTSASISC	RSSKSLLHS NGITYLY	WYLQKPGQ SPQLLIY	QMSNL AS	GVPDRFSGSGSGTAFTLRISRV EAEDVGVYYC	MQHLEYPYT	FGGGTK LEIK
25H1	54	DIVMTQAAFSNPV TLGTSASISC	RSSKSLLHS NGITYLY	WYLQKPGQ SPQLLIY	QMSNL AS	GVPDRFSSSGSGTDFTLRISRV EAEDVGVYYC	AQNLELPYT	FGGGTK LEIK
25H2	42	DIVMTQAAFSNPV TLGTSASISC	RSSKSLLHS NGITYLY	WYLQKPGQ SPQLLIY	QMSNL AS	GVPDRFSGSGSGTAFTLRISRV EAEDVGVYYC	MQHLEYPYT	FGGGTK LEIK
25H5	54	DIVMTQAAFSNPV TLGTSASISC	RSSKSLLHS NGITYLY	WYLQKPGQ SPQLLIY	QMSNL AS	GVPDRFSSSGSGTDFTLRISRV EAEDVGVYYC	AQNLELPYT	FGGGTK LEIK
25H6	222	DIVMTQAAFSNPV TLGTSASISC	RSSKSLLHS NGITYLY	WYLQKPGQ SPQLLIY	QMSNL AS	GVPDRFSSSGSGTDFTLRISRV EAEDVGVYYC	AQNLEYPYT	FGSGTKL EIK
25H7	54	DIVMTQAAFSNPV TLGTSASISC	RSSKSLLHS NGITYLY	WYLQKPGQ SPQLLIY	QMSNL AS	GVPDRFSSSGSGTDFTLRISRV EAEDVGVYYC	AQNLELPYT	FGGGTK LEIK

[1153]

ID	SEQ ID NO	FR1	CDR-L1	FR2	CDR-L2	FR3	CDR-L3	FR4
25H8	42	DIVMTQAAFSNPV TLGTSASISC	RSSKSLLHS NGITYLY	WYLQKPGQ SPQLLIY	QMSNL AS	GVPDRFSGSGSGTAFTLRISRV EAEDVGVYYC	MQHLEYPYT	FGGGTK LEIK
25B2	162	NIQMTQSPASLSA SVGETVTITC	RASENIY----- SYLA	WYQQKQG KSPQLLVY	NAKTLP E	GVSVRFSGSGSGTQFSLKINNL QPEDFGSYHC	QHHYGVPLT	FGSGTKL ELK
25D11	166	DIQMTQSPASLSA SVGETVTITC	RASGNIH----- -NYLA	WYQQKQG KSPQLLVY	NAKTLP E	GVSVRFSGSGSGTQFSLKINNL QPEDFGSYHC	QHHYGVPLT	FGSGTKL ELK
25E10	170	DIQMTQSPASLSA SVGETVTITC	RASGNIH----- -NYLA	WYQQKQG KSPQLLVY	NAKTLA D	GVPSRFSGSGSGTQYSLKINSL QPEDFGSYYC	QHHYGAPLT	FGAGTK VELK
25E5	58	QIVLTQSPTLMSA SPGEKVTMTC	SASSSV------S YMY	WYQQKPRS SPKPWIY	RTSNLV S	GVPVRFSGSGSGTSYSLTISSM EAEDAATYYC	QQWSSNPPT	FGAGTK LELK
25B6	223	DIVMTQAAPSVPV TPGESVSISC	RSSKSLLHS NGNTYLY	WFLQRPGQ SPQLLIY	RMSNLA S	GVPDRFSGSGSGTAFTLRLSR VEAEDVGVYYC	MQHLEYPFT	FGGGTK LEIK
25B11	66	DIVMTQAAPSVPV TPGESVSISC	RSTKSLLHS NGNTYLY	WFLQRPGQ SPQLLIY	RMSNLA S	GVPDRFSGSGSGTAFTLRISRV EAEDVGVYYC	MQHLEYPFT	FGGGTK LEIK
25E9	66	DIVMTQAAPSVPV TPGESVSISC	RSTKSLLHS NGNTYLY	WFLQRPGQ SPQLLIY	RMSNLA S	GVPDRFSGSGSGTAFTLRISRV EAEDVGVYYC	MQHLEYPFT	FGGGTK LEIK
25C1	50	DIVMTQAAPSVPV TPGESVSISC	RSSKSLLHS NGNTYLY	WFLQRPGQ SPQLLIY	RMSNLA S	GVPDRFSGSGSGTAFTLRISRV EAEDVGVYYC	MQHLEYPFT	FGGGTK LEIK
25B8	46	DIVMTQAAPSVPV TPGESVSISC	RSTKSLLHS NGNTYLY	WFLQRPGQ SPQLLIY	RMSNLA S	GVPDRFSGSGSGTAFTLRISRV EAEDVGVYYC	MQHLEYPFT	FGGGTK LEIK
25A1	38	ENVLTQSPAIMSA SPGEKVTISC	SASSSV------S YMY	WYQQKPGS SPKPWIY	RTSNLA S	GVPARFSGSGSGTSYSLTISSM EAEDAATYYC	QQWSSNPLT	FGAGTK LELK

[1154] 本发明的一些实施方案如下：

[1155] 1.一种分离的抗体或抗原结合片段，所述分离的抗体或抗原结合片段能够与能促进破骨细胞分化的多肽结合并具有与唾液酸结合免疫球蛋白样凝集素15(Siglec-15;SEQ ID NO:2)的第20位至第259位氨基酸至少80％相同的序列，其中所述抗体或抗原结合片段能够抑制破骨细胞分化、骨再吸收或能够阻断Siglec-15与唾液酸结合。

[1156] 2.如实施方案1所述的分离的抗体或抗原结合片段，其中所述抗体或抗原结合片段能够抑制破骨细胞前体细胞分化成分化的破骨细胞。

[1157] 3.如实施方案2所述的分离的抗体或抗原结合片段，其中所述分离的抗体或抗原结合片段是多克隆抗体、单克隆抗体、嵌合抗体、人抗体或其片段。

[1158] 4.如实施方案3所述的分离的抗体或抗原结合片段，特征在于其从分离的哺乳动物细胞产生。

[1159] 5.如实施方案4所述的分离的抗体或抗原结合片段，其中所述分离的哺乳动物细胞是人细胞。

[1160] 6.如实施方案5所述的分离的抗体或抗原结合片段，其中所述分离的抗体是单克隆抗体、嵌合抗体、人抗体或其片段。

[1161] 7.如实施方案6所述的分离的抗体或抗原结合片段，特征在于其为包含人抗体的恒定区或其片段的氨基酸的嵌合抗体或人抗体。

[1162] 8.如实施方案7所述的分离的抗体或抗原结合片段，其中所述恒定区或其片段来自IgG1、IgG2、IgG3或IgG4。

[1163] 9.如实施方案8所述的分离的抗体或抗原结合片段，其中所述恒定区来自IgG2。

[1164] 10.如实施方案3所述的分离的抗体或抗原结合片段，特征在于其为包含人抗体的恒定区或其片段的氨基酸的嵌合抗体或人抗体。

[1165] 11.如实施方案10所述的分离的抗体或抗原结合片段，其中所述恒定区或其片段来自IgG1、IgG2、IgG3或IgG4。

[1166] 12.如实施方案11所述的分离的抗体或抗原结合片段，其中所述恒定区来自IgG2。

[1167] 13.如实施方案2所述的分离的抗体或抗原结合片段，其中所述抗原结合片段是FV(scFv)、Fab、Fab′或$(Fab')_2$。

[1168] 14.如实施方案2所述的分离的抗体或抗原结合片段，其中所述破骨细胞前体细胞是人破骨细胞前体细胞。

[1169] 15.如实施方案8所述的分离的抗体或抗原结合片段，其中所述人破骨细胞前体细胞是原代人破骨细胞前体细胞。

[1170] 16.如实施方案9所述的分离的抗体或抗原结合片段，其中所述分离的抗体或抗原结合片段是多克隆抗体、单克隆抗体、嵌合抗体、人抗体或其片段。

[1171] 17.如实施方案16所述的分离的抗体或抗原结合片段，其中所述分离的抗体或抗原结合片段是单克隆抗体、嵌合抗体、人抗体或其片段。

[1172] 18.如实施方案17所述的分离的抗体或抗原结合片段，特征在于其为包含人抗体的恒定区或其片段的氨基酸的嵌合抗体或人抗体。

[1173] 19.如实施方案18所述的分离的抗体或抗原结合片段，其中所述恒定区或其片段来自IgG1、IgG2、IgG3或IgG4。

[1174] 20.如实施方案19所述的分离的抗体或抗原结合片段，其中所述恒定区来自IgG2。

[1175] 21.如实施方案1至20中任一项所述的分离的抗体或抗原结合片段，特征在于与非变性的Siglec-15结合。

[1176] 22.如实施方案21所述的抗体或抗原结合片段，特征在于其与Siglec-15而非Siglec-2或CD33特异性结合。

[1177] 23.如实施方案1至22中任一项所述的抗体或抗原结合片段，特征在于1ng的抗体能够与少于500ng的SEQ ID NO:2结合。

[1178] 24.一种分离的抗体或抗原结合片段，所述分离的抗体或抗原结合片段能够与SEQ ID NO:2或与同SEQ ID NO:2的第20位至第259位氨基酸具有至少80％序列同一性的变体特异性结合，且能够在卵巢癌细胞、肾癌细胞、中枢神经系统的癌细胞、前列腺癌细胞、黑素瘤细胞、乳腺癌细胞、肺癌细胞或结肠癌细胞中检测所述SEQ ID NO:2或变体。

[1179] 25.一种分离的抗体或抗原结合片段，所述分离的抗体或抗原结合片段能够与SEQ ID NO:2或与同SEQ ID NO:2的第20位至第259位氨基酸具有至少80％序列同一性的变体特异性结合，且能够抑制卵巢癌细胞、肾癌细胞、中枢神经系统的癌细胞、前列腺癌细胞、黑素瘤细胞、乳腺癌细胞、肺癌细胞或结肠癌细胞的生长。

[1180] 26.如实施方案1至25中任一项所述的分离的抗体或抗原结合片段，其中所述抗体包含轻链可变域，所述轻链可变域包含选自由以下组成的组的序列：与SEQ ID NO:38至少70％相同的序列、与SEQ ID NO:42至少70％相同的序列、与SEQ ID NO:46至少70％相同的序列、与SEQ ID NO:50至少70％相同的序列、与SEQ ID NO:54至少70％相同的序列、与SEQ ID NO:58至少70％相同的序列、与SEQ ID NO:62至少70％相同的序列、与SEQ ID NO:66至少70％相同的序列、与SEQ ID NO:162至少70％相同的序列、与SEQ ID NO:166至少70％相同的序列和与SEQ ID NO:170至少70％相同的序列。

[1181] 27.如实施方案1至26所述的分离的抗体或抗原结合片段，其中所述抗体包含重链可变域，所述重链可变域包含选自由以下组成的组的序列：与SEQ ID NO:40至少70％相同的序列、与SEQ ID NO:44至少70％相同的序列、与SEQ ID NO:48至少70％相同的序列、与SEQ ID NO:52至少70％相同的序列、与SEQ ID NO:56至少70％相同的序列、与SEQ ID NO:60至少70％相同的序列、与SEQ ID NO:64至少70％相同的序列、与SEQ ID NO:68至少70％

相同的序列、与SEQ ID NO:164至少70％相同的序列、与SEQ ID NO:168至少70％相同的序列和与SEQ ID NO:172至少70％相同的序列。

[1182] 28.一种分离的抗体或抗原结合片段，所述分离的抗体或抗原结合片段能够与Siglec-15或与其变体特异性结合，所述抗体包含：

[1183] a)SEQ ID NO:38中限定的轻链可变域的3个CDR和SEQ ID NO:40中限定的重链可变域的3个CDR，

[1184] b)SEQ ID NO:42中限定的轻链可变域的3个CDR和SEQ ID NO:44中限定的重链可变域的3个CDR；

[1185] c)SEQ ID NO:46中限定的轻链可变域的3个CDR和SEQ ID NO:48中限定的重链可变域的3个CDR；

[1186] d)SEQ ID NO:50中限定的轻链可变域的3个CDR和SEQ ID NO:52中限定的重链可变域的3个CDR；

[1187] e)SEQ ID NO:54中限定的轻链可变域的3个CDR和SEQ ID NO:56中限定的重链可变域的3个CDR；

[1188] f)SEQ ID NO:58中限定的轻链可变域的3个CDR和SEQ ID NO:60中限定的重链可变域的3个CDR；

[1189] g)SEQ ID NO:62中限定的轻链可变域的3个CDR和SEQ ID NO:64中限定的重链可变域的3个CDR，

[1190] h)SEQ ID NO:66中限定的轻链可变域的3个CDR和SEQ ID NO:68中限定的重链可变域的3个CDR，

[1191] i)SEQ ID NO:162中限定的轻链可变域的3个CDR和SEQ ID NO:164中限定的重链可变域的3个CDR，

[1192] j)SEQ ID NO:166中限定的轻链可变域的3个CDR和SEQ ID NO:168中限定的重链可变域的3个CDR，和；

[1193] k)SEQ ID NO:170中限定的轻链可变域的3个CDR和SEQ ID NO:172中限定的重链可变域的3个CDR。

[1194] 29.一种分离的抗体或抗原结合片段，所述分离的抗体或抗原结合片段能够与Siglec-15或与其变体特异性结合，所述抗体包含：

[1195] a)与SEQ ID NO:194具有至少70％序列同一性的轻链可变域和与SEQ ID NO:191具有至少70％序列同一性的重链可变域；

[1196] b)与SEQ ID NO:195具有至少70％序列同一性的轻链可变域和与SEQ ID NO:192具有至少70％序列同一性的重链可变域；

[1197] c)与SEQ ID NO:196具有至少70％序列同一性的轻链可变域和与SEQ ID NO:193具有至少70％序列同一性的重链可变域；

[1198] d)与SEQ ID NO:38具有至少70％序列同一性的轻链可变域和与SEQ ID NO:40具有至少70％序列同一性的重链可变域；

[1199] e)与SEQ ID NO:42具有至少70％序列同一性的轻链可变域和与SEQ ID NO:44具有至少70％序列同一性的重链可变域；

[1200] f)与SEQ ID NO:46具有至少70％序列同一性的轻链可变域和与SEQ ID NO:48具

有至少70％序列同一性的重链可变域；

[1201] g)与SEQ ID NO:50具有至少70％序列同一性的轻链可变域和与SEQ ID NO:52具有至少70％序列同一性的重链可变域；

[1202] h)与SEQ ID NO:54具有至少70％序列同一性的轻链可变域和与SEQ ID NO:56具有至少70％序列同一性的重链可变域；

[1203] i)与SEQ ID NO:58具有至少70％序列同一性的轻链可变域和与SEQ ID NO:60具有至少70％序列同一性的重链可变域；

[1204] j)与SEQ ID NO:62具有至少70％序列同一性的轻链可变域和与SEQ ID NO:64具有至少70％序列同一性的重链可变域，

[1205] k)与SEQ ID NO:66具有至少70％序列同一性的轻链可变域和与SEQ ID NO:68具有至少70％序列同一性的重链可变域，

[1206] l)与SEQ ID NO:162具有至少70％序列同一性的轻链可变域和与SEQ ID NO:164具有至少70％序列同一性的重链可变域，

[1207] m)与SEQ ID NO:166具有至少70％序列同一性的轻链可变域和与SEQ ID NO:168具有至少70％序列同一性的重链可变域，和；

[1208] n)与SEQ ID NO:170具有至少70％序列同一性的轻链可变域和与SEQ ID NO:172具有至少70％序列同一性的重链可变域。

[1209] 30.如实施方案29所述的分离的抗体或抗原结合片段，特征在于其包含：

[1210] a)轻链可变域，所述轻链可变域与SEQ ID NO:194具有至少70％序列同一性且具有如SEQ ID NO:148或SEQ ID NO:201中限定的CDRL1、如SEQ ID NO:149中限定的CDRL2和如SEQ ID NO:151或SEQ ID NO:203中限定的CDRL3和；

[1211] b)重链可变域，所述重链可变域与SEQ ID NO:191具有至少70％序列同一性且具有如SEQ ID NO:153或SEQ ID NO:205中限定的CDRH1、如SEQ ID NO:155或SEQ ID NO:207中限定的CDRH2和具有序列ARGGDGDYFDY的CDRH3。

[1212] 31.如实施方案30所述的分离的抗体或抗原结合片段，其中所述CDRL1选自由RSSKSLLHSNGITYLY、RSSKSLLHSNGVTYLY或RSSESLLHSNGITYLY组成的组。

[1213] 32.如实施方案29或30所述的分离的抗体或抗原结合片段，其中所述CDRL2是QMSNLAS。

[1214] 33.如实施方案29至32中任一项所述的分离的抗体或抗原结合片段，其中所述CDRL3选自由AQNLELPYT、MQHLEYPYT或AQNLEYPYT组成的组。

[1215] 34.如实施方案29至33中任一项所述的分离的抗体或抗原结合片段，其中所述CDRH1选自由GYTFTSYWMH和GYTFTTYWMH组成的组。

[1216] 35.如实施方案29至34中任一项所述的分离的抗体或抗原结合片段，其中所述CDRH2选自由LINPTNGRTN、LINPSNARTN和LINPSNGRPN组成的组。

[1217] 36.如实施方案29所述的分离的抗体或抗原结合片段，特征在于其包含：

[1218] a)轻链可变域，所述轻链可变域与SEQ ID NO:195具有至少70％序列同一性且具有如SEQ ID NO:197中限定的CDRL1、如SEQ ID NO:198中限定的CDRL2和如SEQ ID NO:204中限定的CDRL3和；

[1219] b)重链可变域，所述重链可变域与SEQ ID NO:192具有至少70％序列同一性且具

有具有序列GYTFTRNWIQ的CDRH1、如SEQ ID NO:200中限定的CDRH2和具有序列ARLAGNYAYYFDY的CDRH3。

[1220] 37.如实施方案36所述的分离的抗体或抗原结合片段，其中所述CDRL1选自由RASGNIHNYLA和RASENIYSYLA组成的组。

[1221] 38.如实施方案36或37所述的分离的抗体或抗原结合片段，其中所述CDRL2选自由NAKTLPE和NAKTLAD组成的组。

[1222] 39.如实施方案36至38中任一项所述的分离的抗体或抗原结合片段，其中所述CDRL3选自由QHHYGVPLT和QHHYGAPLT组成的组。

[1223] 40.如实施方案36至39中任一项所述的分离的抗体或抗原结合片段，其中所述CDRH2选自由AIYPGNGDSR和AVYPGNGDSR组成的组。

[1224] 41.如实施方案29所述的分离的抗体或抗原结合片段，特征在于其包含：

[1225] a)轻链可变域，所述轻链可变域与SEQ ID NO:196具有至少70％序列同一性且具有如SEQ ID NO:202中限定的CDRL1、如SEQ ID NO:150中限定的CDRL2和如SEQ ID NO:151或SEQ ID NO:203中限定的CDRL3，和；

[1226] b)重链可变域，所述重链可变域与SEQ ID NO:193具有至少70％序列同一性且具有如SEQ ID NO:154或SEQ ID NO:208中限定的CDRH1、如SEQ ID NO:156或SEQ ID NO:209中限定的CDRH2和如SEQ ID NO:158或SEQ ID NO:210中限定的CDRH3。

[1227] 42.如实施方案41中所述的分离的抗体或抗原结合片段，其中所述CDRL1选自由RSSKSLLHSNGNTYLY和RSTKSLLHSNGNTYLY组成的组。

[1228] 43.如实施方案41或42所述的分离的抗体或抗原结合片段，其中所述CDRL2是RMSNLAS。

[1229] 44.如实施方案41至43中任一项所述的分离的抗体或抗原结合片段，其中所述CDRL3是MQHLEYPFT。

[1230] 45.如实施方案41至44中任一项所述的分离的抗体或抗原结合片段，其中所述CDRH1选自由GYTFTDYDMH和GYTFTDYEMH组成的组。

[1231] 46.如实施方案41至45中任一项所述的分离的抗体或抗原结合片段，其中所述CDRH2选自由TIDPETGGTA和AIDPETGGTA组成的组。

[1232] 47.如实施方案41至46中任一项所述的分离的抗体或抗原结合片段，其中所述CDRH3选自由TSFYYTYSNYDVGFAY、TSFYYTYYNYDVGFAY和TTFYYSHYNYDVGFAY组成的组。

[1233] 48.一种分离的抗体或抗原结合片段，所述分离的抗体或抗原结合片段能够与如实施方案1至47中任一项所述的抗体或抗原结合片段竞争。

[1234] 49.如实施方案1至48中任一项所述的分离的抗体或抗原结合片段，其中所述抗体包含恒定区或其片段。

[1235] 50.如实施方案1至48中任一项所述的分离的抗体或抗原结合片段，其为scFv、Fab、Fab′或$(Fab')_2$。

[1236] 51.如实施方案1至49中任一项所述的分离的抗体或抗原结合片段，其中所述抗体是单克隆抗体。

[1237] 52.如实施方案1至49中任一项所述的分离的抗体或抗原结合片段，其中所述抗体是多克隆抗体。

[1238] 53.如实施方案1至52中任一项所述的分离的抗体，其中所述抗体与可检测部分或细胞毒性部分偶联。

[1239] 54.一种核酸，所述核酸编码如实施方案26至47中任一项所述的抗体或抗原结合片段的轻链可变域和/或重链可变域。

[1240] 55.一种载体，所述载体包含如实施方案54所述的核酸。

[1241] 56.如实施方案55所述的载体，其中所述载体是表达载体。

[1242] 57.一种分离的细胞，所述分离的细胞包含如实施方案54所述的核酸。

[1243] 58.如实施方案57所述的分离的细胞，其中所述细胞包含编码轻链可变域的核酸和编码重链可变域的核酸。

[1244] 59.如实施方案58所述的分离的细胞，其中所述细胞能够表达、组装和/或分泌抗体或其抗原结合片段。

[1245] 60.一种分离的细胞，所述分离的细胞包含或表达如实施方案1至53中任一项所述的抗体或抗原结合片段。

[1246] 61.如实施方案60所述的分离的细胞，其中所述细胞包含编码轻链可变域的核酸和编码重链可变域的核酸。

[1247] 62.如实施方案61所述的分离的细胞，其中所述细胞能够表达、组装和/或分泌抗体或其抗原结合片段。

[1248] 63.一种药物组合物，所述药物组合物包含如实施方案1至53中任一项所述的抗体或抗原结合片段中的至少一种和药学上可接受的载体。

[1249] 64.一种组合物，所述组合物包含如实施方案1至53中任一项所述的抗体或抗原结合片段中的至少一种和载体。

[1250] 65.如实施方案1至53中任一项所述的抗体或抗原结合片段中的至少一种用于治疗骨丢失的用途。

[1251] 66.如实施方案1至53中任一项所述的抗体或抗原结合片段用于治疗卵巢癌、肾癌、中枢神经系统的癌症、前列腺癌、黑素瘤、乳腺癌、肺癌或结肠癌的用途。

[1252] 67.如实施方案1至53中任一项所述的抗体或抗原结合片段中的至少一种用于诊断骨丢失或骨病的用途。

[1253] 68.如实施方案1至53中任一项所述的抗体或抗原结合片段中的至少一种用于诊断卵巢癌、肾癌、中枢神经系统的癌症、前列腺癌、黑素瘤、乳腺癌、肺癌或结肠癌的用途。

[1254] 69.一种治疗骨丢失的方法，所述方法包括将如实施方案1至53中任一项所述的抗体或抗原结合片段中的至少一种施用于有需要的哺乳动物。

[1255] 70.一种治疗卵巢癌、肾癌、中枢神经系统的癌症、前列腺癌、黑素瘤、乳腺癌、肺癌或结肠癌的方法，所述方法包括将如实施方案1至53中任一项所述的抗体或抗原结合片段中的至少一种施用于有需要的哺乳动物。

[1256] 71.一种检测骨丢失或骨病的方法，所述方法包括将如实施方案1至53中任一项所述的抗体或抗原结合片段中的至少一种施用于有需要的哺乳动物。

[1257] 72.一种检测卵巢癌、肾癌、中枢神经系统的癌症、前列腺癌、黑素瘤、乳腺癌、肺癌或结肠癌的方法，所述方法包括将如实施方案1至53中任一项所述的抗体或抗原结合片段施用于有需要的哺乳动物。

[1258] 73.一种检测SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:2变体的方法，所述SEQ ID NO:2变体与SEQ ID NO:2的第20位至第259位氨基酸具有至少80％序列同一性，所述方法包括使表达SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:2变体的细胞或包含或怀疑包含SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:2变体的样本与如实施方案1至53中任一项所述的抗体或抗原结合片段中的至少一种接触并测量结合。

[1259] 74.如实施方案73所述的方法，其中所述样本来自哺乳动物。

[1260] 75.如实施方案74所述的方法，其中所述哺乳动物患有或怀疑患有骨丢失。

[1261] 76.如实施方案74所述的方法，其中所述哺乳动物患有或怀疑患有卵巢癌、肾癌、中枢神经系统的癌症、前列腺癌、黑素瘤、乳腺癌、肺癌或结肠癌。

[1262] 77.如实施方案73至76中任一项所述的方法，其中所述样本是获自所述哺乳动物的血清样本、血浆样本或血液样本。

[1263] 78.如实施方案73至76中任一项所述的方法，其中所述样本是获自所述哺乳动物的组织样本。

[1264] 79.如实施方案73所述的方法，其中所述样本是细胞培养上清液。

[1265] 80.如实施方案78至79中任一项所述的方法，所述方法包括定量与SEQ ID NO:2或与所述SEQ ID NO:2变体结合的抗体的量。

[1266] 81.一种试剂盒，所述试剂盒包含如实施方案1至53中任一项所述的抗体。

[1267] 82.SEQ ID NO:2或其至少10个氨基酸的片段用于产生用来诊断或治疗骨丢失、卵巢癌、肾癌、中枢神经系统的癌症、前列腺癌、黑素瘤、乳腺癌、肺癌或结肠癌的抗体的用途。

