I875823

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I875823 B**

**(45)公告日： 中華民國 114 (2025) 年 03 月 11 日**

(21)申請案號：109133399 (22)申請日： 中華民國 109 (2020) 年 09 月 25 日

(51)Int. Cl.： *C07K16/24 (2006.01)* *A61K39/395 (2006.01)*
*A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2019/09/25 美國 62/906,008
2020/09/22 美國 63/081,705

(71)申請人：美商表面腫瘤學有限責任公司 (美國) SURFACE ONCOLOGY, LLC (US)
美國

(72)發明人：斯特蘭德 傑米 STRAND, JAMIE (US)；希爾 喬納森 HILL, JONATHAN (US)；
木德理 德萬 MOODLEY, DEVAN (US)

(74)代理人：林志剛

(56)參考文獻：

WO 2010/118243A2

期刊 Shibata, Sayaka et al. IL-27 activates Th1-mediated responses in imiquimod-induced psoriasis-like skin lesions. The Journal of investigative dermatology vol. 133 Elsevier 2013 479-88

期刊 Horlad, Hasita et al. An IL-27/Stat3 axis induces expression of programmed cell death 1 ligands (PD-L1/2) on infiltrating macrophages in lymphoma. Cancer science vol. 107 Wiley 2016 1696-1704

期刊 Liu, Hong, and Christine Rohowsky-Kochan. Interleukin-27-mediated suppression of human Th17 cells is associated with activation of STAT1 and suppressor of cytokine signaling protein 1. Journal of interferon & cytokine research : the official journal of the International Society for Interferon and Cytokine Research vol. 31 Mary Ann Liebert 2011 459-69

期刊 Aiba, Yoshihiro, and Minoru Nakamura. The role of TL1A and DR3 in autoimmune and inflammatory diseases. Mediators of inflammation vol. 2013 Hindawi 2013 258164

審查人員：陳婷妤

申請專利範圍項數：33 項 圖式數：39 共 403 頁

(54)名稱

# 抗ＩＬ-２７抗體及用途

(57)摘要

本揭示案係關於抗 IL-27 抗體及其抗原結合部分。本揭示案亦係關於藉由投與該等抗體或其抗原結合部分來治療或改善諸如癌症之疾病之一或多個症狀的方法。本揭示案亦係關於偵測例如個體或樣品中之 IL-27 的方法。

The present disclosure relates to anti-IL-27 antibodies, and antigen-binding portions thereof. The disclosure also relates to methods for treating or ameliorating one or more symptoms of a disease, such as cancer, by administering the antibodies or antigen-binding portion thereof. The disclosure also relates to methods for detecting IL-27 in, for example, a subject or a sample.

指定代表圖：

| 抗體 | Forte Bio 親和力 (IgG $K_D$ 人類 IL-27 單價 假親合力) | MSD 親和力 |
|---|---|---|
| 抗 IL-27 Ab7 | 3.93E-10 | 5.90E-12 |
| 抗 IL-27 Ab4 | 5.94E-10 | 1.30E-12 |
| 抗 IL-27 Ab3 | 3.02E-10 | 2.80E-12 |
| 抗 IL-27 Ab5 | 2.50E-09 | 7.50E-12 |
| 抗 IL-27 Ab6 | 4.05E-10 | 2.40E-12 |
| 抗 IL-27 Ab1 | 1.75E-09 | 3.40E-12 |

【圖 1】

公告本

I875823

# 【發明摘要】

【中文發明名稱】

抗ＩＬ－２７抗體及其用途

【英文發明名稱】

ANTI-IL-27 ANTIBODIES AND USES THEREOF

【中文】

本揭示案係關於抗IL-27抗體及其抗原結合部分。本揭示案亦係關於藉由投與該等抗體或其抗原結合部分來治療或改善諸如癌症之疾病之一或多個症狀的方法。本揭示案亦係關於偵測例如個體或樣品中之IL-27的方法。

【英文】

The present disclosure relates to anti-IL-27 antibodies, and antigen-binding portions thereof. The disclosure also relates to methods for treating or ameliorating one or more symptoms of a disease, such as cancer, by administering the antibodies or antigen-binding portion thereof. The disclosure also relates to methods for detecting IL-27 in, for example, a subject or a sample.

【指定代表圖】第(1)圖。
【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】無

# 【發明說明書】

【中文發明名稱】

抗ＩＬ－２７抗體及其用途

【英文發明名稱】

ANTI-IL-27 ANTIBODIES AND USES THEREOF

【技術領域】

【0001】本揭示案總體上係關於調節IL-27信號傳導之組成物及方法。更具體而言，本揭示案係關於結合至IL-27且調節IL-27信號傳導之免疫原性組成物(例如，抗體、抗體片段及其類似物)。

【先前技術】

【0002】近年來，越來越多之證據表明免疫系統為腫瘤形成及發展之重要障礙。癌症患者中存在具有抗腫瘤潛能或活性之天然T細胞的原理使腫瘤學中免疫治療方法之發展合理化。免疫細胞，諸如T細胞、巨噬細胞及自然殺傷細胞，可表現出抗腫瘤活性並有效地控制惡性腫瘤之發生及生長。腫瘤特異性抗原或腫瘤相關抗原可誘導免疫細胞識別並消除惡性腫瘤(Chen & Mellman,(2013)*Immunity* 39(1):1-10)。儘管存在腫瘤特異性免疫反應，但惡性腫瘤通常經由各種免疫調節機制逃避或避免免疫攻擊，導致無法控制腫瘤之發生及發展(Motz & Coukos,(2013)

*Immunity*39(1):61-730)。事實上，癌症之新興特徵係利用此等免疫調節機制及抑制抗腫瘤免疫反應，從而導致腫瘤逃避及逃脫免疫殺傷(Hanahan and Weinberg(2011)*Cell* 144(5):646-674)。

【0003】IL-27為異二聚體細胞介素，其由兩個亞單位(EBI3及IL-27p28)組成。IL-27在結構上與IL-12及IL-6細胞介素家族均相關。IL-27結合至由IL-27Rα(WSX1)及gp130鏈組成之異二聚體受體且經由該受體來介導信號傳導，該受體主要經由STAT1及STAT3來介導信號傳導。最初報告將IL-27表徵為免疫增強細胞介素，其經常與IL-12協同起作用來支援CD4+T細胞增殖、T輔助(Th)1細胞分化及IFN-γ產生。隨後研究表明，IL-27具有複雜免疫調節功能，根據生物學環境及所使用實驗模型，會導致促炎或消炎作用。IL-27可能驅動人類癌細胞中不同免疫調節分子之表現，該等分子可能在活體內支持免疫反應之局部紊亂(Fabbi等人,(2017)Mediators Inflamm 3958069. 2017年2月1日線上發佈doi:10.1155/2017/3958069，及其中包含之參考文獻)。

【0004】儘管在癌症治療及管理方面取得了重大進展，但是仍然需要用於治療及管理癌症之新的有效療法。

【發明內容】

【0005】本文揭示抗體或其抗原結合部分，其拮抗IL-27且特異性結合至包含以下中之一或多個胺基酸之抗

原決定基：(i)對應於SEQ ID NO：2(IL-27p28)之胺基酸37至56，(ii)對應於SEQ ID NO：2(IL-27p28)之胺基酸142至164，或(iii)(i)及(ii)二者。在一些態樣中，抗體或其抗原結合部分特異性結合至包含SEQ ID NO: 2(IL-27p28)之Gln37、Leu38、Glu42、Glu46、Val49、Ser50、Leu53、Lys56、Leu142、Asp143、Arg145、Asp146、Leu147、Arg149、His150、Arg152、Phe153、Leu156、Ala157、Gly159、Phe160、Asn161、Leu162、Pro163或Glu164中之一或多個胺基酸之抗原決定基。

【0006】在一些態樣中，本揭示案之抗體或其抗原結合部分特異性結合至包含SEQ ID NO: 2(IL-27p28)之Asp146、Arg149及/或Phe153之抗原決定基。在一些態樣中，抗原決定基進一步包含SEQ ID NO: 2(IL-27p28)之His150及/或Leu156。在一些態樣中，抗原決定基進一步包含SEQ ID NO: 2(IL-27p28)之Gln37、Leu38、Glu42、Leu142及/或Glu164。在一些態樣中，抗原決定基進一步包含SEQ ID NO: 2(IL-27p28)之Glu46、Val49、Ser50及/或Leu162。在一些態樣中，抗原決定基進一步包含SEQ ID NO: 2(IL-27p28)之Leu53、Lys56、Asp143、Arg145、Leu147、Arg152、Ala157、Gly159、Phe160、Asn161或Pro163中之一或多個胺基酸。

【0007】在一些態樣中，本揭示案之抗體或其抗原結合部分特異性結合至由SEQ ID NO: 2(IL-27p28)之Gln37、Leu38、Glu42、Glu46、Val49、Ser50、Leu142、

Asp146、Arg149、His150、Phe153、Leu156、Leu162及Glu164組成或基本上由其組成之抗原決定基。

【0008】在一些態樣中，本揭示案之抗體或其抗原結合部分特異性結合至由SEQ ID NO: 2(IL-27p28)之Gln37、Leu38、Glu42、Glu46、Val49、Ser50、Leu53、Lys56、Leu142、Asp143、Arg145、Asp146、Leu147、Arg149、His150、Arg152、Phe153、Leu156、Ala157、Gly159、Phe160、Asn161、Leu162、Pro163及Glu164組成或基本上由其組成之抗原決定基。

【0009】在其他態樣中，特異性結合至包含SEQ ID NO: 2(IL-27p28)之Gln37、Leu38、Glu42、Glu46、Val49、Ser50、Leu53、Lys56、Leu142、Asp143、Arg145、Asp146、Leu147、Arg149、His150、Arg152、Phe153、Leu156、Ala157、Gly159、Phe160、Asn161、Leu162、Pro163及Glu164中之一或多個胺基酸之抗原決定基的抗體或其抗原結合部分不包含選自由以下組成之群之重及輕鏈CDR：(i)分別以SEQ ID NO：9、10及11陳述之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列，及分別以SEQ ID NO：17、18及19陳述之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列；(ii)分別以SEQ ID NO：31、32及33陳述之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列，及分別以SEQ ID NO：39、40及41陳述之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列；(iii)分別以SEQ ID NO：53、54及55陳述之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列，及分別以SEQ ID NO：61、62及63陳述之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3

序列；(iv)分別以SEQ ID NO：75、76及77陳述之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列，及分別以SEQ ID NO：83、84及85陳述之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列；(v)分別以SEQ ID NO：97、98及99陳述之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列，及分別以SEQ ID NO：105、106及107陳述之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列；或(vi)分別以SEQ ID NO：119、120及121陳述之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列，及分別以SEQ ID NO：127、128及129陳述之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列。

【0010】在其他態樣中，特異性結合至包含SEQ ID NO: 2(IL-27p28)之Gln37、Leu38、Glu42、Glu46、Val49、Ser50、Leu53、Lys56、Leu142、Asp143、Arg145、Asp146、Leu147、Arg149、His150、Arg152、Phe153、Leu156、Ala157、Gly159、Phe160、Asn161、Leu162、Pro163及Glu164中之一或多個胺基酸之抗原決定基的抗體或其抗原結合部分不包含選自由以下組成之群之重及輕鏈CDR：(i)分別以SEQ ID NO：12、13及14陳述之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列，及分別以SEQ ID NO：20、21及22陳述之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列；(ii)分別以SEQ ID NO：34、35及36陳述之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列，及分別以SEQ ID NO：42、43及44陳述之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列；(iii)分別以SEQ ID NO：56、57及58陳述之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列，及分別以SEQ ID NO：64、65及66陳述之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3

序列；(iv)分別以SEQ ID NO：78、79及80陳述之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列，及分別以SEQ ID NO：86、87及88陳述之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列；(v)分別以SEQ ID NO：100、101及102陳述之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列，及分別以SEQ ID NO：108、109及110陳述之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列；或(vi)分別以SEQ ID NO：122、123及124陳述之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列，及分別以SEQ ID NO：130、131及132陳述之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列。

【0011】在一些態樣中，抗體或其抗原結合部分之重鏈CDR1不由N-GFTF[S/A/R][S/R][T/Y][G/S]-C(SEQ ID NO: 144)組成且/或重鏈CDR2不由N-ISSS[S/G][S/A]YI-C(SEQ ID NO: 146)組成。在一些態樣中，抗體或其抗原結合部分之重鏈CDR1不由N-FTF[S/A/R][S/R][T/Y][G/S]MN-C(SEQ ID NO: 148)組成且/或重鏈CDR2不由N-[G/S]ISSS[S/G][S/A]YI[L/Y]YADSVKG-C(SEQ ID NO: 149)組成。

【0012】在其他態樣中，特異性結合至包含SEQ ID NO: 2(IL-27p28)之Gln37、Leu38、Glu42、Glu46、Val49、Ser50、Leu53、Lys56、Leu142、Asp143、Arg145、Asp146、Leu147、Arg149、His150、Arg152、Phe153、Leu156、Ala157、Gly159、Phe160、Asn161、Leu162、Pro163及Glu164中之一或多個胺基酸之抗原決定基的抗體或其抗原結合部分不包含：(i)由N-GFTFXXXX-

C(SEQ ID NO: 145)組成之重鏈CDR1、由N-ISSSXXYI-C(SEQ ID NO: 147)組成之重鏈CDR2及以SEQ ID NO：121陳述之重鏈CDR3序列；及分別以SEQ ID NO：127、128及129陳述之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列；或(ii)由N-FTFXXXXMN-C(SEQ ID NO: 150)組成之重鏈CDR1、由N-XISSSXXYIXYADSVKG-C(SEQ ID NO: 151)組成之重鏈CDR2及以SEQ ID NO：124陳述之重鏈CDR3序列；及分別以SEQ ID NO：130、131及132陳述之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列。

【0013】在一些態樣中，特異性結合至包含SEQ ID NO: 2(IL-27p28)之Gln37、Leu38、Glu42、Glu46、Val49、Ser50、Leu53、Lys56、Leu142、Asp143、Arg145、Asp146、Leu147、Arg149、His150、Arg152、Phe153、Leu156、Ala157、Gly159、Phe160、Asn161、Leu162、Pro163及Glu164之一或多個胺基酸之抗原決定基的抗體或其抗原結合部分不包含：由N-GFTFXXXX-C(SEQ ID NO: 145)組成之重鏈CDR1、由N-IXXXXXXX-C(SEQ ID NO: 152)組成之重鏈CDR2及由N-AR$[X]_{n=6-15}$DX-C(SEQ ID NO: 153)組成之重鏈CDR3序列；及分別由N-QS$[X]_{n=1-3}$SS$[X]_{n=0-4}$Y-C(SEQ ID NO: 154)組成之輕鏈CDR1、由N-XXS-C(SEQ ID NO: 155)組成之輕鏈CDR2及由N-QQXXXXP$[X]_{n=0-1}$T-C(SEQ ID NO: 156)組成之輕鏈CDR3序列。

【0014】本文揭示展現以下性質中之至少一者或多者

的抗體或其抗原結合部分：(i)以15 nM或更小之平衡解離常數($K_D$)結合至人類IL-27；(ii)阻斷IL-27結合至IL-27受體；(iii)抑制或減少細胞中之STAT1及/或STAT3磷酸化；(iv)抑制或減少IL-27介導之細胞中之CD161表現之抑制；(v)抑制或減少IL-27介導之細胞中之PD-L1及/或TIM-3表現；及(vi)誘導或增強PD-1介導之自細胞中一或多種細胞介素之分泌。

【0015】在一些態樣中，分離抗體或其抗原結合部分以15 nM或更小之平衡解離常數($K_D$)結合至人類IL-27。

【0016】在其他態樣中，分離抗體或其抗原結合部分抑制或減少細胞中之STAT1及/或STAT3磷酸化。在一些態樣中，分離抗體或其抗原結合部分減少免疫細胞或癌細胞中之STAT1及/或STAT3磷酸化。

【0017】在一些態樣中，分離抗體或其抗原結合部分抑制或減少細胞中之CD161表現之抑制。在一些態樣中，分離抗體或其抗原結合部分抑制或減少免疫細胞中之CD161表現之抑制。

【0018】在其他態樣中，分離抗體或其抗原結合部分抑制或減少細胞中之PD-L1及/或TIM-3表現。在一些態樣中，分離抗體或其抗原結合部分抑制或減少免疫細胞或癌細胞中之PD-L1及/或TIM-3表現。在一些態樣中，分離抗體或其抗原結合部分抑制或減少癌細胞中之PD-L1表現。

【0019】在一些態樣中，分離抗體或其抗原結合部分誘導或增強PD1介導之自細胞中一或多種細胞介素之分

泌。在一些態樣中，一或多種細胞介素為IFNg(IFNγ)、IL-17、TNFa(TNFα)或IL-6。在一些態樣中，抗體或其抗原結合部分選自由以下組成之群：IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgA1、IgA2、IgD及IgE抗體。在其他態樣中，抗體或其抗原結合部分為IgG1抗體或IgG4抗體。在一些態樣中，抗體或其抗原結合部分包含含有至少一個突變之Fc域。本文亦揭示醫藥組成物，其包含所描述分離抗體或其抗原結合部分中任一者，及醫藥學上可接受之載劑。亦揭示包含編碼分離抗體或其抗原結合部分之輕鏈、重鏈或輕及重鏈兩者之核苷酸序列的核酸。本文揭示包含該核酸之表現載體。進一步揭示用該表現載體轉型之細胞。

【0020】本揭示案亦提供用於產生特異性結合人類IL-27之抗體或其抗原結合部分的方法，其包括將用表現載體轉型之細胞保持在允許表現抗體或其抗原結合部分之條件下。在一些態樣中，方法進一步包括獲得抗體或其抗原結合部分。

【0021】本文揭示抑制或減少細胞中之STAT1及/或STAT3磷酸化之方法，其包括使細胞與抗體或其抗原結合部分接觸，其中抗體或其抗原結合部分抑制或減少細胞中之STAT1及/或STAT3磷酸化。

【0022】進一步揭示抑制或減少細胞中之CD161表現之抑制的方法，其包括使細胞與抗體或其抗原結合部分接觸，其中抗體或其抗原結合部分抑制或減少細胞中之CD161表現之抑制。

【0023】亦揭示抑制或減少細胞中之PD-L1及/或TIM-3表現的方法，其包括使細胞與抗體或其抗原結合部分接觸，其中抗體或其抗原結合部分抑制細胞中之PD-L1及/或TIM-3表現。

【0024】亦揭示誘導或增強自細胞中一或多種細胞介素之分泌的方法，其包括使細胞與抗體或其抗原結合部分接觸，其中抗體或其抗原結合部分誘導或增強PD-1介導之自細胞中一或多種細胞介素之分泌。

【0025】進一步揭示刺激個體之免疫反應的方法，其包括向個體投與有效量之所揭示分離抗體或抗原結合片段或所揭示醫藥組成物。

【0026】進一步揭示治療個體之癌症之方法，其包括向個體投與有效量之所揭示分離抗體或抗原結合片段或所揭示醫藥組成物。

【0027】本文揭示刺激個體之免疫反應或治療個體之癌症之方法。方法包括向個體投與有效量之所揭示分離抗體或其抗原結合部分或所揭示醫藥組成物，其中抗體、其抗原結合部分或醫藥組成物抑制或減少細胞中之STAT1及/或STAT3磷酸化，由此刺激免疫反應或治療癌症。

【0028】進一步揭示刺激個體之免疫反應或治療個體之癌症之方法。方法包括向個體投與有效量之所揭示分離抗體或其抗原結合部分或所揭示醫藥組成物，其中抗體、其抗原結合部分或醫藥組成物抑制或減少細胞中之CD161表現之抑制，由此刺激免疫反應或治療癌症。

【0029】進一步揭示刺激個體之免疫反應或治療個體之癌症之方法。方法包括向個體投與有效量之所揭示分離抗體或其抗原結合部分或所揭示醫藥組成物，其中抗體、其抗原結合部分或醫藥組成物抑制或減少細胞上之PD-L1及/或TIM-3表現，由此刺激免疫反應或治療癌症。

【0030】進一步揭示刺激個體之免疫反應或治療個體之癌症之方法。方法包括向個體投與有效量之所揭示分離抗體或其抗原結合部分或所揭示醫藥組成物，其中抗體、其抗原結合部分或醫藥組成物誘導或增強PD-1介導之自細胞中一或多種細胞介素之分泌，由此刺激免疫反應或治療癌症。

【0031】在一些態樣中，藉由該方法治療之癌症選自肺癌(例如，非小細胞肺癌)、肉瘤、睪丸癌、卵巢癌、胰臟癌、乳癌(例如，三陰性乳癌)、黑素瘤、頭頸癌(例如，鱗狀頭頸癌)、結直腸癌、膀胱癌、子宮內膜癌、前列腺癌、甲狀腺癌、肝細胞癌、胃癌、腦癌、淋巴瘤(例如，DL-BCL)、白血病(例如，AML)或腎癌(例如，腎細胞癌，例如，腎透明細胞癌)。

【0032】本文揭示增強抗PD-1抗體之一或多種活性(例如，增強PD-1介導之細胞介素分泌；增強抗PD-1介導之TNFα分泌；增強抗PD-1介導之自暴露於抗PD-1抗體之細胞之IL-6分泌)之方法。方法包括與抗PD-1抗體同時或依序，使細胞暴露於所揭示抗體或其抗原結合部分，由此增強抗PD1抗體之一或多種活性。

【0033】進一步揭示醫藥組成物，其包含抗PD-1抗體、所揭示抗體或其抗原結合部分及醫藥學上可接受之載劑。

【0034】亦揭示套組，其包含用於同時或依序投與之抗PD-1抗體及所揭示抗體或其抗原結合部分，及其使用說明。

【0035】本文揭示刺激免疫反應或治療癌症之所揭示方法中任一者，其中所揭示分離抗體或其抗原結合部分與一或多種額外治療劑或程序組合投與。第二治療劑或程序選自由以下組成之群：化學療法、靶向抗癌療法、溶瘤藥物、細胞毒性劑、基於免疫之療法、細胞介素、手術程序、放射程序、共刺激分子之活化劑、抑制分子之抑制劑、疫苗或細胞免疫療法，或其組合。在一些態樣中，一或多種額外治療劑為PD-1拮抗劑、PD-L1抑制劑、TIM-3抑制劑、LAG-3抑制劑、TIGIT抑制劑、CD112R抑制劑、TAM抑制劑、STING促效劑、4-1BB促效劑、酪胺酸激酶抑制劑、靶向腺苷軸之劑(例如CD39拮抗劑、CD73拮抗劑或A2AR、A2BR或雙重A2AR/A2BR拮抗劑)、CCR8拮抗劑、CTLA4拮抗劑、VEG-F抑制劑或其組合。在其他態樣中，一或多種額外治療劑為PD-1拮抗劑。在一些態樣中，PD-1拮抗劑選自由以下組成之群：PDR001、納武單抗(nivolumab)、帕姆單抗(pembrolizumab)、匹利珠單抗(pidilizumab)、MEDI0680、REGN2810、TSR-042、PF-06801591及AMP-224。在一些態樣中，PD-L1抑制劑選自

由以下組成之群：FAZ053、阿特珠單抗(Atezolizumab)、阿維魯單抗(Avelumab)、度伐魯單抗(Durvalumab)及BMS-936559。在其他態樣中，其中一或多種額外治療劑選自由以下組成之群：舒尼替尼(Sunitinib)(SUTENT®)、卡博替尼(Cabozantinib；CABOMETYX®)、阿西替尼(Axitinib；INLYTA®)、倫伐替尼(Lenvatinib；LENVIMA®)、依維莫司(Everolimus；AFINITOR®)、貝伐單抗(Bevacizumab；AVASTIN®)、艾卡哚司他(epacadostat)、NKTR-214(CD-122偏向性促效劑)、替沃紮尼(Tivozanib；FOTIVDA®)、艾貝司他(abexinostat)、伊匹珠單抗(Ipilimumab；YERVOY®)、曲利木單抗(tremelimumab)、帕唑帕尼(Pazopanib；VOTRIENT®)、索拉非尼(Sorafenib；NEXAVAR®)、坦羅莫司(Temsirolimus；TORISEL®)、雷莫蘆單抗(Ramucirumab；CYRAMZA®)、尼拉帕尼(niraparib)、薩沃利替尼(savolitinib)、伏洛尼單抗(vorolanib；X-82)、瑞格非尼(Regorafenib；STIVARGO®)、多納非尼(Donafenib；多重激酶抑制劑)、卡米珠單抗(Camrelizumab；SHR-1210)、pexastimogene devacirepvec(JX-594)、雷莫蘆單抗(Cyramza®)、阿帕替尼(apatinib；YN968D1)、包囊多柔比星(encapsulated doxorubicin；THERMODOX®)、替萬替尼(Tivantinib；ARQ197)、ADI-PEG 20、比尼替尼(binimetinib)、甲磺酸阿帕替尼(apatinib mesylate)、尼達尼布(nintedanib)、立魯單抗(lirilumab)、納武單抗(Nivolumab；OPDIVO®)、帕姆單抗

(Pembrolizumab；KEYTRUDA®)、阿特珠單抗(Atezolizumab；TECENTRIQ®)、阿維魯單抗(Avelumab；BAVENCIO®)、度伐魯單抗(Durvalumab；IMFIMZI®)、西米普利單抗(Cemiplimab)-rwlc(LIBTAYO®)、替雷利珠單抗(tislelizumab)及斯巴達珠單抗(spartalizumab)。在一些態樣中，一或多種額外治療劑為TIM-3抑制劑，視情況其中TIM-3抑制劑為MGB453或TSR-022。在一些態樣中，一或多種額外治療劑為LAG-3抑制劑，視情況其中LAG-3抑制劑選自由以下組成之群：LAG525、BMS-986016及TSR-033。在一些態樣中，一或多種額外治療劑為TIGIT抑制劑。在其他態樣中，一或多個額外治療劑CD112R抑制劑。在一些態樣中，一或多種額外治療劑為TAM(Axl, Mer, Tyro)抑制劑。在一些態樣中，其中一或多種額外治療劑為4-1BB促效劑。在其他態樣中，一或多種額外治療劑為酪胺酸激酶抑制劑(TKI)。在一些態樣中，TKI選自伊馬替尼(imatinib)、達沙替尼(dasatinib)、凡德他尼(nilotinib)、博舒替尼(bosutinib)或普納替尼(ponatinib)。在一些態樣中，一或多種額外劑為靶向腺苷軸之劑。在一些態樣中，靶向腺苷軸之劑選自CD39拮抗劑、CD73拮抗劑、A2AR拮抗劑、A2BR拮抗劑或雙重A2AR/A2BR拮抗劑。在一些態樣中，一或多種額外治療劑為CD39拮抗劑。CD39拮抗劑之實例包括在US2019/0284295(Surface Oncology, Inc.)中描述之彼等，其以引用方式併入本文。在一些態樣中，一或多種額外治療劑為CD73拮抗劑。CD73拮抗劑之實例包

括小分子CD73抑制劑諸如AB421(Arcus)，結合至CD73之CD73抗體或其抗原結合部分諸如MEDI9447(Medimmune)，BMS-986179(Bristol Meyers Squibb)，或諸如在US2018/0009899(Corvus)中所描述，其以全文引用方式併入本文。在一些態樣中，一或多種額外治療劑為A2AR拮抗劑、A2BR拮抗劑或雙重A2AR/A2BR拮抗劑。A2AR、A2BR及雙重A2AR/A2BR拮抗劑之實例包括瑞德南特(Preladenant)/SCH420814 (Merck/Schering，CAS註冊號：377727-87-2)，其在Hodgson等人,(2009)J Pharmacol Exp Ther 330(1):294-303中描述且以全文引用方式併入本文；ST-4206(Leadiant Biosciences)，其在美國專利9,133,197中描述且以全文引用方式併入本文；KW-6356(Kyowa Hakko Kogyo)，托紮納丁(Tozadenant)/SYN-115(Acorda)，伊曲茶鹼(Istradefylline)/KW-6002(Kyowa Hakko Kogyo，CAS註冊號：155270-99-8)，其在LeWitt等人,(2008)Ann Neurol 63(3):295-302中描述且以全文引用方式併入本文；茶鹼(CAS註冊號：58-55-9)，NIR178(Novartis)；AB928(Arcus Biosciences)，GBV-2034(Globavir)，維巴烯(Vipadenant；Redox/Juno)，AZD4635/HTL-1071(AstraZeneca/Heptares)，其在WO2011/095625中描述且以全文引用方式併入本文；CPI-444/V81444(Corvus/Genentech)，其在WO2009/156737中描述且以全文引用方式併入本文；PBF509(Palobiofarma/Novartis)，其在US 8,796,284及WO 2017/025918中描述且以全文引用方式

併入本文；A2AR拮抗劑，其在US8114845、US9029393、US20170015758或US20160129108中描述，全部以全文引用方式併入本文；及ATL-444、MSX-3、SCH-58261、SCH-412,348、SCH-442,416、VER-6623、VER-6947、VER-7835、CGS-15943或ZM-241,385。在一些態樣中，一或多種額外治療劑為CCR8拮抗劑。在一些態樣中，CCR8拮抗劑選自小分子及抗體。在一些態樣中，一或多種額外治療劑為CTLA4拮抗劑。在一些態樣中，CTLA4拮抗劑選自由以下組成之群：Yervoy®(伊匹珠單抗或抗體10D1，其在PCT公開案WO 01/14424中描述)，曲利木單抗(以前之替奇木單抗(ticilimumab)，CP-675,206)，在任何以下公開案中描述之單株或抗CTLA-4抗體：WO 98/42752；WO 00/37504；美國專利第6,207,156號；Hurwitz等人(1998)Pro. Natl. Acad. Sci. USA 95(17): 10067-10071; Camacho等人(2004)J. Clin. Oncology 22(145): antibodies tract No. 2505(antibody CP-675206);及Mokyr等人(1998)Cancer Res. 58:5301-5304。亦可使用在WO2013/173223中揭示之任何抗CTLA-4抗體。在一些態樣中，一或多種額外治療劑為VEG-F抑制劑。在一些態樣中，VEG-F抑制劑選自卡博替尼、帕唑帕尼、貝伐單抗、舒尼替尼、阿西替尼、倫伐替尼、索拉非尼、瑞格非尼、普納替尼、卡博替尼、凡德他尼(vandetanib)、雷莫蘆單抗或貝伐單抗。

【0036】本文揭示所揭示抗體或其抗原結合部分或所揭示醫藥組成物用於刺激個體之免疫反應或用於治療個體

之癌症的用途，視情況與一或多種額外治療劑或程序組合使用。

【0037】進一步揭示套組，其包含所揭示抗體或其抗原結合部分或所揭示醫藥組成物，及刺激個體之免疫反應或治療個體之癌症的使用說明，視情況具有與一或多種額外治療劑或程序組合的使用說明。

【0038】亦揭示套組，其包含所揭示抗體或其抗原結合部分及偵測來自個體之樣品中之IL-27的使用說明，視情況具有偵測個體之IL-27相關癌症的使用說明。

**定義**

【0039】除非另外規定，否則在申請專利範圍及說明書中使用之術語如以下陳述來定義。

【0040】須指出，除非上下文另外明確規定，否則如本說明書及隨附申請專利範圍中所用之單數形式「一(a/an)」及「該(the)」包括複數個參考物。

【0041】如本文使用，「約」由普通熟習此項技術者理解且在一定程度上根據其使用之情境來變化。若在給出使用術語之情境的情況下，普通熟習此項技術者不確信術語之使用，則「約」意謂多達特定值之正或負10%。

【0042】如本文使用，術語「促效劑」係指部分或完全促進、誘導、增加及/或活化本文揭示之天然多肽之生物活性的任何分子。合適促效分子尤其包括促效抗體或抗體片段，天然多肽、肽或蛋白之片段或胺基酸序列變異

體。在一些態樣中，以劑量依賴性方式觀察到在促效劑存在下之活化。在一些態樣中，在可比較的條件下，所量測信號(例如，生物活性)比使用陰性對照量測之信號高至少約5%、至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約55%、至少約60%、至少約65%、至少約70%、至少約75%、至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%或至少約100%。本文亦揭示鑑別適合用於本揭示案之方法的促效劑之方法。例如，此等方法包括但不限於結合檢定諸如酶聯免疫吸附檢定(ELISA)、FORTE BIO®系統及放射免疫檢定(RIA)。此等檢定測定促效劑結合所關注之多肽(例如，受體或配體)的能力，且因此指示促效劑促進、增加或活化多肽之活性的能力。促效劑之功效亦可使用功能檢定來測定，諸如促效劑活化或促進多肽之功能的能力。舉例而言，功能檢定可包含使多肽與候選促效性分子接觸且量測通常與多肽相關之一或多種生物活性的可偵測變化。促效劑之效力通常藉由其$EC_{50}$值(活化50%促效反應所需要之濃度)來定義。$EC_{50}$值愈低，促效劑之效力愈大且活化最大生物反應所需要之濃度愈低。

【0043】如本文使用，術語「丙胺酸掃描」係指用於測定特定野生型殘基對於給定蛋白或多肽之穩定性或功能(例如，結合親和力)之貢獻的技術。該技術涉及用丙胺酸殘基取代多肽中之野生型殘基，隨後評定丙胺酸取代衍生

物或突變體多肽之穩定性或功能(例如，結合親和力)且與野生型多肽比較。用丙胺酸取代多肽中之野生型殘基的技術在此項技術中為已知的。

【0044】術語「改善」係指疾病狀態(例如，癌症)之治療中的任何治療有益結果，包括預防、嚴重程度或進展之減輕、緩解或其治癒。

【0045】如本文使用，術語「胺基酸」係指天然存在及合成之胺基酸，且係指以類似於天然存在之胺基酸之方式起作用之胺基酸類似物及胺基酸模擬物。天然存在之胺基酸係由遺傳密碼編碼之彼等胺基酸，以及後來經修飾之彼等胺基酸，例如羥基脯胺酸、γ-羧基麩胺酸及O-磷酸絲胺酸。胺基酸類似物係指具有與天然存在之胺基酸相同之基本化學結構(即，α碳結合至氫、羧基、胺基及R基團)的化合物，例如，高絲胺酸、正白胺酸、甲硫胺酸亞碸、甲硫胺酸甲基銃。此等類似物具有經修飾R基團(例如，正白胺酸)或經修飾肽骨架，但是保持與天然存在之胺基酸相同的基本化學結構。胺基酸模擬物係指具有與胺基酸之一般化學結構不同之結構但以與天然存在之胺基酸相似的方式起作用之化學化合物。

【0046】胺基酸在本文中係以其通常已知之三字母符號或以IUPAC-IUB生物化學命名委員會所推薦之單字母符號來提及。同樣，核苷酸可以其通常公認之單字母代碼來提及。

【0047】如本文使用，「胺基酸取代」係指將預先確

定的胺基酸序列(起始多肽之胺基酸序列)中至少一個現存胺基酸殘基用第二個不同的「置換」胺基酸殘基置換。「胺基酸插入」係指將至少一個其他胺基酸併入至預先確定的胺基酸序列中。儘管插入通常由一個或兩個胺基酸殘基的插入組成，然而可進行較大「肽插入」，例如約三個至約五個或甚至高達約十個、十五個或二十個胺基酸殘基的插入。如上文所揭示，經插入之一或多個殘基可為天然存在或非天然存在的。「胺基酸缺失」係指將至少一個胺基酸殘基自預先確定的胺基酸序列移除。

【0048】如本文使用，術語「量」或「水準」以最廣泛含義使用且係指物質(例如，代謝物、小分子、蛋白、mRNA、標記物)之數量、濃度或豐度。當涉及代謝物或小分子(例如藥物)時，術語「量」、「水準」及「濃度」通常可互換使用且通常係指生物樣品中之可偵測量。「升高之水準」或「增加之水準」係指相對於諸如來自未患有疾病或病症(例如，癌症)之一或多個個體之對照樣品或內部對照的樣品內之物質之數量、濃度或豐度增加。在一些態樣中，樣品中之物質(例如，藥物)之水準升高係指相對於對照樣品中之物質之量，物質之量增加約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%，如藉由在此項技術中已知的技術(例如，HPLC)來測定。「降低之水準」係指相對於諸如來自未患有疾病或病症(例如，癌症)之一或多個個體之對

照或內部對照的個體內之物質(例如藥物)之數量、濃度或豐度減少。在一些態樣中，水準降低係幾乎無可偵測之數量、濃度或豐度。在一些態樣中，樣品中之物質(例如，藥物)之水準降低係指相對於對照樣品中之物質之量，物質之量減少約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%，如藉由在此項技術中已知的技術(例如，HPLC)來測定。

【0049】當涉及蛋白、mRNA或標記物，諸如本文所述之蛋白、mRNA或標記物時，術語「表現之水準」或「表現水準」通常可互換使用且通常係指生物樣品中之蛋白、mRNA或標記物之可偵測量。在一些態樣中，蛋白、mRNA或標記物之可偵測量或可偵測水準與對於劑，諸如本文所述劑之反應的可能性相關。「表現」通常係指包含於基因內之資訊藉以轉化成存在且運作於細胞中之結構(例如，蛋白標記物，諸如PD-L1)的過程。因此，如本文所用，「表現」可指代轉錄成多核苷酸、轉譯成多肽或甚至多核苷酸及/或多肽修飾(例如，多肽之轉譯後修飾)。經轉錄之多核苷酸、經轉譯之多肽或多核苷酸及/或多肽修飾(例如，多肽之轉譯後修飾)的片段亦應被視為經表現，無論其源於藉由替代剪接所生成之轉錄物或經降解之轉錄物，還是源於多肽之轉譯後加工(例如，藉由蛋白水解)。「經表現之基因」包括經轉錄成呈mRNA之多核苷酸然後經轉譯成多肽的基因，且亦包括經轉錄成RNA但未轉譯成

多肽的基因(例如，轉移RNA及核糖體RNA)。「表現升高」、「表現水準升高」或「水準升高」係指相對於對照樣品，樣品內之物質之表現增加或水準增加，對照諸如未罹患疾病或病症(例如，癌症)之一或多個個體或內部對照。在一些態樣中，樣品中之物質(例如，蛋白標記物，諸如PD-L1)之表現升高係指相對於對照樣品中之物質之量，物質之量增加約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%，如藉由在此項技術中已知的技術(例如，FACS)來測定。「表現降低」、「表現水準降低」或「水準降低」係指相對於對照，個體中之物質(例如蛋白標記物)之表現減少或水準減少，對照諸如未罹患疾病或病症(例如，癌症)之一或多個個體或內部對照。在一些態樣中，降低之表現為幾乎無表現。在一些態樣中，樣品中之物質(例如，蛋白標記物)之表現降低係指相對於對照樣品中之物質之量，物質之量減少約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%，如藉由在此項技術中已知的技術(例如，FACS)來測定。

【0050】如本文使用，術語「血管生成」或「新血管形成」係指藉以從預先存在之血管發展新血管之過程(Varner等人,(1999)*Angiogen.* 3:53-60; Mousa等人,(2000)

*Angiogen. Stim. Inhib.* 35:42-44; Kim等人,(2000)*Amer. J. Path.* 156:1345-1362; Kim等人,(2000)*J. Biol. Chem.* 275: 33920-33928; Kumar等人(2000)*Angiogenesis: From Molecular to Integrative Pharm.* 169-180)。響應於生長因子或激素信號或缺氧或缺血性條件，來自預先存在之血管或來自循環內皮幹細胞之內皮細胞(Takahashi等人,(1995)*Nat. Med.* 5:434-438; Isner等人,(1999)J. Clin. Invest. 103:1231-1236)變得活化以便遷移、增殖、且分化成具有管腔之結構，形成新血管。在諸如在癌症中發生之局部缺血期間，增加氧合作用及遞送營養物之需求明顯地誘導藉由患病組織分泌血管生成因子；此等因子刺激新血管形成。若干額外術語與血管生成相關。

【0051】如本文使用，術語「拮抗劑」係指靶標分子之抑制劑且可在本文中與術語「抑制劑」同義使用。如本文使用，術語「拮抗劑」係指部分或完全阻斷、抑制或中和本文揭示之天然多肽之生物活性的任何分子。合適拮抗分子尤其包括拮抗性抗體或抗體片段，天然多肽、肽或蛋白之片段或胺基酸序列變異體。在一些態樣中，以劑量依賴性方式觀察到在拮抗劑存在下之抑制。在一些態樣中，在可比較的條件下，所量測信號(例如，生物活性)比使用陰性對照量測之信號低至少約5%、至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約55%、至少約60%、至少約65%、至少約70%、至少約

75%、至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%或至少約100%。本文亦揭示鑑別適合用於本揭示案之方法的拮抗劑之方法。例如，此等方法包括但不限於結合檢定諸如酶聯免疫吸附檢定(ELISA)、ForteBio®系統、放射免疫檢定(RIA)、Meso Scale Discovery檢定(例如，Meso Scale Discovery電化學發光(MSD-ECL)及基於珠粒之Luminex®檢定。此等檢定測定拮抗劑結合所關注之多肽(例如，受體或配體)之能力且因此指示拮抗劑抑制、中和或阻斷多肽之活性的能力。拮抗劑之功效亦可使用功能檢定來測定，諸如拮抗劑抑制多肽或促效劑之功能的能力。舉例而言，功能檢定可包含使多肽與候選拮抗性分子接觸且量測通常與多肽相關之一或多種生物活性的可偵測變化。拮抗劑之效力通常藉由其$IC_{50}$值(抑制50%促效反應所需要之濃度)來定義。$IC_{50}$值愈低，拮抗劑之效力愈大且抑制最大生物反應所需要之濃度愈低。

【0052】如本文使用，片語「拮抗人類IL-27之抗體或其抗原結合部分」係指拮抗人類IL-27之至少一種此項技術公認活性(例如，IL-27生物活性及/或由IL-27信號傳導或其他IL-27介導功能所介導之下游途徑)之抗體，例如，與至少5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更大之人類IL-27活性減少(或降低)有關。IL-27生物活性及/或由IL-27信號傳導或其他IL-27介導功能所介導之下游途徑之額外實例在下文且在本文中別處另外詳細描述。

【0053】如本文使用，術語「抗IL-27拮抗性抗體」(可互換地稱為「抗IL-27抗體」)係指特異性結合至IL-27且抑制IL-27生物活性及/或由IL-27信號傳導或其他IL-27介導功能所介導之下游途徑的抗體。抗IL-27拮抗性抗體涵蓋阻斷、拮抗、壓製、抑制或降低IL-27生物活性(例如，配體結合、酶促活性)之抗體，包括由IL-27信號傳導或功能介導之下游途徑，諸如受體結合及/或引起對於IL-27或其代謝物之細胞反應。在一些態樣中，由本揭示案提供之抗IL-27拮抗性抗體結合至人類IL-27且預防、阻斷或抑制人類IL-27結合至其同源或正常受體(例如，IL-27受體)或一或多個受體亞單位(例如，gp130及/或IL-27Rα(亦稱為WSX1/TCCR))。在一些態樣中，抗IL-27拮抗性抗體預防、阻斷或抑制人類IL-27結合至gp130。在一些態樣中，抗IL-27拮抗性抗體預防、阻斷或抑制人類IL-27結合至IL-27Rα。在一些態樣中，抗IL-27拮抗性抗體預防、阻斷或抑制IL-27單體之二聚化。在一些態樣中，抗IL-27抗體不特異性結合至EBI3單體。在一些態樣中，抗IL-27抗體特異性結合至IL-27p28單體。在一些實施例中，抗IL-27抗體特異性結合至包含P28之非鄰接抗原決定基，但是不結合至EBI3單體。在一些態樣中，抗IL-27抗體抑制或減少細胞中之STAT1及/或STAT3磷酸化。在一些態樣中，抗IL-27抗體抑制或減少細胞中之CD161表現之抑制(例如，改善或減輕IL-27介導的細胞中之CD161表現之抑制)。在一些態樣中，抗IL-27抗體抑制或減少細胞中之PD-L1及/

或TIM-3表現。在一些態樣中，抗IL-27誘導或增強PD-1介導之自細胞中一或多種細胞介素之分泌。在一些態樣中，抗IL-27拮抗性抗體結合至人類IL-27且刺激或增強抗腫瘤反應。在一些態樣中，抗IL-27拮抗性抗體以15nM或更小之親和力結合至人類IL-27。在一些態樣中，抗IL-27拮抗性抗體結合至人類IL-27且包含野生型或突變體IgG1重鏈恆定區或野生型或突變體IgG4重鏈恆定區。本文提供抗IL-27拮抗性抗體之實例。

【0054】如本文使用，術語「抗體」係指包含兩個輕鏈多肽及兩個重鏈多肽之完整抗體。完整抗體包括不同抗體同型，包括IgM、IgG、IgA、IgD及IgE抗體。術語「抗體」包含多株抗體、單株抗體、嵌合化或嵌合抗體、人源化抗體、靈長類化抗體、去免疫化抗體及完全人類抗體。抗體可在各種物種中任一者中產生或獲得，例如，哺乳動物諸如人類、非人類靈長類動物(例如，猩猩、狒狒或黑猩猩)、馬、牛、豬、綿羊、山羊、犬、貓、兔、豚鼠、沙鼠、倉鼠、大鼠及小鼠。抗體可為純化或重組抗體。如本文使用，術語「抗體片段」、「抗原結合片段」或類似術語係指保留結合至靶標抗原(例如，IL-27)之能力且抑制靶標抗原之活性的抗體片段。此類片段包括例如單鏈抗體、單鏈Fv片段(scFv)、Fd片段、Fab片段、Fab'片段或$F(ab')_2$片段。scFv片段為包含產生scFv之抗體之重及輕鏈可變區兩者的單一多肽鏈。另外，胞內抗體、小分子抗體、三功能抗體及雙功能抗體亦包含在抗體之定義中且適

合用於本文描述之方法。參見，例如，Todorovska等人,(2001)*J. Immunol. Methods* 248(1):47-66; Hudson及Kortt,(1999)*J. Immunol. Methods* 231(1):177-189; Poljak,(1994)*Structure* 2(12):1121-1123; Rondon及Marasco, (1997)*Annu. Rev. Microbiol.* 51:257-283，其揭示內容各自以全文引用方式併入本文。

【0055】如本文使用，術語「抗體片段」亦包含例如單域抗體諸如駱駝化單域抗體。參見，例如，Muyldermans等人,(2001)*Trends Biochem. Sci.* 26:230-235; Nuttall等人,(2000)*Curr. Pharm. Biotech.* 1:253-263; Reichmann等人,(1999)*J. Immunol. Meth.* 231:25-38；PCT申請公開案第WO 94/04678號及第WO 94/25591號；及美國專利第6,005,079號，其全部以全文引用方式併入本文。在一些態樣中，本揭示案提供單域抗體，其包含兩個具有修飾之VH域以致形成單域抗體。

【0056】在一些態樣中，抗原結合片段包含重鏈多肽之可變區及輕鏈多肽之可變區。在一些態樣中，本文所述抗原結合片段包含抗體之輕鏈及重鏈多肽之CDR。

【0057】術語「抗原呈遞細胞」或「APC」為在其表面上顯示與MHC複合之外來抗原的細胞。T細胞使用T細胞受體(TCR)來識別此複合物。APC之實例包括但不限於B細胞、樹突狀細胞(DC)、末梢血液單核細胞(PBMC)、單核球(諸如THP-1)、B淋巴母細胞樣細胞(諸如C1R.A2、1518 B-LCL)及單核球衍生樹突狀細胞(DC)。一些APC藉

由吞噬作用或受體介導之胞吞作用來使抗原內在化。

【0058】術語「抗原呈遞」係指APC藉以捕獲抗原且使得其能夠*例如*作為MHC-I及/或MHC-II結合物之組分而被T細胞識別的過程。

【0059】如本文使用，術語「細胞凋亡」係指在多細胞生物體(例如人類)中發生計畫性細胞死亡的過程。導致細胞凋亡之高度調控生物化學及分子事件可產生細胞之可觀察到的及特有形態變化，包括膜起泡、細胞體積收縮、染色體DNA縮合及斷裂及mRNA衰變。鑑別經歷細胞凋亡之細胞包括T細胞之常用方法為使細胞暴露於螢光團結合蛋白質(膜聯蛋白V)。膜聯蛋白V通常用於藉由其結合至質膜之外部小葉上之磷脂醯絲胺酸之能力來偵測凋亡細胞，磷脂醯絲胺酸為細胞經歷細胞凋亡過程之早期指標。

【0060】如本文使用，術語「B細胞」(或者「B淋巴球」)係指淋巴球亞型之白血球類型。B細胞藉由分泌抗體而在適應性免疫系統之體液免疫組分中起作用。B細胞亦呈遞抗原且分泌細胞介素。不同於其他兩個類別之淋巴球，亦即T細胞及自然殺手細胞，B細胞在其細胞膜上表現B細胞受體(BCR)。BCR允許B細胞結合至特異性抗原，針對該抗原，其引發抗體反應。

【0061】如本文使用，術語「結合至固定IL-27」係指本揭示案之抗體結合至例如在細胞表面上表現或附接至固體支撐物之IL-27的能力。

【0062】如本文使用，術語「雙特異性」或「雙功能

抗體」係指具有兩個不同重/輕鏈對及兩個不同結合位點之人工雜合抗體。雙特異性抗體可藉由多種方法產生，包括融合瘤之融合或Fab'片段之連接。參見，*例如* Songsivilai & Lachmann,(1990)*Clin. Exp. Immunol.* 79:315-321; Kostelny等人,(1992)*J. Immunol.* 148:1547-1553。

【0063】傳統上，雙特異性抗體之重組產生基於兩個免疫球蛋白重鏈/輕鏈對之共表現，其中兩個重鏈/輕鏈對具有不同特異性(Milstein and Cuello,(1983)*Nature* 305:537-539)。具有所需結合特異性(抗體-抗原組合位點)之抗體可變域可融合至免疫球蛋白恆定域序列。重鏈可變區較佳與包括鉸鏈、CH2及CH3區域之至少一部分的免疫球蛋白重鏈恆定域融合。關於產生雙特異性抗體之示例性當前已知方法之進一步詳情，參見，例如，Suresh等人,(1986)*Methods Enzymol.* 121:210；PCT公開案第WO 96/27011號；Brennan等人,(1985)*Science* 229:81; Shalaby等人, *J. Exp. Med.*(1992)175:217-225; Kostelny等人,(1992)*J. Immunol.* 148(5):1547-1553; Hollinger等人,(1993)*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:6444-6448; Gruber等人,(1994)*J. Immunol.* 152:5368; 及 Tutt等人,(1991)*J. Immunol.* 147:60。雙特異性抗體亦包括交聯或雜結合物抗體。雜結合物抗體可使用任何便利交聯方法製得。適合交聯劑在此項技術中為熟知的，且連同許多交聯技術一起揭示於美國專利第4,676,980號中。

【0064】亦已描述了用於直接自重組細胞培養物製造

及分離雙特異性抗體片段之多種技術。舉例而言，使用白胺酸拉鍊產生雙特異性抗體。參見，例如，Kostelny等人(1992)J Immunol 148(5):1547-1553。藉由基因融合，可將來自Fos及Jun蛋白之白胺酸拉鍊肽連接至兩個不同抗體之Fab'部分。可在鉸鏈區使抗體均二聚體還原以形成單體，接著再氧化以形成抗體雜二聚體。此方法亦可用於產生抗體均二聚體。由Hollinger等人(1993)Proc Natl Acad Sci USA 90:6444-6448描述之「雙功能抗體」技術提供製得雙特異性抗體片段之替代機制。片段包含藉由連接子連接至輕鏈可變域(VL)上的重鏈可變域(VH)，該連接子因太短以致於不能使同一條鏈上的兩個域配對。因此，迫使一個片段之VH及VL域與另一個片段之互補VL及VH域配對，由此形成兩個抗原結合位點。亦已報告了另一藉由使用單鏈Fv(scFv)二聚體來製造雙特異性抗體片段之策略。參見，例如，Gruber等人(1994)J Immunol 152:5368。或者，抗體可為如例如在Zapata等人(1995)Protein Eng. 8(10):1057-1062中描述之「線性抗體」。簡言之，此等抗體包含一對串聯Fd區段(VH-CH1-VH-CH1)，其形成一對抗原結合區。線性抗體可為雙特異性或單特異性的。

【0065】涵蓋具有超過兩價之抗體(例如，三特異性抗體)且其例如在Tutt等人(1991)J Immunol 147:60中描述。

【0066】本揭示案亦包涵多特異性抗體之變異體形式，諸如在Wu等人(2007)Nat Biotechnol 25(11): 1290-1297中描述之雙重可變域免疫球蛋白(DVD-Ig)分子。DVD-Ig

分子被設計成使得來自兩個不同親本抗體之兩個不同輕鏈可變域(VL)藉由重組DNA技術直接或經由短連接子以串聯方式連接，繼之以輕鏈恆定域。類似地，重鏈包含以串聯方式連接之兩個不同重鏈可變域(VH)，繼之以恆定域CH1及Fc區。從兩個親本抗體製得DVD-Ig分子之方法進一步描述於例如PCT公開案第WO 08/024188及WO 07/024715中。在一些態樣中，雙特異性抗體為串聯Fab免疫球蛋白，其中具有第二特異性之輕鏈可變區融合至完整抗體之重鏈可變區。此類抗體描述於例如國際專利申請公開案第WO 2015/103072號中。

【0067】如本文使用，「癌症抗原」或「腫瘤抗原」係指(i)腫瘤特異性抗原、(ii)腫瘤相關抗原、(iii)表現腫瘤特異性抗原之細胞、(iv)表現腫瘤相關抗原之細胞、(v)腫瘤上之胚胎抗原、(vi)自體同源腫瘤細胞、(vii)腫瘤特異性膜抗原、(viii)腫瘤相關膜抗原、(ix)生長因子受體、(x)生長因子配體及(xi)與癌症相關之任何其他類型之抗原或抗原呈遞細胞或材料。

【0068】如本文使用，術語「癌症特異性免疫反應」係指由腫瘤、癌細胞或癌症抗原之存在誘導之免疫反應。在某些態樣中，反應包含癌症抗原特異性淋巴球之增殖。在某些態樣中，反應包含抗體及T-細胞受體之表現及上調以及淋巴介素、趨化介素及細胞介素之形成及釋放。先天及獲得性免疫系統相互作用以引發針對腫瘤、癌細胞或癌症抗原之抗原反應。在某些態樣中，癌症特異性免疫反應

為T細胞反應。

【0069】術語「癌」為此項技術公認的且係指上皮或內分泌組織之惡性腫瘤，包括呼吸系統癌、腸胃系統癌、生殖泌尿系統癌、睪丸癌、乳癌、前列腺癌、內分泌系統癌及黑素瘤。本文描述之抗IL-27抗體可用於治療患有任何類型癌症，包括腎癌或黑素瘤或任何病毒疾病、懷疑患有該癌症或疾病，或可處於發展該癌症或疾病之高風險中的患者。示例性癌包括從子宮頸、肺、前列腺、乳房、頭頸、結腸及卵巢之組織形成之癌。術語亦包含癌肉瘤，包括由癌性及肉瘤組織組成之惡性腫瘤。「腺癌」係指來源於腺組織之癌或其中腫瘤細胞形成可識別的腺結構之癌。

【0070】如本文使用，術語「CD112R」係指脊髓灰質炎病毒受體樣蛋白之成員且為人類T細胞之共抑制受體。CD112R為主要由T細胞及NK細胞表現之抑制性受體且與活化受體CD226競爭CD112結合。CD112與CD112R之相互作用比與CD226之相互作用具有更高親和力，且由此有效地調控CD226介導之細胞活化。阻斷與CD112相互作用之抗CD112R拮抗劑限制直接在CD112R下游之抑制性信號傳導，而同時藉由增加CD226與CD112相互作用來促進更大免疫細胞活化。如本文使用，術語「CD112R抑制劑」係指干擾、阻斷或抑制CD112R之生物功能或活性的劑。

【0071】如本文使用，術語「CD137」(或者「4-1BB」)係指腫瘤壞死因子(TNF)受體超家族之成員。4-

1BB為主要用於活化之T細胞之共刺激免疫檢查點分子。CD137之交聯增強T細胞增殖、IL-2分泌、存活及細胞裂解活性。如本文使用，術語「4-1BB促效劑」係指刺激、誘導或增加4-1BB之一或多種功能的劑。示例性4-1BB促效劑為烏托米單抗(PF-05082566)，其為靶向此4-1BB以便刺激T細胞的完全人類IgG2單株抗體。

【0072】如本文使用，術語「CD161」(或者稱為殺傷細胞凝集素樣受體亞家族B，成員1(KLRB1)；NK1.1，或NKR-P1A)係指C型凝集素超家族之成員。CD161為T細胞之標記物且CD161表現與T細胞浸潤至許多不同癌症類型之腫瘤微環境中相關。CD161進一步描述於Fergusson等人，(2014)Cell Reports 9(3):1075-1088中，其以全文引用方式併入本文。

【0073】如本文使用，術語「IL-27」或「介白素27」係指IL-27細胞介素。IL-27與IL-6/IL-12細胞介素家族相關，且為異二聚體細胞介素，其包含稱為Epstein-Barr病毒誘導基因3之第一亞單位(EBI3；亦稱為IL-27亞單位β及IL-27B)及稱為IL-27p28之第二亞單位(亦稱為IL30，IL-27亞單位α及IL-27A)。IL-27主要藉由活化之抗原呈遞細胞包括單核球、內皮細胞及樹突狀細胞來合成(Jankowski等人(2010)Arch Immunol. Ther. Exp. 58:417-425, Diakowski等人(2013)Adv. Clin. Exp. Med.(2013)22(5): 683-691)。雖然IL-27可具有促炎性效應，但是許多研究提示IL-27作為免疫抑制劑之重要作用(Shimizu等人(2006)J.

Immunol. 176:7317-7324, Hisada等人(2004)Cancer Res. 64:1152-1156, Diakowski(2013)上述)。雖然IL-27最初經描述為促進開始Th1反應之因子，但是後來發現其藉由限制Th1反應、抑制Th2及Th17細胞分化及調控Tr1及其他T調控細胞群體之發展而發揮重大T-細胞抑制功能(Dietrich等人(2014)J. Immunol. 192:5382-5389)。除了其作為免疫調控因子之作用以外，IL-27亦調控血管生成、紅血球生成及破骨細胞生成(同上)。

【0074】IL-27經由異二聚體I型細胞介素受體(IL-27受體或IL-27R)來進行信號傳導，該受體包含稱為WSX1之第一亞單位(亦稱為IL-27受體亞單位α、IL-27RA、T-細胞細胞介素受體類型1(TCCR)及細胞介素受體樣1(CRL1))及稱為gp130之第二亞單位(亦稱為介白素-6信號變換因子(IL6ST)、介白素-6受體亞單位β(IL-6RB)及抑瘤素M型受體)。gp130亦為IL-6家族細胞介素之受體亞單位(Liu等人(2008)Scan. J. Immunol. 68:22-299, Diakowski(2013)上述)。經由IL-27R之IL-27信號傳導活化多個信號傳導級聯，包括JAK-STAT及p38MAPK途徑。

【0075】亦咸信EBI3具有與p28或IL-27異二聚體無關的生物功能。例如，EBI3亦與p35相互作用以形成異二聚體細胞介素IL-35(Yoshida等人(2015)Annu. Rev Immunol. 33:417-43)且已被證明選擇性地在某些細胞類型中過度表現而沒有p28或IL-27之相應增加(Larousserie等人(2005) Am. J. Pathol. 166(4):1217-28)。

【0076】示例性人類EBI3蛋白之胺基酸序列提供於SEQ ID NO: 1(NCBI參考序列：NP_005746.2; N-MTPQLLLALVLWASCPPCSGRKGPPAALTLPRVQCRASRYPIAVDCSWTLPPAPNSTSPVSFIATYRLGMAARGHSWPCLQQTPTSTSCTITDVQLFSMAPYVLNVTAVHPWGSSSSFVPFITEHIIKPDPPEGVRLSPLAERQLQVQWEPPGSWPFPEIFSLKYWIRYKRQGAARFHRVGPIEATSFILRAVRPRARYYVQVAAQDLTDYGELSDWSLPATATMSLGK-C)中。示例性人類p28蛋白之胺基酸序列提供於SEQ ID NO: 2(NCBI參考序列：NP_663634.2; N-MGQTAGDLGWRLSLLLLPLLLVQAGVWGFPRPPGRPQLSLQELRREFTVSLHLARKLLSEVRGQAHRFAESHLPGVNLYLLPLGEQLPDVSLTFQAWRRLSDPERLCFISTTLQPFHALLGGLGTQGRWTNMERMQLWAMRLDLRDLQRHLRFQVLAAGFNLPEEEEEEEEEEEEERKGLLPGALGSALQGPAQVSWPQLLSTYRLLHSLELVLSRAVRELLLLSKAGHSVWPLGFPTLSPQP-C)中。示例性人類WSX1蛋白之胺基酸序列提供於SEQ ID NO: 3(NCBI參考序列：NP_004834.1; N-MRGGRGAPFWLWPLPKLALLPLLWVLFQRTRPQGSAGPLQCYGVGPLGDLNCSWEPLGDLGAPSELHLQSQKYRSNKTQTVAVAAGRSWVAIPREQLTMSDKLLVWGTKAGQPLWPPVFVNLETQMKPNAPRLGPDVDFSEDDPLEATVHWAPPTWPSHKVLICQFHYRRCQEAAWTLLEPELKTIPLTPVEIQDLELATGYKVYGRCRMEKEEDLWGEWSPILSFQTPPSAPKDVWVSGNLCGTPGGEEPLLLWKAPGPCVQVSYKVWFWVGGRELSP

EGITCCCSLIPSGAEWARVSAVNATSWEPLTNLSLVCLDSAS
APRSVAVSSIAGSTELLVTWQPGPGEPLEHVVDWARDGDP
LEKLNWVRLPPGNLSALLPGNFTVGVPYRITVTAVSASGL
ASASSVWGFREELAPLVGPTLWRLQDAPPGTPAIAWGEVP
RHQLRGHLTHYTLCAQSGTSPSVCMNVSGNTQSVTLPDLP
WGPCELWVTASTIAGQGPPGPILRLHLPDNTLRWKVLPGIL
FLWGLFLLGCGLSLATSGRCYHLRHKVLPRWVWEKVPDPA
NSSSGQPHMEQVPEAQPLGDLPILEVEEMEPPPVMESSQPA
QATAPLDSGYEKHFLPTPEELGLLGPPRPQVLA-C) 中。示例性人類gp130蛋白之胺基酸序列提供於SEQ ID NO: 4 (NCBI參考序列：NP_002175.2; N-MLTLQTWLVQALFIFLT
TESTGELLDPCGYISPESPVVQLHSNFTAVCVLKEKCMDYF
HVNANYIVWKTNHFTIPKEQYTIINRTASSVTFTDIASLNIQ
LTCNILTFGQLEQNVYGITIISGLPPEKPKNLSCIVNEGKKM
RCEWDGGRETHLETNFTLKSEWATHKFADCKAKRDTPTSC
TVDYSTVYFVNIEVWVEAENALGKVTSDHINFDPVYKVKP
NPPHNLSVINSEELSSILKLTWTNPSIKSVIILKYNIQYRTKD
ASTWSQIPPEDTASTRSSFTVQDLKPFTEYVFRIRCMKEDG
KGYWSDWSEEASGITYEDRPSKAPSFWYKIDPSHTQGYRT
VQLVWKTLPPFEANGKILDYEVTLTRWKSHLQNYTVNATK
LTVNLTNDRYLATLTVRNLVGKSDAAVLTIPACDFQATHPV
MDLKAFPKDNMLWVEWTTPRESVKKYILEWCVLSDKAPC
ITDWQQEDGTVHRTYLRGNLAESKCYLITVTPVYADGPGS
PESIKAYLKQAPPSKGPTVRTKKVGKNEAVLEWDQLPVDV

QNGFIRNYTIFYRTIIGNETAVNVDSSHTEYTLSSLTSDTLY
MVRMAAYTDEGGKDGPEFTFTTPKFAQGEIEAIVVPVCLA
FLLTTLLGVLFCFNKRDLIKKHIWPNVPDPSKSHIAQWSPH
TPPRHNFNSKDQMYSDGNFTDVSVVEIEANDKKPFPEDLK
SLDLFKKEKINTEGHSSGIGGSSCMSSSRPSISSSDENESSQ
NTSSTVQYSTVVHSGYRHQVPSVQVFSRSESTQPLLDSEER
PEDLQLVDHVDGGDGILPRQQYFKQNCSQHESSPDISHFER
SKQVSSVNEEDFVRLKQQISDHISQSCGSGQMKMFQEVSA
ADAFGPGTEGQVERFETVGMEAATDEGMPKSYLPQTVRQ
GGYMPQ-C)中。

【0077】當在競爭結合至相同抗原決定基之抗原結合蛋白(例如，免疫球蛋白、抗體或其抗原結合片段)之情境中使用時，如本文使用之術語「競爭」係指如藉由檢定(例如，競爭性結合檢定；交叉阻斷檢定)測定之抗原結合蛋白之間之相互作用，其中測試抗原結合蛋白(例如，測試抗體)抑制(例如，減少或阻斷)參考抗原結合蛋白(例如，參考抗體)特異性結合至共同抗原(例如，IL-27或其片段)。

【0078】「來源於」指定多肽或蛋白質之多肽或胺基酸序列涉及多肽之起源。較佳地，來源於特定序列的多肽或胺基酸序列具有的胺基酸序列與該序列或其部分基本上一致，其中該部分由至少10至20個胺基酸、較佳至少20至30個胺基酸、更佳至少30至50個胺基酸組成，或一般技藝人士可以其他方式識別該多肽或胺基酸序列之序列起源。

來源於另一肽之多肽可具有一或多個相對於起始多肽之突變，例如已由另一胺基酸殘基取代或具有一或多個胺基酸殘基插入或缺失之一或多個胺基酸殘基。

【0079】多肽可包含非天然存在之胺基酸序列。該等變異體必要地與起始分子具有小於100%序列一致性或相似性。在某些態樣中，變異體具有的胺基酸序列將與起始多肽之胺基酸序列具有約75%至小於100%胺基酸序列一致性或相似性，更佳約80%至小於100%、更佳約85%至小於100%、更佳約90%至小於100%(例如91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%)及更佳約95%至小於100%，例如在變異體分子之長度範圍內。

【0080】在某些態樣中，本揭示案之抗體由核苷酸序列編碼。本發明核苷酸序列可適用於許多應用，包括：選殖，基因療法，蛋白質表現及純化，突變引入，有需要的寄主之DNA疫苗接種，用於例如被動免疫之抗體產生，PCR，引物及探針產生等。

【0081】一般技藝人士亦瞭解可改變適合用於本文揭示之方法之抗體以使得其所衍生自之天然發生或天然序列的序列有所變化，同時保留天然序列之所需活性。例如，可進行核苷酸或胺基酸取代，在「非必需」胺基酸殘基處產生保守取代或變化。突變可藉由標準技術，諸如定點誘變及PCR介導誘變來引入。

【0082】適合用於本文揭示之方法之抗體可包括在一或多個胺基酸殘基處，例如，在必需或非必需胺基酸殘基

處之保守胺基酸取代。「保守胺基酸取代」為其中胺基酸殘基經具有相似側鏈之胺基酸殘基置換的情況。具有相似側鏈之胺基酸殘基家族已在此項技術中定義，包括鹼性側鏈(例如離胺酸、精胺酸、組胺酸)、酸性側鏈(例如天冬胺酸、麩胺酸)、不帶電之極性側鏈(例如甘胺酸、天冬醯胺、麩醯胺、絲胺酸、蘇胺酸、酪胺酸、半胱胺酸)、非極性側鏈(例如丙胺酸、纈胺酸、白胺酸、異白胺酸、脯胺酸、苯丙胺酸、甲硫胺酸、色胺酸)、β-分支側鏈(例如蘇胺酸、纈胺酸、異白胺酸)及芳族側鏈(例如酪胺酸、苯丙胺酸、色胺酸、組胺酸)。因此，結合多肽中之非必需胺基酸殘基較佳地用來自同一側鏈家族之另一胺基酸殘基置換。在某些態樣中，胺基酸之串可用側鏈家族成員之次序及/或組成不同的結構上相似之串置換。或者，在某些態樣中，突變可沿著全部或一部分編碼序列，如藉由飽和誘變來隨機引入，且所得突變體可併入本發明之結合多肽中且針對其結合至所需靶之能力來進行篩選。

【0083】如本文使用，術語抗原「交叉呈遞」係指經由APC上之MHC I類及II類分子將外源蛋白抗原呈遞給T細胞。

【0084】如本文使用，術語「交叉反應」係指本揭示案之抗體結合至來自不同物種之IL-27的能力。例如，結合人類IL-27之本揭示案之抗體亦可結合另一物種之IL-27。如本文使用，交叉反應性藉由在結合檢定(*例如*，SPR、ELISA)中偵測與純化抗原之特異性反應或結合至在

生理上表現IL-27之細胞，或以其他方式在功能上與該等細胞相互作用來量測。測定交叉反應性之方法包括如本文描述之標準結合檢定，例如，藉由使用Biacore™2000 SPR儀器(Biacore AB, Uppsala, Sweden)之Biacore™表面電漿子共振(SPR)分析，或流式細胞技術。

【0085】如本文使用，術語「細胞毒性T淋巴球(CTL)反應」係指由細胞毒性T細胞誘導之免疫反應。CTL反應主要由$CD8^+$T細胞介導。

【0086】如本文使用，術語「樹突狀細胞」或「DC」係指作為骨髓(BM)衍生白血球且為最有效類型抗原呈遞細胞的抗原呈遞細胞類型。DC捕獲且處理抗原，將蛋白轉化成在由T細胞識別之主要組織相容性複合物(MHC)分子上呈遞之肽。DC為異質的，例如骨髓樣及漿細胞樣DC；雖然所有DC皆能夠吸收抗原、處理且呈遞至天然T細胞，但是DC亞型具有不同標記物且在位置、遷移途徑、詳細免疫功能以及為了生成該等DC亞型而對於感染或炎性刺激之依賴性方面為不同的。在發展適應性免疫反應期間，DC之表型及功能在引發耐受性、記憶及極化T-輔助1(Th1)、Th2及Th17分化中起作用。

【0087】如本文使用，術語「樹突狀細胞活化」係指從未成熟過渡至成熟樹突狀細胞；且活化之樹突狀細胞包括成熟樹突狀細胞及在過渡過程中之樹突狀細胞，其中誘導共刺激信號之CD80及CD86之表現由於活化刺激而得以升高。成熟人類樹突狀細胞係對於CD40、CD80、CD86及

HLA-II類(例如，HLA-DR)之表現呈陽性之細胞。未成熟樹突狀細胞可例如基於選自由CD80及CD86組成之群之標記物而區別於成熟樹突狀細胞。對於此等標記物，未成熟樹突狀細胞呈弱陽性及較佳呈陰性，而成熟樹突狀細胞呈陽性。成熟樹突狀細胞之區分由熟習此項技術者常規地執行，且如上所述之相應標記物及量測其表現之方法亦為熟習此項技術者熟知的。

【0088】如本文使用，術語「$EC_{50}$」係指抗體或其抗原結合部分*在活體外*或*活體內*檢定中誘導反應之濃度，其為50%之最大反應，*亦即*在最大反應與基線之中間。

【0089】如本文使用，術語「有效劑量」或「有效給藥量」定義為足以達成或至少部分達成所需效應之量。術語「治療有效劑量」定義為足以在已經患有疾病之患者中治癒或至少部分停止疾病及其併發症之量。有效用於此用途的量將取決於正在治療的病症之嚴重程度及患者之自身免疫系統之一般狀態。

【0090】如本文使用，術語「抗原決定基」或「抗原決定簇」係指免疫球蛋白或抗體特異性結合之抗原上的位點。術語「抗原決定基定位」係指鑑別抗體或其抗原結合片段在其靶標蛋白抗原上之結合位點或抗原決定基的過程或方法。本文提供抗原決定基定位方法及技術。抗原決定基可由鄰接胺基酸或藉由蛋白質之三級折疊並列的非鄰接胺基酸形成。由鄰接胺基酸形成之抗原決定基通常在暴露於變性溶劑時保留，而藉由三級折疊形成之抗原決定基通

常在用變性溶劑處理時喪失。抗原決定基典型地包括呈獨特空間構形之至少3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸。測定哪些抗原決定基由給定抗體結合之方法(*亦即*，抗原決定基定位)在此項技術中為熟知的且包括例如免疫印跡及免疫沉澱檢定，其中來自IL-27之重疊或鄰接肽針對與給定抗IL-27抗體之反應性予以測試。測定抗原決定基之空間構型之方法包括在此項技術中之技術及本文所述之技術，例如，x射線結晶學及2維核磁共振(參見，*例如*，*Epitope Mapping Protocols in Methods in Molecular Biology*, 第66卷, G. E. Morris編(1996))。

【0091】本揭示案亦涵蓋結合至IL-27上之抗原決定基的抗體，該抗原決定基包含由本文描述之特定抗體識別之全部或部分抗原決定基(*例如*，相同或重疊區域或之間區域或橫跨區域)。

【0092】本揭示案亦涵蓋與本文描述之抗體結合相同抗原決定基之抗體及/或與本文描述之抗體競爭結合至人類IL-27的抗體。識別相同抗原決定基或競爭結合之抗體可使用常規技術來鑑別。該等技術包括例如免疫檢定，其顯示一種抗體阻斷另一抗體與標靶抗原之結合之能力，*亦即*競爭性結合檢定。競爭性結合於檢定中測定，在該檢定中所測試之免疫球蛋白抑制參考抗體與共同抗原(諸如IL-27)之特異性結合。許多類型競爭性結合檢定為已知的，例如：固相直接或間接放射免疫檢定(RIA)，固相直接或間接酶免疫檢定(EIA)，夾心競爭檢定(參見Stahli等人，

*Methods in Enzymology* 9:242(1983))；固相直接生物素-抗生物素蛋白EIA(參見Kirkland等人，*J. Immunol.* 137:3614(1986))；固相直接標記檢定，固相直接標記夾心檢定(參見Harlow及Lane, *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Press(1988))；使用I-125標記之固相直接標記RIA(參見Morel等人，*Mol. Immunol.* 25(1):7(1988))；固相直接生物素-抗生物素蛋白EIA(Cheung等人，*Virology* 176:546(1990))；及直接標記RIA。(Moldenhauer等人，*Scand. J. Immunol.* 32:77(1990))。通常，該檢定涉及使用與固體表面結合之經純化抗原，或帶有該等未標記之測試免疫球蛋白及經標記參考免疫球蛋白中任一者之細胞。競爭性抑制藉由測定在測試免疫球蛋白存在下與固體表面或細胞結合之標記之量來量測。通常，測試免疫球蛋白過量存在。通常，當競爭性抗體過量存在時，其將抑制參考抗體與共同抗原之特異性結合達至少50-55%、55-60%、60-65%、65-70%、70-75%或更高。

【0093】其他技術包括例如抗原決定基定位方法，諸如，提供抗原決定基之原子解析度的抗原:抗體複合物之晶體之x射線分析以及研究抗原:抗體相互作用之構型及動態的質譜法結合氫/氘(H/D)交換。其他方法監測抗體與抗原片段或抗原之突變型變異之結合，其中由於抗原序列內之胺基酸殘基修飾造成之結合損失經常被視為指示抗原決定基組分。此外，亦可使用用於抗原決定基定位之計算組合方法。該等方法依賴於相關抗體親和性分離來自組合噬

菌體呈現肽文庫之特異性短肽之能力。該等肽隨後被視為用於界定對應於篩選肽文庫所用之抗體的抗原決定基之前導肽。對於抗原決定基定位，亦已開發出顯示定位構形不連續抗原決定基之計算演算法。

【0094】如本文使用，術語「Fc介導效應功能」或「Fc效應功能」係指除了抗體主要功能及用途以外之抗體之生物活性。例如，治療性促效抗體之效應功能係除了活化靶標蛋白或途徑以外的生物活性。抗體效應功能之實例包括：C1q結合及補體依賴性細胞毒性；Fc受體結合；抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)；吞噬作用；細胞表面受體(例如B細胞受體)之下調；表現Fc受體之血小板之活化缺乏；及B細胞活化。許多效應功能開始於Fc結合至Fcγ受體。在一些態樣中，腫瘤抗原靶向抗體具有效應功能，例如，ADCC活性。在一些態樣中，本文所述腫瘤抗原靶向抗體包含變異體恆定區，其相對於未修飾形式之恆定區具有增加之效應功能(例如增加之介導ADCC之能力)。

【0095】如本文使用，術語「Fc受體」係指存在於免疫效應細胞表面上之多肽，其由抗體之Fc區域結合。在一些態樣中，Fc受體為Fcγ受體。存在三種子類別之Fcγ受體，亦即FcγRI(CD64)、FcγRII(CD32)及FγcRIII(CD16)。所有四種IgG同型(IgG1、IgG2、IgG3及IgG4)結合且活化Fc受體FcγRI、FcγRIIA及FcγRIIIA。FcγRIIB為抑制性受體，且因此結合至此受體之抗體不活化補體及細胞反應。

FcγRI為以單體形式結合至IgG之高親和力受體，而FcγRIIA及FcγRIIA為僅以多聚體形式結合IgG且具有稍微更低親和力之低親和力受體。抗體結合至Fc受體及/或C1q藉由Fc區域內之特異性殘基或域來控制。結合亦取決於位於鉸鏈區內及抗體之CH2部分內之殘基。在一些態樣中，本文描述之抗體之促效及/或治療活性取決於Fc區域與Fc受體(例如，FcγR)之結合。在一些態樣中，本文描述之抗體之促效及/或治療活性由於Fc區域結合至Fc受體(例如，FcγR)而得以增強。

【0096】用於本揭示案中之某些Fc受體序列之清單如以下表13陳述。

【0097】如本文所用，術語「醣基化模式」係定義為與蛋白質、更特定言之與免疫球蛋白共價連接之碳水化合物單元之模式。當與轉殖基因之CH基因所源自於之物種相比，一般技藝人士認識到異源抗體之醣基化模式與非人類轉殖基因動物物種中之該醣基化模式更相似時，異源抗體之醣基化模式可表徵為與在由非人類轉殖基因動物物種產生之抗體上自然地發生之醣基化模式基本上類似。

【0098】如本文使用，術語「人類抗體」包含具有人類生殖系免疫球蛋白序列之可變及恆定區(若存在)的抗體。本揭示案之人類抗體可包括不由人類生殖系免疫球蛋白序列編碼之胺基酸殘基(例如，藉由活體外隨機或位點特異性突變誘發或藉由活體內體細胞突變引入之突變)(參見例如Lonberg等人,(1994)*Nature* 368(6474): 856-859);

Lonberg,(1994)*Handbook of Experimental Pharmacology* 113:49-101; Lonberg & Huszar,(1995)*Intern. Rev. Immunol.* 13:65-93, 及 Harding & Lonberg,(1995)*Ann. N.Y. Acad. Sci.* 764:536-546)。然而，術語「人類抗體」不包括來源於另一個哺乳動物物種諸如小鼠之生殖系之CDR序列已移植至人類構架序列上之抗體(*亦即*人源化抗體)。

【0099】如本文所用，術語「異源抗體」係關於產生此一抗體之基因轉殖非人類生物體而定義。此術語係指所具有的胺基酸序列或編碼核酸序列與非由基因轉殖非人類動物組成之生物體中可見者相對應，且一般來自除基因轉殖非人類動物之外的物種的抗體。

【0100】術語「誘導免疫反應」及「增強免疫反應」可互換使用且係指刺激對於特定抗原之免疫反應(*亦即*，被動或適應性)。如關於誘導CDC或ADCC所使用之術語「誘導」係指刺激特定直接細胞殺傷機制。

【0101】如本文使用，術語「免疫原性細胞死亡」(或者被稱為「免疫原性細胞凋亡」)係指與活化一或多種信號傳導途徑相關之細胞死亡方式，其誘導來自腫瘤細胞之損傷相關分子模式(DAMP)分子(例如，三磷酸腺苷，ATP)之死前表現及發出，導致腫瘤細胞之免疫原性增加及腫瘤細胞以免疫原性方式之死亡(例如，藉由吞噬作用)。如本文使用，術語「免疫原性細胞死亡誘導劑」係指誘導免疫原性細胞死亡過程、途徑或方式的化學、生物學或藥理學劑。

【0102】如本文使用，術語「抑制」、「降低」或「阻斷」(*例如*，涉及抑制或降低人類IL-27介導的細胞中之STAT1及/或STAT3之磷酸化)可互換使用且包括部分及完全抑制/阻斷兩者。IL-27之抑制/阻斷使在沒有抑制或阻斷的情況下發生的活性之正常水準或類型得以降低或改變。抑制及阻斷亦意欲包括如與IL-27不與抗IL-27抗體接觸相比，在與抗IL-27抗體接觸時，IL-27之結合親和力之任何可量測減少，*例如*，抑制IL-27之結合達至少約10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%。

【0103】如本文使用，術語「抑制血管生成」、「減少血管生成」及「降低血管生成」係指將組織中之血管生成之水準降低至相應對照組織中之數量之至少10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%或更低的數量，且最佳處於對照組織中觀察到之相同水準。

【0104】如本文使用，術語「抑制生長」(*例如*，涉及細胞)意欲包括細胞生長之任何可量測減少，*例如*，抑制細胞生長達至少約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、99%或100%。

【0105】如本文使用，「需要預防」、「需要治療」或「有需要之」個體係指根據合適醫療從業者(例如，在人類的情況下為醫生、護士或護士從業者；在非人類哺乳

動物的情況下為獸醫)之判斷，適度地受益於給定治療(諸如使用包含抗IL-27抗體之組成物之治療)的個體。

【0106】術語「*活體內*」係指在活有機體中發生之過程。

【0107】如本文所用，術語「經分離之抗體」係指實質上不含具有不同抗原特異性之其他抗體的抗體(*例如*，特異性結合至人類IL-27的經分離之抗體實質上不含特異性結合除IL-27外之抗原的抗體)。然而，特異性結合至抗原決定基之分離抗體可具有與來自不同物種之其他IL-27蛋白的交叉反應性。然而，在如本文描述之特異性結合檢定中，抗體繼續呈現與人類IL-27之特異性結合。此外，經分離之抗體通常實質上不含其他細胞材料及/或化學物。在一些態樣中，將具有不同IL-27特異性之「分離」抗體之組合合併於明確界定的組成物中。

【0108】如本文所用，術語「經分離之核酸分子」係指編碼結合至IL-27之抗體或抗體部分(*例如*，$V_H$、$V_L$、CDR3)之核酸，意欲係指編碼該抗體或抗體部分之核苷酸序列不含編碼結合除IL-27外之抗原之抗體或抗體部分的其他核苷酸序列的核酸分子，該等其他序列可天然地側接人類基因組DNA中之核酸。例如，選自在表12中陳述之序列的序列對應於包含本文描述之抗IL-27抗體單株抗體之重鏈($V_H$)及輕鏈($V_L$)可變區的核苷酸序列。

【0109】如本文所用，「同型」係指由重鏈恆定區基因編碼之抗體種類(*例如*IgM或IgG1)。在一些態樣中，本

揭示案之人類單株抗體為IgG1同型。在一些態樣中，本揭示案之人類單株抗體為IgG2同型。在一些態樣中，本揭示案之人類單株抗體為IgG3同型。在一些態樣中，本揭示案之人類單株抗體為IgG4同型。如熟習此項技術者顯而易知，抗體同型(例如，IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgA1 IgA2、IgD及IgE)之鑑別在此項技術中為常規的且通常涉及與已知抗體、公佈Fc變異體序列及保守序列之序列比對的組合。

【0110】如本文使用，術語「同型轉換」係指抗體之類別或同型藉以從一種Ig類別改變成其他Ig類別中之一者的現象。

【0111】如本文使用，術語「KD」或「$K_D$」係指抗體與抗原之間之結合反應的平衡解離常數。$K_D$之值為抗體解離速率常數(kd)與抗體締合速率常數(ka)之比率的數字表示。$K_D$之值與抗體與抗原之結合親和力逆相關。$K_D$值愈小，抗體對其抗原之親和力愈大。親和力為單一分子與其配體之結合的強度且通常藉由平衡解離常數($K_D$)來量測及報告，該常數用於對雙分子相互作用之強度進行評估且等級排序。

【0112】如本文使用，術語「kd」或「$k_d$」(或者「k解離」或「$k_{解離}$」)意指抗體從抗體/抗原複合物中解離的解離速率常數。$k_d$之值為每秒分解或解離之複合物之分率的數字表示，且以$sec^{-1}$為單位來表述。

【0113】如本文使用，術語「ka」或「$k_a$」(或者「k

締合」或「$k_{締合}$」)意指抗體與抗原之締合的締合速率常數。ka之值為在抗體及抗原之1莫耳(1M)溶液中每秒形成之抗體/抗原複合物之數目的數字表示，且以$M^{-1}sec^{-1}$為單位來表述。

【0114】如本文使用，術語「白血球」係指涉及保衛身體以便抵抗感染性生物體及外來物質的白細胞類型。白血球在骨髓中產生。存在5種主要類型之白血球，其細分成2個大組：多形核白血球(嗜中性球、嗜伊紅性球、嗜鹼性球)及單核白血球(單核球及淋巴球)。

【0115】如本文使用，術語「淋巴球」係指涉及身體之免疫防禦的白血球或白細胞類型。存在兩個主要類型之淋巴球：B-細胞及T-細胞。

【0116】如本文使用，術語「經連接」、「經融合」或「融合」可互換使用。此等術語係關於藉由無論何種手段包括化學結合或重組手段將兩個更多元件或組分或域連接在一起。化學結合(例如，使用異雙功能交聯劑)之方法在此項技術中為已知的。

【0117】如本文使用，「局部投與」或「局部遞送」係指不依賴於經由血管系統將組成物或劑傳送至其預定靶標組織或位點的遞送。例如，組成物可藉由注射或植入組成物或劑或藉由注射或植入含有組成物或劑之裝置來遞送。在靶標組織或位點附近局部投與之後，組成物或劑，或其一或多個組分，可擴散至預定靶標組織或位點。

【0118】如本文使用，「MHC分子」係指兩種類型之

分子，亦即MHC I類及MHC II類。MHC I類分子將抗原呈遞至特異性CD8+ T細胞且MHC II類分子將抗原呈遞至特異性CD4+ T細胞。外源性地遞送至APC之抗原主要經處理以便與MHC II類締合。相比之下，內源性地遞送至APC之抗原主要經處理以便與MHC I類締合。

【0119】如本文使用，術語「單株抗體」係指顯示對於特定抗原決定基之單一結合特異性及親和力的抗體。因此，術語「人類單株抗體」係指展示單一結合特異性且具有源自人類生殖系免疫球蛋白序列之可變區及視情況選用之恆定區的抗體。在一些態樣中，人類單株抗體由融合瘤產生，該融合瘤包括自基因轉殖非人類動物(*例如*，基因轉殖小鼠)獲得之B細胞，該B細胞具有包含人類重鏈轉殖基因及輕鏈轉殖基因之融合至永生化細胞之基因組。

【0120】如本文使用，術語「單核球」係指一種類型之白血球且可分化成巨噬細胞及樹突狀細胞以便實現免疫反應。

【0121】如本文使用，術語「自然殺手細胞(NK)」係指一種類型之細胞毒性淋巴球。此等細胞為較大、通常顆粒狀之非T、非B淋巴球，其殺滅某些腫瘤細胞且在對於病毒及其他細胞內病原體之先天性免疫中，以及在抗體依賴性細胞介導細胞毒性(ADCC)中發揮重要作用。

【0122】如本文使用，如應用於對象之術語「天然存在」係指對象可存在於自然界中之事實。舉例而言，存在於可自自然界來源分離的生物體(包括病毒)中且未經人類

在實驗室中有意修飾之多肽或聚核苷酸序列為天然存在的。

【0123】如本文使用，術語「非轉換同型」係指在發生未同型轉換時產生的重鏈之同型類別；編碼非轉換同型之CH基因通常為功能重排之VDJ基因下游緊鄰之第一CH基因。同型轉換經分類為傳統或非傳統同型轉換。傳統同型轉換藉由涉及轉殖基因中之至少一個轉換序列區域的重組事件而發生。非傳統同型轉換可藉由例如人類$\sigma_\mu$與人類$\Sigma_\mu$之間之同源重組(δ相關缺失)而發生。替代非傳統轉換機制，尤其諸如轉殖基因間及/或染色體間重組，可發生且實現同型轉換。

【0124】如本文使用，術語「核酸」係指去氧核糖核苷酸或核糖核苷酸及其呈單鏈或雙鏈形式之聚合物。除非特定地加以限制，否則該術語涵蓋含有天然核苷酸之已知類似物的核酸，其具有與參考核酸相似之結合特性且以類似於天然存在之核苷酸的方式代謝。除非另外指示，否則特定核酸序列亦隱含地涵蓋其經保守修飾之變異體(例如，簡併密碼子取代)及互補序列，以及明確指示之序列。特定言之，簡併密碼子取代可藉由產生如下序列來實現，在該等序列中一或多個所選(或全部)密碼子之第三位置經混合鹼基及/或去氧肌苷殘基取代(Batzer等人, Nucleic Acid Res. 19:5081, 1991; Ohtsuka等人, Biol. Chem. 260:2605-2608, 1985; 及Cassol等人, 1992; Rossolini等人, Mol. Cell. Probes 8:91-98, 1994)。對於精胺酸及白胺酸，

第二鹼基處之修飾亦可為保守的。術語核酸可與基因、cDNA及由基因編碼之mRNA互換使用。

【0125】本文使用之多核苷酸可由任何多聚核糖核苷酸或多聚去氧核糖核苷酸組成，其可為未修飾RNA或DNA或修飾RNA或DNA。舉例而言，多核苷酸可由以下各者組成：單鏈及雙鏈DNA、為單鏈區與雙鏈區之混合物的DNA、單鏈及雙鏈RNA及為單鏈與雙鏈區之混合物的RNA、可為單鏈或更通常雙鏈或單鏈區與雙鏈區之混合物的包含DNA與RNA之雜合分子。另外，多核苷酸可由包含RNA或DNA或RNA及DNA兩者之三鏈區域組成。多核苷酸亦可含有一或多個經修飾之鹼基或出於穩定性或其他原因而經修飾之DNA或RNA骨架。「經修飾之」鹼基包括例如三苯甲基化鹼基及不常見鹼基，例如肌苷。可對RNA及DNA做出各種修飾；因而「多核苷酸」包括化學、酶促或代謝修飾形式。

【0126】當核酸與另一核酸序列呈某一功能關係時，其「經可操作地連接」。例如，若啟動子或增強子影響序列轉錄，則其可操作地連接至編碼序列。對於轉錄調控序列，可操作地連接意謂連接之DNA序列為鄰接的，且有必要連接兩個蛋白編碼區時，為鄰接的且處於閱讀框中。對於轉換序列，可操作地連接表示該等序列能夠實現轉換重組。

【0127】如本文所用，「非經腸投與(parenteral administration)」、「非經腸投與(administered

parenterally)」及其他語法等效片語意謂除腸及表面投與以外之投與模式，通常藉由注射，且包括而不限於靜脈內、鼻內、眼內、肌肉內、動脈內、鞘內、囊內、眶內、心內、皮內、腹膜內、經氣管、皮下、表皮下、關節內、囊下、蛛網膜下、脊椎內、硬膜外、大腦內、顱內、頸動脈內及胸骨內注射及輸注。

【0128】如本文使用，術語「患者」包括接受預防或治療性治療之人類及其他哺乳動物個體。

【0129】如本文使用，術語「PD-1拮抗劑」係指抑制PD-1信號傳導途徑或以其他方式抑制細胞(例如免疫細胞)中之PD-1功能的任何化合物或生物分子。在一些態樣中，PD-1拮抗劑阻斷PD-L1結合至PD-1及/或PD-L2結合至PD-1。在一些態樣中，PD-1拮抗劑特異性結合PD-1。在一些態樣中，PD-1拮抗劑特異性結合PD-L1。

【0130】在兩個或兩個以上核酸或多肽序列之情形中，術語「一致性百分比」係指當出於最大對應性進行比較及比對時，如使用以下描述之序列比較演算法(例如BLASTP及BLASTN或熟習此項技術者可獲得之其他演算法)中之一者或藉由目測所量測，兩個或兩個以上序列或子序列具有指定百分比之相同核苷酸或胺基酸殘基。取決於應用，「一致性百分比」可存在於所比較之序列之一個區域上，例如，一個功能域上，或替代地，存在於待比較之兩個序列之全部長度上。關於序列比較，典型地，一個序列充當與測試序列進行比較之參考序列。當使用序列比

較演算法時，將測試序列及參照序列皆輸入電腦中，若需要，則設定子序列座標，接著設定序列演算法程式參數。隨後，序列比較演算法係基於設定的程式參數計算測試序列相對於參照序列之序列一致性百分比。

【0131】為了比較之序列之最優比對可例如藉由Smith & Waterman, Adv. Appl. Math. 2:482(1981)之局部同源性演算法、藉由Needleman & Wunsch, J. Mol. Biol. 48:443(1970)之同源性比對演算法、藉由Pearson & Lipman, Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA 85:2444(1988)之搜索相似性方法、藉由此等演算法(Wisconsin Genetics Software Package, Genetics Computer Group, 575 Science Dr., Madison, Wis.中之GAP、BestFit、FASTA及TFASTA)之電腦化實施，或藉由目測(總體參見Ausubel等人，下文)來進行。

【0132】適於測定序列一致性及序列相似性百分比之演算法的一實例為BLAST演算法，其描述於Altschul等人, J. Mol. Biol. 215:403-410(1990)中。用於執行BLAST分析之軟體可經由國家生物技術資訊中心(National Center for Biotechnology Information)網站公開獲得。

【0133】如本文中通常使用，「醫藥學上可接受」係指在合理醫學判斷之範疇內適用於與人類及動物之組織、器官及/或體液接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症，與合理益處/風險比相稱的彼等化合物、材料、組成物及/或劑型。

【0134】如本文所用，「醫藥學上可接受之載劑」係指且包括生理學上可相容之任何及所有溶劑、分散介質、包衣、抗細菌及抗真菌劑、等滲及吸收延遲劑及類似物。組成物可包括醫藥學上可接受之鹽，例如，酸加成鹽或鹼加成鹽(參見，例如，Berge等人(1977)*J Pharm Sci*66:1-19)。

【0135】如本文使用，術語「多肽」、「肽」及「蛋白質」在本文可互換使用，係指胺基酸殘基之聚合物。該等用語適用於一或多個胺基酸殘基為相應天然存在之胺基酸之人工化學模擬物的胺基酸聚合物，以及天然存在之胺基酸聚合物及非天然存在之胺基酸聚合物。

【0136】如本文使用，術語「預防」在相對於病狀使用時，係指投與組成物，相對於不接受組成物之個體，該組成物降低個體之醫學病狀之症狀頻率，或延遲其發作。

【0137】如本文使用，如應用於本文所述任何蛋白(抗體或片段)之術語「純化」或「分離」係指如下多肽，該多肽與表現蛋白之原核生物中之天然地伴隨該多肽之組分(例如，蛋白或其他天然存在之生物或有機分子)，例如，其他蛋白、脂質及核酸得以分離或純化。通常，當以重量計，多肽構成樣品中之總蛋白之至少60(例如，至少65、70、75、80、85、90、92、95、97或99)%時，多肽係純化的。

【0138】如本文使用，術語「計畫性細胞死亡蛋白1」或「PD-1」係指計畫性細胞死亡蛋白1多肽，屬於

CD28家族之免疫抑制性受體且藉由人類中之*PDCD1*基因來編碼。PD-1之替代名稱或同義詞包括：PDCD1、PD1、CD279及SLEB2。PD-1主要在*活體內*之先前活化之T細胞、B細胞及骨髓樣細胞上表現，且結合至兩種配體，PD-L1及PD-L2。如本文使用之術語「PD-1」包含人類PD-1(hPD-1)，hPD-1之變異體、同功異型物及物種同源物，及與hPD-1具有至少一個共同抗原決定基之類似物。完整hPD-1序列可見於GenBank登錄號AAC51773下。

【0139】如本文使用，術語「計畫性死亡配體-1」或「PD-L1」係指在結合至PD-1後，下調T-細胞活化及細胞介素分泌之兩種用於PD-1之細胞表面醣蛋白配體中之一者(另一者為PD-L2)。PD-L1之替代名稱及同義詞包括：PDCD1L1、PDL1、B7H1、B7-4、CD274及B7-H。如本文使用之術語「PD-L1」包含人類PD-L1(hPD-L1)，hPD-L1之變異體、同功異型物及物種同源物，及與hPD-L1具有至少一個共同抗原決定基之類似物。完整hPD-L1序列可見於GenBank登錄號Q9NZQ7下。

【0140】PD-1被稱為負性地調控TCR信號之免疫抑制性蛋白(Ishida, Y. 等人(1992)EMBO J. 11:3887-3895; Blank, C. 等人(Epub 2006 Dec. 29)Immunol. Immunother. 56(5):739-745)。PD-1與PD-L1之間之相互作用可充當免疫檢查點，其可導致T-細胞受體介導之增殖減少(Dong等人(2003)J. Mol. Med. 81:281-7; Blank 等人(2005)Cancer Immunol. Immunother. 54:307-314; Konishi等人(2004)Clin.

Cancer Res. 10:5094-100)。免疫抑制可藉由抑制PD-1與PD-L1或PD-L2之局部相互作用來逆轉；當亦阻斷PD-1與PD-L2之相互作用時，該效應為累加的(Iwai等人(2002)Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA 99:12293-7; Brown等人(2003)J. Immunol. 170:1257-66)。

【0141】對於多種癌症，腫瘤存活及增殖藉由腫瘤介導之免疫檢查點調節來維持。此調節可導致破壞抗癌免疫系統功能。例如，最近研究表明免疫檢查點受體配體諸如PD-L1或PD-L2藉由腫瘤細胞之表現可下調腫瘤微環境中之免疫系統活性且促進癌症免疫逃避，尤其藉由抑制T細胞。PD-L1由各種人類癌症豐富地表現(Dong等人,(2002)Nat Med 8:787-789)。PD-L1之受體，PD-1，表現於淋巴球(例如，活化之T細胞)上且通常涉及下調免疫系統及促進自體耐受性，尤其藉由抑制T細胞。然而，當表現於T細胞上之PD-1受體結合至腫瘤細胞上之同源PD-L1配體時，所產生的T細胞抑製造成針對腫瘤之免疫反應受損(例如，腫瘤浸潤性淋巴球減少或建立癌細胞之免疫逃避)。

【0142】在例如卵巢、腎、結直腸、胰腺、肝臟癌及黑素瘤之較大樣品組中，已證明PD-L1表現與不良預後相關且降低總體存活，不論後續治療如何(參見例如，Dong等人,(2002)Nat Med 8(8):793-800; Yang等人,(2008)Invest Ophthalmol Vis Sci 49(6):2518-2525; Ghebeh等人,(2006) Neoplasia 8:190-198; Hamanishi等人,(2007)Proc Nat Acad

Sci USA 104:3360-3365; Thompson 等人,(2006)Clin Genitourin Cancer 5:206-211; Nomi等人,(2005)Clin Cancer Res 11:2947-2953; Inman等人,(2007)Cancer 109:1499-1505; Shimauchi等人,(2007)Int J Cancer 121:2585-2590; Gao等人,(2009)Clin Cancer Res 15:971-979; Nakanishi 等人,(2007)Cancer Immunol Immunother 56:1173-1182; Hino 等人,(2010)Cancer 116(7):1757-1766)。類似地，在乳癌(Kitano等人,(2017)ESMO Open 2(2):e000150)及黑素瘤(Kleffel等人,(2015)Cell 162(6):1242-1256)中，發現腫瘤淋巴球上之PD-1表現標記功能異常T細胞。已開發PD-1拮抗劑，諸如影響PD-1/PD-L1/PD-L2信號傳導軸之功能且/或破壞PD-1與PD-L1及/或PD-L2之間之相互作用的拮抗劑，且其代表經由調節免疫細胞-腫瘤細胞相互作用來起作用的新穎類別之抗腫瘤抑制劑。

【0143】如本文使用，術語「重排」係指重鏈或輕鏈免疫球蛋白基因座之組態，其中在分別編碼基本上完整$V_H$或$V_L$域之構型中，V區段緊鄰D-J或J區段定位。重排之免疫球蛋白基因基因座可藉由與生殖系DNA比較來鑑別；重排之基因座會具有至少一個重組七聚體/九聚體同源性元件。

【0144】如本文所用，術語「重組宿主細胞」(或簡稱為「宿主細胞」)意欲指已引有重組表現載體之細胞。應理解該等術語意欲不僅指特定個體細胞，而且指該細胞之子代。因為後代中可能因突變或環境影響而出現某些修

改，所以此子代事實上可能不與親本細胞相同，但仍包括於如本文所用之術語「宿主細胞」之範疇內。

【0145】如本文所用之術語「重組人類抗體」包括藉由重組手段製備、表現、產生或分離之所有人類抗體，諸如(a)自針對人類免疫球蛋白基因為基因轉殖或染色體轉殖之動物(例如，小鼠)或由此製備之融合瘤分離之抗體，(b)自經轉型以表現抗體之宿主細胞(例如，自轉染瘤)分離之抗體，(c)自重組、組合人類抗體文庫分離之抗體，及(d)藉由任何其他手段製備、表現、產生或分離之抗體，該等手段涉及將人類免疫球蛋白基因序列剪接至其他DNA序列。此等重組人類抗體包含利用由生殖系基因編碼之特定人類生殖系免疫球蛋白序列的可變及恆定區，但是包括例如在抗體成熟期間發生的後續重排及突變。如在此項技術中已知(參見，*例如*，Lonberg(2005)Nature Biotech. 23(9):1117-1125)，可變區含有抗原結合域，其係由經重排以形成對於外來抗原具有特異性之抗體的各種基因編碼。除了重排以外，可變區可藉由多種單一胺基酸變化(被稱為體細胞突變或超突變)來進一步修飾以便增加抗體對外來抗原之親和力。恆定區會在對抗原之進一步反應中改變(*亦即*，同型轉換)。因此，響應於抗原之編碼輕鏈及重鏈免疫球蛋白多肽之經重排及體細胞突變之核酸分子可不具有與原始核酸分子之序列一致性，但是替代地實質上相同或類似(*亦即*，具有至少80%一致性)。

【0146】如本文使用，術語「參考抗體」(與「參考

mAb」可互換使用)或「參考抗原結合蛋白」係指結合至IL-27上之特異性抗原決定基且用於建立自身與一或多種不同抗體之間之關係的抗體或其抗原結合片段，其中該關係為參考抗體及一或多種不同抗體與IL-27上之相同抗原決定基之結合。如本文使用，術語暗示作為競爭者適用於測試或檢定，諸如本文所述之測試或檢定(例如，競爭性結合檢定)中之抗IL-27抗體，其中檢定適用於發現、鑑別或開發結合至相同抗原決定基之一或多種不同抗體。

【0147】如本文使用，術語「特異性結合」、「選擇性結合」、「選擇性地結合」及「特異性地結合」係指抗體結合至預先確定的抗原上之抗原決定基。通常，當使用重組人類IL-27作為分析物且使用抗體作為配體於BIACORE 2000儀器中藉由表面電漿子共振(SPR)技術測定時，抗體以大約小於$10^{-6}$ M，諸如大約小於$10^{-7}$ M、$10^{-8}$ M、$10^{-9}$ M或$10^{-10}$ M或甚至更低之平衡解離常數($K_D$)結合，且與該預定抗原結合之親和力較其與除該預定抗原或密切相關之抗原外之非特異性抗原(例如，BSA、酪蛋白)結合之親和力大至少兩倍。在某些態樣中，當使用重組人類IL-27作為分析物且使用抗體作為配體於BIACORE 2000儀器中藉由表面電漿子共振(SPR)技術測定時，抗體以大約小於100 nM($10^{-7}$ M)、視情況大約小於50 nM(5 x $10^{-8}$ M)、視情況大約小於15 nM(1.5 x $10^{-8}$ M)、視情況大約小於10 nM($10^{-8}$ M)、視情況大約小於5 nM(5 x $10^{-9}$ M)、視情況大約小於1 nM($10^{-9}$ M)、視情況大約小於0.1 nM($10^{-10}$

M)、視情況大約小於0.01 nM($10^{-11}$ M)之平衡解離常數($K_D$)結合，且與該預定抗原結合之親和力較其與除該預定抗原或密切相關之抗原外之非特異性抗原(例如，BSA、酪蛋白)結合之親和力大至少兩倍。片語「識別抗原之抗體」及「對於抗原具有特異性之抗體」在本文中與術語「特異性結合至抗原之抗體」可互換使用。

【0148】如本文使用，術語「STAT1磷酸化」係指信號轉導及轉錄活化因子1(STAT1)多肽，亦即由人類中之*STAT1*基因編碼之轉錄因子之磷酸化。STAT分子藉由受體相關激酶來磷酸化，導致藉由形成轉位至細胞核以便充當轉錄因子之均或異二聚體而活化及二聚化。STAT1可響應於經由若干配體包括IL-27之信號傳導而活化(亦即，磷酸化)。經由IL-27R之IL-27信號傳導導致STAT1之磷酸化(pSTAT1)。STAT1在涉及細胞存活、生存力或病原體反應之基因表現中具有關鍵作用。測定由於IL-27信號傳導而導致的STAT1磷酸化之方法包括但不限於用特異性識別磷酸化STAT1之抗體來標記之細胞之流式細胞分析(參見例如，Tochizawa等人,(2006)J Immunol Methods 313(1-2):29-37)。

【0149】如本文使用，術語「STAT3磷酸化」係指信號轉導及轉錄活化因子3(STAT3)多肽，亦即由人類中之*STAT3*基因編碼之轉錄因子之磷酸化。STAT3介導響應於細胞刺激之各種基因之表現，且由此在許多細胞過程諸如細胞生長及細胞凋亡中發揮關鍵作用。測定由於IL-27信

號傳導而導致的STAT3磷酸化之方法包括但不限於用特異性識別磷酸化STAT3之抗體來標記之細胞或細胞提取物之分析(參見例如，Fursov等人,(2011)Assay Drug Dev Technol 9(4):420-429)。

【0150】如本文使用，術語「轉換序列」係指負責轉換重組之彼等DNA序列。「轉換供體」序列，通常μ轉換區域，處於轉換重組期間待缺失之構建體區域之5'(*亦即*，上游)。「轉換受體」區域處於待缺失之構建體區域與置換恆定區之間(*例如*，γ、ε等)。因為沒有其中總是發生重組的特異性位點，所以最終基因序列通常不可自構建體預測。

【0151】如本文所用，術語「個體」包括任何人類或非人類動物。例如，本發明之方法及組成物可用於治療患有免疫病症之個體。術語「非人類動物」包括所有脊椎動物，*例如*哺乳動物及非哺乳動物，諸如非人類靈長動物、綿羊、狗、母牛、雞、兩棲動物、爬行動物等。

【0152】對於核酸，術語「實質同源」指示兩種核酸或其指定序列當最佳地比對及比較時，在適當核苷酸插入或缺失之情況下，於至少約80%之核苷酸、通常至少約90%至95%、且更佳地至少約98%至99.5%之核苷酸中為一致的。替代地，當區段將在選擇性雜交條件下與該鏈之互補鏈雜交時，存在實質同源。

【0153】兩個序列之間的一致性百分比隨序列共用的一致位置之數目而變化(即，同源性%=一致位置數/總位置

數 x 100)，其中考慮到達成兩個序列之最佳比對所需要引入之空隙之數目及各空隙之長度。序列之比較及兩個序列之間的一致性百分比之判定可使用數學演算法來完成，如以下非限制性實例中描述。

【0154】兩個核苷酸序列之間的一致性百分比可使用GCG軟體套件中的GAP程式(可在http://www.gcg.com處獲得)、使用NWSgapdna. CMP矩陣、以及40、50、60、70或80之空隙權重及1、2、3、4、5或6之長度權重來判定。兩個核苷酸或胺基酸序列之間的一致性百分比亦可使用已併入ALIGN程式(2.0版)中之E. Meyers及W. Miller(CABIOS, 4:11-17(1989))之演算法、使用PAM120權重殘基表、12之空隙長度罰分及4之空隙罰分來判定。另外，兩個胺基酸序列之間的一致性百分比可使用已併入GCG軟體套件中之GAP程式(可在http://www.gcg.com處獲得)中的Needleman及Wunsch(*J. Mol. Biol.*(48):444-453(1970))演算法、使用Blossum 62矩陣或PAM250矩陣、以及16、14、12、10、8、6或4之空隙權重及1、2、3、4、5或6之長度權重來判定。

【0155】本揭示案之核酸及蛋白質序列可進一步用作「查詢序列」以執行針對公眾資料庫之搜索，以便例如鑑定相關序列。此等搜索可使用Altschul等人(1990)*J. Mol. Biol.* 215:403-10之NBLAST及XBLAST程式(2.0版)執行。BLAST核苷酸搜索可利用NBLAST程式、記分= 100、字長= 12來執行，以獲得與本發明之核酸分子同源的核苷酸序

列。BLAST蛋白質搜索可利用XBLAST程式、記分= 50、字長= 3來執行，以獲得與本發明之蛋白質分子同源的胺基酸序列。為了獲得用於比較目的之空隙化比對，可利用如Altschul等人,(1997)*Nucleic Acids Res.* 25(17):3389-3402中所述的空隙化BLAST。當利用BLAST及空隙化BLAST程式時，可使用相應程式(*例如*，XBLAST及NBLAST)之預設參數。參見http://www.ncbi.nlm.nih.gov。

【0156】核酸可以完整細胞、細胞溶解物或部分純化或實質上純化之形式存在。當藉由標準技術(包括鹼性/SDS處理、CsCl梯度離心(CsCl banding)、管柱層析法、瓊脂糖凝膠電泳及此項技術中熟知之其他技術)自其他細胞組分或其他污染物(*例如*其他細胞核酸或蛋白質)純化時，核酸為「分離的」或「變得實質上純的」。*參見*，F. Ausubel等人編 Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing and Wiley Interscience, New York (1987)。

【0157】本揭示案之核酸組成物雖然經常呈天然序列(除經修飾之限制位點及其類似位點之外)，但可根據標準技術，自cDNA、基因組或其混合物發生突變以提供基因序列。對於編碼序列，此等突變可根據需要來影響胺基酸序列。具體而言，涵蓋與本文所述天然V、D、J、恆定、轉換及其他此類序列實質上同源或由該等序列衍生之DNA序列(其中「衍生」指示序列與另一序列一致或由其進行修飾)。

【0158】如本文使用，術語「STING」(或者TMEM173)係指干擾素基因刺激物，亦即充當直接細胞質DNA感測器及銜接蛋白兩者之蛋白。在人類中，STING由*TMEM173*基因編碼。STING在先天性免疫中發揮重要作用。當細胞感染細胞內病原體，諸如病毒、分枝桿菌及細胞內寄生蟲時，STING誘導I型干擾素產生。由STING介導之I型干擾素藉由結合至分泌該干擾素之相同細胞及相鄰細胞來保護受感染細胞及相鄰細胞以免局部感染。STING之示例性胺基酸序列在登錄號NP_001288667下提供於NCBI Genbank資料庫中。

【0159】術語「T細胞」係指可由於在細胞表面上存在T細胞受體而區別於其他白血球的白血球類型。存在多個T細胞子集，包括但不限於，T輔助細胞(亦稱為 $T_H$細胞或$CD4^+$ T 細胞)及亞型，包括$T_H1$、$T_H2$、$T_H3$、$T_H17$、$T_H9$及$T_{FH}$細胞、細胞毒性T細胞(亦稱為$T_C$細胞、$CD8^+$ T細胞、細胞毒性T淋巴球、T-殺手細胞、殺手T細胞)、記憶T細胞及亞型、包括中央記憶T細胞($T_{CM}$細胞)、效應記憶T細胞($T_{EM}$及$T_{EMRA}$細胞)及駐留記憶T細胞($T_{RM}$細胞)、調控T細胞(亦稱為$T_{reg}$細胞或抑制T細胞)及亞型、包括$CD4^+$ $FOXP3^+$ $T_{reg}$細胞、$CD4^+FOXP3^-$ $T_{reg}$細胞、Tr1細胞、Th3細胞及$T_{reg}17$細胞、自然殺手細胞T細胞(亦稱為NKT細胞)、黏膜相關不變T細胞(MAIT)及伽瑪德爾塔t細胞(γδ T細胞)，包括Vγ9/Vδ2 T細胞。前述或未提及T細胞之任何一者或多者可為本發明使用方法之靶細胞類型。

【0160】如本文使用，術語「T細胞介導反應」係指由T細胞介導之任何反應，包括但不限於效應T細胞(*例如*，$CD8^+$細胞)及輔助T細胞(*例如*，$CD4^+$細胞)。T細胞介導反應包括例如T細胞細胞毒性及增殖。

【0161】如本文使用，術語「治療有效量」或「治療有效劑量」或本文使用之類似術語意欲指引起所需生物學或醫學反應(例如，改善癌症之一或多個症狀)的劑(例如，抗IL-27抗體或其抗原結合片段)之量。

【0162】如本文使用，術語「TAM受體」係指TAM受體蛋白質酪胺酸激酶(TYRO3、AXL及MER)。TAM受體涉及調控免疫系統穩態。在癌症情形中，TAM受體具有雙重調控作用，控制腫瘤發展之開始及進展，且同時控制不同免疫細胞之相關抗腫瘤反應。TAM受體之進一步描述發現於 Paolino 及 Penninger(2016)Cancers 8(97): doi:10.3390/cancers8100097)中。如本文使用，術語「TAM受體抑制劑」或「TAM抑制劑」係指抑制、阻斷或降低TAM受體之功能或活性的劑。

【0163】除非另外指示，否則如本文所用之術語「TIGIT」或「具有Ig及ITIM域之T細胞免疫受體」係指來自任何脊椎動物來源之任何天然TIGIT，該脊椎動物來源包括哺乳動物諸如靈長類動物(例如，人類)及齧齒動物(例如，小鼠及大鼠)。TIGIT在此項技術中亦稱為DKFZp667A205、FLJ39873、含V-set及免疫球蛋白域之蛋白9、含V-set及跨膜域之蛋白3、VSIG9、VSTM3及

WUCAM。該術語亦涵蓋TIGIT之天然存在之變異體，例如剪接變異體或等位基因變異體。示範性人類TIGIT之胺基酸序列可見於UniProt登錄號Q495A1下。

【0164】如本文所用，術語「治療(treat/treating/treatment)」係指本文中描述之治療或預防措施。「治療」方法採用向需要此治療之個體，例如需要增強針對特定抗原之免疫反應之個體或最終將獲得該病症之個體投與本發明之人類抗體，以預防、治癒、延遲病症或復發性病症、降低其嚴重性或改善其一或多種症狀，或以延長個體存活期以超出無此治療時之預期存活期。

【0165】如本文所用，術語「腫瘤微環境」(替代地「癌症微環境」；縮寫為「TME」)係指其中存在腫瘤或贅瘤之細胞環境或背景，包括周圍血管以及非癌細胞(包括但不限於免疫細胞、纖維母細胞、骨髓源性發炎細胞及淋巴球)。信號傳導分子及細胞外基質亦構成TME。腫瘤與周圍微環境密切地相關且始終相互作用。腫瘤可藉由釋放細胞外信號來影響微環境，從而促進腫瘤血管生成且誘導外周免疫耐受性，而微環境中之免疫細胞可影響腫瘤細胞之生長及進化。

【0166】如本文使用，術語「非重排」或「生殖系組態」係指其中V區段未重組以便與D或J區段緊鄰的組態。

【0167】如本文所用，術語「載體」意欲指能夠輸送其已連接之另一核酸的核酸分子。一種類型之載體為「質體」，其係指內部可接合其他DNA區段之圓形雙股DNA

環。另一類型之載體為病毒載體，其中其他DNA區段可接合至病毒基因組中。某些載體能夠在其所引入之宿主細胞中自體複製(*例如*具有細菌複製起點之細菌載體，及遊離型哺乳動物載體)。其他載體(*例如*非遊離型哺乳動物載體)在引入宿主細胞中時可整合至宿主細胞之基因組中，藉此連同宿主基因組一起複製。此外，某些載體能夠引導其可操作地連接之基因之表現。此等載體在本文中稱作「重組表現載體」(或簡稱「表現載體」)。一般而言，表現載體在重組DNA技術中之效用經常呈質體形式。在本說明書中，「質體」及「載體」可互換使用，因為質體為最通常使用形式之載體。然而，本發明意欲包括表現載體之此等其他形式，諸如病毒載體(*例如*複製缺陷反轉錄病毒、腺病毒及腺相關病毒)，其提供等效功能。

【0168】除非另外規定，否則本文所用之所有技術及科學術語均具有如本發明所屬領域之一般技術者通常所理解之相同意義。以下描述較佳方法及材料，但是與本文所述方法及材料類似或等效之方法及材料亦可用於實踐或測試目前揭示之方法及組成物。本文提及之所有公開案、專利申請案、專利及其他參考文獻皆以全文引用的方式併入本文。

【圖式簡單說明】

【0169】

[**圖1**]為提供能夠結合至包含SEQ ID NO: 2(IL-27p28)

之 Gln37 、 Leu38 、 Glu42 、 Glu46 、 Val49 、 Ser50 、 Leu142 、 Asp146 、 Arg149 、 His150 、 Phe153 、 Leu156 、 Leu162及Glu164之一或多個胺基酸之抗原決定基的抗IL-27抗體之親和力資料的表。親和力量測使用ForteBio及Meso Scale Discovery方法執行。

[**圖 2A**]為描繪如所指示，如藉由流式細胞術量測，抗IL-27抗體抑制IL-27介導之人類PBMC中之STAT1磷酸化的圖表。[**圖 2B**]為描繪如所指示，如藉由流式細胞術量測，抗IL-27抗體抑制IL-27介導之U937細胞中之STAT1磷酸化的圖表。[**圖 2C**]為描繪如所指示，如藉由流式細胞術量測，抗IL-27抗體抑制IL-27介導之HUT-78細胞中之STAT1磷酸化的圖表。

[**圖 3**]為示出本揭示案之抗IL-27抗體(「抗IL-27 Ab1」)抑制IL-27介導之人類全血T細胞中之pSTAT1的圖表。

[**圖 4**]為描繪如所指示，一定範圍濃度之抗IL-27抗體逆轉IL-27介導之T細胞中之CD161表現抑制的圖表。CD161表現使用流式細胞術測定。

[**圖 5A**]為描繪如藉由ELISA量測，抗IL-27抗體增強PD-1介導之人類PBMC中之TNFα分泌的程度之圖表。[**圖 5B**]為描繪如藉由ELISA量測，抗IL-27抗體增強PD-1介導之人類PBMC中之IL-6分泌的程度之圖表。[**圖 5C-5D**]示出在PD-1阻斷之後，IL-27抑制細胞介素產生(IL-17A，圖5C；及IFNγ，圖5D)且與抗IL-27 Ab1組合得以恢復(縮略

語：Ctrl=對照，ns=不顯著，PBMC=末梢血液單核細胞，rhIL-27=重組人類IL-27)。**[圖5E-5H]**概述在來自包括健康對照及患有RCC、HCC及卵巢癌之患者之若干個別供體之活化PBMC培養物中之TNFα(圖5E)、IFNγ(圖5F)、IL-6(圖5G)及IL-17A(圖5H)之所觀察到的細胞介素誘導，其中此等細胞與抗IL-27 Ab1抗體、αPD-1抗體或抗IL-27 Ab1與αPD-1抗體之組合接觸。

**[圖6A]**為描繪如藉由流式細胞術測定，用抗IL-27抗體治療人類單核球抑制IL-27介導之PD-L1表現的圖表。**[圖6B]**為描繪如藉由流式細胞術測定，用抗IL-27抗體治療人類單核球抑制IL-27介導之TIM3表現的圖表。**[圖6C]**為描繪如藉由流式細胞術測定，用抗IL-27抗體治療靜止人類T細胞抑制IL-27介導之PD-L1表現的圖表。

**[圖7A]**為描繪如所指示，如藉由目測計數自小鼠分離之肺之結節測定，來自用抗IL27抗體(抗IL-27 Ab1)、同型對照抗體、αWSX-1抗體或組合αPD-1及αCTLA-4抗體治療之帶有B16F10腫瘤之小鼠之表面肺B16F10轉移性結節(肺部結節)的數目之點圖。**[圖7B]**提供描繪如藉由生物發光成像分析測定，用抗IL-27抗體(抗IL-27 Ab1)或同型對照抗體治療之小鼠中之生物發光B16-Luc腫瘤之生長動力學的圖表。**[圖7C-7F]**示出如所指示，自用抗IL27抗體(抗IL-27 Ab1)(圖7D)、同型對照抗體(圖7C)、αWSX-1抗體(圖7E)或組合αPD-1及αCTLA-4抗體(圖7F)治療之帶有B16F10腫瘤之小鼠分離之用蘇木精及伊紅染色之固定、切片肺組

織之一系列影像。[**圖7G**]為描繪如所指示，如藉由影像分析軟體測定，自用抗IL27抗體(抗IL-27 Ab1)、同型對照抗體、αWSX-1抗體或組合αPD-1及αCTLA-4抗體治療之帶有B16F10腫瘤之小鼠分離之用蘇木精及伊紅染色之固定、切片肺組織B16F10腫瘤組織的作為總組織面積百分比之總腫瘤面積的點圖。對於IL-27RA(WSX-1)介導之抗體阻斷以及對於抗PD-1+抗CTLA-4組合療法，觀察到表面肺轉移數目及總腫瘤面積之類似降低。

[**圖8A**]提供描繪自用IL-27微環治療之後過度表現IL-27之小鼠分離之脾細胞中具有>1.0 $\log_2$倍數變化之表現變化(黑點)的基因之微陣列資料的火山圖。x軸示出基因表現之log2倍數變化(IL-27微環治療相比於對照)。y軸為示出各基因之倍數變化之概率的t檢驗p值。[**圖8B**]提供描繪如所指示，如**圖8A**中之脾細胞中之選擇免疫調節基因之表現水準的圖表。[**圖8C-8F**]示出人類IL-27之異位表現在活體內誘導鼠科T細胞上之抑制性受體表現(藉由流式細胞分析)且抗IL-27 Ab1在活體內IL-27微環治療之後降低T細胞上之抑制性受體表現。向六週齡雌性Balb/c小鼠注射空載體(對照)或hIL-27微環(圖8C及8D)。轉染後5天，收集PBMC及(圖8E及8F)總脾細胞且將細胞染色並藉由流式細胞術來分析。所指示之標記物之表現在CD4+ T細胞(圖8C及8E)及CD8+ T細胞(圖8D及8F)上分析。分析使用FlowJo軟體執行。[**圖8G**]示出抗IL-27 Ab1抑制鼠科血漿中之微環衍生人類IL-27之偵測。

[**圖 9**]為使用分子置換軟體Phaser(McCoy等人,(2007)*J. Appl. Cyrst.* 40: 658-74)及Molrep(Vagin等人,(1997)*J. Appl. Cyrst.* 30: 1022-25)測定之IL-27-抗IL-27 Ab1複合物之晶體帶狀結構。重鏈、輕鏈、p28及EBI-3分別以黃色、紅色、灰色及綠色著色。**圖 9**示出抗IL-27 Ab1結合至IL-27之p28分子。

[**圖 10A-10B**]為示出如藉由表面電漿子共振量測，在存在(深灰色線)或不存在(淺灰色線)抗IL-27 Ab1時，人類IL-27異二聚體與WSX-1(**圖 10A**)及gp130(**圖 10B**)之結合親和力的圖表。

[**圖 11**]為p28之帶狀圖解，示出其中抗IL-27 Ab1結合p28之殘基。LC = 抗IL-27 Ab1之輕鏈；HC = 抗IL-27 Ab1之重鏈

[**圖 12**]為IL-27/抗IL-27 Ab1 Fab與IL-23/IL-23R(PDB ID: 5MZV)之結構對準之帶狀圖解。使用p28及p19之複合物之疊加在3維空間中對準。

[**圖 13**]為IL-27/抗IL-27 Ab1 Fab與IL-6/IL-6Ra/gp130之結構對準之帶狀圖解。使用p28及IL-6之複合物之疊加在3維空間中對準。

[**圖 14A-14B**]為p28及EBI3之結合界面之帶狀圖解，其中**圖 14B**示出**圖 14A**之放大以便說明p28與EBI3之間的鹽橋相互作用及芳族/疏水性相互作用之位置。

[**圖 15A-15B**]為在多個動物物種之間的p28(**圖 15A**)及EBI3(**圖 15B**)之序列比對之影像。如所指示，箭頭指向保

守鹽橋接胺基酸及保守疏水性胺基酸。

**[圖 16A]**為示出IL-27異二聚體與IL-6/IL-6Ra之結構對準的帶狀圖解。**[圖 16B-16C]**為IL-27與IL-6/IL-6Ra之序列比對。箭頭指向保守鹽橋接胺基酸及保守疏水性胺基酸。**[圖 16D]**為示出對於IL-6Ra而言保守的若干p28與EBI3之相互作用的帶狀圖解。

**[圖 17]**為呈現人類IL-27及gp130、WSX-1及抗p28抗體之結合親和力資料的表。

**[圖 18A]**為小鼠及人類p28胺基酸序列之序列比對。**[圖 18B]**為集中於殘基162(在人類序列中為Leu，且在小鼠序列中為Cys)處的帶狀圖解。

**[圖 19A]**示出人類IL-27之靜電表面電位。**[圖 19B]**示出人類IL-27之主要序列，示出αA、αB、αC、αD螺旋，及具有聚Glu序列之未拆分CD環。

**[圖 20A]**為示出在RCC腫瘤(1)及正常腎組織(2)中之EBI3、IL-27p28及IL-27RA之差異表現的圖形表示。**[圖 20B-20D]**為按照EBI3(**圖 20B**)、IL-27p28(**圖 20C**)及IL-27RA(**圖 20D**)之高(1)或低(2)表現來分級之RCC患者之Kaplan-Meier曲線(以天為單位之無死亡存活百分比)。如前所述，使用TCGA來產生資料(參見，例如，Li等人, Cancer Research. 2017;77(21):e108-e110; Li等人, Genome Biology 2016;17(1):174)。

**[圖 21A-21B]**示出在活化人類$CD4^+$T細胞中之IL-27誘導基因表現印記(signature)。**圖 21A**為對於兩個單獨供

體，如與未治療對照相比，IL-27-治療之$CD4^+$T細胞之倍數變化散佈圖。**圖21B**示出$CD4^+$T細胞中之IL-27印記中之頂部31個基因。31個基因中之十五個(用星形標記)與不佳結果相關。使用TCGA來產生資料。

**[圖22A-22B]**為在RCC(**圖22A**)及BRCA(**圖22B**)腫瘤樣品中，與IL-27印記基因之表現相關之全基因組風險比率之圖形表示。使用TCGA來產生資料。

**[圖23A]**為如使用EBI3特異性抗體對量測，如與健康供體血清及來自懷孕雌性之血清(陽性對照)相比，RCC患者中之EBI3血漿水準之圖形表示。**[圖23B]**示出藉由腫瘤分期來分組之單獨RCC患者群組中之EBI3水準。**[圖23C]**示出按照血清EBI3水準來分級之RCC患者中之總體存活且**[圖23D]**示出無疾病存活。

**[圖24A-24B]**為抗IL-27 Ab1對於原位(orthotopic)Renca模型中之腫瘤生長及肺轉移之效應的圖形表示。**圖24A及24B**示出對照及抗IL-27 Ab1治療Renca小鼠中之淨原發性腫瘤重量(腎)及肺轉移數目。(*$P < 0.05$；未配對t檢驗)

**[圖25A-25B]**示出在原位Hepa1-6-luc腫瘤模型(**圖25A**)中，如與同型對照相比，作為單一劑之抗IL-27 Ab1對於隨著時間的平均原位Hepa1-6腫瘤通量之效應(**圖25B**)。誤差棒指示標準誤差。

**[圖26A-26F]**示出在連續投與抗IL-27 Ab1之後，原位Hepa1-6腫瘤生長之劑量依賴性抑制(**圖26A**)。**圖26B**示出對於給予對照及抗IL-27 Ab1(5 mg/kg、25 mg/kg及50

mg/kg)，在植入後5、8、13及16天之平均生物發光成像(「BLI」，光子/秒)。**圖26C-26F**示出在對照(**圖26C**)及抗IL-27 Ab1 5 mg/kg(**圖26D**)，25 mg/kg(**圖26E**)，及50 mg/kg組(**圖26F**)中，個別動物在植入後5、8、13及16天之BLI(光子/秒)。

[**圖27A-27C**]示出在投與抗IL-27 Ab1之後，Hepa1-6肝臟中之基因表現之調節(**圖27A及27B**)。**圖27C**為藉由投與抗IL-27 Ab1來調節之基因之火山圖。以下表11A-11B提供圖27B表示之上調及下調基因之清單。

[**圖28A-28E**]為示出在投與抗IL-27 Ab1之後，各種IL-27組分基因(**圖28A**)；CD274、TIGIT、LAG3、HAVCR2及PDCD1(**圖28B**)；TGFA及TGFB1(**圖28C**)；AFP(**圖28D**)；及TNFRSF10B、TNFRSF1A及PDGFA(**圖28E**)之表現的圖形表示。

[**圖29A-29B**]為在投與抗IL-27 Ab1之後，腫瘤微環境(TME)中之各種巨噬細胞及NK轉錄物標誌基因之相對表現的圖形表示。

[**圖30**]為在投與抗IL-27 Ab1或同型對照之後，NK相關受體之表現的圖形表示。

[**圖31**]示出如與IgG同型對照相比，在投與抗IL-27 Ab1之後，各種細胞表面標記物之相對表現。藉由將靶標記物轉錄水準相對於PTPRC水準來正規化而獲得比率。方向性表示為抗IL-27 Ab1比率與IgG比率之間之差異。

[**圖32A-32D**]為示出在存在或不存在IL-27(100 ng/mL)

時，在用抗CD3(0.25 μg/mL)刺激3天之經培養PBMC中，IL17A(**圖32A**)、IFNg(IFNγ)(**圖32B**)、TNFa(TNFα)(**圖32C**)及IL-10(**圖32D**)之表現的條形圖。

[**圖33A-33D**]為示出在存在或不存在抗IL-27 Ab1(1 μg/mL)時，在用抗CD3(0.25 μg/mL)刺激4天之經培養PBMC中，IL17A(**圖33A**)、IFNg(IFNγ)(**圖33B**)、TNFa(TNFα)(**圖33C**)及IL-10(**圖33D**)之表現的散佈圖。

[**圖34**]為代表與對照相比，在IL-27抑制之後之基因表現之$\log_2$倍數變化(x軸)相較於與對照相比，用抗IL-27 Ab1治療之後之基因表現變化之顯著性(p值)(y軸)的火山圖。

[**圖35**]為示出在抗IL-27 Ab1或同型對照(IgG)中培養之後，在活化PBMC中之TNFSF15表現的散佈圖。

[**圖36A-36B**]為示出在兩個不同批次之抗IL-27 Ab1(1 μg/mL)或同型對照存在下培養之活化(**圖36A**)及靜止(**圖36B**)PBMC中之TNFSF15表現的條形圖。

[**圖37**]為示出如所指示，在各種細胞類型中，與同型對照相比，用抗IL-27 Ab1進行IL-27抑制之後，TNFSF15轉錄物之倍數變化的條形圖。

[**圖38**]為示出如所指示，用抗IL-27 Ab1、抗CD39抗體及兩種抗CD112R抗體治療之後，TNFSF15轉錄物之倍數表現的條形圖。

[**圖39A-39B**]為示出在活化PBMC中，用抗IL-27 Ab1阻斷IL-27之後，TNFSF15轉錄物(**圖39A**)及分泌TNFSF15蛋白(**圖39B**)的條形圖，其中具有延遲動力學。