[1268] 83.根据实施方案82所述的用途，其中所述片段包含在SEQ ID NO:2的第20位至第259位氨基酸中。

[1269] 84.一种产生抗体或抗原结合片段的方法，所述抗体或抗原结合片段能够抑制破骨细胞前体细胞的分化(成为分化的破骨细胞)或能够抑制破骨细胞的再吸收活性，所述方法包括将SEQ ID NO:2、与SEQ ID NO:2具有至少80％同一性的变体或其至少10个氨基酸的片段施用于哺乳动物。

[1270] 85.如实施方案84所述的方法，所述方法还包括分离或纯化所述抗体或抗原结合片段。

[1271] 86.根据实施方案85所述的方法，其中所述片段包含在SEQ ID NO:2的第20位至第259位氨基酸中。

[1272] 87.一种鉴定能够抑制卵巢癌细胞、肾癌细胞、中枢神经系统的癌细胞、前列腺癌细胞、黑素瘤细胞、乳腺癌细胞、肺癌细胞和结肠癌细胞的生长的化合物的方法，所述方法包括向包含与SEQ ID NO:2的第20位至第259位氨基酸至少80％相同的区的多肽或表达所述多肽的细胞提供候选化合物并测量所述多肽的所述活性或表达，根据所述多肽的降低的活性或表达确实地鉴定适宜的抑制性化合物。

[1273] 88.如实施方案87所述的方法，其中所述候选化合物与所述多肽特异性地结合。

[1274] 89.如实施方案88所述的方法，其中所述候选化合物是抗体或抗原结合片段。

[1275] 90.如实施方案89所述的方法，其中所述候选化合物是siRNA或反义核酸。

[1276] 91.一种抑制癌细胞的生长的方法，所述癌细胞选自由以下组成的组：卵巢癌细胞、肾癌细胞、中枢神经系统的癌细胞、前列腺癌细胞、黑素瘤细胞、乳腺癌细胞、肺癌细胞

或结肠癌细胞，所述方法包括向所述癌细胞提供能够削弱与SEQ ID NO:2至少80％相同的多肽的表达的核酸，其中所述癌细胞表达与SEQ ID NO:2至少80％相同的所述多肽。

[1277] 92.如实施方案90所述的方法，其中所述核酸是siRNA或反义核酸。

序列表

<110> ALETHIA BIOTHERAPEUTICS INC.
TREMBLAY, Gilles, Bernard
FILION, Mario
STUIBLE, Matthew

<120> 治疗骨丢失相关疾病的SIGLEC 15抗体

<130> 280317.58

<140> PCT/CA2010/001586
<141> 2010-10-06

<150> US61/248,960
<151> 2009-10-06

<150> US12/580,943
[0001] <151> 2009-10-16

<160> 223

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 987
<212> DNA
<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 1
atggaaaagt ccatctggct gctggcctgc ttggcgtggg ttctcccgac aggctcattt 60

gtgagaacta aaatagatac tacggagaac ttgctcaaca cagaggtgca cagctcgcca 120

gcgcagcgct ggtccatgca ggtgccaccc gaggtgagcg cggaggcagg cgacgcggca 180

gtgctgccct gcaccttcac gcacccgcac cgccactacg acgggccgct gacggccatc 240

tggcgcgcgg gcgagcccta tgcgggcccg caggtgttcc gctgcgctgc ggcgcggggc 300

agcgagctct gccagacggc gctgagcctg cacggccgct tccggctgct gggcaacccg 360

cgccgcaacg acctctcgct gcgcgtcgag cgcctcgccc tggctgacga ccgccgctac 420

ttctgccgcg tcgagttcgc cggcgacgtc catgaccgct acgagagccg ccacggcgtc 480

cggctgcacg tgacagccgc gccgcggatc gtcaacatct cggtgctgcc cagtccggct 540

cacgccttcc gcgcgctctg cactgccgaa ggggagccgc cgcccgccct cgcctggtcc 600

ggccccggccc tgggcaacag cttggcagcc gtgcggagcc cgcgtgaggg tcacggccac 660

ctagtgaccg ccgaactgcc cgcactgacc catgacggcc gctacacgtg tacggccgcc 720

aacagcctgg gccgctccga ggccagcgtc tacctgttcc gcttccatgg cgccagcggg 780

[0002]

gcctcgacgg tcgccctcct gctcggcgct ctcggcttca aggcgctgct gctgctcggg 840

gtcctggccg cccgcgctgc ccgccgccgc ccagagcatc tggacacccc ggacacccca 900

ccacggtccc aggcccagga gtccaattat gaaaatttga gccagatgaa cccccggagc 960

ccaccagcca ccatgtgctc accgtga 987

<210> 2

<211> 328

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 2

Met Glu Lys Ser Ile Trp Leu Leu Ala Cys Leu Ala Trp Val Leu Pro

1 5 10 15

Thr Gly Ser Phe Val Arg Thr Lys Ile Asp Thr Thr Glu Asn Leu Leu
20 25 30

Asn Thr Glu Val His Ser Ser Pro Ala Gln Arg Trp Ser Met Gln Val
35 40 45

Pro Pro Glu Val Ser Ala Glu Ala Gly Asp Ala Ala Val Leu Pro Cys
50 55 60

Thr Phe Thr His Pro His Arg His Tyr Asp Gly Pro Leu Thr Ala Ile
65 70 75 80

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

[0003]

Ala Ala Arg Gly Ser Glu Leu Cys Gln Thr Ala Leu Ser Leu His Gly
100 105 110

Arg Phe Arg Leu Leu Gly Asn Pro Arg Arg Asn Asp Leu Ser Leu Arg
115 120 125

Val Glu Arg Leu Ala Leu Ala Asp Asp Arg Arg Tyr Phe Cys Arg Val
130 135 140

Glu Phe Ala Gly Asp Val His Asp Arg Tyr Glu Ser Arg His Gly Val
145 150 155 160

Arg Leu His Val Thr Ala Ala Pro Arg Ile Val Asn Ile Ser Val Leu
165 170 175

Pro Ser Pro Ala His Ala Phe Arg Ala Leu Cys Thr Ala Glu Gly Glu
180 185 190

Pro Pro Pro Ala Leu Ala Trp Ser Gly Pro Ala Leu Gly Asn Ser Leu
195 200 205

Ala Ala Val Arg Ser Pro Arg Glu Gly His Gly His Leu Val Thr Ala
210 215 220

Glu Leu Pro Ala Leu Thr His Asp Gly Arg Tyr Thr Cys Thr Ala Ala
225 230 235 240

[0004]

Asn Ser Leu Gly Arg Ser Glu Ala Ser Val Tyr Leu Phe Arg Phe His
245 250 255

Gly Ala Ser Gly Ala Ser Thr Val Ala Leu Leu Leu Gly Ala Leu Gly
260 265 270

Phe Lys Ala Leu Leu Leu Leu Gly Val Leu Ala Ala Arg Ala Ala Arg
275 280 285

Arg Arg Pro Glu His Leu Asp Thr Pro Asp Thr Pro Pro Arg Ser Gln
290 295 300

Ala Gln Glu Ser Asn Tyr Glu Asn Leu Ser Gln Met Asn Pro Arg Ser
305 310 315 320

Pro Pro Ala Thr Met Cys Ser Pro
325

<210> 3
<211> 1029
<212> DNA
<213> 小鼠 (Mus musculus)

<400> 3
atggaggggt ccctccaact cctggcctgc ttggcctgtg tgctccagat gggatccctt 60

gtgaaaacta gaagagacgc ttcgggggat ctgctcaaca cagaggcgca cagtgccccg 120

gcgcagcgct ggtccatgca ggtgcccgcg gaggtgaacg cggaggctgg cgacgcggcg 180

gtgctgccct gcaccttcac gcacccgcac cgccactacg acgggccgct gacggccatc 240

[0005] tggcgctcgg gcgagccgta cgcgggcccg caggtgttcc gctgcaccgc ggcgccgggc 300

agcgagctgt gccagacggc gctgagcctg cacggccgct tccgcctgct gggcaacccg 360

cgccgcaacg acctgtccct gcgcgtcgag cgcctcgccc tggcggacag cggccgctac 420

ttctgccgcg tggagttcac cggcgacgcc cacgatcgct atgagagtcg ccatggggtc 480

cgtctgcgcg tgactgcagc tgcgccgcgg atcgtcaaca tctcggtgct gccgggcccc 540

gcgcacgcct tccgcgcgct ctgcaccgcc gaggggggagc ccccgcccgc cctcgcctgg 600

tcgggtcccg ccccaggcaa cagctccgct gccctgcagg gccagggtca cggctaccag 660

gtgaccgccg agttgcccgc gctgacccgc gacggccgct acacgtgcac ggcggccaat 720

agcctgggcc gcgccgaggc cagcgtctac ctgttccgct tccacggcgc ccccggaacc 780

tcgaccctag cgctcctgct gggcgcgctg ggcctcaagg ccttgctgct gcttggcatt 840

ctgggagcgc gtgccacccg acgccgacta gatcacctgg tcccccagga cacccctcca 900

cggtctcagg ctcaggagtc caattatgaa aatttgagcc agatgagtcc tccaggccac 960

cagctgccac gtgtttgctg tgaggaactc ctcagccatc accatctagt cattcaccat 1020

gagaaataa 1029

<210> 4
<211> 342
<212> PRT
<213> 小鼠 (Mus musculus)

<400> 4

Met Glu Gly Ser Leu Gln Leu Leu Ala Cys Leu Ala Cys Val Leu Gln
1 5 10 15

[0006]

Met Gly Ser Leu Val Lys Thr Arg Arg Asp Ala Ser Gly Asp Leu Leu
20 25 30

Asn Thr Glu Ala His Ser Ala Pro Ala Gln Arg Trp Ser Met Gln Val
35 40 45

Pro Ala Glu Val Asn Ala Glu Ala Gly Asp Ala Ala Val Leu Pro Cys
50 55 60

Thr Phe Thr His Pro His Arg His Tyr Asp Gly Pro Leu Thr Ala Ile
65 70 75 80

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

Ala Ala Pro Gly Ser Glu Leu Cys Gln Thr Ala Leu Ser Leu His Gly
100 105 110

Arg Phe Arg Leu Leu Gly Asn Pro Arg Arg Asn Asp Leu Ser Leu Arg
115 120 125

Val Glu Arg Leu Ala Leu Ala Asp Ser Gly Arg Tyr Phe Cys Arg Val
130 135 140

Glu Phe Thr Gly Asp Ala His Asp Arg Tyr Glu Ser Arg His Gly Val
145 150 155 160

[0007]

Arg Leu Arg Val Thr Ala Ala Ala Pro Arg Ile Val Asn Ile Ser Val
165 170 175

Leu Pro Gly Pro Ala His Ala Phe Arg Ala Leu Cys Thr Ala Glu Gly
180 185 190

Glu Pro Pro Pro Ala Leu Ala Trp Ser Gly Pro Ala Pro Gly Asn Ser
195 200 205

Ser Ala Ala Leu Gln Gly Gln Gly His Gly Tyr Gln Val Thr Ala Glu
210 215 220

Leu Pro Ala Leu Thr Arg Asp Gly Arg Tyr Thr Cys Thr Ala Ala Asn
225 230 235 240

Ser Leu Gly Arg Ala Glu Ala Ser Val Tyr Leu Phe Arg Phe His Gly
245 250 255

Ala Pro Gly Thr Ser Thr Leu Ala Leu Leu Leu Gly Ala Leu Gly Leu
260 265 270

Lys Ala Leu Leu Leu Leu Gly Ile Leu Gly Ala Arg Ala Thr Arg Arg
275 280 285

Arg Leu Asp His Leu Val Pro Gln Asp Thr Pro Pro Arg Ser Gln Ala
290 295 300

Gln Glu Ser Asn Tyr Glu Asn Leu Ser Gln Met Ser Pro Pro Gly His
305 310 315 320

[0008]

Gln Leu Pro Arg Val Cys Cys Glu Glu Leu Leu Ser His His His Leu
325 330 335

Val Ile His His Glu Lys
340

<210> 5
<211> 642
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 25A1轻链

<400> 5
gaaaatgtgc tcacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc 60

atatcctgca gtgccagctc aagtgtaagt tacatgtact ggtaccagca gaagccagga 120

tcctccccca aaccctggat ttatcgcaca tccaacctgg cttctggagt ccctgctcgc 180

ttcagtggca gtgggtctgg gacctcttac tctctcacaa tcagcagcat ggaggctgaa 240

gatgctgcca cttattactg ccagcagtgg agtagtaacc cactcacgtt cggtgctggg 300

accaagctgg agctgaaacg ggctgtggct gcaccatctg tcttcatctt cccgccatct 360

gatgagcagt tgaaatctgg aactgcctct gttgtgtgcc tgctgaataa cttctatccc 420

agagaggcca aagtacagtg gaaggtggat aacgccctcc aatcgggtaa ctcccaggag 480

agtgtcacag agcaggacag caaggacagc acctacagcc tcagcagcac cctgacgctg 540

agcaaagcag actacgagaa acacaaagtc tacgcctgcg aagtcaccca tcagggcctg 600

[0009] agctcgcccg tcacaaagag cttcaacagg ggagagtgtt ag 642

<210> 6

<211> 211

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 25A1轻链

<400> 6

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

Glu Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
35 40 45

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

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr
85 90 95

[0010]

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Val Ala Ala Pro Ser Val
100 105 110

Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser
115 120 125

Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln
130 135 140

Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val
145 150 155 160

Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu
165 170 175

Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu
180 185 190

Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg
195 200 205

Gly Glu Cys
210

<210> 7
<211> 1353
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 25A1重链

[0011]

<400> 7
gaggtccagc tgcaacaatc tgggactgag ctggtgaggc ctgggtcctc agtgaagatt 60

tcctgcaagg cttctggcta caccttcacc aggtactgga tggactgggt gaagcagagg 120

cctggacaag gccttgagtg gatcggagag attgatcctt ctgatagtta tactaactac 180

aatcaaaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagata aattctccag aacagcctat 240

atggaactca gcagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtgc aagatcgggg 300

gcctactcta gtgactatag ttacgacggg tttgcttact ggggccaagg gactctggtc 360

actgtctctg cagcctcaac gaagggccca tcggtcttcc ccctggcgcc ctgctccagg 420

agcacctccg agagcacagc cgccctgggc tgcctggtca aggactactt ccccgaaccg 480

gtgacggtgt cgtggaactc aggcgctctg accagcggcg tgcacacctt cccagctgtc 540

ctacagtcct caggactcta ctccctcagc agcgtggtga ccgtgccctc cagcaacttc 600

ggcacccaga cctacacctg caacgtagat cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag 660

acagttgagc gcaaatgttg tgtcgagtgc ccaccgtgcc cagcaccacc tgtggcagga 720

ccgtcagtct tccgcttccc cccaaaaccc aaggacaccc gcatgatctc ccggaccccc t 780

gaggtcacgt gcgtggtggt ggatgtgagc cacgaagacc ccgaggtcca gttcaactgg 840

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cacgggagga gcagttcaac 900

agcacgttcc gtgtggtcag cgtcctcacc gttgtgcacc aggactggct gaacggcaag 960

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaaggc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1020

aaaaccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 1080

[0012]

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctaccc cagcgacatc 1140

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac acctcccatg 1200

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1260

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 1320

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 1353

<210> 8

<211> 450

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 25A1重链

<400> 8

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

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

Trp Met Asp Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

[0013]

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

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

Ala Arg Ser Gly Ala Tyr Ser Ser Asp Tyr Ser Tyr Asp Gly Phe Ala
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
130 135 140

Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn
195 200 205

Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg
210 215 220

[0014]

Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

[0015]

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 9
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 25B4轻链

<400> 9
gatattgtga tgacccaggc tgcattctcc aatccagtca ctcttggaac atcagcttcc 60

atctcctgca ggtctagtaa gagtctccta catagtaatg gcatcactta tttgtattgg 120

tatctgcaga agccaggcca gtctcctcag ctcctgattt atcagatgtc caaccttgcc 180

[0016]
tcaggagtcc cagacaggtt cagtggcagt gggtcaggaa ctgctttcac actgagaatc 240

agtagagtgg aggctgagga tgtgggtgtt tattactgta tgcaacatct agaatatccg 300

tacacgttcg gaggggggac caagctggaa ataaaacggg ctgtggctgc accatctgtc 360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 600

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 660

<210> 10
<211> 217

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 25B4轻链

<400> 10

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

Thr Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

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

[0017]

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln His
85 90 95

Leu Glu Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
115 120 125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205

[0018]

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 11
<211> 1335
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 25B4重链

<400> 11
caggtccaag tgcagcagcc tggggctgaa attgtgaggc ctggggcttc agtgaagctg 60

tcctgcaagg cttctggcta caccttcacc agctactgga tgcactgggt gaagcagagg 120

cctggacaag gccttgagtg gattggactg attaatccta ccaacggtcg tactaactac 180

aatgagaagt tcaagagcaa ggccacactg actgtagaca aatcctccag cacagcctac 240

atgcaactca gcagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtgc aagaggggg 300

gacggggact actttgacta ctggggccaa ggcaccactc tcacagtctc ctcagcctca 360

acgaagggcc catcggtctt ccccctggcg ccctgctcca ggagcacctc cgagagcaca 420

gccgccctgg gctgcctggt caaggactac ttccccgaac cggtgacggt gtcgtggaac 480

tcaggcgctc tgaccagcgg cgtgcacacc ttcccagctg tcctacagtc ctcaggactc 540

tactccctca gcagcgtggt gaccgtgccc tccagcaact tcggcaccca gacctacacc 600

tgcaacgtag atcacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agacagttga gcgcaaatgt 660

[0019] tgtgtcgagt gcccaccgtg cccagcacca cctgtggcag gaccgtcagt cttccgcttc 720

cccccaaaac ccaaggacac ccgcatgatc tcccggaccc ctgaggtcac gtgcgtggtg 780

gtggatgtga gccacgaaga ccccgaggtc cagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag 840

gtgcataatg ccaagacaaa gccacgggag gagcagttca acagcacgtt ccgtgtggtc 900

agcgtcctca ccgttgtgca ccaggactgg ctgaacggca aggagtacaa gtgcaaggtc 960

tccaacaaag gcctcccagc ccccatcgag aaaaccatct ccaaaaccaa agggcagccc 1020

cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca tcccgggagg agatgaccaa gaaccaggtc 1080

agcctgacct gcctggtcaa aggcttctac cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1140

aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acacctcccg tgctggactc cgacggctcc 1200

ttcttcctct acagcaagct caccgtggac aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc 1260

tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cgcagaagag cctctccctg 1320

tctccgggta aatga 1335

<210> 12
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 25B4重链

<400> 12

Gln Val Gln Val Gln Gln Pro Gly Ala Glu Ile Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

[0020]

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

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Thr Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Gly Asp Gly Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

[0021]

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

[0022]

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 13
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工序列

[0023]

<220>
<223> 25B8轻链

<400> 13
gatattgtga tgacccaggc tgcaccctct gtacctgtca ctcctggaga gtcagtatcc 60

atctcctgca ggtctactaa gagtctcctg catagtaatg gcaacactta cttgtattgg 120

ttcctgcaga ggccaggcca gtctcctcag ctcctgatat atcggatgtc caaccttgcc 180

tcaggagtcc cagacaggtt cagtggcagt gggtcaggaa ctgctttcac actgagaatc 240

agtagagtgg aggctgagga tgtgggtgtt tattactgta tgcaacatct agaatatcct 300

ttcacgttcg gaggggggac caagctggaa ataaaacggg ctgtggctgc accatctgtc 360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 600

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 660

<210> 14
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 25B8轻链

<400> 14

[0024] Asp Ile Val Met Thr Gln Ala Ala Pro Ser Val Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Ser Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Thr Lys Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Phe Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln His
85 90 95

Leu Glu Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
115 120 125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160

[0025]

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 15

<211> 1350

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 25B8重链

<400> 15

gagatccagc tgcagcagtc tggagttgag ctggtgaggc ctggggcttc agtgacgctg 60

tcctgcaagg cttcgggcta cacatttact gactatgaca tgcactgggt gaagcagaca 120

cctgttcatg gcctggaatg gattggaact attgatcctg aaactggtgg tactgcctac 180

aatcagaagt tcaagggcaa ggccacactg actgcggaca gatcctccac cacagcctac 240

atggagctca gcagcctgac atctgaggac tctgccgtct attactgtac aactttctac 300

tatagtcact ataattacga cgtggggttt gcttactggg gccaagggac tctggtcact 360

[0026] gtctctgcag cctcaacgaa gggcccatcg gtcttccccc tggcgccctg ctccaggagc 420

acctccgaga gcacagccgc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgctctgacc agcggcgtgc acaccttccc agctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag caacttcggc 600

acccagacct acacctgcaa cgtagatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaca 660

gttgagcgca aatgttgtgt cgagtgccca ccgtgcccag caccacctgt ggcaggaccg 720

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccgca tgatctcccg gacccctgag 780

gtcacgtgcg tggtggtgga tgtgagccac gaagaccccg aggtccagtt caactggtac 840

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccac gggaggagca gttcaacagc 900

acgttccgtg tggtcagcgt cctcaccgtt gtgcaccagg actggctgaa cggcaaggag 960

tacaagtgca aggtctccaa caaaggcctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 1020

accaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 1080

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctaccccag cgacatcgcc 1140

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacacc tcccatgctg 1200

gactccgacg gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 1260

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 1320

aagagcctct ccctgtctcc gggtaaatga 1350

[0027]

<210> 16

<211> 449

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 25B8重链

<400> 16

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

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

Asp Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Val His Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Thr Ile Asp Pro Glu Thr Gly Gly Thr Ala Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

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

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

[0028]

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys
210 215 220

Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

[0029] Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

[0030]

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 17
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 25C1轻链

<400> 17
gatattgtga tgacccaggc tgcaccctct gtacctgtca ctcctggaga gtcagtatcc 60

atctcctgca ggtctagtaa gagtctcctg catagtaatg gcaacactta cttgtattgg 120

ttcctgcaga ggccaggcca gtccctcag ctcctgatat atcggatgtc caaccttgcc 180

tcaggagtcc cagacaggtt cagtggcagt gggtcaggaa ctgctttcac actgagaatc 240

agtagagtgg aggctgagga tgtgggtgtt tattactgta tgcaacatct agaatatcct 300

ttcacgttcg gaggggggac caagctggaa ataaaacggg ctgtggctgc accatctgtc 360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 600

[0031] gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 660

<210> 18

<211> 217

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 25C1轻链

<400> 18

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

Glu Ser Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Phe Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln His
85 90 95

[0032] Leu Glu Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
115 120 125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 19
<211> 1422
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 25C1重链

[0033]

<400> 19
gagatccagc tgcagcagtc tggagctgag ctggtgaggc ctggggcttc agtgacgctg 60

tcctgcaagg cttcgggcta cacatttact gactatgaaa tgcactgggt gaagcagaca 120

cctgttcatg gcctggaatg gattggagct attgatcctg aaactggtgg tactgcctac 180

aatcagaagt tcaagggcaa ggccacactg actgcagaca aatcctccag cacagcctac 240

atggagctca gcagcctgac atctgaggac tctgccgtct attactgtac aagtttctac 300

tatacttact ataattacga cgtggggttt gcttactggg gccaagggac tctggtcact 360

gtctctgcag cctcaactgg ggcgtcttat tactatgcta tggaccactg gggtcaagga 420

acctcagtca ccgtctcctc agcctcaacg aagggcccat cggtcttccc cctggcgccc 480

tgctccagga gcacctccga gagcacagcc gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc 540

cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca ggcgctctga ccagcggcgt gcacaccttc 600

ccagctgtcc tacagtcctc aggactctac tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc 660

agcaacttcg gcacccagac ctacacctgc aacgtagatc acaagcccag caacaccaag 720

gtggacaaga cagttgagcg caaatgttgt gtcgagtgcc caccgtgccc agcaccacct 780

gtggcaggac cgtcagtctt ccgcttcccc ccaaaaccca aggacacccg catgatctcc 840

cggacccctg aggtcacgtg cgtggtggtg gatgtgagcc acgaagaccc cgaggtccag 900

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc acgggaggag 960

cagttcaaca gcacgttccg tgtggtcagc gtcctcaccg ttgtgcacca ggactggctg 1020

aacggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaaggcc tcccagcccc catcgagaaa 1080

[0034] accatctcca aaaccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1140

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctacccc 1200

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccaca 1260

cctcccatgc tggactccga cggctccttc ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag 1320

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1380

cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggtaaat ga 1422

<210> 20

<211> 449

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 25C1重链

<400> 20

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

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

Glu Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Val His Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ala Ile Asp Pro Glu Thr Gly Gly Thr Ala Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

[0035]

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Ser Phe Tyr Tyr Thr Tyr Tyr Asn Tyr Asp Val Gly Phe Ala Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

[0036]

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys
210 215 220

Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

[0037]

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 21

<211> 660

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 25D8轻链

<400> 21

[0038]

gatattgtga tgacccaggc tgcattctcc aatccagtca ctcttggaac atcagcttcc 60

atctcctgca ggtctagtaa gagtctccta catagtaatg gcatcactta tttgtattgg 120

tatctgcaga agccaggcca gtctcctcag ctcctgattt atcagatgtc caaccttgcc 180

tcaggagtcc cagacaggtt cagtagcagt gggtcaggaa ctgatttcac actgagaatc 240

agcagagtgg aggctgagga tgtgggtgtt tattactgtg ctcaaaatct agaacttccg 300

tacacgttcg gaggggggac caagctggaa ataaaacggg ctgtggctgc accatctgtc 360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 600