【實施方式】

**經由EFS-WEB以電子方式提交的序列表之引用**

【0170】呈ASCII正文檔案之以電子方式與本申請案一起提交的序列表(名稱：_____；大小：_____個位元組；及建置日期：_____)之內容以全文引用方式併入本文。

## 相關申請案之交互參照

【0171】本PCT申請案主張2019年9月25日提交之美國臨時申請案第62/906,008號及2020年9月22日提交之第63/081,705號之優先權權益；其各自以全文引用方式併入本文。

【0172】本揭示案至少部分地提供以高親和力及特異性結合至人類IL-27p28上之特異性抗原決定基的抗體分子。如本文使用之術語「IL-27」及「IL27」可互換地指由兩個不同亞單位組成之異二聚體細胞介素IL-27，該等亞單位由兩個不同基因編碼：Epstein-Barr病毒誘導基因3(EBI3)及IL-27p28。IL-27同時具有促炎及消炎性質，對於造血及非造血細胞具有不同效應。

【0173】因此，在一態樣中，本揭示案提供特異性結合至且拮抗人類IL-27之分離抗體或其抗原結合部分，其中抗體或其抗原結合部分特異性結合至本文揭示之抗原決定基且展現以下性質中之至少一者或多者：

(i) 以15 nM或更小之平衡解離常數($K_D$)結合至人類IL-27；

(ii) 阻斷IL-27結合至IL-27受體；

(iii) 抑制或減少細胞中之STAT1及/或STAT3磷酸化；

(iv) 抑制或減少IL-27介導之細胞中之CD161表現之抑制；

(v) 抑制或減少IL-27介導之細胞中之PD-L1及/或TIM-3表現；

(vi) 誘導或增強PD-1介導之自細胞中一或多種細胞介素之分泌；及

(vii)(i)-(vi)之組合。

【0174】本發明之額外態樣包括編碼抗體分子之核酸分子、表現載體、宿主細胞及製備抗體分子之方法。亦提供包含抗體分子之免疫結合物、多或雙特異性分子及醫藥組成物。本文揭示之抗IL-27抗體分子可用於治療、預防及/或診斷癌性或惡性病症，例如，實體及液體腫瘤(例如，白血病，例如，淋巴瘤，例如，AML)、肺癌(例如，非小細胞肺癌)、胰癌、乳癌(例如，三陰性乳癌)、黑素瘤、睪丸癌、肉瘤、頭頸癌(例如，鱗狀頭頸癌)、肝癌(例如，肝細胞癌(HCC))、結直腸癌、卵巢癌、腦癌(例如，多形性神經膠質母細胞瘤)或腎癌(例如，腎細胞癌，例如腎透明細胞癌)。

## 抗IL-27抗體及其抗原結合片段

【0175】本揭示案提供特異性結合至IL-27p28且拮抗IL-27，尤其人類IL-27的抗體及其抗原結合部分。

【0176】本揭示案係關於拮抗人類IL-27之分離抗體或其抗原結合部分，其中抗體或其抗原結合部分特異性結合至包含以下中之一或多個胺基酸之抗原決定基：(i)對應於SEQ ID NO：2(IL-27p28)之胺基酸37至56，(ii)對應於SEQ ID NO：2(IL-27p28)之胺基酸142至164，或(iii)(i)及(ii)二者。在一些態樣中，拮抗人類IL-27之本揭示案之分離抗體或其抗原結合部分特異性結合至包含SEQ ID NO: 2(IL-27p28)之Gln37、Leu38、Glu42、Glu46、Val49、Ser50、Leu53、Lys56、Leu142、Asp143、Arg145、Asp146、Leu147、Arg149、His150、Arg152、Phe153、Leu156、Ala157、Gly159、Phe160、Asn161、Leu162、Pro163或Glu164之一或多個胺基酸之抗原決定基。

【0177】在一些態樣中，本揭示案之抗體或其抗原結合部分特異性結合至包含SEQ ID NO: 2(IL-27p28)之Asp146、Arg149及/或Phe153之抗原決定基。在一些態樣中，本揭示案之抗體或其抗原結合部分特異性結合至包含SEQ ID NO: 2(IL-27p28)之Asp146、Arg149及Phe153之抗原決定基。在一些態樣中，抗原決定基包含SEQ ID NO: 2(IL-27p28)之Asp146、Arg149、His150及Phe153。在一些態樣中，抗原決定基包含SEQ ID NO: 2(IL-27p28)之Asp146、Arg149、Phe153及Leu156。在一些態樣中，抗原決定基包含SEQ ID NO: 2(IL-27p28)之Asp146、Arg149、

His150、Phe153及Leu156。

【0178】在一些態樣中，本揭示案之抗體或其抗原結合部分特異性結合至包含SEQ ID NO: 2(IL-27p28)之Leu142、Asp146、Arg149、His150、Phe153、Leu156及Glu164之抗原決定基。在一些態樣中，抗原決定基包含SEQ ID NO: 2(IL-27p28)之Gln37、Leu38、Glu42、Asp146、Arg149、His150、Phe153及Leu156。在一些態樣中，本揭示案之抗體或其抗原結合部分特異性結合至包含SEQ ID NO: 2(IL-27p28)之Gln37、Leu38、Glu42、Leu142、Asp146、Arg149、His150、Phe153、Leu156及Glu164之抗原決定基。

【0179】在一些態樣中，本揭示案之抗體或其抗原結合部分特異性結合至包含SEQ ID NO: 2(IL-27p28)之Leu142、Asp146、Arg149、His150、Phe153、Leu156、Leu162及Glu164之抗原決定基。在一些態樣中，本揭示案之抗體或其抗原結合部分特異性結合至包含SEQ ID NO: 2(IL-27p28)之Glu46、Val49、Ser50、Leu142、Asp146、Arg149、His150、Phe153、Leu156及Glu164之抗原決定基。在一些態樣中，本揭示案之抗體或其抗原結合部分特異性結合至包含SEQ ID NO: 2(IL-27p28)之Gln37、Leu38、Glu42、Glu46、Val49、Ser50、Leu142、Asp146、Arg149、His150、Phe153、Leu156、Leu162及Glu164之抗原決定基。

【0180】在一些態樣中，本揭示案之抗體或其抗原結

合部分特異性結合至由SEQ ID NO: 2(IL-27p28)之Gln37、Leu38、Glu42、Glu46、Val49、Ser50、Leu142、Asp146、Arg149、His150、Phe153、Leu156、Leu162及Glu164組成或基本上由其組成之抗原決定基。

【0181】在一些態樣中，本揭示案之抗體或其抗原結合部分特異性結合至包含SEQ ID NO: 2(IL-27p28)之Gln37、Leu38、Glu42、Glu46、Val49、Ser50、Leu142、Asp146、Arg149、His150、Phe153、Leu156、Leu162及Glu164及至少一個選自由以下組成之群之殘基的抗原決定基：SEQ ID NO: 2(IL-27p28)之Leu53、Lys56、Asp143、Leu147、Arg152、Ala157、Gly159、Phe160或Asn161。

【0182】在一些態樣中，本揭示案之抗體或其抗原結合部分特異性結合至包含SEQ ID NO: 2(IL-27p28)之Gln37、Leu38、Glu42、Glu46、Val49、Ser50、Leu142、Asp146、Arg149、His150、Phe153、Leu156、Leu162及Glu164及至少一個選自由以下組成之群之殘基的抗原決定基：SEQ ID NO: 2(IL-27p28)之Leu53、Lys56、Asp143、Arg145、Leu147、Arg152、Ala157、Gly159、Phe160、Asn161或Pro163。

【0183】在一些態樣中，本揭示案之抗體或其抗原結合部分特異性結合至由SEQ ID NO: 2(IL-27p28)之Gln37、Leu38、Glu42、Glu46、Val49、Ser50、Leu53、Lys56、Leu142、Asp143、Asp146、Leu147、Arg149、His150、Arg152、Phe153、Leu156、Ala157、Gly159、Phe160、

Asn161、Leu162及Glu164組成或基本上由其組成之抗原決定基。

【0184】在一些態樣中，本揭示案之抗體或其抗原結合部分特異性結合至由SEQ ID NO: 2(IL-27p28)之Gln37、Leu38、Glu42、Glu46、Val49、Ser50、Leu53、Lys56、Leu142、Asp143、Arg145、Asp146、Leu147、Arg149、His150、Arg152、Phe153、Leu156、Ala157、Gly159、Phe160、Asn161、Leu162、Pro163及Glu164組成或基本上由其組成之抗原決定基。

【0185】在一些態樣中，本揭示案提供特異性結合至包含SEQ ID NO: 2(IL-27p28)之Gln37、Leu38、Glu42、Glu46、Val49、Ser50、Leu53、Lys56、Leu142、Asp143、Arg145、Asp146、Leu147、Arg149、His150、Arg152、Phe153、Leu156、Ala157、Gly159、Phe160、Asn161、Leu162、Pro163及Glu164之一或多個胺基酸之抗原決定基且拮抗人類IL-27之分離抗體或其抗原結合部分，其中抗體或其抗原結合部分展現以下性質中之至少一者或多者：(i)以15 nM或更小之平衡解離常數($K_D$)結合至人類IL-27；(ii)阻斷IL-27結合至IL-27受體；(iii)抑制或減少細胞中之STAT1及/或STAT3磷酸化；(iv)抑制或減少細胞中之CD161表現之抑制；(v)抑制或減少細胞中之PD-L1及/或TIM-3表現；(vi)誘導或增強PD-1介導之自細胞中一或多種細胞介素之分泌；及(vii)(i)-(vi)之組合。

【0186】在一些態樣中，分離抗體或其抗原結合部分

以15 nM或更小之平衡解離常數($K_D$)結合至SEQ ID NO: 2(人類IL-27p28)之Gln37、Leu38、Glu42、Glu46、Val49、Ser50、Leu53、Lys56、Leu142、Asp143、Arg145、Asp146、Leu147、Arg149、His150、Arg152、Phe153、Leu156、Ala157、Gly159、Phe160、Asn161、Leu162、Pro163及Glu164之一或多個胺基酸之抗原決定基。

【0187】在一些態樣中，分離抗體或其抗原結合部分結合至重組人類IL-27p28或鼠科IL-27p28。

【0188】在一些態樣中，分離抗體或其抗原結合部分抑制或減少細胞中之STAT1及/或STAT3磷酸化。在一些態樣中，細胞為免疫細胞。在一些態樣中，細胞為癌細胞。

【0189】在一些態樣中，分離抗體或其抗原結合部分抑制或減少細胞中之CD161表現之抑制(例如改善或減輕細胞中之CD161表現之抑制)。在一些態樣中，細胞為免疫細胞。

【0190】在一些態樣中，分離抗體或其抗原結合部分抑制或減少細胞中之PD-L1及/或TIM-3表現。在一些態樣中，PD-L1表現得以抑制或降低。在一些態樣中，TIM-3表現得以抑制或降低。在一些態樣中，PD-L1表現及TIM-3表現均得以降低。在一些態樣中，細胞為免疫細胞。在一些態樣中，抗體為單株抗體。

【0191】在一些態樣中，分離抗體或其抗原結合部分誘導或增強PD-1介導之自細胞中一或多種細胞介素之分

泌。在一些態樣中，一或多種細胞介素為TNFα。在一些態樣中，一或多種細胞介素為IL-6。在一些態樣中，一或多種細胞介素為TNFα及IL-6。在一些態樣中，細胞為免疫細胞。

【0192】在一些態樣中，分離抗體或其抗原結合部分選自由以下組成之群：IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgA1、IgA2、IgD及IgE抗體。在一些態樣中，抗體為IgG1抗體或IgG4抗體。在一些態樣中，抗體包含野生型IgG1重鏈恆定區。在一些態樣中，抗體包含野生型IgG4重鏈恆定區。在一些態樣中，抗體包含含有至少一個突變之Fc域。在一些態樣中，抗體包含突變體IgG1重鏈恆定區。在一些態樣中，抗體包含突變體IgG4重鏈恆定區。在一些態樣中，突變體IgG4重鏈恆定區包含根據EU編號的取代S228P、L235E、L235A中任一者或其組合。

【0193】在一些態樣中，本揭示案提供分離抗體或其抗原結合部分，其與根據前述態樣中任一項之抗體或其抗原結合部分結合至IL-27上之實質上相同抗原決定基。

【0194】在一些態樣中，本揭示案提供分離抗體或其抗原結合部分，其結合至根據前述態樣中任一項之抗體或其抗原結合部分結合的選自由SEQ ID NO: 2(IL-27p28)之Gln37、Leu38、Glu42、Glu46、Val49、Ser50、Leu53、Lys56、Leu142、Asp143、Arg145、Asp146、Leu147、Arg149、His150、Arg152、Phe153、Leu156、Ala157、Gly159、Phe160、Asn161、Leu162、Pro163及Glu164組成

之群之胺基酸殘基中之至少一者。

【0195】在一些態樣中，本揭示案提供分離抗體或其抗原結合部分，其中由該抗體或其抗原結合部分結合之抗原決定基(SEQ ID NO: 2(IL-27p28)之Gln37、Leu38、Glu42、Glu46、Val49、Ser50、Leu53、Lys56、Leu142、Asp143、Arg145、Asp146、Leu147、Arg149、His150、Arg152、Phe153、Leu156、Ala157、Gly159、Phe160、Asn161、Leu162、Pro163及Glu164)之突變抑制、降低或阻斷與該抗體或其抗原結合部分及根據前述態樣中任一項之抗體或其抗原結合部分兩者之結合。

【0196】在一些態樣中，抗體或其抗原結合部分包含重鏈CDR1、重鏈CDR2、重鏈CDR3、輕鏈CDR1、輕鏈CDR2及輕鏈CDR3，其中輕鏈CDR1由N-XXXXXXLFSSNXKXYXX-C組成。在一些態樣中，抗體或其抗原結合部分包含重鏈CDR1、重鏈CDR2、重鏈CDR3、輕鏈CDR1、輕鏈CDR2及輕鏈CDR3，其中輕鏈CDR3由N-XXXASAXXX-C組成。在一些態樣中，抗體或其抗原結合部分包含重鏈CDR1、重鏈CDR2、重鏈CDR3、輕鏈CDR1、輕鏈CDR2及輕鏈CDR3，其中重鏈CDR2由N-XXSSSXSYXYXXXXXXX-C組成。在一些態樣中，抗體或其抗原結合部分包含重鏈CDR1、重鏈CDR2、重鏈CDR3、輕鏈CDR1、輕鏈CDR2及輕鏈CDR3，其中重鏈CDR3由N-XXXXGRTSYTATXHNXXXX-C組成，其中X為任何胺基酸。

【0197】在一些態樣中，抗體或其抗原結合部分包含

重鏈CDR1、重鏈CDR2、重鏈CDR3、輕鏈CDR1、輕鏈CDR2及輕鏈CDR3，其中輕鏈CDR1由N-XXXXXXLFSSNXKXYXX-C組成且輕鏈CDR3由N-XXXASAXXX-C組成。在一些態樣中，抗體或其抗原結合部分包含重鏈CDR1、重鏈CDR2、重鏈CDR3、輕鏈CDR1、輕鏈CDR2及輕鏈CDR3，其中重鏈CDR2由N-XXSSSXSYXYXXXXXXX-C組成且重鏈CDR3由N-XXXXGRTSYTATXHNXXXX-C組成，其中X為任何胺基酸。

【0198】在一些態樣中，抗體或其抗原結合部分包含重鏈CDR1、重鏈CDR2、重鏈CDR3、輕鏈CDR1、輕鏈CDR2及輕鏈CDR3，其中輕鏈CDR1由N-XXXXXXLFSSNXKXYXX-C組成，輕鏈CDR3由N-XXXASAXXX-C組成，重鏈CDR2由N-XXSSSXSYXYXXXXXXX-C組成，且重鏈CDR3由N-XXXXGRTSYTATXHNXXXX-C組成，其中X為任何胺基酸。

【0199】在一些態樣中，本揭示案提供特異性結合至包含SEQ ID NO: 2(IL-27p28)之Gln37、Leu38、Glu42、Glu46、Val49、Ser50、Leu53、Lys56、Leu142、Asp143、Arg145、Asp146、Leu147、Arg149、His150、Arg152、Phe153、Leu156、Ala157、Gly159、Phe160、Asn161、Leu162、Pro163及Glu164之一或多個胺基酸之抗原決定基的分離抗體或其抗原結合部分，其中抗體或其抗原結合部分不包含選自由以下組成之群之重及輕鏈CDR：

(i) 分別以SEQ ID NO：9、10及11陳述之重鏈

CDR1、CDR2及CDR3序列，及分別以SEQ ID NO：17、18及19陳述之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列；

(ii) 分別以SEQ ID NO：31、32及33陳述之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列，及分別以SEQ ID NO：39、40及41陳述之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列；

(iii) 分別以SEQ ID NO：53、54及55陳述之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列，及分別以SEQ ID NO：61、62及63陳述之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列；

(iv) 分別以SEQ ID NO：75、76及77陳述之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列，及分別以SEQ ID NO：83、84及85陳述之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列；

(v) 分別以SEQ ID NO：97、98及99陳述之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列，及分別以SEQ ID NO：105、106及107陳述之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列；或

(vi) 分別以SEQ ID NO：119、120及121陳述之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列，及分別以SEQ ID NO：127、128及129陳述之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列。

【0200】在一些態樣中，本揭示案提供特異性結合至包含或由SEQ ID NO: 2(IL-27p28)之Gln37、Leu38、Glu42、Glu46、Val49、Ser50、Leu142、Asp146、Arg149、His150、Phe153、Leu156、Leu162及Glu164組成之抗原決定基的分離抗體或其抗原結合部分，其中抗體或其抗原結合部分不包含選自由以下組成之群之重及輕鏈CDR：

(i) 分別以SEQ ID NO：9、10及11陳述之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列，及分別以SEQ ID NO：17、18及19陳述之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列；

(ii) 分別以SEQ ID NO：31、32及33陳述之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列，及分別以SEQ ID NO：39、40及41陳述之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列；

(iii) 分別以SEQ ID NO：53、54及55陳述之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列，及分別以SEQ ID NO：61、62及63陳述之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列；

(iv) 分別以SEQ ID NO：75、76及77陳述之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列，及分別以SEQ ID NO：83、84及85陳述之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列；

(v) 分別以SEQ ID NO：97、98及99陳述之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列，及分別以SEQ ID NO：105、106及107陳述之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列；或

(vi) 分別以SEQ ID NO：119、120及121陳述之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列，及分別以SEQ ID NO：127、128及129陳述之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列。

【0201】在一些態樣中，本揭示案提供特異性結合至包含或由SEQ ID NO: 2(IL-27p28)之Gln37、Leu38、Glu42、Glu46、Val49、Ser50、Leu53、Lys56、Leu142、Asp143、Arg145、Asp146、Leu147、Arg149、His150、Arg152、Phe153、Leu156、Ala157、Gly159、Phe160、Asn161、Leu162、Pro163及Glu164組成之抗原決定基的分

離抗體或其抗原結合部分，其中抗體或其抗原結合部分不包含選自由以下組成之群之重及輕鏈CDR：

(i) 分別以SEQ ID NO：9、10及11陳述之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列，及分別以SEQ ID NO：17、18及19陳述之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列；

(ii) 分別以SEQ ID NO：31、32及33陳述之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列，及分別以SEQ ID NO：39、40及41陳述之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列；

(iii) 分別以SEQ ID NO：53、54及55陳述之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列，及分別以SEQ ID NO：61、62及63陳述之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列；

(iv) 分別以SEQ ID NO：75、76及77陳述之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列，及分別以SEQ ID NO：83、84及85陳述之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列；

(v) 分別以SEQ ID NO：97、98及99陳述之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列，及分別以SEQ ID NO：105、106及107陳述之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列；或

(vi) 分別以SEQ ID NO：119、120及121陳述之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列，及分別以SEQ ID NO：127、128及129陳述之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列。

【0202】在一些態樣中，本揭示案提供特異性結合至包含SEQ ID NO: 2(IL-27p28)之Gln37、Leu38、Glu42、Glu46、Val49、Ser50、Leu53、Lys56、Leu142、Asp143、Arg145、Asp146、Leu147、Arg149、His150、

Arg152、Phe153、Leu156、Ala157、Gly159、Phe160、Asn161、Leu162、Pro163及Glu164之一或多個胺基酸之抗原決定基的分離抗體或其抗原結合部分，其中抗體或其抗原結合部分不包含選自由以下組成之群之重及輕鏈CDR：

(i) 分別以SEQ ID NO：12、13及14陳述之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列，及分別以SEQ ID NO：20、21及22陳述之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列；

(ii) 分別以SEQ ID NO：34、35及36陳述之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列，及分別以SEQ ID NO：42、43及44陳述之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列；

(iii) 分別以SEQ ID NO：56、57及58陳述之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列，及分別以SEQ ID NO：64、65及66陳述之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列；

(iv) 分別以SEQ ID NO：78、79及80陳述之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列，及分別以SEQ ID NO：86、88及89陳述之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列；

(v) 分別以SEQ ID NO：100、101及102陳述之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列，及分別以SEQ ID NO：108、109及110陳述之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列；或

(vi) 分別以SEQ ID NO：122、123及124陳述之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列，及分別以SEQ ID NO：130、131及132陳述之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列。

【0203】在一些態樣中，本揭示案提供特異性結合至包含或由SEQ ID NO: 2(IL-27p28)之Gln37、Leu38、

Glu42、Glu46、Val49、Ser50、Leu142、Asp146、Arg149、His150、Phe153、Leu156、Leu162及Glu164組成之抗原決定基的分離抗體或其抗原結合部分，其中抗體或其抗原結合部分不包含選自由以下組成之群之重及輕鏈CDR：

(i) 分別以SEQ ID NO：12、13及14陳述之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列，及分別以SEQ ID NO：20、21及22陳述之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列；

(ii) 分別以SEQ ID NO：34、35及36陳述之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列，及分別以SEQ ID NO：42、43及44陳述之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列；

(iii) 分別以SEQ ID NO：56、57及58陳述之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列，及分別以SEQ ID NO：64、65及66陳述之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列；

(iv) 分別以SEQ ID NO：78、79及80陳述之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列，及分別以SEQ ID NO：86、88及89陳述之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列；

(v) 分別以SEQ ID NO：100、101及102陳述之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列，及分別以SEQ ID NO：108、109及110陳述之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列；或

(vi) 分別以SEQ ID NO：122、123及124陳述之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列，及分別以SEQ ID NO：130、131及132陳述之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列。

【0204】在一些態樣中，本揭示案提供特異性結合至

包含或由SEQ ID NO: 2(IL-27p28)之Gln37、Leu38、Glu42、Glu46、Val49、Ser50、Leu53、Lys56、Leu142、Asp143、Arg145、Asp146、Leu147、Arg149、His150、Arg152、Phe153、Leu156、Ala157、Gly159、Phe160、Asn161、Leu162、Pro163及Glu164組成之抗原決定基的分離抗體或其抗原結合部分，其中抗體或其抗原結合部分不包含選自由以下組成之群之重及輕鏈CDR：

(i) 分別以SEQ ID NO：12、13及14陳述之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列，及分別以SEQ ID NO：20、21及22陳述之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列；

(ii) 分別以SEQ ID NO：34、35及36陳述之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列，及分別以SEQ ID NO：42、43及44陳述之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列；

(iii) 分別以SEQ ID NO：56、57及58陳述之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列，及分別以SEQ ID NO：64、65及66陳述之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列；

(iv) 分別以SEQ ID NO：78、79及80陳述之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列，及分別以SEQ ID NO：86、88及89陳述之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列；

(v) 分別以SEQ ID NO：100、101及102陳述之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列，及分別以SEQ ID NO：108、109及110陳述之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列；或

(vi) 分別以SEQ ID NO：122、123及124陳述之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列，及分別以SEQ ID NO：130、

131及132陳述之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列。

【0205】在一些態樣中，本揭示案提供特異性結合至包含SEQ ID NO: 2(IL-27p28)之Gln37、Leu38、Glu42、Glu46、Val49、Ser50、Leu53、Lys56、Leu142、Asp143、Arg145、Asp146、Leu147、Arg149、His150、Arg152、Phe153、Leu156、Ala157、Gly159、Phe160、Asn161、Leu162、Pro163及Glu164之一或多個胺基酸之抗原決定基的分離抗體或其抗原結合部分，其中抗體或其抗原結合部分包含重鏈CDR1、重鏈CDR2、重鏈CDR3、輕鏈CDR1、輕鏈CDR2及輕鏈CDR3，且其中重鏈CDR1不由N-GFTF[S/A/R][S/R][T/Y][G/S]-C(SEQ ID NO: 144)組成且/或重鏈CDR2不由N-ISSS[S/G][S/A]YI-C(SEQ ID NO: 146)組成。

【0206】在一些態樣中，本揭示案提供特異性結合至包含或由SEQ ID NO: 2(IL-27p28)之Gln37、Leu38、Glu42、Glu46、Val49、Ser50、Leu142、Asp146、Arg149、His150、Phe153、Leu156、Leu162及Glu164組成之抗原決定基的分離抗體或其抗原結合部分，其中抗體或其抗原結合部分包含重鏈CDR1、重鏈CDR2、重鏈CDR3、輕鏈CDR1、輕鏈CDR2及輕鏈CDR3，且其中重鏈CDR1不由N-GFTF[S/A/R][S/R][T/Y][G/S]-C(SEQ ID NO: 144)組成且/或重鏈CDR2不由N-ISSS[S/G][S/A]YI-C(SEQ ID NO: 146)組成。

【0207】在一些態樣中，本揭示案提供特異性結合至

包含或由SEQ ID NO: 2(IL-27p28)之Gln37、Leu38、Glu42、Glu46、Val49、Ser50、Leu53、Lys56、Leu142、Asp143、Arg145、Asp146、Leu147、Arg149、His150、Arg152、Phe153、Leu156、Ala157、Gly159、Phe160、Asn161、Leu162、Pro163及Glu164組成之抗原決定基的分離抗體或其抗原結合部分，其中抗體或其抗原結合部分包含重鏈CDR1、重鏈CDR2、重鏈CDR3、輕鏈CDR1、輕鏈CDR2及輕鏈CDR3，且其中重鏈CDR1不由N-GFTF[S/A/R][S/R][T/Y][G/S]-C(SEQ ID NO: 144)組成且/或重鏈CDR2不由N-ISSS[S/G][S/A]YI-C(SEQ ID NO: 146)組成。

【0208】在一些態樣中，本揭示案提供特異性結合至包含SEQ ID NO: 2(IL-27p28)之Gln37、Leu38、Glu42、Glu46、Val49、Ser50、Leu53、Lys56、Leu142、Asp143、Arg145、Asp146、Leu147、Arg149、His150、Arg152、Phe153、Leu156、Ala157、Gly159、Phe160、Asn161、Leu162、Pro163及Glu164之一或多個胺基酸之抗原決定基的分離抗體或其抗原結合部分，其中抗體或其抗原結合部分包含重鏈CDR1、重鏈CDR2、重鏈CDR3、輕鏈CDR1、輕鏈CDR2及輕鏈CDR3，且其中重鏈CDR1不包含N-FTF[S/A/R][S/R][T/Y][G/S]MN-C(SEQ ID NO: 148)且/或重鏈CDR2不包含N-[G/S]ISSS[S/G][S/A]YI[L/Y]YADSVKG-C(SEQ ID NO: 149)。

【0209】在一些態樣中，本揭示案提供特異性結合至包含或由SEQ ID NO: 2(IL-27p28)之Gln37、Leu38、

Glu42、Glu46、Val49、Ser50、Leu142、Asp146、Arg149、His150、Phe153、Leu156、Leu162及Glu164組成之抗原決定基的分離抗體或其抗原結合部分，其中抗體或其抗原結合部分包含重鏈CDR1、重鏈CDR2、重鏈CDR3、輕鏈CDR1、輕鏈CDR2及輕鏈CDR3，且其中重鏈CDR1不包含N-FTF[S/A/R][S/R][T/Y][G/S]MN-C(SEQ ID NO: 148)且/或重鏈CDR2不包含N-[G/S]ISSS[S/G][S/A]YI[L/Y]YADSVKG-C(SEQ ID NO: 149)。

【0210】在一些態樣中，本揭示案提供特異性結合至包含或由SEQ ID NO: 2(IL-27p28)之Gln37、Leu38、Glu42、Glu46、Val49、Ser50、Leu53、Lys56、Leu142、Asp143、Arg145、Asp146、Leu147、Arg149、His150、Arg152、Phe153、Leu156、Ala157、Gly159、Phe160、Asn161、Leu162、Pro163及Glu164組成之抗原決定基的分離抗體或其抗原結合部分，其中抗體或其抗原結合部分包含重鏈CDR1、重鏈CDR2、重鏈CDR3、輕鏈CDR1、輕鏈CDR2及輕鏈CDR3，且其中重鏈CDR1不包含N-FTF[S/A/R][S/R][T/Y][G/S]MN-C(SEQ ID NO: 148)且/或重鏈CDR2不包含N-[G/S]ISSS[S/G][S/A]YI[L/Y]YADSVKG-C(SEQ ID NO: 149)。

【0211】在一些態樣中，本揭示案提供特異性結合至包含SEQ ID NO: 2(IL-27p28)之Gln37、Leu38、Glu42、Glu46、Val49、Ser50、Leu53、Lys56、Leu142、Asp143、Arg145、Asp146、Leu147、Arg149、His150、

Arg152、Phe153、Leu156、Ala157、Gly159、Phe160、Asn161、Leu162、Pro163及Glu164之一或多個胺基酸之抗原決定基的分離抗體或其抗原結合部分，其中抗體或其抗原結合部分不包含：

(i)由N-GFTFXXXX-C(SEQ ID NO: 145)組成之重鏈CDR1、由N-ISSSXXYI-C(SEQ ID NO: 147)組成之重鏈CDR2及以SEQ ID NO：121陳述之重鏈CDR3序列；及分別以SEQ ID NO：127、128及129陳述之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列；或

(ii)由N-FTFXXXXMN-C(SEQ ID NO: 150)組成之重鏈CDR1、由N-XISSSXXYIXYADSVKG-C(SEQ ID NO: 151)組成之重鏈CDR2及以SEQ ID NO：124陳述之重鏈CDR3序列；及分別以SEQ ID NO：130、131及132陳述之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列。

【0212】在一些態樣中，本揭示案提供特異性結合至包含或由SEQ ID NO: 2(IL-27p28)之Gln37、Leu38、Glu42、Glu46、Val49、Ser50、Leu142、Asp146、Arg149、His150、Phe153、Leu156、Leu162及Glu164組成之抗原決定基的分離抗體或其抗原結合部分，其中抗體或其抗原結合部分不包含：

(i) 由N-GFTFXXXX-C(SEQ ID NO: 145)組成之重鏈CDR1、由N-ISSSXXYI-C(SEQ ID NO: 147)組成之重鏈CDR2及以SEQ ID NO：121陳述之重鏈CDR3序列；及分別以SEQ ID NO：127、128及129陳述之輕鏈CDR1、CDR2及

CDR3序列；或

(ii) 由N-FTFXXXXMN-C(SEQ ID NO: 150)組成之重鏈CDR1、由N-XISSSXXYIXYADSVKG-C(SEQ ID NO: 151)組成之重鏈CDR2及以SEQ ID NO：124陳述之重鏈CDR3序列；及分別以SEQ ID NO：130、131及132陳述之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列。

【0213】在一些態樣中，本揭示案提供特異性結合至包含或由SEQ ID NO: 2(IL-27p28)之Gln37、Leu38、Glu42、Glu46、Val49、Ser50、Leu53、Lys56、Leu142、Asp143、Arg145、Asp146、Leu147、Arg149、His150、Arg152、Phe153、Leu156、Ala157、Gly159、Phe160、Asn161、Leu162、Pro163及Glu164組成之抗原決定基的分離抗體或其抗原結合部分，其中抗體或其抗原結合部分不包含：

(i) 由N-GFTFXXXX-C(SEQ ID NO: 145)組成之重鏈CDR1、由N-ISSSXXYI-C(SEQ ID NO: 147)組成之重鏈CDR2及以SEQ ID NO：121陳述之重鏈CDR3序列；及分別以SEQ ID NO：127、128及129陳述之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列；或

(ii) 由N-FTFXXXXMN-C(SEQ ID NO: 150)組成之重鏈CDR1、由N-XISSSXXYIXYADSVKG-C(SEQ ID NO: 151)組成之重鏈CDR2及以SEQ ID NO：124陳述之重鏈CDR3序列；及分別以SEQ ID NO：130、131及132陳述之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列。

【0214】在一些態樣中，本揭示案提供特異性結合至包含SEQ ID NO: 2(IL-27p28)之Gln37、Leu38、Glu42、Glu46、Val49、Ser50、Leu53、Lys56、Leu142、Asp143、Arg145、Asp146、Leu147、Arg149、His150、Arg152、Phe153、Leu156、Ala157、Gly159、Phe160、Asn161、Leu162、Pro163及Glu164之一或多個胺基酸之抗原決定基的分離抗體或其抗原結合部分，其中抗體或其抗原結合部分不包含：由N-GFTFXXXX-C(SEQ ID NO: 145)組成之重鏈CDR1、由N-IXXXXXXX-C(SEQ ID NO: 152)組成之重鏈CDR2及由N-AR[X]$_{n=6-15}$DX-C(SEQ ID NO: 153)組成之重鏈CDR3序列；及分別由N-QS[X]$_{n=1-3}$SS[X]$_{n=0-4}$Y-C(SEQ ID NO: 154)組成之輕鏈CDR1、由N-XXS-C(SEQ ID NO: 155)組成之輕鏈CDR2及由N-QQXXXXP[X]$_{n=0-1}$T-C(SEQ ID NO: 156)組成之輕鏈CDR3序列。

【0215】在一些態樣中，本揭示案提供特異性結合至包含或由SEQ ID NO: 2(IL-27p28)之Gln37、Leu38、Glu42、Glu46、Val49、Ser50、Leu142、Asp146、Arg149、His150、Phe153、Leu156、Leu162及Glu164組成之抗原決定基的分離抗體或其抗原結合部分，其中抗體或其抗原結合部分不包含：由N-GFTFXXXX-C(SEQ ID NO: 145)組成之重鏈CDR1、由N-IXXXXXXX-C(SEQ ID NO: 152)組成之重鏈CDR2及由N-AR[X]$_{n=6-15}$DX-C(SEQ ID NO: 153)組成之重鏈CDR3序列；及分別由N-QS[X]$_{n=1-3}$SS[X]$_{n=0-4}$Y-C(SEQ ID NO: 154)組成之輕鏈CDR1、由N-XXS-C(SEQ ID NO:

155)組成之輕鏈CDR2及由N-QQXXXXP[X]$_{n=0-1}$T-C(SEQ ID NO: 156)組成之輕鏈CDR3序列。

【0216】在一些態樣中，本揭示案提供特異性結合至包含或由SEQ ID NO: 2(IL-27p28)之Gln37、Leu38、Glu42、Glu46、Val49、Ser50、Leu53、Lys56、Leu142、Asp143、Arg145、Asp146、Leu147、Arg149、His150、Arg152、Phe153、Leu156、Ala157、Gly159、Phe160、Asn161、Leu162、Pro163及Glu164組成之抗原決定基的分離抗體或其抗原結合部分，其中抗體或其抗原結合部分不包含：由N-GFTFXXXX-C(SEQ ID NO: 145)組成之重鏈CDR1、由N-IXXXXXXX-C(SEQ ID NO: 152)組成之重鏈CDR2及由N-AR[X]$_{n=6-15}$DX-C(SEQ ID NO: 153)組成之重鏈CDR3序列；及分別由N-QS[X]$_{n=1-3}$SS[X]$_{n=0-4}$Y-C(SEQ ID NO: 154)組成之輕鏈CDR1、由N-XXS-C(SEQ ID NO: 155)組成之輕鏈CDR2及由N-QQXXXXP[X]$_{n=0-1}$T-C(SEQ ID NO: 156)組成之輕鏈CDR3序列。

【0217】在一些態樣中，本揭示案提供拮抗IL-27且特異性結合至包含SEQ ID NO: 2(IL-27p28)之Gln37、Leu38、Glu42、Glu46、Val49、Ser50、Leu53、Lys56、Leu142、Asp143、Arg145、Asp146、Leu147、Arg149、His150、Arg152、Phe153、Leu156、Ala157、Gly159、Phe160、Asn161、Leu162、Pro163及Glu164之一或多個胺基酸之抗原決定基的分離抗體或其抗原結合部分，其中抗體或其抗原結合部分包含重及輕鏈可變區，其中重鏈可變

區不包含選自由SEQ ID NO: 15、37、59、81、103及125組成之群的胺基酸序列；且其中輕鏈可變區不包含選自由SEQ ID NO: 23、45、67、89、111及133組成之群的胺基酸序列。

【0218】在一些態樣中，本揭示案提供拮抗IL-27且特異性結合至包含SEQ ID NO: 2(IL-27p28)之Gln37、Leu38、Glu42、Glu46、Val49、Ser50、Leu53、Lys56、Leu142、Asp143、Arg145、Asp146、Leu147、Arg149、His150、Arg152、Phe153、Leu156、Ala157、Gly159、Phe160、Asn161、Leu162、Pro163及Glu164之一或多個胺基酸之抗原決定基的分離抗體或其抗原結合部分，其中抗體或其抗原結合部分包含重及輕鏈可變區，其中重鏈可變區及輕鏈可變區不為選自由以下組成之群的胺基酸序列：

(i) 分別SEQ ID NO: 15及65；

(ii) 分別SEQ ID NO: 37及45；

(iii) 分別SEQ ID NO: 59及67；

(iv) 分別SEQ ID NO: 81及89；

(v) 分別SEQ ID NO: 103及111；及

(vi) 分別SEQ ID NO: 125及133。

【0219】在一些態樣中，本揭示案提供拮抗IL-27且特異性結合至包含SEQ ID NO: 2(IL-27p28)之Gln37、Leu38、Glu42、Glu46、Val49、Ser50、Leu53、Lys56、Leu142、Asp143、Arg145、Asp146、Leu147、Arg149、His150、Arg152、Phe153、Leu156、Ala157、Gly159、

Phe160、Asn161、Leu162、Pro163及Glu164之一或多個胺基酸之抗原決定基的分離抗體或其抗原結合部分，其中抗體或其抗原結合部分包含重及輕鏈可變區，其中重鏈可變區不包含與選自由SEQ ID NO: 15、37、59、81、103及125組成之群的胺基酸序列至少90%一致的胺基酸序列；且其中輕鏈可變區不包含與選自由SEQ ID NO: 23、45、67、89、111及133組成之群的胺基酸序列至少90%一致的胺基酸序列。

【0220】在一些態樣中，本揭示案提供拮抗IL-27且特異性結合至包含SEQ ID NO: 2(IL-27p28)之Gln37、Leu38、Glu42、Glu46、Val49、Ser50、Leu53、Lys56、Leu142、Asp143、Arg145、Asp146、Leu147、Arg149、His150、Arg152、Phe153、Leu156、Ala157、Gly159、Phe160、Asn161、Leu162、Pro163及Glu164之一或多個胺基酸之抗原決定基的分離抗體或其抗原結合部分，其中抗體或其抗原結合部分包含重及輕鏈可變區，其中重鏈可變區及輕鏈可變區不包含與選自由以下組成之群的胺基酸序列至少90%一致的胺基酸序列：

(i) 分別SEQ ID NO: 15及65；

(ii) 分別SEQ ID NO: 37及45；

(iii) 分別SEQ ID NO: 59及67；

(iv) 分別SEQ ID NO: 81及89；

(v) 分別SEQ ID NO: 103及111；及

(vi) 分別SEQ ID NO: 125及133。

【0221】在一些態樣中，本揭示案提供拮抗IL-27且特異性結合至包含SEQ ID NO: 2(IL-27p28)之Gln37、Leu38、Glu42、Glu46、Val49、Ser50、Leu53、Lys56、Leu142、Asp143、Arg145、Asp146、Leu147、Arg149、His150、Arg152、Phe153、Leu156、Ala157、Gly159、Phe160、Asn161、Leu162、Pro163及Glu164之一或多個胺基酸之抗原決定基的分離抗體或其抗原結合部分，其中抗體或其抗原結合部分包含重鏈及輕鏈，其中重鏈不包含選自由SEQ ID NO: 25、47、69、91、113及135組成之群的胺基酸序列；且其中輕鏈不包含選自由SEQ ID NO: 20、42、71、93及1115組成之群的胺基酸序列。

【0222】在一些態樣中，本揭示案提供拮抗IL-27且特異性結合至包含SEQ ID NO: 2(IL-27p28)之Gln37、Leu38、Glu42、Glu46、Val49、Ser50、Leu53、Lys56、Leu142、Asp143、Arg145、Asp146、Leu147、Arg149、His150、Arg152、Phe153、Leu156、Ala157、Gly159、Phe160、Asn161、Leu162、Pro163及Glu164之一或多個胺基酸之抗原決定基的分離抗體或其抗原結合部分，其中抗體或其抗原結合部分包含重及輕鏈，其中重鏈不包含與選自由SEQ ID NO: 25、47、69、91、113及135組成之群的胺基酸序列至少90%一致的胺基酸序列；且其中輕鏈不包含與選自由SEQ ID NO: 20、42、71、93及115組成之群的胺基酸序列至少90%一致的胺基酸序列。

【0223】在一些態樣中，本揭示案提供拮抗IL-27且

特異性結合至包含SEQ ID NO: 2(IL-27p28)之Gln37、Leu38、Glu42、Glu46、Val49、Ser50、Leu53、Lys56、Leu142、Asp143、Arg145、Asp146、Leu147、Arg149、His150、Arg152、Phe153、Leu156、Ala157、Gly159、Phe160、Asn161、Leu162、Pro163及Glu164之一或多個胺基酸之抗原決定基的分離抗體或其抗原結合部分，其中抗體或其抗原結合部分包含重鏈及輕鏈，其中重鏈不包含選自由SEQ ID NO: 29、51、73、95、117及139組成之群的胺基酸序列；且其中輕鏈不包含選自由SEQ ID NO: 71、49、71、93、115及137組成之群的胺基酸序列。

【0224】在一些態樣中，本揭示案提供拮抗IL-27且特異性結合至包含SEQ ID NO: 2(IL-27p28)之Gln37、Leu38、Glu42、Glu46、Val49、Ser50、Leu53、Lys56、Leu142、Asp143、Arg145、Asp146、Leu147、Arg149、His150、Arg152、Phe153、Leu156、Ala157、Gly159、Phe160、Asn161、Leu162、Pro163及Glu164之一或多個胺基酸之抗原決定基的分離抗體或其抗原結合部分，其中抗體或其抗原結合部分包含重及輕鏈，其中重鏈不包含與選自由SEQ ID NO: 29、51、73、95、117及139組成之群的胺基酸序列至少90%一致的胺基酸序列；且其中輕鏈不包含與選自由SEQ ID NO: 71、49、71、93、115及137組成之群的胺基酸序列至少90%一致的胺基酸序列。

【0225】在一些態樣中，本揭示案提供拮抗IL-27且特異性結合至包含SEQ ID NO: 2(IL-27p28)之Gln37、

Leu38、Glu42、Glu46、Val49、Ser50、Leu53、Lys56、Leu142、Asp143、Arg145、Asp146、Leu147、Arg149、His150、Arg152、Phe153、Leu156、Ala157、Gly159、Phe160、Asn161、Leu162、Pro163及Glu164之一或多個胺基酸之抗原決定基的分離抗體或其抗原結合部分，其中抗體或其抗原結合部分包含重鏈及輕鏈，且其中重鏈及輕鏈不包含與選自由以下組成之群的胺基酸序列：

(i) 分別SEQ ID NO: 25及27；

(ii) 分別SEQ ID NO: 47及49；

(iii) 分別SEQ ID NO: 69及71；

(iv) 分別SEQ ID NO: 91及93；

(v) 分別SEQ ID NO: 113及115；及

(vi) 分別SEQ ID NO: 135及137。

【0226】在一些態樣中，本揭示案提供拮抗IL-27且特異性結合至包含SEQ ID NO: 2(IL-27p28)之Gln37、Leu38、Glu42、Glu46、Val49、Ser50、Leu53、Lys56、Leu142、Asp143、Arg145、Asp146、Leu147、Arg149、His150、Arg152、Phe153、Leu156、Ala157、Gly159、Phe160、Asn161、Leu162、Pro163及Glu164之一或多個胺基酸之抗原決定基的分離抗體或其抗原結合部分，其中抗體或其抗原結合部分包含重鏈及輕鏈，且其中重鏈及輕鏈不包含與選自由以下組成之群的胺基酸序列至少90%一致的胺基酸序列：

(i) 分別SEQ ID NO: 25及27；

(ii) 分別SEQ ID NO: 47及49；

(iii) 分別SEQ ID NO: 69及71；

(iv) 分別SEQ ID NO: 91及93；

(v) 分別SEQ ID NO: 113及115；及

(vi) 分別SEQ ID NO: 135及137。

【0227】在一些態樣中，本揭示案提供拮抗IL-27且特異性結合至包含SEQ ID NO: 2(IL-27p28)之Gln37、Leu38、Glu42、Glu46、Val49、Ser50、Leu53、Lys56、Leu142、Asp143、Arg145、Asp146、Leu147、Arg149、His150、Arg152、Phe153、Leu156、Ala157、Gly159、Phe160、Asn161、Leu162、Pro163及Glu164之一或多個胺基酸之抗原決定基的分離抗體或其抗原結合部分，其中抗體或其抗原結合部分包含重及輕鏈，且其中重鏈及輕鏈不包含選自由以下組成之群的胺基酸序列：

(i) 分別SEQ ID NO: 29及27；

(ii) 分別SEQ ID NO: 51及49；

(iii) 分別SEQ ID NO: 73及72；

(iv) 分別SEQ ID NO: 95及93；

(v) 分別SEQ ID NO: 117及115；及

(vi) 分別SEQ ID NO: 139及137。

【0228】在一些態樣中，本揭示案提供拮抗IL-27且特異性結合至包含SEQ ID NO: 2(IL27-p28)之Gln37、Leu38、Glu42、Glu46、Val49、Ser50、Leu53、Lys56、Leu142、Asp143、Arg145、Asp146、Leu147、Arg149、

His150、Arg152、Phe153、Leu156、Ala157、Gly159、Phe160、Asn161、Leu162、Pro163及Glu164之一或多個胺基酸之抗原決定基的分離抗體或其抗原結合部分，其中抗體或其抗原結合部分包含重及輕鏈，且其中重鏈及輕鏈不包含與選自由以下組成之群的胺基酸序列至少90%一致的胺基酸序列：

(i) 分別SEQ ID NO: 29及27；

(ii) 分別SEQ ID NO: 51及49；

(iii) 分別SEQ ID NO: 73及72；

(iv) 分別SEQ ID NO: 95及93；

(v) 分別SEQ ID NO: 117及115；及

(vi) 分別SEQ ID NO: 139及137。

**產生抗IL-27抗體及其抗原結合片段之方法**

【0229】本揭示案亦提供產生本文描述之任何抗IL-27抗體或其抗原結合片段的方法。在一些態樣中，製備本文所述抗體之方法可包括用合適免疫原對個體(例如，非人類哺乳動物)進行免疫接種。在本文中陳述產生本文描述之任何抗體之合適免疫原。例如，為了產生結合至IL-27p28之抗體，熟習此項技術者可用IL-27使合適個體(例如，非人類哺乳動物諸如大鼠、小鼠、沙鼠、倉鼠、犬、貓、豬、山羊、馬或非人類靈長類動物)免疫。在一些態樣中，包含以SEQ ID NO：2陳述之胺基酸序列之全長人類IL-27p28單體多肽用作免疫原。

【0230】合適個體(例如，非人類哺乳動物)可用適當抗原免疫，連同足以引起該哺乳動物產生抗體之多次後續加強免疫。免疫原可與佐劑一起投與至個體(例如，非人類哺乳動物)。適用於在個體中產生抗體之佐劑包括但不限於蛋白佐劑；細菌佐劑，例如全細菌(BCG、*短小棒狀桿菌(Corynebacterium parvum)*或*明尼蘇達沙門氏菌(Salmonella minnesota)*)及細菌組分，包括細胞壁骨架、海藻糖二黴菌酸酯、單磷醯脂質A、結核*桿菌*之甲醇可萃取殘餘物(MER)、完全或不完全弗氏佐劑；病毒佐劑；化學佐劑，例如氫氧化鋁及碘乙酸鹽及膽固醇半琥珀酸酯。可用於用於誘導免疫反應之方法中之其他佐劑包括例如霍亂毒素及副痘病毒蛋白。亦參見Bieg等人(1999)*Autoimmunity*31(1):15-24。亦參見例如Lodmell等人(2000)*Vaccine*18:1059-1066; Johnson等人(1999)*J Med Chem*42:4640-4649; Baldridge等人(1999)*Methods*19:103-107; 及Gupta等人(1995)*Vaccine*13(14): 1263-1276。

【0231】在一些態樣中，該等方法包括製備分泌結合於免疫原之單株抗體之融合瘤細胞株。例如，諸如實驗室小鼠之合適哺乳動物用如上所述之IL-27多肽來免疫接種。經免疫哺乳動物之抗體產生細胞(例如，脾臟之B細胞)可在免疫原之至少一次加強免疫之後兩天至四天經分離且接著在培養物中短暫地生長，接著與合適骨髓瘤細胞株之細胞融合。該等細胞可在諸如牛痘病毒或聚乙二醇之融合啟動子存在下經融合。選殖在融合中獲得之雜交細

胞，且選擇分泌所需抗體之細胞純系。例如，經合適免疫原免疫之Balb/c小鼠的脾細胞可與骨髓瘤細胞株PAI或骨髓瘤細胞株Sp2/0-Ag 14之細胞融合。在融合之後，細胞以定期時間間隔在補充有選擇培養基(例如，HAT培養基)之合適培養基中擴增以便預防正常骨髓瘤細胞長得超過所需融合瘤細胞。然後將所獲得之雜交細胞針對所需抗體，例如，結合至人類IL-27之抗體之分泌來進行篩選且在一些態樣中，熟習此項技術者可自非免疫偏向性文庫中鑑別抗IL-27抗體，如例如美國專利第6,300,064號(Knappik等人；Morphosys AG)及Schoonbroodt等人(2005)*Nucleic Acids Res*33(9):e81所描述。

【0232】在一些態樣中，本文描述之方法可涉及例如噬菌體展示技術、細菌展示、酵母表面展示、真核病毒展示、哺乳動物細胞展示及無細胞(例如，核糖體展示)抗體篩檢技術(參見，例如，Etz等人(2001)*J Bacteriol*183:6924-6935; Cornelis(2000)*Curr Opin Biotechnol*11:450-454; Klemm等人(2000)*Microbiology*146:3025-3032; Kieke等人(1997)*Protein Eng*10:1303-1310; Yeung等人(2002) *Biotechnol Prog*18:212-220; Boder等人(2000)*Methods Enzymology*328:430-444; Grabherr等人(2001)*Comb Chem High Throughput Screen*4:185-192; Michael等人(1995)*Gene Ther*2:660-668; Pereboev等人(2001)*J Virol*75:7107-7113; Schaffitzel等人(1999)*J Immunol Methods*231:119-135; 及Hanes等人(2000)*Nat Biotechnol*18:1287-1292)或與其聯合

使用。

【0233】使用多種噬菌體展示方法來鑑別抗體之方法為此項技術中已知的。在噬菌體展示方法中，功能性抗體結構域在攜帶編碼它們之多核苷酸序列之噬菌體顆粒之表面上展示。該等噬菌體可用於展示自譜系或組合抗體文庫(例如，人類或鼠科動物)表現之抗體之抗原結合域，諸如Fab、Fv或二硫鍵穩定化Fv抗體片段。用於此等方法之噬菌體典型地為絲狀噬菌體，諸如fd及M13。抗原結合域經表現為重組融合至噬菌體外殼蛋白pIII、pVIII或pIX中任一者之蛋白。參見，例如，Shi等人(2010)*JMB*397:385-396。可用於製備本文所述免疫球蛋白或其片段之噬菌體展示方法之實例包括在Brinkman等人(1995)*J Immunol Methods*182:41-50; Ames等人(1995)*J Immunol Methods*184:177-186; Kettleborough等人(1994)*Eur J Immunol*24:952-958; Persic等人(1997)*Gene*187:9-18; Burton等人(1994)*Advances in Immunology*57:191-280; 及PCT公開案第WO 90/02809號、第WO 91/10737號、第WO 92/01047號、第WO 92/18619號、第WO 93/11236號、第WO 95/15982號及第WO 95/20401號中揭示之方法。合適方法亦描述於例如美國專利第5,698,426號；第5,223,409號；第5,403,484號；第5,580,717號；第5,427,908號；第5,750,753號；第5,821,047號；第5,571,698號；第5,427,908號；第5,516,637號；第5,780,225號；第5,658,727號；第5,733,743號及第5,969,108號。

【0234】在一些態樣中，該等噬菌體展示抗體文庫可使用自來自經免疫哺乳動物之B細胞收集的mRNA產生。例如，包含B細胞之脾細胞樣品可自用如上文所述之IL-27多肽免疫之小鼠分離。mRNA可自該等細胞分離且使用標準分子生物學技術轉化為cDNA。參見，例如，Sambrook等人(1989)"Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2nd Edition," Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.; Harlow及Lane(1988), *上述*; Benny K. C. Lo(2004), *上述*; 及 Borrebaek(1995), *上述*。使用編碼免疫球蛋白之重鏈及輕鏈多肽之可變區的cDNA來構建噬菌體展示文庫。產生此等文庫之方法描述於例如Merz等人(1995)*J Neurosci Methods*62(1-2):213-9; Di Niro等人(2005) *Biochem J*388(Pt 3):889–894; 及 Engberg 等人 (1995) *Methods Mol Biol*51:355-376中。

【0235】在一些態樣中，可使用選擇及篩選之組合自例如融合瘤源性抗體之群體或噬菌體展示抗體文庫鑑別所關注之抗體。合適方法在此項技術中為已知的且描述於例如 Hoogenboom(1997)*Trends in Biotechnology*15:62-70; Brinkman等人(1995), *上述*; Ames等人(1995), *上述*; Kettleborough等人(1994), *上述*; Persic等人(1997), *上述*; 及Burton等人(1994), *上述*中。例如，使用標準分子生物學技術產生各自編碼噬菌體外殼蛋白(例如，M13噬菌體之pIII、pVIII或pIX)及不同抗原組合區之融合蛋白的複數種噬菌粒載體，且接著將其引入至細菌(例如，*大腸桿菌*)群

體中。在一些態樣中，細菌中之噬菌體表現可需要輔助噬菌體之使用。在一些態樣中，不需要輔助噬菌體(參見，例如，Chasteen等人,(2006)*Nucleic Acids Res* 34(21): e145)。回收自細菌產生之噬菌體且接著與例如結合於固體支撐物(經固定)之標靶抗原接觸。噬菌體亦可與溶液中之抗原接觸，且該複合物隨後結合於固體支撐物。

【0236】使用上述方法篩選之抗體之子群體可針對其對於特定抗原(例如，人類IL-27p28)之特異性及結合親和力使用此項技術中已知的任何基於免疫學或生物化學之方法來表徵。例如，抗體與IL-27p28之特異性結合可例如使用如上文所述的基於免疫學或生物化學之方法，諸如但不限於ELISA檢定、SPR檢定、免疫沉澱檢定、親和力層析法及平衡透析來測定。可用於分析抗體之免疫特異性結合及交叉反應性之免疫檢定包括但不限於使用諸如Western印跡之技術的競爭性及非競爭性檢定系統、RIA、酶聯免疫吸附檢定(ELISA)、「夾心」免疫檢定、免疫沉澱檢定、免疫擴散檢定、凝集檢定、補體固定檢定、免疫放射檢定、螢光免疫檢定及蛋白A免疫檢定。此等檢定在此項技術中為常規的且熟知的。

【0237】在其中選定CDR胺基酸序列為短序列(例如，少於10-15個胺基酸長度)的態樣中，編碼CDR之核酸可化學合成，如例如在Shiraishi等人(2007)*Nucleic Acids Symposium Series*51(1):129-130及美國專利第6,995,259號中所描述。關於編碼受體抗體之既定核酸序列，該核酸序

列中編碼CDR之區可使用標準分子生物學技術經以化學方式合成之核酸置換。以化學方式合成之核酸的5'及3'末端可經合成以包含用於將該等核酸選殖至編碼供體抗體之可變區的核酸中之黏性末端限制酶位點。

【0238】在一些態樣中，本文描述之抗IL-27抗體包含經改變重鏈恆定區，其相對於其相應未改變恆定區具有降低之(或不具有)效應子功能。涉及抗IL-27抗體之恆定區之效應子功能可藉由改變恆定或Fc區之特性來調節。經改變效應子功能包括例如以下活性中之一或多者的調節：抗體依賴性細胞毒性(ADCC)、補體依賴性細胞毒性(CDC)、細胞凋亡、與一或多種Fc受體之結合及促發炎反應。調節係指如與恆定區之未改變形式的活性相比，由含有經改變恆定區之本發明抗體展現之效應子功能活性的增加、減少或消除。在特定態樣中，調節包括其中活性經消除或完全地不存在之情形。

【0239】在一態樣中，本文描述之抗IL-27抗體包含IgG4重鏈恆定區。在一態樣中，IgG4重鏈恆定區為野生型IgG4重鏈恆定區。在另一態樣中，IgG4恆定區包含例如根據EU編號(Kabat, E.A.等人上述)的例如S228P及L235E或L235A中之一者或兩者之突變。在一態樣中，本文描述之抗IL-27抗體包含IgG1恆定區。在一態樣中，IgG1重鏈恆定區為野生型IgG1重鏈恆定區。在另一態樣中，IgG1重鏈恆定區包含突變。

【0240】具有經改變FcR結合親和力及/或ADCC活性

及/或經改變CDC活性之經改變恆定區為與恆定區之未改變形式相比具有經增強或經削弱FcR結合活性及/或ADCC活性及/或CDC活性的多肽。呈現增加之FcR結合之經改變恆定區以大於未改變多肽之親和力結合至少一種FcR。呈現減少之FcR結合之經改變恆定區以低於恆定區之未改變形式的親和力結合至少一種FcR。如與天然序列免疫球蛋白恆定或Fc區與FcR之結合水準相比，呈現減少之FcR結合之該等變異體可具有極少或無法感知的FcR結合，例如FcR結合之9至50%(例如，低於50、49、48、47、46、45、44、43、42、41、40、39、38、37、36、35、34、33、32、31、30、29、28、27、26、25、24、23、22、21、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、7、6、5、4、8、3、3、2或1%)。同樣，與未改變恆定區相比，呈現經調節ADCC及/或CDC活性之經改變恆定區可展現增加或降低之ADCC及/或CDC活性。例如，在一些態樣中，包含經改變恆定區之抗IL-27抗體可展現恆定區之未改變形式的ADCC及/或CDC活性之大約0至50%(例如，低於50、49、48、47、46、45、44、43、42、41、40、39、38、37、36、35、34、33、32、31、30、29、28、27、26、25、24、23、22、21、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1%)。包含展現降低之ADCC及/或CDC之經改變恆定區的本文所述之抗IL-27抗體可展現降低之或不展現ADCC及/或CDC活性。

【0241】在一些態樣中，本文所述抗IL-27抗體展現降低之或不展現效應功能。在一些態樣中，抗IL-27抗體包含雜合恆定區或其一部分，諸如G2/G4雜合恆定區(參見例如，Burton等人(1992)*Adv Immun* 51:1-18; Canfield等人(1991)*J Exp Med* 173:1483-1491; 及Mueller等人(1997)*Mol Immunol* 34(6):441-452)。參見上述。

【0242】在一些態樣中，抗IL-27抗體可含有展現增強或降低之補體依賴性細胞毒性(CDC)的經改變恆定區。經調節CDC活性可藉由將一或多種胺基酸取代、插入或缺失引入該抗體之Fc區中來實現。參見例如美國專利第6,194,551號。或者或另外，半胱胺酸殘基可引入Fc區中，由此容許在此區中形成鏈間二硫鍵。由此產生之均二聚體抗體可具有改良或降低之內化能力及/或增加或減少之補體介導細胞殺傷。參見，例如，Caron等人(1992)*J Exp Med* 176:1191-1195及Shopes(1992)*Immunol* 148:2918-2922; PCT公開案第WO 99/51642號及第WO 94/29351號; Duncan及Winter(1988)*Nature* 322:738-40；及美國專利第5,648,260號及第5,624,821號。

**重組抗體表現及純化**

【0243】本文描述之抗體或其抗原結合片段可使用此項技術中已知之多種分子生物學及蛋白質化學技術而產生。例如，編碼抗體之重及輕鏈多肽中一或兩者之核酸可插入至含有轉錄及轉譯調控序列之表現載體中，該等調控

序列包括例如啟動子序列、核糖體結合位點、轉錄開始及終止序列、轉譯開始及終止序列、轉錄終止子信號、聚腺苷酸化信號及增強子或活化子序列。該等調控序列包括啟動子及轉錄開始及終止序列。另外，表現載體可包括超過一種複製系統，以致其可維持於兩種不同生物體中，例如維持於哺乳動物或昆蟲細胞中用於表現且維持於原核宿主中用於選殖及擴增。

【0244】數種可能的載體系統可用於自哺乳動物細胞中之核酸選殖之重鏈及輕鏈多肽的表現。一類載體依賴於所需基因序列整合至宿主細胞基因組中。穩定整合DNA之細胞可藉由同時引入抗藥性基因諸如*大腸桿菌* gpt(Mulligan及Berg(1981)*Proc Natl Acad Sci USA* 78:2072)或*Tn*5 neo(Southern及Berg(1982)*Mol Appl Genet* 1:327)來選擇。可選擇標記基因可連接至欲表現之DNA基因序列，或藉由共轉染經引入至同一細胞中(Wigler等人(1979)*Cell* 16:77)。第二類載體利用向染色體外質體賦予自主複製能力之DNA元件。此等載體可源自動物病毒，諸如牛乳頭瘤病毒(Sarver等人(1982)*Proc Natl Acad Sci USA*, 79:7147)、巨細胞病毒、多形瘤病毒(Deans等人(1984)*Proc Natl Acad Sci USA* 81:1292)或SV40病毒(Lusky及Botchan(1981)*Nature* 293:79)。

【0245】該等表現載體可以適用於核酸之後續表現之方式引入至細胞中。引入方法主要地由下文論述之靶向細胞類型指示。例示性方法包括$CaPO_4$沉澱、脂質體融合、

陽離子脂質體、電穿孔、病毒感染、葡聚糖介導之轉染、聚凝胺介導之轉染、原生質體融合及直接微注射。

【0246】用於抗體或其抗原結合片段之表現之適當宿主細胞包括酵母、細菌、昆蟲、植物及哺乳動物細胞。尤其關注細菌(諸如*大腸桿菌*)、真菌(諸如*釀酒酵母(Saccharomyces cerevisiae)*及*巴斯德畢赤酵母(Pichia pastoris)*)、昆蟲細胞(諸如SF9)、哺乳動物細胞株(例如，人類細胞株)以及原代細胞株.