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 660

<210> 22

<211> 217

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 25D8轻链

<400> 22

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

Thr Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

[0039]

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

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

Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
115 120 125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190

[0040]

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 23
<211> 1335
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 25D8重链

<400> 23
caggtccaag tgcagcagcc tggggctgag cttgtgaagc ctggggcttc ggtgaagctg 60

tcctgcaagg cttctggcta caccttcacc agctactgga tgcactgggt gaagcagagg 120

cctggacaag gccttgagtg gattggactg attaatccta gcaacgctcg tactaactac 180

aatgagaagt tcaataccaa ggccacactg actgtagaca aatcctccag cacagcctac 240

atgcaactca gcagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtgc aagaggggg 300

gacggggact actttgacta ctggggccaa ggcaccactc tcacagtctc ctcagcctca 360

acgaagggcc catcggtctt ccccctggcg ccctgctcca ggagcacctc cgagagcaca 420

gccgccctgg gctgcctggt caaggactac ttccccgaac cggtgacggt gtcgtggaac 480

tcaggcgctc tgaccagcgg cgtgcacacc ttcccagctg tcctacagtc ctcaggactc 540

tactccctca gcagcgtggt gaccgtgccc tccagcaact tcggcaccca gacctacacc 600

[0041] tgcaacgtag atcacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agacagttga gcgcaaatgt 660

tgtgtcgagt gcccaccgtg cccagcacca cctgtggcag gaccgtcagt cttccgcttc 720

cccccaaaac ccaaggacac ccgcatgatc tcccggaccc ctgaggtcac gtgcgtggtg 780

gtggatgtga gccacgaaga ccccgaggtc cagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag 840

gtgcataatg ccaagacaaa gccacgggag gagcagttca acagcacgtt ccgtgtggtc 900

agcgtcctca ccgttgtgca ccaggactgg ctgaacggca aggagtacaa gtgcaaggtc 960

tccaacaaag gcctcccagc ccccatcgag aaaaccatct ccaaaaccaa agggcagccc 1020

cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca tcccgggagg agatgaccaa gaaccaggtc 1080

agcctgacct gcctggtcaa aggcttctac cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1140

aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acacctcccg tgctggactc cgacggctcc 1200

ttcttcctct acagcaagct caccgtggac aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc 1260

tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cgcagaagag cctctccctg 1320

tctccgggta aatga 1335

<210> 24

<211> 444

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 25D8重链

<400> 24

[0042] Gln Val Gln Val Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Ser Asn Ala Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Asn Thr Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Gly Asp Gly Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

[0043]

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

[0044]

Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

[0045]

<210> 25
<211> 642
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 25E5轻链

<400> 25
caaattgttc tcacccagtc tccaacactc atgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc 60

atgacctgca gtgccagctc aagtgtaagt tacatgtact ggtaccagca gaagccaaga 120

tcctccccca aaccctggat ttatcgcaca tccaacctgg tttctggagt ccctgtacgc 180

ttcagtggca gtgggtctgg gacctcttac tctctcacaa tcagcagcat ggaggctgaa 240

gatgctgcca cttattactg ccagcagtgg agtagtaacc cacccacgtt cggtgctggg 300

accaagctgg agctgaaacg ggctgtggct gcaccatctg tcttcatctt cccgccatct 360

gatgagcagt tgaaatctgg aactgcctct gttgtgtgcc tgctgaataa cttctatccc 420

agagaggcca aagtacagtg gaaggtggat aacgccctcc aatcgggtaa ctcccaggag 480

agtgtcacag agcaggacag caaggacagc acctacagcc tcagcagcac cctgacgctg 540

agcaaagcag actacgagaa acacaaagtc tacgcctgcg aagtcaccca tcagggcctg 600

agctcgcccg tcacaaagag cttcaacagg ggagagtgtt ag 642

<210> 26
<211> 211
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 25E5轻链

<400> 26

[0046]

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

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Arg Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
35 40 45

Arg Thr Ser Asn Leu Val Ser Gly Val Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Val Ala Ala Pro Ser Val
100 105 110

Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser
115 120 125

Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln
130 135 140

[0047]

Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val
145 150 155 160

Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu
165 170 175

Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu
180 185 190

Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg
195 200 205

Gly Glu Cys
210

<210> 27

<211> 1341

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 25E5重链

<400> 27

gaagtgaagc ttgaggagtc tggaggtggc ctggtgcagc ctggaggatc cctgaaactc 60

tcctgtgcag cctcaggatt cgattttagt aaagactgga tgagttgggt ccggcaggct 120

ccagggaaag ggctagaatg gattggagaa attaatccag atagcagtac gataaactat 180

gcaccatctc ttaaggataa attcatcatc tccagagaga acgccaaaaa tacgctgtac 240

ctgcaaatga gcaaagtgag atctgaggac acagcccttt attactgttc aagactagag 300

[0048]

gactacgaag actggtactt cgatgtctgg ggcgcaggga ccacggtcac cgtctcctca 360

gcctcaacga agggcccatc ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 420

agcacagccg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 480

tggaactcag gcgctctgac cagcggcgtg cacaccttcc cagctgtcct acagtcctca 540

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg cacccagacc 600

tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc 660

aaatgttgtg tcgagtgccc accgtgccca gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc 720

ctcttccccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggacccctga ggtcacgtgc 780

gtggtggtgg atgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggacggc 840

gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt 900

gtggtcagcg tcctcaccgt tgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc 960

aaggtctcca acaaaggcct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggg 1020

cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg cccccatccc gggaggagat gaccaagaac 1080

caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1140

gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccatgct ggactccgac 1200

ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 1260

gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1320

tccctgtctc cgggtaaatg a 1341

[0049] <210> 28
<211> 446
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 25E5重链

<400> 28

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Lys Asp
20 25 30

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

Gly Glu Ile Asn Pro Asp Ser Ser Thr Ile Asn Tyr Ala Pro Ser Leu
50 55 60

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

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

Ser Arg Leu Glu Asp Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala
100 105 110

[0050]

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val
210 215 220

Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

[0051]

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

[0052]

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 29
<211> 645
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 25E6轻链

<400> 29
agtattgtga tgacccagac tcccaaattc ctgcttgtat cagcaggaga cagggttacc 60

ataacctgca aggccagtca gagtgtgagt aatgctgtag cttggtacca acagaagcca 120

gggcagtctc ctaaactgct gatatactat acatccaatc gctacactgg agtccctgat 180

cgcttcactg gcagtggata tgggacggat ttcactttca ccatcaccac tgtgcaggct 240

gaagacctgg cagtttattt ctgtcagcag gattatacct ctccgtggac gttcggtgga 300

ggcaccaagc tggaaatcaa acgggctgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gttag 645

[0053]

<210> 30

<211> 212

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 25E6轻链

<400> 30

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

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

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

Tyr Tyr Thr Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Thr Thr Val Gln Ala
65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Tyr Thr Ser Pro Trp
85 90 95

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

[0054]

Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala
115 120 125

Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val
130 135 140

Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser
145 150 155 160

Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr
165 170 175

Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys
180 185 190

Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn
195 200 205

Arg Gly Glu Cys
210

<210> 31
<211> 1317
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 25E6重链

<400> 31

[0055]

caggtccaac tgcagcagcc tggggctgaa ctggcgaagc ctggggcttc agtgaagttg 60

tcctgcaagg cttctggcta caccttcaac acctataata tgtactggtt gaaacagagg 120

cctgggcaag gccttgagtg gattgggggg attgatccta gcaatggtga tactaaaatc 180

aatgagaagt tcaagaacaa ggccacactg actgttgaca aatcctccag tacagcctat 240

atgcaactca gcggcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtac aagccatacg 300

tactggggcc aagggactct ggtcactgtc tctgcagcct caacgaaggg cccatcggtc 360

ttccccctgg cgccctgctc caggagcacc tccgagagca cagccgccct gggctgcctg 420

gtcaaggact acttccccga accggtgacg gtgtcgtgga actcaggcgc tctgaccagc 480

ggcgtgcaca ccttcccagc tgtcctacag tcctcaggac tctactccct cagcagcgtg 540

gtgaccgtgc cctccagcaa cttcggcacc cagacctaca cctgcaacgt agatcacaag 600

cccagcaaca ccaaggtgga caagacagtt gagcgcaaat gttgtgtcga gtgcccaccg 660

tgcccagcac cacctgtggc aggaccgtca gtcttccgct tccccccaaa acccaaggac 720

acccgcatga tctcccggac ccctgaggtc acgtgcgtgg tggtggatgt gagccacgaa 780

gaccccgagg tccagttcaa ctggtacgtg gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca 840

aagccacggg aggagcagtt caacagcacg ttccgtgtgg tcagcgtcct caccgttgtg 900

caccaggact ggctgaacgg caaggagtac aagtgcaagg tctccaacaa aggcctccca 960

gcccccatcg agaaaaccat ctccaaaacc aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac 1020

accctgcccc catcccggga ggagatgacc aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc 1080

aaaggcttct accccagcga catcgccgtg gagtgggaga gcaatgggca gccggagaac 1140

[0056] aactacaaga ccacacctcc catgctggac tccgacggct ccttcttcct ctacagcaag 1200

ctcaccgtgg acaagagcag gtggcagcag gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat 1260

gaggctctgc acaaccacta cacgcagaag agcctctccc tgtctccggg taaatga 1317

<210> 32

<211> 438

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 25E6重链

<400> 32

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Ala Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

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

Asn Met Tyr Trp Leu Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Gly Ile Asp Pro Ser Asn Gly Asp Thr Lys Ile Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

[0057]

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

Thr Ser His Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
100 105 110

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
115 120 125

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
130 135 140

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
145 150 155 160

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
165 170 175

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
180 185 190

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
195 200 205

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
210 215 220

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
225 230 235 240

[0058]

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
245 250 255

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
260 265 270

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
275 280 285

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
290 295 300

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
305 310 315 320

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
325 330 335

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
340 345 350

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
355 360 365

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
370 375 380

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
385 390 395 400

[0059]

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
405 410 415

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
420 425 430

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435

<210> 33
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 25E9轻链

<400> 33

gatattgtga tgacccaggc tgcaccctct gtacctgtca ctcctggaga gtcagtatcc 60

atctcctgca ggtctactaa gagtctcctg catagtaatg gcaacactta cttgtattgg 120

ttcctgcaga ggccaggcca gtctcctcag ctcctgatat atcggatgtc caaccttgcc 180

tcaggagtcc cagacaggtt cagtggcagt gggtcaggaa ctgctttcac actgagaatc 240

agtagagtgg aggctgagga tgtgggtgtt tattactgta tgcaacatct agaatatcct 300

ttcacgttcg gaggggggac caagctggaa ataaaacggg ctgtggctgc accatctgtc 360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420

[0060]

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 600

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 660

<210> 34

<211> 217

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 25E9轻链

<400> 34

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

Glu Ser Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Thr Lys Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Phe Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

[0061]

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln His
85 90 95

Leu Glu Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
115 120 125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

[0062]

<210> 35
<211> 1422
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 25E9重链

<400> 35
gagatccagc tgcagcagtc tggagttgag ctggtgaggc ctggggcttc agtgacgctg 60

tcctgcaagg cttcgggcta cacatttact gactatgaca tgcactgggt gaagcagaca 120

cctgttcatg gcctggaatg gattggaact attgatcctg aaactggtgg tactgcctac 180

aatcagaagt tcaagggcaa ggccacactg actgcggaca gatcctccac cacagcctac 240

atggagctca gcagcctgac atctgaggac tctgccgtct attactgtac aagtttctac 300

tatacttact ctaattacga cgtggggttt gcttactggg gccaagggac tctggtcact 360

gtctctgcag cctcaactgg ggcgtcttat tactatgcta tggaccactg gggtcaagga 420

acctcagtca ccgtctcctc agcctcaacg aagggcccat cggtcttccc cctggcgccc 480

tgctccagga gcacctccga gagcacagcc gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc 540

cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca ggcgctctga ccagcggcgt gcacaccttc 600

ccagctgtcc tacagtcctc aggactctac tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc 660

agcaacttcg gcacccagac ctacacctgc aacgtagatc acaagcccag caacaccaag 720

gtggacaaga cagttgagcg caaatgttgt gtcgagtgcc caccgtgccc agcaccacct 780

gtggcaggac cgtcagtctt ccgcttcccc ccaaaaccca aggacacccg catgatctcc 840

cggacccctg aggtcacgtg cgtggtggtg gatgtgagcc acgaagaccc cgaggtccag 900

[0063]

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc acgggaggag 960

cagttcaaca gcacgttccg tgtggtcagc gtcctcaccg ttgtgcacca ggactggctg 1020

aacggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaaggcc tcccagcccc catcgagaaa 1080

accatctcca aaaccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc 1140

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctacccc 1200

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccaca 1260

cctcccatgc tggactccga cggctccttc ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag 1320

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1380

cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggtaaat ga 1422

<210> 36

<211> 449

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 25E9重链

<400> 36

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

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

[0064]

Asp Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Val His Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Thr Ile Asp Pro Glu Thr Gly Gly Thr Ala Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Thr Ser Phe Tyr Tyr Thr Tyr Ser Asn Tyr Asp Val Gly Phe Ala Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

[0065]

Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys
210 215 220

Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

[0066] Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 37
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 25A1轻链可变域

[0067]

<400> 37
gaaaatgtgc tcacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc 60

atatcctgca gtgccagctc aagtgtaagt tacatgtact ggtaccagca gaagccagga 120

tcctccccca aaccctggat ttatcgcaca tccaacctgg cttctggagt ccctgctcgc 180

ttcagtggca gtgggtctgg gacctcttac tctctcacaa tcagcagcat ggaggctgaa 240

gatgctgcca cttattactg ccagcagtgg agtagtaacc cactcacgtt cggtgctggg 300

accaagctgg agctgaaa 318

<210> 38
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 25A1轻链可变域

<400> 38

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

Glu Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
35 40 45

Arg Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
[0068] 50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr
85 90 95

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 39

<211> 372

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 25A1重链可变域

<400> 39

gaggtccagc tgcaacaatc tgggactgag ctggtgaggc ctgggtcctc agtgaagatt 60

tcctgcaagg cttctggcta caccttcacc aggtactgga tggactgggt gaagcagagg 120

cctggacaag gccttgagtg gatcggagag attgatcctt ctgatagtta tactaactac 180

aatcaaaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagata aattctccag aacagcctat 240

atggaactca gcagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtgc aagatcgggg 300

gcctactcta gtgactatag ttacgacggg tttgcttact ggggccaagg gactctggtc 360

actgtctctg ca 372

[0069]

<210> 40

<211> 124

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 25A1重链可变域

<400> 40

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

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

Trp Met Asp Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Gly Ala Tyr Ser Ser Asp Tyr Ser Tyr Asp Gly Phe Ala
100 105 110

[0070]

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115 120

<210> 41
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 25B4轻链可变域

<400> 41
gatattgtga tgacccaggc tgcattctcc aatccagtca ctcttggaac atcagcttcc 60

atctcctgca ggtctagtaa gagtctccta catagtaatg gcatcactta tttgtattgg 120

tatctgcaga agccaggcca gtctcctcag ctcctgattt atcagatgtc caaccttgcc 180

tcaggagtcc cagacaggtt cagtggcagt gggtcaggaa ctgctttcac actgagaatc 240

agtagagtgg aggctgagga tgtgggtgtt tattactgta tgcaacatct agaatatccg 300

tacacgttcg gaggggggac caagctggaa ataaaa 336

<210> 42

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 25B4轻链可变域

<400> 42

[0071] Asp Ile Val Met Thr Gln Ala Ala Phe Ser Asn Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Thr Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln His
85 90 95

Leu Glu Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 43
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 25B4重链可变域

<400> 43
caggtccaag tgcagcagcc tggggctgaa attgtgaggc ctggggcttc agtgaagctg 60

[0072]

tcctgcaagg cttctggcta caccttcacc agctactgga tgcactgggt gaagcagagg 120

cctggacaag gccttgagtg gattggactg attaatccta ccaacggtcg tactaactac 180

aatgagaagt tcaagagcaa ggccacactg actgtagaca aatcctccag cacagcctac 240

atgcaactca gcagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtgc aagaggggggg 300

gacggggact actttgacta ctggggccaa ggcaccactc tcacagtctc ctca 354

<210> 44
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 25B4重链可变域

<400> 44

Gln Val Gln Val Gln Gln Pro Gly Ala Glu Ile Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Thr Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

[0073]

Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Gly Asp Gly Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 45
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 25B8轻链可变域

<400> 45

gatattgtga tgacccaggc tgcaccctct gtacctgtca ctcctggaga gtcagtatcc 60

atctcctgca ggtctactaa gagtctcctg catagtaatg gcaacactta cttgtattgg 120

ttcctgcaga ggccaggcca gtctcctcag ctcctgatat atcggatgtc caaccttgcc 180

tcaggagtcc cagacaggtt cagtggcagt gggtcaggaa ctgctttcac actgagaatc 240

agtagagtgg aggctgagga tgtgggtgtt tattactgta tgcaacatct agaatatcct 300

ttcacgttcg gaggggggac caagctggaa ataaaa 336

<210> 46

[0074] <211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 25B8轻链可变域

<400> 46

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

Glu Ser Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Thr Lys Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Phe Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln His
85 90 95

Leu Glu Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

[0075]

<210> 47
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 25B8重链可变域

<400> 47
gagatccagc tgcagcagtc tggagttgag ctggtgaggc ctggggcttc agtgacgctg 60

tcctgcaagg cttcgggcta cacatttact gactatgaca tgcactgggt gaagcagaca 120

cctgttcatg gcctggaatg gattggaact attgatcctg aaactggtgg tactgcctac 180

aatcagaagt tcaagggcaa ggccacactg actgcggaca gatcctccac cacagcctac 240

atggagctca gcagcctgac atctgaggac tctgccgtct attactgtac aactttctac 300

tatagtcact ataattacga cgtggggttt gcttactggg gccaagggac tctggtcact 360

gtctctgca 369

<210> 48

<211> 123

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 25B8重链可变域

<400> 48

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

[0076] Ser Val Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asp Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Val His Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Thr Ile Asp Pro Glu Thr Gly Gly Thr Ala Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

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

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115 120

<210> 49
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 25C1轻链可变域

<400> 49
gatattgtga tgacccaggc tgcaccctct gtacctgtca ctcctggaga gtcagtatcc 60

[0077]

atctcctgca ggtctagtaa gagtctcctg catagtaatg gcaacactta cttgtattgg 120

ttcctgcaga ggccaggcca gtcccctcag ctcctgatat atcggatgtc caaccttgcc 180

tcaggagtcc cagacaggtt cagtggcagt gggtcaggaa ctgctttcac actgagaatc 240

agtagagtgg aggctgagga tgtgggtgtt tattactgta tgcaacatct agaatatcct 300

ttcacgttcg gaggggggac caagctggaa ataaaa 336

<210> 50
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 25C1轻链可变域

<400> 50

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

Glu Ser Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Phe Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

[0078] Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ala Phe Thr Leu Arg Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln His
85 90 95

Leu Glu Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 51
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 25C1重链可变域

<400> 51

gagatccagc tgcagcagtc tggagctgag ctggtgaggc ctggggcttc agtgacgctg 60

tcctgcaagg cttcgggcta cacatttact gactatgaaa tgcactgggt gaagcagaca 120

cctgttcatg gcctggaatg gattggagct attgatcctg aaactggtgg tactgcctac 180

aatcagaagt tcaagggcaa ggccacactg actgcagaca aatcctccag cacagcctac 240

atggagctca gcagcctgac atctgaggac tctgccgtct attactgtac aagtttctac 300

tatacttact ataattacga cgtggggttt gcttactggg gccaagggac tctggtcact 360

gtctctgca 369

[0079]

<210> 52

<211> 123

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 25C1重链可变域

<400> 52

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

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

Glu Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Val His Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ala Ile Asp Pro Glu Thr Gly Gly Thr Ala Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Ser Phe Tyr Tyr Thr Tyr Tyr Asn Tyr Asp Val Gly Phe Ala Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115 120

[0080]

<210> 53
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 25D8轻链可变域

<400> 53
gatattgtga tgacccaggc tgcattctcc aatccagtca ctcttggaac atcagcttcc 60

atctcctgca ggtctagtaa gagtctccta catagtaatg gcatcactta tttgtattgg 120

tatctgcaga agccaggcca gtctcctcag ctcctgattt atcagatgtc caaccttgcc 180

tcaggagtcc cagacaggtt cagtagcagt gggtcaggaa ctgatttcac actgagaatc 240

agcagagtgg aggctgagga tgtgggtgtt tattactgtg ctcaaaatct agaacttccg 300

tacacgttcg gagggggggac caagctggaa ataaaa 336

<210> 54

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 25D8轻链可变域

<400> 54

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

[0081] Thr Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

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

Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 55
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 25D8重链可变域

<400> 55
caggtccaag tgcagcagcc tggggctgag cttgtgaagc ctggggcttc ggtgaagctg 60

tcctgcaagg cttctggcta caccttcacc agctactgga tgcactgggt gaagcagagg 120

cctggacaag gccttgagtg gattggactg attaatccta gcaacgctcg tactaactac 180

[0082]

aatgagaagt tcaataccaa ggccacactg actgtagaca aatcctccag cacagcctac 240

atgcaactca gcagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtgc aagaggggag 300

gacggggact actttgacta ctggggccaa ggcaccactc tcacagtctc ctca 354

<210> 56
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 25D8重链可变域

<400> 56

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

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

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Ser Asn Ala Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Asn Thr Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
[0083] 85 90 95

Ala Arg Gly Gly Asp Gly Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 57
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 25E5轻链可变域

<400> 57

caaattgttc tcacccagtc tccaacactc atgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc 60

atgacctgca gtgccagctc aagtgtaagt tacatgtact ggtaccagca gaagccaaga 120

tcctccccca aaccctggat ttatcgcaca tccaacctgg tttctggagt ccctgtacgc 180

ttcagtggca gtgggtctgg gacctcttac tctctcacaa tcagcagcat ggaggctgaa 240

gatgctgcca cttattactg ccagcagtgg agtagtaacc cacccacgtt cggtgctggg 300

accaagctgg agctgaaa 318

<210> 58

<211> 106

<212> PRT

<213> 人工序列

[0084]

<220>

<223> 25E5轻链可变域

<400> 58

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

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Arg Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
35 40 45

Arg Thr Ser Asn Leu Val Ser Gly Val Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 59
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

[0085]
<220>
<223> 25E5重链可变域

<400> 59
gaagtgaagc ttgaggagtc tggaggtggc ctggtgcagc ctggaggatc cctgaaactc 60

tcctgtgcag cctcaggatt cgattttagt aaagactgga tgagttgggt ccggcaggct 120

ccagggaaag ggctagaatg gattggagaa attaatccag atagcagtac gataaactat 180

gcaccatctc ttaaggataa attcatcatc tccagagaga acgccaaaaa tacgctgtac 240

ctgcaaatga gcaaagtgag atctgaggac acagcccttt attactgttc aagactagag 300

gactacgaag actggtactt cgatgtctgg ggcgcaggga ccacggtcac cgtctcctca 360

<210> 60
<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 25F5重链可变域

<400> 60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Lys Asp
20 25 30

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

[0086]

Gly Glu Ile Asn Pro Asp Ser Ser Thr Ile Asn Tyr Ala Pro Ser Leu
50 55 60

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

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

Ser Arg Leu Glu Asp Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 61

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 25E6轻链可变域

<400> 61

agtattgtga tgacccagac tcccaaattc ctgcttgtat cagcaggaga cagggttacc 60

ataacctgca aggccagtca gagtgtgagt aatgctgtag cttggtacca acagaagcca 120

gggcagtctc ctaaactgct gatatactat acatccaatc gctacactgg agtccctgat 180

cgcttcactg gcagtggata tgggacggat ttcactttca ccatcaccac tgtgcaggct 240

[0087]

gaagacctgg cagtttattt ctgtcagcag gattatacct ctccgtggac gttcggtgga 300

ggcaccaagc tggaaatcaa a 321

<210> 62

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 25E6轻链可变域

<400> 62

Ser Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Lys Phe Leu Leu Val Ser Ala Gly

1 5 10 15

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

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

Tyr Tyr Thr Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Thr Thr Val Gln Ala
65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Tyr Thr Ser Pro Trp
85 90 95

[0088]

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 63
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 25E6重链可变域

<400> 63
caggtccaac tgcagcagcc tggggctgaa ctggcgaagc ctggggcttc agtgaagttg 60

tcctgcaagg cttctggcta caccttcaac acctataata tgtactggtt gaaacagagg 120

cctgggcaag gccttgagtg gattgggggg attgatccta gcaatggtga tactaaaatc 180

aatgagaagt tcaagaacaa ggccacactg actgttgaca aatcctccag tacagcctat 240

atgcaactca gcggcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtac aagccatacg 300

tactggggcc aagggactct ggtcactgtc tctgca 336

<210> 64
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 25E6重链可变域

<400> 64

[0089] Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Ala Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

Asn Met Tyr Trp Leu Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Gly Ile Asp Pro Ser Asn Gly Asp Thr Lys Ile Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Ser His Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
100 105 110

<210> 65
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 25E9轻链可变域

<400> 65
gatattgtga tgacccaggc tgcaccctct gtacctgtca ctcctggaga gtcagtatcc 60

[0090]

atctcctgca ggtctactaa gagtctcctg catagtaatg gcaacactta cttgtattgg 120

ttcctgcaga ggccaggcca gtctcctcag ctcctgatat atcggatgtc caaccttgcc 180

tcaggagtcc cagacaggtt cagtggcagt gggtcaggaa ctgctttcac actgagaatc 240

agtagagtgg aggctgagga tgtgggtgtt tattactgta tgcaacatct agaatatcct 300

ttcacgttcg gaggggggac caagctggaa ataaaa 336

<210> 66
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 25E9轻链可变域

<400> 66

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

Glu Ser Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Thr Lys Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Phe Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