【0247】在一些態樣中，抗體或其片段可表現於轉殖基因動物(例如，轉殖基因哺乳動物)中且自其純化。例如，抗體可在轉殖基因非人類哺乳動物(例如，齧齒動物)中產生且自乳汁分離，如描述於例如Houdebine(2002)*Curr Opin Biotechnol* 13(6):625-629; van Kuik-Romeijn等人(2000)*Transgenic Res* 9(2):155-159; 及Pollock等人(1999)*J Immunol Methods* 231(1-2):147-157。

【0248】抗體及其片段可藉由在足以允許蛋白質表現之條件下培養經含有編碼抗體或片段之核酸的表現載體轉型之宿主細胞且持續足以允許蛋白質表現之時間量而自細胞產生。用於蛋白質表現之該等條件隨表現載體及宿主細胞之選擇變化且容易地由熟習此項技術者經由常規實驗確定。例如，表現於*大腸桿菌*中之抗體可自包涵體再折疊(參見例如Hou等人(1998)*Cytokine* 10:319-30)。細菌表現系統及其使用方法為此項技術中已知的(參見Current Protocols in Molecular Biology, Wiley & Sons, and

Molecular Cloning--A Laboratory Manual --3rd Ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York(2001))。密碼子、合適表現載體及合適宿主細胞之選擇視多種因素而變化且可在需要時容易地經最佳化。本文所述之抗體(或其片段)可表現於哺乳動物細胞中或包括但不限於酵母、桿狀病毒及*活體外*表現系統之其他表現系統中(參見例如Kaszubska等人(2000)*Protein Expression and Purification* 18:213-220)。

【0249】在表現之後，抗體及其片段可經分離。抗體或其片段可以熟習此項技術者已知之多種方式經分離或經純化，視何種其他組分存在於樣品中而定。標準純化方法包括電泳、分子、免疫學及層析技術，包括離子交換、疏水性、親和力及逆相HPLC層析法。例如，抗體可使用標準抗抗體管柱(例如，蛋白-A或蛋白-G管柱)經純化。超濾及透濾技術聯合蛋白質濃縮亦為適用的。參見，例如，Scopes(1994)"Protein Purification, 3rd edition," Springer-Verlag, New York City, New York。純化必需程度視所需用途變化。在一些情況下，經表現抗體或其片段之純化並非必需的。

【0250】用於測定經純化抗體或其片段之產率或純度之方法為此項技術中已知的且包括例如Bradford分析、UV光譜法、縮二脲蛋白分析、Lowry蛋白分析、醯胺黑蛋白分析、高壓液相層析法(HPLC)、質譜分析(MS)及凝膠電泳方法(例如使用蛋白質染色，諸如考馬斯藍或膠態銀染

色)。

**修飾抗體或其抗原結合片段**

【0251】抗體或其抗原結合片段可在其表現及純化之後經修飾。該等修飾可為共價或非共價修飾。該等修飾可藉由例如使該多肽之靶向胺基酸殘基與能夠與所選擇之側鏈或末端殘基反應的有機衍生化劑反應而經引入至抗體或片段中。用於修飾之合適位點可使用多種準則中之任一者經選擇，包括例如抗體或片段之結構分析或胺基酸序列分析。

【0252】在一些態樣中，抗體或其抗原結合片段可結合於異源部分。該異源部分可為例如異源多肽、治療劑(例如，毒素或藥物)或可偵測標記，諸如但不限於放射性標記、酶標記、螢光標記、重金屬標記、發光標記或親和標籤(諸如生物素或抗生蛋白鏈菌素)。合適異源多肽包括例如抗原性標籤(FLAG(DYKDDDDK(SEQ ID NO: 141))、多組胺酸(6-His; HHHHHH(SEQ ID NO: 142)、紅血球凝聚素(HA; YPYDVPDYA(SEQ ID NO: 143))、麩胱甘肽-S-轉移酶(GST)或麥芽糖結合蛋白(MBP))，其用於純化抗體或片段。異源多肽亦包括適用作診斷或可偵測標記物之多肽(例如，酶)，例如螢光素酶、螢光蛋白(例如，綠色螢光蛋白(GFP))或氯黴素乙醯基轉移酶(CAT)。合適放射性標記包括例如$^{32}P$、$^{33}P$、$^{14}C$、$^{125}I$、$^{131}I$、$^{35}S$及$^{3}H$。合適螢光標記包括但不限於螢光素、異硫氰酸螢光素(FITC)、綠色螢

光蛋白(GFP)、DyLight™ 488、藻紅素(PE)、碘化丙啶(PI)、PerCP、PE-Alexa Fluor® 700、Cy5、異藻藍素及Cy7。發光標記包括例如多種發光鑭系元素(例如，銪或鋱)螯合物中之任一者。例如，合適銪螯合物包括二乙烯三胺五乙酸(DTPA)或四氮雜環十二烷-1,4,7,10-四乙酸(DOTA)之銪螯合物。酶標記包括例如鹼性磷酸酯酶、CAT、螢光素酶及辣根過氧化酶。

【0253】兩種蛋白質(例如，抗體及異源部分)可使用多種已知之化學交聯劑中的任一者經交聯。該等交聯劑之實例為使胺基酸殘基經由包括「經阻礙」二硫鍵之鍵連接的彼等。在此等鍵中，交聯單元內之二硫鍵經保護(藉由二硫鍵之任一側上的阻礙基團)免於藉由例如經還原麩胱甘肽或酶二硫化物還原酶之作用還原。一種合適試劑4-丁二醯亞胺基氧羰基-α-甲基-α(2-吡啶基二硫基)甲苯(SMPT)在兩種蛋白質之間使用在該等蛋白質之一上的末端離胺酸及在另一者上之末端半胱胺酸形成該種鍵。亦可使用藉由各蛋白質上之不同偶合部分交聯之異雙官能試劑。其他適用交聯劑包括但不限於連接兩個胺基(例如，N-5-疊氮基-2-硝基苯甲醯基氧基丁二醯亞胺)、兩個巰基(例如，1,4-雙-順丁烯二醯亞胺基丁烷)、胺基及巰基(例如，間順丁烯二醯亞胺基苯甲醯基-N-羥基丁二醯亞胺酯)、胺基及羧基(例如，4-[對疊氮基水楊基醯胺基]丁胺)及胺基及存在於精胺酸側鏈中之胍基(例如，對疊氮基苯基乙二醛單水合物)之試劑。

【0254】在一些態樣中，放射性標記可直接地結合於抗體之胺基酸骨架。或者，放射性標記可作為較大分子之部分包括在內(例如，間[$^{125}$I]碘苯基-N-羥基丁二醯亞胺([$^{125}$I]mIPNHS中之$^{125}$I)，其結合於遊離胺基以形成相關蛋白質之間碘苯基(mIP)衍生物(參見例如Rogers等人(1997)*J Nucl Med* 38:1221-1229)或結合於螯合物(例如，結合於DOTA或DTPA)，該螯合物又結合於蛋白質骨架。使該等放射性標記或含其之較大分子/螯合物結合於本文所述之抗體或抗原結合片段之方法為此項技術中已知的。該等方法涉及在促進該放射性標記或螯合物結合於蛋白質之條件(例如，pH、鹽濃度及/或溫度)下用該放射性標記培育蛋白質(參見例如美國專利第6,001,329號)。

【0255】用於使螢光標記(有時稱作螢光團)結合於蛋白質(例如，抗體)之方法為蛋白質化學技術中已知的。例如，螢光團可使用附接至該等螢光團之丁二醯亞胺基(NHS)酯或四氟苯基(TFP)酯部分結合於蛋白質之遊離胺基(例如，來自離胺酸)或巰基(例如，來自半胱胺酸)。在一些態樣中，該等螢光團可結合於異雙官能交聯劑部分，諸如磺基-SMCC。合適結合方法涉及在促進螢光團結合於蛋白質之條件下用螢光團培育抗體蛋白或其片段。參見，例如，Welch及Redvanly(2003)"Handbook of Radiopharmaceuticals: Radiochemistry and Applications," John Wiley and Sons(ISBN 0471495603)。

【0256】在一些態樣中，抗體或片段可例如用改良該

等抗體在循環中(例如，在血液、血清或其他組織中)之穩定化及/或保持之部分修飾。例如，抗體或片段可如例如Lee等人(1999)*Bioconjug Chem* 10(6): 973-8; Kinstler等人(2002)*Advanced Drug Deliveries Reviews*54:477-485; 及Roberts等人(2002)*Advanced Drug Delivery Reviews* 54:459-476描述來聚乙二醇化或羥乙基澱粉化(Fresenius Kabi, Germany; 參見例如Pavisić等人(2010)*Int J Pharm* 387(1-2):110-119)。穩定化部分可改良抗體(或片段)之穩定性或保持達至少1.5(例如至少2、5、10、15、20、25、30、40或50或50以上)倍。

【0257】在一些態樣中，本文所述之抗體或其抗原結合片段可經醣基化。在一些態樣中，本文所述之抗體或其抗原結合片段可經受酶或化學處理，或自細胞產生，以致該抗體或片段具有降低之或不具有醣基化。產生具有降低醣基化之抗體的方法在此項技術中為已知的且描述於例如美國專利第6,933,368號；Wright等人(1991)*EMBO J* 10(10):2717-2723; 及Co等人(1993)*Mol Immunol* 30:1361中。

**醫藥組成物及調配物**

【0258】在某些態樣中，本發明提供包含抗IL-27抗體與醫藥學上可接受之稀釋劑、載劑、增溶劑、乳化劑、防腐劑及/或佐劑之醫藥組成物。

【0259】在某些態樣中，可接受之調配物材料較佳地

在所用之劑量及濃度下對接受者無毒。在某些態樣中，該(等)調配物材料係用於s.c.及/或I.V.投與。在某些態樣中，醫藥組成物可含有用於修飾、維持或保持該組成物之例如pH、容積滲透濃度、黏度、澄清度、顏色、等滲性、氣味、無菌性、穩定性、溶解或釋放速率、吸附或滲透之調配物材料。在某些態樣中，合適之調配物材料包括但不限於胺基酸(諸如甘胺酸、麩醯胺、天冬醯胺、精胺酸或離胺酸)；抗微生物；抗氧化劑(諸如抗壞血酸、亞硫酸鈉或亞硫酸氫鈉)；緩衝液(諸如硼酸鹽、碳酸氫鹽、Tris-HCl、檸檬酸鹽、磷酸鹽或其他有機酸)；增積劑(諸如甘露糖醇或甘胺酸)；螯合劑(諸如乙二胺四乙酸(EDTA))；複合劑(諸如咖啡因、聚乙烯吡咯啶酮、β-環糊精或羥基丙基β-環糊精)；填充劑；單醣、二醣及其他碳水化合物(諸如葡萄糖、甘露糖或糊精)；蛋白質(諸如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白)；著色、調味及稀釋劑；乳化劑；親水性聚合物(諸如聚乙烯吡咯啶酮)；低分子量多肽；成鹽相對離子(諸如鈉)；防腐劑(諸如氯化苄烷銨、苯甲酸、水楊酸、硫柳汞、苯乙醇、對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯、洛赫西定(chlorhexidine)、山梨酸或過氧化氫)；溶劑(諸如甘油、丙二醇或聚乙二醇)；糖醇(諸如甘露糖醇或山梨糖醇)；懸浮劑；界面活性劑或濕潤劑(諸如普朗尼克(pluronics)、PEG、山梨聚糖酯、諸如聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯80之聚山梨醇酯、曲拉通(triton)、緩血酸胺、卵磷脂、膽固醇、泰洛沙泊(tyloxapal))；穩定性增強劑

(諸如蔗糖或山梨糖醇)；張力增強劑(諸如鹼金屬鹵化物，較佳地氯化鈉或氯化鉀；甘露糖醇山梨糖醇)；遞送媒劑；稀釋劑；賦形劑及/或醫藥佐劑。(Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, A. R. Gennaro編, Mack Publishing Company(1995)。在某些態樣中，該調配物包含PBS；20 mM NaOAC(pH 5.2)、50 mM NaCl；及/或10 mM NAOAC(pH 5.2)、9%蔗糖。在某些態樣中，最佳醫藥組成物將由熟習此項技術者視例如預定投藥途徑、傳遞形式及所要劑量而確定。參見，例如Remington's Pharmaceutical Sciences, 上述。在某些態樣中，此等組成物可影響抗IL-27抗體之物理狀態、穩定性、*活體內*釋放速率及*活體內*清除速率。

【0260】在某些態樣中，醫藥組成物中之主要媒劑或載劑在性質方面可為水性或非水性。舉例而言，在某些態樣中，合適媒劑或載劑可為注射用水、生理食鹽水溶液或人工腦脊髓液，可能補充有用於非經腸投與之組成物中常見之其他材料。在某些態樣中，該生理食鹽水包含等張磷酸鹽緩衝生理食鹽水。在某些態樣中，中性經緩衝生理食鹽水或與血清白蛋白混合之生理食鹽水為進一步例示性媒劑。在某些態樣中，醫藥組成物包含約pH 7.0-8.5之Tris緩衝液，或約pH 4.0-5.5之乙酸鹽緩衝液，其可進一步包括山梨糖醇或其合適替代物。在某些態樣中，可藉由混合具有所要純度之所選組成物與視情況選用之調配劑(Remington's Pharmaceutical Sciences, 上述)來以凍乾餅

或水溶液形式製備包含抗IL-27抗體之組成物以供儲存。此外，在某些態樣中，包含抗IL-27抗體之組成物可使用諸如蔗糖之適當賦形劑經調配為凍乾物。

【0261】在某些態樣中，該醫藥組成物可經選擇用於非經腸遞送。在某些態樣中，該等組成物可經選擇用於吸入或用於經由消化道遞送，諸如經口。該等醫藥學上可接受之組成物的製備係在熟習此項技術者之能力內。

【0262】在某些態樣中，調配物組分以投與位點可接受之濃度存在。在某些態樣中，使用緩衝液將該組成物維持於生理pH或稍低pH下，典型地在約5至約8之pH範圍內。

【0263】在某些態樣中，當預期非經腸投與時，治療組成物可呈無熱原質、非經腸可接受之水溶液形式，其包含在醫藥學上可接受之媒劑中的抗IL-27抗體。在某些態樣中，用於非經腸注射之媒劑為無菌蒸餾水，其中抗IL-27抗體經調配為無菌、等張溶液，且經適當保存。在某些態樣中，該製備可涉及用可提供產物之控制或持續釋放之試劑，諸如可注射微球、生物可腐蝕離子、聚合化合物(諸如聚乳酸或聚乙醇酸)、珠粒或脂質體調配所需分子，該產物可接著經由儲槽注射經遞送。在某些態樣中，亦可使用玻尿酸，且其可具有促進循環中之持續時間之效應。在某些態樣中，可使用可植入藥物遞送器件來引入所需分子。

【0264】在某些態樣中，醫藥組成物可經調配用於吸

入。在某些態樣中，抗IL-27抗體可經調配為用於吸入之乾粉。在某些態樣中，包含抗IL-27抗體之吸入溶液可經用於氣霧劑遞送之推進劑調配。在某些態樣中，溶液可經霧化。肺部投與進一步描述於PCT申請案第PCT/US94/001875號中，該申請案描述經化學修飾蛋白質之肺部遞送。

【0265】在某些態樣中，預期調配物可經口投與。在某些態樣中，以此方式經投與之抗IL-27抗體可用或不用慣常地用於混配諸如錠劑及膠囊之固體劑型之載劑調配。在某些態樣中，膠囊可經設計以在於胃腸道中時釋放調配物之活性部分，此時生物可用性增至最大且全身前降解減至最小。在某些態樣中，可包括至少一種額外試劑以促進抗IL-27抗體之吸收。在某些態樣中，亦可使用稀釋劑、調味劑、低熔點蠟、植物油、潤滑劑、懸浮劑、錠劑崩解劑及黏合劑。

【0266】在某些態樣中，醫藥組成物可涉及與適用於錠劑製造之無毒賦形劑混合的有效量之抗IL-27抗體。在某些態樣中，藉由將錠劑溶解於無菌水或另一適當媒劑中，可以單位劑量形式製備溶液。在某些態樣中，合適賦形劑包括但不限於惰性稀釋劑，諸如碳酸鈣、碳酸鈉或碳酸氫鈉、乳糖或磷酸鈣；或黏合劑，諸如澱粉、明膠或阿拉伯膠(acacia)；或潤滑劑，諸如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石。

【0267】其他醫藥組成物將為熟習此項技術者所顯而

易知，包括涉及呈持續或控制傳遞調配物形式之抗IL-27抗體之調配物。在某些態樣中，熟習此項技術者亦已知用於調配多種其他持續或控制遞送構件(諸如脂質體載劑、生物可腐蝕微粒或多孔珠粒及儲槽注射)之技術。參見例如PCT申請案第PCT/US93/00829號，該申請案描述用於醫藥組成物之遞送的多孔聚合微粒之控制釋放。在某些態樣中，持續釋放製劑可包括呈定形物品，例如薄膜或微膠囊形式之半透性聚合物基質。持續釋放基質可包括聚酯、水凝膠、聚乳酸(美國專利第3,773,919號及EP 058,481)、L-麩胺酸與γ-乙基-L-麩胺酸酯之共聚物(Sidman等人, Biopolymers, 22:547-556(1983))、聚(2-羥乙基-甲基丙烯酸酯)(Langer等人, J. Biomed. Mater. Res., 15: 167-277(1981)及Langer, Chem. Tech., 12:98- 105(1982))、乙烯-乙酸乙烯酯(Langer等人上述)或聚-D-(-)-3-羥基丁酸(EP 133,988)。在某些態樣中，持續釋放組成物亦可包括可藉由此項技術中已知之若干方法之任一者製備的脂質體。參見，例如，Eppstein等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 82:3688-3692(1985); EP 036,676; EP 088,046及EP 143,949。

【0268】欲用於*活體內*投與之醫藥組成物典型地為無菌的。在某些態樣中，此可藉由經由無菌過濾膜過濾來完成。在其中該組成物經凍乾之某些態樣中，使用此方法進行之滅菌可在凍乾及復原之前或之後進行。在某些態樣中，用於非經腸投與之組成物可以凍乾形式或呈溶液形式經儲存。在某些態樣中，非經腸組成物一般地置於具有無

菌存取口之容器(例如，靜脈內溶液袋或具有可由皮下注射針刺穿之塞子的小瓶)中。

【0269】在某些態樣中，一旦該醫藥組分已經調配，其可作為溶液、懸浮液、凝膠、乳液、固體或作為脫水或經凍乾粉末儲存於無菌小瓶中。在某些態樣中，該等調配物可以即用形式或以在投與之前復原之形式(例如，經凍乾)儲存。

【0270】在某些態樣中，提供用於產生單一劑量投與單元之套組。在某些態樣中，該套組可含有具有經乾燥蛋白質之第一容器及具有水性調配物之第二容器。在某些態樣中，包括含有單一及多腔室之經預填充注射器(例如，液體注射器及凍乾製劑注射器)之套組。

【0271】在某些態樣中，欲在治療上使用之包含抗IL-27抗體之醫藥組成物的有效量取決於例如治療背景及目標。熟習此項技術者將瞭解，根據某些態樣，用於治療之適當劑量水準部分地視所遞送之分子、使用抗IL-27抗體所針對之適應症、投與途徑及患者之體型(體重、身體表面或器官大小)及/或狀況(年齡及總體健康狀況)而變化。在某些態樣中，臨床醫師可滴定劑量且改變投藥途徑以獲得最佳治療效果。

【0272】在某些態樣中，給藥頻率考慮到所使用調配物中之抗IL-27抗體之藥代動力學參數。在某些態樣中，臨床醫師投與該組成物直至達到實現所需效應之劑量。在某些態樣中，該組成物因此可以單一劑量，或隨時間以兩

個或兩個以上劑量(其可或可不含有等量之所需分子)，或經由例如植入器件或導管以連續輸注液投與。適當劑量之進一步改進由一般技藝人士常規地進行且在由其常規地執行之任務的範圍內。在某些態樣中，適當劑量可經由使用適當劑量-反應數據來確定。

【0273】在某些態樣中，醫藥組成物之投與途徑係依照已知方法，例如經口；經由藉由靜脈內、腹膜內、腦內(實質內)、腦室內、肌肉內、皮下、眼內、動脈內、門靜脈內或病變內途徑進行之注射；藉由持續釋放系統或藉由植入器件。在某些態樣中，該等組成物可藉由推注或藉由輸注連續地，或藉由植入器件經投與。在某些態樣中，該組合療法之個別要素可藉由不同途徑經投與。

【0274】在某些態樣中，組成物亦可經由植入其上已吸收或包囊有所要分子之膜、海綿或另一適當材料來局部投與。在其中使用植入器件之某些態樣中，該器件可植入至任何合適組織或器官中，且所需分子之遞送可經由擴散、定時釋放大丸劑或連續投與。在某些態樣中，可需要以離體方式使用包含抗IL-27抗體之醫藥組成物。在該等情況下，已自患者移出之細胞、組織及/或器官暴露於包含抗IL-27抗體之醫藥組成物，之後該等細胞、組織及/或器官隨後植入回該患者中。

【0275】在某些態樣中，抗IL-27抗體可藉由使用諸如本文所述之彼等方法之方法植入已經遺傳工程改造之某些細胞以表現且分泌該等多肽來遞送。在某些態樣中，該

等細胞可為動物或人類細胞，且可為自體同源、異源或異種的。在某些態樣中，該等細胞可為永生化的。在某些態樣中，為了減少免疫反應之機會，該等細胞可經包囊以避免周圍組織之浸潤。在某些態樣中，包囊材料典型地為生物相容性、半透性聚合物罩或膜，其允許釋放蛋白質產物，但預防由患者之免疫系統或由來自周圍組織之其他有害因素破壞該等細胞。

**應用**

【0276】本文所述組成物可用於多個診斷及治療應用。例如，可偵測地標記之抗原結合分子可用於檢定中以便偵測樣品(例如，生物樣品)中之標靶抗原之存在或量。組成物可用於研究標靶抗原功能之抑制的*活體外*檢定中。在例如組成物結合至且抑制補體蛋白之一些態樣中，組成物可在被設計來鑑別抑制補體活性或另外可用於治療補體相關病症之額外新穎化合物的檢定中用作陽性對照。例如，IL-27抑制組成物可在鑑別降低或消除IL-27產生之額外化合物(例如，小分子、適體或抗體)的檢定中用作陽性對照。組成物亦可用於如以下闡述之治療方法中。

【0277】在一些態樣中，本揭示案提供偵測生物樣品或個體中之IL-27的方法，包含(i)使樣品或個體(及視情況，參考樣品或個體)與本文所述任何抗體在允許抗體分子與IL-27之相互作用發生的條件下接觸，及(ii)偵測抗體分子與樣品或個體(及視情況，參考樣品或個體)之間之複

合物之形成。

## 套組

【0278】套組可包括如本文揭示之抗IL-27抗體，及使用說明。套組可包含在合適容器中之抗IL-27抗體、一或多個對照及各種緩衝液、試劑、酶及在此項技術中熟知之其他標準成分。在一些態樣中，本揭示案提供套組，其包含如本文揭示之抗IL-27抗體或抗原結合部分，及刺激個體之免疫反應，或治療個體之癌症的使用說明，視情況具有與如本文揭示之一或多種額外治療劑或程序組合的使用說明。

【0279】容器可包括至少一個小瓶、孔、試管、燒瓶、瓶子、注射器或其他容器構件，抗IL-27抗體可安置於其中，且在一些情況下，適當地分裝。當提供額外組分時，套組可含有此組分可安置於其中的額外容器。套組亦可包括處於嚴密封閉中供商業出售的含有抗IL-27抗體之構件及任何其他試劑容器。此等容器可包括注射或吹塑成型塑膠容器，所需小瓶保持於其中。容器及/或套組可包括具有使用說明及/或警告之標籤。

## 使用方法

【0280】本發明的組成物具有許多*活體外*及*活體內*效用，涉及偵測及/或定量IL-27及/或IL-27功能之拮抗。

【0281】在一些態樣中，本揭示案提供抑制或降低細

胞中之STAT1及/或STAT3磷酸化的方法，該方法包括使細胞與由本揭示案提供之分離抗體或抗原結合片段接觸，其中抗體或其抗原結合部分抑制或減少細胞中之STAT1及/或STAT3磷酸化。

【0282】在一些態樣中，本揭示案提供抑制或降低細胞中之CD161表現之抑制的方法，該方法包括使細胞與由本揭示案提供之分離抗體或抗原結合片段接觸，其中抗體或其抗原結合部分抑制或減少細胞中之CD161表現之抑制。

【0283】在一些態樣中，本揭示案提供抑制或降低細胞中之PD-L1及/或TIM-3表現的方法，該方法包括使細胞與由本揭示案提供之分離抗體或抗原結合片段接觸，其中抗體或其抗原結合部分抑制或細胞中之PD-L1及/或TIM-3表現。

【0284】在一些態樣中，本揭示案提供誘導或增強自細胞中一或多種細胞介素之分泌的方法，該方法包括使細胞與由本揭示案提供之分離抗體或抗原結合片段接觸，其中抗體或其抗原結合部分誘導或增強PD-1介導之自細胞中一或多種細胞介素之分泌。

【0285】在一些態樣中，本揭示案提供刺激個體之免疫反應的方法，該方法包括向個體投與有效量之由本揭示案提供之特異性結合至且拮抗IL-27之分離抗體或其抗原結合部分或包含抗體或其抗原結合部分及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組成物。

【0286】在一些態樣中，本揭示案提供治療個體之癌症的方法，該方法包括向個體投與有效量的由本揭示案提供之特異性結合至且拮抗IL-27之分離抗體或其抗原結合部分或包含抗體或其抗原結合部分及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組成物。

【0287】在一些態樣中，本揭示案提供刺激個體之免疫反應或治療個體之癌症之方法，該方法包括向個體投與有效量的由本揭示案提供之分離抗體或抗原結合片段或包含抗體或其抗原結合部分及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組成物，其中抗體或其抗原結合部分或醫藥組成物抑制或減少細胞中之STAT1及/或STAT3磷酸化，由此刺激免疫反應或治療癌症。

【0288】在一些態樣中，本揭示案提供刺激個體之免疫反應或治療個體之癌症之方法，該方法包括向個體投與有效量的由本揭示案提供之分離抗體或抗原結合片段或包含抗體或其抗原結合部分及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組成物，其中抗體或其抗原結合部分或醫藥組成物抑制或減少細胞中之CD161表現之抑制，由此刺激免疫反應或治療癌症。

【0289】在一些態樣中，本揭示案提供刺激個體之免疫反應或治療個體之癌症之方法，該方法包括向個體投與有效量的由本揭示案提供之分離抗體或抗原結合片段或包含抗體或其抗原結合部分及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組成物，其中抗體或其抗原結合部分或醫藥組成物抑制或

減少細胞中之PD-L1及/或TIM-3表現，由此刺激免疫反應或治療癌症。

【0290】在一些態樣中，本揭示案提供刺激個體之免疫反應或治療個體之癌症之方法，該方法包括向個體投與有效量的由本揭示案提供之分離抗體或抗原結合片段，或包含抗體或其抗原結合部分及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組成物，其中抗體或其抗原結合部分或醫藥組成物誘導或增強PD-1介導之自細胞中一或多種細胞介素之分泌，由此刺激免疫反應或治療癌症。

【0291】在一些態樣中，癌症選自肺癌(例如，非小細胞肺癌)、肉瘤、睪丸癌、卵巢癌、胰臟癌、乳癌(例如，三陰性乳癌)、黑素瘤、頭頸癌(例如，鱗狀頭頸癌)、結直腸癌、膀胱癌、子宮內膜癌、前列腺癌、甲狀腺癌、肝細胞癌、胃癌、腦癌、淋巴瘤(例如，DL-BCL)、白血病(例如，AML)或腎癌(例如，腎細胞癌，例如，腎透明細胞癌)。

【0292】上述組成物*尤其*適用於治療或預防個體之各種癌症的方法。該等組成物可使用部分地取決於投與途徑之多種方法投與至個體(例如，人類個體)。該途徑可為例如靜脈內注射或輸注(IV)、皮下注射(SC)、腹膜內(IP)注射、肌肉內注射(IM)或鞘內注射(IT)。該注射可呈推注或連續輸注形式。

【0293】投與可藉由例如局部輸注、注射或藉助於植入物實現。該植入物可具有多孔、無孔或凝膠狀材料，包

括膜(諸如矽橡膠膜)或纖維。該植入物可經組態用於該組成物持續或定期釋放至個體。參見，例如美國專利申請公開案第20080241223號；美國專利第5,501,856號；第4,863,457號；及第3,710,795號；第EP488401號；及第EP430539號，其揭示內容各自以全文引用方式併入本文。該組成物可藉助於基於例如擴散性、可腐蝕或對流系統之可植入器件，例如滲透泵、生物可降解植入物、電擴散系統、電滲系統、蒸氣壓力泵、電解泵、泡騰性泵、壓電泵、基於腐蝕之系統或機電系統經遞送至個體。

【0294】在一些態樣中，抗IL-27抗體或其抗原結合片段經由局部投與來治療性地遞送至個體。

【0295】本文所述抗體或其片段之合適劑量(該劑量能夠治療或預防個體之癌症)可取決於各種因素包括例如待治療之個體之年齡、性別及體重及所使用特定抑制劑化合物。例如，如與治療相同個體所需要之IL-27結合Fab'抗體片段之劑量相比，可需要不同劑量之完整抗IL-27抗體來治療患有癌症之個體。影響投與至個體之劑量的其他因素包括例如癌症之類型或嚴重程度。例如，具有轉移性黑色素瘤之個體可需要不同於具有神經膠母細胞瘤之個體的劑量之抗IL-27抗體之投與。其他因素可包括例如並行地或先前影響該個體之其他醫學病症、該個體之總體健康狀況、膳食、投與時間、排泄速率、藥物組合及投與至個體之任何其他額外治療劑。亦應理解，用於任何特定個體之特定劑量及治療方案亦取決於治療醫學從業者(例如，醫

生或護士)之判斷。本文描述合適劑量。

【0296】醫藥組成物可包括治療有效量的本文所述抗IL-27抗體或其抗原結合片段。此等有效量可藉由一般技藝人士部分地基於所投與抗體之效應，或若使用一種以上試劑，則基於抗體及一或多種額外活性劑之組合效應來容易地測定。本文所述抗體或其片段之治療有效量亦可根據諸如以下之因素而變化：個體之疾病狀態、年齡、性別及體重，及抗體(及一或多種額外活性劑)引起個體之所需反應，例如，降低腫瘤生長之能力。例如，治療有效量抗IL-27抗體可抑制特定病症，及/或在此項技術中已知或本文所述特定病症之任何一種症狀(減輕其嚴重程度或消除其發生)及/或預防上述情況。治療有效量亦為其中該組成物之任何毒性或有害效應均由治療有益效應超過之量。

【0297】本文所述之抗體或其片段中的任一者之合適人類劑量可進一步在例如I期劑量遞增研究中經評估。參見，例如，van Gurp等人(2008)*Am J Transplantation* 8(8):1711-1718; Hanouska等人(2007)*Clin Cancer Res* 13(2, part 1):523-531; 及Hetherington等人(2006)*Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 50(10): 3499-3500。

【0298】在一些態樣中，組成物含有本文描述之任何抗體或其抗原結合片段及一或多種(例如，兩種、三種、四種、五種、六種、七種、八種、九種、10種或11種或更多種)額外治療劑以使得組成物總體上為治療有效的。例如，組成物可含有本文所述抗IL-27抗體及烷化劑，其中

抗體及劑各自處於在組合時可在治療上有效地治療或預防個體之癌症(例如，黑素瘤)的濃度下。

【0299】該等組成物之毒性及治療功效可藉由已知醫藥程序在細胞培養物或實驗動物(例如，本文所述之癌症中的任一者之動物模型)中測定。此等程序可用於例如測定$LD_{50}$(該群體之50%致死的劑量)及$ED_{50}$(在該群體之50%中治療有效的劑量)。毒性與治療效應之間的劑量比率為治療指數，且其可表述為比率$LD_{50}/ED_{50}$。展現高治療指數之抗體或其抗原結合片段為較佳的。雖然可使用展現毒性副作用之組成物，但應小心設計遞送系統，其使該等組成物靶向受影響組織之位點且使對於正常細胞之潛在損害降至最低且由此降低副作用。

【0300】自細胞培養物分析及動物研究獲得之資料可用於闡明用於人類之劑量範圍。此等抗體或其抗原結合片段之劑量一般地位於抗體或片段的循環濃度之範圍內，該等循環濃度包括$ED_{50}$而幾乎無毒性。該劑量可取決於使用之劑型及使用之投與途徑而在該範圍內變化。關於本文所述之抗IL-27抗體，治療有效劑量最初可自細胞培養分析估計。劑量可在動物模型中經調配以實現如細胞培養中所測定之包括$IC_{50}$(亦即，實現症狀之半最大抑制作用的抗體濃度)之循環血漿濃度範圍。該資訊可用於更精確地測定人類中之適用劑量。血漿中之含量可例如藉由高效能液相層析來量測。在例如其中需要局部投與(例如，至眼睛或關節)之一些態樣中，可使用細胞培養或動物模型來測定

在局部位點內實現治療有效濃度所需之劑量。

【0301】在一些態樣中，方法可與其他癌症療法聯合執行。例如，該組成物可與輻射、手術、靶向或細胞毒性化學療法、化學輻射療法、激素療法、免疫療法、基因療法、細胞移植療法、精確醫學、基因組編輯療法或其他藥物療法同時、之前或之後經投與至個體。

【0302】如上所述，本文所述組成物(例如，抗IL-27組成物)可用於治療多種癌症，例如但不限於：卡波西氏肉瘤，白血病，急性淋巴細胞性白血病，急性髓細胞性白血病，骨髓胚細胞，前髓細胞，骨髓單核細胞性單核細胞性血球性白血病，慢性白血病，慢性骨髓細胞性(粒細胞性)白血病，慢性淋巴細胞性白血病，套細胞淋巴瘤，原發性中樞神經系統淋巴瘤，伯基特氏淋巴瘤及邊緣區B細胞淋巴瘤，真性紅細胞增多症淋巴瘤，霍奇金病，非霍奇金淋巴瘤，多發性骨髓瘤，Waldenstrom氏巨球蛋白血症，重鏈疾病，實體瘤，肉瘤及癌，纖維肉瘤，黏肉瘤，脂肪肉瘤，軟骨肉瘤，成骨肉瘤，骨肉瘤，脊索瘤，血管肉瘤，內皮肉瘤，淋巴管肉瘤，淋巴管內皮肉瘤，滑膜瘤，間皮瘤，尤因氏瘤，平滑肌肉瘤，橫紋肌肉瘤，結腸肉瘤，結腸直腸癌，胰臟癌，乳癌，卵巢癌，前列腺癌，鱗狀細胞癌，基底細胞癌，腺癌，汗腺癌，皮脂腺癌，乳頭狀癌，乳頭狀腺癌，囊性腺癌，髓樣癌，支氣管癌，腎細胞癌，肝細胞癌(HCC)，肝癌，膽管癌，絨毛膜癌，精原細胞瘤，胚胎癌，威爾姆氏腫瘤，宮頸癌，子宮癌，睾

丸腫瘤，肺癌，小細胞肺癌，非小細胞肺癌，膀胱癌，上皮癌，神經膠質瘤，星形細胞瘤，髓母細胞瘤，顱咽管瘤，室管膜瘤，松果體瘤，血管母細胞瘤，聽神經瘤，寡突神經膠質瘤，血管瘤，黑色素瘤，神經母細胞瘤，視網膜母細胞瘤，鼻咽癌，食道癌，基底細胞癌，膽道癌，膀胱癌，骨癌，腦及中樞神經系統(CNS)癌症，子宮頸癌，絨毛膜癌，結腸直腸癌，結締組織癌，消化系統癌，子宮內膜癌，食道癌，眼癌，頭頸癌，胃癌，上皮內腫瘤，腎癌，喉癌，肝癌，肺癌(小細胞，大細胞)，黑色素瘤，神經母細胞瘤；口腔癌(例如嘴唇、舌頭、口腔及咽部)，卵巢癌，胰臟癌，視網膜母細胞瘤，橫紋肌肉瘤，直腸癌；呼吸系統癌，肉瘤，皮膚癌，胃癌，睾丸癌，甲狀腺癌，子宮癌及泌尿系統癌。

**組合療法**

【0303】在一些態樣中，由本揭示案提供之抗IL-27抗體或其抗原結合部分可與一或多種額外治療劑或療法，例如，另一種治療劑或療法癌症組合。例如，抗IL-27抗體或其抗原結合部分可與一或多種額外治療劑組合投與個體(例如，人類患者)，其中該組合為患有或處於患上癌症之風險中之個體提供治療益處。

【0304】在一些態樣中，抗IL-27抗體或其抗原結合部分及一或多種額外治療劑在同一時間(例如，同時)投與。在其他態樣中，抗IL-27抗體或其抗原結合部分首先

投與且一或多種額外治療劑隨後(例如，依次)投與。在一些態樣中，一或多種額外治療劑首先投與且抗IL-27抗體隨後投與。

【0305】本文所述抗IL-27抗體或其抗原結合片段可取代或增強先前或當前投與療法。例如，在用抗IL-27抗體或其抗原結合片段治療時，該一或多種額外治療劑之投與可停止或削弱，例如以較低水準經投與。在一些態樣中，可維持先前療法之投與。在一些態樣中，維持先前療法直至該抗IL-27抗體之水準達到足以提供治療效應之水準。

【0306】在一些態樣中，本揭示案提供治療個體之癌症之方法，該方法包括向個體投與有效量的由本揭示案提供之特異性結合至且拮抗IL-27之分離抗體或其抗原結合部分，以及一或多種額外治療劑或程序，其中第二治療劑或程序選自由以下組成之群：化學療法、靶向抗癌療法、溶瘤藥物、細胞毒性劑、基於免疫之療法、細胞介素、手術程序、放射程序、共刺激分子之活化劑、抑制分子之抑制劑、疫苗或細胞免疫療法，或其組合。

【0307】在一些態樣中，一或多種額外治療劑為PD-1拮抗劑、TIM-3抑制劑、LAG-3抑制劑、TIGIT抑制劑、CD112R抑制劑、TAM抑制劑、STING促效劑、4-1BB促效劑或其組合。在一些態樣中，一或多種額外治療劑為CD39拮抗劑、CD73拮抗劑、CCR8拮抗劑或其組合。在一些態樣中，抗CD73為*例如*在美國公開案第2019/0031766

A1號中揭示之任何抗CD73抗體，其以全文引用方式併入本文。在一些態樣中，抗CD39為*例如*在國際公開案第WO2019/178269 A2號中揭示之任何抗CD39抗體，其以全文引用方式併入本文。

【0308】在一些態樣中，一或多種額外治療劑為PD-1拮抗劑。在一些態樣中，PD-1拮抗劑選自由以下組成之群：PDR001、納武單抗、帕姆單抗、匹利珠單抗、MEDI0680、REGN2810、TSR-042、PF-06801591及AMP-224。在某些態樣中，一或多種額外治療劑為PD-L1抑制劑。在一些態樣中，PD-L1抑制劑選自由以下組成之群：FAZ053、阿特珠單抗、阿維魯單抗、度伐魯單抗及BMS-936559。在一些態樣中，本揭示案提供增強抗PD-1抗體之一或多種活性(例如，增強PD-1介導之細胞介素分泌；增強抗PD-1介導之TNFα分泌；增強抗PD-1介導之自暴露於抗PD-1抗體之細胞之IL-6分泌)之方法，該方法包括與抗PD-1抗體同時或依序，使細胞暴露於由本揭示案提供之抗體或其抗原結合部分，由此增強抗PD1抗體之一或多種活性。

【0309】在一些態樣中，一或多種額外治療劑為舒尼替尼(Sutent®)、卡博替尼(CABOMETYX®)、阿西替尼(INLYTA®)、倫伐替尼(LENVIMA®)、依維莫司(AFINITOR®)、貝伐單抗(AVASTIN®)、艾卡哚司他、NKTR-214(CD-122偏向性促效劑)、替沃紮尼(FOTIVDA®)、艾貝司他、伊匹珠單抗(YERVOY®)、曲利木單抗、帕唑

帕尼(VOTRIENT®)、索拉非尼(NEXAVAR®)、坦羅莫司(TORISEL®)、雷莫蘆單抗(CYRAMZA®)、尼拉帕尼、薩沃利替尼、伏洛尼單抗(X-82)、瑞格非尼(STIVARGO®)、多納非尼(多重激酶抑制劑)、卡米珠單抗(SHR-1210)、pexastimogene devacirepvec(JX-594)、雷莫蘆單抗(CYRAMZA®)、阿帕替尼(YN968D1)、包囊多柔比星(THERMODOX®)、替萬替尼(ARQ197)、ADI-PEG 20、比尼替尼、甲磺酸阿帕替尼、尼達尼布、立魯單抗、納武單抗(OPDIVO®)、帕姆單抗(KEYTRUDA®)、阿特珠單抗(TECENTRIQ®)、阿維魯單抗(BAVENCIO®)、度伐魯單抗(IMFIMZI®)、西米普利單抗-rwlc(LIBTAYO®)、替雷利珠單抗及斯巴達珠單抗。

【0310】在一些態樣中，一或多種額外治療劑為TIM-3抑制劑，視情況其中TIM-3抑制劑為MGB453或TSR-022。

【0311】在一些態樣中，一或多種額外治療劑為LAG-3抑制劑，視情況其中LAG-3抑制劑選自由以下組成之群：LAG525、BMS-986016及TSR-033。

【0312】在一些態樣中，一或多種額外治療劑為TIGIT抑制劑。在一些態樣中，一或多種額外治療劑為CD112R抑制劑。在一些態樣中，一或多種額外治療劑為TAM(Axl, Mer, Tyro)抑制劑。在一些態樣中，一或多種額外治療劑為STING促效劑。在一些態樣中，一或多種額外治療劑為4-1BB促效劑。

【0313】在一些態樣中，一或多種額外治療劑為酪胺酸激酶抑制劑、靶向腺苷軸之劑(例如CD39拮抗劑、CD73拮抗劑或A2AR、A2BR或雙重A2AR/A2BR拮抗劑)、CCR8拮抗劑、CTLA4拮抗劑、VEG-F抑制劑或其組合。

**與化學治療劑之組合**

【0314】適用於投與及/或與本發明組成物共投與之化學治療劑包括例如紫杉醇、細胞鬆弛素B、短桿菌肽D、溴化乙錠、依米丁(emetine)、絲裂黴素、依託泊苷(etoposide)、替尼泊苷(tenoposide)、長春新鹼、長春花鹼、秋水仙鹼、多柔比星(doxorubicin)、道諾黴素(daunorubicin)、二羥基炭疽菌素二酮、米托蒽醌(mitoxantrone)、光神黴素、放線菌素D、1-去氫睪酮、糖皮質激素、普魯卡因(procaine)、丁卡因(tetracaine)、利多卡因(lidocaine)、普萘洛爾(propranolol)及嘌呤黴素及其類似物或同系物。其他試劑包括例如抗代謝物(例如，胺甲喋呤、6-巰基嘌呤、6-硫鳥嘌呤、阿糖胞苷、5-氟尿嘧啶達卡巴嗪)、烷基化劑(例如，二氯甲基二乙胺、噻替哌(thioTEPA)、苯丁酸氮芥、美法侖(melphalan)、卡莫司汀(carmustine；BSNU)、洛莫司汀(lomustine；CCNU)、環磷醯胺、白消安(busulfan)、二溴甘露糖醇、鏈脲佐菌素、絲裂黴素C、順-二氯二胺鉑(II)(DDP)、丙卡巴肼(procarbazine)、六甲蜜胺、順鉑、卡鉑、奧沙利鉑(oxaliplatin)、奈達鉑(nedaplatin)、沙鉑(satraplatin)或四

硝酸三鉑)、蒽環(例如，道諾黴素(daunorubicin，先前為daunomycin)及多柔比星)、抗生素(例如，更生黴素(dactinomcin，先前為放線菌素)、博來黴素、光神黴素及安麴黴素(AMC))及抗有絲分裂劑(例如，長春新鹼及長春花鹼)及替莫唑胺(temozolomide)。

**與PD-1/PD-L1拮抗劑之組合**

【0315】在一些態樣中，由本揭示案提供之抗IL-27抗體或其抗原結合部分與一或多種PD-1拮抗劑組合(例如，組合投與)，該拮抗劑特異性結合至人類PD-1或PD-L1且抑制PD-1/PD-L1生物活性及/或由人類PD-1/PD-L1信號傳導或其他人類PD-1/PD-L1介導功能所介導之下游途徑及/或細胞過程。

【0316】因此，本文提供PD-1拮抗劑，直接或變構地阻斷、拮抗、壓制、抑制或降低PD-1/PD-L1生物活性，包括由PD-1/PD-L1信號傳導介導之下游途徑及/或細胞過程，諸如受體結合及/或引起對於PD-1/PD-L1之細胞反應。本文亦提供降低由細胞或個體產生之人類PD-1或PD-L1之數量或量的PD-1拮抗劑。

【0317】在一些態樣中，本揭示案提供結合人類PD-1且預防、抑制或降低PD-L1結合至PD-1的PD-1拮抗劑。在一些態樣中，PD-1拮抗劑結合至編碼PD-1或PD-L1之mRNA且預防轉譯。在一些態樣中，PD-1拮抗劑結合至編碼PD-1或PD-L1之mRNA且導致降解及/或轉換。

【0318】在一些態樣中，PD-1拮抗劑抑制PD-1信號傳導或功能。在一些態樣中，PD-1拮抗劑阻斷PD-1結合至PD-L1、PD-L2，或同時結合至PD-L1及PD-L2。在一些態樣中，PD-1拮抗劑阻斷PD-1結合至PD-L1。在一些態樣中，PD-1拮抗劑阻斷PD-1結合至PD-L2。在一些態樣中，PD-1拮抗劑阻斷PD-1結合至PD-L1及PD-L2。在一些態樣中，PD-1拮抗劑特異性結合PD-1。在一些態樣中，PD-1拮抗劑特異性結合PD-L1。在一些態樣中，PD-1拮抗劑特異性結合PD-L2。

【0319】在一些態樣中，PD-1拮抗劑抑制PD-1結合至其同源配體。在一些態樣中，PD-1拮抗劑抑制PD-1結合至PD-L1、PD-1結合至PD-L2，或PD-1同時結合至PD-L1及PD-L2。在一些態樣中，PD-1拮抗劑不抑制PD-1結合至其同源配體。

【0320】在一些態樣中，PD-1拮抗劑為特異性結合至PD-1或PD-L1之分離抗體(mAb)或其抗原結合片段。在一些態樣中，PD-1拮抗劑為特異性結合至人類PD-1之抗體或其抗原結合片段。在一些態樣中，PD-1拮抗劑為特異性結合至人類PD-L1之抗體或其抗原結合片段。在一些態樣中，PD-1拮抗劑為結合至人類PD-L1且抑制PD-L1結合至PD-1之抗體或抗原結合片段。在一些態樣中，PD-1拮抗劑為結合至人類PD-1且抑制PD-L1結合至PD-1之抗體或抗原結合片段。

【0321】抑制或干擾PD-1與其配體PD-L1及PD-L2中

任一者或兩者之間之相互作用的數種免疫檢查點拮抗劑處於臨床開發中或當前可供臨床醫生用於治療癌症。

【0322】由本揭示案提供之任何組成物、方法及用途中之可包含PD-1拮抗劑之抗人類PD-1抗體或其抗原結合片段之實例包括但不限於：KEYTRUDA®(帕姆單抗，MK-3475，h409A11；參見US8952136，US8354509，US8900587，及EP2170959，全部以全文引用方式包含在本文中；Merck)，OPDIVO®(納武單抗，BMS-936558、MDX-1106、ONO-4538；參見US7595048，US8728474，US9073994，US9067999，EP1537878，US8008449，US8779105，及EP2161336，全部以全文引用方式包含在本文中；Bristol Myers Squibb)，MEDI0680(AMP-514)，BGB-A317及BGB-108(BeiGene)，244C8及388D4(參見WO2016106159，其以全文引用方式併入本文；Enumeral Biomedical)，PDR001(Novartis)，及REGN2810 (Regeneron)。因此，在一些態樣中，PD-1拮抗劑係派姆單抗。在一些態樣中，PD-1拮抗劑係納武單抗。

【0323】由本揭示案提供之任何組成物、方法及用途中之可包含PD-1拮抗劑之抗人類PD-L1抗體或其抗原結合片段之實例包括但不限於：BAVENCIO®(阿維魯單抗，MSB0010718C，參見WO2013/79174，其以全文引用方式併入本文；Merck/Pfizer)，IMFINZI®(度伐魯單抗，MEDI4736)，TECENTRIQ®(阿特珠單抗，MPDL3280A，RG7446；參見WO2010/077634，其以全文引用方式併入本

文；Roche)，MDX-1105(BMS-936559，12A4；參見US7943743及WO2013/173223，兩者以全文引用方式併入本文；Medarex/BMS)，及FAZ053(Novartis)。因此，在一些態樣中，PD-1拮抗劑為阿維魯單抗。在一些態樣中，PD-1拮抗劑為度伐魯單抗。在一些態樣中，PD-1拮抗劑為阿特珠單抗。

【0324】在一些態樣中，PD-1拮抗劑為特異性地結合至人類PD-1或人類PD-L1之免疫黏附素(immunoadhesin)，例如包含與恆定區諸如免疫球蛋白分子之Fc區融合的PD-L1或PD-L2之胞外或PD-1結合部分之融合蛋白質。特異性地結合至PD-1之免疫黏附素分子之實例係描述於WO2010/027827及WO2011/066342，兩者以全文引用方式併入本文。在一些態樣中，PD-1拮抗劑為AMP-224(亦稱為B7-DCIg)，其為特異性結合至人類PD-1之PD-L2-FC融合蛋白。

【0325】一般技藝人士理解結合至PD-1或PD-L1且干擾PD-1/PD-L1信號傳導途徑之任何PD-1拮抗劑適合於本文揭示之組成物、方法及用途。

【0326】在一些態樣中，PD-1/PD-L1拮抗劑為小分子、核酸、肽、肽模擬物、蛋白、碳水化合物、碳水化合物衍生物或糖聚合物。示例性小分子PD-1抑制劑描述於Zhan等人,(2016)Drug Discov Today 21(6):1027-1036中。

**與TIM-3抑制劑之組合**

【0327】在一些態樣中，由本揭示案提供之抗IL-27抗體或其抗原結合部分與TIM-3抑制劑組合(例如，組合投與)。TIM-3抑制劑可為抗體、其抗原結合片段、免疫黏附素、融合蛋白或寡肽。在一些態樣中，TIM-3抑制劑選自MGB453(Novartis)、TSR-022(Tesaro)或LY3321367(Eli Lilly)。在一些態樣中，抗IL-27抗體或其抗原結合部分與MGB453組合投與。在一些態樣中，抗IL-27抗體或其抗原結合部分與TSR-022組合投與。

**與LAG-3抑制劑之組合**

【0328】在一些態樣中，由本揭示案提供之抗IL-27抗體或其抗原結合部分與LAG-3抑制劑組合(例如，組合投與)。LAG-3抑制劑可為抗體、其抗原結合片段、免疫黏附素、融合蛋白或寡肽。在一些態樣中，LAG-3抑制劑選自LAG525(Novartis)、BMS-986016(Bristol-Myers Squibb)、TSR-033(Tesaro)、MK-4280(Merck & Co)或REGN3767(Regeneron)。

**其他組合**

【0329】在一些態樣中，由本揭示案提供之抗IL-27抗體或其抗原結合部分與TIGIT抑制劑、激酶抑制劑(例如，酪胺酸激酶抑制劑(TKI))、CD112R抑制劑、TAM受體抑制劑、STING促效劑及/或4-1BB促效劑或其組合進行組合(例如，組合投與)。在一些態樣中，由本揭示案提供之

抗IL-27抗體或其抗原結合部分與酪胺酸激酶抑制劑、靶向腺苷軸之劑(例如CD39拮抗劑、CD73拮抗劑或A2AR、A2BR或雙重A2AR/A2BR拮抗劑)、CCR8拮抗劑、CTLA4拮抗劑、VEG-F抑制劑或其組合進行組合(例如，組合投與)

**偵測方法**

【0330】在一些實施例中，本文所述抗IL-27抗體或其抗原結合片段可用於偵測及/或定量生物樣品中之人類IL-27的方法。因此，如本文描述之抗IL-27抗體或其抗原結合片段可用於診斷、預測及/或測定患者中之疾病(例如，癌症)進展。

【0331】監測個體(例如，人類患者)之如本文所定義之癌症的改良意謂評估該個體之疾病參數之變化，例如腫瘤生長之降低。在一些實施例中，該評估在投與之後至少一(1)小時，例如至少2、4、6、8、12、24或48小時，或至少1日、2日、4日、10日、13日、20日或20日以上，或至少1週、2週、4週、10週、13週、20週或20週以上執行。該個體可在以下時期中之一或多者中經評估：在治療開始之前；在治療期間；或在治療之一或多種要素已經投與之後。評估可包括評估對於進一步治療之需要，例如評估是否應改變劑量、投與頻率或治療之持續時間。其亦可包括評估添加或放棄所選擇之治療形式之需要，例如，添加或放棄用於本文所述之癌症的治療中之任一者。

【0332】在一些實施例中，本揭示案提供偵測個體之樣品中之IL-27的方法，該方法包括(a)在若IL-27存在於樣品中時允許偵測抗體形成偵測抗體-IL-27複合物之條件下，使來自個體之樣品與偵測抗體接觸，其中偵測抗體為由本揭示案提供之抗體或其抗原結合片段；及(b)偵測在步驟(a)中產生之複合物(若有的話)之存在。

【0333】在一些實施例中，本揭示案提供偵測個體之IL-27相關癌症的方法，該方法包括步驟：(a)在若IL-27存在於樣品中時允許偵測抗體形成偵測抗體-IL-27複合物之條件下，使來自疑似患有IL-27相關癌症之個體之樣品與偵測抗體接觸，其中偵測抗體為由本揭示案提供之抗體或其抗原結合片段；及(b)偵測在步驟(a)中產生之複合物(若有的話)之存在。在一些實施例中，偵測抗體偶合至可偵測標記。在一些實施例中，方法進一步包括若IL-27存在於樣品中，則使樣品與捕獲抗體接觸以便產生包含IL-27及捕獲抗體之複合物，其中捕獲抗體為由本揭示案提供之抗體或其抗原結合部分。

【0334】在一些實施例中，捕獲抗體固定於固體支撐物上。在一些實施例中，在偵測抗體之前，樣品與捕獲抗體接觸。在一些實施例中，樣品為體液樣品。在一些實施例中，液體樣品為血液、血清、血漿、細胞裂解物或組織裂解物。

【0335】在一些實施例中，癌症選自腎細胞癌(RCC)、肝細胞癌、肺癌、胃食管癌、卵巢癌、子宮內膜

癌、黑素瘤、白血病及淋巴瘤。在一些實施例中，該癌症為腎細胞癌(RCC)。在其他實施例中，癌症為肝細胞癌(HCC)。在一些實施例中，癌症選自白血病及淋巴瘤。在一些實施例中，癌症為急性骨髓性白血病(AML)。

**實例**

【0336】儘管已參考本發明之特定態樣描述本發明，但熟練技術者應瞭解，在不背離本發明之真實精神及範疇之情況下，可進行各種改變且可以等效物替換。另外，可進行諸多修改以使特定情況、材料、物質組成物、方法、方法步驟適應本揭示案之目的、精神及範疇。所有此類修改皆欲屬於本發明之範疇內。

**實例1：在酵母中產生特異性結合至人類IL-27之P28亞單位的抗IL-27抗體**

【0337】代表多個抗原決定基倉(bin)之抗IL-27抗體使用以下描述之方法，選自八個天然人類合成酵母文庫。

*材料與方法*

【0338】各自為~$10^9$多樣性之八個天然人類合成酵母文庫如前所述進行增殖(參見例如，Xu等人,(2013)Protein Eng Des Sel 26(10):663-670; WO2009036379；WO2010105256；及WO2012009568，其全部以全文引用方式併入本文)。對於前兩輪選擇，使用Miltenyi MACS系統

執行磁性珠粒分選技術，如前所述(參見例如，Siegel等人(2004)J Immunol Methods 286(1-2):141-153，以全文引用方式併入本文)。

【0339】簡言之，在30℃下，在清洗緩衝液(磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)/0.1%牛血清清蛋白(BSA))中，使酵母細胞(~$10^{10}$個細胞/文庫)與3 mL之100 nM生物素化抗原(重組人類IL-27；R&D Systems)一起培育30 min。用40 mL冰冷清洗緩衝液洗滌一次之後，將細胞球團重新懸浮於20 mL清洗緩衝液中，且將抗生蛋白鏈菌素MicroBeads(500 μL)添加至酵母且在4℃下培育15 min。隨後，將酵母細胞球團化，重新懸浮於20 mL清洗緩衝液中，且負載至Miltenyi LS管柱上。負載20 mL之後，將管柱用3 mL清洗緩衝液洗滌3次。然後將管柱自磁場中移除，且將酵母細胞用5 mL生長培養基溶離，然後生長隔夜。以下選擇輪次使用流式細胞術執行。將大約$2\times10^{7}$個酵母細胞球團化，用清洗緩衝液洗滌三次，且在平衡條件下，在30℃下與遞減濃度之生物素化抗原(100至1 nM)一起培育，亦即與30 nM不同物種之生物素化抗原一起培育以便獲得物種交叉反應性，或與多特異性消耗試劑(PSR)一起培育以便自選擇中移除非特異性抗體。對於PSR消耗，將文庫與生物素化PSR試劑之1:10稀釋液一起培育。

【0340】然後，將酵母細胞用清洗緩衝液洗滌兩次且在4℃下，用LC-FITC(1:100稀釋)及SA-633(1:500稀釋)或EAPE(1:50稀釋)二次試劑染色15 min。用清洗緩衝液洗滌

兩次之後，將細胞球團重新懸浮於0.3 mL清洗緩衝液中且轉移至帶濾蓋之分選管中。使用FACS ARIA分選機(BD Biosciences)執行分選且將分選閘確定為選擇具有所需特性之抗體。重複選擇輪次直到獲得具有全部所需特性之群體為止。最終分選輪次之後，將酵母細胞塗鋪且將個別菌落採集以供表徵。

*輕鏈多樣化*

【0341】在初級發現階段期間使用輕鏈多樣化方案以便進一步發現及改良抗體。

【0342】輕鏈批料多樣化方案：經由打碎及抓取，將來自天然選擇輸出之重鏈質體自酵母中提取，在*大腸桿菌*中增殖且隨後純化，且轉型至具有5 x $10^6$之多樣性的輕鏈文庫中。採用與天然發現相同的條件，使用一個MACS輪次及四個FACS輪次來執行選擇。

*抗體優化*

【0343】藉由如下所述將多樣性引入重鏈及輕鏈可變區中來執行抗體優化。

【0344】CDRH1及CDRH2選擇：將單一抗體之CDRH3重組至1 x $10^8$之多樣性的具有CDRH1及CDRH2變異體之預製文庫中且如在天然發現中描述，使用一個MACS輪次及四個FACS輪次來執行選擇。在不同FACS輪次中，藉由滴定或親本Fab預複合，針對PSR結合、物種交叉反

應性及親和性壓力來查看文庫，且執行分選以便獲得具有所需特性之群體。

*抗體產生及純化*

【0345】使酵母純系生長至飽和，然後在30℃下伴以振盪誘導48 h。誘導之後，將酵母細胞球團化且將上清液收穫以供純化。IgG使用蛋白A管柱來純化且用乙酸，pH 2.0溶離。Fab片段藉由木瓜蛋白酶消化來產生且經由KappaSelect(GE Healthcare LifeSciences)純化。

*ForteBio $K_D$ 量測*

【0346】通常如前所述，在Octet RED384上執行ForteBio親和力量測(參見，例如，Estep等人, High throughput solution-based measurement of antibody-antigen affinity and epitope binning. *Mabs* 5(2), 270-278(2013)，以全文引用方式併入本文)。簡言之，藉由將IgG管線內負載至AHQ感測器上來執行ForteBio親和力量測。將感測器離線在檢定緩衝液中平衡30 min，然後管線內監測60秒以便確立基線。將負載有IgG之感測器暴露於100 nM抗原3分鐘，且然後轉移至檢定緩衝液3 min以便進行解離速率量測。所有動力學使用1:1結合模型來分析。重組人類IL-27蛋白(R&D Systems Cat: 2526-IL)用作抗原。抗IL-27抗體之親和力量測展示於**圖1**中。

*ForteBio抗原決定基分倉(Binning)/配體阻斷*

【0347】使用標準夾心形式交叉阻斷檢定來執行抗原決定基分倉/配體阻斷。將對照抗標靶IgG負載至AHQ感測器上且感測器上之未佔據Fc結合位點用不相關的人類IgG1抗體阻斷。然後，使感測器暴露於100 nM標靶抗原，繼之以第二抗標靶抗體或配體。抗原締合之後第二抗體或配體之額外結合指示未佔據抗原決定基(非競爭者)，而無結合指示抗原決定基阻斷(競爭者或配體阻斷)。

*MSD-SET動力學檢定*

【0348】如前所述(Estep等人, 2013)，執行平衡親和力量測。在PBS + 0.1%無IgG BSA(PBSF)中執行溶液平衡滴定(SET)，抗原在10-100 pM處保持恆定且用在5-100 nM開始之抗體之3至5倍連續稀釋液來培育(實驗條件為樣品依賴性的)。在4℃下，將抗體(PBS中之20 nM)塗佈至標準結合MSD-ECL板上隔夜或在室溫下30 min。然後伴以振盪在700 rpm下將板阻斷30 min，隨後用清洗緩衝液(PBSF + 0.05% Tween 20)清洗三次。伴以振盪在700 rpm下，將SET樣品施加至板上且培育150s，隨後清洗一次。藉由在板上培育3 min，將捕獲於板上之抗原用PBSF中之250 ng/mL sulfotag標記抗生蛋白鏈菌素偵測。板用清洗緩衝液洗滌三次，然後在MSD Sector Imager 2400儀器上使用具有界面活性劑之1x Read Buffer T讀取。在Prism中，將游離抗原百分比作為滴定抗體之函數來繪製且擬合至二次方程以

便提取$K_D$。為了改良通量，在整個MSD-SET實驗，包括SET樣品製備中使用液體處理機器人。

**實例2：抗IL-27抗體與重組人類IL-27之結合**

【0349】實例1所描述之抗IL-27抗體結合至重組人類IL-27之能力藉由ELISA來評定。簡言之，將Nunc MaxiSorp ELISA板(Affymetrix #44-2404-21)用100微升/孔重組人類IL-27(R&D Systems #2526-IL/CF)(在PBS中稀釋之0.5 μg/mL)塗佈、密封且在4℃下培育隔夜。板用100微升/孔之清洗緩衝液(PBS + 0.01% Tween)洗滌3次。然後在室溫下(RT)伴以振盪，將板用200微升/孔之阻斷緩衝液(PBS + 0.1% BSA + 0.01% Tween)阻斷1小時。將阻斷緩衝液倒出且如所指示，每孔添加100 μL之稀釋對照及抗IL-27抗體。藉由自1 μg/mL之最高濃度開始1:10稀釋抗體，產生各抗體之10點連續稀釋。在RT下伴以振盪，將板培育1-2小時。將板用100微升/孔之清洗緩衝液洗滌3次。添加100微升/孔之抗人類IgG二次抗體(SouthernBiotech; Cat. # 2014-05)(在阻斷緩衝液中，1:5000稀釋)。然後在RT下伴以振盪，將板培育1小時。培育1小時之後，將板用100微升/孔之清洗緩衝液洗滌3次。為了使板顯影，添加100微升/孔TMB緩衝液(Life Technologies #00-2023)。觀察到標準曲線之孔中之藍色顯影且一旦稀釋對照抗體之最高濃度達到深藍色(5-10分鐘)，添加50微升/孔STOP溶液(Thermo Fisher #SS04)(顏色改變為黃色)。在停止反應之30分鐘

內，在450 nm下讀取所顯影之板(對於波長校正而言，為負570 nm)。

【0350】例如，生物化學親和力及特異性研究顯示抗IL-27抗體抗IL-27 Ab1結合至異二聚體細胞介素IL-27之p28亞單位(但是不結合至EBI3亞單位)。抗IL-27 Ab1結合至人類、非人類靈長類動物及齧齒動物重組IL-27，且結合程度在物種之間為不同的。抗IL 27 Ab1對於IL-27之結合特異性藉由針對一組約4500個細胞表面及可溶性分子進行測試來確認，且未觀察到脫靶結合。亦確認IL-27對於其受體IL-27RA(WSX-1)之結合特異性；沒有其他細胞表面受體結合人類IL-27。抗IL-27 Ab1阻斷人類IL-27與IL-27RA(WSX-1)之間之相互作用的能力藉由表面電漿子共振來確認。

【0351】本文揭示之抗體之結合在若干模型系統中評定。由於人類IL-27在小鼠細胞上具有生物活性，因此使用DNA微環遞送之人類IL-27在小鼠中之全身過度表現用於藉由全基因組微陣列分析、流式細胞術及血清細胞介素分析來分析IL-27介導之活體內效應。*活體內*藉由IL-27調節之許多標記物與在基於人類細胞之檢定中之發現一致。抗IL-27 Ab3亦在彌散性B16腫瘤模型中評估。在此情形中，用抗IL-27 Ab3進行之治療顯示與在缺乏IL-27配體(IL-27p28，EBI3)或受體(IL-27RA)之各種組分之小鼠中觀察到之表型一致的結果。

【0352】總而言之，此等研究證明抗IL-27 Ab1(及其

同層級抗IL-27 Ab3)可對小鼠中之IL 27缺陷進行表型複製，特異性地且以高親和力結合至IL-27且可單獨或與PD-L1阻斷劑組合地抑制其免疫抑制效應。

**實例3：抗IL27抗體抑制活體外之STAT1磷酸化**

【0353】經由IL-27受體(IL-27R)之IL-27信號傳導導致信號轉導及轉錄活化因子1(STAT1)多肽(pSTAT1)之磷酸化。藉由流式細胞術來測試在實例1中描述之抗IL-27抗體的抑制IL-27介導之人類全血、人類PBMC、U937骨髓樣細胞(組織細胞淋巴瘤細胞株)及HUT-78 T細胞淋巴瘤細胞中之STAT1磷酸化的能力。

【0354】測試抗IL-27抗體的抑制IL-27介導之人類全血中之STAT1磷酸化之能力。簡言之，將在室溫下儲存之EDTA抗凝人類全血用於此檢定。將45 μL血液分配至深孔、圓底板(Phenix #850356)之各孔且在37℃下在板加溫器(EchoTherm IC20)上或在37℃恆溫箱中加溫30分鐘。在聚丙烯V形底板(Corning #3363)中，將抗IL-27抗體在無內毒素之PBS(Teknova #P0300)中稀釋至10x最高濃度。抗IL-27抗體在無內毒素之PBS中根據需要連續稀釋。將單獨PBS添加至孔以獲得未刺激及刺激對照。將5 μL之各稀釋液添加至45 μL血液之孔且以1000 RPM(Eppendorf Mix Mate)，在板振盪器上振盪混合15秒。在37℃下在板加溫器上或在37℃恆溫箱中，將板培育60分鐘。

【0355】將重組人類IL-27(R&D Systems # 2526-IL)之

10 μg小瓶藉由添加100 μL PBS + 0.1%BSA(由10% BSA Sigma #A1595製成)重構至100 μg/mL。重組hIL-27(rhIL-27)之工作原液藉由在無內毒素之PBS中稀釋至200 ng/mL來製備。60分鐘培育之後，將5 μL之200 ng/mL rhIL-27添加至受刺激血液之各孔。將5 μL PBS添加至未刺激對照孔。板在板振盪器上以1000 RPM振盪15秒。將板在37℃下培育30分鐘。

【0356】30分鐘培育之後，將細胞固定。將裂解/固定試劑(BD #558049)在無菌水(Hyclone #SH3052902)中1:5稀釋且在水浴中加溫至37℃。將500 μL裂解/固定試劑添加至深孔板之各孔且將板在板振盪器上以1000 RPM混合15秒。將板在37℃下培育15 min。

【0357】15分鐘培育之後，將板以1500 RPM在室溫下離心5分鐘(Eppendorf離心機5810R)且上清液藉由輕彈丟棄。每孔添加1 mL之無內毒素之PBS且板在板振盪器上以1000 RPM振盪15秒。將板以1500 RPM在室溫下離心5分鐘(Eppendorf離心機5810R)且上清液藉由輕彈丟棄。細胞球團保持在板中。