[0091] Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ala Phe Thr Leu Arg Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln His
85 90 95

Leu Glu Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 67
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 25E9重链可变域

<400> 67

gagatccagc tgcagcagtc tggagttgag ctggtgaggc ctggggcttc agtgacgctg 60

tcctgcaagg cttcgggcta cacatttact gactatgaca tgcactgggt gaagcagaca 120

cctgttcatg gcctggaatg gattggaact attgatcctg aaactggtgg tactgcctac 180

aatcagaagt tcaagggcaa ggccacactg actgcggaca gatcctccac cacagcctac 240

atggagctca gcagcctgac atctgaggac tctgccgtct attactgtac aagtttctac 300

tatacttact ctaattacga cgtggggttt gcttactggg gccaagggac tctggtcact 360

gtctctgca 369

[0092]

<210> 68

<211> 123

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 25E9重链可变域

<400> 68

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

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

Asp Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Val His Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Thr Ile Asp Pro Glu Thr Gly Gly Thr Ala Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Thr Ser Phe Tyr Tyr Thr Tyr Ser Asn Tyr Asp Val Gly Phe Ala Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115 120

[0093]

<210> 69
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 25A1轻链CDR1

<400> 69

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Tyr
1 5 10

<210> 70
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 25A1轻链CDR2

<400> 70

Arg Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 71
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 25A1轻链CDR3

[0094] <400> 71

Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr
1 5

<210> 72
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 25A1重链CDR1

<400> 72

Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Trp Met Asp
1 5 10

<210> 73

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 25A1重链CDR2

<400> 73

Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn
1 5 10

<210> 74

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

[0095]

<220>

<223> 25A1重链CDR3

<400> 74

Ala Arg Ser Gly Ala Tyr Ser Ser Asp Tyr Ser Tyr Asp Gly Phe Ala
1 5 10 15

Tyr

<210> 75

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 25B4轻链CDR1

<400> 75

Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr
1 5 10 15

<210> 76
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 25B4轻链CDR2

<400> 76

[0096] Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 77
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 25B4轻链CDR3

<400> 77

Met Gln His Leu Glu Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 78
<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 25B4重链CDR1

<400> 78

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met His
1 5 10

<210> 79

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 25B4重链CDR2

[0097]

<400> 79

Leu Ile Asn Pro Thr Asn Gly Arg Thr Asn
1 5 10

<210> 80

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 25B4重链CDR3

<400> 80

Ala Arg Gly Gly Asp Gly Asp Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 81

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 25B8轻链CDR1

<400> 81

Arg Ser Thr Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr
1 5 10 15

<210> 82

<211> 7

<212> PRT

[0098] <213> 人工序列

<220>

<223> 25B8轻链CDR2

<400> 82

Arg Met Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 83

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 25B8轻链CDR3

<400> 83

Met Gln His Leu Glu Tyr Pro Phe Thr
1 5

<210> 84
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 25B8重链CDR1

<400> 84

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Asp Met His
1 5 10

[0099]

<210> 85
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 25B8重链CDR2

<400> 85

Thr Ile Asp Pro Glu Thr Gly Gly Thr Ala
1 5 10

<210> 86
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 25B8重链CDR3

<400> 86

Thr Thr Phe Tyr Tyr Ser His Tyr Asn Tyr Asp Val Gly Phe Ala Tyr
1 5 10 15

<210> 87

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 25C1轻链CDR1

[0100] <400> 87

Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr
1 5 10 15

<210> 88

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 25C1轻链CDR2

<400> 88

Arg Met Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 89

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 25C1轻链CDR3

<400> 89

Met Gln His Leu Glu Tyr Pro Phe Thr
1 5

<210> 90

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

[0101]

<220>

<223> 25C1重链CDR1

<400> 90

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Glu Met His
1 5 10

<210> 91

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 25C1重链CDR2

<400> 91

Ala Ile Asp Pro Glu Thr Gly Gly Thr Ala
1 5 10

<210> 92
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 25C1重链CDR3

<400> 92

Thr Ser Phe Tyr Tyr Thr Tyr Tyr Asn Tyr Asp Val Gly Phe Ala Tyr
1 5 10 15

[0102]

<210> 93
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 25D8轻链CDR1

<400> 93

Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr
1 5 10 15

<210> 94
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 25D8轻链CDR2

<400> 94

Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 95
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 25D8轻链CDR3

<400> 95

[0103]

Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Tyr Thr
1 5

<210> 96
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 25D8重链CDR1

<400> 96

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met His
1 5 10

<210> 97
<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 25D8重链CDR2

<400> 97

Leu Ile Asn Pro Ser Asn Ala Arg Thr Asn
1 5 10

<210> 98

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 25D8重链CDR3

[0104]

<400> 98

Ala Arg Gly Gly Asp Gly Asp Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 99

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 25E5轻链CDR1

<400> 99

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Tyr
1 5 10

<210> 100

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 25E5轻链CDR2

<400> 100

Arg Thr Ser Asn Leu Val Ser
1 5

<210> 101

<211> 9

<212> PRT

[0105] <213> 人工序列

<220>

<223> 25E5轻链CDR3

<400> 101

Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Pro Thr
1 5

<210> 102

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 25E5重链CDR1

<400> 102

Gly Phe Asp Phe Ser Lys Asp Trp Met Ser
1 5 10

<210> 103
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 25E5重链CDR2

<400> 103

Glu Ile Asn Pro Asp Ser Ser Thr Ile Asn
1 5 10

[0106]

<210> 104
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 25E5重链CDR3

<400> 104

Ser Arg Leu Glu Asp Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 105
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 25E6轻链CDR1

<400> 105

Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Ala Val Ala
1 5 10

<210> 106

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 25E6轻链CDR2

[0107] <400> 106

Tyr Thr Ser Asn Arg Tyr Thr
1 5

<210> 107

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 25E6轻链CDR3

<400> 107

Gln Gln Asp Tyr Thr Ser Pro Trp Thr
1 5

<210> 108

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 25E6重链CDR1

<400> 108

Gly Tyr Thr Phe Asn Thr Tyr Asn Met Tyr

1 5 10

<210> 109

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

[0108]

<220>

<223> 25E6重链CDR2

<400> 109

Gly Ile Asp Pro Ser Asn Gly Asp Thr Lys

1 5 10

<210> 110

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 25E6重链CDR3

<400> 110

Thr Ser His Thr Tyr
1 5

<210> 111
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 25E9轻链CDR1

<400> 111

Arg Ser Thr Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr
1 5 10 15

[0109]

<210> 112
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 25E9轻链CDR2

<400> 112

Arg Met Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 113
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 25E9轻链CDR3

<400> 113

Met Gln His Leu Glu Tyr Pro Phe Thr
1 5

<210> 114
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 25E9重链CDR1

<400> 114

[0110]

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Asp Met His
1 5 10

<210> 115
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 25E9重链CDR2

<400> 115

Thr Ile Asp Pro Glu Thr Gly Gly Thr Ala
1 5 10

<210> 116
<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 25E9重链CDR3

<400> 116

Thr Ser Phe Tyr Tyr Thr Tyr Ser Asn Tyr Asp Val Gly Phe Ala Tyr
1 5 10 15

<210> 117

<211> 33

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的寡核苷酸

[0111]

<400> 117

gtaagcaagc ttgctcacgc cttccgcgcg ctc 33

<210> 118

<211> 35

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的寡核苷酸

<400> 118

gtaagcagat ctctggcgcc atggaagcgg aacag 35

<210> 119

<211> 23

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的寡核苷酸

<400> 119

cactgggagc tatggaagaa gac 23

<210> 120

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的寡核苷酸

[0112]

<400> 120

caaaagtgca aagaagggaa gaca 24

<210> 121

<211> 26

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的寡核苷酸

<400> 121

tgaaggtcgg agtcaacgga tttggt 26

<210> 122

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的寡核苷酸

<400> 122

catgtgggcc atgaggtcca ccac 24

<210> 123

<211> 242

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> SEQ ID NO:2的cDNA编码氨基酸20 - 259

<400> 123

[0113] Val Arg Thr Lys Ile Asp Thr Thr Glu Asn Leu Leu Asn Thr Glu Val
1 5 10 15

His Ser Ser Pro Ala Gln Arg Trp Ser Met Gln Val Pro Pro Glu Val
20 25 30

Ser Ala Glu Ala Gly Asp Ala Ala Val Leu Pro Cys Thr Phe Thr His
35 40 45

Pro His Arg His Tyr Asp Gly Pro Leu Thr Ala Ile Trp Arg Ala Gly
50 55 60

Glu Pro Tyr Ala Gly Pro Gln Val Phe Arg Cys Ala Ala Ala Arg Gly
65 70 75 80

Ser Glu Leu Cys Gln Thr Ala Leu Ser Leu His Gly Arg Phe Arg Leu
85 90 95

Leu Gly Asn Pro Arg Arg Asn Asp Leu Ser Leu Arg Val Glu Arg Leu
100 105 110

Ala Leu Ala Asp Asp Arg Arg Tyr Phe Cys Arg Val Glu Phe Ala Gly
115 120 125

Asp Val His Asp Arg Tyr Glu Ser Arg His Gly Val Arg Leu His Val
130 135 140

Thr Ala Ala Pro Arg Ile Val Asn Ile Ser Val Leu Pro Ser Pro Ala
145 150 155 160

[0114]

His Ala Phe Arg Ala Leu Cys Thr Ala Glu Gly Glu Pro Pro Pro Ala
165 170 175

Leu Ala Trp Ser Gly Pro Ala Leu Gly Asn Ser Leu Ala Ala Val Arg
180 185 190

Ser Pro Arg Glu Gly His Gly His Leu Val Thr Ala Glu Leu Pro Ala
195 200 205

Leu Thr His Asp Gly Arg Tyr Thr Cys Thr Ala Ala Asn Ser Leu Gly
210 215 220

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

Ala Ser

<210> 124
<211> 34
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的寡核苷酸

<400> 124
gtaagcggat ccgtgagaac taaaatagat acta 34

<210> 125
[0115] <211> 41
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 寡核苷酸

<400> 125
gtaagcgcgg ccgcgctggc gccatggaag cggaacaggt a 41

<210> 126
<211> 5138
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 表达载体pYD5

<400> 126

gtacatttat attggctcat gtccaatatg accgccatgt tgacattgat tattgactag 60

ttattaatag taatcaatta cggggtcatt agttcatagc ccatatatgg agttccgcgt 120

tacataactt acggtaaatg gcccgcctgg ctgaccgccc aacgacccccc gcccattgac 180

gtcaataatg acgtatgttc ccatagtaac gccaataggg actttccatt gacgtcaatg 240

ggtggagtat ttacggtaaa ctgcccactt ggcagtacat caagtgtatc atatgccaag 300

tccgccccct attgacgtca atgacggtaa atggcccgcc tggcattatg cccagtacat 360

gaccttacgg gactttccta cttggcagta catctacgta ttagtcatcg ctattaccat 420

ggtgatgcgg ttttggcagt acaccaatgg gcgtggatag cggtttgact cacggggatt 480

tccaagtctc caccccattg acgtcaatgg gagtttgttt tggcaccaaa atcaacggga 540

[0116]

ctttccaaaa tgtcgtaata accccgcccc gttgacgcaa atgggcggta ggcgtgtacg 600

gtgggaggtc tatataagca gagctcgttt agtgaaccgt cagatcctca ctctcttccg 660

catcgctgtc tgcgagggcc agctgttggg ctcgcggttg aggacaaact cttcgcggtc 720

tttccagtac tcttggatcg gaaacccgtc ggcctccgaa cggtactccg ccaccgaggg 780

acctgagcca gtccgcatcg accggatcgg aaaacctctc gagaaaggcg tctaaccagt 840

cacagtcgca aggtaggctg agcaccgtgg cgggcggcag cgggtggcgg tcggggttgt 900

ttctggcgga ggtgctgctg atgatgtaat taaagtaggc ggtcttgagc cggcggatgg 960

tcgaggtgag gtgtggcagg cttgagatcc agctgttggg gtgagtactc cctctcaaaa 1020

gcgggcatga cttctgcgct aagattgtca gtttccaaaa acgaggagga tttgatattc 1080

acctggcccg atctggccat acacttgagt gacaatgaca tccactttgc ctttctctcc 1140

acaggtgtcc actcccaggt ccaagtttgc cgccaccatg gagacagaca cactcctgct 1200

atgggtactg ctgctctggg ttccaggttc cactggcgcc ggatcaactc acacatgccc 1260

accgtgccca gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc ttcctcttcc ccccaaaacc 1320

caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag 1380

ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc 1440

caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac 1500

cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc 1560

cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca 1620

ggtgtacacc ctgccccccat cccgggatga gctgaccaag aaccaggtca gcctgacctg 1680

[0117] cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc 1740

ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gttggactcc gacggctcct tcttcctcta 1800

cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt 1860

gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctcccgggaa 1920

agctagcgga gccggaagca caaccgaaaa cctgtatttt cagggcggat ccgaattcaa 1980

gcttgatatc tgatcccccg acctcgacct ctggctaata aaggaaattt attttcattg 2040

caatagtgtg ttggaatttt ttgtgtctct cactcggaag gacatatggg agggcaaatc 2100

atttggtcga gatccctcgg agatctctag ctagagcccc gccgccggac gaactaaacc 2160

tgactacggc atctctgccc cttcttcgcg gggcagtgca tgtaatccct tcagttggtt 2220

ggtacaactt gccaactgaa ccctaaacgg gtagcatatg cttcccgggt agtagtatat 2280

actatccaga ctaaccctaa ttcaatagca tatgttaccc aacgggaagc atatgctatc 2340

gaattagggt tagtaaaagg gtcctaagga acagcgatgt aggtgggcgg gccaagatag 2400

gggcgcgatt gctgcgatct ggaggacaaa ttacacacac ttgcgcctga gcgccaagca 2460

cagggttgtt ggtcctcata ttcacgaggt cgctgagagc acggtgggct aatgttgcca 2520

tgggtagcat atactaccca aatatctgga tagcatatgc tatcctaatc tatatctggg 2580

tagcataggc tatcctaatc tatatctggg tagcatatgc tatcctaatc tatatctggg 2640

tagtatatgc tatcctaatt tatatctggg tagcataggc tatcctaatc tatatctggg 2700

tagcatatgc tatcctaatc tatatctggg tagtatatgc tatcctaatc tgtatccggg 2760

tagcatatgc tatcctaata gagattaggg tagtatatgc tatcctaatt tatatctggg 2820

[0118] tagcatatac tacccaaata tctggatagc atatgctatc ctaatctata tctgggtagc 2880

atatgctatc ctaatctata tctgggtagc ataggctatc ctaatctata tctgggtagc 2940

atatgctatc ctaatctata tctgggtagt atatgctatc ctaatttata tctgggtagc 3000

ataggctatc ctaatctata tctgggtagc atatgctatc ctaatctata tctgggtagt 3060

atatgctatc ctaatctgta tccgggtagc atatgctatc ctcacgatga taagctgtca 3120

aacatgagaa ttaattcttg aagacgaaag ggcctcgtga tacgcctatt tttataggtt 3180

aatgtcatga taataatggt ttcttagacg tcaggtggca cttttcgggg aaatgtgcgc 3240

ggaaccccta tttgtttatt tttctaaata cattcaaata tgtatccgct catgagacaa 3300

taaccctgat aaatgcttca ataatattga aaaaggaaga gtatgagtat tcaacatttc 3360

cgtgtcgccc ttattccctt ttttgcggca ttttgccttc ctgtttttgc tcacccagaa 3420

acgctggtga aagtaaaaga tgctgaagat cagttgggtg cacgagtggg ttacatcgaa 3480

ctggatctca acagcggtaa gatccttgag agttttcgcc ccgaagaacg ttttccaatg 3540

atgagcactt ttaaagttct gctatgtggc gcggtattat cccgtgttga cgccgggcaa 3600

gagcaactcg gtcgccgcat acactattct cagaatgact tggttgagta ctcaccagtc 3660

acagaaaagc atcttacgga tggcatgaca gtaagagaat tatgcagtgc tgccataacc 3720

atgagtgata acactgcggc caacttactt ctgacaacga tcggaggacc gaaggagcta 3780

accgcttttt tgcacaacat gggggatcat gtaactcgcc ttgatcgttg ggaaccggag 3840

ctgaatgaag ccataccaaa cgacgagcgt gacaccacga tgcctgcagc aatggcaaca 3900

acgttgcgca aactattaac tggcgaacta cttactctag cttcccggca acaattaata 3960

[0119] gactggatgg aggcggataa agttgcagga ccacttctgc gctcggccct tccggctggc 4020

tggtttattg ctgataaatc tggagccggt gagcgtgggt ctcgcggtat cattgcagca 4080

ctggggccag atggtaagcc ctcccgtatc gtagttatct acacgacggg gagtcaggca 4140

actatggatg aacgaaatag acagatcgct gagataggtg cctcactgat taagcattgg 4200

taactgtcag accaagttta ctcatatata ctttagattg atttaaaact tcatttttaa 4260

tttaaaagga tctaggtgaa gatccttttt gataatctca tgaccaaaat cccttaacgt 4320

gagttttcgt tccactgagc gtcagacccc gtagaaaaga tcaaaggatc ttcttgagat 4380

cctttttttc tgcgcgtaat ctgctgcttg caaacaaaaa aaccaccgct accagcggtg 4440

gtttgtttgc cggatcaaga gctaccaact cttttccga agglaactgg cttcagcaga 4500

gcgcagatac caaatactgt ccttctagtg tagccgtagt taggccacca cttcaagaac 4560

tctgtagcac cgcctacata cctcgctctg ctaatcctgt taccagtggc tgctgccagt 4620

ggcgataagt cgtgtcttac cgggttggac tcaagacgat agttaccgga taaggcgcag 4680

cggtcgggct gaacgggggg ttcgtgcaca cagcccagct tggagcgaac gacctacacc 4740

gaactgagat acctacagcg tgagcattga gaaagcgcca cgcttcccga agggagaaag 4800

gcggacaggt atccggtaag cggcagggtc ggaacaggag agcgcacgag ggagcttcca 4860

gggggaaacg cctggtatct ttatagtcct gtcgggtttc gccacctctg acttgagcgt 4920

cgatttttgt gatgctcgtc agggggggcgg agcctatgga aaaacgccag caacgcggcc 4980

tttttacggt tcctggcctt ttgctggcct tttgctcaca tgttctttcc tgcgttatcc 5040

cctgattctg tggataaccg tattaccgcc tttgagtgag ctgataccgc tcgccgcagc 5100

[0120] cgaacgaccg agcgcagcga gtcagtgagc gaggaagc 5138

<210> 127
<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的寡核苷酸

<400> 127
gtaagcgcta gcgcctcaac gaagggccca tctgtctttc ccctggcccc 50

<210> 128
<211> 37
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的寡核苷酸

<400> 128

gtaagcgaat tcacaagatt tgggctcaac tttcttg 37

<210> 129

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人κ恒定域的序列

<400> 129

gctgtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60

[0121]

actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120

aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180

aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240

cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300

ttcaacaggg gagagtgtta g 321

<210> 130

<211> 106

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人κ恒定域的序列

<400> 130

Ala Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

[0122] Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 131
<211> 6385
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 质粒pTTVK1

<400> 131

cttgagccgg cggatggtcg aggtgaggtg tggcaggctt gagatccagc tgttggggtg 60

agtactccct ctcaaaagcg ggcattactt ctgcgctaag attgtcagtt tccaaaaacg 120

aggaggattt gatattcacc tggcccgatc tggccataca cttgagtgac aatgacatcc 180

actttgcctt tctctccaca ggtgtccact cccaggtcca agtttaaacg gatctctagc 240

gaattcatga actttctgct gtcttgggtg cattggagcc ttgccttgct gctctacctc 300

caccatgcca agtggtccca ggcttgagac ggagcttaca gcgctgtggc tgcaccatct 360

gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 420

ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc 480

caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 540

[0123]

ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 600

gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 660

tagggtaccg cggccgcttc gaatgagatc ccccgacctc gacctctggc taataaagga 720

aatttatttt cattgcaata gtgtgttgga atttttgtg tctctcactc ggaaggacat 780

atgggagggc aaatcatttg gtcgagatcc ctcggagatc tctagctaga gccccgccgc 840

cggacgaact aaacctgact acggcatctc tgcccccttct tcgcggggca gtgcatgtaa 900

tcccttcagt tggttggtac aacttgccaa ctgggccctg ttccacatgt gacacggggg 960

gggaccaaac acaaaggggt tctctgactg tagttgacat ccttataaat ggatgtgcac 1020

atttgccaac actgagtggc tttcatcctg gagcagactt tgcagtctgt ggactgcaac 1080

acaacattgc ctttatgtgt aactcttggc tgaagctctt acaccaatgc tgggggacat 1140

gtacctccca ggggcccagg aagactacgg gaggctacac caacgtcaat cagaggggcc 1200

tgtgtagcta ccgataagcg gaccctcaag agggcattag caatagtgtt tataaggccc 1260

ccttgttaac cctaaacggg tagcatatgc ttcccgggta gtagtatata ctatccagac 1320

taaccctaat tcaatagcat atgttaccca acgggaagca tatgctatcg aattagggtt 1380

agtaaaaggg tcctaaggaa cagcgatatc tcccacccca tgagctgtca cggttttatt 1440

tacatggggt caggattcca cgagggtagt gaaccatttt agtcacaagg gcagtggctg 1500

aagatcaagg agcgggcagt gaactctcct gaatcttcgc ctgcttcttc attctccttc 1560

gtttagctaa tagaataact gctgagttgt gaacagtaag gtgtatgtga ggtgctcgaa 1620

aacaaggttt caggtgacgc ccccagaata aaatttggac ggggggttca gtggtggcat 1680

[0124] tgtgctatga caccaatata accctcacaa acccccttggg caataaatac tagtgtagga 1740

atgaaacatt ctgaatatct ttaacaatag aaatccatgg ggtggggaca agccgtaaag 1800

actggatgtc catctcacac gaatttatgg ctatgggcaa cacataatcc tagtgcaata 1860

tgatactggg gttattaaga tgtgtcccag gcagggacca agacaggtga accatgttgt 1920

tacactctat ttgtaacaag gggaaagaga gtggacgccg acagcagcgg actccactgg 1980

ttgtctctaa caccccgaa aattaaacgg ggctccacgc caatggggcc cataaacaaa 2040

gacaagtggc cactcttttt tttgaaattg tggagtgggg gcacgcgtca gcccccacac 2100

gccgccctgc ggttttggac tgtaaaataa gggtgtaata acttggctga ttgtaacccc 2160

gctaaccact gcggtcaaac cacttgccca caaaaccact aatggcaccc cggggaatac 2220

ctgcataagt aggtgggcgg gccaagatag gggcgcgatt gctgcgatct ggaggacaaa 2280

ttacacacac ttgcgcctga gcgccaagca cagggttgtt ggtcctcata ttcacgaggt 2340

cgctgagagc acggtgggct aatgttgcca tgggtagcat atactaccca aatatctgga 2400

tagcatatgc tatcctaatc tatatctggg tagcataggc tatcctaatc tatatctggg 2460

tagcatatgc tatcctaatc tatatctggg tagtatatgc tatcctaatt tatatctggg 2520

tagcataggc tatcctaatc tatatctggg tagcatatgc tatcctaatc tatatctggg 2580

tagtatatgc tatcctaatc tgtatccggg tagcatatgc tatcctaata gagattaggg 2640

tagtatatgc tatcctaatt tatatctggg tagcatatac tacccaaata tctggatagc 2700

atatgctatc ctaatctata tctgggtagc atatgctatc ctaatctata tctgggtagc 2760

ataggctatc ctaatctata tctgggtagc atatgctatc ctaatctata tctgggtagt 2820

[0125] atatgctatc ctaatttata tctgggtagc ataggctatc ctaatctata tctgggtagc 2880

atatgctatc ctaatctata tctgggtagt atatgctatc ctaatctgta tccgggtagc 2940

atatgctatc ctcacgatga taagctgtca aacatgagaa ttaattcttg aagacgaaag 3000

ggcctcgtga tacgcctatt tttataggtt aatgtcatga taataatggt ttcttagacg 3060

tcaggtggca cttttcgggg aaatgtgcgc ggaaccccta tttgtttatt tttctaaata 3120

cattcaaata tgtatccgct catgagacaa taaccctgat aaatgcttca ataatattga 3180

aaaaggaaga gtatgagtat tcaacatttc cgtgtcgccc ttattcccct ttttgcggca 3240

ttttgccttc ctgtttttgc tcacccagaa acgctggtga aagtaaaaga tgctgaagat 3300

cagttgggtg cacgagtggg ttacatcgaa ctggatctca acagcggtaa gatccttgag 3360

agttttcgcc ccgaagaacg ttttccaatg atgagcactt ttaaagttct gctatgtggc 3420

gcggtattat cccgtgttga cgccgggcaa gagcaactcg gtcgccgcat acactattct 3480

cagaatgact tggttgagta ctcaccagtc acagaaaagc atcttacgga tggcatgaca 3540

gtaagagaat tatgcagtgc tgccataacc atgagtgata acactgcggc caacttactt 3600

ctgacaacga tcggaggacc gaaggagcta accgcttttt tgcacaacat gggggatcat 3660

gtaactcgcc ttgatcgttg ggaaccggag ctgaatgaag ccataccaaa cgacgagcgt 3720

gacaccacga tgcctgcagc aatggcaaca acgttgcgca aactattaac tggcgaacta 3780

cttactctag cttcccggca acaattaata gactggatgg aggcggataa agttgcagga 3840

ccacttctgc gctcggccct tccggctggc tggtttattg ctgataaatc tggagccggt 3900

gagcgtgggt ctcgcggtat cattgcagca ctggggccag atggtaagcc ctcccgtatc 3960

[0126] gtagttatct acacgacggg gagtcaggca actatggatg aacgaaatag acagatcgct 4020

gagataggtg cctcactgat taagcattgg taactgtcag accaagttta ctcatatata 4080

ctttagattg atttaaaact tcatttttaa tttaaaagga tctaggtgaa gatccttttt 4140

gataatctca tgaccaaaat cccttaacgt gagttttcgt tccactgagc gtcagacccc 4200

gtagaaaaga tcaaaggatc ttcttgagat cctttttttc tgcgcgtaat ctgctgcttg 4260

caaacaaaaa aaccaccgct accagcggtg gtttgtttgc cggatcaaga gctaccaact 4320

ctttttccga aggtaactgg cttcagcaga gcgcagatac caaatactgt ccttctagtg 4380

tagccgtagt taggccacca cttcaagaac tctgtagcac cgcctacata cctcgctctg 4440

ctaatcctgt taccagtggc tgctgccagt ggcgataagt cgtgtcttac cgggttggac 4500

tcaagacgat agttaccgga taaggcgcag cggtcgggct gaacgggggg ttcgtgcaca 4560

cagcccagct tggagcgaac gacctacacc gaactgagat acctacagcg tgagcattga 4620

gaaagcgcca cgcttcccga agggagaaag gcggacaggt atccggtaag cggcagggtc 4680

ggaacaggag agcgcacgag ggagcttcca gggggaaacg cctggtatct ttatagtcct 4740

gtcgggtttc gccacctctg acttgagcgt cgatttttgt gatgctcgtc aggggggcgg 4800

agcctatgga aaaacgccag caacgcggcc tttttacggt tcctggcctt ttgctggcct 4860

tttgctcaca tgttctttcc tgcgttatcc cctgattctg tggataaccg tattaccgcc 4920

tttgagtgag ctgataccgc tcgccgcagc cgaacgaccg agcgcagcga gtcagtgagc 4980

gaggaagcgg aagagcgccc aatacgcaaa ccgcctctcc ccgcgcgttg gccgattcat 5040

taatgcagct ggcacgacag gtttcccgac tggaaagcgg gcagtgagcg caacgcaatt 5100

[0127] aatgtgagtt agctcactca ttaggcaccc caggctttac actttatgct tccggctcgt 5160

atgttgtgtg gaattgtgag cggataacaa tttcacacag gaaacagcta tgaccatgat 5220

tacgccaagc tctagctaga ggtcgaccaa ttctcatgtt tgacagctta tcatcgcaga 5280

tccgggcaac gttgttgcat tgctgcaggc gcagaactgg taggtatggc agatctatac 5340

attgaatcaa tattggcaat tagccatatt agtcattggt tatatagcat aaatcaatat 5400

tggctattgg ccattgcata cgttgtatct atatcataat atgtacattt atattggctc 5460

atgtccaata tgaccgccat gttgacattg attattgact agttattaat agtaatcaat 5520

tacggggtca ttagttcata gcccatatat ggagttccgc gttacataac ttacggtaaa 5580

tggcccgcct ggctgaccgc ccaacgaccc ccgcccattg acgtcaataa tgacgtatgt 5640

tcccatagta acgccaatag ggactttcca ttgacgtcaa tgggtggagt atttacggta 5700

aactgcccac ttggcagtac atcaagtgta tcatatgcca agtccgcccc ctattgacgt 5760

caatgacggt aaatggcccg cctggcatta tgcccagtac atgaccttac gggactttcc 5820

tacttggcag tacatctacg tattagtcat cgctattacc atggtgatgc ggttttggca 5880

gtacaccaat gggcgtggat agcggtttga ctcacgggga tttccaagtc tccaccccat 5940

tgacgtcaat gggagtttgt tttggcacca aaatcaacgg gactttccaa aatgtcgtaa 6000

taaccccgcc ccgttgacgc aaatgggcgg taggcgtgta cggtgggagg tctatataag 6060

cagagctcgt ttagtgaacc gtcagatcct cactctcttc cgcatcgctg tctgcgaggg 6120

ccagctgttg ggctcgcggt tgaggacaaa ctcttcgcgg tctttccagt actcttggat 6180

cggaaacccg tcggcctccg aacggtactc cgccaccgag ggacctgagc gagtccgcat 6240

[0128]

cgaccggatc ggaaaacctc tcgagaaagg cgtctaacca gtcacagtcg caaggtaggc 6300

tgagcaccgt ggcgggcggc agcgggtggc ggtcggggtt gtttctggcg gaggtgctgc 6360

tgatgatgta attaaagtag gcggt 6385

<210> 132

<211> 43

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的寡核苷酸

<400> 132

atgccaagtg gtcccaggct gaaaatgtgc tcacccagtc tcc 43

<210> 133

<211> 43

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的寡核苷酸

<400> 133

atgccaagtg gtcccaggct gatattgtga tgacccaggc tgc 43

<210> 134

<211> 43

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的寡核苷酸

[0129]

<400> 134

atgccaagtg gtcccaggct caaattgttc tcacccagtc tcc 43

<210> 135

<211> 43

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的寡核苷酸

<400> 135

atgccaagtg gtcccaggct agtattgtga tgacccagac tcc 43

<210> 136

<211> 32

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的寡核苷酸

<400> 136

gggaagatga agacagatgg tgcagccaca gc 32

<210> 137

<211> 50

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的寡核苷酸

[0130]

<400> 137

gtaagcgcta gcgcctcaac gaagggccca tctgtctttc ccctggcccc 50

<210> 138

<211> 37

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的寡核苷酸

<400> 138

gtaagcgaat tcacaagatt tgggctcaac tttcttg 37

<210> 139

<211> 309

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人IgG1 CH1区

<400> 139

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcag ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc 300

aaatcttgt 309

<210> 140

[0131] <211> 103

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人IgG1 CH1区

<400> 140

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

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
100

[0132]

<210> 141
<211> 5367
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> pYD19质粒

<400> 141
cttgagccgg cggatggtcg aggtgaggtg tggcaggctt gagatccagc tgttggggtg 60

agtactccct ctcaaaagcg ggcattactt ctgcgctaag attgtcagtt tccaaaaacg 120

aggaggattt gatattcacc tggcccgatc tggccataca cttgagtgac aatgacatcc 180

actttgcctt tctctccaca ggtgtccact cccaggtcca agtttgccgc caccatggag 240

acagacacac tcctgctatg ggtactgctg ctctgggttc caggttccac tggcggagac 300

ggagcttacg ggcccatcgg tcttcccccct ggcgccctgc tccaggagca cctccgagag 360

cacagcggcc ctgggctgcc tggtcaagga ctacttcccc gaaccggtga cggtgtcgtg 420

gaactcaggc gctctgacca gcggcgtgca caccttccca gctgtcctac agtcctcagg 480

actctactcc ctcagcagcg tggtgaccgt gccctccagc aacttcggca cccagaccta 540

cacctgcaac gtagatcaca agcccagcaa caccaaggtg gacaagacag ttgagcgcaa 600

atgttgtgtc gagtgcccac cgtgcccagc accacctgtg gcaggaccgt cagtcttcct 660

cttccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg acccctgagg tcacgtgcgt 720

ggtggtggac gtgagccacg aagaccccga ggtccagttc aactggtacg tggacggcgt 780

ggaggtgcat aatgccaaga caaagccacg ggaggagcag ttcaacagca cgttccgtgt 840

ggtcagcgtc ctcaccgttg tgcaccagga ctggctgaac ggcaaggagt acaagtgcaa 900

[0133] ggtctccaac aaaggcctcc cagccccat cgagaaaacc atctccaaaa ccaaagggca 960

gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg gaggagatga ccaagaacca 1020

ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctaccccagc gacatcgccg tggagtggga 1080

gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacacct cccatgctgg actccgacgg 1140

ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt 1200

cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc 1260

cctgtctccc gggaaatgat cccccgacct cgacctctgg ctaataaagg aaatttattt 1320

tcattgcaat agtgtgttgg aatttttgt gtctctcact cggaaggaca tatgggaggg 1380

caaatcattt ggtcgagatc cctcggagat ctctagctag agccccgccg ccggacgaac 1440

taaacctgac tacggcatct ctgccccttc ttcgcggggc agtgcatgta atcccttcag 1500

ttggttggta caacttgcca actgaaccct aaacgggtag catatgcttc ccgggtagta 1560

gtatatacta tccagactaa ccctaattca atagcatatg ttacccaacg ggaagcatat 1620

gctatcgaat tagggttagt aaaagggtcc taaggaacag cgatgtaggt gggcgggcca 1680

agataggggc gcgattgctg cgatctggag gacaaattac acacacttgc gcctgagcgc 1740

caagcacagg gttgttggtc ctcatattca cgaggtcgct gagagcacgg tgggctaatg 1800

ttgccatggg tagcatatac tacccaaata tctggatagc atatgctatc ctaatctata 1860

tctgggtagc ataggctatc ctaatctata tctgggtagc atatgctatc ctaatctata 1920

tctgggtagt atatgctatc ctaatttata tctgggtagc ataggctatc ctaatctata 1980

tctgggtagc atatgctatc ctaatctata tctgggtagt atatgctatc ctaatctgta 2040

[0134] tccgggtagc atatgctatc ctaatagaga ttagggtagt atatgctatc ctaatttata 2100

tctgggtagc atatactacc caaatatctg gatagcatat gctatcctaa tctatatctg 2160

ggtagcatat gctatcctaa tctatatctg ggtagcatag gctatcctaa tctatatctg 2220

ggtagcatat gctatcctaa tctatatctg ggtagtatat gctatcctaa tttatatctg 2280

ggtagcatag gctatcctaa tctatatctg ggtagcatat gctatcctaa tctatatctg 2340

ggtagtatat gctatcctaa tctgtatccg ggtagcatat gctatcctca cgatgataag 2400

ctgtcaaaca tgagaattaa ttcttgaaga cgaaagggcc tcgtgatacg cctatttta 2460

taggttaatg tcatgataat aatggtttct tagacgtcag gtggcacttt tcggggaaat 2520

gtgcgcggaa ccctatttg tttatttttc taaatacatt caaatatgta tccgctcatg 2580

agacaataac cctgataaat gcttcaataa tattgaaaaa ggaagagtat gagtattcaa 2640

catttccgtg tcgcccttat tccctttttt gcggcatttt gccttcctgt ttttgctcac 2700

ccagaaacgc tggtgaaagt aaaagatgct gaagatcagt tgggtgcacg agtgggttac 2760

atcgaactgg atctcaacag cggtaagatc cttgagagtt ttcgccccga agaacgtttt 2820

ccaatgatga gcacttttaa agttctgcta tgtggcgcgg tattatcccg tgttgacgcc 2880

gggcaagagc aactcggtcg ccgcatacac tattctcaga atgacttggt tgagtactca 2940

ccagtcacag aaaagcatct tacggatggc atgacagtaa gagaattatg cagtgctgcc 3000

ataaccatga gtgataacac tgcggccaac ttacttctga caacgatcgg aggaccgaag 3060

gagctaaccg ctttttgca caacatgggg gatcatgtaa ctcgccttga tcgttgggaa 3120

ccggagctga atgaagccat accaaacgac gagcgtgaca ccacgatgcc tgcagcaatg 3180

[0135] gcaacaacgt tgcgcaaact attaactggc gaactactta ctctagcttc ccggcaacaa 3240

ttaatagact ggatggaggc ggataaagtt gcaggaccac ttctgcgctc ggcccttccg 3300

gctggctggt ttattgctga taaatctgga gccggtgagc gtgggtctcg cggtatcatt 3360

gcagcactgg ggccagatgg taagccctcc cgtatcgtag ttatctacac gacggggagt 3420

caggcaacta tggatgaacg aaatagacag atcgctgaga taggtgcctc actgattaag 3480

cattggtaac tgtcagacca agtttactca tatatacttt agattgattt aaaacttcat 3540

ttttaattta aaaggatcta ggtgaagatc ctttttgata atctcatgac caaaatccct 3600

taacgtgagt tttcgttcca ctgagcgtca gaccccgtag aaaagatcaa aggatcttct 3660

tgagatcctt tttttctgcg cgtaatctgc tgcttgcaaa caaaaaaacc accgctacca 3720

gcggtggttt gtttgccgga tcaagagcta ccaactcttt ttccgaaggt aactggcttc 3780

agcagagcgc agataccaaa tactgtcctt ctagtgtagc cgtagttagg ccaccacttc 3840

aagaactctg tagcaccgcc tacatacctc gctctgctaa tcctgttacc agtggctgct 3900

gccagtggcg ataagtcgtg tcttaccggg ttggactcaa gacgatagtt accggataag 3960

gcgcagcggt cgggctgaac gggggggttcg tgcacacagc ccagcttgga gcgaacgacc 4020

tacaccgaac tgagatacct acagcgtgag cattgagaaa gcgccacgct tcccgaaggg 4080

agaaaggcgg acaggtatcc ggtaagcggc agggtcggaa caggagagcg cacgagggag 4140

cttccagggg gaaacgcctg gtatctttat agtcctgtcg ggtttcgcca cctctgactt 4200

gagcgtcgat ttttgtgatg ctcgtcaggg gggcggagcc tatggaaaaa cgccagcaac 4260

gcggcctttt tacggttcct ggccttttgc tggccttttg ctcacatgtt ctttcctgcg 4320

[0136] ttatcccctg attctgtgga taaccgtatt accgcctttg agtgagctga taccgctcgc 4380

cgcagccgaa cgaccgagcg cagcgagtca gtgagcgagg aagcgtacat ttatattggc 4440

tcatgtccaa tatgaccgcc atgttgacat tgattattga ctagttatta atagtaatca 4500

attacggggt cattagttca tagcccatat atggagttcc gcgttacata acttacggta 4560

aatggcccgc ctggctgacc gcccaacgac ccccgcccat tgacgtcaat aatgacgtat 4620

gttcccatag taacgccaat agggactttc cattgacgtc aatgggtgga gtatttacgg 4680

taaactgccc acttggcagt acatcaagtg tatcatatgc caagtccgcc ccctattgac 4740

gtcaatgacg gtaaatggcc cgcctggcat tatgcccagt acatgacctt acgggacttt 4800

cctacttggc agtacatcta cgtattagtc atcgctatta ccatggtgat gcggttttgg 4860

cagtacacca atgggcgtgg atagcggttt gactcacggg gatttccaag tctccacccc 4920

attgacgtca atgggagttt gttttggcac caaaatcaac gggactttcc aaaatgtcgt 4980

aataaccccg ccccgttgac gcaaatgggc ggtaggcgtg tacggtggga ggtctatata 5040

agcagagctc gtttagtgaa ccgtcagatc ctcactctct tccgcatcgc tgtctgcgag 5100

ggccagctgt tgggctcgcg gttgaggaca aactcttcgc ggtctttcca gtactcttgg 5160

atcggaaacc cgtcggcctc cgaacggtac tccgccaccg agggacctga gcgagtccgc 5220

atcgaccgga tcggaaaacc tctcgagaaa ggcgtctaac cagtcacagt cgcaaggtag 5280

gctgagcacc gtggcgggcg gcagcgggtg gcggtcgggg ttgtttctgg cggaggtgct 5340

gctgatgatg taattaaagt aggcggt 5367

[0137]

<210> 142

<211> 43

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的寡核苷酸

<400> 142

gggttccagg ttccactggc gaggtccagc tgcaacaatc tgg 43

<210> 143

<211> 43

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的寡核苷酸

<400> 143

gggttccagg ttccactggc caggtccaag tgcagcagcc tgg 43

<210> 144

<211> 43

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的寡核苷酸

<400> 144

gggttccagg ttccactggc gagatccagc tgcagcagtc tgg 43

<210> 145

<211> 43

<212> DNA

[0138]

<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的寡核苷酸

<400> 145

gggttccagg ttccactggc gaagtgaagc ttgaggagtc tgg 43

<210> 146

<211> 43

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的寡核苷酸

<400> 146

gggttccagg ttccactggc caggtccaac tgcagcagcc tgg 43

<210> 147

<211> 38

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的寡核苷酸

<400> 147

ggggccaggg gaaagacaga tgggcccttc gttgaggc 38

<210> 148

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

[0139] <220>

<223> CDRL1共有序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa是中性亲水性氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa是赖氨酸或谷氨酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa是疏水性氨基酸或天冬酰胺

<400> 148

Arg Ser Xaa Xaa Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Xaa Thr Tyr Leu Tyr
1 5 10 15

<210> 149
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL2共有序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa是碱性氨基酸

[0140]

<400> 149

Xaa Met Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 150
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL2共有序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)

<223> Xaa是甲硫氨酸或苏氨酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa是疏水性氨基酸

<400> 150

Arg Xaa Ser Asn Leu Xaa Ser

1 5

<210> 151

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

[0141]

<220>

<223> CDRL3共有序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa是疏水性氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa是碱性氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa是酪氨酸或亮氨酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa是芳族氨基酸

<400> 151

Xaa Gln Xaa Leu Glu Xaa Pro Xaa Thr
1 5

<210> 152

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDRL3共有序列

[0142]

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa是脯氨酸或亮氨酸

<400> 152

Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Xaa Thr
1 5

<210> 153

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDRH1共有序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa是苏氨酸或天冬酰胺

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa是苏氨酸，精氨酸，丝氨酸或天冬氨酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa是色氨酸，天冬酰胺，天冬氨酸或谷氨酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

[0143] <223> Xaa是酪氨酸，组氨酸或天冬氨酸

<400> 153

Gly Tyr Thr Phe Xaa Xaa Tyr Xaa Met Xaa

1 5 10

<210> 154

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDRH1共有序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa是酸性氨基酸

<400> 154

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Xaa Met His
1 5 10

<210> 155

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDRH2共有序列

[0144] <220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa是中性亲水性氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa是丙氨酸或甘氨酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa是脯氨酸或苏氨酸

<400> 155

Leu Ile Asn Pro Xaa Asn Xaa Arg Xaa Asn
1 5 10

<210> 156

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDRH2共有序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa是丙氨酸或苏氨酸

<400> 156

Xaa Ile Asp Pro Glu Thr Gly Gly Thr Ala
1 5 10

[0145]

<210> 157

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDRH2共有序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa是天冬氨酸或天冬酰胺

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa是天冬氨酸或丝氨酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa是天冬氨酸或丝氨酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa是酪氨酸或苏氨酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa是苏氨酸或异亮氨酸

<400> 157

[0146]

Glu Ile Xaa Pro Xaa Xaa Ser Xaa Xaa Asn

1 5 10

<210> 158

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDRH3共有序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa是中性亲水性氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa是中性亲水性氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa是酪氨酸或组氨酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa是酪氨酸或丝氨酸

<400> 158

Thr Xaa Phe Tyr Tyr Xaa Xaa Xaa Asn Tyr Asp Val Gly Phe Ala Tyr
1 5 10 15

[0147]

<210> 159

<211> 35

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的寡核苷酸

<400> 159

gtaagcgaat tcatggtgaa aactagaaga gacgc 35

<210> 160

<211> 34

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的寡核苷酸

<400> 160

gtaagcaagc ttttagccgt ggaagcggaa cagg 34

<210> 161

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 25B02轻链可变域CDNA

<400> 161

aacatccaga tgacccagtc tccagcctcc ctatctgcat ctgtgggaga aactgtcacc 60

atcacatgtc gagcaagtga gaatatttac agttatttag catggtatca acagaagcag 120

[0148]

ggaaaatctc ctcagctcct ggtctataat gcaaaaacct taccagaagg tgtgtcagta 180

aggttcagtg gcagtggatc aggcacacag ttttctctga agatcaacaa cctgcagcct 240

gaagattttg ggagttatca ctgtcaacat cattatggtg ttcctcttac gttcggttct 300

gggaccaagc tggagttgaa a 321

<210> 162

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 25B02轻链可变域氨基酸序列

<400> 162

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

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

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

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Pro Glu Gly Val Ser Val Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

[0149]

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

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 163
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 25B02重链可变域cDNA

<400> 163
caggtgaagc tcagcagtc cggggctgag ctggcaagac ctggggcttc agtgaagttt 60

tcctgcaagg cttctggcta caccttcact aggaactgga tacagtgggt aaaacagagg 120

cctggacagg gtctggaatg gattggggct atttatcctg gaaatggtga tagtaggtat 180

actcagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgcagata aatcctcgaa cacagcctac 240

atgcaactca gcggtttggc atctgaggac tctgcggtct attactgtgc aagattggct 300

ggtaactacg cttactactt tgactactgg ggccaaggca ccgctctcac agtctcctca 360

<210> 164
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
[0150] <223> 25B02重链可变域氨基酸序列

<400> 164

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Leu Ala Gly Asn Tyr Ala Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Ala Leu Thr Val Ser Ser
115 120

[0151]

<210> 165
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 25D11轻链可变域cDNA

<400> 165
gacatccaga tgacccagtc tccagcctcc ctatctgcat ctgtgggaga aactgtcacc 60

atcacatgtc gagcaagtgg gaatattcac aattatttag catggtatca acagaagcag 120

ggaaaatctc ctcagctcct ggtctataat gcaaaaacct taccagaagg tgtgtcagta 180

aggttcagtg gcagtggatc aggcacacag ttttctctga agatcaacaa cctgcagcct 240

gaagattttg ggagttatca ctgtcaacat cattatggtg ttcctcttac gttcggttct 300

gggaccaagc tggagttgaa a 321

<210> 166

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 25D11轻链可变域氨基酸序列

<400> 166

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

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr
20 25 30

[0152]

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

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Pro Glu Gly Val Ser Val Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 167

<211> 360

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 25D11重链可变域cDNA

<400> 167

caggtgaagc ttcagcagtc cggggctgag ctggcaagac ctggggcttc agtgaagttt 60

tcctgcaagg cttctggcta caccttcact aggaactgga tacagtgggt aaaacagagg 120

cctggacagg gtctggaatg gattggggct atttatcctg gaaatggtga tagtaggtat 180

actcagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgcagata aatcctcgaa cacagcctac 240

atgcaactca gcggtttggc atctgaggac tctgcggtct attactgtgc aagattggct 300

[0153]

ggtaactacg cttactactt tgactactgg ggccaaggca ccgctctcac agtctcctca 360

<210> 168

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 25D11重链可变域氨基酸序列

<400> 168

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Leu Ala Gly Asn Tyr Ala Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

[0154]

Gly Thr Ala Leu Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 169
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 25E10轻链可变域cDNA

<400> 169
gacatccaga tgacccagtc tccagcctcc ctatctgcat ctgtgggaga aactgtcacc 60

atcacatgtc gagcaagtgg gaatattcac aattatttag catggtatca gcagaaacag 120

ggaaaatctc ctcagctcct ggtctataat gcaaaaaccc tagcagatgg tgtgccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc aggaacacaa tattctctca agatcaacag cctgcagcct 240

gaagattttg ggagttatta ctgtcaacat cattacggtg ctcctcttac gttcggtgct 300

gggaccaagg tggagctgaa a 321

<210> 170

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 25E10轻链可变域氨基酸序列

<400> 170

[0155]

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

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr
20 25 30

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

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Val Glu Leu Lys
100 105

<210> 171
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 25E10重链可变域cDNA

<400> 171

[0156]

gatgtgcagc tgcaacaatc tggggctgag ctggcaagac ctggggcttc agtgaagttt 60

tcctgcaagg cttctggcta cacctttact aggaactgga tacagtgggt taaacagagg 120

cctggacagg gtctggaatg gattggggct gtttatcctg gaaatggtga tagtaggtat 180

actcagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgcagata aatcctccag cacagcctac 240

atgcaactca acagtttgtc atctgaggac tctgcggtct attactgcgc aagattggct 300

ggtaactacg cttactactt tgactactgg ggccaaggca ccgctctcac agtctcctca 360

<210> 172
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 25E10重链可变域氨基酸序列

<400> 172

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

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

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

Gly Ala Val Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Ser Arg Tyr Thr Gln Lys Phe
50 55 60

[0157]

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Leu Ala Gly Asn Tyr Ala Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Ala Leu Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 173
<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 25B02轻链CDR1

<400> 173

Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 174

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 25B02轻链CDR2

[0158]

<400> 174

Asn Ala Lys Thr Leu Pro Glu

1 5

<210> 175

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 25B02轻链CDR3

<400> 175

Glu His His Tyr Gly Val Pro Leu Thr

1 5

<210> 176

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 25B02重链CDR1

<400> 176

Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Asn Trp Ile Gln
1 5 10

<210> 177

<211> 10

<212> PRT

[0159] <213> 人工序列

<220>

<223> 25B02重链CDR2

<400> 177

Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Ser Arg
1 5 10

<210> 178

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 25B02重链CDR3

<400> 178

Ala Arg Leu Ala Gly Asn Tyr Ala Tyr Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 179
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 25D11轻链CDR1

<400> 179

Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

[0160]

<210> 180
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 25D11轻链CDR2

<400> 180

Asn Ala Lys Thr Leu Pro Glu
1 5

<210> 181
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 25D11轻链CDR3

<400> 181

Gln His His Tyr Gly Val Pro Leu Thr
1 5

<210> 182

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 25D11重链CDR1

[0161] <400> 182

Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Asn Trp Ile Gln
1 5 10

<210> 183

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 25D11重链CDR2

<400> 183

Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Ser Arg
1 5 10

<210> 184

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 25D11重链CDR3

<400> 184

Ala Arg Leu Ala Gly Asn Tyr Ala Tyr Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 185

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

[0162]

<220>

<223> 25E10轻链CDR1

<400> 185

Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 186

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 25E10轻链CDR2

<400> 186

Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp
1 5

<210> 187
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 25E10轻链CDR3

<400> 187

Gln His His Tyr Gly Ala Pro Leu Thr
1 5

[0163]