【0358】將細胞球團重新懸浮於FACS緩衝液(PBS, Gibco #14190-144 /2% FBS, Sigma #F8317/1mM EDTA, Fisher #BP2482)中之50 μL 1:200 CD14-Pacific Blue (Biolegend #325616)且轉移至U形底96孔板(Costar #3799)。將板用板密封機(VWR #89134-432)密封且在室溫下在黑暗中培育30分鐘。

【0359】30分鐘培育之後，將150 μL FACS緩衝液添加至各孔且板以1500 RPM在室溫下離心5分鐘。然後，伴以移液，將細胞球團重新懸浮於100 μL Perm III(儲存於-20℃下)(BD #558050)且板藉由板密封機及蓋子來密封。將板在-20℃下培育隔夜或在4℃下培育15分鐘。

【0360】培育之後，添加150 μL PBS且板以1500 RPM在室溫下離心5分鐘。藉由輕彈，將上清液自板上丟棄且板重新懸浮於如在以下**表6**中描述所製備之50 μL染色混合物中：

**表6**

| **BD目錄#** | 抗體 | 顏色 | 稀釋度 |
|---|---|---|---|
| 561807 | CD3 | FITC | 1:10 |
| 562069 | pSTAT1 Y701 | PE | 1:100 |
| 562071 | pSTAT3 Y705 | APC | 1:20 |

【0361】將板在室溫下在黑暗中培育1小時。1小時培育之後，添加100 μL之FACS緩衝液且板以1500 RPM在室溫下離心5分鐘。藉由輕彈，將上清液自板上丟棄且將板重新懸浮於100 μL FACS緩衝液中以便藉由流式細胞術分析。

【0362】藉由流式細胞術來測試在實例1中描述之抗IL-27抗體的抑制IL-27介導之彙集人類PBMC中之STAT1磷酸化之能力。簡言之，將獲自血沉棕黃層之人類PBMC(末梢血液單核細胞)之冷凍小管自液氮儲存器中移除且迅速地在37℃水浴中解凍。將各冷凍小管之內含物用P1000移液管移除且轉移至15 mL錐形falcon管。將2-3 mL之完全

RPMI-1640(Gibco, 61870-036)緩慢添加至解凍細胞且將細胞輕輕地渦漩或輕彈以便懸浮。用完全RPMI-1640，將錐形管加滿直至10 mL且將管倒置以便混合。錐形管以1400 RPM在室溫下離心8分鐘。

【0363】PBMC細胞以4百萬個細胞/mL之密度重新懸浮於溫熱、無血清RPMI-1640中，且以200,000個細胞/孔之密度(50 μL)塗鋪於圓底96孔板(Costar, 3799)中。在96孔聚丙烯板之第一列中，將抗IL-27抗體稀釋於無血清RPMI-1640中至40 μg/mL之最高濃度(最終10 μg/mL)。根據需要在板之前10列的剩餘部分中進行連續稀釋(1:2、1:3等)。在圓底板中，將五十微升(μL)之抗體原液(4x)添加至PBMC細胞板之前10列。在11及12列，添加50 μL之無血清RPMI-1640細胞培養基。然後將板在37℃下培育2小時。

【0364】2小時培育之後，將在無血清RPMI-1640細胞培養基中稀釋之100 μ之50 ng/ml重組人類IL-27(R&D Systems, 2526-IL)添加至各孔(除了包含單獨無血清培養基或單獨抗體之對照孔以外)至25 ng/ml之最終濃度。將100 μL無血清RPMI-1640細胞培養基添加至對照孔或具有單獨抗體之孔。將板在37℃下培育20分鐘。

【0365】20分鐘培育之後，將DI水中之50 μL之4% PFA(Pierce, 28906)直接添加至各孔且板在37℃下培育5分鐘以使細胞固定。板在2000 RPM下離心5分鐘。培養基藉由輕彈丟棄且板用150 μL DPBS洗滌。將洗滌步驟再重複2次。使用12通道吸移管，將在$H_2O$中稀釋之50 μ冰冷90%

甲醇(MeOH)(Sigma, 439193)迅速地添加至各孔。當添加MeOH時，特別小心地混合各孔。將板在20℃下培育至少15分鐘。將100 μL DPBS添加至各孔之90%甲醇之頂部且板以2000 RPM離心5分鐘。板內含物藉由輕彈丟棄且如先前描述，將板洗滌3次。最後一次洗滌之後，細胞球團保持於板之孔中。

【0366】在室溫下，在黑暗中，將球團化PBMC用FACS緩衝液(2% FBS，DPBS中之2 mM EDTA)中之1:100 pSTAT1 PE(BD Phosflow, 526069)染色45分鐘。在添加染色劑時，特別小心地用12通道吸移管混合各孔。45分鐘培育之後，將100 μL FACS緩衝液添加至各孔且板以2000 RPM離心5分鐘。上清液藉由輕彈丟棄且如先前描述，將板洗滌2次。將細胞重新懸浮於100 μL FACS緩衝液中且藉由流式細胞術分析。

【0367】如**圖2A**中示出，抗IL-27抗體抑制人類彙集PBMC中之STAT1之磷酸化。抗IL-27抗體抗IL-27 Ab3以140.5 ng/mL(n=2)之平均$IC_{50}$抑制彙集人類PBMC中之STAT1之磷酸化。抗IL-27抗體抗IL-27 Ab1以58.3 ng/mL(n=3)之平均$IC_{50}$抑制彙集人類PBMC中之STAT1之磷酸化。

【0368】藉由基本上如對於**圖2A**所描述之流式細胞術，進一步測試抗IL-27抗體的抑制IL-27介導的U937細胞中之STAT1磷酸化之能力，U937細胞為已知表現Fc受體之細胞株。如**圖2B**中示出，如所指示，抗IL-27抗體抑制U-

937細胞中之STAT1之磷酸化。抗IL-27 Ab3以81 ng/mL(n=2)之平均$IC_{50}$抑制U937細胞中之STAT1之磷酸化。抗體抗IL-27 Ab1以96 ng/mL(n=2)之平均$IC_{50}$抑制U937細胞中之STAT1之磷酸化。

【0369】藉由基本上如對於**圖2A**所描述之流式細胞術，測試抗IL-27抗體的抑制IL-27介導的皮膚T-細胞淋巴瘤細胞株HUT-78中之STAT1磷酸化之能力，該細胞株HUT-78不表現細胞表面Fc受體。如**圖2C**中示出，抗IL-27抗體抑制HUT-78細胞中之STAT1之磷酸化。抗IL-27 Ab3以80 ng/mL(n=1)之平均 IC50抑制HUT-78細胞中之STAT1之磷酸化。抗體抗IL-27 Ab1以95 ng/mL(n=1)之平均$IC_{50}$抑制HUT-78細胞中之STAT1之磷酸化。

【0370】本揭示案亦在全血檢定中、在各物種之間評定抗IL-27 Ab1之IL-27抑制。為了表徵在各物種之間的抗IL-27 Ab1活性，測試來自人類、食蟹猴、大鼠及小鼠之重組IL-27刺激獲自此等物種之全血樣品之T淋巴球中之pSTAT1信號傳導(資料未展示)。

【0371】簡言之，將全血加溫至37℃，隨後與抗IL-27 Ab1一起預培育60分鐘，且添加20 ng/mL之人類IL-27。將樣品再培育30分鐘。將白血球固定，且紅血球裂解。洗滌之後，將固定細胞用抗CD3及抗-磷酸化-STAT1(Y701)滲透化且染色。1小時培育之後，將樣品洗滌且重新懸浮用於流式細胞術。抑制百分比使用刺激及未刺激對照孔來計算，且IC50值使用GraphPad Prism來計算。

【0372】人類T細胞中之抗IL-27 Ab1信號傳導抑制之代表性數據展示於**圖3**中。與關於抗IL-27 Ab1與不同物種之親和力所作出之觀察結果一致，抗IL-27 Ab1之IL-27信號傳導抑制之效力在人類中最強，隨後為食蟹猴、大鼠及小鼠(參見例如，**表7**)。

**表7：來自不同物種之末梢血液T細胞中之抗IL-27 Ab1 $IC_{50}$值**

| 物種 | 平均 $IC_{50}$，ng/mL | 標準偏差 | 數目 |
|---|---|---|---|
| 人類 | 78.4 | 35 | 7 |
| 食蟹猴 | 118.1 | 36.4 | 4 |
| 大鼠 | 273.2 | 133.5 | 8 |
| 小鼠 | 1721 | N/A | 1 (10個之集合) |

縮略語：$IC_{50}$ = 半最大抑制濃度，N/A = 不適用

## 實例4：抗IL-27抗體降低IL-27介導之CD161之抑制

【0373】C型凝集素CD161為T細胞之標記物，其表現藉由IL-27抑制。藉由流式細胞術來測試在實例1中描述之抗IL-27抗體的逆轉IL-27所介導的抑制彙集人類PBMC細胞中之CD161之能力。簡言之，將獲自血沉棕黃層之人類PBMC(末梢血液單核細胞)之冷凍小管自液氮儲存器中移除且迅速地在37℃水浴中解凍。將各冷凍小管之內含物用P1000移液管移除且轉移至15 mL錐形falcon管。將2-3 mL之完全RPMI-1640(Gibco, 61870-036)緩慢添加至解凍細胞且將細胞輕輕地渦漩或輕彈以便懸浮。用完全RPMI-1640，將錐形管加滿直至10 mL且將管倒置以便混合。錐形管以1400 RPM在室溫下離心8分鐘。

【0374】在5天檢定期間，避免使用外壁以便最大限

度地減少蒸發效應。外部孔用200 μL/孔之DPBS(Gibco, 14190-144)填充。PBMC細胞以2百萬個細胞/mL之密度重新懸浮於溫熱、完全RPMI-1640中。純化人類抗CD3抗體(Biolegend, UCTH1, #300402)以0.5 μg/mL之濃度(此為2X最終濃度)添加。將100 μL/孔之此細胞混合物(200,000個細胞/孔)塗鋪於圓底96孔板(Costar, 3799)中。

【0375】在96孔聚丙烯板之第一列中，將抗IL-27抗體稀釋於完全RPMI-1640中至40 μg/mL之最高濃度(最終10 ug/mL)。根據需要在板之前10列的剩餘部分中進行連續稀釋(1:2、1:3等)。在圓底板中，將50 μL之抗體原液(4x)添加至PBMC細胞板之前10列。在11及12列，添加50 μL之完全RPMI-1640。

【0376】添加抗IL-27抗體之後，將在完全RPMI-1640中稀釋之50 μL之100 ng/mL重組人類IL-27(R&D Systems, #2526-IL)添加至各孔(除了包含無血清培養基或單獨抗體之對照孔以外)至25 ng/mL之最終濃度。將五十μL之完全RPMI-1640添加至對照孔。將板在37℃下在組織培養恆溫箱中在最小干擾下培育5天。

【0377】5天培育之後，板從恆溫箱中移除且在板振盪器上以600 RPM攪拌30秒。板在1800 RPM下離心5分鐘。將培養基移除且留出以供額外檢定且板用150 μL DPBS(Gibco, #14190-144)洗滌。將洗滌步驟再重複2次。細胞球團用50 μL/孔之如以下**表8**所描述之染色混合物來染色：

表 8

| Biolegend 目錄# | 抗體標靶 | 顏色 | 稀釋度 |
|---|---|---|---|
| 300532 | CD4 | BV421 | 1:100 |
| 304204 | CD45RO | FITC | 1:100 |
| 339910 | CD161 | AF647 | 1:100 |
| 353410 | CCR6 | PE | 1:100 |

【0378】板在板振盪器上以600 RPM攪拌30秒且且板在室溫下在黑暗中培育30分鐘。

【0379】30分鐘培育之後，將板離心且上清液藉由輕彈丟棄。如先前描述，將板洗滌2次。最後一次洗滌之後，細胞球團藉由在室溫下添加DI水中之50 μL 4% PFA(Pierce, 28906)10分鐘來固定。將100 μL之FASC緩衝液添加至各孔，且板以1800 RPM離心5分鐘。將細胞重新懸浮於100 μL FACS緩衝液中且藉由流式細胞術來讀取。

【0380】如**圖4**中示出，如所指示，抗IL-27抗體降低IL-27介導之CD161抑制。

## 實例5：抗IL-27抗體增強PD-1介導之TNFα、IL-6及其他細胞介素之分泌，包括抗IL-27抗體之額外活體外表徵

【0381】測試抗IL-27抗體增強PD-1介導的來自癌症患者之人類PBMC細胞中之TNFα及IL-6分泌之能力。癌症患者之人類PBMC細胞基本上如實例4所描述來培養，另外孔亦接受1 μg/mL之如所指示之抗PD-1抗體。使用人類CBA Th1/Th2/Th17套組(BD, 560484)分析來自檢定之上清液之TNFα及IL-6。如**圖5A及5B**示出，抗IL-27抗體增強PD-1介導的彙集人類PBMC細胞中之TNFα及IL-6之分泌。

【0382】本文中之技術亦示出人類PBMC中之抗IL-27 Ab1單一療法及與抗PD-1組合之細胞介素誘導活性。已知IL-27負性地調控若干發炎性細胞介素之表現。為了測定IL-27阻斷對於細胞介素產生之效應，在抗IL-27 Ab1存在或不存在下，將來自健康供體、RCC患者及卵巢癌患者之人類PBMC用抗CD3活化幾天且測試包括IL-17、IFNγ(IFNg)、TNFα(TNFa)及IL-6之分泌細胞介素之水準。簡言之，在不存在或存在抗IL-27 Ab1(1 μg/mL)、抗PD1(帕姆單抗，1 μg/mL)或兩種抗體的情況下，將從4個健康供體、5個RCC患者及2個卵巢癌患者之新鮮全血分離之PBMC藉由0.25 μg/mL抗CD3抗體活化。5天之後，將上清液收集且藉由MSD或CBA來測試TNFα(A)或IFNɣ(B)之水準。示出之資料代表與單獨抗CD3刺激相比之細胞介素產生之倍數變化。統計資料藉由成對t-測試(*p < 0.005)來計算。

【0383】在此等檢定中，抗PD-1抗體用作對照，且亦研究PD-1及IL-27阻斷之組合，如在**圖5C**中示出。在所測試11個PBMC樣品中之6個中，抗IL-27 Ab1治療導致TNFα產生增加(藉由>2倍數增加來測定)，包括4個健康供體中之2個、5個RCC患者中之3個及2個卵巢癌患者中之1個。當在供體子集中測試時，此活性為抗IL-27 Ab1劑量依賴性的(資料未展示)。在所測試11個供體中之2個中(5個RCC中之1個及2個卵巢癌中之1個)，抗PD-1(帕姆單抗)治療顯示TNFα之增加，而抗IL-27 Ab1及抗PD-1之組合導致11個供

體中之10個中之增加。在10個響應者中之8個中，在組合治療條件中觀察到之TNFα增加似乎為累加性的。在抗IL-27 Ab1及抗PD-1治療之後(11個供體中之10個)，在此等培養物中觀察到IFNγ產生之累加效應；然而，與抗IL-27 Ab1(11個供體中之2個)相比，更經常地觀察到對於單獨抗PD-1治療之響應(11個供體中之10個)。總之，此等資料表明在來自健康供體及癌症患者之活化PBMC培養物中，抗IL-27 Ab1增加TNFα水準，且與單獨治療相比，抗IL-27 Ab1與抗PD-1治療之組合導致TNFα及IFNγ之更高水準。

【0384】為了進一步調查IL-27及PD-1阻斷之作用，相同活化PBMC培養系統用於測定是否IL-27可直接抵消藉由PD-1阻斷所造成的增加細胞介素產生之效應。簡言之，來自人類全血之新鮮分離PBMC藉由0.25 μg/mL抗CD3抗體活化。在37℃下，將細胞用對照IgG1(1 μg/mL)、單獨αPD-1抗體(帕姆單抗，1 μg/mL)、rhIL-27(25 ng/mL)加上αPD-1或rhIL-27加上αPD-1與抗IL-27 Ab1(1 μg/mL)治療5天。收集上清液以供CBA偵測。來自4個健康供體之示例性細胞介素(IL-17A及IFNɣ)以相對於對照之倍數變化來展示。描述平均值及標準偏差。統計資料藉由成對t-測試(* $p<0.05$, ** $p<0.01$)來計算。類似結果亦在來自RCC患者之PBMC中觀察到。在此等培養物中，PD-1阻斷增加IL-17及IFNγ兩者且IL-27可完全抑制此活性，其為在抗IL-27 Ab1存在下得以逆轉之響應，如在**圖5D**中示出。此等資料示出IL-27可減弱抗PD-1治療對於細胞介素產生之效應。

【0385】因此，展示IL-27抑制抗PD-1介導的在活化人類PBMC中之促炎症性細胞介素產生，其為藉由抗IL-27 Ab1來阻斷之性質。另外，抗IL-27 Ab1以及PD-1阻斷導致健康供體及RCC患者之活化PBMC中之細胞介素產生增加。因此，藉由阻斷IL-27，抗IL-27 Ab1藉由改變免疫調節受體表現及增加發炎性細胞介素產生來增強免疫細胞活化。

【0386】在抗IL-27抗體(在本文中為抗IL-27 Ab1)、αPD-1抗體或抗IL-27與αPD-1抗體之組合之存在下，對個別抗IL-27抗體進行額外表徵時，執行細胞介素誘導/分泌之進一步表徵(**圖5E-5H**，尤其針對TNFα、IFNγ、IL-6及IL-17A)。

**實例6：抗IL-27抗體抑制IL-27介導之PD-L1及TIM3之表現**

【0387】藉由流式細胞術測試在實例1中描述之抗IL-27抗體的抑制IL-27所介導的彙集人類單核球中之PD-L1及TIM-3表現之能力。

【0388】新鮮單核球使用ROSETTESEP™人類單核球富化混合物(Stemcell #15068)從人類血沉棕黃層中分離。

【0389】在5天檢定期間，避免使用外壁以便最大限度地減少蒸發效應。外部孔用200 μL/孔之DPBS(Gibco, 14190-144)填充。

【0390】單核球以2百萬個細胞/mL之密度重新懸浮於

溫熱、完全RPMI-1640中。將100 μL/孔之此細胞混合物(200,000個細胞/孔)塗鋪於圓底96孔板(Costar, 3799)中。

【0391】在96孔聚丙烯板之第一列中，將抗IL-27抗體稀釋於完全RPMI-1640中至40 μg/ml之最高濃度(最終10 μg/mL)。根據需要在板之前10列的剩餘部分中進行連續稀釋(1:2、1:3等)。在圓底板中，將50 μL之抗體原液(4x)添加至PBMC細胞板之前10列。在11及12列，添加1250 μL之完全RPMI-1640。

【0392】添加抗IL-27抗體之後，將在完全RPMI-1640中稀釋之50 μL之80 ng/ml重組人類IL-27(R&D Systems, 2526-IL)添加至各孔(除了包含無血清培養基或單獨抗體之對照孔以外)至20 ng/mL之最終濃度。將100 μL無血清RPMI-1640添加至對照孔。將板在37℃下在最小干擾下培育3天。

【0393】3天培育之後，板從恆溫箱中移除且在板振盪器上以600 RPM攪拌30秒。板在1800 RPM下離心5分鐘。培養基藉由輕彈丟棄且板用150 μL DPBS(Gibco, 14190-144)洗滌。將洗滌步驟重複2次。細胞球團用50 μL/孔之如以下**表9**所描述之染色混合物來染色：

**表9**

| **Biolegend 目錄#** | **抗體標靶** | **顏色** | **稀釋度** |
|---|---|---|---|
| 345006 | TIM3 | PE | 1:100 |
| 301310 | CD11b | APC | 1:100 |
| 329714 | PD-L1 | BV421 | 1:100 |

【0394】將板在板振盪器上以600 RPM攪拌30秒且板

在4℃下在黑暗中培育30分鐘。

【0395】30分鐘培育之後，將板離心且上清液藉由輕彈丟棄。如先前描述，將板洗滌2次。最後一次洗滌之後，細胞球團藉由在室溫下添加去離子(DI)水中之50 μL 4% PFA(Pierce, 28906)10分鐘來固定。將100 μL FACS緩衝液添加至各孔且板以1800 RPM離心5分鐘。將細胞重新懸浮於100 μL FACS緩衝液中且藉由流式細胞術來分析。

【0396】如**圖6A**及**6B**示出，抗IL-27抗體有效地抑制IL-27介導的彙集人類單核球中之PD-L1及TIM3之表現。

【0397】基本上如**圖6A**及**6B**所描述，進一步測試抗IL-27抗體的抑制IL-27介導的靜止T細胞(滅活)中之PD-L1之表現之能力。靜止T-細胞使用ROSETTESEP™人類T-細胞富化混合物(Stemcell #15061)從人類血沉棕黃層中分離。

【0398】在檢定結束時，細胞球團用50 μL/孔之如以下**表10**所描述之染色混合物來染色：

**表10**

| **Biolegend 目錄#** | **抗體標靶** | **顏色** | **稀釋度** |
|---|---|---|---|
| 345006 | TIM3 | PE | 1:100 |
| 555349 | CD4 | APC | 1:100 |
| 329714 | PD-L1 | BV421 | 1:100 |
| 555366 | CD8 | FITC | 1:100 |

【0399】將板在板振盪器上以600 RPM攪拌30秒且板在4℃下在黑暗中培育30分鐘。

【0400】30分鐘培育之後，將板離心且上清液藉由輕

彈丟棄。如先前描述，將板洗滌2次。最後一次洗滌之後，細胞球團藉由在室溫下添加DI水中之50 μL 4% PFA(Pierce, 28906)10分鐘來固定。將100 μL FACS緩衝液添加至各孔且板以1800 RPM離心5分鐘。將細胞重新懸浮於100 μL FACS緩衝液中且藉由流式細胞術來讀取。如**圖6C**示出，抗IL-27抗體有效地抑制IL-27介導的彙集人類靜止T細胞中之PD-L1之表現。

**實例7：抗IL-27抗體在彌散性B16F10黑素瘤模型中之*活體內*功效**

【0401】黑素瘤肺轉移模型用於評估使用臨床候選抗IL-27 Ab1來IL-27阻斷之抗腫瘤活性。已知在EBI3及Il27ra(Wsx-1)缺陷小鼠中，彌散性B16F10肺轉移之生長顯著降低(Sauer等人, *J. Immunology* 181: 6148-6157)。由於肺結節尺寸及生長動力學取決於轉移之B16F10細胞之數目且可易變地及快速地進行，因此研究抗PD-1與抗CTLA-4之組合作為治療活性之基準。抗IL-27 Ab1預治療導致總體腫瘤負荷顯著降低。

【0402】簡言之，六至八個週齡雌性C57BL/6小鼠(n=10/組)經由尾靜脈來靜脈內(i.v.)接種200 μL磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)中之2.5 x $10^5$ B16F10細胞或1 x $10^5$B16-Luc細胞。將動物腹膜內(i.p.)注射抗IL-27 Ab1(1 mg劑量)(Wuxi；批次2108SD170316K01X01I01)或多株人類IgG同型對照(1 mg劑量)(Bioxcell；BE0092；批次658417D1)。從腫瘤注

射之前7天開始每週一次給予抗體，總共四個劑量(第-7天、第0天、第7天及第14天)。對於肺轉移之視覺計數，在腫瘤細胞注射後18天，將帶有B16F10腫瘤之小鼠藉由$CO_2$窒息來安樂死，且經由心臟穿刺，將肺用PBS灌注、移除、且固定於10%中性緩衝福爾馬林中24小時。然後，將固定肺轉移70%乙醇且在視覺上計數表面肺轉移。對於免疫組織化學分析，將福爾馬林固定肺(n=5/組)石蠟包埋、切片且用蘇木精及伊紅染色以便定量各切片中之作為總組織面積之百分比之總腫瘤面積。對於肺轉移之*活體內*腫瘤成像，將帶有B16-Luc腫瘤之動物每週兩次經由尾靜脈i.v.注射200 μL PBS(Promega)中之3 mg之VivoGlo D-螢光素。在螢光素注射之後五分鐘，將動物麻醉且生物發光成像使用IVIS Lumina LT系列III成像器來執行。影像使用Living Image(版本4.5.5)軟體來分析且表示為以光子/秒為單位之總通量量測值。

【0403】如**圖7A-7G**示出，用抗IL-27抗體抗IL-27 Ab1治療帶有B16F10腫瘤之小鼠導致總體腫瘤負荷顯著降低，如藉由表面肺轉移之總計數(#肺部結節，**圖7A**)，及經由免疫組織化學(IHC)分析之肺組織切片中之腫瘤面積降低(**圖7C-7F**及**圖7G**)所量測。用抗IL-27 Ab1阻斷p28導致與同型對照治療相比，肺部B16結節之數目降低42%。與同型對照相比，抗IL-27 Ab1治療顯著抑制(p=0.0079)B16F10肺轉移之生長(分別為21.6±8.4相比於37.6±10.9個肺結節)。抗IL-27 Ab1治療導致總肺腫瘤轉移

面積降低83%，如藉由IHC量測(同型對照組中之16.43±1.39%相比於抗IL-27 Ab1治療組中之2.83±1.45%)。類似地，生物發光成像揭示抗IL-27 Ab1治療顯著(p=0.0062)延遲B16-Luc肺轉移之生長(**圖7B**)。對於IL-27RA(WSX-1)介導抗體阻斷以及對於抗PD-1+抗CTLA-4組合療法，觀察到表面肺轉移數目及總腫瘤面積之類似降低，如**圖7G**示出。此等資料來自其中抗PD-1及抗CTLA-4基準組合證明抗腫瘤活性之2個獨立實驗。將B16F10細胞($2.5 \times 10^5$)靜脈內注射至C57BL/6小鼠(n=10/組)中。小鼠用1 mg之抗IL-27 Ab1、抗IL-27RA(WSX-1)或人類IgG同型對照抗體來IP治療(第-7天、第0天、第7天、第14天)。一些動物用抗PD-1及抗CTLA-4 IP治療(第0天、第4天、第7天及第11天)。從帶有B16F10肺轉移之動物(n=5/組)收集肺，如上所述處理、切片且用H&E染色。在經處理動物之H&E染色肺切片中，B16F10腫瘤組織不同於正常肺組織(**圖7A**)。腫瘤面積計算為總肺面積之百分比(**圖7G**)。統計資料藉由t-測試來計算。總而言之，此等數據表明抗IL-27 Ab1可對腫瘤模型中之Il27ra(WSX-1)及EBI3缺陷進行表型複製且示出與PD-1及CTLA-4之組合阻斷類似的活性

【0404】此等資料證實用抗IL-27抗體(抗IL-27 Ab1)治療產生抗腫瘤效應，與用不結合IL-27之同型對照抗體進行之治療相比，在更大程度上降低腫瘤生長及轉移兩者。

**實例8：來自用人類IL-27微環水動力轉染之小鼠之鼠科脾細胞之基因表現譜**

【0405】為了檢查在活體內IL-27對於T細胞表型之效應，編碼IL-27之DNA微環用於在小鼠中過度表現IL-27且T細胞反應藉由RNA-Seq及流式細胞術來評定。人類IL-27已知為物種交叉反應性的且可誘導在活體外之鼠科脾細胞中之pSTAT1信號傳導及PD L1。此物種交叉反應性用於研究在小鼠中之人類IL-27過度表現之效應及其藉由抗IL-27 Ab1之抑制。為此，藉由如下所述之水動力轉染，將編碼人類IL-27之DNA質體微環(藉由甘胺酸絲胺酸連接子來栓系至EBI3之p28)投與小鼠，導致IL-27之較高全身水準。

*人類IL-27微環之水動力轉染*

【0406】經由尾靜脈在5秒過程中，向六週齡雌性BALB/c小鼠注射2 mL 0.9%生理鹽水中之20 μg空載體或連接人類IL-27微環DNA(System Biosciences, Palo Alto, CA)。注射動物轉移至具有熱墊之空籠以便恢復5分鐘。在微環注射之後24小時，將全血收集至K2-EDTA管以便分離血漿且血漿IL-27水準藉由ELISA確認。轉染之後5天，收集PBMC及總脾細胞且將細胞染色且藉由流式細胞術來分析。經指示標記物之表現在CD4+T細胞及CD8+T細胞上分析。分析使用FlowJo軟體來執行。

*基因表現譜*

【0407】藉由機械解離完整脾，隨後ACK裂解紅血球來製備小鼠脾細胞。使用RNEASY®Mini Kit(Qiagen, Cat. No: 74104)從脾細胞中萃取總RNA且在無核酸酶水(Qiagen, Cat. No: 19101)中調整至20 ng/uL。在Affymetrix GENECHIP™Mouse Gene 2.0 ST Arrays(Applied Biosystems, Cat. No: 902118)來執行基因表現譜建立。RNA樣品之處理、雜交及陣列掃描使用Boston University Microarray and Sequencing Resource(BUMSR)之標準Affymetrix GENECHIP™方案來執行。所有CEL檔案藉由Robust Multi-array Average(RMA)(Irizarry等人, 2003)來正規化，且基因表現資料藉由移除未表現探針且丟棄具有較高複型間變異係數之轉錄物來預處理。後續分析(平均表現、倍數變化、t檢驗)在R(版本R 3.6.2)中執行。

*流式細胞分析*

【0408】微環注射之後五天，從小鼠中收集全血及脾。轉染之後5天，從IL 27表現小鼠中收集脾細胞。藉由經由40 μm尼龍細胞過濾器來機械解離，隨後在ACK緩衝液中裂解紅血球，製備單一細胞脾細胞懸浮液。根據製造商之說明(BD Biosciences, San Jose, CA)，將全血細胞染色，隨後直接將紅血球裂解，且固定於BD Phosflow裂解/固定緩衝液中。藉由用具有2% FBS及2mM EDTA之PBS中之大鼠抗小鼠CD16/CD32 mAb(1 μg/百萬細胞；Biolegend, San Diego, CA)預先培育細胞，將FcγRIII/II阻斷。用針對

鼠科CD4(純系GK1.5)、CD8(53-6.7)、PD-L1(10F.9G2)、TIM3(RMT3-23)、LAG3(C9B7W)及TIGIT(1G9)(Biolegend)之APC、PE、Brilliant Violet 510-及Brilliant Violet 711結合之mAb來將細胞染色。細胞相關螢光使用LSRFortessa X-20流式細胞儀(BD Biosciences)來量測，且使用FlowJo軟體(Tree Star, Ashland, OR)來執行分析。

*統計學分析*

【0409】如所指示，使用GraphPad Prism軟體，使用成對、不成對或比率學生t檢驗，測定統計顯著性。當使用比率t檢驗時，將0.1添加至零值以使得其為非零。小於0.05之P值被視為顯著的。

*IL-27促進活體內T細胞之抑制性受體之表現*

【0410】響應於投與IL-27，超過400種基因變化≥$Log_2$倍數，如**圖8A**示出。此等基因之子集在**表11A-11B**中示出。在此等基因之中為編碼在免疫反應中發揮關鍵作用之免疫抑制性受體的基因。如**圖8B**示出，響應於IL-27，在脾細胞上之*Ly6a*(編碼Sca-1)，*Lag3*、*Tigit*及*Il10*得以上調。亦存在IL-27介導之*Ctla4*及*Cd274*(編碼PD-L1)之上調趨勢，此趨勢為小於1倍誘導(資料未展示)。為了證實表現資料，流式細胞術用於評估來自此等小鼠之T細胞上之PD-L1、LAG-3、TIGIT及TIM-3之蛋白表現。投與IL-27微環導致在脾臟(脾)及末梢血液(PBMC)$CD4^+$T細胞中之

PD-L1、LAG-3及TIGIT之上調。在$CD8^+$T細胞中，IL-27微環上調PD-L1、LAG-3、TIGIT及TIM-3。如**圖8C-8F**示出，投與IL-27微環導致在脾臟及末梢血液$CD4^+$T細胞中之PD-L1、Lag-3及Tigit之上調。在$CD8^+$T細胞中，IL-27微環上調PD-L1、Lag-3、Tigit及Tim-3。此等資料表明IL-27可在驅動活體內免疫調節受體表現方面發揮關鍵作用。

【0411】為了調查抗IL-27 Ab1在活體內阻斷微環衍生人類IL-27之能力，研究藉由酶聯免疫吸附檢定(ELISA)之標靶接合及脾細胞中之免疫調節受體表現。IL-27轉染及用抗IL-27 Ab1(50 mg/kg)治療之後五天，從小鼠中收集血漿以便藉由Meso Scale Discovery(MSD)來分析IL-27異二聚體及EBI3水準。IL-27異二聚體檢定利用交叉阻斷抗IL-27 Ab1之p28捕獲抗體及人類特異性EBI3偵測抗體；因此，若抗IL-27 Ab1結合至IL-27，則其偵測得以遮蔽。EBI3檢定利用對於人類EBI3之2個不同抗原決定基具有特異性之捕獲及偵測抗體，且因為微環衍生IL-27為栓系異二聚體，所以此檢定允許偵測總IL27，不論是否抗IL-27 Ab1結合。

【0412】簡言之，向六週齡雌性Balb/c小鼠注射空載體(對照)或人類IL-27。在微環轉染之前7天及當天(第-7天及第0天)，小鼠用1 mg抗IL-27 Ab1或抗-DNP IgG1同型對照抗體來治療。將全血收集，且藉由Meso Scale Discovery來分析血漿之IL-27(**圖8G**)。**圖8G**示出藉由MSD，抗IL-27 Ab1治療完全抑制血漿中之IL-27偵測。當測試25 mg/kg劑

量之抗IL-27 Ab1時，發現類似資料。此等資料表明25 mg/kg或更高劑量之抗IL-27 Ab1可在活體內使微環衍生IL-27完全飽和。此完全標靶接合亦在pSTAT1功能檢定中得以確認。

【0413】為了評估抗IL-27 Ab1在活體內阻斷IL-27之活性之能力，藉由流式細胞術，分析鼠科PBMC及脾細胞中之PD L1、Tim-3、Lag-3及Tigit之表現。在CD4+PBMC中，抗IL-27 Ab1顯著阻斷IL27-誘導之PD-L1及Lag3表現，且在CD8+PBMC中，阻斷PD-L1、Tim-3、Lag-3及TIGIT表現。在CD4+脾細胞中，抗IL-27 Ab1治療亦阻斷IL27誘導之PD-L1、Lag-3及TIGIT表現，且在CD8+脾細胞中，阻斷PD-L1及Lag 3表現。此等資料表明抗IL-27 Ab1可在活體內接合人類IL-27且阻斷其活性。

【0414】此等結果證明IL-27*在活體內*之異位表現導致藉由T細胞之多種抑制性受體，以及脾細胞中之具有免疫調節活性之若干其他分子之上調。此等資料表明IL-27拮抗作用(例如，藉由用抗IL-27抗體治療)減少T細胞上之抑制受體之表現，由此增加免疫反應。

**表11A：響應於投與IL-27而上調之基因**

| 基因符號 | 倍數變化 | p值 | 基因符號 | 倍數變化 | p值 |
|---|---|---|---|---|---|
| GM4841 | 3.824228667 | 0.012331653 | SLC26A3 | 2.286 | 0.3487 |
| LY6A | 3.568709 | 0.000991642 | DPCR1 | 2.285 | 0.0653 |
| IIGP1 | 3.294783 | 0.000455248 | GM11844 | 2.279 | 0.1054 |
| TUBB1 | 3.145617 | 0.002782618 | CYP4A32 | 2.269 | 0.2133 |
| MPO | 3.112051333 | 0.026667968 | MIR1928 | 2.267 | 0.0134 |
| CTSG | 2.954178333 | 0.018177934 | GKN3 | 2.266 | 0.3840 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| PPBP | 2.878417333 | 0.006623845 | KRT4 | 2.264 | 0.1539 |
| ELANE | 2.845762333 | 0.024770656 | PGC | 2.262 | 0.2583 |
| MT2 | 2.757525667 | 0.004548988 | HIST1H2BA | 2.260 | 0.0390 |
| MUC13 | 2.696042667 | 0.018195326 | SPRR2A3 | 2.254 | 0.1974 |
| F830016B08RIK | 2.603319667 | 0.011330985 | IGKV12-41 | 2.235 | 0.3548 |
| GM4951 | 2.583066667 | 0.01529863 | PARD3BOS3 | 2.227 | 0.1149 |
| APOL11B | 2.565688667 | 0.006885943 | CLCA4B | 2.225 | 0.4177 |
| GZMB | 2.515642667 | 0.004012308 | GM23744 | 2.208 | 0.1217 |
| PRTN3 | 2.450033 | 0.028785527 | VMN2R-PS129 | 2.200 | 0.0021 |
| CLCA3A1 | 2.345778333 | 0.018175529 | GM23241 | 2.194 | 0.1644 |
| GM11505 | 2.331628667 | 0.023451392 | MYOZ2 | 2.191 | 0.2091 |
| IL10 | 2.324278 | 0.008857442 | MIR192 | 2.191 | 0.0553 |
| GBP11 | 2.307386 | 0.005204674 | MYH1 | 2.188 | 0.1653 |
| PF4 | 2.270045 | 0.016210658 | 5033403H07RIK | 2.187 | 0.1231 |
| IRG1 | 2.269440667 | 0.003861367 | MIRLET7F-2 | 2.186 | 0.1617 |
| CES2G | 2.252403333 | 0.033921335 | GM25009 | 2.185 | 0.1243 |
| OASL2 | 2.243393 | 0.00470682 | MUC13 | 2.182 | 0.4412 |
| LAG3 | 2.203067 | 0.002539095 | PPP1R3A | 2.178 | 0.1968 |
| HIST1H2AG | 2.197938 | 0.03499933 | OLFR798 | 2.172 | 0.0036 |
| OAS1G | 2.184084667 | 0.007645573 | SERPINA12 | 2.154 | 0.0309 |
| MFSD2B | 2.179382333 | 0.030664254 | GM25864 | 2.152 | 0.0404 |
| RHAG | 2.146212667 | 0.072130267 | N-R5S155 | 2.151 | 0.0691 |
| TIGIT | 2.145155 | 0.005421349 | CYP2C65 | 2.142 | 0.1438 |
| SLC6A4 | 2.121439 | 0.009945773 | GM14750 | 2.141 | 0.0525 |
| SHCBP1 | 2.092208667 | 0.038685767 | GM23026 | 2.134 | 0.0863 |
| BC023105 | 2.079652 | 0.002582842 | HAMP2 | 2.125 | 0.2675 |
| PKLR | 2.045597333 | 0.053459171 | GM24527 | 2.125 | 0.0777 |
| TFR2 | 2.037887333 | 0.033394313 | OLFR891 | 2.125 | 0.0731 |
| F13A1 | 2.010803333 | 0.010612157 | OLFR68 | 2.125 | 0.1746 |
| HIST1H2AB | 2.002687333 | 0.025241 | TRAV6-2 | 2.123 | 0.1684 |
| SERPINA3F | 1.991916 | 0.002220854 | CYP4F40 | 2.119 | 0.1848 |
| ERMAP | 1.940590333 | 0.042680673 | TRDN | 2.119 | 0.2396 |
| MCPT8 | 1.930212667 | 0.018921256 | CFTR | 2.117 | 0.3208 |
| SLC26A1 | 1.926420667 | 0.025126602 | XIRP2 | 2.109 | 0.2031 |
| PRKAR2B | 1.924056667 | 0.016881189 | CYP8B1 | 2.107 | 0.0912 |
| BIRC5 | 1.914826333 | 0.032959509 | GM23629 | 2.105 | 0.0590 |
| FADS2 | 1.91223 | 0.013830993 | GM25076 | 2.104 | 0.0980 |
| TOP2A | 1.88339 | 0.034852729 | 1700080G11RIK | 2.103 | 0.1621 |
| NCAPG | 1.881082333 | 0.036612626 | N-R5S96 | 2.100 | 0.0493 |
| A730089K16RIK | 1.870258667 | 0.061491704 | GM11027 | 2.097 | 0.3009 |
| MNS1 | 1.860366 | 0.014834618 | SLC22A29 | 2.089 | 0.2663 |
| GP9 | 1.859234333 | 0.002956835 | GSTT2 | 2.082 | 0.2372 |
| GFI1B | 1.852962 | 0.0291761 | GM23911 | 2.081 | 0.1903 |
| NUF2 | 1.850953 | 0.032872517 | OLFR724 | 2.079 | 0.0925 |
| CHIL3 | 1.848470667 | 0.001494932 | GM23277 | 2.078 | 0.0912 |
| KIF11 | 1.83252 | 0.040535377 | A4GNT | 2.076 | 0.2431 |
| ALOX12 | 1.823174 | 0.006931665 | MUP21 | 2.074 | 0.1149 |
| ADGRG7 | 1.822065 | 0.017542834 | GM24147 | 2.074 | 0.2669 |
| KLF1 | 1.820262333 | 0.060689421 | MYBPC1 | 2.067 | 0.1392 |
| E2F8 | 1.817455333 | 0.069143254 | CYP3A59 | 2.063 | 0.2628 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| ATP1B2 | 1.811274333 | 0.024016123 | ACTN2 | 2.063 | 0.1471 |
| KIF2C | 1.811223333 | 0.061246458 | MIR29A | 2.062 | 0.0340 |
| FADS3 | 1.803859667 | 0.050197663 | TFF1 | 2.061 | 0.0803 |
| MS4A6D | 1.801871667 | 0.01036878 | PLA2G1B | 2.060 | 0.4477 |
| SLC25A21 | 1.801518667 | 0.048282826 | GM23021 | 2.060 | 0.1111 |
| HIST1H1B | 1.800434 | 0.037242995 | GM22607 | 2.045 | 0.1383 |
| CKAP2L | 1.783850333 | 0.061646634 | RPL10L | 2.044 | 0.0692 |
| SAMD14 | 1.782388333 | 0.02384128 | ACE2 | 2.038 | 0.3505 |
| CAR1 | 1.770098667 | 0.025511071 | PRAMEL3 | 2.038 | 0.1490 |
| DEPDC1A | 1.765839667 | 0.03875749 | SULT1B1 | 2.032 | 0.2495 |
| CENPE | 1.765095667 | 0.039288425 | ARL14 | 2.026 | 0.0952 |
| ASPM | 1.753558 | 0.054145246 | GM11337 | 2.024 | 0.0270 |
| CCNB2 | 1.751291667 | 0.036336189 | CNN1 | 2.020 | 0.0217 |
| RYK | 1.749673 | 0.035413093 | LRIT2 | 2.019 | 0.0533 |
| MMP14 | 1.747348667 | 0.010510984 | ACOT4 | 2.015 | 0.2120 |
| BUB1 | 1.738322667 | 0.02139336 | LOC100125594 | 2.014 | 0.0208 |
| MYO1D | 1.734508 | 0.006655486 | GLB1L2 | 2.012 | 0.0396 |
| PARVB | 1.733820333 | 0.010799396 | GM25605 | 2.008 | 0.1329 |
| GM5593 | 1.728317 | 0.008578526 | GM15384 | 2.002 | 0.0255 |
| CCNA2 | 1.724975667 | 0.026630845 | GM94 | 1.997 | 0.1095 |
| PRR11 | 1.724352667 | 0.04875805 | OLFR1113 | 1.997 | 0.1277 |
| AQP1 | 1.719081667 | 0.064562051 | G630018N14RIK | 1.997 | 0.3017 |
| CASP3 | 1.709594333 | 0.009087444 | GM23232 | 1.994 | 0.0672 |
| KIF15 | 1.708689667 | 0.026782535 | GM16378 | 1.994 | 0.0357 |
| ASNS | 1.708074333 | 0.037928738 | GM22838 | 1.994 | 0.0875 |
| CPOX | 1.706113 | 0.030298001 | HSD3B5 | 1.992 | 0.2019 |
| MT1 | 1.699002667 | 0.010159345 | OLFR746 | 1.989 | 0.0331 |
| CDC6 | 1.694586667 | 0.049970924 | GM24254 | 1.988 | 0.1301 |
| GBP2B | 1.694018 | 0.000929009 | GM24232 | 1.986 | 0.2212 |
| GBP2 | 1.689558667 | 0.004961011 | PRAP1 | 1.986 | 0.3720 |
| HMMR | 1.687253333 | 0.063769534 | ALPI | 1.986 | 0.4192 |
| KIF20A | 1.686718333 | 0.020639142 | MIR3964 | 1.983 | 0.0301 |
| GSTM5 | 1.681807333 | 0.04316743 | GM22787 | 1.983 | 0.0183 |
| REEP6 | 1.677204667 | 0.056071877 | GM26081 | 1.982 | 0.1771 |
| GM12250 | 1.675485 | 0.003251181 | GM22242 | 1.980 | 0.3169 |
| GBP10 | 1.673458 | 0.009333312 | IGHV1-77 | 1.980 | 0.4742 |
| ATP7B | 1.671614 | 0.029798535 | OLFR740 | 1.980 | 0.2191 |
| GM22973 | 1.663495667 | 0.004472758 | OLFR1201 | 1.979 | 0.0339 |
| CASC5 | 1.659578 | 0.044333895 | GM22654 | 1.976 | 0.5101 |
| ADD2 | 1.659553667 | 0.053938067 | OLFR747 | 1.975 | 0.0719 |
| CAMP | 1.659111667 | 0.066745225 | GM22521 | 1.973 | 0.1073 |
| CLEC5A | 1.654882667 | 0.00665055 | VMN1R172 | 1.972 | 0.0731 |
| MUP-PS12 | 6.332 | 0.0021 | GM13773 | 1.971 | 0.2179 |
| GM26184 | 5.617 | 0.0850 | CLEC2H | 1.970 | 0.2041 |
| GKN2 | 4.822 | 0.0378 | OLFR714 | 1.967 | 0.0816 |
| MYH8 | 3.854 | 0.3190 | GM22284 | 1.965 | 0.1376 |
| MIR101B | 3.695 | 0.0111 | GM26342 | 1.962 | 0.0242 |
| GKN1 | 3.485 | 0.0451 | OLFR190 | 1.961 | 0.0184 |
| SLN | 3.473 | 0.1822 | CCDC152 | 1.960 | 0.0375 |
| MUC5AC | 3.341 | 0.0628 | GM26048 | 1.959 | 0.1807 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 2310057J18RIK | 3.041 | 0.4100 | GM24410 | 1.959 | 0.1844 |
| PSCA | 3.027 | 0.1219 | LGALS4 | 1.957 | 0.0215 |
| GM25623 | 2.948 | 0.0133 | OLFR969 | 1.956 | 0.0946 |
| FAM83B | 2.905 | 0.0202 | GM6222 | 1.956 | 0.0950 |
| GM23852 | 2.882 | 0.0763 | OLFR913 | 1.953 | 0.3111 |
| SPTSSB | 2.873 | 0.0952 | 4930557A04RIK | 1.953 | 0.0645 |
| MIRLET7F-1 | 2.794 | 0.0447 | GM24750 | 1.950 | 0.2385 |
| MUP-PS16 | 2.778 | 0.0114 | GM23043 | 1.948 | 0.0490 |
| ANXA10 | 2.689 | 0.1047 | STFA1 | 1.946 | 0.0803 |
| LGALS2 | 2.685 | 0.1337 | SUCNR1 | 1.942 | 0.1078 |
| CHIA1 | 2.672 | 0.4078 | MYOM1 | 1.941 | 0.1753 |
| AKP3 | 2.660 | 0.3665 | KLK1B22 | 1.938 | 0.1263 |
| SLC13A1 | 2.622 | 0.2936 | GM23917 | 1.934 | 0.1949 |
| GM766 | 2.621 | 0.4035 | GM15949 | 1.932 | 0.0450 |
| GM24537 | 2.617 | 0.1649 | OLFR709-PS1 | 1.930 | 0.0722 |
| GM24138 | 2.606 | 0.0374 | OBP1A | 1.928 | 0.3421 |
| SIS | 2.585 | 0.3777 | SULT2A1 | 1.927 | 0.3528 |
| 2210407C18RIK | 2.584 | 0.0600 | GM24786 | 1.923 | 0.2103 |
| S100G | 2.580 | 0.3877 | SGK2 | 1.916 | 0.1567 |
| GM26354 | 2.540 | 0.1097 | MIRLET7C-1 | 1.911 | 0.0725 |
| CKMT2 | 2.538 | 0.2680 | VMN1R90 | 1.910 | 0.1018 |
| GM26055 | 2.525 | 0.2157 | GM23342 | 1.909 | 0.0298 |
| GM5885 | 2.479 | 0.0305 | REG3G | 1.908 | 0.1599 |
| AGR2 | 2.458 | 0.1845 | GM24839 | 1.906 | 0.2631 |
| VMN1R167 | 2.454 | 0.0932 | N-R5S157 | 1.905 | 0.1167 |
| GM25167 | 2.444 | 0.0264 | GM25023 | 1.905 | 0.0253 |
| ATP5C1-PS | 2.437 | 0.0477 | CES2B | 1.902 | 0.1386 |
| GM24470 | 2.434 | 0.1676 | IGHV8-11 | 1.901 | 0.1555 |
| MYH2 | 2.403 | 0.1632 | GM25982 | 1.899 | 0.0542 |
| MIR326 | 2.375 | 0.0059 | ATP4A | 1.899 | 0.3968 |
| MIR122 | 2.375 | 0.0242 | GM26162 | 1.898 | 0.0147 |
| MCPT9 | 2.375 | 0.0623 | PNPLA3 | 1.898 | 0.0031 |
| PSG18 | 2.359 | 0.0115 | AU015336 | 1.893 | 0.0794 |
| MUC6 | 2.358 | 0.3108 | GM24621 | 1.891 | 0.0840 |
| VMN2R115 | 2.352 | 0.1111 | CYP2C40 | 1.891 | 0.4000 |
| GM25498 | 2.351 | 0.0086 | GM25602 | 1.891 | 0.1527 |
| 2010106E10RIK | 2.339 | 0.4607 | ADGRG7 | 1.889 | 0.3205 |
| ERBB4 | 2.328 | 0.0350 | SLC30A10 | 1.888 | 0.1288 |
| LYPD8 | 2.320 | 0.1374 | GM25836 | 1.888 | 0.1934 |
| CYP2A5 | 2.305 | 0.2330 | GM25629 | 1.887 | 0.1192 |
| BTNL5-PS | 2.301 | 0.1684 | GM24861 | 1.886 | 0.0396 |
| GM24549 | 2.289 | 0.1138 | GM21057 | 1.884 | 0.0850 |
| GM24465 | 2.287 | 0.2356 | | | |

表 11B：響應於投與 IL-27 而下調之基因

| 基因符號 | 倍數變化 | p 值 | 基因符號 | 倍數變化 | p 值 |
|---|---|---|---|---|---|
| DEFB44-PS | 0.187 | 0.1696 | 1700049E17RIK2 | 0.380 | 0.0045 |
| C1S2 | 0.187 | 0.0076 | IGH-VJ558 | 0.382 | 0.4348 |
| HIST1H1B | 0.204 | 0.1347 | PRRG4 | 0.382 | 0.1000 |
| GM15114 | 0.205 | 0.1127 | GM7391 | 0.383 | 0.0206 |
| GM2005 | 0.205 | 0.0169 | CD109 | 0.384 | 0.0892 |
| KHDC1C | 0.211 | 0.0820 | TMEM173 | 0.385 | 0.0912 |
| GM2005 | 0.224 | 0.0023 | CDH17 | 0.385 | 0.0338 |
| SERPINB7 | 0.224 | 0.1389 | KITL | 0.385 | 0.0287 |
| SERPINB11 | 0.225 | 0.0594 | SKA3 | 0.388 | 0.1991 |
| CXCL3 | 0.230 | 0.1516 | PRC1 | 0.390 | 0.0796 |
| CDH10 | 0.230 | 0.0466 | MBOAT1 | 0.390 | 0.0339 |
| MIR1949 | 0.235 | 0.1307 | TOP2A | 0.394 | 0.0659 |
| SLC7A11 | 0.236 | 0.0195 | 1700049E17RIK2 | 0.395 | 0.0084 |
| LUZP4 | 0.249 | 0.0952 | SPEER4D | 0.396 | 0.0119 |
| IGHV1-81 | 0.252 | 0.5116 | HIST1H3I | 0.396 | 0.3818 |
| PTPRTOS | 0.252 | 0.0338 | TUBA1A | 0.396 | 0.0139 |
| RP1 | 0.254 | 0.1538 | GM22265 | 0.396 | 0.0909 |
| GM15127 | 0.254 | 0.0500 | TRBJ1-7 | 0.397 | 0.1567 |
| CRISP1 | 0.255 | 0.0865 | KIF20B | 0.398 | 0.0922 |
| GM15107 | 0.255 | 0.0591 | SERPINB2 | 0.398 | 0.0259 |
| SERPINB5 | 0.256 | 0.0402 | GM14402 | 0.398 | 0.2496 |
| GM7665 | 0.256 | 0.0034 | PLK4 | 0.399 | 0.0728 |
| TMEM252 | 0.259 | 0.0173 | C330027C09RIK | 0.400 | 0.1046 |
| PNMA5 | 0.262 | 0.0922 | GM15091 | 0.401 | 0.0763 |
| CXCL15 | 0.263 | 0.1037 | NDC80 | 0.401 | 0.0773 |
| CLEC2G | 0.265 | 0.0388 | MYBL1 | 0.401 | 0.1659 |
| MMP13 | 0.267 | 0.1687 | KIF2C | 0.401 | 0.0703 |
| GM15093 | 0.269 | 0.0741 | GM12603 | 0.401 | 0.0856 |
| VMN1R53 | 0.270 | 0.0648 | CYP11A1 | 0.403 | 0.2635 |
| GM14409 | 0.276 | 0.1558 | FANCI | 0.403 | 0.1782 |
| GM11884 | 0.278 | 0.1682 | CCNA2 | 0.404 | 0.0598 |
| SLC16A4 | 0.278 | 0.1159 | RACGAP1 | 0.406 | 0.0734 |
| MMP12 | 0.280 | 0.0786 | NCAPH | 0.406 | 0.1125 |
| KIF5C | 0.281 | 0.1003 | GM16094 | 0.407 | 0.0317 |
| APELA | 0.283 | 0.0601 | CH25H | 0.407 | 0.3075 |
| AFP | 0.283 | 0.0424 | GM15398 | 0.408 | 0.1043 |
| IGKV1-122 | 0.286 | 0.0090 | KNTC1 | 0.409 | 0.1335 |
| A630095E13RIK | 0.292 | 0.0905 | BST1 | 0.409 | 0.0928 |
| GM15109 | 0.297 | 0.0058 | KIF11 | 0.412 | 0.0752 |
| OLFR111 | 0.299 | 0.2107 | GM23576 | 0.412 | 0.2618 |
| TNS4 | 0.301 | 0.0381 | SHCBP1 | 0.412 | 0.1361 |
| PLEKHS1 | 0.301 | 0.0784 | IGHV1-42 | 0.413 | 0.4474 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| LNCENC1 | 0.305 | 0.0939 | GPRC5A | 0.415 | 0.0333 |
| THBS1 | 0.309 | 0.0243 | TNFRSF10B | 0.416 | 0.1047 |
| PLATR14 | 0.313 | 0.0812 | IL23A | 0.418 | 0.1414 |
| RASSF9 | 0.314 | 0.1125 | ERICH2 | 0.419 | 0.1444 |
| ITGA2 | 0.319 | 0.0699 | ANLN | 0.420 | 0.0409 |
| LOC102634388 | 0.320 | 0.0213 | CASC5 | 0.420 | 0.1178 |
| LOC102634388 | 0.320 | 0.0213 | GM17689 | 0.421 | 0.2773 |
| GM15093 | 0.320 | 0.0380 | SOX4 | 0.422 | 0.0795 |
| CEP55 | 0.321 | 0.1007 | GM22069 | 0.422 | 0.0494 |
| A630038E17RIK | 0.321 | 0.1334 | PRR11 | 0.423 | 0.0750 |
| GM25552 | 0.323 | 0.1261 | SEMA3C | 0.423 | 0.0208 |
| RPS26 | 0.327 | 0.1840 | RETNLA | 0.423 | 0.0429 |
| STRA6 | 0.330 | 0.0498 | FRMD7 | 0.424 | 0.0211 |
| GM15093 | 0.331 | 0.0403 | TNFRSF11B | 0.425 | 0.0592 |
| PSAT1 | 0.332 | 0.0926 | RAD54L | 0.426 | 0.1604 |
| AKR1C18 | 0.332 | 0.0983 | GM10488 | 0.426 | 0.0074 |
| DEPDC1A | 0.333 | 0.1814 | PLAT | 0.427 | 0.0647 |
| GM10439 | 0.335 | 0.0694 | GM13790 | 0.427 | 0.1161 |
| GM24916 | 0.335 | 0.2031 | DTL | 0.427 | 0.1700 |
| STC1 | 0.337 | 0.0829 | SERPINB9B | 0.429 | 0.1064 |
| DPPA2 | 0.337 | 0.0887 | ASNS | 0.430 | 0.0471 |
| E030011O05RIK | 0.337 | 0.0486 | GM15097 | 0.430 | 0.1722 |
| GM20756 | 0.337 | 0.0218 | TMED6 | 0.432 | 0.2648 |
| GM22771 | 0.339 | 0.2897 | SERPINE1 | 0.433 | 0.0345 |
| IGKV6-32 | 0.340 | 0.4435 | TPX2 | 0.433 | 0.0588 |
| AIM2 | 0.340 | 0.0091 | CENPK | 0.433 | 0.1772 |
| C920009B18RIK | 0.341 | 0.0220 | 2810429I04RIK | 0.434 | 0.2171 |
| BUB1 | 0.349 | 0.0755 | 4930461G14RIK | 0.434 | 0.1799 |
| TICRR | 0.350 | 0.1772 | HIST1H2AG | 0.435 | 0.1874 |
| MIS18BP1 | 0.353 | 0.0909 | IER3 | 0.435 | 0.1414 |
| MAGEA6 | 0.353 | 0.2067 | CHRNB1 | 0.436 | 0.0500 |
| CHIL3 | 0.354 | 0.0651 | GM5431 | 0.437 | 0.1300 |
| IGHV1-78 | 0.357 | 0.2850 | GM13247 | 0.438 | 0.2035 |
| STIL | 0.358 | 0.1413 | AI506816 | 0.438 | 0.0773 |
| GM26735 | 0.360 | 0.0654 | GM7942 | 0.438 | 0.0432 |
| REG2 | 0.360 | 0.4969 | CCNB1 | 0.440 | 0.0362 |
| SPRR1A | 0.361 | 0.0056 | ZFP345 | 0.440 | 0.2490 |
| PARPBP | 0.362 | 0.1471 | IGHV8-8 | 0.440 | 0.4507 |
| PADI4 | 0.366 | 0.0975 | ATAD5 | 0.442 | 0.1143 |
| GM14139 | 0.367 | 0.0423 | KDELR3 | 0.444 | 0.0873 |
| GPC3 | 0.368 | 0.2139 | CDC25C | 0.445 | 0.0353 |
| MS4A6D | 0.370 | 0.0176 | IGKV4-72 | 0.445 | 0.1803 |
| ATP10A | 0.371 | 0.0977 | OLFR99 | 0.447 | 0.1622 |
| KIF23 | 0.371 | 0.0432 | GM25544 | 0.448 | 0.1385 |
| GM20757 | 0.371 | 0.2248 | MIR101C | 0.448 | 0.0818 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| GM2318 | 0.372 | 0.0136 | | HYDIN | 0.448 | 0.1499 |
| GM2318 | 0.372 | 0.0136 | | IGHV5-16 | 0.449 | 0.3210 |
| GM2318 | 0.372 | 0.0136 | | NOP58 | 0.449 | 0.1379 |
| GM2318 | 0.372 | 0.0136 | | CEL | 0.449 | 0.5062 |
| IGHV1-9 | 0.372 | 0.3585 | | MS4A4A | 0.449 | 0.1126 |
| CPB1 | 0.374 | 0.5445 | | BCL2A1B | 0.450 | 0.0035 |
| TNFSF4 | 0.374 | 0.1420 | | IGKV4-59 | 0.450 | 0.4975 |
| RNASE1 | 0.375 | 0.2935 | | CCL3 | 0.450 | 0.1070 |
| TIMP1 | 0.376 | 0.0765 | | GM2933 | 0.451 | 0.1650 |
| GM6020 | 0.379 | 0.4836 | | FAM102B | 0.451 | 0.1330 |