<210> 188
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 25E10重链CDR1

<400> 188

Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Asn Trp Ile Gln
1 5 10

<210> 189
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 25E10重链CDR2

<400> 189

Ala Val Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Ser Arg
1 5 10

<210> 190
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 25E10重链CDR3

<400> 190

[0164]

Ala Arg Leu Ala Gly Asn Tyr Ala Tyr Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 191
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 重链可变域共有序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa是Q或E

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa是任何氨基酸或疏水性氨基酸，诸如V或I

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa是任何氨基酸或疏水性氨基酸，例如V或L

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa是任何氨基酸或例如P或S

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa是任何氨基酸或例如R或G

[0165] <220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa是任何氨基酸或例如A或T

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa是任何氨基酸或疏水性氨基酸，例如L或I

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa是任何氨基酸或碱性氨基酸，例如R或K

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (31)..(31)

<223> Xaa是任何氨基酸或中性亲水性氨基酸，例如S或T

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (54)..(54)

<223> Xaa是任何氨基酸或中性亲水性氨基酸，例如T或S

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (56)..(56)

<223> Xaa是任何氨基酸或例如G或A

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (58)..(58)

<223> Xaa是任何氨基酸或例如P或T

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (63)..(63)

<223> Xaa是任何氨基酸或碱性氨基酸，例如K或R

[0166]

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (65)..(65)

<223> Xaa是任何氨基酸或碱性氨基酸，例如N或K

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (66)..(66)

<223> Xaa是任何氨基酸或例如N或中性亲水性氨基酸，诸如S或T

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (82)..(82)

<223> Xaa是任何氨基酸或碱性氨基酸，例如Q或H

<400> 191

Xaa Xaa Gln Xaa Gln Gln Xaa Xaa Xaa Glu Xaa Val Xaa Pro Gly Ala

1 5 10 15

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

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Xaa Asn Xaa Arg Xaa Asn Tyr Asn Glu Xaa Phe
50 55 60

Xaa Xaa Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

[0167]

Met Xaa Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Asp Gly Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 192
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 重链可变域共有序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa是Q或D

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa是任何氨基酸或碱性氨基酸，例如K或Q

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (51)..(51)

<223> Xaa是任何氨基酸或疏水性氨基酸，例如I或V

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (77)..(77)

[0168]

<223> Xaa是任何氨基酸或例如S或N

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (84)..(84)

<223> Xaa是任何氨基酸或例如S或N

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (85)..(85)

<223> Xaa是任何氨基酸或例如G或S

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (87)..(87)

<223> Xaa是任何氨基酸或例如A或S

<400> 192

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

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

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

Gly Ala Xaa Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Ser Arg Tyr Thr Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Xaa Thr Ala Tyr
65 70 75 80

[0169]

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

Ala Arg Leu Ala Gly Asn Tyr Ala Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Ala Leu Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 193
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 重链可变域共有序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa是E或Q

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa是任何氨基酸或疏水性氨基酸，例如A或I

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa是任何氨基酸或例如Y或Q

[0170]

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa是任何氨基酸或疏水性氨基酸，例如A或V

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (33)..(33)

<223> Xaa是任何氨基酸或酸性氨基酸，例如D或E

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (50)..(50)

<223> Xaa是任何氨基酸或例如A或T

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (74)..(74)

<223> Xaa是任何氨基酸或碱性氨基酸，例如K或R

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (77)..(77)

<223> Xaa是任何氨基酸或中性亲水性氨基酸，例如S或T

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (98)..(98)

<223> Xaa是任何氨基酸或中性亲水性氨基酸，例如S或T

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (102)..(102)

<223> Xaa是任何氨基酸或中性亲水性氨基酸，例如T或S

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (103)..(103)

[0171] <223> Xaa是任何氨基酸或例如Y或H

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (104)..(104)

<223> Xaa是任何氨基酸或例如S或Y

<400> 193

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

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

Xaa Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Val His Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Xaa Ile Asp Pro Glu Thr Gly Gly Thr Ala Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Xaa Ser Ser Xaa Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Xaa Phe Tyr Tyr Xaa Xaa Xaa Asn Tyr Asp Val Gly Phe Ala Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115 120

[0172]

<210> 194
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 轻链可变域共有序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa是任何氨基酸或碱性氨基酸，例如Q或H

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa是任何氨基酸或疏水性氨基酸，例如V或A

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (14)..(14)

<223> Xaa是任何氨基酸或例如T或I

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (18)..(18)

<223> Xaa是任何氨基酸或例如S或P

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (27)..(27)

<223> Xaa是任何氨基酸或例如E或K

[0173] <220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (35)..(35)

<223> Xaa是任何氨基酸或疏水性氨基酸，例如V或I

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (69)..(69)

<223> Xaa是任何氨基酸或例如S或G

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (75)..(75)

<223> Xaa是任何氨基酸或例如D或A

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (94)..(94)

<223> Xaa是任何氨基酸或疏水性氨基酸，例如M或A

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (96)..(96)

<223> Xaa是任何氨基酸或碱性氨基酸，例如N或H

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (99)..(99)

<223> Xaa是任何氨基酸或例如Y或L

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (105)..(105)

<223> Xaa是任何氨基酸或例如G或S

<400> 194

Asp Ile Val Met Thr Xaa Ala Xaa Phe Ser Asn Pro Val Xaa Leu Gly
1 5 10 15

[0174]

Thr Xaa Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Xaa Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Xaa Gln Xaa

85 90 95

Leu Glu Xaa Pro Tyr Thr Phe Gly Xaa Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 195
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 轻链可变域共有序列

[0175]

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa是任何氨基酸或例如D或N

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (27)..(27)
<223> Xaa是任何氨基酸或例如E或G

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (30)..(30)
<223> Xaa是任何氨基酸或例如Y或H

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (31)..(31)
<223> Xaa是任何氨基酸或例如S或N

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (55)..(55)

<223> Xaa是任何氨基酸或例如P或A

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (56)..(56)

<223> Xaa是任何氨基酸或酸性氨基酸，例如E或D

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (59)..(59)

<223> Xaa是任何氨基酸或例如P或S

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (60)..(60)

<223> Xaa是任何氨基酸或例如V或S

[0176] <220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (71)..(71)

<223> Xaa是任何氨基酸或芳族氨基酸，例如F或Y

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (77)..(77)

<223> Xaa是任何氨基酸或例如N或S

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (87)..(87)

<223> Xaa是任何氨基酸或例如H或Y

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (94)..(94)

<223> Xaa是任何氨基酸或疏水性氨基酸，例如A或V

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (100)..(100)

<223> Xaa是任何氨基酸或例如S或A

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (104)..(104)

<223> Xaa是任何氨基酸或疏水性氨基酸，例如V或L

<400> 195

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

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Xaa Asn Ile Xaa Xaa Tyr
20 25 30

[0177]

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

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Xaa Xaa Gly Val Xaa Xaa Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Xaa Ser Leu Lys Ile Asn Xaa Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Xaa Gly Thr Lys Xaa Glu Leu Lys
100 105

<210> 196

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 轻链可变域共有序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (26)..(26)

<223> Xaa是任何氨基酸或中性亲水性氨基酸，例如S或T

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (80)..(80)

[0178] <223> Xaa是任何氨基酸或疏水性氨基酸，例如I或L

<400> 196

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

Glu Ser Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Xaa Lys Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Phe Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ala Phe Thr Leu Arg Xaa
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln His
85 90 95

Leu Glu Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 197
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
[0179] <223> CDRL1共有序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa是任何氨基酸或例如G或E

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa是任何氨基酸或例如Y或H

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa是任何氨基酸或例如S或N

<400> 197

Arg Ala Ser Xaa Asn Ile Xaa Xaa Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 198
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL2共有序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa是任何氨基酸或例如P或A

[0180]
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa是任何氨基酸或例如酸性氨基酸，诸如E或D

<400> 198

Asn Ala Lys Thr Leu Xaa Xaa
1 5

<210> 199
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL3共有序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa是任何氨基酸或疏水性氨基酸，例如A或V

<400> 199

Gln His Tyr Gly Xaa Pro Leu Thr
1 5

<210> 200

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDRH2共有序列

[0181]

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa是任何氨基酸或疏水性氨基酸，诸如I或V

<400> 200

Ala Xaa Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Ser Arg
1 5 10

<210> 201

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDRL1共有序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa是任何氨基酸或例如E或K

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(12)
<223> Xaa是任何氨基酸或疏水性氨基酸，例如V或I

<400> 201

Arg Ser Ser Xaa Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Xaa Thr Tyr Leu Tyr
1 5 10 15

[0182]

<210> 202
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL1共有序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa是任何氨基酸或中性亲水性氨基酸，例如S或T

<400> 202

Arg Ser Xaa Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr
1 5 10 15

<210> 203

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDRL3共有序列

<220>

<221> MISC FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa是任何氨基酸或疏水性氨基酸，例如M或A

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa是任何氨基酸或碱性氨基酸，例如N或H

[0183]

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa是任何氨基酸或例如Y或L

<400> 203

Xaa Gln Xaa Leu Glu Xaa Pro Tyr Thr

1 5

<210> 204

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDRL3共有序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa是任何氨基酸或疏水性氨基酸，例如A或V

<400> 204

Gln His His Tyr Gly Xaa Pro Leu Thr
1 5

<210> 205

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

[0184] <223> CDRH1共有序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa是任何氨基酸或中性亲水性氨基酸，例如S或T

<400> 205

Gly Tyr Thr Phe Thr Xaa Tyr Trp Met His
1 5 10

<210> 206

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDRH2共有序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa是任何氨基酸或例如A或T

<400> 206

Xaa Ile Asp Pro Glu Thr Gly Gly Thr Ala

1 5 10

<210> 207

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

[0185]

<220>

<223> CDRH2共有序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa是任何氨基酸或中性亲水性氨基酸，例如T或S

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa是任何氨基酸或例如G或A

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa是任何氨基酸或例如P或T

<400> 207

Leu Ile Asn Pro Xaa Asn Xaa Arg Xaa Asn
1 5 10

<210> 208
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH1共有序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
[0186] <223> Xaa是任何氨基酸或酸性氨基酸，例如D或E

<400> 208

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Xaa Met His
1 5 10

<210> 209
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH2共有序列

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa是任何氨基酸或例如A或T

<400> 209

Xaa Ile Asp Pro Glu Thr Gly Gly Thr Ala
1 5 10

<210> 210

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDRH3共有序列

[0187] <220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa是任何氨基酸或中性亲水性氨基酸，例如S或T

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa是任何氨基酸或中性亲水性氨基酸，例如T或S

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa是任何氨基酸或例如Y或H

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa是任何氨基酸或例如S或Y

<400> 210

Thr Xaa Phe Tyr Tyr Xaa Xaa Xaa Asn Tyr Asp Val Gly Phe Ala Tyr
1 5 10 15

<210> 211
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 重链可变域序列

<400> 211

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

[0188]

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

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Thr Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Gly Asp Gly Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 212
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 重链可变域序列

<400> 212

[0189]

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

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

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Thr Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Gly Asp Gly Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 213
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

[0190]
<220>
<223> 重链可变域序列

<400> 213

Gln Val Gln Val Gln Gln Pro Gly Ala Glu Ile Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Thr Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met His Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Asp Gly Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

[0191]

<210> 214
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 重链可变域序列

<400> 214

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

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

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Thr Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Gly Asp Gly Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

[0192]

<210> 215
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 重链可变域序列

<400> 215

Gln Val Gln Val Gln Gln Pro Gly Ala Glu Ile Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Thr Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Gly Asp Gly Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

[0193]

Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 216
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 重链可变域序列

<400> 216

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

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

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Ser Asn Gly Arg Pro Asn Tyr Asn Glu Arg Phe
50 55 60

Lys Thr Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met His Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
[0194] 85 90 95

Ala Arg Gly Gly Asp Gly Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 217
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 重链可变域序列

<400> 217

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

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

Asp Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Val His Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Thr Ile Asp Pro Glu Thr Gly Gly Thr Ala Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

[0195]

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

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

Thr Ser Phe Tyr Tyr Thr Tyr Ser Asn Tyr Asp Val Gly Phe Ala Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115 120

<210> 218
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 轻链可变域序列

<400> 218

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

Thr Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
[0196] 50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln His
85 90 95

Leu Glu Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 219

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 轻链可变域序列

<400> 219

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

Thr Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Glu Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
[0197] 50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln His
85 90 95

Leu Glu Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 220

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 轻链可变域序列

<400> 220

Asp Ile Val Met Thr His Ala Ala Phe Ser Asn Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Thr Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
[0198] 50 55 60

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

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

Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 221

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 轻链可变域序列

<400> 221

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

Thr Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
[0199] 50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln His
85 90 95

Leu Glu Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 222

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 轻链可变域序列

<400> 222

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

Thr Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
[0200] 50 55 60

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

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

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

<210> 223

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 轻链可变域序列

<400> 223

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

Glu Ser Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Phe Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

[0201]

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln His
85 90 95

Leu Glu Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

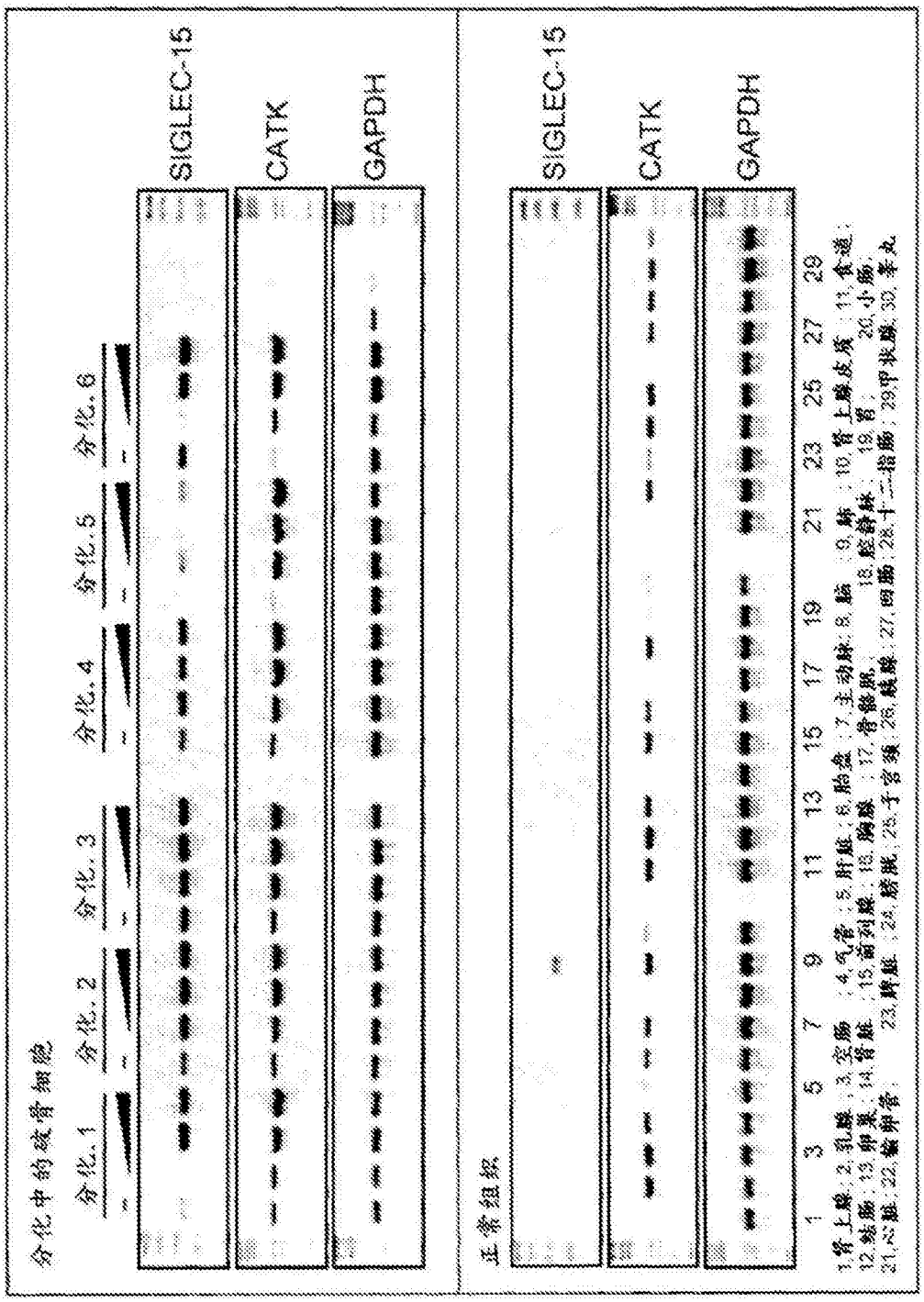

分化中的破骨细胞
分化.1
分化.2
分化.3
分化.4
分化.5
分化.6
SIGLEC-15
CATK
GAPDH
正常组织
SIGLEC-15
CATK
GAPDH
1 3 5 7 9 11 13 15 17 19 21 23 25 27 29
1.骨上皮, 2.乳腺, 3.实肠, 4.气管, 5.肝脏, 6.胎盘, 7.主动脉, 8.脑, 9.肺, 10.骨上皮皮质, 11.食道,
12.处肠, 13.肾素, 14.骨髓, 15.前列腺, 16.胸腺, 17.骨骼肌, 18.脂肪垫, 19.骨, 20.小肠,
21.心脏, 22.输卵管, 23.肺脏, 24.膀胱, 25.子宫颈, 26.肌腱, 27.四肌, 28.十二指肠, 29.甲状腺, 30.睾丸

图1

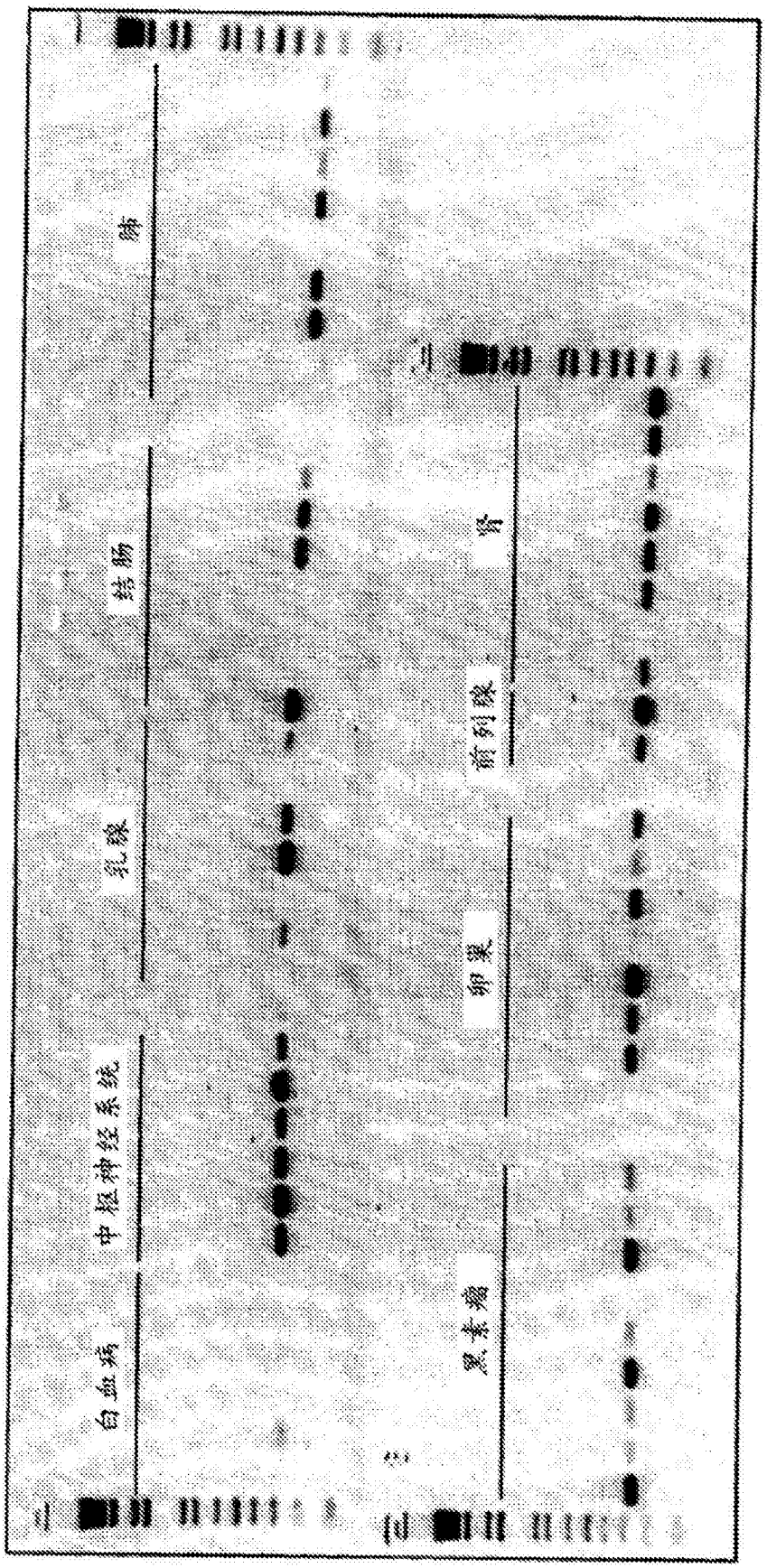


图2

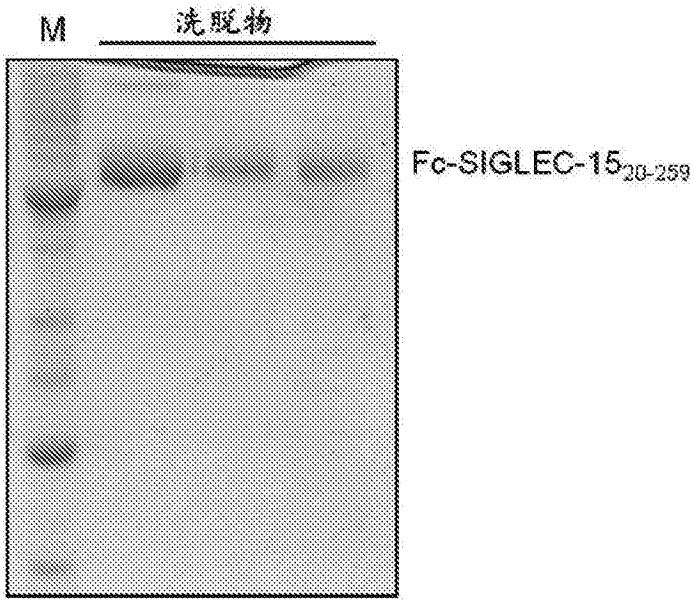


图3

A

利用生物素化的Fc-SIGLEC-15_{20-259}进行的ELISA

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	0.793	0.529	1.079	0.151	0.09	0.125	0.133	0.133	0.136	0.15	0.782	0.394
B	0.603	0.159	0.147	1.091	0.143	0.313	0.141	0.613	0.716	0.156	0.457	1.052
C	0.473	0.155	0.443	0.134	0.118	1.035	0.163	0.517	0.968	0.93	1.059	0.151
D	0.152	0.17	1.319	1.118	1.07	1.094	0.161	0.908	0.155	0.979	0.156	0.148
E	0.354	0.167	0.952	0.169	0.312	0.436	0.513	0.366	0.491	0.13	0.169	1.018
F	0.142	1.131	1.111	1.027	0.573	0.761	0.818	0.15	0.845	0.512	0.686	0.697
G	0.163	0.162	1.106	0.854	0.508	0.246	0.732	0.969	0.39	0.847	0.358	0.221
H	0.816	1.254	0.16	0.31	1.192	1.219	0.805	0.368	0.24	0.516	0.479	1.115

B

利用生物素化的Fc进行的ELISA

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	0.118	1.879	0.112	0.119	0.119	0.113	0.102	1.002	0.123	0.101	0.133	1.803
B	1.811	0.129	0.123	0.12	0.124	0.134	0.231	0.151	1.872	0.186	0.124	0.152
C	0.168	0.165	1.885	0.13	0.161	0.122	0.138	1.771	0.167	0.16	1.946	0.251
D	0.117	0.173	0.134	0.12	0.133	0.126	0.133	0.137	0.152	0.209	0.219	0.255
E	1.294	0.126	1.865	0.138	0.132	0.135	0.135	0.12	0.143	0.151	0.139	0.148
F	0.116	0.146	0.14	1.805	0.197	0.145	0.144	0.132	0.158	0.152	0.13	0.14
G	0.128	0.13	0.136	0.128	0.137	0.134	0.126	0.125	0.135	0.134	0.132	0.146
H	0.128	0.139	0.13	0.124	0.141	0.147	0.136	0.138	0.131	0.127	0.134	1.992

图4

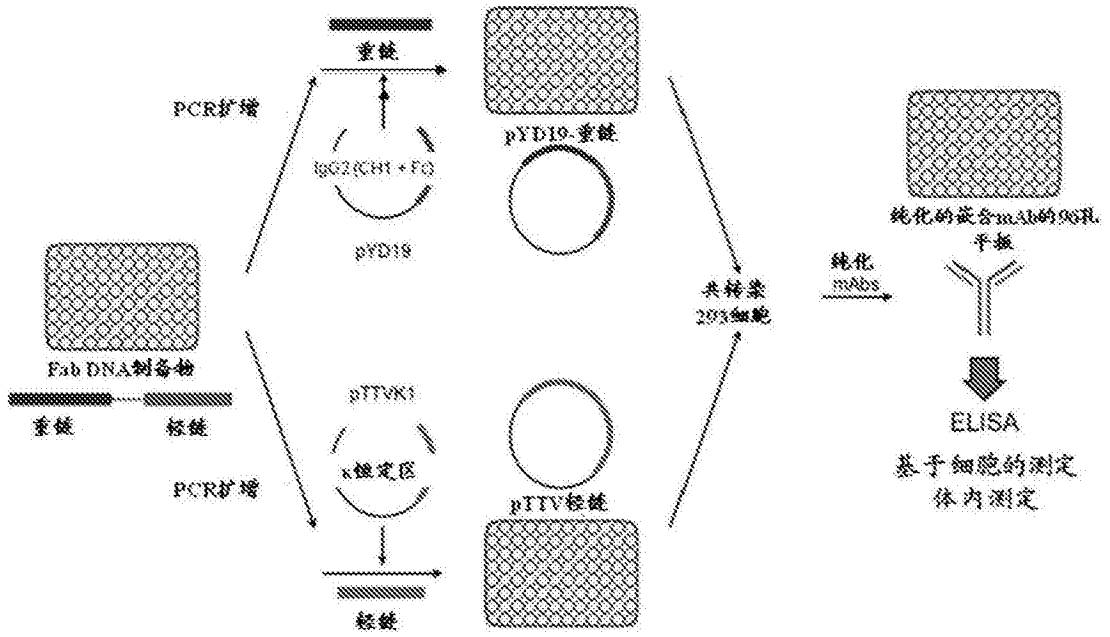

重链
PCR扩增
IgG2(CH1+Fd)
pYD19
pYD19-重链
Fab DNA制备物
重链
轻链
pTTVK1
κ恒定区
PCR扩增
pTTV轻链
轻链
共转染
293细胞
纯化
mAbs
纯化的嵌合mAb的96孔
平板
ELISA
基于细胞的测定
体内测定

图5

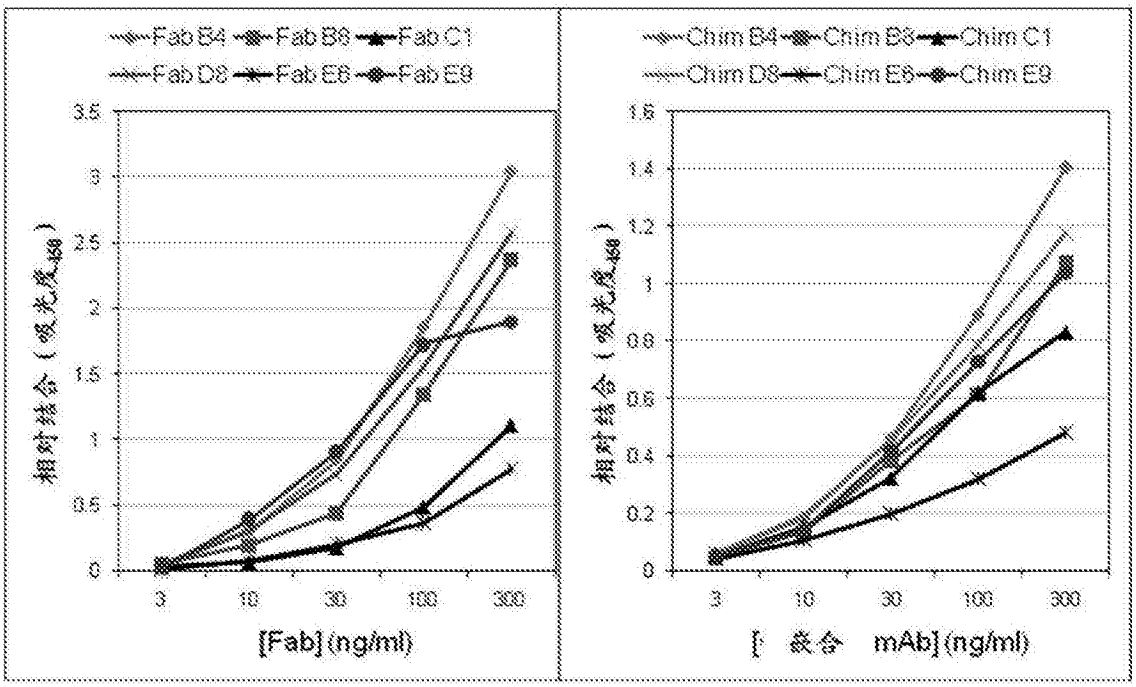

Fab B4
Fab B8
Fab C1
Fab D8
Fab E8
Fab E9
相对结合（吸光度450）
[Fab](ng/ml)
Chim B4
Chim B8
Chim C1
Chim D8
Chim E8
Chim E9
相对结合（吸光度450）
[嵌合 mAb](ng/ml)

图6

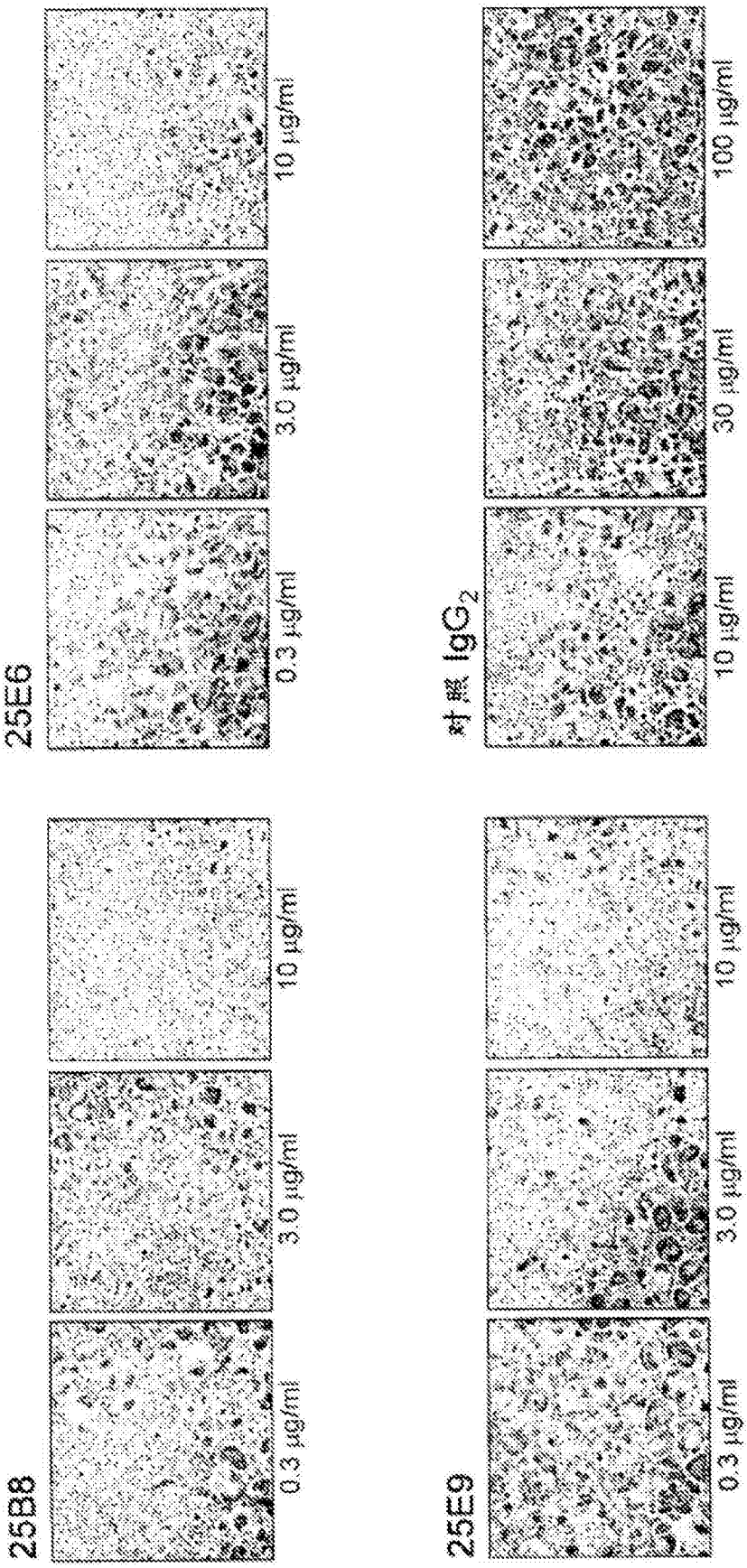

25E6
0.3 μg/ml
3.0 μg/ml
10 μg/ml
对照 IgG2
10 μg/ml
30 μg/ml
100 μg/ml
25B8
0.3 μg/ml
3.0 μg/ml
10 μg/ml
25E9
0.3 μg/ml
3.0 μg/ml
10 μg/ml

图7

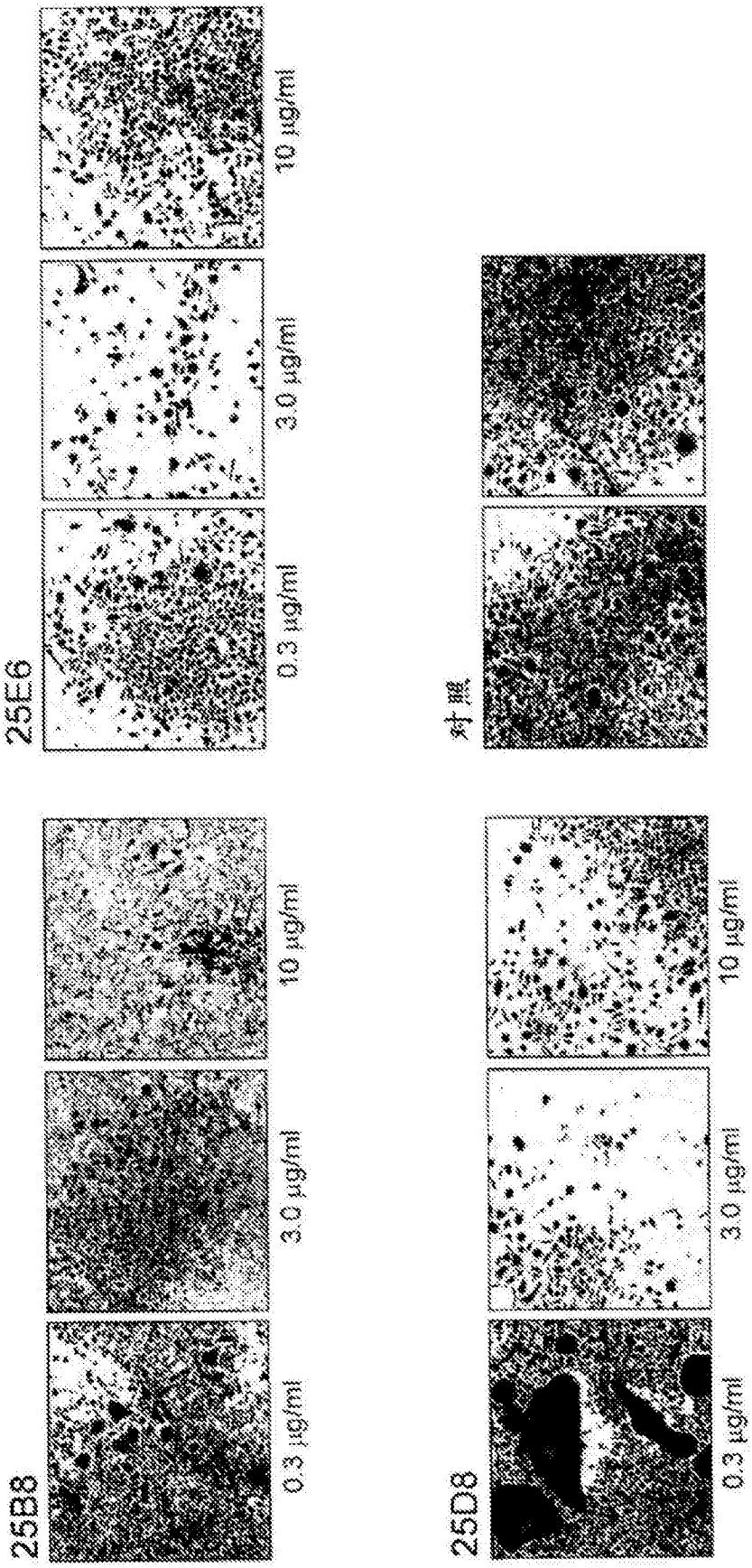

25E6
0.3 μg/ml
3.0 μg/ml
10 μg/ml
对照
25B8
0.3 μg/ml
3.0 μg/ml
10 μg/ml
25D8
0.3 μg/ml
3.0 μg/ml
10 μg/ml

图8

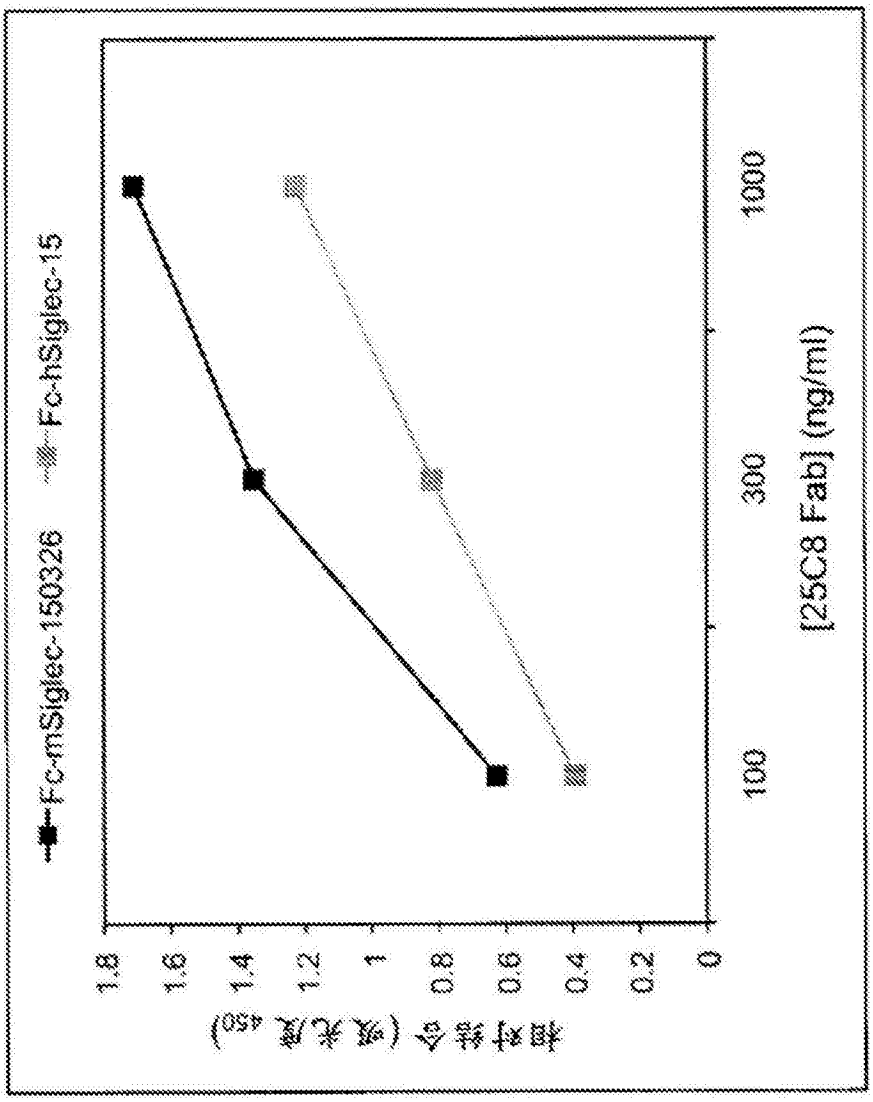

Fc-mSiglec-150326
Fc-hSiglec-15
相对结合（吸光度 450）
1.8
1.6
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
100
300
1000
[25C8 Fab] (ng/ml)