**表 12：序列表**

| SEQ ID NO | 描述 | 序列 |
|---|---|---|
| | | **抗 IL-27 Ab2-A** |
| 9 | HCDR1 (IMGT) | GFTFSSYS |
| 10 | HCDR2 (IMGT) | ISSSSSYI |
| 11 | HCDR3 (IMGT) | ARDGGRTSYTATAHNWFDP |
| 12 | HCDR1 (NT) | FTFSSYSMN |
| 13 | HCDR2 (NT) | SISSSSSYIYYADSVKG |
| 14 | HCDR3 (NT) | ARDGGRTSYTATAHNWFDP |
| 15 | VH | EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPG<br>KGLEWVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNS<br>LRAEDTAVYYCARDGGRTSYTATAHNWFDPWGQGTLVTVSS |
| 16 | DNA VH | GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGC<br>CTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTC<br>ACCTTCAGTAGCTATAGCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCC<br>AGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCCATTAGTAGTAGTA<br>GTAGTTACATATACTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTC<br>ACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCA<br>AATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTAC<br>TGCGCCAGAGATGGTGGAAGAACGTCCTACACCGCCACAG<br>CCCACAATTGGTTCGACCCCTGGGGACAGGGTACATTGGTC<br>ACCGTCTCCTCA |
| 17 | LCDR1 (IMGT) | QSVLFSSNNKNY |
| 18 | LCDR2 (IMGT) | WAS |
| 19 | LCDR3 (IMGT) | QQHASAPPT |
| 20 | LCDR1 (NT) | KSSQSVLFSSNNKNYLA |

| | | |
|---|---|---|
| 21 | LCDR2 (NT) | WASTRES |
| 22 | LCDR3 (NT) | QQHASAPPT |
| 23 | VL | DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLFSSNNKNYLAWYQ QKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAE DVAVYYCQQHASAPPTFGGGTKVEIK |
| 24 | DNA VL | GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTC TCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAG AGTGTTTTATTCAGCTCCAACAATAAGAACTACTTAGCTTGG TACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTA CTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCA GTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCA GCACGCCAGTGCCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAG GTTGAGATCAAA |
| 25 | 重鏈 | EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPG KGLEWVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARDGGRTSYTATAHNWFDPWGQGTLVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| 26 | DNA 重鏈 | GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGC CTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTC ACCTTCAGTAGCTATAGCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCC AGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCCATTAGTAGTAGTA GTAGTTACATATACTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTC ACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCA AATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTAC TGCGCCAGAGATGGTGGAAGAACGTCCTACACCGCCACAG CCCACAATTGGTTCGACCCCTGGGGACAGGGTACATTGGTC ACCGTCTCCTCAGCGAGCACCAAAGGCCCGAGCGTGTTTC CGCTGGCGCCGAGCAGCAAAAGCACCAGCGGCGGCACCGC GGCGCTGGGCTGCCTGGTGAAAGATTATTTTCCGGAACCGG TGACCGTGAGCTGGAACAGCGGCGCGCTGACCAGCGGCGT GCATACCTTTCCGGCGGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTATA GCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCGAGCAGCAGCCTGGG CACCCAGACCTATATTTGCAACGTGAACCATAAACCGAGCA ACACCAAAGTGGATAAAAAAGTGGAACCGAAAAGCTGCGA TAAAACCCATACCTGCCCGCCGTGCCCGGCGCCGGAACTGC TGGGCGGCCCGAGCGTGTTTCTGTTTCCGCCGAAACCGAA AGATACCCTGATGATTAGCCGCACCCCGGAAGTGACCTGCG TGGTGGTGGATGTGAGCCATGAAGATCCGGAAGTGAAATTT AACTGGTATGTGGATGGCGTGGAAGTGCATAACGCGAAAAC CAAACCGCGCGAAGAACAGTATAACAGCACCTATCGCGTG GTGAGCGTGCTGACCGTGCTGCATCAGGATTGGCTGAACGG CAAAGAATATAAATGCAAAGTGAGCAACAAAGCGCTGCCG |

| | | |
|---|---|---|
| | | GCGCCGATTGAAAAAACCATTAGCAAAGCGAAAGGCCAGC<br>CGCGCGAACCGCAGGTGTATACCCTGCCGCCGAGCCGCGAT<br>GAACTGACCAAAAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTGA<br>AAGGCTTTTATCCGAGCGATATTGCGGTGGAATGGGAAAGC<br>AACGGCCAGCCGGAAAACAACTATAAAACCACCCCGCCGG<br>TGCTGGATAGCGATGGCAGCTTTTTTCTGTATAGCAAACTGA<br>CCGTGGATAAAAGCCGCTGGCAGCAGGGCAACGTGTTTAG<br>CTGCAGCGTGATGCATGAAGCGCTGCATAACCATTATACCCA<br>GAAAAGCCTGAGCCTGAGCCCGGGCAAA |
| 27 | 輕鏈 | DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLFSSNNKNYLAWYQ<br>QKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAE<br>DVAVYYCQQHASAPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ<br>LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE<br>QDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK<br>SFNRGEC |
| 28 | DNA 輕鏈 | GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTC<br>TCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAG<br>AGTGTTTTATTCAGCTCCAACAATAAGAACTACTTAGCTTGG<br>TACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTA<br>CTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCA<br>GTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC<br>AGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCA<br>GCACGCCAGTGCCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAG<br>GTTGAGATCAAACGTACGGTGGCCGCTCCCTCCGTGTTCAT<br>CTTCCCACCCTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGCCT<br>CCGTCGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCTCGCGAGGCC<br>AAAGTGCAGTGGAAAGTGGACAACGCCCTGCAGTCCGGCA<br>ACTCCCAGGAATCCGTCACCGAGCAGGACTCCAAGGACAG<br>CACCTACTCCCTGTCCTCCACCCTGACCCTGTCCAAGGCCG<br>ACTACGAGAAGCACAAAGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCA<br>CCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGTCCTTCAACCGG<br>GGCGAGTGC |
| | | **抗 IL-27 Ab2-B** |
| 29 | 重鏈 | EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPG<br>KGLEWVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNS<br>LRAEDTAVYYCARDGGRTSYTATAHNWFDPWGQGTLVTVSS<br>ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS<br>GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVD<br>HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKD<br>TLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK<br>PREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI<br>EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS<br>DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW<br>QEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG |
| 30 | DNA 重鏈 | GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGC<br>CTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTC<br>ACCTTCAGTAGCTATAGCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCC<br>AGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCCATTAGTAGTAGTA<br>GTAGTTACATATACTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTC<br>ACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCA<br>AATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTAC<br>TGCGCCAGAGATGGTGGAAGAACGTCCTACACCGCCACAG |

| | | |
|---|---|---|
| | | CCCACAATTGGTTCGACCCCTGGGGACAGGGTACATTGGTC<br>ACCGTCTCCTCAGCTTCCACCAAGGGCCCCTCCGTGTTCCC<br>TCTGGCCCCTTGCTCCCGGTCCACCTCCGAGTCTACCGCCG<br>CTCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTG<br>ACCGTGTCCTGGAACTCTGGCGCCCTGACCTCCGGCGTGCA<br>CACCTTCCCTGCCGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCC<br>TGTCCAGCGTCGTGACCGTGCCCTCCTCCAGCCTGGGCACC<br>AAGACCTACACCTGTAACGTGGACCACAAGCCCTCCAACA<br>CCAAAGTGGACAAGCGGGTGGAATCTAAGTACGGCCCTCC<br>CTGCCCTTCCTGCCCTGCCCCTGAGTTCCTGGGCGGACCTT<br>CCGTGTTCCTGTTCCCTCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATG<br>ATCTCCCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGT<br>GTCCCAGGAAGATCCCGAAGTCCAGTTCAATTGGTACGTGG<br>ACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAG<br>AGGAACAGTTCAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTG<br>ACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACA<br>AGTGCAAAGTGTCCAACAAGGGCCTGCCCTCCAGCATCGA<br>AAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAGCCC<br>CAAGTGTACACCCTGCCTCCCAGCCAGGAAGAGATGACCA<br>AGAATCAAGTGTCCCTGACTTGTCTGGTCAAGGGCTTCTAC<br>CCCTCCGATATCGCCGTGGAGTGGGAGTCCAACGGCCAGCC<br>CGAGAACAACTACAAGACCACCCCTCCCGTGCTGGACTCC<br>GACGGCTCCTTCTTCCTGTACTCTCGGCTGACCGTGGACAA<br>GTCCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTCTTCTCCTGCTCCGTGA<br>TGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCT<br>GTCCCTGTCTCTGGGC |
| | | **抗 IL-27 Ab3-A** |
| 31 | HCDR1<br>(IMGT) | GFTFRSYG |
| 32 | HCDR2<br>(IMGT) | ISSSSSYI |
| 33 | HCDR3<br>(IMGT) | ARDGGRTSYTATAHNWFDP |
| 34 | HCDR1<br>(NT) | FTFRSYGMN |
| 35 | HCDR2<br>(NT) | SISSSSSYIYYADSVKG |
| 36 | HCDR3<br>(NT) | ARDGGRTSYTATAHNWFDP |
| 37 | VH | EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFRSYGMNWVRQAP<br>GKGLEWVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMN<br>SLRAEDTAVYYCARDGGRTSYTATAHNWFDPWGQGTLVTVS<br>S |
| 38 | DNA VH | GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGC<br>CTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTC<br>ACCTTCCGGAGCTATGGGATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCC<br>AGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCCATTAGTAGTAGTA<br>GTAGTTACATATACTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTC<br>ACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCA<br>AATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTAC<br>TGCGCCAGAGATGGTGGAAGAACGTCCTACACCGCCACAG |

| | | |
|---|---|---|
| | | CCCACAATTGGTTCGACCCCTGGGGACAGGGTACATTGGTC ACCGTCTCCTCA |
| 39 | LCDR1 (IMGT) | QSVLFSSNNKNY |
| 40 | LCDR2 (IMGT) | WAS |
| 41 | LCDR3 (IMGT) | QQHASAPPT |
| 42 | LCDR1 (NT) | KSSQSVLFSSNNKNYLA |
| 43 | LCDR2 (NT) | WASTRES |
| 44 | LCDR3 (NT) | QQHASAPPT |
| 45 | VL | DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLFSSNNKNYLAWYQ QKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAE DVAVYYCQQHASAPPTFGGGTKVEIK |
| 46 | DNA VL | GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTC TCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAG AGTGTTTTATTCAGCTCCAACAATAAGAACTACTTAGCTTGG TACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTA CTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCA GTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCA GCACGCCAGTGCCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAG GTTGAGATCAAA |
| 47 | 重鏈 | EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFRSYGMNWVRQAP GKGLEWVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMN SLRAEDTAVYYCARDGGRTSYTATAHNWFDPWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| 48 | DNA 重鏈 | GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGC CTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTC ACCTTCCGGAGCTATGGGATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCC AGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCCATTAGTAGTAGTA GTAGTTACATATACTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTC ACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCA AATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTAC TGCGCCAGAGATGGTGGAAGAACGTCCTACACCGCCACAG CCCACAATTGGTTCGACCCCTGGGGACAGGGTACATTGGTC ACCGTCTCCTCAGCGAGCACCAAAGGCCCGAGCGTGTTTC CGCTGGCGCCGAGCAGCAAAAGCACCAGCGGCGGCACCGC GGCGCTGGGCTGCCTGGTGAAAGATTATTTTCCGGAACCGG TGACCGTGAGCTGGAACAGCGGCGCGCTGACCAGCGGCGT GCATACCTTTCCGGCGGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTATA GCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCGAGCAGCAGCCTGGG |

| | | |
|---|---|---|
| | | CACCCAGACCTATATTTGCAACGTGAACCATAAACCGAGCA<br>ACACCAAAGTGGATAAAAAAGTGGAACCGAAAAGCTGCGA<br>TAAAACCCATACCTGCCCGCCGTGCCCGGCGCCGGAACTGC<br>TGGGCGGCCCGAGCGTGTTTCTGTTTCCGCCGAAACCGAA<br>AGATACCCTGATGATTAGCCGCACCCCGGAAGTGACCTGCG<br>TGGTGGTGGATGTGAGCCATGAAGATCCGGAAGTGAAATTT<br>AACTGGTATGTGGATGGCGTGGAAGTGCATAACGCGAAAAC<br>CAAACCGCGCGAAGAACAGTATAACAGCACCTATCGCGTG<br>GTGAGCGTGCTGACCGTGCTGCATCAGGATTGGCTGAACGG<br>CAAAGAATATAAATGCAAAGTGAGCAACAAAGCGCTGCCG<br>GCGCCGATTGAAAAAACCATTAGCAAAGCGAAAGGCCAGC<br>CGCGCGAACCGCAGGTGTATACCCTGCCGCCGAGCCGCGAT<br>GAACTGACCAAAAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTGA<br>AAGGCTTTTATCCGAGCGATATTGCGGTGGAATGGGAAAGC<br>AACGGCCAGCCGGAAAACAACTATAAAACCACCCCGCCGG<br>TGCTGGATAGCGATGGCAGCTTTTTTCTGTATAGCAAACTGA<br>CCGTGGATAAAAGCCGCTGGCAGCAGGGCAACGTGTTTAG<br>CTGCAGCGTGATGCATGAAGCGCTGCATAACCATTATACCCA<br>GAAAAGCCTGAGCCTGAGCCCGGGCAAA |
| 49 | 輕鏈 | DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLFSSNNKNYLAWYQ<br>QKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAE<br>DVAVYYCQQHASAPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ<br>LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE<br>QDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK<br>SFNRGEC |
| 50 | DNA 輕鏈 | GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTC<br>TCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAG<br>AGTGTTTTATTCAGCTCCAACAATAAGAACTACTTAGCTTGG<br>TACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTA<br>CTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCA<br>GTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC<br>AGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCA<br>GCACGCCAGTGCCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAG<br>GTTGAGATCAAACGTACGGTGGCCGCTCCCTCCGTGTTCAT<br>CTTCCCACCCTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGCCT<br>CCGTCGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCTCGCGAGGCC<br>AAAGTGCAGTGGAAAGTGGACAACGCCCTGCAGTCCGGCA<br>ACTCCCAGGAATCCGTCACCGAGCAGGACTCCAAGGACAG<br>CACCTACTCCCTGTCCTCCACCCTGACCCTGTCCAAGGCCG<br>ACTACGAGAAGCACAAAGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCA<br>CCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGTCCTTCAACCGG<br>GGCGAGTGC |
| | | **抗 IL-27 Ab3-B** |
| 51 | 重鏈 | EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFRSYGMNWVRQAP<br>GKGLEWVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMN<br>SLRAEDTAVYYCARDGGRTSYTATAHNWFDPWGQGTLVTVS<br>SASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN<br>SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV<br>DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPK<br>DTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT<br>KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSS<br>IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYP |

| | | |
|---|---|---|
| | | SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW<br>QEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG |
| 52 | DNA 重鏈 | GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGC<br>CTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTC<br>ACCTTCCGGAGCTATGGGATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCC<br>AGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCCATTAGTAGTAGTA<br>GTAGTTACATATACTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTC<br>ACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCA<br>AATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTAC<br>TGCGCCAGAGATGGTGGAAGAACGTCCTACACCGCCACAG<br>CCCACAATTGGTTCGACCCCTGGGGACAGGGTACATTGGTC<br>ACCGTCTCCTCAGCTTCCACCAAGGGCCCCTCCGTGTTCCC<br>TCTGGCCCCTTGCTCCCGGTCCACCTCCGAGTCTACCGCCG<br>CTCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTG<br>ACCGTGTCCTGGAACTCTGGCGCCCTGACCTCCGGCGTGCA<br>CACCTTCCCTGCCGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCC<br>TGTCCAGCGTCGTGACCGTGCCCTCCTCCAGCCTGGGCACC<br>AAGACCTACACCTGTAACGTGGACCACAAGCCCTCCAACA<br>CCAAAGTGGACAAGCGGGTGGAATCTAAGTACGGCCCTCC<br>CTGCCCTTCCTGCCCTGCCCCTGAGTTCCTGGGCGGACCTT<br>CCGTGTTCCTGTTCCCTCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATG<br>ATCTCCCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGT<br>GTCCCAGGAAGATCCCGAAGTCCAGTTCAATTGGTACGTGG<br>ACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAG<br>AGGAACAGTTCAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTG<br>ACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACA<br>AGTGCAAAGTGTCCAACAAGGGCCTGCCCTCCAGCATCGA<br>AAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAGCCC<br>CAAGTGTACACCCTGCCTCCCAGCCAGGAAGAGATGACCA<br>AGAATCAAGTGTCCCTGACTTGTCTGGTCAAGGGCTTCTAC<br>CCCTCCGATATCGCCGTGGAGTGGGAGTCCAACGGCCAGCC<br>CGAGAACAACTACAAGACCACCCCTCCCGTGCTGGACTCC<br>GACGGCTCCTTCTTCCTGTACTCTCGGCTGACCGTGGACAA<br>GTCCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTCTTCTCCTGCTCCGTGA<br>TGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCT<br>GTCCCTGTCTCTGGGC |
| | | **抗 IL-27 Ab4-A** |
| 53 | HCDR1<br>(IMGT) | GFTFSRTG |
| 54 | HCDR2<br>(IMGT) | ISSSSSYI |
| 55 | HCDR3<br>(IMGT) | ARDGGRTSYTATAHNWFDP |
| 56 | HCDR1<br>(NT) | FTFSRTGMN |
| 57 | HCDR2<br>(NT) | SISSSSSYIYYADSVKG |
| 58 | HCDR3<br>(NT) | ARDGGRTSYTATAHNWFDP |
| 59 | VH | EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRTGMNWVRQAPG<br>KGLEWVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNS<br>LRAEDTAVYYCARDGGRTSYTATAHNWFDPWGQGTLVTVSS |

| | | |
|---|---|---|
| 60 | DNA VH | GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGC<br>CTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTC<br>ACCTTCAGTAGGACTGGGATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCC<br>AGGGAAGGGGCTGGAATGGGTCTCATCCATTAGTAGTAGTA<br>GTAGTTACATATACTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTC<br>ACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCA<br>AATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTAC<br>TGCGCCAGAGATGGTGGAAGAACGTCCTACACCGCCACAG<br>CCCACAATTGGTTCGACCCCTGGGGACAGGGTACATTGGTC<br>ACCGTCTCCTCA |
| 61 | LCDR1<br>(IMGT) | QSVLFSSNNKNY |
| 62 | LCDR2<br>(IMGT) | WAS |
| 63 | LCDR3<br>(IMGT) | QQHASAPPT |
| 64 | LCDR1<br>(NT) | KSSQSVLFSSNNKNYLA |
| 65 | LCDR2<br>(NT) | WASTRES |
| 66 | LCDR3<br>(NT) | QQHASAPPT |
| 67 | VL | DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLFSSNNKNYLAWYQ<br>QKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAE<br>DVAVYYCQQHASAPPTFGGGTKVEIK |
| 68 | DNA VL | GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTC<br>TCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAG<br>AGTGTTTTATTCAGCTCCAACAATAAGAACTACTTAGCTTGG<br>TACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTA<br>CTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCA<br>GTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC<br>AGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCA<br>GCACGCCAGTGCCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAG<br>GTTGAGATCAAA |
| 69 | 重鏈 | EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRTGMNWVRQAPG<br>KGLEWVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNS<br>LRAEDTAVYYCARDGGRTSYTATAHNWFDPWGQGTLVTVSS<br>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS<br>GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH<br>KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP<br>KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK<br>TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP<br>APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY<br>PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR<br>WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| 70 | DNA 重鏈 | GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGC<br>CTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTC<br>ACCTTCAGTAGGACTGGGATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCC<br>AGGGAAGGGGCTGGAATGGGTCTCATCCATTAGTAGTAGTA<br>GTAGTTACATATACTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTC<br>ACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCA<br>AATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTAC |

| | | |
|---|---|---|
| | | TGCGCCAGAGATGGTGGAAGAACGTCCTACACCGCCACAG<br>CCCACAATTGGTTCGACCCCTGGGGACAGGGTACATTGGTC<br>ACCGTCTCCTCAGCGAGCACCAAAGGCCCGAGCGTGTTTC<br>CGCTGGCGCCGAGCAGCAAAAGCACCAGCGGCGGCACCGC<br>GGCGCTGGGCTGCCTGGTGAAAGATTATTTTCCGGAACCGG<br>TGACCGTGAGCTGGAACAGCGGCGCGCTGACCAGCGGCGT<br>GCATACCTTTCCGGCGGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTATA<br>GCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCGAGCAGCAGCCTGGG<br>CACCCAGACCTATATTTGCAACGTGAACCATAAACCGAGCA<br>ACACCAAAGTGGATAAAAAAGTGGAACCGAAAAGCTGCGA<br>TAAAACCCATACCTGCCCGCCGTGCCCGGCGCCGGAACTGC<br>TGGGCGGCCCGAGCGTGTTTCTGTTTCCGCCGAAACCGAA<br>AGATACCCTGATGATTAGCCGCACCCCGGAAGTGACCTGCG<br>TGGTGGTGGATGTGAGCCATGAAGATCCGGAAGTGAAATTT<br>AACTGGTATGTGGATGGCGTGGAAGTGCATAACGCGAAAAC<br>CAAACCGCGCGAAGAACAGTATAACAGCACCTATCGCGTG<br>GTGAGCGTGCTGACCGTGCTGCATCAGGATTGGCTGAACGG<br>CAAAGAATATAAATGCAAAGTGAGCAACAAAGCGCTGCCG<br>GCGCCGATTGAAAAAACCATTAGCAAAGCGAAAGGCCAGC<br>CGCGCGAACCGCAGGTGTATACCCTGCCGCCGAGCCGCGAT<br>GAACTGACCAAAAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTGA<br>AAGGCTTTTATCCGAGCGATATTGCGGTGGAATGGGAAAGC<br>AACGGCCAGCCGGAAAACAACTATAAAACCACCCCGCCGG<br>TGCTGGATAGCGATGGCAGCTTTTTTCTGTATAGCAAACTGA<br>CCGTGGATAAAAGCCGCTGGCAGCAGGGCAACGTGTTTAG<br>CTGCAGCGTGATGCATGAAGCGCTGCATAACCATTATACCCA<br>GAAAAGCCTGAGCCTGAGCCCGGGCAAA |
| 71 | 輕鏈 | DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLFSSNNKNYLAWYQ<br>QKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAE<br>DVAVYYCQQHASAPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ<br>LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE<br>QDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK<br>SFNRGEC |
| 72 | DNA 輕鏈 | GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTC<br>TCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAG<br>AGTGTTTTATTCAGCTCCAACAATAAGAACTACTTAGCTTGG<br>TACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTA<br>CTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCA<br>GTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC<br>AGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCA<br>GCACGCCAGTGCCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAG<br>GTTGAGATCAAACGTACGGTGGCCGCTCCCTCCGTGTTCAT<br>CTTCCCACCCTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGCCT<br>CCGTCGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCTCGCGAGGCC<br>AAAGTGCAGTGGAAAGTGGACAACGCCCTGCAGTCCGGCA<br>ACTCCCAGGAATCCGTCACCGAGCAGGACTCCAAGGACAG<br>CACCTACTCCCTGTCCTCCACCCTGACCCTGTCCAAGGCCG<br>ACTACGAGAAGCACAAAGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCA<br>CCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGTCCTTCAACCGG<br>GGCGAGTGC |
| | | **抗 IL-27 Ab4-B** |

| | | |
|---|---|---|
| 73 | 重鏈 | EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRTGMNWVRQAPG<br>KGLEWVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNS<br>LRAEDTAVYYCARDGGRTSYTATAHNWFDPWGQGTLVTVSS<br>ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS<br>GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVD<br>HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKD<br>TLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK<br>PREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI<br>EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS<br>DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW<br>QEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG |
| 74 | DNA 重鏈 | GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGC<br>CTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTC<br>ACCTTCAGTAGGACTGGGATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCC<br>AGGGAAGGGGCTGGAATGGGTCTCATCCATTAGTAGTAGTA<br>GTAGTTACATATACTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTC<br>ACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCA<br>AATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTAC<br>TGCGCCAGAGATGGTGGAAGAACGTCCTACACCGCCACAG<br>CCCACAATTGGTTCGACCCCTGGGGACAGGGTACATTGGTC<br>ACCGTCTCCTCAGCTTCCACCAAGGGCCCCTCCGTGTTCCC<br>TCTGGCCCCTTGCTCCCGGTCCACCTCCGAGTCTACCGCCG<br>CTCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTG<br>ACCGTGTCCTGGAACTCTGGCGCCCTGACCTCCGGCGTGCA<br>CACCTTCCCTGCCGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCC<br>TGTCCAGCGTCGTGACCGTGCCCTCCTCCAGCCTGGGCACC<br>AAGACCTACACCTGTAACGTGGACCACAAGCCCTCCAACA<br>CCAAAGTGGACAAGCGGGTGGAATCTAAGTACGGCCCTCC<br>CTGCCCTTCCTGCCCTGCCCCTGAGTTCCTGGGCGGACCTT<br>CCGTGTTCCTGTTCCCTCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATG<br>ATCTCCCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGT<br>GTCCCAGGAAGATCCCGAAGTCCAGTTCAATTGGTACGTGG<br>ACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAG<br>AGGAACAGTTCAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTG<br>ACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACA<br>AGTGCAAAGTGTCCAACAAGGGCCTGCCCTCCAGCATCGA<br>AAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAGCCC<br>CAAGTGTACACCCTGCCTCCCAGCCAGGAAGAGATGACCA<br>AGAATCAAGTGTCCCTGACTTGTCTGGTCAAGGGCTTCTAC<br>CCCTCCGATATCGCCGTGGAGTGGGAGTCCAACGGCCAGCC<br>CGAGAACAACTACAAGACCACCCCTCCCGTGCTGGACTCC<br>GACGGCTCCTTCTTCCTGTACTCTCGGCTGACCGTGGACAA<br>GTCCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTCTTCTCCTGCTCCGTGA<br>TGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCT<br>GTCCCTGTCTCTGGGC |
| | | **抗 IL-27 Ab5-A** |
| 75 | HCDR1<br>(IMGT) | GFTFSRYG |
| 76 | HCDR2<br>(IMGT) | ISSSSAYI |
| 77 | HCDR3<br>(IMGT) | ARDGGRTSYTATAHNWFDP |

| | | |
|---|---|---|
| 78 | HCDR1 (NT) | FTFSRYGMN |
| 79 | HCDR2 (NT) | SISSSSAYILYADSVKG |
| 80 | HCDR3 (NT) | ARDGGRTSYTATAHNWFDP |
| 81 | VH | EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYGMNWVRQAP GKGLEWVSSISSSSAYILYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMN SLRAEDTAVYYCARDGGRTSYTATAHNWFDPWGQGTLVTVS S |
| 82 | DNA VH | GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGC CTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTC ACCTTCAGTAGGTATGGGATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCC AGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCCATTAGTAGTAGTA GTGCTTACATACTGTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTC ACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCA AATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTAC TGCGCCAGAGATGGTGGAAGAACGTCCTACACCGCCACAG CCCACAATTGGTTCGACCCCTGGGGACAGGGTACATTGGTC ACCGTCTCCTCA |
| 83 | LCDR1 (IMGT) | QSVLFSSNNKNY |
| 84 | LCDR2 (IMGT) | WAS |
| 85 | LCDR3 (IMGT) | QQHASAPPT |
| 86 | LCDR1 (NT) | KSSQSVLFSSNNKNYLA |
| 87 | LCDR2 (NT) | WASTRES |
| 88 | LCDR3 (NT) | QQHASAPPT |
| 89 | VL | DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLFSSNNKNYLAWYQ QKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAE DVAVYYCQQHASAPPTFGGGTKVEIK |
| 90 | DNA VL | GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTC TCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAG AGTGTTTTATTCAGCTCCAACAATAAGAACTACTTAGCTTGG TACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTA CTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCA GTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCA GCACGCCAGTGCCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAG GTTGAGATCAAA |
| 91 | 重鏈 | EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYGMNWVRQAP GKGLEWVSSISSSSAYILYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMN SLRAEDTAVYYCARDGGRTSYTATAHNWFDPWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL |

| | | |
|---|---|---|
| | | PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF<br>YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS<br>RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| 92 | DNA 重鏈 | GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGC<br>CTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTC<br>ACCTTCAGTAGGTATGGGATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCC<br>AGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCCATTAGTAGTAGTA<br>GTGCTTACATACTGTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTC<br>ACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCA<br>AATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTAC<br>TGCGCCAGAGATGGTGGAAGAACGTCCTACACCGCCACAG<br>CCCACAATTGGTTCGACCCCTGGGGACAGGGTACATTGGTC<br>ACCGTCTCCTCAGCGAGCACCAAAGGCCCGAGCGTGTTTC<br>CGCTGGCGCCGAGCAGCAAAAGCACCAGCGGCGGCACCGC<br>GGCGCTGGGCTGCCTGGTGAAAGATTATTTTCCGGAACCGG<br>TGACCGTGAGCTGGAACAGCGGCGCGCTGACCAGCGGCGT<br>GCATACCTTTCCGGCGGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTATA<br>GCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCGAGCAGCAGCCTGGG<br>CACCCAGACCTATATTTGCAACGTGAACCATAAACCGAGCA<br>ACACCAAAGTGGATAAAAAAGTGGAACCGAAAAGCTGCGA<br>TAAAACCCATACCTGCCCGCCGTGCCCGGCGCCGGAACTGC<br>TGGGCGGCCCGAGCGTGTTTCTGTTTCCGCCGAAACCGAA<br>AGATACCCTGATGATTAGCCGCACCCCGGAAGTGACCTGCG<br>TGGTGGTGGATGTGAGCCATGAAGATCCGGAAGTGAAATTT<br>AACTGGTATGTGGATGGCGTGGAAGTGCATAACGCGAAAAC<br>CAAACCGCGCGAAGAACAGTATAACAGCACCTATCGCGTG<br>GTGAGCGTGCTGACCGTGCTGCATCAGGATTGGCTGAACGG<br>CAAAGAATATAAATGCAAAGTGAGCAACAAAGCGCTGCCG<br>GCGCCGATTGAAAAAACCATTAGCAAAGCGAAAGGCCAGC<br>CGCGCGAACCGCAGGTGTATACCCTGCCGCCGAGCCGCGAT<br>GAACTGACCAAAAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTGA<br>AAGGCTTTTATCCGAGCGATATTGCGGTGGAATGGGAAAGC<br>AACGGCCAGCCGGAAAACAACTATAAAACCACCCCGCCGG<br>TGCTGGATAGCGATGGCAGCTTTTTTCTGTATAGCAAACTGA<br>CCGTGGATAAAAGCCGCTGGCAGCAGGGCAACGTGTTTAG<br>CTGCAGCGTGATGCATGAAGCGCTGCATAACCATTATACCCA<br>GAAAAGCCTGAGCCTGAGCCCGGGCAAA |
| 93 | 輕鏈 | DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLFSSNNKNYLAWYQ<br>QKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAE<br>DVAVYYCQQHASAPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ<br>LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE<br>QDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK<br>SFNRGEC |
| 94 | DNA 輕鏈 | GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTC<br>TCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAG<br>AGTGTTTTATTCAGCTCCAACAATAAGAACTACTTAGCTTGG<br>TACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTA<br>CTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCA<br>GTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC<br>AGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCA<br>GCACGCCAGTGCCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAG<br>GTTGAGATCAAACGTACGGTGGCCGCTCCCTCCGTGTTCAT |

| | | |
|---|---|---|
| | | CTTCCCACCCTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGCCT<br>CCGTCGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCTCGCGAGGCC<br>AAAGTGCAGTGGAAAGTGGACAACGCCCTGCAGTCCGGCA<br>ACTCCCAGGAATCCGTCACCGAGCAGGACTCCAAGGACAG<br>CACCTACTCCCTGTCCTCCACCCTGACCCTGTCCAAGGCCG<br>ACTACGAGAAGCACAAAGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCA<br>CCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGTCCTTCAACCGG<br>GGCGAGTGC |
| | | **抗 IL-27 Ab5-B** |
| 95 | 重鏈 | EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYGMNWVRQAP<br>GKGLEWVSSISSSSAYILYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMN<br>SLRAEDTAVYYCARDGGRTSYTATAHNWFDPWGQGTLVTVS<br>SASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN<br>SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV<br>DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPK<br>DTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT<br>KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSS<br>IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYP<br>SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW<br>QEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG |
| 96 | DNA 重鏈 | GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGC<br>CTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTC<br>ACCTTCAGTAGGTATGGGATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCC<br>AGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCCATTAGTAGTAGTA<br>GTGCTTACATACTGTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTC<br>ACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCA<br>AATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTAC<br>TGCGCCAGAGATGGTGGAAGAACGTCCTACACCGCCACAG<br>CCCACAATTGGTTCGACCCCTGGGGACAGGGTACATTGGTC<br>ACCGTCTCCTCAGCTTCCACCAAGGGCCCCTCCGTGTTCCC<br>TCTGGCCCCTTGCTCCCGGTCCACCTCCGAGTCTACCGCCG<br>CTCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTG<br>ACCGTGTCCTGGAACTCTGGCGCCCTGACCTCCGGCGTGCA<br>CACCTTCCCTGCCGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCC<br>TGTCCAGCGTCGTGACCGTGCCCTCCTCCAGCCTGGGCACC<br>AAGACCTACACCTGTAACGTGGACCACAAGCCCTCCAACA<br>CCAAAGTGGACAAGCGGGTGGAATCTAAGTACGGCCCTCC<br>CTGCCCTTCCTGCCCTGCCCCTGAGTTCCTGGGCGGACCTT<br>CCGTGTTCCTGTTCCCTCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATG<br>ATCTCCCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGT<br>GTCCCAGGAAGATCCCGAAGTCCAGTTCAATTGGTACGTGG<br>ACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAG<br>AGGAACAGTTCAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTG<br>ACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACA<br>AGTGCAAAGTGTCCAACAAGGGCCTGCCCTCCAGCATCGA<br>AAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAGCCC<br>CAAGTGTACACCCTGCCTCCCAGCCAGGAAGAGATGACCA<br>AGAATCAAGTGTCCCTGACTTGTCTGGTCAAGGGCTTCTAC<br>CCCTCCGATATCGCCGTGGAGTGGGAGTCCAACGGCCAGCC<br>CGAGAACAACTACAAGACCACCCCTCCCGTGCTGGACTCC<br>GACGGCTCCTTCTTCCTGTACTCTCGGCTGACCGTGGACAA<br>GTCCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTCTTCTCCTGCTCCGTGA |

| | | |
|---|---|---|
| | | TGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCT GTCCCTGTCTCTGGGC |
| | | **抗 IL-27 Ab6-A** |
| 97 | HCDR1 (IMGT) | GFTFASYG |
| 98 | HCDR2 (IMGT) | ISSSSSYI |
| 99 | HCDR3 (IMGT) | ARDGGRTSYTATAHNWFDP |
| 100 | HCDR1 (NT) | FTFASYGMN |
| 101 | HCDR2 (NT) | SISSSSSYIYYADSVKG |
| 102 | HCDR3 (NT) | ARDGGRTSYTATAHNWFDP |
| 103 | VH | EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFASYGMNWVRQAP GKGLEWVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMN SLRAEDTAVYYCARDGGRTSYTATAHNWFDPWGQGTLVTVS S |
| 104 | DNA VH | GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGC CTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTC ACCTTCGCTAGCTATGGGATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCC AGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCCATTAGTAGTTCTA GTAGTTACATATACTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTC ACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCA AATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTAC TGCGCCAGAGATGGTGGAAGAACGTCCTACACCGCCACAG CCCACAATTGGTTCGACCCCTGGGGACAGGGTACATTGGTC ACCGTCTCCTCA |
| 105 | LCDR1 (IMGT) | QSVLFSSNNKNY |
| 106 | LCDR2 (IMGT) | WAS |
| 107 | LCDR3 (IMGT) | QQHASAPPT |
| 108 | LCDR1 (NT) | KSSQSVLFSSNNKNYLA |
| 109 | LCDR2 (NT) | WASTRES |
| 110 | LCDR3 (NT) | QQHASAPPT |
| 111 | VL | DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLFSSNNKNYLAWYQ QKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAE DVAVYYCQQHASAPPTFGGGTKVEIK |
| 112 | DNA VL | GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTC TCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAG AGTGTTTTATTCAGCTCCAACAATAAGAACTACTTAGCTTGG TACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTA CTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCA GTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCA |

| | | |
|---|---|---|
| | | GCACGCCAGTGCCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAG<br>GTTGAGATCAAA |
| 113 | 重鏈 | EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFASYGMNWVRQAP<br>GKGLEWVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMN<br>SLRAEDTAVYYCARDGGRTSYTATAHNWFDPWGQGTLVTVS<br>SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN<br>SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN<br>HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK<br>PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA<br>KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL<br>PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF<br>YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS<br>RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| 114 | DNA 重鏈 | GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGC<br>CTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTC<br>ACCTTCGCTAGCTATGGGATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCC<br>AGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCCATTAGTAGTTCTA<br>GTAGTTACATATACTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTC<br>ACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCA<br>AATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTAC<br>TGCGCCAGAGATGGTGGAAGAACGTCCTACACCGCCACAG<br>CCCACAATTGGTTCGACCCCTGGGGACAGGGTACATTGGTC<br>ACCGTCTCCTCAGCGAGCACCAAAGGCCCGAGCGTGTTTC<br>CGCTGGCGCCGAGCAGCAAAAGCACCAGCGGCGGCACCGC<br>GGCGCTGGGCTGCCTGGTGAAAGATTATTTTCCGGAACCGG<br>TGACCGTGAGCTGGAACAGCGGCGCGCTGACCAGCGGCGT<br>GCATACCTTTCCGGCGGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTATA<br>GCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCGAGCAGCAGCCTGGG<br>CACCCAGACCTATATTTGCAACGTGAACCATAAACCGAGCA<br>ACACCAAAGTGGATAAAAAAGTGGAACCGAAAAGCTGCGA<br>TAAAACCCATACCTGCCCGCCGTGCCCGGCGCCGGAACTGC<br>TGGGCGGCCCGAGCGTGTTTCTGTTTCCGCCGAAACCGAA<br>AGATACCCTGATGATTAGCCGCACCCCGGAAGTGACCTGCG<br>TGGTGGTGGATGTGAGCCATGAAGATCCGGAAGTGAAATTT<br>AACTGGTATGTGGATGGCGTGGAAGTGCATAACGCGAAAAC<br>CAAACCGCGCGAAGAACAGTATAACAGCACCTATCGCGTG<br>GTGAGCGTGCTGACCGTGCTGCATCAGGATTGGCTGAACGG<br>CAAAGAATATAAATGCAAAGTGAGCAACAAAGCGCTGCCG<br>GCGCCGATTGAAAAAACCATTAGCAAAGCGAAAGGCCAGC<br>CGCGCGAACCGCAGGTGTATACCCTGCCGCCGAGCCGCGAT<br>GAACTGACCAAAAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTGA<br>AAGGCTTTTATCCGAGCGATATTGCGGTGGAATGGGAAAGC<br>AACGGCCAGCCGGAAAACAACTATAAAACCACCCCGCCGG<br>TGCTGGATAGCGATGGCAGCTTTTTTCTGTATAGCAAACTGA<br>CCGTGGATAAAAGCCGCTGGCAGCAGGGCAACGTGTTTAG<br>CTGCAGCGTGATGCATGAAGCGCTGCATAACCATTATACCCA<br>GAAAAGCCTGAGCCTGAGCCCGGGCAAA |
| 115 | 輕鏈 | DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLFSSNNKNYLAWYQ<br>QKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAE<br>DVAVYYCQQHASAPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ<br>LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE |

| | | |
|---|---|---|
| | | QDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK<br>SFNRGEC |
| 116 | DNA 輕鏈 | GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTC<br>TCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAG<br>AGTGTTTTATTCAGCTCCAACAATAAGAACTACTTAGCTTGG<br>TACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTA<br>CTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCA<br>GTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC<br>AGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCA<br>GCACGCCAGTGCCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAG<br>GTTGAGATCAAACGTACGGTGGCCGCTCCCTCCGTGTTCAT<br>CTTCCCACCCTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGCCT<br>CCGTCGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCTCGCGAGGCC<br>AAAGTGCAGTGGAAAGTGGACAACGCCCTGCAGTCCGGCA<br>ACTCCCAGGAATCCGTCACCGAGCAGGACTCCAAGGACAG<br>CACCTACTCCCTGTCCTCCACCCTGACCCTGTCCAAGGCCG<br>ACTACGAGAAGCACAAAGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCA<br>CCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGTCCTTCAACCGG<br>GGCGAGTGC |
| | | **抗 IL-27 Ab6-B** |
| 117 | 重鏈 | EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFASYGMNWVRQAP<br>GKGLEWVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMN<br>SLRAEDTAVYYCARDGGRTSYTATAHNWFDPWGQGTLVTVS<br>SASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN<br>SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV<br>DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPK<br>DTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT<br>KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSS<br>IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYP<br>SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW<br>QEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG |
| 118 | DNA 重鏈 | GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGC<br>CTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTC<br>ACCTTCGCTAGCTATGGGATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCC<br>AGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCCATTAGTAGTTCTA<br>GTAGTTACATATACTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTC<br>ACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCA<br>AATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTAC<br>TGCGCCAGAGATGGTGGAAGAACGTCCTACACCGCCACAG<br>CCCACAATTGGTTCGACCCCTGGGGACAGGGTACATTGGTC<br>ACCGTCTCCTCAGCTTCCACCAAGGGCCCCTCCGTGTTCCC<br>TCTGGCCCCTTGCTCCCGGTCCACCTCCGAGTCTACCGCCG<br>CTCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTG<br>ACCGTGTCCTGGAACTCTGGCGCCCTGACCTCCGGCGTGCA<br>CACCTTCCCTGCCGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCC<br>TGTCCAGCGTCGTGACCGTGCCCTCCTCCAGCCTGGGCACC<br>AAGACCTACACCTGTAACGTGGACCACAAGCCCTCCAACA<br>CCAAAGTGGACAAGCGGGTGGAATCTAAGTACGGCCCTCC<br>CTGCCCTTCCTGCCCTGCCCCTGAGTTCCTGGGCGGACCTT<br>CCGTGTTCCTGTTCCCTCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATG<br>ATCTCCCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGT<br>GTCCCAGGAAGATCCCGAAGTCCAGTTCAATTGGTACGTGG |

| | | |
|---|---|---|
| | | ACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAG<br>AGGAACAGTTCAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTG<br>ACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACA<br>AGTGCAAAGTGTCCAACAAGGGCCTGCCCTCCAGCATCGA<br>AAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAGCCC<br>CAAGTGTACACCCTGCCTCCCAGCCAGGAAGAGATGACCA<br>AGAATCAAGTGTCCCTGACTTGTCTGGTCAAGGGCTTCTAC<br>CCCTCCGATATCGCCGTGGAGTGGGAGTCCAACGGCCAGCC<br>CGAGAACAACTACAAGACCACCCCTCCCGTGCTGGACTCC<br>GACGGCTCCTTCTTCCTGTACTCTCGGCTGACCGTGGACAA<br>GTCCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTCTTCTCCTGCTCCGTGA<br>TGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCT<br>GTCCCTGTCTCTGGGC |
| | | **抗 IL-27 Ab1-A** |
| 119 | HCDR1 (IMGT) | GFTFRSYG |
| 120 | HCDR2 (IMGT) | ISSSGSYI |
| 121 | HCDR3 (IMGT) | ARDGGRTSYTATAHNWFDP |
| 122 | HCDR1 (NT) | FTFRSYGMN |
| 123 | HCDR2 (NT) | GISSSGSYIYYADSVKG |
| 124 | HCDR3 (NT) | ARDGGRTSYTATAHNWFDP |
| 125 | VH | EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFRSYGMNWVRQAP<br>GKGLEWVSGISSSGSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQM<br>NSLRAEDTAVYYCARDGGRTSYTATAHNWFDPWGQGTLVTV<br>SS |
| 126 | DNA VH | GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGC<br>CTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTC<br>ACCTTCCGTAGCTATGGGATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCC<br>AGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTAGTAGTAGT<br>GGTAGTTACATATACTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGATT<br>CACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGC<br>AAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTA<br>CTGCGCCAGAGATGGTGGAAGAACGTCCTACACCGCCACA<br>GCCCACAATTGGTTCGACCCCTGGGGACAGGGTACATTGGT<br>CACCGTCTCCTCA |
| 127 | LCDR1 (IMGT) | QSVLFSSNNKNY |
| 128 | LCDR2 (IMGT) | WAS |
| 129 | LCDR3 (IMGT) | QQHASAPPT |
| 130 | LCDR1 (NT) | KSSQSVLFSSNNKNYLA |
| 131 | LCDR2 (NT) | WASTRES |
| 132 | LCDR3 (NT) | QQHASAPPT |

| | | |
|---|---|---|
| 133 | VL | DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLFSSNNKNYLAWYQ<br>QKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAE<br>DVAVYYCQQHASAPPTFGGGTKVEIK |
| 134 | DNA VL | GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTC<br>TCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAG<br>AGTGTTTTATTCAGCTCCAACAATAAGAACTACTTAGCTTGG<br>TACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTA<br>CTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCA<br>GTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC<br>AGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCA<br>GCACGCCAGTGCCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAG<br>GTTGAGATCAAA |
| 135 | 重鏈 | EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFRSYGMNWVRQAP<br>GKGLEWVSGISSSGSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQM<br>NSLRAEDTAVYYCARDGGRTSYTATAHNWFDPWGQGTLVTV<br>SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW<br>NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV<br>NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP<br>KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN<br>AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA<br>LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG<br>FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK<br>SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| 136 | DNA 重鏈 | GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGC<br>CTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTC<br>ACCTTCCGTAGCTATGGGATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCC<br>AGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTAGTAGTAGT<br>GGTAGTTACATATACTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGATT<br>CACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGC<br>AAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTA<br>CTGCGCCAGAGATGGTGGAAGAACGTCCTACACCGCCACA<br>GCCCACAATTGGTTCGACCCCTGGGGACAGGGTACATTGGT<br>CACCGTCTCCTCAGCGAGCACCAAAGGCCCGAGCGTGTTT<br>CCGCTGGCGCCGAGCAGCAAAAGCACCAGCGGCGGCACCG<br>CGGCGCTGGGCTGCCTGGTGAAAGATTATTTTCCGGAACCG<br>GTGACCGTGAGCTGGAACAGCGGCGCGCTGACCAGCGGCG<br>TGCATACCTTTCCGGCGGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTAT<br>AGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCGAGCAGCAGCCTGG<br>GCACCCAGACCTATATTTGCAACGTGAACCATAAACCGAGC<br>AACACCAAAGTGGATAAAAAAGTGGAACCGAAAAGCTGCG<br>ATAAAACCCATACCTGCCCGCCGTGCCCGGCGCCGGAACTG<br>CTGGGCGGCCCGAGCGTGTTTCTGTTTCCGCCGAAACCGAA<br>AGATACCCTGATGATTAGCCGCACCCCGGAAGTGACCTGCG<br>TGGTGGTGGATGTGAGCCATGAAGATCCGGAAGTGAAATTT<br>AACTGGTATGTGGATGGCGTGGAAGTGCATAACGCGAAAAC<br>CAAACCGCGCGAAGAACAGTATAACAGCACCTATCGCGTG<br>GTGAGCGTGCTGACCGTGCTGCATCAGGATTGGCTGAACGG<br>CAAAGAATATAAATGCAAAGTGAGCAACAAAGCGCTGCCG<br>GCGCCGATTGAAAAAACCATTAGCAAAGCGAAAGGCCAGC<br>CGCGCGAACCGCAGGTGTATACCCTGCCGCCGAGCCGCGAT<br>GAACTGACCAAAAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTGA<br>AAGGCTTTTATCCGAGCGATATTGCGGTGGAATGGGAAAGC |

| | | |
|---|---|---|
| | | AACGGCCAGCCGGAAAACAACTATAAAACCACCCCGCCGG<br>TGCTGGATAGCGATGGCAGCTTTTTTCTGTATAGCAAACTGA<br>CCGTGGATAAAAGCCGCTGGCAGCAGGGCAACGTGTTTAG<br>CTGCAGCGTGATGCATGAAGCGCTGCATAACCATTATACCCA<br>GAAAAGCCTGAGCCTGAGCCCGGGCAAA |
| 137 | 輕鏈 | DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLFSSNNKNYLAWYQ<br>QKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAE<br>DVAVYYCQQHASAPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ<br>LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE<br>QDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK<br>SFNRGEC |
| 138 | DNA 輕鏈 | GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTC<br>TCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAG<br>AGTGTTTTATTCAGCTCCAACAATAAGAACTACTTAGCTTGG<br>TACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTA<br>CTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCA<br>GTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC<br>AGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCA<br>GCACGCCAGTGCCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAG<br>GTTGAGATCAAACGTACGGTGGCCGCTCCCTCCGTGTTCAT<br>CTTCCCACCCTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGCCT<br>CCGTCGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCTCGCGAGGCC<br>AAAGTGCAGTGGAAAGTGGACAACGCCCTGCAGTCCGGCA<br>ACTCCCAGGAATCCGTCACCGAGCAGGACTCCAAGGACAG<br>CACCTACTCCCTGTCCTCCACCCTGACCCTGTCCAAGGCCG<br>ACTACGAGAAGCACAAAGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCA<br>CCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGTCCTTCAACCGG<br>GGCGAGTGC |
| | | **抗 IL-27 Ab1-B** |
| 139 | 重鏈 | EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFRSYGMNWVRQAP<br>GKGLEWVSGISSSGSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQM<br>NSLRAEDTAVYYCARDGGRTSYTATAHNWFDPWGQGTLVTV<br>SSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW<br>NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCN<br>VDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKP<br>KDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK<br>TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP<br>SSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF<br>YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS<br>RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG |
| 140 | DNA 重鏈 | GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGC<br>CTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTC<br>ACCTTCCGTAGCTATGGGATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCC<br>AGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTAGTAGTAGT<br>GGTAGTTACATATACTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGATT<br>CACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGC<br>AAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTA<br>CTGCGCCAGAGATGGTGGAAGAACGTCCTACACCGCCACA<br>GCCCACAATTGGTTCGACCCCTGGGGACAGGGTACATTGGT<br>CACCGTCTCCTCAGCTTCCACCAAGGGCCCCTCCGTGTTCC<br>CTCTGGCCCCTTGCTCCCGGTCCACCTCCGAGTCTACCGCC<br>GCTCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGT |

| | | |
|---|---|---|
| | | GACCGTGTCCTGGAACTCTGGCGCCCTGACCTCCGGCGTGC<br>ACACCTTCCCTGCCGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCC<br>CTGTCCAGCGTCGTGACCGTGCCCTCCTCCAGCCTGGGCAC<br>CAAGACCTACACCTGTAACGTGGACCACAAGCCCTCCAAC<br>ACCAAAGTGGACAAGCGGGTGGAATCTAAGTACGGCCCTC<br>CCTGCCCTTCCTGCCCTGCCCCTGAGTTCCTGGGCGGACCT<br>TCCGTGTTCCTGTTCCCTCCAAAGCCCAAGGACACCCTGAT<br>GATCTCCCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGAC<br>GTGTCCCAGGAAGATCCCGAAGTCCAGTTCAATTGGTACGT<br>GGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAG<br>AGAGGAACAGTTCAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTG<br>CTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGT<br>ACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGGCCTGCCCTCCAGCAT<br>CGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAG<br>CCCCAAGTGTACACCCTGCCTCCCAGCCAGGAAGAGATGA<br>CCAAGAATCAAGTGTCCCTGACTTGTCTGGTCAAGGGCTTC<br>TACCCCTCCGATATCGCCGTGGAGTGGGAGTCCAACGGCCA<br>GCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCTCCCGTGCTGGAC<br>TCCGACGGCTCCTTCTTCCTGTACTCTCGGCTGACCGTGGA<br>CAAGTCCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTCTTCTCCTGCTCC<br>GTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGT<br>CCCTGTCCCTGTCTCTGGGC |
| 141 | FLAG | DYKDDDDK |
| 142 | 6-HIS | HHHHHH |
| 143 | HA | YPYDVPDYA |

**表 13：Fc 序列 (=CH2+CH3)**

| 名稱 | 別名 | 胺基酸序列 |
|---|---|---|
| Human IgG1 | 1.0 | EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV<br>VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV<br>LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS<br>RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD<br>GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK<br>(SEQ ID NO: 5) |
| Human IgG4 | 4.0 | ESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV<br>SQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ<br>DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEE<br>MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS<br>FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK<br>(SEQ ID NO: 6) |
| Human IgG4 (S228P) | 4.1 | ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV<br>SQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ<br>DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEE<br>MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS<br>FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK<br>(SEQ ID NO: 7) |
| Human IgG4 (S228P / L235E) | 4.2 | ESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV<br>SQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ<br>DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEE<br>MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS<br>FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK<br>(SEQ ID NO: 8) |

## 實例9：抗IL-27 Ab1結合性質及IL-27受體阻斷

【0415】對0至5.0 μg/mL範圍內之濃度下之重組人類IL-27與1 μg/mL濃度之抗IL-27 Ab1之締合及解離進行測定。最終結合動力學參數以及證明模型與資料擬合之優良性之結合模型擬合參數(R2及□2)在**表14**中示出。

【0416】在此項研究中測試之所有物種中，人類IL-27展示對於抗IL-27 Ab1之最強結合親和力(3.86 pM)。重組大鼠及食蟹猴IL-27亦分別以80.9及37.4 pM之值顯示對於抗IL-27 Ab1之強烈親和力，但是比人類蛋白稍弱。藉由與人類蛋白比較，重組小鼠IL-27具有對於抗IL-27 Ab1之最弱親和力，值在nM範圍內(4.43 nM)，如藉由其更慢締合及更快解離速率來指示。

**表14：IL-27與抗IL-27 Ab1之結合及物種交叉反應性之資料匯總**

| 分析物 | $K_D$ (M) | $k_a$ (1/Ms) | $k_d$ (1/s) | 完全 $X^2$ | 完全 $R^2$ |
|---|---|---|---|---|---|
| 人類IL-27 | 3.86E-12 | 5.10E+05 | 1.97E-06 | 0.4055 | 0.9991 |
| 小鼠IL-27 | 4.43E-09 | 5.50E+04 | 2.44E-04 | 0.6732 | 0.9963 |
| 大鼠IL-27 | 8.09E-11 | 2.34E+06 | 1.89E-04 | 0.4685 | 0.9945 |
| 食蟹猴IL-27 | 3.74E-11 | 3.18E+05 | 1.19E-05 | 1.3431 | 0.9979 |

縮略語：IL-27=介白素27，$k_a$=締合常數，$k_d$=解離常數，$K_D$=結合親和力
注意：$R^2$值>0.95及$\chi 2$值<3.0說明模型與資料之良好擬合。

## 實例10：CDR序列比對

【0417】本揭示案之抗IL-27抗體之許多子集在其CDR區域中共有序列同源性，提供變異體CDR序列之多樣性，該等序列已被證實為保持功能性。在本文中明確預期以下共同CDR序列被本揭示案完全支援，且因此在其範圍

內。

【0418】對於抗IL-27 Ab1、抗IL-27 Ab3、抗IL-27 Ab4、抗IL-27 Ab5、抗IL-27 Ab6及抗IL-27 Ab7抗體，此等抗IL-27抗體中之各者之CDR序列之比對揭示廣泛同源性，其中插入可變殘基。具體而言，重鏈CDR1比對揭示以下可變殘基：

HCDR1 (IMGT)

CLUSTAL O(1.2.4) 多重序列比對

| | | | |
|---|---|---|---|
| 1 | GFTFRSYG | 8 | (SEQ ID NO: 119) |
| 5 | GFTFRSYG | 8 | (SEQ ID NO: 31) |
| 4 | GFTFASYG | 8 | (SEQ ID NO: 97) |
| 2 | GFTFSRTG | 8 | (SEQ ID NO: 53) |
| 3 | GFTFSRYG | 8 | (SEQ ID NO: 75) |
| 6 | GFTFSSYS | 8 | (SEQ ID NO: 9) |
| | **** | | |

【0419】因此，此等同源抗體之共同重鏈CDR1(IMGT)序列為N-GFTF[S/A/R][S/R][T/Y][G/S]-C (SEQ ID NO: 144)，且相應地，一般而言，N-GFTFXXXX-C(SEQ ID NO: 145)在本文中預期為共同重鏈CDR1(IMGT)序列，其中X為任何胺基酸殘基。

【0420】抗IL-27 Ab1、抗IL-27 Ab3、抗IL-27 Ab4、抗IL-27 Ab5、抗IL-27 Ab6及抗IL-27 Ab7抗體重鏈CDR2(IMGT)序列之比對揭示以下：

HCDR2 (IMGT)

CLUSTAL O(1.2.4) 多重序列比對

```
10        ISSSGSYI    8       (SEQ ID NO: 120)
11        ISSSSSYI    8       (SEQ ID NO: 98)
7         ISSSSSYI    8       (SEQ ID NO: 32)
9         ISSSSSYI    8       (SEQ ID NO:54)
8         ISSSSAYI    8       (SEQ ID NO: 76)
12        ISSSSSYI    8       (SEQ ID NO: 10)
          ****.:**
```

【0421】因此，此等同源抗體之共同重鏈CDR2(IMGT)序列為N-ISSS[S/G][S/A]YI-C(SEQ ID NO: 146)，且相應地，一般而言，N-ISSSXXYI-C(SEQ ID NO: 147)在本文中預期為共同重鏈CDR2(IMGT)序列，其中X為任何胺基酸殘基。

【0422】人類CDR1(NT)及人類CDR2(NT)序列之比對亦揭示以下：

HCDR1 (NT)

CLUSTAL O(1.2.4) 多重序列比對

```
13        FTFRSYGMN   9       (SEQ ID NO: 34)
16        FTFRSYGMN   9       (SEQ ID NO: 122)
17        FTFASYGMN   9       (SEQ ID NO: 100)
14        FTFSRTGMN   9       (SEQ ID NO: 56)
15        FTFSRYGMN   9       (SEQ ID NO: 78)
18        FTFSSYSMN   9       (SEQ ID NO: 12)
          ***   ***
```

HCDR2 (NT)

CLUSTAL O(1.2.4) 多重序列比對

```
23        GISSSGSYIYYADSVKG 17      (SEQ ID NO: 123)
19        SISSSSSYIYYADSVKG 17      (SEQ ID NO: 35)
20        SISSSSSYIYYADSVKG 17      (SEQ ID NO: 57)
22        SISSSSSYIYYADSVKG 17      (SEQ ID NO: 101)
21        SISSSSAYILYADSVKG 17      (SEQ ID NO: 79)
24        SISSSSSYIYYADSVKG 17      (SEQ ID NO: 13)
          .****.:** *******
```

【0423】因此，此等同源抗體之共同重鏈CDR1(NT)及CDR2(NT)序列分別為N-FTF[S/A/R][S/R][T/Y][G/S]MN-C(SEQ ID NO: 148)及N-[G/S]ISSS[S/G][S/A]YI[L/Y]YADSVKG-C(SEQ ID NO: 149)。考慮到此等共同序列，一般而言在本文中分別涵蓋共同重鏈CDR1(NT)及CDR2(NT)序列N-FTFXXXXMN-C(SEQ ID NO: 150)及N-XISSSXXYIXYADSVKG-C(SEQ ID NO: 151)，其中X為任何胺基酸殘基。

【0424】重鏈CDR3(IMGT或NT)及輕鏈CDR CDR1(IMGT或NT)、CDR2(IMGT或NT)及CDR3(IMGT或NT)在抗IL-27 Ab1、抗IL-27 Ab3、抗IL-27 Ab4、抗IL-27 Ab5、抗IL-27 Ab6及抗IL-27 Ab7之間完全保守。

**實例11：IL-27 – 抗IL-27 Ab1 Fab複合物之結晶化及抗原決定基判定**

【0425】初步結晶試驗使用25 mM Tris pH 7.5、大約30 mM氯化鈉及5%甘油中之10.1 mg/ml之人類 IL-27 – 抗IL-27 Ab1 Fab複合物來建立。預先結晶條件使用PACT篩選(Newman等人,(2005)*Acta Cryst. D* 61: 1426)來鑑別。

【0426】在多種條件下獲得晶體，包括PACT A2(0.1 M SPG(丁二酸、磷酸二氫鈉及甘胺酸)pH 5及25% PEG 1500)。此等晶體用於製得新的種子原液且使用JCSG+篩選(D'Arcy等人,(2007)*Acta Cryst. D Biol Cryst.* 63: 550-54)來建立微矩陣播種(MMS)實驗。

【0427】在100K下、在配備有Eiger2 XE 16M偵測器之station I04, Diamond Light Source, Didcot, England(λ = 0.9795 Å)處收集資料集。資料使用autoPROC(Kabash, (2010)*Acta. Cryst. D. Biol. Cyrst.* 66: 125-32; Vonrhein等人,(2011)*Acta Cryst. Biol. Cryst.* 67: 292-302)來處理且使用STARANISO軟體(Tickle等人, STRANISO. Cambridge, United Kingdon: Global Phasing Ltd.(2018))亦包括Aimless程式(Evans等人,(2013)*Acta Cryst. Biol. Cryst.* 69: 1204-14)來各向異性地截略。

【0428】結構使用分子置換軟體Phaser(McCoy等人,(2007)*J. Appl. Cyrst.* 40: 658-74)及Molrep(Vagin等人,(1997)*J. Appl. Cyrst.* 30: 1022-25)來測定(**圖9**)。如**圖9**示出，抗IL-27 Ab1 Fab結合至IL-27之p28分子。完整抗原決定基-抗體結合部位區域之電子密度經良好定義。抗IL-27 Ab1與p28之間的相互作用在表15中示出。

**表15：抗IL-27 Ab1與p28之相互作用圖譜(≤ 4.0Å)**

| IL27 (p28) | | 抗 IL-27 Ab1 Fab | | | 距離(Å) | 類型 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 殘基 | 原子 | 殘基 | 原子 | CDR 環 | | |
| **Gln37** | $O^{e1}$ | Ser32 | N | L1 | 3.0 | H-鍵 |
| | $C^{b}$ | Phe31 | $C^{d1}$ | L1 | 3.6 | 疏水性 |
| **Leu38** | $C^{g}$ | Phe31 | $C^{z}$ | L1 | 4.1 | 疏水性 |
| **Glu42** | $O^{e1}$ | Ser99 | $O^{g}$ | L3 | 2.7 | H-鍵 |
| **Glu46** | $O^{e2}$ | Tyr59 | $O^{h}$ | H2 | 2.7 | H-鍵 |
| **Val49** | $C^{g1}$ | Tyr57 | $C^{d1}$ | H2 | 3.5 | 疏水性 |
| **Ser50** | $O^{g}$ | Tyr57 | $O^{h}$ | H2 | 2.7 | H-鍵 |
| **Leu142** | $C^{d2}$ | Ser54 | $C^{a}$ | H2 | 3.8 | 疏水性 |
| **Asp146** | $O^{d1,2}$ | Ser53 | $O^{g}$ | H2 | 3.7 | H-鍵 |
| | $O^{d2}$ | Ser54 | $O^{g}$ | H2 | 2.7 | H-鍵 |
| | $O^{d2}$ | Ser56 | $O^{g}$ | H2 | 4.0 | H-鍵 |
| **Arg149** | $N^{e}$ | Thr103 | O | H3 | 3.1 | H-鍵 |
| | $N^{e}$ | Thr106 | O | H3 | 2.9 | H-鍵 |
| | $NH^{2}$ | Gly101 | O | H3 | 3.0 | H-鍵 |
| **His150** | $N^{e2}$ | Thr108 | $O^{g1}$ | H3 | 2.7 | H-鍵 |
| | $N^{d1}$, $C^{e1}$ | Tyr57 | $C^{e2}$,$C^{d2}$ | H2 | 3.5-3.7 | p-疊加 |
| **Phe153** | $C^{z}$ | His110 | $N^{d1}$ | H3 | 3.6 | 疏水性 |
| | $C^{d2}$ | Ala107 | $C^{b}$ | H3 | 3.7 | 疏水性 |
| | $C^{e1}$ | Tyr38 | $C^{e2}$ | L1 | 3.8 | 疏水性 |
| **Leu156** | O | Ser33 | $O^{g}$ | L1 | 2.6 | H-鍵 |
| | $C^{d2}$ | Tyr105 | $C^{d1}$ | H3 | 3.9 | 疏水性 |
| | $C^{d1}$ | Ser33 | $C^{b}$ | L1 | 3.9 | 疏水性 |
| **Leu162** | O | Tyr105 | $O^{h}$ | H3 | 2.8 | H-鍵 |
| **Glu164** | $O^{e1}$ | Thr103 | $O^{g}$ | H3 | 2.6 | H-鍵 |
| | $O^{e2}$ | Lys36 | $N^{z}$ | L1 | 3.9 | 離子性 |

## 實例12：額外抗原決定基定位研究

【0429】進一步抗原決定基定位研究使用IL-27–抗IL-27 Ab1 Fab複合物晶體結構來執行。抗IL-27 Ab1 Fab分子與IL-27之間之相互作用區域使用CCP4套件中之Qt-PISA及NCONT程式來研究(Winn等人,(2011)*Acta Cryst. D Biol. Cryst.* 67: 235-42)。使用Coot(Emsley等人,(2010)*Acta*

*Cryst. D Biol. Cyrst.* 66: 486-501)進行數據分析。

【0430】抗原決定基殘基定義為使用CCP4中之NCONT來評估，具有Fab原子之4 Å內之原子的IL-27胺基酸。連同先前在表15中鑑別並列出之殘基，此等研究發現額外抗原決定基殘基。在4Å內之IL-27p28與抗IL-27 Ab1 Fab之間的所有相互作用在以下表16A中示出。

**表16A:**

| CDR | 抗 IL-27 Ab1 Fab | IL-27 (p28)殘基 |
|---|---|---|
| LC-CDR1 | Leu 30 | Gln 37 |
| | Phe 31 | Gln 37, Leu 38, Phe 153, Ala 157 |
| | Ser 32 | Gln 37 |
| | Ser 33 | Gln 37, Leu 156, Gly 159, Phe 160, Asn 161 |
| | Asn 34 | Leu 156 |
| | Lys 36 | Glu 164 |
| | Tyr 38 | Phe 153 |
| LC-CDR3 | Ala 98 | Leu 38 |
| | Ser 99 | Leu 38, Glu 42 |
| | Ala 100 | Glu 42 |
| HC-CDR1 | Ser 31 | Arg 145* |
| HC-CDR1 | Ser 52 | Asp 146, His 150 |
| | Ser 53 | Leu 142, Asp 146 |
| | Ser 54 | Leu 142, Asp 143, Asp 146 |
| | Ser 56 | Leu 53, Lys 56, Asp 146 |
| | Tyr 57 | Val 49, Ser 50, Leu 53, Asp 146, Leu 147, His 150 |
| | Tyr 59 | Glu 46 |
| | Asn 74 | Leu 142** |
| HC-CDR3 | Gly 101 | Arg 149 |
| | Arg 102 | Arg 149 |
| | Thr 103 | Arg 149, Glu 164 |
| | Ser 104 | Arg 149, Arg 152, Phe 153, Leu 156 |
| | Tyr 105 | Phe 153, Leu 156, Leu 162, Pro 163*, Glu 164 |
| | Thr 106 | Arg 149, Phe 153 |
| | Ala 107 | Arg 149, His 150, Phe 153 |
| | Thr 108 | His 150 |
| | His 110 | Glu 42, Glu 46, Phe 153 |
| | Asn 111 | Arg 149 |

【0431】對於人類IL-27異二聚體，藉由SPR來執行對

於WSX-1及gp130兩者之結合及阻斷研究。人類IL-27以高親和力結合至WSX-1且抗IL-27 Ab1能夠完全抑制結合(**圖10A**)。人類IL-27以更低親和力結合至gp130，與抗IL-27 Ab1不抑制IL-27結合至gp130(**圖10B**)。

【0432】抗IL-27 Ab1與聚-Glu序列之αA及αC螺旋及初始部分相互作用(**圖11**)。重鏈CDR 2及3與p28具有最廣泛接觸(**表16B**)。

**表 16B**：IL27-p28 與抗 IL-27 Ab1 之間之接觸。

| **IL27 (p28)** | | **抗 IL-27 Ab1 Fab** | | | **距離(Å)** | **類型** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **殘基** | 原子 | 殘基 | 原子 | CDR 環 | | |
| **Gln37** | $O^{e1}$ | Ser32 | $O^{g}$ | L1 | 3.0 | H-鍵 |
| | $C^{b}$ | Phe31 | $C^{d1}$ | L1 | 3.6 | 疏水性 |
| **Leu38** | $C^{g}$ | Phe31 | $C^{z}$ | L1 | 3.8 | 疏水性 |
| **Glu42** | $O^{e1}$ | Ser99 | $O^{g}$ | L3 | 2.8 | H-鍵 |
| **Glu46** | $O^{e1}$ | Tyr59 | $O^{h}$ | H2 | 2.8 | H-鍵 |
| **Val49** | $C^{g1}$ | Tyr57 | $C^{d2}$ | H2 | 3.6 | 疏水性 |
| **Ser50** | $O^{g}$ | Tyr57 | $O^{h}$ | H2 | 2.7 | H-鍵 |
| **Leu142** | $C^{d2}$ | Ser54 | $C^{a}$ | H2 | 3.9 | 疏水性 |
| **Asp146** | $O^{d1}$ | Ser53 | $O^{g}$ | H2 | 2.7 | H-鍵 |
| | $O^{d2}$ | Ser54 | $O^{g}$ | H2 | 2.7 | H-鍵 |
| | $O^{d2}$ | Ser56 | $O^{g}$ | H2 | 2.9 | H-鍵 |
| **Arg149** | $N^{e}$ | Thr103 | O | H3 | 2.8 | H-鍵 |
| | $N^{e}$ | Thr106 | O | H3 | 2.8 | H-鍵 |
| | $NH^{2}$ | Gly101 | O | H3 | 3.0 | H-鍵 |
| **His150** | $N^{e2}$ | Thr108 | $O^{g1}$ | H3 | 2.8 | H-鍵 |
| | $N^{d1}$, $C^{e1}$ | Tyr57 | $C^{e1}$,$C^{d1}$ | H2 | 3.5-3.6 | p-疊加 |
| **Phe153** | $C^{z}$ | His110 | $N^{d1}$ | H3 | 3.8 | 疏水性 |
| | $C^{d2}$ | Ala107 | $C^{b}$ | H3 | 3.6 | 疏水性 |
| | $C^{e1}$ | Tyr38 | $C^{e2}$ | L1 | 3.7 | 疏水性 |
| **Leu156** | O | Ser33 | $O^{g}$ | L1 | 2.7 | H-鍵 |
| | $C^{d1}$ | Tyr105 | $C^{d1}$ | H3 | 3.7 | 疏水性 |
| | $C^{d2}$ | Ser33 | $C^{b}$ | L1 | 3.8 | 疏水性 |
| **Leu162** | O | Tyr105 | $O^{h}$ | H3 | 3.1 | H-鍵 |
| **Glu164** | $O^{e1}$ | Thr103 | $O^{g}$ | H3 | 2.7 | H-鍵 |
| | $O^{e2}$ | Lys36 | $N^{z}$ | L1 | 3.9 | 離子性 |

【0433】**圖 12**示出為了在3維空間中對準，使用p28及IL6之IL27/抗IL-27 Ab1與IL23/IL23R之複合物之疊加。IL6上之gp130結合位點與p28上之抗IL-27 Ab1結合位點重疊。然而，p19上之IL23R結合位點不與p28上之抗IL-27 Ab1結合位點重疊。