图9

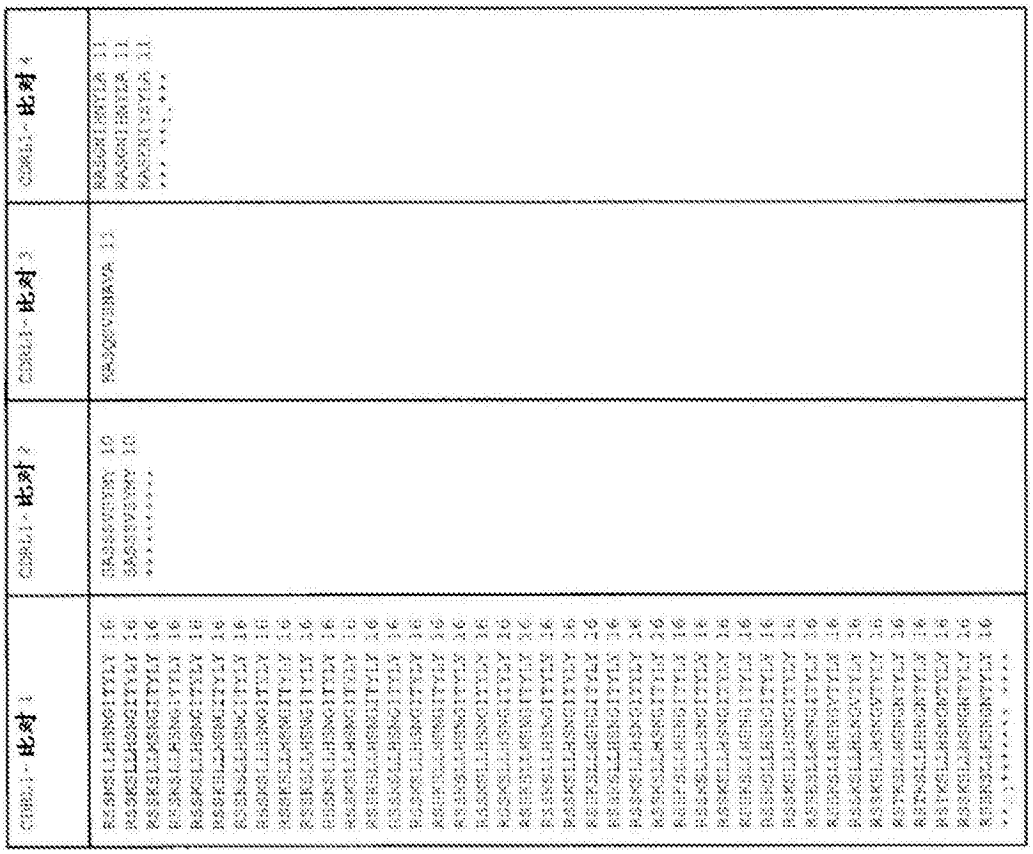


图10A

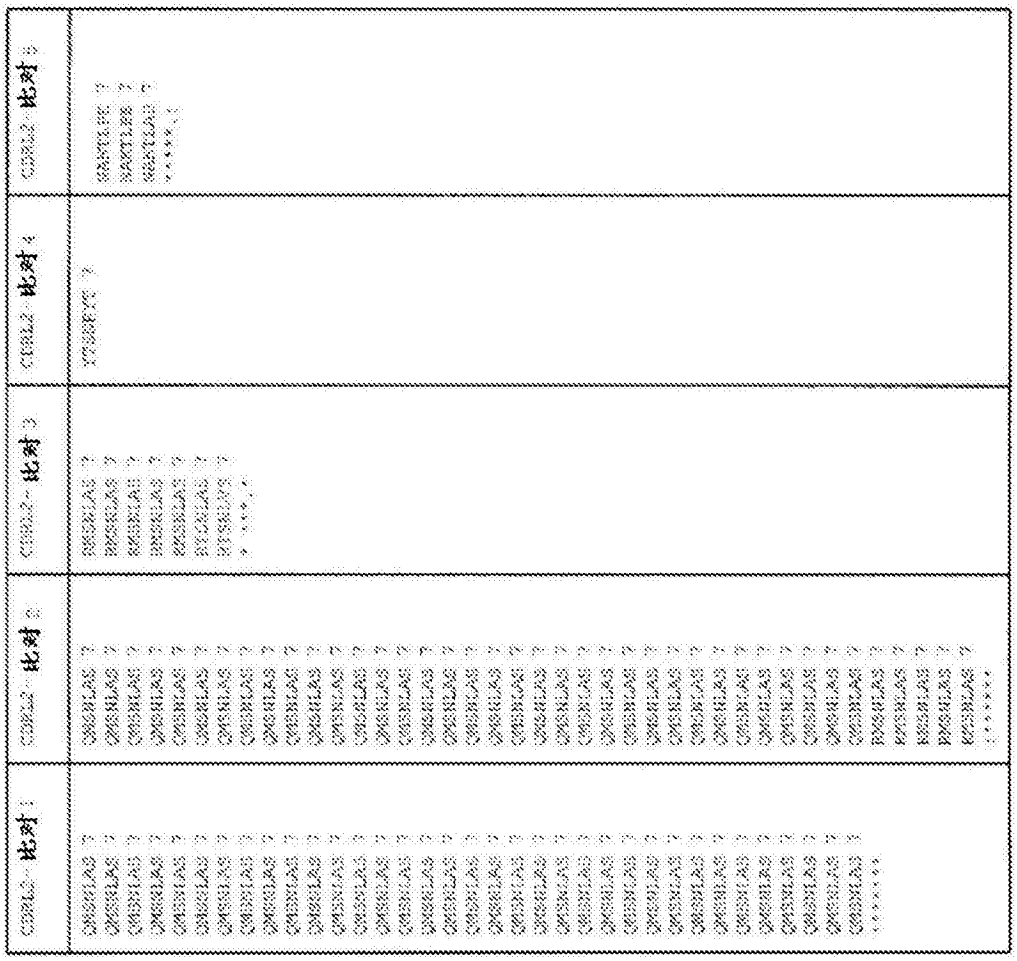


图10B

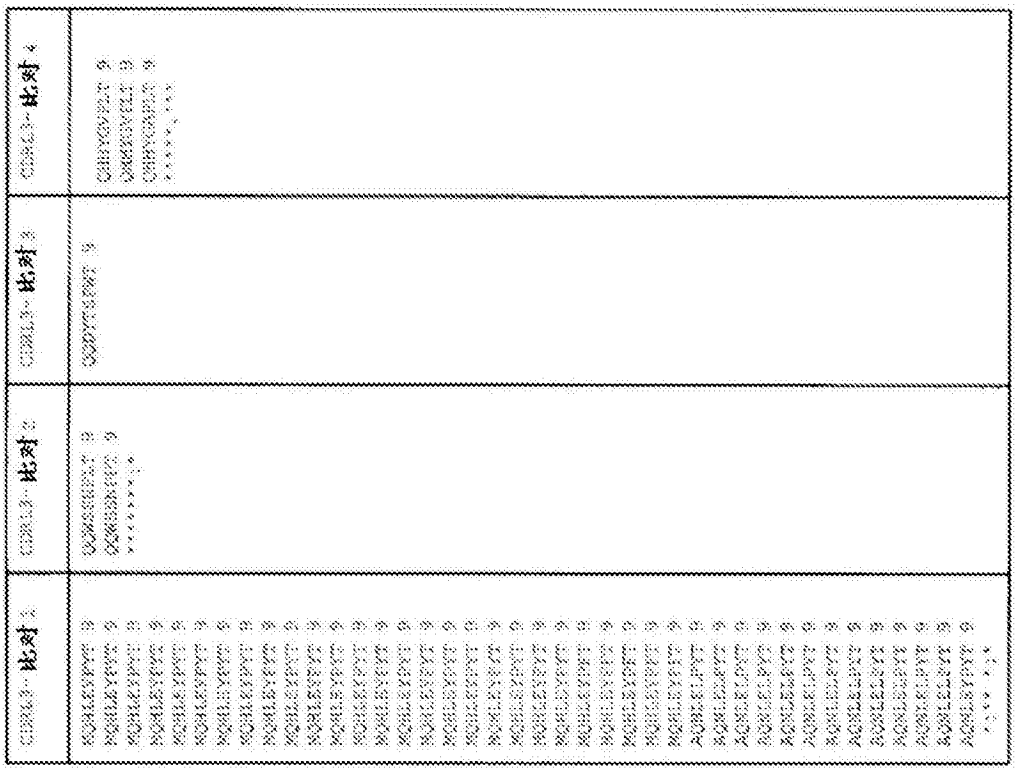


图10C

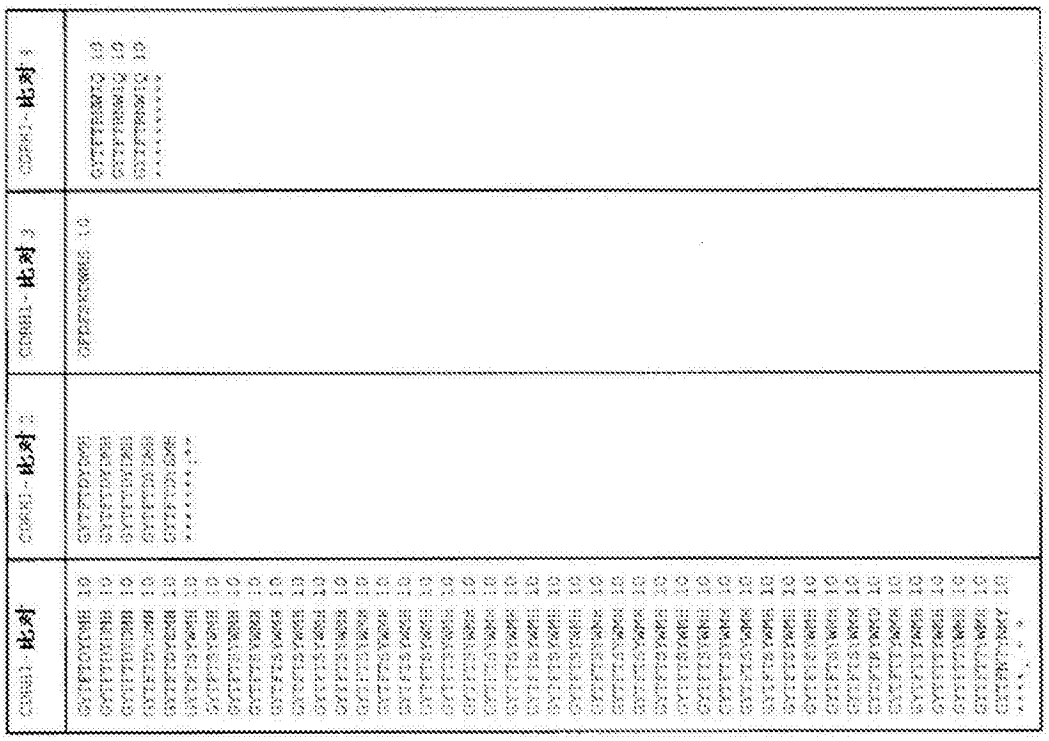


图11A

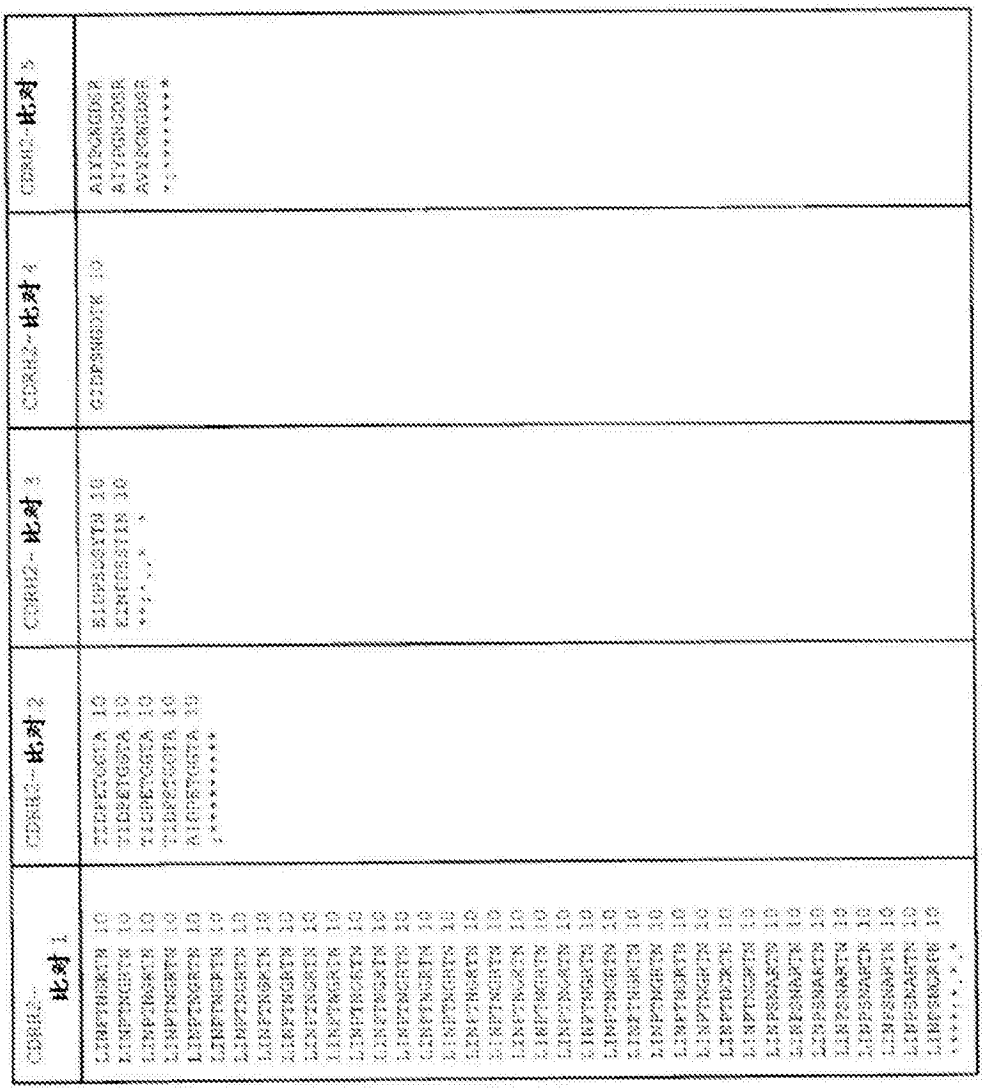


图11B

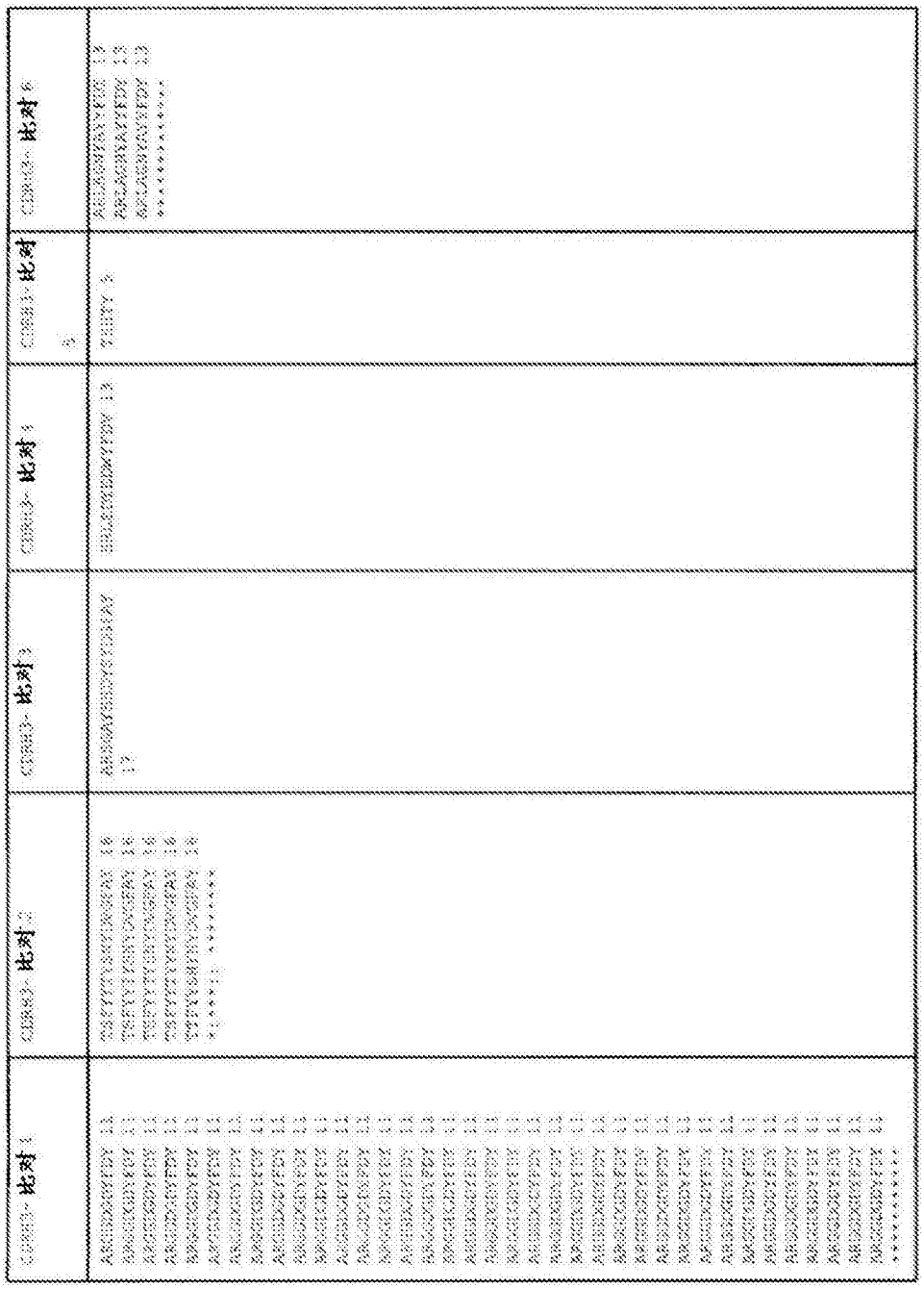


图11C

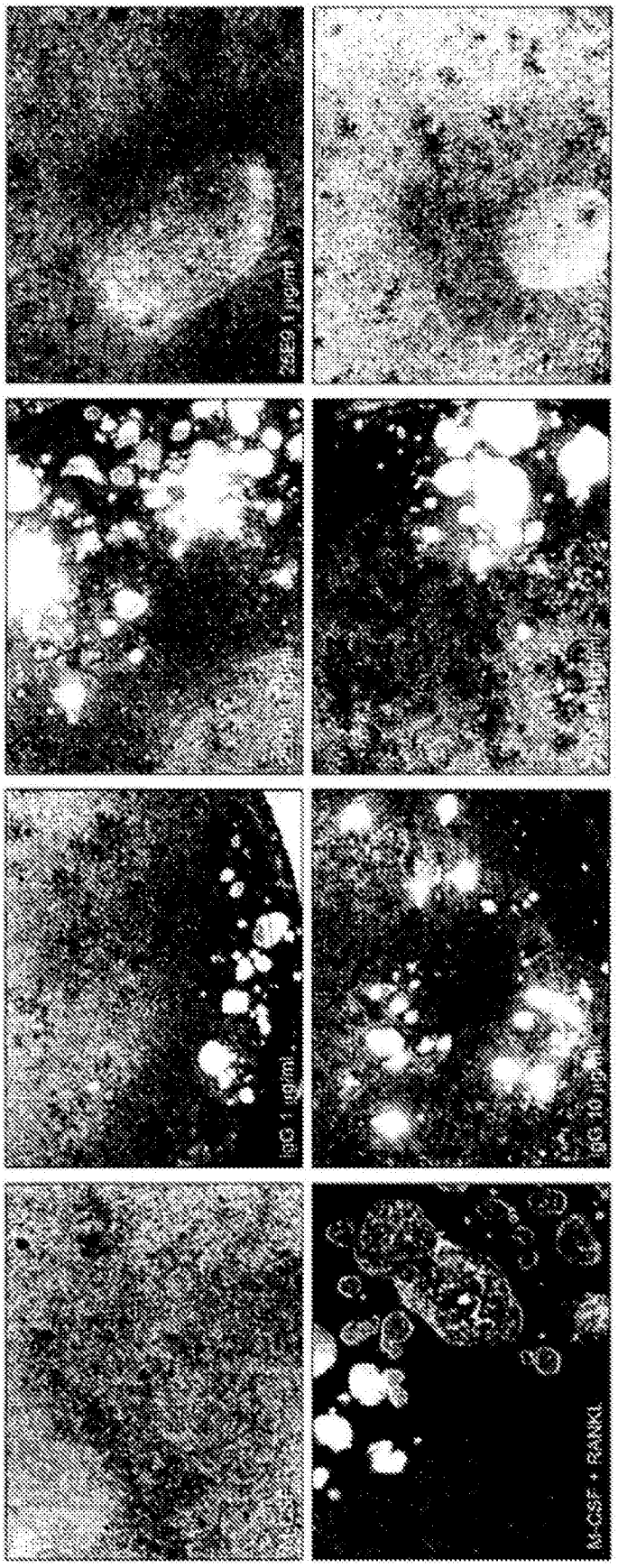


图12

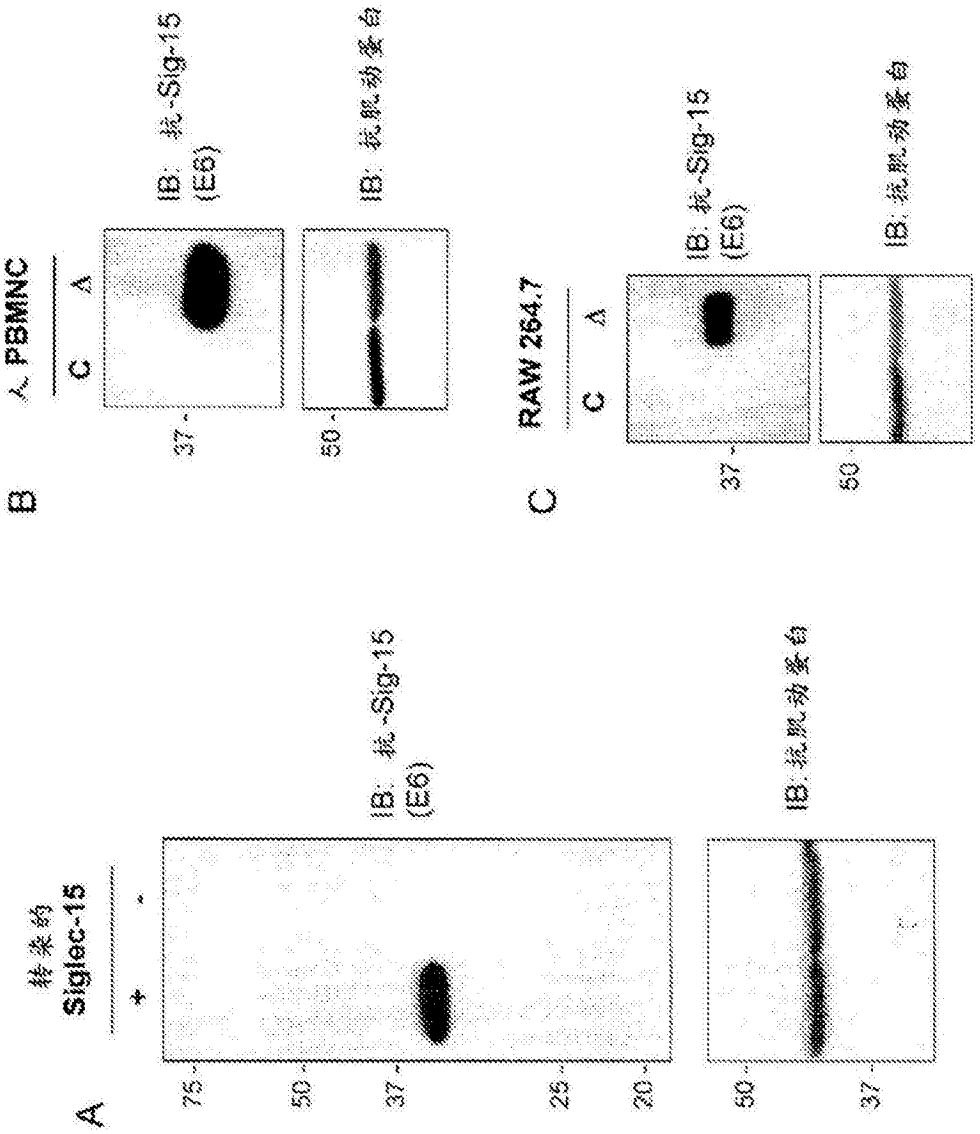

A
转染的
Siglec-15
+
-
IB: 抗-Sig-15
(E6)
IB: 抗肌动蛋白
75
50
37
25
20
50
37
B
人 PBMNC
C
Δ
IB: 抗-Sig-15
(E6)
IB: 抗肌动蛋白
37
50
C
RAW 264.7
C
Δ
IB: 抗-Sig-15
(E6)
IB: 抗肌动蛋白
37
50

图13

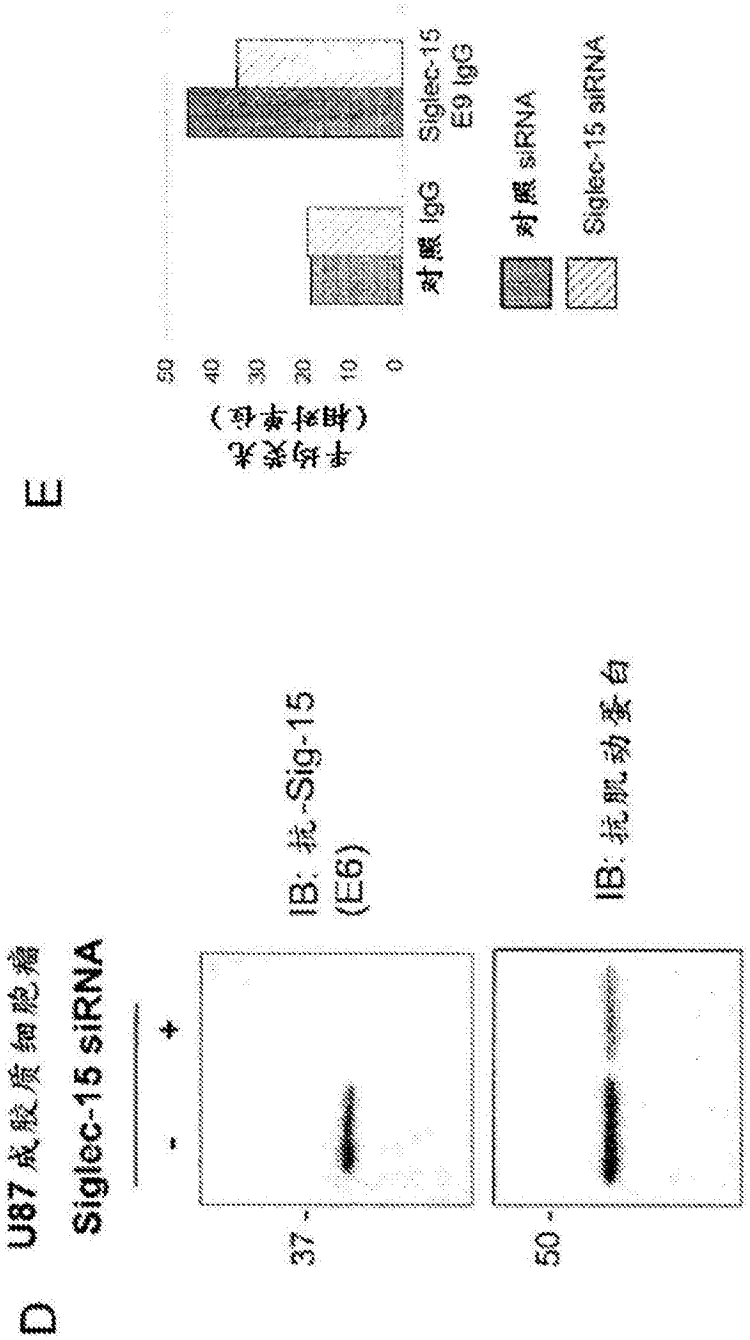

E
平均荧光
(相对单位)
50
40
30
20
10
0
对照 IgG
Siglec-15
E9 IgG
对照 siRNA
Siglec-15 siRNA
D
U87 成胶质细胞瘤
Siglec-15 siRNA
- +
IB: 抗-Sig-15
(E6)
37
IB: 抗肌动蛋白
50

图13(续)

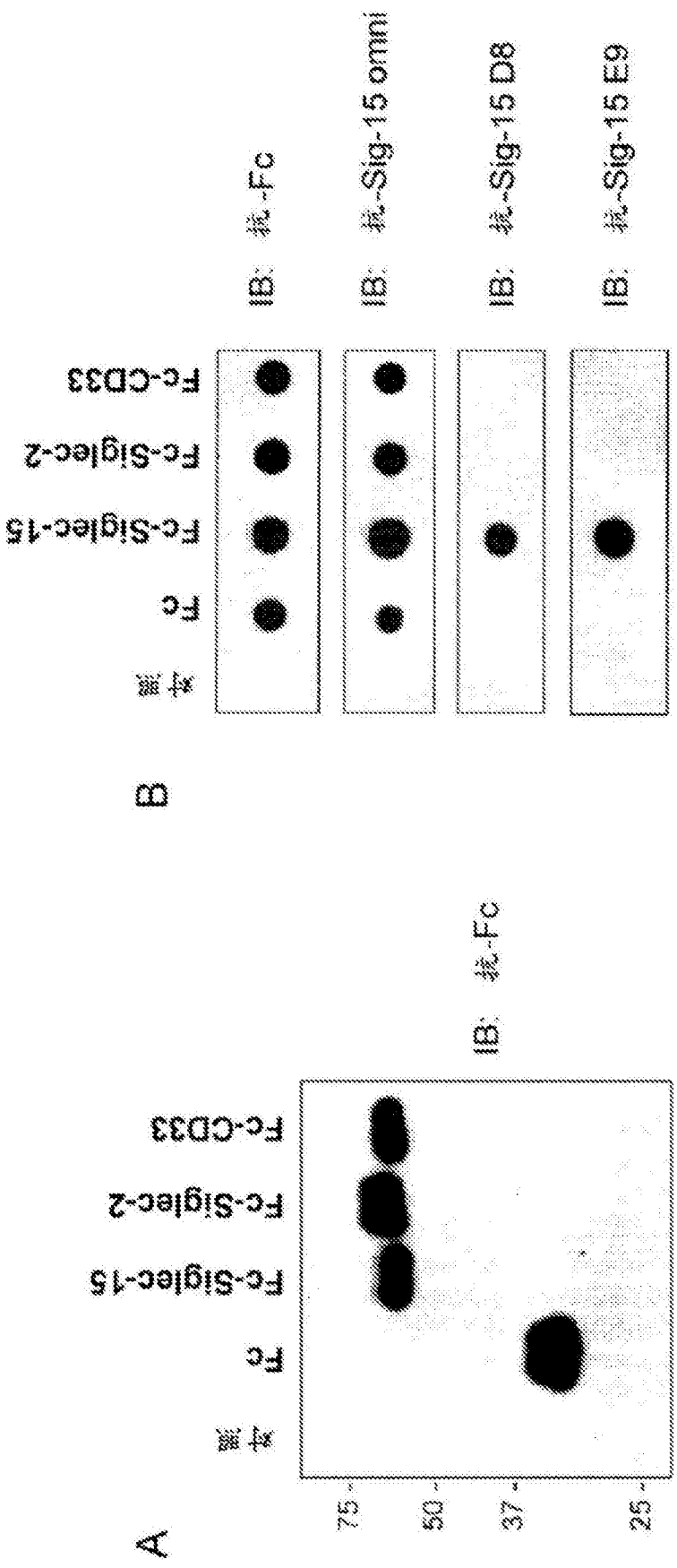

B
IB: 抗-Fc
IB: 抗-Sig-15 omni
IB: 抗-Sig-15 D8
IB: 抗-Sig-15 E9
对照
Fc
Fc-Siglec-15
Fc-Siglec-2
Fc-CD33
A
IB: 抗-Fc
对照
Fc
Fc-Siglec-15
Fc-Siglec-2
Fc-CD33
75
50
37
25

图14

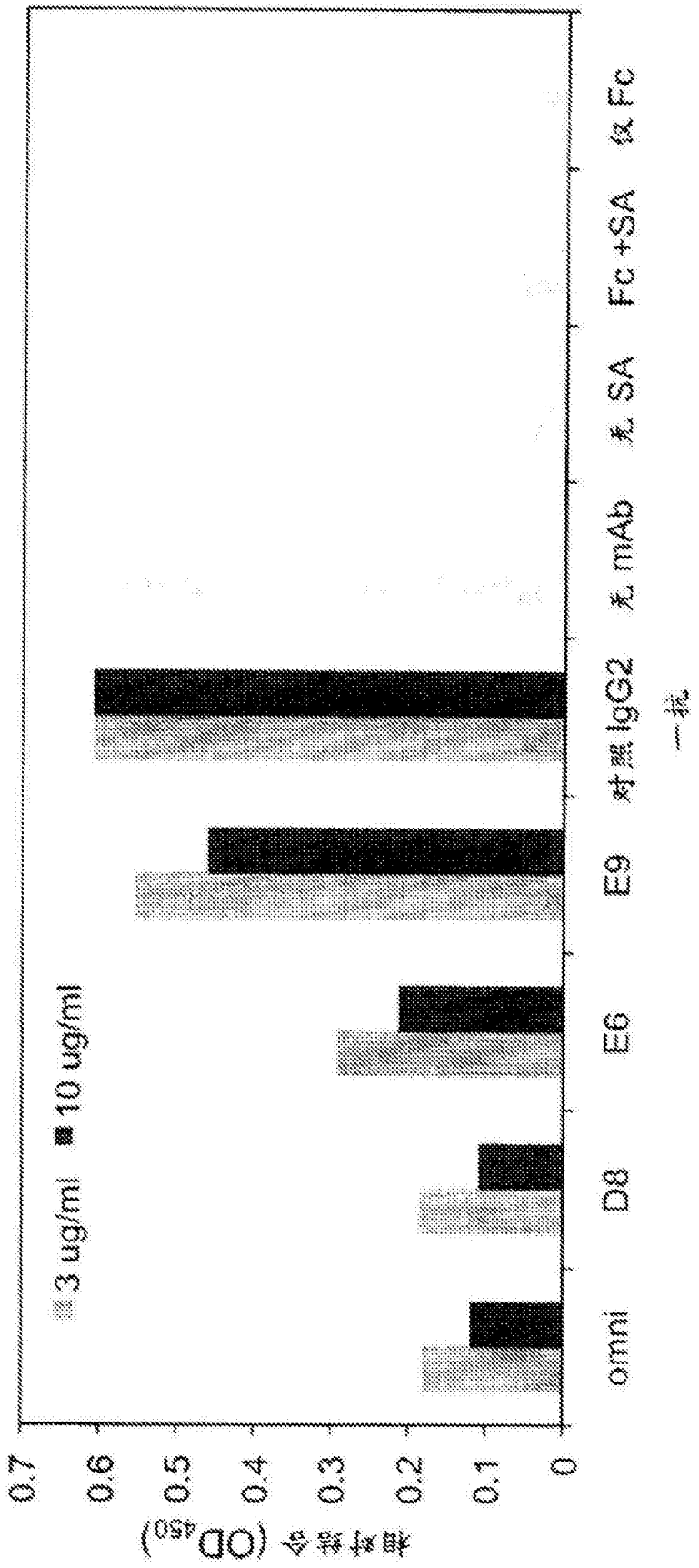

相对结合 (OD_{450})
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
3 ug/ml
10 ug/ml
omni
D8
E6
E9
对照 IgG2
抗 mAb
抗 SA
Fc +SA
抗 Fc
一抗

图15