【0434】**圖 13**示出為了在3維空間中對準，使用p28及

IL6之IL27/抗IL-27 Ab1與IL6/IL6Ra/gp130之複合物之疊加。在此處，IL6上之gp130結合位點再次與p28上之抗IL-27 Ab1結合位點重疊。另外，IL6Ra與EBI-3對準。

【0435】在各個動物之間之序列比對揭示涉及與EBI3之特異性相互作用之p28殘基為完全保守的，且涉及與p28之特異性相互作用之EBI3殘基同樣如此(**圖14A-15B**)。此包含藉由箭頭標記的多個保守鹽橋胺基酸殘基及多個保守疏水氨基酸殘基。

【0436】IL-27異二聚體與IL6/IL6RA之結構對準展示對於兩種異二聚體，次級結構、域及α碳骨架良好對準(**圖16A-16D**)，且對於IL6RA，與EBI3之多個p28相互作用為潛在保守的(**圖16D**)。

【0437】結合親和力資料人類IL-27指示p28具有微弱或未結合gp130或WSX-1單獨(圖17)。EBI3對於單獨gp130不結合，但是對於WSX-1具有中度結合親和力。對於人類IL27之高親和力結合僅在組裝異二聚體觀察到。EBI3對於p28之親和力為5nM。

【0438】在小鼠序列中，與抗IL-27 Ab1結合相互作用之人類p28中之胺基酸大部分為保守的(**圖18A**)；然而，抗IL-27 Ab1與人類p28之Gln37及Leu162相互作用，且Gln37不存在於小鼠序列中，且Leu162對應於小鼠序列中之Cys(**圖18B**)。小鼠p28中之額外二硫鍵亦可干擾抗IL-27 Ab1 LC結合之局部結構性抗原決定基。

【0439】亦存在具有聚-Glu序列之未拆分CD環，包括

來自αC螺旋中之Arg殘基之正電荷之較大區域(**圖19A-19B**)。

**實例13：靶向腎細胞癌中之IL-27表現**

【0440】在腎細胞癌(RCC)中，IL-27之表現增加，且相對於正常腎組織中之各者之表現，RCC腫瘤組織中之EBI3、IL-27p28及IL-27RA之水準增加(**圖20A**)。如與此等轉錄物中之各者之低表現相比，EBI3(**圖20B**)、IL-27RA(**圖20C**)及IL-27p28(**圖20D**)中之各者之高表現與人類個體中之存活概率減少相關。

【0441】IL-27誘導活化人類$CD4^+$T細胞中之可重現基因表現特徵。來自個別供體之末梢血液單核細胞(PBMC)用抗CD3±重組人類IL-27(rhIL-27)活化3天。$CD4^+$T細胞經FACS分選且基因表現藉由微陣列來分析。在用CD3及rhIL-27活化之T細胞中，觀察到多個基因上調或下調，包括經上調之PDCD1、HAVCR2、CD274、LGALS9、GBP5、LAMP3、RGS1、IL12RB2、RSAD2、IFIT3及IFI44L之表現增加，及經下調之GZMA及CD200(**圖21A**)。$CD4^+$T細胞中之IL-27特徵中之首要31種基因在**圖21B**中列出。值得注意地，31種基因中之15種與不佳結果相關，即AIM2、ALPK1、APOL1、GBP5、IFI44、IRF1、LAMP3、LOC400696、PARP3、RGS1、SAMD9L、SOCS1、STAT1、TNFSF13B及XAF1。十二種首要特徵基因(包括STAT1、GBP5、IFI44、XAF1及SOCS1)與RCC中之不佳結

果相關(**圖22A**)，但是此等相同基因不與乳癌(BRCA)中之不佳結果相關(**圖22B**)。

【0442】此外，RCC患者中之EBI3之血漿水準可預測結果。在腎切除手術時，從RCC患者中收集血清樣品，且使用EBI3-特異性抗體對來量測EBI3水準。與來自健康供體之血清比較，RCC患者之血清中之平均EBI3水準升高(**圖23A**)。包含來自懷孕供體之血清作為陽性對照。相對於階段2或階段3，階段4 RCC個體中之EBI3水準為最高的(**圖23B**)；且在具有低血清EBI3水準之RCC患者中，總體存活(**圖23C**)及無疾病存活(**圖23D**)為較高的。

【0443】為了測試抗IL-27 Ab1治療在鼠科RCC模型中之活體內功效，將Renca細胞原位植入左腎中。植入後三天，小鼠用抗IL-27 Ab1或人類IgG1同型對照(50 mg/kg每週兩次)腹膜內治療2週。21天之後，收穫組織，將兩個腎臟稱重以便計算淨腫瘤重量，且將肺轉移在視覺上計數。雖然平均腫瘤重量保持基本上恆定(**圖24A**)，但是如與同型對照治療之小鼠相比，在抗IL-27 Ab1治療之小鼠中，肺轉移顯著降低(**圖24B**)。

【0444】此等資料展示RCC患者之腫瘤中之增加之IL-27p28、EBI3及IL-27RA轉錄物水準與不良預後相關。抗IL-27 Ab1在活體內原位RCC模型中展示單一試劑活性，且對於具有高水準循環EBI3之RCC患者，用抗IL-27 Ab1阻斷IL-27代表有希望的策略。

**實例14：在原位Hepa1-6 HCC小鼠模型中使用抗IL-27 Ab1活體內靶向IL-27**

【0445】為了研究抗IL-27 Ab1抗體在肝癌模型中之活體內功效，將Hepa1-6-Luc腫瘤細胞注射至小鼠之肝臟中，且在植入後第5天、第8天、第12天及第15天，藉由IP注射，給予動物50 mg/kg抗IL-27 Ab1(**圖25A**)。如與hIgG1同型對照治療小鼠相比，在抗IL-27 Ab1治療小鼠中，總通量降低至接近基線(**圖25B**)。

【0446】小鼠模型中之對於抗IL-27 Ab1之反應性為劑量依賴性的。在植入後第5天、第8天、第12天及第15天，小鼠用同型對照、5 mg/kg抗IL-27 Ab1、25 mg/kg抗IL-27 Ab1或50 mg/kg抗IL-27 Ab1治療(**圖26A**)。在用25或50 mg/kg抗IL-27 Ab1治療之小鼠中，腫瘤生長最低，接近基線(**圖26B-26F**)。

【0447】為了測定是否先前定義之由抗IL-27 Ab1誘導之基因表現之臨床前變化在此模型中為相關的，在投與抗IL-27 Ab1之後，分析一系列生物標記物基因之表現(**圖27A-27C**)。首要200種經抑制之基因在**表17A**中示出，且首要200種經誘導之基因在**表17B**中示出。上調及下調基因之完全清單在以上**表11A-11B**中提供。

**表 17A**：在抗 IL-27 Ab1 投與之後 Hepa1-6 小鼠肝臟中之首要 200 種經抑制之基因。

| 基因 | 倍數變化 | p 值 | | 基因 | 倍數變化 | p 值 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| DEFB44-PS | 0.18731 | 0.16963 | | GM7391 | 0.38252 | 0.02063 |
| C1S2 | 0.18735 | 0.00760 | | GM7391 | 0.38252 | 0.02063 |
| HIST1H1B | 0.20429 | 0.13468 | | GM7391 | 0.38252 | 0.02063 |
| GM15114 | 0.20467 | 0.11272 | | GM7391 | 0.38252 | 0.02063 |
| GM2005 | 0.20501 | 0.01692 | | GM7391 | 0.38252 | 0.02063 |
| KHDC1C | 0.21082 | 0.08196 | | GM7391 | 0.38252 | 0.02063 |
| GM2005 | 0.22434 | 0.00235 | | CD109 | 0.38422 | 0.08923 |
| SERPINB7 | 0.22443 | 0.13886 | | TMEM173 | 0.38467 | 0.09117 |
| SERPINB11 | 0.22512 | 0.05938 | | CDH17 | 0.38479 | 0.03381 |
| CXCL3 | 0.22982 | 0.15165 | | KITL | 0.38506 | 0.02871 |
| CDH10 | 0.23008 | 0.04656 | | SKA3 | 0.38794 | 0.19907 |
| MIR1949 | 0.23543 | 0.13071 | | PRC1 | 0.38977 | 0.07960 |
| SLC7A11 | 0.23650 | 0.01951 | | MBOAT1 | 0.39032 | 0.03388 |
| LUZP4 | 0.24896 | 0.09520 | | TOP2A | 0.39357 | 0.06590 |
| IGHV1-81 | 0.25160 | 0.51163 | | 1700049E17RIK2 | 0.39548 | 0.00842 |
| PTPRTOS | 0.25229 | 0.03379 | | SPEER4D | 0.39557 | 0.01189 |
| RP1 | 0.25355 | 0.15378 | | HIST1H3I | 0.39572 | 0.38176 |
| GM15127 | 0.25399 | 0.05002 | | TUBA1A | 0.39616 | 0.01385 |
| CRISP1 | 0.25472 | 0.08655 | | GM22265 | 0.39624 | 0.09085 |
| GM15107 | 0.25489 | 0.05910 | | TRBJ1-7 | 0.39684 | 0.15669 |
| SERPINB5 | 0.25593 | 0.04019 | | KIF20B | 0.39753 | 0.09225 |
| GM7665 | 0.25600 | 0.00338 | | SERPINB2 | 0.39766 | 0.02587 |
| TMEM252 | 0.25889 | 0.01729 | | GM14402 | 0.39768 | 0.24963 |
| PNMA5 | 0.26178 | 0.09220 | | PLK4 | 0.39883 | 0.07277 |
| CXCL15 | 0.26260 | 0.10373 | | C330027C09RIK | 0.40017 | 0.10461 |
| CLEC2G | 0.26543 | 0.03883 | | GM15091 | 0.40058 | 0.07631 |
| MMP13 | 0.26736 | 0.16866 | | NDC80 | 0.40091 | 0.07729 |
| GM15093 | 0.26907 | 0.07413 | | MYBL1 | 0.40096 | 0.16592 |
| VMN1R53 | 0.27031 | 0.06485 | | KIF2C | 0.40131 | 0.07030 |
| GM14409 | 0.27619 | 0.15580 | | GM12603 | 0.40134 | 0.08558 |
| GM11884 | 0.27767 | 0.16819 | | CYP11A1 | 0.40271 | 0.26346 |
| SLC16A4 | 0.27777 | 0.11590 | | FANCI | 0.40316 | 0.17817 |
| MMP12 | 0.27973 | 0.07864 | | CCNA2 | 0.40376 | 0.05984 |
| KIF5C | 0.28118 | 0.10032 | | RACGAP1 | 0.40619 | 0.07336 |
| APELA | 0.28255 | 0.06005 | | NCAPH | 0.40648 | 0.11248 |
| AFP | 0.28256 | 0.04236 | | GM16094 | 0.40657 | 0.03168 |
| IGKV1-122 | 0.28592 | 0.00900 | | CH25H | 0.40668 | 0.30753 |
| A630095E13RIK | 0.29162 | 0.09055 | | GM15398 | 0.40844 | 0.10428 |
| GM15109 | 0.29701 | 0.00582 | | KNTC1 | 0.40858 | 0.13345 |
| OLFR111 | 0.29889 | 0.21068 | | BST1 | 0.40915 | 0.09282 |
| TNS4 | 0.30067 | 0.03812 | | KIF11 | 0.41151 | 0.07520 |
| PLEKHS1 | 0.30148 | 0.07842 | | GM23576 | 0.41226 | 0.26181 |
| LNCENC1 | 0.30470 | 0.09388 | | SHCBP1 | 0.41247 | 0.13607 |
| THBS1 | 0.30908 | 0.02429 | | IGHV1-42 | 0.41274 | 0.44744 |
| PLATR14 | 0.31317 | 0.08123 | | GPRC5A | 0.41537 | 0.03331 |
| RASSF9 | 0.31383 | 0.11251 | | TNFRSF10B | 0.41617 | 0.10473 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| ITGA2 | 0.31895 | 0.06993 | IL23A | 0.41843 | 0.14139 |
| LOC102634388 | 0.32002 | 0.02127 | ERICH2 | 0.41910 | 0.14436 |
| LOC102634388 | 0.32002 | 0.02127 | ANLN | 0.41967 | 0.04088 |
| GM15093 | 0.32036 | 0.03800 | CASC5 | 0.41996 | 0.11775 |
| CEP55 | 0.32092 | 0.10073 | GM17689 | 0.42053 | 0.27734 |
| A630038E17RIK | 0.32118 | 0.13340 | SOX4 | 0.42211 | 0.07946 |
| GM25552 | 0.32317 | 0.12614 | GM22069 | 0.42215 | 0.04943 |
| RPS26 | 0.32662 | 0.18403 | PRR11 | 0.42277 | 0.07500 |
| STRA6 | 0.33040 | 0.04984 | SEMA3C | 0.42285 | 0.02076 |
| GM15093 | 0.33144 | 0.04030 | RETNLA | 0.42307 | 0.04289 |
| PSAT1 | 0.33163 | 0.09265 | FRMD7 | 0.42356 | 0.02106 |
| AKR1C18 | 0.33224 | 0.09827 | TNFRSF11B | 0.42500 | 0.05920 |
| DEPDC1A | 0.33251 | 0.18136 | RAD54L | 0.42591 | 0.16039 |
| GM10439 | 0.33495 | 0.06941 | GM10488 | 0.42650 | 0.00744 |
| GM24916 | 0.33509 | 0.20312 | PLAT | 0.42677 | 0.06470 |
| STC1 | 0.33666 | 0.08291 | GM13790 | 0.42685 | 0.11605 |
| DPPA2 | 0.33711 | 0.08874 | DTL | 0.42697 | 0.16996 |
| E030011O05RIK | 0.33714 | 0.04863 | SERPINB9B | 0.42886 | 0.10643 |
| GM20756 | 0.33749 | 0.02179 | ASNS | 0.42974 | 0.04714 |
| GM22771 | 0.33862 | 0.28971 | GM15097 | 0.42977 | 0.17217 |
| IGKV6-32 | 0.33990 | 0.44350 | TMED6 | 0.43183 | 0.26485 |
| AIM2 | 0.34040 | 0.00912 | SERPINE1 | 0.43312 | 0.03450 |
| C920009B18RIK | 0.34064 | 0.02201 | TPX2 | 0.43325 | 0.05879 |
| BUB1 | 0.34878 | 0.07548 | CENPK | 0.43347 | 0.17724 |
| TICRR | 0.34960 | 0.17718 | 2810429I04RIK | 0.43385 | 0.21706 |
| MIS18BP1 | 0.35250 | 0.09094 | 4930461G14RIK | 0.43432 | 0.17990 |
| MAGEA6 | 0.35303 | 0.20666 | HIST1H2AG | 0.43516 | 0.18735 |
| CHIL3 | 0.35389 | 0.06510 | IER3 | 0.43524 | 0.14140 |
| IGHV1-78 | 0.35720 | 0.28499 | CHRNB1 | 0.43554 | 0.04999 |
| STIL | 0.35848 | 0.14130 | GM5431 | 0.43690 | 0.13001 |
| GM26735 | 0.36001 | 0.06537 | GM13247 | 0.43774 | 0.20349 |
| REG2 | 0.36041 | 0.49690 | AI506816 | 0.43795 | 0.07730 |
| SPRR1A | 0.36134 | 0.00562 | GM7942 | 0.43806 | 0.04319 |
| PARPBP | 0.36204 | 0.14708 | CCNB1 | 0.44021 | 0.03617 |
| PADI4 | 0.36592 | 0.09746 | ZFP345 | 0.44040 | 0.24896 |
| GM14139 | 0.36657 | 0.04225 | IGHV8-8 | 0.44047 | 0.45075 |
| GPC3 | 0.36787 | 0.21392 | ATAD5 | 0.44240 | 0.11428 |
| MS4A6D | 0.37021 | 0.01764 | KDELR3 | 0.44372 | 0.08725 |
| ATP10A | 0.37100 | 0.09774 | CDC25C | 0.44462 | 0.03533 |
| KIF23 | 0.37107 | 0.04316 | IGKV4-72 | 0.44464 | 0.18026 |
| GM20757 | 0.37125 | 0.22483 | OLFR99 | 0.44744 | 0.16218 |
| GM2318 | 0.37176 | 0.01361 | GM25544 | 0.44759 | 0.13854 |
| GM2318 | 0.37176 | 0.01361 | MIR101C | 0.44785 | 0.08179 |
| GM2318 | 0.37176 | 0.01361 | HYDIN | 0.44832 | 0.14992 |
| GM2318 | 0.37176 | 0.01361 | IGHV5-16 | 0.44859 | 0.32098 |
| IGHV1-9 | 0.37183 | 0.35845 | NOP58 | 0.44866 | 0.13787 |
| CPB1 | 0.37389 | 0.54454 | CEL | 0.44913 | 0.50615 |
| TNFSF4 | 0.37410 | 0.14201 | MS4A4A | 0.44926 | 0.11256 |
| RNASE1 | 0.37521 | 0.29355 | BCL2A1B | 0.44968 | 0.00346 |
| TIMP1 | 0.37633 | 0.07652 | IGKV4-59 | 0.44969 | 0.49749 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| GM6020 | 0.37895 | 0.48362 | CCL3 | 0.45007 | 0.10701 |
| 1700049E17RIK2 | 0.37958 | 0.00452 | GM2933 | 0.45077 | 0.16505 |
| IGH-VJ558 | 0.38192 | 0.43479 | FAM102B | 0.45149 | 0.13304 |
| PRRG4 | 0.38250 | 0.10001 | | | |

**表 17B**：在抗 IL-27 Ab1 投與之後 Hepa1-6 小鼠肝臟中之首要 200 種經誘導之基因。

| 基因 | 倍數變化 | p 值 | 基因 | 倍數變化 | p 值 |
|---|---|---|---|---|---|
| MUP-PS12 | 6.33152 | 0.00215 | OLFR724 | 2.07902 | 0.09250 |
| GM26184 | 5.61658 | 0.08504 | GM23277 | 2.07764 | 0.09120 |
| GKN2 | 4.82174 | 0.03776 | A4GNT | 2.07584 | 0.24306 |
| MYH8 | 3.85386 | 0.31903 | MUP21 | 2.07390 | 0.11490 |
| MIR101B | 3.69523 | 0.01108 | GM24147 | 2.07383 | 0.26694 |
| GKN1 | 3.48462 | 0.04511 | MYBPC1 | 2.06732 | 0.13917 |
| SLN | 3.47316 | 0.18221 | CYP3A59 | 2.06303 | 0.26277 |
| MUC5AC | 3.34061 | 0.06276 | ACTN2 | 2.06253 | 0.14714 |
| 2310057J18RIK | 3.04114 | 0.41002 | MIR29A | 2.06200 | 0.03405 |
| PSCA | 3.02691 | 0.12186 | TFF1 | 2.06146 | 0.08032 |
| GM25623 | 2.94838 | 0.01329 | PLA2G1B | 2.05956 | 0.44772 |
| FAM83B | 2.90452 | 0.02016 | GM23021 | 2.05954 | 0.11112 |
| GM23852 | 2.88192 | 0.07627 | GM22607 | 2.04477 | 0.13834 |
| SPTSSB | 2.87259 | 0.09524 | RPL10L | 2.04430 | 0.06920 |
| MIRLET7F-1 | 2.79416 | 0.04469 | ACE2 | 2.03841 | 0.35049 |
| MUP-PS16 | 2.77768 | 0.01138 | PRAMEL3 | 2.03798 | 0.14902 |
| ANXA10 | 2.68901 | 0.10472 | SULT1B1 | 2.03237 | 0.24951 |
| LGALS2 | 2.68519 | 0.13369 | ARL14 | 2.02633 | 0.09522 |
| CHIA1 | 2.67246 | 0.40779 | GM11337 | 2.02394 | 0.02702 |
| AKP3 | 2.66042 | 0.36655 | CNN1 | 2.02048 | 0.02173 |
| SLC13A1 | 2.62180 | 0.29356 | LRIT2 | 2.01905 | 0.05334 |
| GM766 | 2.62086 | 0.40345 | ACOT4 | 2.01479 | 0.21202 |
| GM24537 | 2.61729 | 0.16494 | LOC100125594 | 2.01433 | 0.02079 |
| GM24138 | 2.60556 | 0.03739 | GLB1L2 | 2.01156 | 0.03963 |
| SIS | 2.58535 | 0.37774 | GM25605 | 2.00818 | 0.13287 |
| 2210407C18RIK | 2.58374 | 0.06005 | GM15384 | 2.00171 | 0.02548 |
| S100G | 2.58040 | 0.38773 | GM94 | 1.99674 | 0.10946 |
| GM26354 | 2.54047 | 0.10968 | OLFR1113 | 1.99669 | 0.12774 |
| CKMT2 | 2.53798 | 0.26801 | G630018N14RIK | 1.99666 | 0.30168 |
| GM26055 | 2.52487 | 0.21572 | GM23232 | 1.99430 | 0.06721 |
| GM5885 | 2.47858 | 0.03053 | GM16378 | 1.99415 | 0.03571 |
| AGR2 | 2.45816 | 0.18450 | GM22838 | 1.99362 | 0.08752 |
| VMN1R167 | 2.45428 | 0.09317 | HSD3B5 | 1.99243 | 0.20188 |
| GM25167 | 2.44373 | 0.02641 | OLFR746 | 1.98892 | 0.03312 |
| ATP5C1-PS | 2.43743 | 0.04767 | GM24254 | 1.98755 | 0.13006 |
| GM24470 | 2.43383 | 0.16763 | GM24232 | 1.98629 | 0.22120 |
| MYH2 | 2.40309 | 0.16324 | PRAP1 | 1.98616 | 0.37196 |
| MIR326 | 2.37544 | 0.00590 | ALPI | 1.98615 | 0.41922 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| MIR122 | 2.37543 | 0.02420 | MIR3964 | 1.98298 | 0.03007 |
| MCPT9 | 2.37520 | 0.06227 | GM22787 | 1.98276 | 0.01829 |
| PSG18 | 2.35852 | 0.01151 | GM26081 | 1.98214 | 0.17707 |
| MUC6 | 2.35850 | 0.31084 | GM22242 | 1.98012 | 0.31686 |
| VMN2R115 | 2.35187 | 0.11114 | IGHV1-77 | 1.97991 | 0.47423 |
| GM25498 | 2.35108 | 0.00863 | OLFR740 | 1.97966 | 0.21907 |
| 2010106E10RIK | 2.33919 | 0.46065 | OLFR1201 | 1.97856 | 0.03392 |
| ERBB4 | 2.32759 | 0.03502 | GM22654 | 1.97558 | 0.51008 |
| LYPD8 | 2.31999 | 0.13737 | OLFR747 | 1.97523 | 0.07186 |
| CYP2A5 | 2.30476 | 0.23296 | GM22521 | 1.97342 | 0.10732 |
| BTNL5-PS | 2.30131 | 0.16835 | VMN1R172 | 1.97211 | 0.07313 |
| GM24549 | 2.28941 | 0.11379 | GM13773 | 1.97144 | 0.21792 |
| GM24465 | 2.28686 | 0.23556 | CLEC2H | 1.97034 | 0.20412 |
| SLC26A3 | 2.28613 | 0.34866 | OLFR714 | 1.96697 | 0.08163 |
| DPCR1 | 2.28459 | 0.06528 | GM22284 | 1.96490 | 0.13765 |
| GM11844 | 2.27856 | 0.10541 | GM26342 | 1.96171 | 0.02416 |
| CYP4A32 | 2.26879 | 0.21331 | OLFR190 | 1.96140 | 0.01845 |
| MIR1928 | 2.26702 | 0.01338 | CCDC152 | 1.96048 | 0.03753 |
| GKN3 | 2.26609 | 0.38398 | GM26048 | 1.95935 | 0.18068 |
| KRT4 | 2.26351 | 0.15392 | GM24410 | 1.95853 | 0.18441 |
| PGC | 2.26227 | 0.25834 | LGALS4 | 1.95650 | 0.02146 |
| HIST1H2BA | 2.26012 | 0.03903 | OLFR969 | 1.95620 | 0.09460 |
| SPRR2A3 | 2.25406 | 0.19740 | GM6222 | 1.95616 | 0.09501 |
| IGKV12-41 | 2.23462 | 0.35478 | OLFR913 | 1.95340 | 0.31106 |
| PARD3BOS3 | 2.22662 | 0.11494 | 4930557A04RIK | 1.95314 | 0.06455 |
| CLCA4B | 2.22470 | 0.41766 | GM24750 | 1.95027 | 0.23848 |
| GM23744 | 2.20755 | 0.12172 | GM23043 | 1.94750 | 0.04897 |
| VMN2R-PS129 | 2.20013 | 0.00212 | STFA1 | 1.94574 | 0.08031 |
| GM23241 | 2.19443 | 0.16439 | SUCNR1 | 1.94177 | 0.10776 |
| MYOZ2 | 2.19124 | 0.20907 | MYOM1 | 1.94136 | 0.17534 |
| MIR192 | 2.19083 | 0.05530 | KLK1B22 | 1.93841 | 0.12634 |
| MYH1 | 2.18765 | 0.16532 | GM23917 | 1.93358 | 0.19490 |
| 5033403H07RIK | 2.18709 | 0.12308 | GM15949 | 1.93187 | 0.04498 |
| MIRLET7F-2 | 2.18612 | 0.16167 | OLFR709-PS1 | 1.93037 | 0.07218 |
| GM25009 | 2.18474 | 0.12429 | OBP1A | 1.92773 | 0.34212 |
| MUC13 | 2.18238 | 0.44121 | SULT2A1 | 1.92697 | 0.35277 |
| PPP1R3A | 2.17804 | 0.19680 | GM24786 | 1.92300 | 0.21032 |
| OLFR798 | 2.17172 | 0.00360 | SGK2 | 1.91561 | 0.15674 |
| SERPINA12 | 2.15429 | 0.03094 | MIRLET7C-1 | 1.91086 | 0.07251 |
| GM25864 | 2.15155 | 0.04041 | VMN1R90 | 1.90960 | 0.10180 |
| N-R5S155 | 2.15090 | 0.06906 | GM23342 | 1.90947 | 0.02984 |
| CYP2C65 | 2.14174 | 0.14376 | REG3G | 1.90771 | 0.15987 |
| GM14750 | 2.14105 | 0.05245 | GM24839 | 1.90586 | 0.26313 |
| GM23026 | 2.13427 | 0.08632 | N-R5S157 | 1.90509 | 0.11667 |
| HAMP2 | 2.12517 | 0.26750 | GM25023 | 1.90492 | 0.02529 |
| GM24527 | 2.12509 | 0.07768 | CES2B | 1.90228 | 0.13857 |
| OLFR891 | 2.12488 | 0.07314 | IGHV8-11 | 1.90067 | 0.15551 |
| OLFR68 | 2.12477 | 0.17461 | GM25982 | 1.89862 | 0.05418 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| TRAV6-2 | 2.12335 | 0.16838 | | ATP4A | 1.89851 | 0.39680 |
| CYP4F40 | 2.11940 | 0.18482 | | GM26162 | 1.89809 | 0.01472 |
| TRDN | 2.11902 | 0.23956 | | PNPLA3 | 1.89778 | 0.00313 |
| CFTR | 2.11685 | 0.32080 | | AU015336 | 1.89289 | 0.07944 |
| XIRP2 | 2.10948 | 0.20311 | | GM24621 | 1.89139 | 0.08404 |
| CYP8B1 | 2.10691 | 0.09121 | | CYP2C40 | 1.89106 | 0.40000 |
| GM23629 | 2.10532 | 0.05899 | | GM25602 | 1.89074 | 0.15275 |
| GM25076 | 2.10385 | 0.09801 | | ADGRG7 | 1.88894 | 0.32051 |
| 1700080G11RIK | 2.10309 | 0.16206 | | SLC30A10 | 1.88809 | 0.12880 |
| N-R5S96 | 2.09968 | 0.04925 | | GM25836 | 1.88784 | 0.19345 |
| GM11027 | 2.09669 | 0.30087 | | GM25629 | 1.88723 | 0.11919 |
| SLC22A29 | 2.08861 | 0.26634 | | GM24861 | 1.88583 | 0.03961 |
| GSTT2 | 2.08187 | 0.23716 | | GM21057 | 1.88436 | 0.08496 |
| GM23911 | 2.08111 | 0.19027 | | | | |

【0448】值得注意地，發現抗IL-27 Ab1下調多個關鍵抑制基因，包括PD-L1、TIGIT及AFP表現(**圖28B-28D**)，且EBI3、IL-27及IL27RA之表現沒有顯著變化(**圖28A**)。亦發現在抗IL-27 Ab1投與之後，TGFβ途徑經抑制，且TNFRSF10B、TNFRSF1a及PDGFA之表現減少(**圖28C及圖28E**)。

【0449】此外，使用抗IL-27 Ab1進行之治療改變腫瘤免疫細胞浸潤。抗IL-27 Ab1促進腫瘤微環境中之巨噬細胞及NK轉錄物豐度(TME；**圖29A**)。具體而言，抗IL-27 Ab1使CD206及CD163豐富(**圖29B**)，其為關鍵巨噬細胞相關標記物；且發現抗IL-27 Ab1調節特異性NK相關受體(**圖30**)。NK標記物調節中之不均勻性表明抗IL-27 Ab1影響NK功能且不僅影響HEPA1-6腫瘤中之浸潤。另外，在用抗IL-27 Ab1治療之後，各種其他細胞表面標記物顯示經調節之表現(**圖31**)。

**實例15：TNFSF15作為IL-27抑制之生物標記物**

【0450】TNFSF15(腫瘤壞死因子可溶性因子15)，亦稱為TL1A(TNF樣配體1A)或VEGFI(血管內皮生長因子抑制劑)，係已知在抑制血管生成中起作用之腫瘤壞死因子家族內之細胞介素(參考文獻：VEGI, a novel cytokine of the tumor necrosis factor family, is an angiogenesis inhibitor that suppresses the growth of colon carcinomas in vivo.FASEB J.1999 Human Genome Sciences, Inc.)且可藉由誘導發炎性細胞介素之產生來充當T細胞輔助刺激因子(參見Migone等人, *Immunity 16(3)*:479-92(March 2002); Jin等人,*Mucosal Immunology6*:886-99(December 19, 2012))。在用IL-27抑制劑治療之後，在阻斷IL-27之後，顯示TNFSF15上調，確立其在評估投與意欲抑制IL-27之治療劑之後的IL-27抑制之有效性方面作為生物標記物之效用。

【0451】IL-27抑制活化PBMC中之細胞介素IL-17A、IFNγ(或IFNg)及TNFα(或TNFa)之產生。在存在或不存在IL-27(100 ng/mL)時，來自3個供體之彙集人類PBMC用抗CD3(0.25 μg/mL)刺激3天。將上清液收穫且藉由流式細胞儀珠粒陣列來測試對於IL-17A、IFNγ、TNFα及IL-10之效應；IL-27導致IL-17A、IFNγ及TNFα之產生減少且對於IL-10之產生沒有效應(**圖32A-32D**)。

【0452】相反地，在活化PBMC中用抗IL-27 Ab1阻斷IL-27導致細胞介素產生增加。在存在或不存在抗IL-27

Ab1(1 μg/mL)時，來自3至4個個別供體之PBMC用抗CD3(0.25 μg/mL)刺激4天。將上清液收穫且藉由流式細胞儀珠粒陣列來測試對於IL-17A、IFNγ、TNFα及IL-10之效應；抗IL-27 Ab1導致IL-17A、IFNγ及TNFα之產生增加(**圖33A-33D**)。

【0453】為了測定可作為抗IL-27 Ab1活性之藥效動力學或生物標記物來跟蹤之其他基因表現變化，在活化PBMC中藉由微陣列分析執行基因表現譜建立。在具有或不具有抗IL-27 Ab1(1 μg/mL)的情況下，將來自三個個別供體之PBMC用抗CD3(0.25 μg/mL)刺激24小時。將來自各樣品之RNA分離且處理以便藉由微陣列來建立基因表現譜，測定IL-27抑制之效應。藉由火山圖分析，如與包括MMP1、MMP10及TNFSF15之同型對照相比，在用抗IL-27 Ab1抑制IL-27之後，多種基因差異性地表現，如在表18中示出。**圖34**為代表與對照相比，在IL-27抑制之後之基因表現之$\log_2$倍數變化(x軸)相較於與對照相比，用抗IL-27 Ab1治療之後之基因表現變化之顯著性(p值)(y軸)的火山圖。在IL-27阻斷之後，TNFSF15轉錄物顯著增加。在所有3個個別供體中，與用同型對照治療相比，用抗IL-27 Ab1治療之後，TNFSF15顯示基因表現水準之可重現增加，如在**圖35**中示出。

表 18：在活體外在 IL-27 抑制之後來自 PBMC 之轉錄概況

藉由 IL-27 抑制所誘導之首要 200 種基因

| 基因符號 | 倍數變化：[抗 IL-27 Ab1 / IgG1] | P 值：抗 IL-27 Ab1 相比於 IgG1 |
|---|---|---|
| LOC105375002 | 1.645118 | 0.000457 |
| OR2AG1 | 1.633194 | 0.02143 |
| SNORD115-10 | 1.61366 | 0.042825 |
| MIR548AK | 1.594121 | 0.047753 |
| VTRNA2-1 | 1.539071 | 0.018135 |
| LOC105375837 | 1.528625 | 0.042765 |
| MIR4540 | 1.506249 | 0.014019 |
| TNFSF15 | 1.48874 | 0.00196 |
| LOC105377950 | 1.474449 | 0.017305 |
| LOC105375291 | 1.455875 | 0.037183 |
| LOC392232 | 1.442977 | 0.034733 |
| IFNA6 | 1.435639 | 0.032471 |
| MIG7 | 1.433659 | 0.011024 |
| LOC105369473 | 1.428921 | 0.045657 |
| GAGE1 | 1.427557 | 0.025117 |
| LOC100506098 | 1.426037 | 0.008256 |
| LOC105377643 | 1.416114 | 0.011246 |
| LOC105370479 | 1.414996 | 0.016319 |
| LOC101927342 | 1.387702 | 0.001705 |
| SPO11 | 1.384138 | 0.019734 |
| LOC105374146 | 1.372296 | 0.042536 |
| MMP10 | 1.35563 | 0.035631 |
| MIR513A1 | 1.349552 | 0.003188 |
| LOC105373187 | 1.33789 | 0.011411 |
| MIR302E | 1.329896 | 0.049451 |
| LOC105374715 | 1.328902 | 0.039526 |
| CRYGC | 1.326275 | 0.002843 |
| NR0B1 | 1.322219 | 0.03641 |
| LOC105372823 | 1.322197 | 0.008592 |
| KRT74 | 1.321165 | 0.032883 |
| LOC105375538 | 1.319595 | 0.019808 |
| LOC105378220 | 1.319239 | 0.004044 |
| SNORD116-23 | 1.314349 | 0.035597 |
| ROCK1P1 | 1.311881 | 0.009781 |
| LOC105375734 | 1.310484 | 0.01621 |
| MIR874 | 1.30894 | 0.00796 |
| LOC102467216 | 1.306665 | 0.029327 |
| MIR18B | 1.305409 | 0.02179 |
| LOC105378688 | 1.30501 | 0.005119 |
| PIPSL | 1.303637 | 0.013713 |
| LOC105374484 | 1.302454 | 0.01914 |
| LRRC46 | 1.299851 | 0.040688 |
| SMG7-AS1 | 1.298713 | 0.039351 |
| LOC105378749 | 1.295692 | 0.02812 |
| CT55 | 1.295094 | 0.029095 |

藉由 IL-27 抑制所抑制之首要 200 種基因

| 基因符號 | 倍數變化：[抗 IL-27 Ab1 / IgG1] | P 值：抗 IL-27 Ab1 相比於 IgG1 |
|---|---|---|
| MIR519B | 0.542762 | 0.017631 |
| MIR4272 | 0.633358 | 0.045813 |
| MIR4712 | 0.662079 | 0.013235 |
| MIR4738 | 0.666032 | 0.008113 |
| MIR4668 | 0.676758 | 0.002044 |
| MIR634 | 0.67895 | 0.010185 |
| LINC01233 | 0.695199 | 0.03774 |
| MIR19B2 | 0.706896 | 0.045961 |
| LOC105378073 | 0.712528 | 0.010495 |
| LOC105370770 | 0.716513 | 0.010176 |
| KCCAT198 | 0.72041 | 0.040506 |
| LOC101927552 | 0.721552 | 0.002026 |
| MIR1302-1 | 0.72292 | 0.031298 |
| APOH | 0.729982 | 0.018512 |
| OR56A3 | 0.731084 | 0.014148 |
| SDIM1 | 0.73208 | 0.001115 |
| LOC101928395 | 0.736856 | 0.03984 |
| LCE1F | 0.739268 | 0.025556 |
| LOC100129476 | 0.740716 | 0.005034 |
| C6orf10 | 0.741035 | 0.045023 |
| DDX46 | 0.744975 | 0.031001 |
| MIR544B | 0.745497 | 0.000331 |
| LOC105371152 | 0.745893 | 0.001107 |
| HBZ | 0.746633 | 0.032099 |
| LINC00173 | 0.75377 | 0.046112 |
| MIR95 | 0.754058 | 0.029894 |
| LOC105369893 | 0.758578 | 0.042461 |
| RNU6-58P | 0.761545 | 0.022808 |
| EPYC | 0.763574 | 0.015155 |
| WWC2-AS1 | 0.764054 | 2.67E-05 |
| LOC105370359 | 0.766521 | 0.01068 |
| MIR519A2 | 0.766808 | 0.045329 |
| NSAP11 | 0.768519 | 0.020859 |
| TDGF1 | 0.771131 | 0.010419 |
| LOC646588 | 0.771593 | 0.022006 |
| LOC101927281 | 0.773448 | 0.028332 |
| LOC105374670 | 0.777386 | 0.028457 |
| A2MP1 | 0.778456 | 0.001304 |
| SLC7A11 | 0.779049 | 0.048778 |
| PRH2 | 0.780025 | 0.029219 |
| SNORD114-19 | 0.781894 | 0.040583 |
| LOC105373550 | 0.78246 | 0.003341 |
| LOC101927413 | 0.785604 | 0.025946 |
| MIR765 | 0.785901 | 0.027588 |
| ALDH2 | 0.787067 | 0.03251 |

藉由 IL-27 抑制所誘導之首要 200 種基因

| 基因符號 | 倍數變化：[抗 IL-27 Ab1 / IgG1] | P 值：抗 IL-27 Ab1 相比於 IgG1 |
|---|---|---|
| MPDZ | 1.288722 | 0.005299 |
| HIST1H4B | 1.288471 | 0.02363 |
| LOC105379223 | 1.287376 | 0.007854 |
| POM121L4P | 1.28655 | 0.006754 |
| HIST1H2AH | 1.285763 | 0.045671 |
| OR6C74 | 1.284028 | 0.021357 |
| KRT33A | 1.28161 | 0.041615 |
| PLCE1-AS1 | 1.280197 | 0.023448 |
| ALX1 | 1.279203 | 0.042523 |
| KCNN3 | 1.274928 | 0.01882 |
| LOC105377124 | 1.274321 | 0.01119 |
| BMP15 | 1.272919 | 0.013839 |
| RPLP0P2 | 1.271495 | 0.003828 |
| LOC105374024 | 1.271237 | 0.040873 |
| OR4C5 | 1.270368 | 0.008923 |
| LOC105376234 | 1.269085 | 0.000332 |
| LINC01591 | 1.268954 | 0.010567 |
| LOC101928663 | 1.265242 | 0.003128 |
| LOC105375890 | 1.264046 | 0.005132 |
| IGHV3-16 | 1.2619 | 0.010831 |
| TRIM55 | 1.260372 | 0.014182 |
| LOC105371018 | 1.259721 | 0.026344 |
| LOC105371976 | 1.256944 | 0.030406 |
| LOC100129345 | 1.256654 | 0.011358 |
| LOC105375875 | 1.254562 | 0.047657 |
| TM4SF1 | 1.253654 | 0.008913 |
| LOC105375273 | 1.25346 | 0.035173 |
| LOC101928279 | 1.252743 | 0.015819 |
| MIR4493 | 1.251366 | 0.046562 |
| LOC105376425 | 1.249945 | 0.029786 |
| LOC105376243 | 1.248505 | 0.004647 |
| OR4K17 | 1.24847 | 0.035361 |
| LINC00865 | 1.248322 | 0.007719 |
| CAV3 | 1.246213 | 0.024171 |
| LOC105369830 | 1.244553 | 0.000338 |
| RS1 | 1.244259 | 0.009886 |
| LOC101929284 | 1.243628 | 0.009664 |
| SPATA17-AS1 | 1.243442 | 0.036463 |
| C9orf129 | 1.241344 | 0.008005 |
| TEX12 | 1.239195 | 0.039282 |
| OLIG2 | 1.235907 | 0.016016 |
| SRGAP1 | 1.232365 | 0.0168 |
| LOC105374323 | 1.23136 | 0.006316 |
| MIR1283-1 | 1.230642 | 0.005018 |
| GJD4 | 1.229305 | 0.016043 |
| LOC105374770 | 1.229204 | 0.023076 |

藉由 IL-27 抑制所抑制之首要 200 種基因

| 基因符號 | 倍數變化：[抗 IL-27 Ab1 / IgG1] | P 值：抗 IL-27 Ab1 相比於 IgG1 |
|---|---|---|
| LOC105370607 | 0.787785 | 0.029023 |
| ZNF717 | 0.788458 | 0.019536 |
| MIR7-2 | 0.78937 | 0.024631 |
| OR2Y1 | 0.791148 | 0.005362 |
| FCGR1C | 0.791398 | 0.036053 |
| LOC102723879 | 0.792285 | 0.021851 |
| LOC153910 | 0.793028 | 0.026202 |
| MIR410 | 0.793302 | 0.007555 |
| LOC102725105 | 0.794407 | 0.019386 |
| LOC105373461 | 0.798351 | 0.021561 |
| LOC105373109 | 0.799694 | 0.035357 |
| LOC105376899 | 0.8002 | 0.011314 |
| LOC105375857 | 0.800606 | 0.049069 |
| LOC105371883 | 0.802577 | 0.001618 |
| MIR3121 | 0.804293 | 0.01562 |
| KRTAP19-2 | 0.805488 | 0.007923 |
| LOC105370057 | 0.805791 | 0.036764 |
| LOC105375969 | 0.806373 | 0.002891 |
| TMED3 | 0.807779 | 0.049844 |
| LOC105371856 | 0.809355 | 0.000543 |
| EYA1 | 0.809515 | 0.008405 |
| LOC105372147 | 0.810403 | 0.018231 |
| SNORD115-20 | 0.81087 | 0.01113 |
| LOC105378424 | 0.812013 | 0.025289 |
| LOC105379104 | 0.812998 | 0.026458 |
| LOC105378078 | 0.815137 | 0.043079 |
| PCAT18 | 0.815152 | 0.012051 |
| CRYBA1 | 0.815488 | 0.008079 |
| DOCK4-AS1 | 0.816945 | 0.003652 |
| PFN4 | 0.817389 | 0.017892 |
| LOC105373456 | 0.817412 | 0.047871 |
| LOC105376207 | 0.817593 | 0.03227 |
| RUFY4 | 0.817735 | 0.047204 |
| PGM5P2 | 0.820132 | 0.047774 |
| FLJ20712 | 0.822198 | 0.042585 |
| LOC105378741 | 0.822688 | 0.023776 |
| KIR3DL2 | 0.822791 | 0.017144 |
| IRS4 | 0.824149 | 0.020883 |
| RNF175 | 0.824277 | 0.040132 |
| MIR4473 | 0.824601 | 0.01576 |
| C21orf62-AS1 | 0.825875 | 0.029134 |
| TPI1P3 | 0.826368 | 0.005535 |
| OR6K2 | 0.82656 | 0.027951 |
| LOC105375971 | 0.827067 | 0.028154 |
| LOC105377841 | 0.827522 | 0.046396 |
| LOC105370772 | 0.828585 | 0.019601 |

藉由 IL-27 抑制所誘導之首要 200 種基因

| 基因符號 | 倍數變化：[抗 IL-27 Ab1 / IgG1] | P 值：抗 IL-27 Ab1 相比於 IgG1 |
|---|---|---|
| IGFL2 | 1.226273 | 0.0209 |
| LOC105376944 | 1.225754 | 0.017134 |
| ALG1L | 1.224177 | 0.002154 |
| PCDHB18P | 1.223959 | 0.009905 |
| RIMBP2 | 1.223519 | 0.039249 |
| OR52B4 | 1.22324 | 0.024734 |
| ADGRL2 | 1.223099 | 0.02921 |
| SCG5 | 1.222368 | 0.013456 |
| LOC105376570 | 1.221999 | 0.007463 |
| LOC654841 | 1.221214 | 0.016472 |
| HAS2-AS1 | 1.221198 | 0.047307 |
| SPATA24 | 1.220361 | 0.009933 |
| LINC01538 | 1.218128 | 0.007969 |
| CCDC85C | 1.217577 | 0.040344 |
| LOC105370571 | 1.216124 | 0.013425 |
| LOC101927499 | 1.214266 | 0.029007 |
| TFPI2 | 1.213888 | 0.020451 |
| TSSK3 | 1.212747 | 0.003353 |
| LOC105371818 | 1.21189 | 0.040895 |
| NPY1R | 1.211641 | 0.033039 |
| LOC105376530 | 1.211121 | 0.008511 |
| EVX1-AS | 1.208195 | 0.026851 |
| NPAS3 | 1.207602 | 0.019453 |
| OR51Q1 | 1.206806 | 0.037877 |
| LOC101927418 | 1.206024 | 0.018913 |
| SSTR2 | 1.20578 | 0.043155 |
| LOC653653 | 1.205761 | 0.036703 |
| LOC105372249 | 1.203904 | 0.010203 |
| LOC102723639 | 1.203543 | 0.007388 |
| LOC105375476 | 1.203038 | 0.015508 |
| FKBP7 | 1.201988 | 0.042042 |
| HRAT56 | 1.201942 | 0.020195 |
| MIR4778 | 1.201939 | 0.017579 |
| LOC105378180 | 1.201664 | 0.020417 |
| SCARA3 | 1.200146 | 0.008278 |
| LOC101930294 | 1.199177 | 0.022741 |
| GUCY1A2 | 1.197934 | 0.000492 |
| MGAM2 | 1.197312 | 0.042246 |
| TEX14 | 1.197177 | 0.037082 |
| OR2L13 | 1.19687 | 0.022817 |
| IGSF10 | 1.195837 | 0.02574 |
| SFRP2 | 1.194806 | 0.008784 |
| GALNT16 | 1.194743 | 0.022064 |
| TM4SF19 | 1.194237 | 0.042563 |
| LOC101927055 | 1.194215 | 0.029334 |
| XIRP2-AS1 | 1.194173 | 0.045563 |

藉由 IL-27 抑制所抑制之首要 200 種基因

| 基因符號 | 倍數變化：[抗 IL-27 Ab1 / IgG1] | P 值：抗 IL-27 Ab1 相比於 IgG1 |
|---|---|---|
| OR5H6 | 0.828925 | 0.033792 |
| LOC400958 | 0.829718 | 0.027201 |
| KCNAB1-AS2 | 0.830199 | 0.046563 |
| ANXA8L1 | 0.830719 | 0.017418 |
| LOC102724520 | 0.831113 | 0.019589 |
| ALS2CR11 | 0.831379 | 0.005442 |
| LINC01052 | 0.831661 | 0.038213 |
| MIR492 | 0.8348 | 0.041657 |
| LOC101928119 | 0.835502 | 0.004564 |
| SYT4 | 0.836312 | 0.025009 |
| LOC101928421 | 0.836388 | 0.04031 |
| CASC23 | 0.838526 | 0.026392 |
| LOC105375855 | 0.838859 | 0.027901 |
| LINC00366 | 0.839834 | 0.009281 |
| DEPDC7 | 0.841512 | 0.035067 |
| LOC102724330 | 0.842675 | 0.033285 |
| PLA2G2D | 0.843078 | 0.032033 |
| LINC01166 | 0.844555 | 0.044378 |
| RPE65 | 0.845494 | 0.005261 |
| GLIS3 | 0.845755 | 0.047774 |
| LINC01523 | 0.84612 | 0.021712 |
| LOC105374787 | 0.84724 | 0.001573 |
| IGLV3-32 | 0.84882 | 0.010713 |
| LOC105373595 | 0.849597 | 0.020159 |
| LOC728040 | 0.849791 | 0.01671 |
| LINC00597 | 0.849976 | 0.037685 |
| MIR3591 | 0.850417 | 0.045077 |
| KRTAP10-3 | 0.851393 | 0.03041 |
| ZC3H12B | 0.853207 | 0.026583 |
| LOC105370690 | 0.853241 | 0.001048 |
| ZIC3 | 0.853712 | 0.039829 |
| FGF10-AS1 | 0.853729 | 0.035366 |
| PMS2P5 | 0.854195 | 0.048446 |
| SUGT1P1 | 0.854792 | 0.034214 |
| LOC105369293 | 0.855263 | 0.044491 |
| DEFB119 | 0.85586 | 0.008256 |
| LOC105369488 | 0.856419 | 0.018871 |
| NRXN1 | 0.856769 | 0.047832 |
| LVCAT8 | 0.856829 | 0.028297 |
| KIZ-AS1 | 0.857975 | 0.033864 |
| LOC105378283 | 0.858492 | 0.036091 |
| MIR1290 | 0.858598 | 0.031938 |
| GKAP1 | 0.858622 | 0.042287 |
| LGR5 | 0.858793 | 0.01244 |
| NUDT10 | 0.85898 | 0.015489 |
| DSCAM-AS1 | 0.85983 | 0.003654 |

藉由 IL-27 抑制所誘導之首要 200 種基因

| 基因符號 | 倍數變化：[抗 IL-27 Ab1 / IgG1] | P 值：抗 IL-27 Ab1 相比於 IgG1 |
|---|---|---|
| KCNJ16 | 1.194028 | 0.018938 |
| LOC105370561 | 1.194006 | 0.046886 |
| ASIC2 | 1.193784 | 0.020987 |
| LOC401191 | 1.19219 | 0.013408 |
| INCA1 | 1.189251 | 0.007965 |
| LOC105376161 | 1.188411 | 0.016143 |
| ADAMTS3 | 1.188383 | 0.048302 |
| LOC101928231 | 1.187861 | 0.031467 |
| CMYA5 | 1.187321 | 0.024627 |
| IGSF5 | 1.187268 | 0.046046 |
| MIR3177 | 1.187017 | 0.041887 |
| GPC4 | 1.186929 | 0.023815 |
| OC90 | 1.186462 | 0.046711 |
| ST8SIA6-AS1 | 1.185617 | 0.034159 |
| SPDYE4 | 1.185393 | 0.007728 |
| CHODL-AS1 | 1.185235 | 0.029759 |
| USP17L17 | 1.184052 | 0.037856 |
| LOC105376975 | 1.182382 | 0.011412 |
| LOC101927109 | 1.180499 | 0.008781 |
| CLCNKB | 1.179758 | 0.033508 |
| NR1I2 | 1.179102 | 0.020533 |
| CASC17 | 1.179066 | 0.018346 |
| FAM19A3 | 1.177994 | 0.002009 |
| LOC105375586 | 1.177235 | 0.025561 |
| SUMO1P3 | 1.176228 | 0.027566 |
| FLJ44874 | 1.175661 | 0.037981 |
| NACAP1 | 1.175123 | 0.02547 |
| PTPN3 | 1.175009 | 0.028207 |
| SSX2B | 1.174369 | 0.003748 |
| SSX2B | 1.174369 | 0.003748 |
| LOXHD1 | 1.173847 | 0.008937 |
| LINC01104 | 1.172936 | 0.038443 |
| SERPINI1 | 1.172725 | 0.00357 |
| LOC101928387 | 1.172215 | 0.007858 |
| CDH12 | 1.171839 | 0.00615 |
| LPIN3 | 1.171832 | 0.027473 |
| LOC105369575 | 1.171058 | 0.022101 |
| SHC3 | 1.170409 | 0.014611 |
| AIFM3 | 1.170074 | 0.001628 |
| LOC105370564 | 1.16947 | 0.031193 |
| KCNJ14 | 1.169446 | 0.03716 |
| LOC102723323 | 1.16941 | 0.005804 |
| LOC101929608 | 1.169147 | 0.005278 |
| LINC01039 | 1.168287 | 0.028847 |
| LOC105374980 | 1.168286 | 0.039283 |
| GAL | 1.167357 | 0.013476 |

藉由 IL-27 抑制所抑制之首要 200 種基因

| 基因符號 | 倍數變化：[抗 IL-27 Ab1 / IgG1] | P 值：抗 IL-27 Ab1 相比於 IgG1 |
|---|---|---|
| LOC105376640 | 0.86136 | 0.004118 |
| LOC105377693 | 0.862866 | 0.038576 |
| SFTA3 | 0.863502 | 0.038347 |
| CYYR1-AS1 | 0.864454 | 0.033992 |
| C9orf3 | 0.864736 | 0.006764 |
| LOC105373886 | 0.864772 | 0.012476 |
| LOC105370060 | 0.865766 | 0.0341 |
| CTBP2 | 0.866251 | 0.009633 |
| LOC101927328 | 0.86679 | 0.033119 |
| ZNF449 | 0.866794 | 0.036778 |
| OGN | 0.86879 | 0.02991 |
| MAP1LC3B2 | 0.869085 | 0.00058 |
| ASPN | 0.87022 | 0.049977 |
| LOC105370018 | 0.873226 | 0.033161 |
| LOC105376347 | 0.87418 | 0.033977 |
| OR52D1 | 0.874677 | 0.037917 |
| SFTA1P | 0.87492 | 0.012883 |
| LOC105376658 | 0.877883 | 0.038524 |
| LINC00092 | 0.878605 | 0.03258 |
| ERVK3-2 | 0.878835 | 0.001504 |
| LOC105379385 | 0.878896 | 0.02955 |
| ATP8B3 | 0.879183 | 0.00631 |
| CTRB2 | 0.880249 | 0.025135 |
| LINC01527 | 0.880518 | 0.040258 |
| KRTAP19-7 | 0.880746 | 0.030687 |
| LOC105376244 | 0.881151 | 0.036515 |
| LOC105376554 | 0.881259 | 0.022378 |
| ZNF30 | 0.8823 | 0.024368 |
| LINC00894 | 0.88431 | 0.020883 |
| MIR592 | 0.884366 | 0.023417 |
| LOH12CR2 | 0.886427 | 0.036694 |
| ZNF846 | 0.887147 | 0.019874 |
| LINC01202 | 0.887201 | 0.036865 |
| CACNG4 | 0.8877 | 0.031884 |
| LOC642648 | 0.888364 | 0.019056 |
| LOC105370526 | 0.888491 | 0.002669 |
| TRIM45 | 0.889074 | 0.046329 |
| AQP11 | 0.889428 | 0.005461 |
| ANKEF1 | 0.889878 | 0.019532 |
| PTGDR2 | 0.890525 | 0.042594 |
| LOC100129869 | 0.891023 | 0.036875 |
| RBM12B-AS1 | 0.892387 | 0.00632 |
| LOC105378081 | 0.894442 | 0.029207 |
| MIR365A | 0.895999 | 0.04973 |
| LINC00581 | 0.896004 | 0.048047 |
| LYPD8 | 0.896025 | 0.042973 |

藉由 IL-27 抑制所誘導之首要 200 種基因

| 基因符號 | 倍數變化：[抗 IL-27 Ab1 / IgG1] | P 值：抗 IL-27 Ab1 相比於 IgG1 |
|---|---|---|
| MIR107 | 1.1655 | 0.014498 |
| SCGB1A1 | 1.165175 | 0.007183 |
| LOC101927277 | 1.164914 | 0.022585 |
| LMOD3 | 1.164303 | 0.013973 |
| MIR520G | 1.163434 | 0.033228 |
| LINC01618 | 1.162641 | 0.049271 |
| LOC101929528 | 1.16255 | 0.024828 |
| LOC105375710 | 1.162468 | 0.036178 |
| LOC102724732 | 1.162206 | 0.015044 |
| GEM | 1.161606 | 0.005818 |
| HLX-AS1 | 1.161435 | 0.03007 |
| LOC441239 | 1.160728 | 0.018365 |
| LOC105373823 | 1.157242 | 0.000638 |
| TINAG | 1.157194 | 0.039893 |
| MFAP2 | 1.155841 | 0.026956 |
| TUB-AS1 | 1.154582 | 0.031326 |

藉由 IL-27 抑制所抑制之首要 200 種基因

| 基因符號 | 倍數變化：[抗 IL-27 Ab1 / IgG1] | P 值：抗 IL-27 Ab1 相比於 IgG1 |
|---|---|---|
| OR14I1 | 0.896295 | 0.007798 |
| FAM217A | 0.89866 | 0.019317 |
| TMEM254-AS1 | 0.898681 | 0.049183 |
| LARS2-AS1 | 0.898922 | 0.014049 |
| CCDC150 | 0.899017 | 0.002703 |
| GLI1 | 0.899604 | 0.00209 |
| CD163L1 | 0.90077 | 0.019563 |
| MAP2K2 | 0.901533 | 0.028712 |
| DIRC3 | 0.901772 | 0.047553 |
| IQCC | 0.901863 | 0.009081 |
| IRX6 | 0.901966 | 0.041501 |
| TRIM63 | 0.903387 | 0.048605 |
| SPATA18 | 0.90354 | 0.004953 |
| LPEQ6126 | 0.903553 | 0.030286 |
| RIPPLY3 | 0.905238 | 0.027728 |
| ZNF192P1 | 0.905716 | 0.021822 |

【0454】在後續實驗中，在兩個不同批次抗IL-27 Ab1(1 μg/mL)或同型對照存在下，彙集人類PBMC用抗CD3(0.25 μg/ml)刺激24小時或保持未刺激。將RNA收穫且藉由qPCR，使用基因特異性Taqman探針來量測TNFSF15轉錄物，從而測定TNFSF15相對數量(RQ)。結果證實在IL-27抑制之後TNFSF15表現增加，且發現其依賴於免疫細胞活化，因為在靜止PBMC中，用抗IL-27 Ab1治療之後，TNFSF15表現不增加，如在**圖36A-36B**中示出。

【0455】在將單核球補充至PBMC培養物中時，TNFSF15轉錄物之相對增加進一步增強。彙集人類PBMC為保持靜止的(靜止PBMC)、補充有1:2比率之從PBMC富集之單核球的PBMC(靜止PBMC+單核球)、保持靜止之單獨單核球(靜止單核球)、用抗CD3活化之PBMC(0.25 μg/mL)(活化PMBC)或補充有1:2比率之單核球且用抗CD3

(0.25 μg/mL)活化之PBMC(活化PMBC+單核球)。將細胞培養24小時，將然後RNA分離以便藉由qPCR來測定TNFSF15水準。**圖37**中之值表示與同型對照相比，用抗IL-27 Ab1抑制IL-27之後的TNFSF15轉錄物之倍數變化。

【0456】增強TNFSF15轉錄物之效應對於IL-27阻斷為特異性的，且對於靶向CD39或CD112R之其他抗體而言，未觀察到此效應，如**圖38**示出。在此處，在IgG1對照抗體、抗IL-27抗體(抗IL-27 Ab1、1 μg/mL)、抗CD39 IgG4抗體(1 μg/mL)、抗CD112R IgG1抗體(1 μg/mL)或抗CD112R IgG4抗體(1 μg/mL)存在下，將彙集人類PBMC用單核球衍生巨噬細胞補充且用抗CD3(0.25 μg/mL)刺激24小時。在24小時處收穫RNA；使用人類TL1A/TNFSF15 DuoSet ELISA(R&D Systems)，量測細胞培養上清液中之TNFSF15轉錄物。

【0457】此外，如**圖39A**及**圖39B**示出，在活化PBMC中，用抗IL-27 Ab1阻斷IL-27之後，亦發現分泌TNFSF15蛋白增加，且與轉錄物相比，動力學延遲(**圖39A-39B**)。在IgG1對照或抗IL-27抗體(抗IL-27 Ab1，1 μg/mL)存在下，彙集人類PBMC用單核球衍生巨噬細胞補充且用抗CD3(0.25 μg/mL)刺激。在第1天、第2天及第5天，收穫RNA，且對於各時間點，TNFSF15轉錄物相對數量(RQ)藉由qPCR來測定。在不同時間收穫培養物上清液；TNFSF15蛋白使用夾心ELISA來量測。

【序列表】

<110> 美商表面腫瘤學有限責任公司(SURFACE ONCOLOGY, LLC.)

<120> 抗 IL-27 抗體及其用途

<140> TW 109133399
<141> 2020-09-25
<150> US 63/081,705
<151> 2020-09-22
<150> US 62/906,008
<151> 2019-09-25

<160> 156

<170> PatentIn 3.5版

<210> 1
<211> 229
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人類 EBI3 蛋白

<400> 1

```
Met Thr Pro Gln Leu Leu Leu Ala Leu Val Leu Trp Ala Ser Cys Pro
1               5                  10                  15

Pro Cys Ser Gly Arg Lys Gly Pro Pro Ala Ala Leu Thr Leu Pro Arg
            20                  25                  30

Val Gln Cys Arg Ala Ser Arg Tyr Pro Ile Ala Val Asp Cys Ser Trp
        35                  40                  45

Thr Leu Pro Pro Ala Pro Asn Ser Thr Ser Pro Val Ser Phe Ile Ala
    50                  55                  60

Thr Tyr Arg Leu Gly Met Ala Ala Arg Gly His Ser Trp Pro Cys Leu
65                  70                  75                  80

Gln Gln Thr Pro Thr Ser Thr Ser Cys Thr Ile Thr Asp Val Gln Leu
                85                  90                  95

Phe Ser Met Ala Pro Tyr Val Leu Asn Val Thr Ala Val His Pro Trp
            100                 105                 110

Gly Ser Ser Ser Ser Phe Val Pro Phe Ile Thr Glu His Ile Ile Lys
        115                 120                 125
```

Pro Asp Pro Pro Glu Gly Val Arg Leu Ser Pro Leu Ala Glu Arg Gln
130 135 140

Leu Gln Val Gln Trp Glu Pro Pro Gly Ser Trp Pro Phe Pro Glu Ile
145 150 155 160

Phe Ser Leu Lys Tyr Trp Ile Arg Tyr Lys Arg Gln Gly Ala Ala Arg
165 170 175

Phe His Arg Val Gly Pro Ile Glu Ala Thr Ser Phe Ile Leu Arg Ala
180 185 190

Val Arg Pro Arg Ala Arg Tyr Tyr Val Gln Val Ala Ala Gln Asp Leu
195 200 205

Thr Asp Tyr Gly Glu Leu Ser Asp Trp Ser Leu Pro Ala Thr Ala Thr
210 215 220

Met Ser Leu Gly Lys
225

<210> 2
<211> 243
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人類 p28 蛋白

<400> 2

Met Gly Gln Thr Ala Gly Asp Leu Gly Trp Arg Leu Ser Leu Leu Leu
1 5 10 15

Leu Pro Leu Leu Leu Val Gln Ala Gly Val Trp Gly Phe Pro Arg Pro
20 25 30

Pro Gly Arg Pro Gln Leu Ser Leu Gln Glu Leu Arg Arg Glu Phe Thr
35 40 45

Val Ser Leu His Leu Ala Arg Lys Leu Leu Ser Glu Val Arg Gly Gln
50 55 60

Ala His Arg Phe Ala Glu Ser His Leu Pro Gly Val Asn Leu Tyr Leu
65 70 75 80

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

Trp Arg Arg Leu Ser Asp Pro Glu Arg Leu Cys Phe Ile Ser Thr Thr
100 105 110

Leu Gln Pro Phe His Ala Leu Leu Gly Gly Leu Gly Thr Gln Gly Arg
115 120 125

Trp Thr Asn Met Glu Arg Met Gln Leu Trp Ala Met Arg Leu Asp Leu
130 135 140

Arg Asp Leu Gln Arg His Leu Arg Phe Gln Val Leu Ala Ala Gly Phe
145 150 155 160

Asn Leu Pro Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu
165 170 175

Arg Lys Gly Leu Leu Pro Gly Ala Leu Gly Ser Ala Leu Gln Gly Pro
180 185 190

Ala Gln Val Ser Trp Pro Gln Leu Leu Ser Thr Tyr Arg Leu Leu His
195 200 205

Ser Leu Glu Leu Val Leu Ser Arg Ala Val Arg Glu Leu Leu Leu Leu
210 215 220

Ser Lys Ala Gly His Ser Val Trp Pro Leu Gly Phe Pro Thr Leu Ser
225 230 235 240

Pro Gln Pro

<210> 3
<211> 636
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人類 WSX1

<400> 3

Met Arg Gly Gly Arg Gly Ala Pro Phe Trp Leu Trp Pro Leu Pro Lys
1 5 10 15

Leu Ala Leu Leu Pro Leu Leu Trp Val Leu Phe Gln Arg Thr Arg Pro
20 25 30

Gln Gly Ser Ala Gly Pro Leu Gln Cys Tyr Gly Val Gly Pro Leu Gly
35 40 45

Asp Leu Asn Cys Ser Trp Glu Pro Leu Gly Asp Leu Gly Ala Pro Ser
50 55 60

Glu Leu His Leu Gln Ser Gln Lys Tyr Arg Ser Asn Lys Thr Gln Thr
65 70 75 80

Val Ala Val Ala Ala Gly Arg Ser Trp Val Ala Ile Pro Arg Glu Gln
85 90 95

Leu Thr Met Ser Asp Lys Leu Leu Val Trp Gly Thr Lys Ala Gly Gln
100 105 110

Pro Leu Trp Pro Pro Val Phe Val Asn Leu Glu Thr Gln Met Lys Pro
115 120 125

Asn Ala Pro Arg Leu Gly Pro Asp Val Asp Phe Ser Glu Asp Asp Pro
130 135 140

Leu Glu Ala Thr Val His Trp Ala Pro Pro Thr Trp Pro Ser His Lys
145 150 155 160

Val Leu Ile Cys Gln Phe His Tyr Arg Arg Cys Gln Glu Ala Ala Trp
165 170 175

Thr Leu Leu Glu Pro Glu Leu Lys Thr Ile Pro Leu Thr Pro Val Glu
180 185 190

Ile Gln Asp Leu Glu Leu Ala Thr Gly Tyr Lys Val Tyr Gly Arg Cys
195 200 205

Arg Met Glu Lys Glu Glu Asp Leu Trp Gly Glu Trp Ser Pro Ile Leu
210 215 220

Ser Phe Gln Thr Pro Pro Ser Ala Pro Lys Asp Val Trp Val Ser Gly
225 230 235 240

Asn Leu Cys Gly Thr Pro Gly Gly Glu Glu Pro Leu Leu Leu Trp Lys

245 250 255

Ala Pro Gly Pro Cys Val Gln Val Ser Tyr Lys Val Trp Phe Trp Val
260 265 270

Gly Gly Arg Glu Leu Ser Pro Glu Gly Ile Thr Cys Cys Cys Ser Leu
275 280 285

Ile Pro Ser Gly Ala Glu Trp Ala Arg Val Ser Ala Val Asn Ala Thr
290 295 300

Ser Trp Glu Pro Leu Thr Asn Leu Ser Leu Val Cys Leu Asp Ser Ala
305 310 315 320

Ser Ala Pro Arg Ser Val Ala Val Ser Ser Ile Ala Gly Ser Thr Glu
325 330 335

Leu Leu Val Thr Trp Gln Pro Gly Pro Gly Glu Pro Leu Glu His Val
340 345 350

Val Asp Trp Ala Arg Asp Gly Asp Pro Leu Glu Lys Leu Asn Trp Val
355 360 365

Arg Leu Pro Pro Gly Asn Leu Ser Ala Leu Leu Pro Gly Asn Phe Thr
370 375 380

Val Gly Val Pro Tyr Arg Ile Thr Val Thr Ala Val Ser Ala Ser Gly
385 390 395 400

Leu Ala Ser Ala Ser Ser Val Trp Gly Phe Arg Glu Glu Leu Ala Pro
405 410 415

Leu Val Gly Pro Thr Leu Trp Arg Leu Gln Asp Ala Pro Pro Gly Thr
420 425 430

Pro Ala Ile Ala Trp Gly Glu Val Pro Arg His Gln Leu Arg Gly His
435 440 445

Leu Thr His Tyr Thr Leu Cys Ala Gln Ser Gly Thr Ser Pro Ser Val
450 455 460

Cys Met Asn Val Ser Gly Asn Thr Gln Ser Val Thr Leu Pro Asp Leu
465 470 475 480

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

Gln Gly Pro Pro Gly Pro Ile Leu Arg Leu His Leu Pro Asp Asn Thr
500 505 510

Leu Arg Trp Lys Val Leu Pro Gly Ile Leu Phe Leu Trp Gly Leu Phe
515 520 525

Leu Leu Gly Cys Gly Leu Ser Leu Ala Thr Ser Gly Arg Cys Tyr His
530 535 540

Leu Arg His Lys Val Leu Pro Arg Trp Val Trp Glu Lys Val Pro Asp
545 550 555 560

Pro Ala Asn Ser Ser Ser Gly Gln Pro His Met Glu Gln Val Pro Glu
565 570 575

Ala Gln Pro Leu Gly Asp Leu Pro Ile Leu Glu Val Glu Glu Met Glu
580 585 590

Pro Pro Pro Val Met Glu Ser Ser Gln Pro Ala Gln Ala Thr Ala Pro
595 600 605

Leu Asp Ser Gly Tyr Glu Lys His Phe Leu Pro Thr Pro Glu Glu Leu
610 615 620

Gly Leu Leu Gly Pro Pro Arg Pro Gln Val Leu Ala
625 630 635

<210> 4
<211> 918
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人類 gp130 蛋白

<400> 4

Met Leu Thr Leu Gln Thr Trp Leu Val Gln Ala Leu Phe Ile Phe Leu
1 5 10 15

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

Pro Glu Ser Pro Val Val Gln Leu His Ser Asn Phe Thr Ala Val Cys
35 40 45

Val Leu Lys Glu Lys Cys Met Asp Tyr Phe His Val Asn Ala Asn Tyr
50 55 60

Ile Val Trp Lys Thr Asn His Phe Thr Ile Pro Lys Glu Gln Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Ile Asn Arg Thr Ala Ser Ser Val Thr Phe Thr Asp Ile Ala Ser
85 90 95

Leu Asn Ile Gln Leu Thr Cys Asn Ile Leu Thr Phe Gly Gln Leu Glu
100 105 110

Gln Asn Val Tyr Gly Ile Thr Ile Ile Ser Gly Leu Pro Pro Glu Lys
115 120 125

Pro Lys Asn Leu Ser Cys Ile Val Asn Glu Gly Lys Lys Met Arg Cys
130 135 140

Glu Trp Asp Gly Gly Arg Glu Thr His Leu Glu Thr Asn Phe Thr Leu
145 150 155 160

Lys Ser Glu Trp Ala Thr His Lys Phe Ala Asp Cys Lys Ala Lys Arg
165 170 175

Asp Thr Pro Thr Ser Cys Thr Val Asp Tyr Ser Thr Val Tyr Phe Val
180 185 190

Asn Ile Glu Val Trp Val Glu Ala Glu Asn Ala Leu Gly Lys Val Thr
195 200 205

Ser Asp His Ile Asn Phe Asp Pro Val Tyr Lys Val Lys Pro Asn Pro
210 215 220

Pro His Asn Leu Ser Val Ile Asn Ser Glu Glu Leu Ser Ser Ile Leu
225 230 235 240

Lys Leu Thr Trp Thr Asn Pro Ser Ile Lys Ser Val Ile Ile Leu Lys
245 250 255

Tyr Asn Ile Gln Tyr Arg Thr Lys Asp Ala Ser Thr Trp Ser Gln Ile

260 265 270

Pro Pro Glu Asp Thr Ala Ser Thr Arg Ser Ser Phe Thr Val Gln Asp
275 280 285

Leu Lys Pro Phe Thr Glu Tyr Val Phe Arg Ile Arg Cys Met Lys Glu
290 295 300

Asp Gly Lys Gly Tyr Trp Ser Asp Trp Ser Glu Glu Ala Ser Gly Ile
305 310 315 320

Thr Tyr Glu Asp Arg Pro Ser Lys Ala Pro Ser Phe Trp Tyr Lys Ile
325 330 335

Asp Pro Ser His Thr Gln Gly Tyr Arg Thr Val Gln Leu Val Trp Lys
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Phe Glu Ala Asn Gly Lys Ile Leu Asp Tyr Glu Val
355 360 365

Thr Leu Thr Arg Trp Lys Ser His Leu Gln Asn Tyr Thr Val Asn Ala
370 375 380

Thr Lys Leu Thr Val Asn Leu Thr Asn Asp Arg Tyr Leu Ala Thr Leu
385 390 395 400

Thr Val Arg Asn Leu Val Gly Lys Ser Asp Ala Ala Val Leu Thr Ile
405 410 415

Pro Ala Cys Asp Phe Gln Ala Thr His Pro Val Met Asp Leu Lys Ala
420 425 430

Phe Pro Lys Asp Asn Met Leu Trp Val Glu Trp Thr Thr Pro Arg Glu
435 440 445

Ser Val Lys Lys Tyr Ile Leu Glu Trp Cys Val Leu Ser Asp Lys Ala
450 455 460

Pro Cys Ile Thr Asp Trp Gln Gln Glu Asp Gly Thr Val His Arg Thr
465 470 475 480

Tyr Leu Arg Gly Asn Leu Ala Glu Ser Lys Cys Tyr Leu Ile Thr Val
485 490 495

Thr Pro Val Tyr Ala Asp Gly Pro Gly Ser Pro Glu Ser Ile Lys Ala
500 505 510

Tyr Leu Lys Gln Ala Pro Pro Ser Lys Gly Pro Thr Val Arg Thr Lys
515 520 525

Lys Val Gly Lys Asn Glu Ala Val Leu Glu Trp Asp Gln Leu Pro Val
530 535 540

Asp Val Gln Asn Gly Phe Ile Arg Asn Tyr Thr Ile Phe Tyr Arg Thr
545 550 555 560

Ile Ile Gly Asn Glu Thr Ala Val Asn Val Asp Ser Ser His Thr Glu
565 570 575

Tyr Thr Leu Ser Ser Leu Thr Ser Asp Thr Leu Tyr Met Val Arg Met
580 585 590

Ala Ala Tyr Thr Asp Glu Gly Gly Lys Asp Gly Pro Glu Phe Thr Phe
595 600 605

Thr Thr Pro Lys Phe Ala Gln Gly Glu Ile Glu Ala Ile Val Val Pro
610 615 620

Val Cys Leu Ala Phe Leu Leu Thr Thr Leu Leu Gly Val Leu Phe Cys
625 630 635 640

Phe Asn Lys Arg Asp Leu Ile Lys Lys His Ile Trp Pro Asn Val Pro
645 650 655

Asp Pro Ser Lys Ser His Ile Ala Gln Trp Ser Pro His Thr Pro Pro
660 665 670

Arg His Asn Phe Asn Ser Lys Asp Gln Met Tyr Ser Asp Gly Asn Phe
675 680 685

Thr Asp Val Ser Val Val Glu Ile Glu Ala Asn Asp Lys Lys Pro Phe
690 695 700

Pro Glu Asp Leu Lys Ser Leu Asp Leu Phe Lys Lys Glu Lys Ile Asn
705 710 715 720

Thr Glu Gly His Ser Ser Gly Ile Gly Gly Ser Ser Cys Met Ser Ser

725 730 735

Ser Arg Pro Ser Ile Ser Ser Ser Asp Glu Asn Glu Ser Ser Gln Asn
740 745 750

Thr Ser Ser Thr Val Gln Tyr Ser Thr Val Val His Ser Gly Tyr Arg
755 760 765

His Gln Val Pro Ser Val Gln Val Phe Ser Arg Ser Glu Ser Thr Gln
770 775 780

Pro Leu Leu Asp Ser Glu Glu Arg Pro Glu Asp Leu Gln Leu Val Asp
785 790 795 800

His Val Asp Gly Gly Asp Gly Ile Leu Pro Arg Gln Gln Tyr Phe Lys
805 810 815

Gln Asn Cys Ser Gln His Glu Ser Ser Pro Asp Ile Ser His Phe Glu
820 825 830

Arg Ser Lys Gln Val Ser Ser Val Asn Glu Glu Asp Phe Val Arg Leu
835 840 845

Lys Gln Gln Ile Ser Asp His Ile Ser Gln Ser Cys Gly Ser Gly Gln
850 855 860

Met Lys Met Phe Gln Glu Val Ser Ala Ala Asp Ala Phe Gly Pro Gly
865 870 875 880

Thr Glu Gly Gln Val Glu Arg Phe Glu Thr Val Gly Met Glu Ala Ala
885 890 895

Thr Asp Glu Gly Met Pro Lys Ser Tyr Leu Pro Gln Thr Val Arg Gln
900 905 910

Gly Gly Tyr Met Pro Gln
915

<210> 5
<211> 232
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人類 IgG1

<400> 5

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 6
<211> 229
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人類 IgG4

<400> 6

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe
1 5 10 15

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
100 105 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
115 120 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
130 135 140

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Gly Lys
225

<210> 7
<211> 229
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人類 IgG4 (S228P)

<400> 7

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe
1 5 10 15

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
100 105 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
115 120 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
130 135 140

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Gly Lys
225

<210> 8
<211> 229
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人類 IgG4 (S228P / L235E)

<400> 8

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe
1 5 10 15

Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
100 105 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
115 120 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
130 135 140

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Gly Lys
225

<210> 9
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 重鏈 CDR1

<400> 9

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ser
1 5

<210> 10
<211> 8
<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 重鏈 CDR2

<400> 10

Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile
1 5

<210> 11
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 重鏈 CDR3

<400> 11

Ala Arg Asp Gly Gly Arg Thr Ser Tyr Thr Ala Thr Ala His Asn Trp
1 5 10 15

Phe Asp Pro

<210> 12
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 重鏈 CDR1

<400> 12

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ser Met Asn
1 5

<210> 13
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 重鏈 CDR2

<400> 13

Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 14
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 重鏈 CDR3

<400> 14

Ala Arg Asp Gly Gly Arg Thr Ser Tyr Thr Ala Thr Ala His Asn Trp
1 5 10 15

Phe Asp Pro

<210> 15
<211> 126
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 重鏈

<400> 15

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

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

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

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

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

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

<210> 16
<211> 378
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> DNA 重鏈

<400> 16
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatagca tgaactgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagta gtagtagtta catatactac 180

gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagatggt 300

ggaagaacgt cctacaccgc cacagcccac aattggttcg acccctgggg acagggtaca 360

ttggtcaccg tctcctca 378

<210> 17
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 輕鏈 CDR1

<400> 17

Gln Ser Val Leu Phe Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr
1 5 10

<210> 18
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 輕鏈 CDR2

<400> 18

Trp Ala Ser
1

<210> 19

<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 輕鏈 CDR3

<400> 19

Gln Gln His Ala Ser Ala Pro Pro Thr
1 5

<210> 20
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 輕鏈 CDR1

<400> 20

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

Ala

<210> 21
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 輕鏈 CDR2

<400> 21

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 22
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 輕鏈 CDR3

<400> 22

Gln Gln His Ala Ser Ala Pro Pro Thr
1 5

<210> 23
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 輕鏈

<400> 23

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

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

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

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

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

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

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

Lys

<210> 24
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> DNA 輕鏈

<400> 24
gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60

atcaactgca agtccagcca gagtgtttta ttcagctcca acaataagaa ctacttagct 120

tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttactgggc atctacccgg 180

gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240

atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcagca cgccagtgcc 300

cctcctactt ttggcggagg gaccaaggtt gagatcaaa 339

<210> 25
<211> 456
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 重鏈

<400> 25

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

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

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

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

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

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

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val

165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
225 230 235 240

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
245 250 255

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
260 265 270

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
275 280 285

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
290 295 300

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
305 310 315 320

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
325 330 335

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
340 345 350

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
355 360 365

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
370 375 380

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
385 390 395 400

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
405 410 415

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
420 425 430

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
435 440 445

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 26
<211> 1368
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> DNA 重鏈

<400> 26
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatagca tgaactgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagta gtagtagtta catatactac 180

gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagatggt 300

ggaagaacgt cctacaccgc cacagcccac aattggttcg acccctgggg acagggtaca 360

ttggtcaccg tctcctcagc gagcaccaaa ggcccgagcg tgtttccgct ggcgccgagc 420

agcaaaagca ccagcggcgg caccgcggcg ctgggctgcc tggtgaaaga ttattttccg 480

gaaccggtga ccgtgagctg gaacagcggc gcgctgacca gcggcgtgca tacctttccg 540

gcggtgctgc agagcagcgg cctgtatagc ctgagcagcg tggtgaccgt gccgagcagc 600

agcctgggca cccagaccta tatttgcaac gtgaaccata aaccgagcaa caccaaagtg 660

gataaaaaag tggaaccgaa aagctgcgat aaaacccata cctgcccgcc gtgcccggcg 720

ccggaactgc tgggcggccc gagcgtgttt ctgtttccgc cgaaaccgaa agataccctg 780

atgattagcc gcaccccgga agtgacctgc gtggtggtgg atgtgagcca tgaagatccg 840

gaagtgaaat ttaactggta tgtggatggc gtggaagtgc ataacgcgaa aaccaaaccg 900

cgcgaagaac agtataacag cacctatcgc gtggtgagcg tgctgaccgt gctgcatcag 960

gattggctga acggcaaaga atataaatgc aaagtgagca acaaagcgct gccggcgccg 1020

attgaaaaaa ccattagcaa agcgaaaggc cagccgcgcg aaccgcaggt gtataccctg 1080

ccgccgagcc gcgatgaact gaccaaaaac caggtgagcc tgacctgcct ggtgaaaggc 1140

ttttatccga gcgatattgc ggtggaatgg gaaagcaacg gccagccgga aaacaactat 1200

aaaaccaccc cgccggtgct ggatagcgat ggcagctttt ttctgtatag caaactgacc 1260

gtggataaaa gccgctggca gcagggcaac gtgtttagct gcagcgtgat gcatgaagcg 1320

ctgcataacc attataccca gaaaagcctg agcctgagcc cgggcaaa 1368

<210> 27
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 輕鏈

<400> 27

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

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

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

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

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

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

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

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn

130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 28
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> DNA 輕鏈

<400> 28
gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60

atcaactgca agtccagcca gagtgtttta ttcagctcca acaataagaa ctacttagct 120

tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttactgggc atctacccgg 180

gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240

atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcagca cgccagtgcc 300

cctcctactt ttggcggagg gaccaaggtt gagatcaaac gtacggtggc cgctccctcc 360

gtgttcatct tcccaccctc cgacgagcag ctgaagtccg gcaccgcctc cgtcgtgtgc 420

ctgctgaaca acttctaccc tcgcgaggcc aaagtgcagt ggaaagtgga caacgccctg 480

cagtccggca actcccagga atccgtcacc gagcaggact ccaaggacag cacctactcc 540

ctgtcctcca ccctgaccct gtccaaggcc gactacgaga agcacaaagt gtacgcctgc 600

gaagtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaagt ccttcaaccg gggcgagtgc 660

<210> 29
<211> 452
<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 重鏈

<400> 29

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

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

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

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

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

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

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr
130 135 140

Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr
195 200 205

Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val
210 215 220

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe
225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
325 330 335

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

435 440 445

Leu Ser Leu Gly
450

<210> 30
<211> 1356
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> DNA 重鏈

<400> 30
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatagca tgaactgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagta gtagtagtta catatactac 180

gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagatggt 300

ggaagaacgt cctacaccgc cacagcccac aattggttcg acccctgggg acagggtaca 360

ttggtcaccg tctcctcagc ttccaccaag ggcccctccg tgttccctct ggccccttgc 420

tcccggtcca cctccgagtc taccgccgct ctgggctgcc tcgtgaagga ctacttcccc 480

gagcccgtga ccgtgtcctg gaactctggc gccctgacct ccggcgtgca caccttccct 540

gccgtgctgc agtcctccgg cctgtactcc ctgtccagcg tcgtgaccgt gccctcctcc 600

agcctgggca ccaagaccta cacctgtaac gtggaccaca agccctccaa caccaaagtg 660

gacaagcggg tggaatctaa gtacggccct ccctgccctt cctgccctgc ccctgagttc 720

ctgggcggac cttccgtgtt cctgttccct ccaaagccca aggacaccct gatgatctcc 780

cggacccctg aagtgacctg cgtggtggtg gacgtgtccc aggaagatcc cgaagtccag 840

ttcaattggt acgtggacgg cgtggaagtg cacaacgcca agaccaagcc cagagaggaa 900

cagttcaact ccacctaccg ggtggtgtcc gtgctgaccg tgctgcacca ggactggctg 960

aacggcaaag agtacaagtg caaagtgtcc aacaagggcc tgccctccag catcgaaaag 1020

accatctcca aggccaaggg ccagccccgc gagccccaag tgtacaccct gcctcccagc 1080

caggaagaga tgaccaagaa tcaagtgtcc ctgacttgtc tggtcaaggg cttctacccc 1140

tccgatatcg ccgtggagtg ggagtccaac ggccagcccg agaacaacta caagaccacc 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctgtact ctcggctgac cgtggacaag 1260

tcccggtggc aggaaggcaa cgtcttctcc tgctccgtga tgcacgaggc cctgcacaac 1320

cactacaccc agaagtccct gtccctgtct ctgggc 1356

<210> 31
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 重鏈 CDR1

<400> 31

Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr Gly
1 5

<210> 32
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 重鏈 CDR2

<400> 32

Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile
1 5

<210> 33
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 重鏈 CDR3

<400> 33

Ala Arg Asp Gly Gly Arg Thr Ser Tyr Thr Ala Thr Ala His Asn Trp
1 5 10 15

Phe Asp Pro

<210> 34
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 重鏈 CDR1

<400> 34

Phe Thr Phe Arg Ser Tyr Gly Met Asn
1 5

<210> 35
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 重鏈 CDR2

<400> 35

Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 36
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 重鏈 CDR3

<400> 36

Ala Arg Asp Gly Gly Arg Thr Ser Tyr Thr Ala Thr Ala His Asn Trp
1 5 10 15

Phe Asp Pro

<210> 37
<211> 126
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 重鏈

<400> 37

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr

20 25 30

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

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

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

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

<210> 38
<211> 378
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> DNA 重鏈

<400> 38
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttccgg agctatggga tgaactgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagta gtagtagtta catatactac 180

gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagatggt 300

ggaagaacgt cctacaccgc cacagcccac aattggttcg acccctgggg acagggtaca 360

ttggtcaccg tctcctca 378

<210> 39
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 輕鏈 CDR1

<400> 39

Gln Ser Val Leu Phe Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr
1 5 10

<210> 40
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 輕鏈 CDR2

<400> 40

Trp Ala Ser
1

<210> 41
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 輕鏈 CDR3

<400> 41

Gln Gln His Ala Ser Ala Pro Pro Thr
1 5

<210> 42
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 輕鏈 CDR1

<400> 42

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

Ala

<210> 43
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 輕鏈 CDR2

<400> 43

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 44
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 輕鏈 CDR3

<400> 44

Gln Gln His Ala Ser Ala Pro Pro Thr
1 5

<210> 45
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 輕鏈

<400> 45

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

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

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

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

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

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

His Ala Ser Ala Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 46
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> DNA 輕鏈

<400> 46
gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60

atcaactgca agtccagcca gagtgtttta ttcagctcca acaataagaa ctacttagct 120

tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttactgggc atctacccgg 180

gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240

atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcagca cgccagtgcc 300

cctcctactt ttggcggagg gaccaaggtt gagatcaaa 339

<210> 47
<211> 456
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 重鏈

<400> 47

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

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

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

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

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

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

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
225 230 235 240

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
245 250 255

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
260 265 270

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
275 280 285

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
290 295 300

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

305 310 315 320

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
325 330 335

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
340 345 350

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
355 360 365

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
370 375 380

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
385 390 395 400

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
405 410 415

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
420 425 430

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
435 440 445

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 48
<211> 1368
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> DNA 重鏈

<400> 48
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttccgg agctatggga tgaactgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagta gtagtagtta catatactac 180

gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagatggt 300

ggaagaacgt cctacaccgc cacagcccac aattggttcg acccctgggg acagggtaca 360

ttggtcaccg tctcctcagc gagcaccaaa ggcccgagcg tgtttccgct ggcgccgagc 420

agcaaaagca ccagcggcgg caccgcggcg ctgggctgcc tggtgaaaga ttattttccg 480

gaaccggtga ccgtgagctg gaacagcggc gcgctgacca gcggcgtgca tacctttccg 540

gcggtgctgc agagcagcgg cctgtatagc ctgagcagcg tggtgaccgt gccgagcagc 600

agcctgggca cccagaccta tatttgcaac gtgaaccata aaccgagcaa caccaaagtg 660

gataaaaaag tggaaccgaa aagctgcgat aaaacccata cctgcccgcc gtgcccggcg 720

ccggaactgc tgggcggccc gagcgtgttt ctgtttccgc cgaaaccgaa agataccctg 780

atgattagcc gcaccccgga agtgacctgc gtggtggtgg atgtgagcca tgaagatccg 840

gaagtgaaat ttaactggta tgtggatggc gtggaagtgc ataacgcgaa aaccaaaccg 900

cgcgaagaac agtataacag cacctatcgc gtggtgagcg tgctgaccgt gctgcatcag 960

gattggctga acggcaaaga atataaatgc aaagtgagca acaaagcgct gccggcgccg 1020

attgaaaaaa ccattagcaa agcgaaaggc cagccgcgcg aaccgcaggt gtataccctg 1080

ccgccgagcc gcgatgaact gaccaaaaac caggtgagcc tgacctgcct ggtgaaaggc 1140

ttttatccga gcgatattgc ggtggaatgg gaaagcaacg gccagccgga aaacaactat 1200

aaaaccaccc cgccggtgct ggatagcgat ggcagctttt ttctgtatag caaactgacc 1260

gtggataaaa gccgctggca gcagggcaac gtgtttagct gcagcgtgat gcatgaagcg 1320

ctgcataacc attataccca gaaaagcctg agcctgagcc cgggcaaa 1368

<210> 49
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 輕鏈

<400> 49

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

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

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

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

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

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

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

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 50
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> DNA 輕鏈

<400> 50
gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60

atcaactgca agtccagcca gagtgtttta ttcagctcca acaataagaa ctacttagct 120

tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttactgggc atctacccgg 180

gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240

atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcagca cgccagtgcc 300

cctcctactt ttggcggagg gaccaaggtt gagatcaaac gtacggtggc cgctccctcc 360

gtgttcatct tcccaccctc cgacgagcag ctgaagtccg gcaccgcctc cgtcgtgtgc 420

ctgctgaaca acttctaccc tcgcgaggcc aaagtgcagt ggaaagtgga caacgccctg 480

cagtccggca actcccagga atccgtcacc gagcaggact ccaaggacag cacctactcc 540

ctgtcctcca ccctgaccct gtccaaggcc gactacgaga agcacaaagt gtacgcctgc 600

gaagtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaagt ccttcaaccg gggcgagtgc 660

<210> 51
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 重鏈

<400> 51

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

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

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

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

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

Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser

115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr
130 135 140

Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr
195 200 205

Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val
210 215 220

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe
225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
325 330 335

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Leu Gly
450

<210> 52
<211> 1356
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> DNA 重鏈

<400> 52
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttccgg agctatggga tgaactgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagta gtagtagtta catatactac 180

gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagatggt 300

ggaagaacgt cctacaccgc cacagcccac aattggttcg acccctgggg acagggtaca 360

ttggtcaccg tctcctcagc ttccaccaag ggcccctccg tgttccctct ggcccccttgc 420

tcccggtcca cctccgagtc taccgccgct ctgggctgcc tcgtgaagga ctacttcccc 480

gagcccgtga ccgtgtcctg gaactctggc gccctgacct ccggcgtgca caccttccct 540

gccgtgctgc agtcctccgg cctgtactcc ctgtccagcg tcgtgaccgt gccctcctcc 600

agcctgggca ccaagaccta cacctgtaac gtggaccaca agccctccaa caccaaagtg 660

gacaagcggg tggaatctaa gtacggccct ccctgccctt cctgccctgc ccctgagttc 720

ctgggcggac cttccgtgtt cctgttccct ccaaagccca aggacaccct gatgatctcc 780

cggacccctg aagtgacctg cgtggtggtg gacgtgtccc aggaagatcc cgaagtccag 840

ttcaattggt acgtggacgg cgtggaagtg cacaacgcca agaccaagcc cagagaggaa 900

cagttcaact ccacctaccg ggtggtgtcc gtgctgaccg tgctgcacca ggactggctg 960

aacggcaaag agtacaagtg caaagtgtcc aacaagggcc tgccctccag catcgaaaag 1020

accatctcca aggccaaggg ccagccccgc gagccccaag tgtacaccct gcctcccagc 1080

caggaagaga tgaccaagaa tcaagtgtcc ctgacttgtc tggtcaaggg cttctacccc 1140

tccgatatcg ccgtggagtg ggagtccaac ggccagcccg agaacaacta caagaccacc 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctgtact ctcggctgac cgtggacaag 1260

tcccggtggc aggaaggcaa cgtcttctcc tgctccgtga tgcacgaggc cctgcacaac 1320

cactacaccc agaagtccct gtccctgtct ctgggc 1356

<210> 53
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 重鏈 CDR1

<400> 53

Gly Phe Thr Phe Ser Arg Thr Gly
1 5

<210> 54
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 重鏈 CDR2

<400> 54

Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile
1 5

<210> 55
<211> 19
<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 重鏈 CDR3

<400> 55

Ala Arg Asp Gly Gly Arg Thr Ser Tyr Thr Ala Thr Ala His Asn Trp
1 5 10 15

Phe Asp Pro

<210> 56
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 重鏈 CDR1

<400> 56

Phe Thr Phe Ser Arg Thr Gly Met Asn
1 5

<210> 57
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 重鏈 CDR2

<400> 57

Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 58
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 重鏈 CDR3

<400> 58

Ala Arg Asp Gly Gly Arg Thr Ser Tyr Thr Ala Thr Ala His Asn Trp

1 5 10 15

Phe Asp Pro

<210> 59
<211> 126
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 重鏈

<400> 59

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

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

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

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

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

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

<210> 60
<211> 378
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> DNA 重鏈

<400> 60

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt aggactggga tgaactgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggaatg ggtctcatcc attagtagta gtagtagtta catatactac 180

gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagatggt 300

ggaagaacgt cctacaccgc cacagcccac aattggttcg acccctgggg acagggtaca 360

ttggtcaccg tctcctca 378

<210> 61
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 輕鏈 CDR1

<400> 61

Gln Ser Val Leu Phe Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr
1 5 10

<210> 62
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 輕鏈 CDR2

<400> 62

Trp Ala Ser
1

<210> 63
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 輕鏈 CDR3

<400> 63

Gln Gln His Ala Ser Ala Pro Pro Thr
1 5

<210> 64

<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 輕鏈 CDR1

<400> 64

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

Ala

<210> 65
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 輕鏈 CDR2

<400> 65

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 66
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 輕鏈 CDR3

<400> 66

Gln Gln His Ala Ser Ala Pro Pro Thr
1 5

<210> 67
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 輕鏈

<400> 67

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

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

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

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

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

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

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

Lys

<210> 68
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> DNA 輕鏈

<400> 68
gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60

atcaactgca agtccagcca gagtgtttta ttcagctcca acaataagaa ctacttagct 120

tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttactgggc atctacccgg 180

gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240

atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcagca cgccagtgcc 300

cctcctactt ttggcggagg gaccaaggtt gagatcaaa 339

<210> 69
<211> 456
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 重鏈

<400> 69

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

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

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

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

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

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

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
225 230 235 240

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
245 250 255

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
260 265 270

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
275 280 285

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
290 295 300

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
305 310 315 320

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
325 330 335

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
340 345 350

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
355 360 365

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
370 375 380

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
385 390 395 400

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
405 410 415

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
420 425 430

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
435 440 445

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 70
<211> 1368
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> DNA 重鏈

<400> 70
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt aggactggga tgaactgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggaatg ggtctcatcc attagtagta gtagtagtta catatactac 180

gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagatggt 300

ggaagaacgt cctacaccgc cacagcccac aattggttcg acccctgggg acagggtaca 360

ttggtcaccg tctcctcagc gagcaccaaa ggcccgagcg tgtttccgct ggcgccgagc 420

agcaaaagca ccagcggcgg caccgcggcg ctgggctgcc tggtgaaaga ttattttccg 480

gaaccggtga ccgtgagctg gaacagcggc gcgctgacca gcggcgtgca tacctttccg 540

gcggtgctgc agagcagcgg cctgtatagc ctgagcagcg tggtgaccgt gccgagcagc 600

agcctgggca cccagaccta tatttgcaac gtgaaccata aaccgagcaa caccaaagtg 660

gataaaaaag tggaaccgaa aagctgcgat aaaacccata cctgcccgcc gtgcccggcg 720

ccggaactgc tgggcggccc gagcgtgttt ctgtttccgc cgaaaccgaa agataccctg 780

atgattagcc gcaccccgga agtgacctgc gtggtggtgg atgtgagcca tgaagatccg 840

gaagtgaaat ttaactggta tgtggatggc gtggaagtgc ataacgcgaa aaccaaaccg 900

cgcgaagaac agtataacag cacctatcgc gtggtgagcg tgctgaccgt gctgcatcag 960

gattggctga acggcaaaga atataaatgc aaagtgagca acaaagcgct gccggcgccg 1020

attgaaaaaa ccattagcaa agcgaaaggc cagccgcgcg aaccgcaggt gtataccctg 1080

ccgccgagcc gcgatgaact gaccaaaaac caggtgagcc tgacctgcct ggtgaaaggc 1140

ttttatccga gcgatattgc ggtggaatgg gaaagcaacg gccagccgga aaacaactat 1200

aaaaccaccc cgccggtgct ggatagcgat ggcagctttt ttctgtatag caaactgacc 1260

gtggataaaa gccgctggca gcagggcaac gtgtttagct gcagcgtgat gcatgaagcg 1320

ctgcataacc attataccca gaaaagcctg agcctgagcc cgggcaaa 1368

<210> 71
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 輕鏈

<400> 71

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

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

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

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

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

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

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

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 72
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> DNA 輕鏈

<400> 72
gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60

atcaactgca agtccagcca gagtgtttta ttcagctcca acaataagaa ctacttagct 120

tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttactgggc atctacccgg 180

gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240

atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcagca cgccagtgcc 300

cctcctactt ttggcggagg gaccaaggtt gagatcaaac gtacggtggc cgctccctcc 360

gtgttcatct tcccaccctc cgacgagcag ctgaagtccg gcaccgcctc cgtcgtgtgc 420

ctgctgaaca acttctaccc tcgcgaggcc aaagtgcagt ggaaagtgga caacgccctg 480

cagtccggca actcccagga atccgtcacc gagcaggact ccaaggacag cacctactcc 540

ctgtcctcca ccctgaccct gtccaaggcc gactacgaga agcacaaagt gtacgcctgc 600

gaagtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaagt ccttcaaccg gggcgagtgc 660

<210> 73
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 重鏈

<400> 73

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

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

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

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

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

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

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr
130 135 140

Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr
195 200 205

Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val
210 215 220

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe
225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

260 265 270

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
325 330 335

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Leu Gly
450

<210> 74
<211> 1356
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> DNA 重鏈

<400> 74
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt aggactggga tgaactgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggaatg ggtctcatcc attagtagta gtagtagtta catatactac 180

gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagatggt 300

ggaagaacgt cctacaccgc cacagcccac aattggttcg acccctgggg acagggtaca 360

ttggtcaccg tctcctcagc ttccaccaag ggcccctccg tgttcctct ggccccttgc 420

tcccggtcca cctccgagtc taccgccgct ctgggctgcc tcgtgaagga ctacttcccc 480

gagcccgtga ccgtgtcctg gaactctggc gccctgacct ccggcgtgca caccttccct 540

gccgtgctgc agtcctccgg cctgtactcc ctgtccagcg tcgtgaccgt gccctcctcc 600

agcctgggca ccaagaccta cacctgtaac gtggaccaca agccctccaa caccaaagtg 660

gacaagcggg tggaatctaa gtacggccct ccctgccctt cctgccctgc ccctgagttc 720

ctgggcggac cttccgtgtt cctgttccct ccaaagccca aggacaccct gatgatctcc 780

cggacccctg aagtgacctg cgtggtggtg gacgtgtccc aggaagatcc cgaagtccag 840

ttcaattggt acgtggacgg cgtggaagtg cacaacgcca agaccaagcc cagagaggaa 900

cagttcaact ccacctaccg ggtggtgtcc gtgctgaccg tgctgcacca ggactggctg 960

aacggcaaag agtacaagtg caaagtgtcc aacaagggcc tgccctccag catcgaaaag 1020

accatctcca aggccaaggg ccagccccgc gagccccaag tgtacaccct gcctcccagc 1080

caggaagaga tgaccaagaa tcaagtgtcc ctgacttgtc tggtcaaggg cttctacccc 1140

tccgatatcg ccgtggagtg ggagtccaac ggccagcccg agaacaacta caagaccacc 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctgtact ctcggctgac cgtggacaag 1260

tcccggtggc aggaaggcaa cgtcttctcc tgctccgtga tgcacgaggc cctgcacaac 1320

cactacaccc agaagtccct gtccctgtct ctgggc 1356

<210> 75
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 重鏈 CDR1

<400> 75

Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr Gly
1 5

<210> 76
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 重鏈 CDR2

<400> 76

Ile Ser Ser Ser Ser Ala Tyr Ile
1 5

<210> 77
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 重鏈 CDR3

<400> 77

Ala Arg Asp Gly Gly Arg Thr Ser Tyr Thr Ala Thr Ala His Asn Trp
1 5 10 15

Phe Asp Pro

<210> 78
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 重鏈 CDR1

<400> 78

Phe Thr Phe Ser Arg Tyr Gly Met Asn
1 5

<210> 79
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 重鏈 CDR2

<400> 79

Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ala Tyr Ile Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 80
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 重鏈 CDR3

<400> 80

Ala Arg Asp Gly Gly Arg Thr Ser Tyr Thr Ala Thr Ala His Asn Trp
1 5 10 15

Phe Asp Pro

<210> 81
<211> 126
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 重鏈

<400> 81

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

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

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

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ala Tyr Ile Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

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

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

<210> 82
<211> 378
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> DNA 重鏈

<400> 82
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt aggtatggga tgaactgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagta gtagtgctta catactgtac 180

gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagatggt 300

ggaagaacgt cctacaccgc cacagcccac aattggttcg acccctgggg acagggtaca 360

ttggtcaccg tctcctca 378

<210> 83
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 輕鏈 CDR1

<400> 83

Gln Ser Val Leu Phe Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr
1 5 10

<210> 84
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 輕鏈 CDR2

<400> 84

Trp Ala Ser
1

<210> 85
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 輕鏈 CDR3

<400> 85

Gln Gln His Ala Ser Ala Pro Pro Thr
1 5

<210> 86
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 輕鏈 CDR1

<400> 86

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

Ala

<210> 87
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 輕鏈 CDR2

<400> 87

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 88
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 輕鏈 CDR3

<400> 88

Gln Gln His Ala Ser Ala Pro Pro Thr
1 5

<210> 89
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 輕鏈

<400> 89

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

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

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

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

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

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

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

Lys

<210> 90
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> DNA 輕鏈

<400> 90
gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60

atcaactgca agtccagcca gagtgtttta ttcagctcca acaataagaa ctacttagct 120

tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttactgggc atctacccgg 180

gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240

atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcagca cgccagtgcc 300

cctcctactt ttggcggagg gaccaaggtt gagatcaaa 339

<210> 91
<211> 456
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 重鏈

<400> 91

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

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

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

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ala Tyr Ile Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

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

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

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr

130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
225 230 235 240

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
245 250 255

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
260 265 270

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
275 280 285

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
290 295 300

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
305 310 315 320

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
325 330 335

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
340 345 350

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
355 360 365

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
370 375 380

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
385 390 395 400

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
405 410 415

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
420 425 430

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
435 440 445

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 92
<211> 1368
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> DNA 重鏈

<400> 92
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt aggtatggga tgaactgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagta gtagtgctta catactgtac 180

gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagatggt 300

ggaagaacgt cctacaccgc cacagcccac aattggttcg acccctgggg acagggtaca 360

ttggtcaccg tctcctcagc gagcaccaaa ggcccgagcg tgtttccgct ggcgccgagc 420

agcaaaagca ccagcggcgg caccgcggcg ctgggctgcc tggtgaaaga ttattttccg 480

gaaccggtga ccgtgagctg gaacagcggc gcgctgacca gcggcgtgca tacctttccg 540

gcggtgctgc agagcagcgg cctgtatagc ctgagcagcg tggtgaccgt gccgagcagc 600

agcctgggca cccagaccta tatttgcaac gtgaaccata aaccgagcaa caccaaagtg 660

gataaaaaag tggaaccgaa aagctgcgat aaaacccata cctgcccgcc gtgcccggcg 720

ccggaactgc tgggcggccc gagcgtgttt ctgtttccgc cgaaaccgaa agataccctg 780

atgattagcc gcaccccgga agtgacctgc gtggtggtgg atgtgagcca tgaagatccg 840

gaagtgaaat ttaactggta tgtggatggc gtggaagtgc ataacgcgaa aaccaaaccg 900

cgcgaagaac agtataacag cacctatcgc gtggtgagcg tgctgaccgt gctgcatcag 960

gattggctga acggcaaaga atataaatgc aaagtgagca acaaagcgct gccggcgccg 1020

attgaaaaaa ccattagcaa agcgaaaggc cagccgcgcg aaccgcaggt gtataccctg 1080

ccgccgagcc gcgatgaact gaccaaaaac caggtgagcc tgacctgcct ggtgaaaggc 1140

ttttatccga gcgatattgc ggtggaatgg gaaagcaacg gccagccgga aaacaactat 1200

aaaaccaccc cgccggtgct ggatagcgat ggcagctttt ttctgtatag caaactgacc 1260

gtggataaaa gccgctggca gcagggcaac gtgtttagct gcagcgtgat gcatgaagcg 1320

ctgcataacc attataccca gaaaagcctg agcctgagcc cgggcaaa 1368

<210> 93
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 輕鏈

<400> 93

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

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

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

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

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

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

His Ala Ser Ala Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 94
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> DNA 輕鏈

<400> 94
gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60

atcaactgca agtccagcca gagtgtttta ttcagctcca acaataagaa ctacttagct 120

tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttactgggc atctacccgg 180

gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240

atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcagca cgccagtgcc 300

cctcctactt ttggcggagg gaccaaggtt gagatcaaac gtacggtggc cgctccctcc 360

gtgttcatct tcccaccctc cgacgagcag ctgaagtccg gcaccgcctc cgtcgtgtgc 420

ctgctgaaca acttctaccc tcgcgaggcc aaagtgcagt ggaaagtgga caacgccctg 480

cagtccggca actcccagga atccgtcacc gagcaggact ccaaggacag cacctactcc 540

ctgtcctcca ccctgaccct gtccaaggcc gactacgaga agcacaaagt gtacgcctgc 600

gaagtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaagt ccttcaaccg gggcgagtgc 660

<210> 95
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 重鏈

<400> 95

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

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

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

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ala Tyr Ile Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

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

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

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr
130 135 140

Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr
195 200 205

Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val
210 215 220

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe
225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
325 330 335

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu

405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Leu Gly
450

<210> 96
<211> 1356
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> DNA 重鏈

<400> 96
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggGtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt aggtatggga tgaactgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagta gtagtgctta catactgtac 180

gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagatggt 300

ggaagaacgt cctacaccgc cacagcccac aattggttcg acccctgggg acagggtaca 360

ttggtcaccg tctcctcagc ttccaccaag ggcccctccg tgttcctct ggccccttgc 420

tcccggtcca cctccgagtc taccgccgct ctgggctgcc tcgtgaagga ctacttcccc 480

gagcccgtga ccgtgtcctg gaactctggc gccctgacct ccggcgtgca caccttccct 540

gccgtgctgc agtcctccgg cctgtactcc ctgtccagcg tcgtgaccgt gccctcctcc 600

agcctgggca ccaagaccta cacctgtaac gtggaccaca agccctccaa caccaaagtg 660

gacaagcggg tggaatctaa gtacggccct ccctgccctt cctgccctgc ccctgagttc 720

ctgggcggac cttccgtgtt cctgttccct ccaaagccca aggacaccct gatgatctcc 780

cggacccctg aagtgacctg cgtggtggtg gacgtgtccc aggaagatcc cgaagtccag 840

ttcaattggt acgtggacgg cgtggaagtg cacaacgcca agaccaagcc cagagaggaa 900

cagttcaact ccacctaccg ggtggtgtcc gtgctgaccg tgctgcacca ggactggctg 960

aacggcaaag agtacaagtg caaagtgtcc aacaagggcc tgccctccag catcgaaaag 1020

accatctcca aggccaaggg ccagccccgc gagccccaag tgtacaccct gcctcccagc 1080

caggaagaga tgaccaagaa tcaagtgtcc ctgacttgtc tggtcaaggg cttctacccc 1140

tccgatatcg ccgtggagtg ggagtccaac ggccagcccg agaacaacta caagaccacc 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctgtact ctcggctgac cgtggacaag 1260

tcccggtggc aggaaggcaa cgtcttctcc tgctccgtga tgcacgaggc cctgcacaac 1320

cactacaccc agaagtccct gtccctgtct ctgggc 1356

<210> 97
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 重鏈 CDR1

<400> 97

Gly Phe Thr Phe Ala Ser Tyr Gly
1 5

<210> 98
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 重鏈 CDR2

<400> 98

Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile
1 5

<210> 99
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 重鏈 CDR3

<400> 99

Ala Arg Asp Gly Gly Arg Thr Ser Tyr Thr Ala Thr Ala His Asn Trp
1 5 10 15

Phe Asp Pro

<210> 100
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 重鏈 CDR1

<400> 100

Phe Thr Phe Ala Ser Tyr Gly Met Asn
1 5

<210> 101
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 重鏈 CDR2

<400> 101

Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 102
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 重鏈 CDR3

<400> 102

Ala Arg Asp Gly Gly Arg Thr Ser Tyr Thr Ala Thr Ala His Asn Trp
1 5 10 15

Phe Asp Pro

<210> 103
<211> 126
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 重鏈

<400> 103

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

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

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

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

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

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

<210> 104
<211> 378
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> DNA 重鏈

<400> 104
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcgct agctatggga tgaactgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagtt ctagtagtta catatactac 180

gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagatggt 300

ggaagaacgt cctacaccgc cacagcccac aattggttcg acccctgggg acagggtaca 360

ttggtcaccg tctcctca 378

<210> 105
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 輕鏈 CDR1

<400> 105

Gln Ser Val Leu Phe Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr
1 5 10

<210> 106
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 輕鏈 CDR2

<400> 106

Trp Ala Ser
1

<210> 107
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 輕鏈 CDR3

<400> 107

Gln Gln His Ala Ser Ala Pro Pro Thr
1 5

<210> 108
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 輕鏈 CDR1

<400> 108

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

Ala

<210> 109
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 輕鏈 CDR2

<400> 109

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 110
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 輕鏈 CDR3

<400> 110

Gln Gln His Ala Ser Ala Pro Pro Thr
1 5

<210> 111
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 輕鏈

<400> 111

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

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

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

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

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

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

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

Lys

<210> 112
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> DNA 輕鏈

<400> 112
gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60

atcaactgca agtccagcca gagtgtttta ttcagctcca acaataagaa ctacttagct 120

tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttactgggc atctacccgg 180

gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240

atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcagca cgccagtgcc 300

cctcctactt ttggcggagg gaccaaggtt gagatcaaa 339

<210> 113
<211> 456
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 重鏈

<400> 113

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

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

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

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

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

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

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
225 230 235 240

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
245 250 255

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
260 265 270

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

275 280 285

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
290 295 300

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
305 310 315 320

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
325 330 335

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
340 345 350

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
355 360 365

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
370 375 380

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
385 390 395 400

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
405 410 415

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
420 425 430

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
435 440 445

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 114
<211> 1368
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> DNA 重鏈

<400> 114
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcgct agctatggga tgaactgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagtt ctagtagtta catatactac 180

gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagatggt 300

ggaagaacgt cctacaccgc cacagcccac aattggttcg acccctgggg acagggtaca 360

ttggtcaccg tctcctcagc gagcaccaaa ggcccgagcg tgtttccgct ggcgccgagc 420

agcaaaagca ccagcggcgg caccgcggcg ctgggctgcc tggtgaaaga ttattttccg 480

gaaccggtga ccgtgagctg gaacagcggc gcgctgacca gcggcgtgca tacctttccg 540

gcggtgctgc agagcagcgg cctgtatagc ctgagcagcg tggtgaccgt gccgagcagc 600

agcctgggca cccagaccta tatttgcaac gtgaaccata aaccgagcaa caccaaagtg 660

gataaaaaag tggaaccgaa aagctgcgat aaaacccata cctgcccgcc gtgcccggcg 720

ccggaactgc tgggcggccc gagcgtgttt ctgtttccgc cgaaaccgaa agataccctg 780

atgattagcc gcaccccgga agtgacctgc gtggtggtgg atgtgagcca tgaagatccg 840

gaagtgaaat ttaactggta tgtggatggc gtggaagtgc ataacgcgaa aaccaaaccg 900

cgcgaagaac agtataacag cacctatcgc gtggtgagcg tgctgaccgt gctgcatcag 960

gattggctga acggcaaaga atataaatgc aaagtgagca acaaagcgct gccggcgccg 1020

attgaaaaaa ccattagcaa agcgaaaggc cagccgcgcg aaccgcaggt gtataccctg 1080

ccgccgagcc gcgatgaact gaccaaaaac caggtgagcc tgacctgcct ggtgaaaggc 1140

ttttatccga gcgatattgc ggtggaatgg gaaagcaacg gccagccgga aaacaactat 1200

aaaaccaccc cgccggtgct ggatagcgat ggcagctttt ttctgtatag caaactgacc 1260

gtggataaaa gccgctggca gcagggcaac gtgtttagct gcagcgtgat gcatgaagcg 1320

ctgcataacc attataccca gaaaagcctg agcctgagcc cgggcaaa 1368

<210> 115
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 輕鏈

<400> 115

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

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

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

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

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

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

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

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 116
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> DNA 輕鏈

<400> 116
gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60

atcaactgca agtccagcca gagtgtttta ttcagctcca acaataagaa ctacttagct 120

tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttactgggc atctacccgg 180

gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240

atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcagca cgccagtgcc 300

cctcctactt ttggcggagg gaccaaggtt gagatcaaac gtacggtggc cgctccctcc 360

gtgttcatct tcccaccctc cgacgagcag ctgaagtccg gcaccgcctc cgtcgtgtgc 420

ctgctgaaca acttctaccc tcgcgaggcc aaagtgcagt ggaaagtgga caacgccctg 480

cagtccggca actcccagga atccgtcacc gagcaggact ccaaggacag cacctactcc 540

ctgtcctcca ccctgaccct gtccaaggcc gactacgaga agcacaaagt gtacgcctgc 600

gaagtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaagt ccttcaaccg gggcgagtgc 660

<210> 117
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 重鏈

<400> 117

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

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

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

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

85 90 95

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

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

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr
130 135 140

Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr
195 200 205

Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val
210 215 220

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe
225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
325 330 335

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Leu Gly
450

<210> 118
<211> 1356
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> DNA 重鏈

<400> 118
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcgct agctatggga tgaactgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagtt ctagtagtta catatactac 180

gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagatggt 300

ggaagaacgt cctacaccgc cacagcccac aattggttcg acccctgggg acagggtaca 360

ttggtcaccg tctcctcagc ttccaccaag ggcccctccg tgttccctct ggcccccttgc 420

tcccggtcca cctccgagtc taccgccgct ctgggctgcc tcgtgaagga ctacttcccc 480

gagcccgtga ccgtgtcctg gaactctggc gccctgacct ccggcgtgca caccttccct 540

gccgtgctgc agtcctccgg cctgtactcc ctgtccagcg tcgtgaccgt gccctcctcc 600

agcctgggca ccaagaccta cacctgtaac gtggaccaca agccctccaa caccaaagtg 660

gacaagcggg tggaatctaa gtacggccct ccctgccctt cctgccctgc ccctgagttc 720

ctgggcggac cttccgtgtt cctgttccct ccaaagccca aggacaccct gatgatctcc 780

cggaccctg aagtgacctg cgtggtggtg gacgtgtccc aggaagatcc cgaagtccag 840

ttcaattggt acgtggacgg cgtggaagtg cacaacgcca agaccaagcc cagagaggaa 900

cagttcaact ccacctaccg ggtggtgtcc gtgctgaccg tgctgcacca ggactggctg 960

aacggcaaag agtacaagtg caaagtgtcc aacaagggcc tgccctccag catcgaaaag 1020

accatctcca aggccaaggg ccagccccgc gagccccaag tgtacaccct gcctcccagc 1080

caggaagaga tgaccaagaa tcaagtgtcc ctgacttgtc tggtcaaggg cttctacccc 1140

tccgatatcg ccgtggagtg ggagtccaac ggccagcccg agaacaacta caagaccacc 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctgtact ctcggctgac cgtggacaag 1260

tcccggtggc aggaaggcaa cgtcttctcc tgctccgtga tgcacgaggc cctgcacaac 1320

cactacaccc agaagtccct gtccctgtct ctgggc 1356

<210> 119
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 重鏈 CDR1

<400> 119

Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr Gly
1 5

<210> 120
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 重鏈 CDR2

<400> 120

Ile Ser Ser Ser Gly Ser Tyr Ile
1 5

<210> 121
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 重鏈 CDR3

<400> 121

Ala Arg Asp Gly Gly Arg Thr Ser Tyr Thr Ala Thr Ala His Asn Trp
1 5 10 15

Phe Asp Pro

<210> 122
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 重鏈 CDR1

<400> 122

Phe Thr Phe Arg Ser Tyr Gly Met Asn
1 5

<210> 123
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 重鏈 CDR2

<400> 123

Gly Ile Ser Ser Ser Gly Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 124
<211> 19
<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 重鏈 CDR3

<400> 124

Ala Arg Asp Gly Gly Arg Thr Ser Tyr Thr Ala Thr Ala His Asn Trp
1 5 10 15

Phe Asp Pro

<210> 125
<211> 126
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 重鏈

<400> 125

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 126

<211> 378
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> DNA 重鏈

<400> 126
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttccgt agctatggga tgaactgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcaggt attagtagta gtggtagtta catatactac 180

gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagatggt 300

ggaagaacgt cctacaccgc cacagcccac aattggttcg acccctgggg acagggtaca 360

ttggtcaccg tctcctca 378

<210> 127
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 輕鏈 CDR1

<400> 127

Gln Ser Val Leu Phe Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr
1 5 10

<210> 128
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 輕鏈 CDR2

<400> 128

Trp Ala Ser
1

<210> 129
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 輕鏈 CDR3

<400> 129

Gln Gln His Ala Ser Ala Pro Pro Thr
1 5

<210> 130
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 輕鏈 CDR1

<400> 130

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

Ala

<210> 131
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 輕鏈 CDR2

<400> 131

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 132
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 輕鏈 CDR3

<400> 132

Gln Gln His Ala Ser Ala Pro Pro Thr
1 5

<210> 133
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 輕鏈

<400> 133

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

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

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

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

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

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

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

Lys

<210> 134
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> DNA 輕鏈

<400> 134
gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60

atcaactgca agtccagcca gagtgtttta ttcagctcca acaataagaa ctacttagct 120

tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttactgggc atctacccgg 180

gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240

atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcagca cgccagtgcc 300

cctcctactt ttggcggagg gaccaaggtt gagatcaaa 339

<210> 135
<211> 456
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 重鏈

<400> 135

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

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

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

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

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

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

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

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

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
225 230 235 240

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
245 250 255

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
260 265 270

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
275 280 285

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
290 295 300

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
305 310 315 320

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
325 330 335

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
340 345 350

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
355 360 365

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
370 375 380

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
385 390 395 400

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
405 410 415

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe

420 425 430

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
435 440 445

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 136
<211> 1368
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> DNA 重鏈

<400> 136
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttccgt agctatggga tgaactgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcaggt attagtagta gtggtagtta catatactac 180

gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagatggt 300

ggaagaacgt cctacaccgc cacagcccac aattggttcg acccctgggg acagggtaca 360

ttggtcaccg tctcctcagc gagcaccaaa ggcccgagcg tgtttccgct ggcgccgagc 420

agcaaaagca ccagcggcgg caccgcggcg ctgggctgcc tggtgaaaga ttattttccg 480

gaaccggtga ccgtgagctg gaacagcggc gcgctgacca gcggcgtgca tacctttccg 540

gcggtgctgc agagcagcgg cctgtatagc ctgagcagcg tggtgaccgt gccgagcagc 600

agcctgggca cccagaccta tatttgcaac gtgaaccata aaccgagcaa caccaaagtg 660

gataaaaaag tggaaccgaa aagctgcgat aaaacccata cctgcccgcc gtgcccggcg 720

ccggaactgc tgggcggccc gagcgtgttt ctgtttccgc cgaaaccgaa agataccctg 780

atgattagcc gcaccccgga agtgacctgc gtggtggtgg atgtgagcca tgaagatccg 840

gaagtgaaat ttaactggta tgtggatggc gtggaagtgc ataacgcgaa aaccaaaccg 900

cgcgaagaac agtataacag cacctatcgc gtggtgagcg tgctgaccgt gctgcatcag 960

gattggctga acggcaaaga atataaatgc aaagtgagca acaaagcgct gccggcgccg 1020

attgaaaaaa ccattagcaa agcgaaaggc cagccgcgcg aaccgcaggt gtataccctg 1080

ccgccgagcc gcgatgaact gaccaaaaac caggtgagcc tgacctgcct ggtgaaaggc 1140

ttttatccga gcgatattgc ggtggaatgg gaaagcaacg gccagccgga aaacaactat 1200

aaaaccaccc cgccggtgct ggatagcgat ggcagctttt ttctgtatag caaactgacc 1260

gtggataaaa gccgctggca gcagggcaac gtgtttagct gcagcgtgat gcatgaagcg 1320

ctgcataacc attataccca gaaaagcctg agcctgagcc cgggcaaa 1368

<210> 137
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 輕鏈

<400> 137

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

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

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

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

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

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

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

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 138
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> DNA 輕鏈

<400> 138
gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60

atcaactgca agtccagcca gagtgtttta ttcagctcca acaataagaa ctacttagct 120

tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttactgggc atctacccgg 180

gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240

atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcagca cgccagtgcc 300

cctcctactt ttggcggagg gaccaaggtt gagatcaaac gtacggtggc cgctccctcc 360

gtgttcatct tcccaccctc cgacgagcag ctgaagtccg gcaccgcctc cgtcgtgtgc 420

ctgctgaaca acttctaccc tcgcgaggcc aaagtgcagt ggaaagtgga caacgccctg 480

cagtccggca actcccagga atccgtcacc gagcaggact ccaaggacag cacctactcc 540

ctgtcctcca ccctgaccct gtccaaggcc gactacgaga agcacaaagt gtacgcctgc 600

gaagtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaagt ccttcaaccg gggcgagtgc 660

<210> 139
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 重鏈

<400> 139

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

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

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

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

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

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

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

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

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr
130 135 140

Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr
195 200 205

Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val
210 215 220

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe

225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
325 330 335

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Leu Gly
450

<210> 140
<211> 1356
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> DNA 重鏈

<400> 140
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttccgt agctatggga tgaactgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcaggt attagtagta gtggtagtta catatactac 180

gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagatggt 300

ggaagaacgt cctacaccgc cacagcccac aattggttcg acccctgggg acagggtaca 360

ttggtcaccg tctcctcagc ttccaccaag ggcccctccg tgttccctct ggccccttgc 420

tcccggtcca cctccgagtc taccgccgct ctgggctgcc tcgtgaagga ctacttcccc 480

gagcccgtga ccgtgtcctg gaactctggc gccctgacct ccggcgtgca caccttccct 540

gccgtgctgc agtcctccgg cctgtactcc ctgtccagcg tcgtgaccgt gccctcctcc 600

agcctgggca ccaagaccta cacctgtaac gtggaccaca agccctccaa caccaaagtg 660

gacaagcggg tggaatctaa gtacggccct ccctgccctt cctgccctgc ccctgagttc 720

ctgggcggac cttccgtgtt cctgttccct ccaaagccca aggacaccct gatgatctcc 780

cggacccctg aagtgacctg cgtggtggtg gacgtgtccc aggaagatcc cgaagtccag 840

ttcaattggt acgtggacgg cgtggaagtg cacaacgcca agaccaagcc cagagaggaa 900

cagttcaact ccacctaccg ggtggtgtcc gtgctgaccg tgctgcacca ggactggctg 960

aacggcaaag agtacaagtg caaagtgtcc aacaagggcc tgccctccag catcgaaaag 1020

accatctcca aggccaaggg ccagccccgc gagccccaag tgtacaccct gcctcccagc 1080

caggaagaga tgaccaagaa tcaagtgtcc ctgacttgtc tggtcaaggg cttctacccc 1140

tccgatatcg ccgtggagtg ggagtccaac ggccagcccg agaacaacta caagaccacc 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctgtact ctcggctgac cgtggacaag 1260

tcccggtggc aggaaggcaa cgtcttctcc tgctccgtga tgcacgaggc cctgcacaac 1320

cactacaccc agaagtccct gtccctgtct ctgggc 1356

<210> 141

<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> FLAG

<400> 141

Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
1 5

<210> 142
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 6-HIS

<400> 142

His His His His His His
1 5

<210> 143
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成 HA

<400> 143

Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala
1 5

<210> 144
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 共同重鏈 CDR1

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> 其中 Xaa 可為 Ser、Ala 或 Arg

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)

<223> 其中 Xaa 可為 Ser 或 Arg

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> 其中 Xaa 可為 Thr 或 Tyr

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> 其中 Xaa 可為 Gly 或 Ser

<400> 144

Gly Phe Thr Phe Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 145
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 共同重鏈 CDR1

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(8)
<223> Xaa 可為任何天然存在之胺基酸

<400> 145

Gly Phe Thr Phe Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 146
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 共同重鏈 CDR2

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> 其中 Xaa 可為 Ser 或 Gly

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> 其中 Xaa 可為 Ser 或 ALa

<400> 146

Ile Ser Ser Ser Xaa Xaa Tyr Ile
1 5

<210> 147
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 共同重鏈 CDR2

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(6)
<223> Xaa 可為任何天然存在之胺基酸

<400> 147

Ile Ser Ser Ser Xaa Xaa Tyr Ile
1 5

<210> 148
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 共同重鏈 CDR1

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> 其中 Xaa 可為 Ser、Ala 或 Arg

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> 其中 Xaa 可為 Ser 或 Arg

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> 其中 Xaa 可為 Thr 或 Tyr

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> 其中 Xaa 可為 Gly 或 Ser

<400> 148

Phe Thr Phe Xaa Xaa Xaa Xaa Met Asn
1 5

<210> 149
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 共同重鏈 CDR2

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> 其中 Xaa 可為 Gly 或 Ser

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> 其中 Xaa 可為 Gly 或 Ser

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> 其中 Xaa 可為 Ser 或 Ala

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 其中 Xaa 可為 Leu 或 Tyr

<400> 149

Xaa Ile Ser Ser Ser Xaa Xaa Tyr Ile Xaa Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 150
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 共同重鏈 CDR1

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(7)
<223> Xaa 可為任何天然存在之胺基酸

<400> 150

Phe Thr Phe Xaa Xaa Xaa Xaa Met Asn

1 5

<210> 151
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 共同重鏈 CDR2

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 可為任何天然存在之胺基酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(7)
<223> Xaa 可為任何天然存在之胺基酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Xaa 可為任何天然存在之胺基酸

<400> 151

Xaa Ile Ser Ser Ser Xaa Xaa Tyr Ile Xaa Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 152
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 重鏈 CDR2

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(8)
<223> Xaa 可為任何天然存在之胺基酸

<400> 152

Ile Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 153

<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 重鏈 CDR3

<220>
<221> misc_Feature
<222> (3)..(3)
<223> 其中 Xaa 可為任何胺基酸且可重複 6 至 15 倍

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 可為任何天然存在之胺基酸

<400> 153

Ala Arg Xaa Asp Xaa Cys
1 5

<210> 154
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 輕鏈 CDR1

<220>
<221> Misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> 其中 Xaa 可為任何胺基酸且可自身重複 1 至 3 倍

<220>
<221> Misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> 其中 Xaa 可為任何胺基酸且可自身重複 0 至 4 倍

<400> 154

Gln Ser Xaa Ser Ser Xaa Tyr
1 5

<210> 155
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 輕鏈 CDR2

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> Xaa 可為任何天然存在之胺基酸

<400> 155

Xaa Xaa Ser
1

<210> 156
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 輕鏈 CDR3

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(6)
<223> Xaa 可為任何天然存在之胺基酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> 其中 Xaa 可為任何胺基酸且可自身重複 0 至 1 倍

<400> 156

Gln Gln Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Xaa Thr
1 5

# 【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種拮抗人類IL-27之經分離之抗體或其抗原結合部分，其中該抗體或其抗原結合部分包含：

(a)分別以SEQ ID NO：119、120及121陳述之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列，及分別以SEQ ID NO：127、128及129陳述之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列；或

(b)分別以SEQ ID NO：122、123及124陳述之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列，及分別以SEQ ID NO：130、131及132陳述之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列。

【請求項2】如請求項1之抗體或其抗原結合部分，其中該抗體或其抗原結合部分包含以SEQ ID NO：125陳述之重鏈可變區序列及以SEQ ID NO：133陳述之輕鏈可變區序列。

【請求項3】如請求項1之抗體或其抗原結合部分，其中該抗體或其抗原結合部分包含以SEQ ID NO：135或139陳述之重鏈序列及以SEQ ID NO：137陳述之輕鏈序列。

【請求項4】如請求項1之抗體或其抗原結合部分，其中該抗體或其抗原結合部分特異性結合抗原決定基，該抗原決定基包含SEQ ID NO: 2 (IL-27p28)之Gln37、Leu38、Glu42、Glu46、Val49、Ser50、Leu53、Lys56、Leu142、Asp143、Arg145、Asp146、Leu147、Arg149、His150、Arg152、Phe153、Leu156、Ala157、Gly159、Phe160、Asn161、Leu162、Pro163或Glu164中之一或多個胺基酸。

【請求項5】如請求項1至3中任一項之抗體或其抗原

結合部分，其中該抗體或其抗原結合部分展現以下性質中之至少一者或多者：

(i) 以15 nM或更小之平衡解離常數($K_D$)結合人類IL-27；

(ii) 阻斷IL-27結合IL-27受體；

(iii) 抑制或減少細胞中之STAT1及/或STAT3磷酸化；

(iv) 抑制或減少IL-27介導之細胞中之CD161表現之抑制；

(v) 抑制或減少IL-27介導之細胞中之PD-L1及/或TIM-3表現；及

(vi) 誘導或增強PD-1介導之自細胞中一或多種細胞介素之分泌。

【請求項6】如請求項1至3中任一項之抗體或其抗原結合部分，其中該抗體選自由以下組成之群：IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgA1、IgA2、IgD及IgE抗體。

【請求項7】一種醫藥組成物，其包含如請求項1至6中任一項之經分離之抗體或其抗原結合部分及醫藥學上可接受之載劑。

【請求項8】一種核酸分子或一組核酸分子，其編碼如請求項1至6中任一項之經分離之抗體或其抗原結合部分。

【請求項9】一種表現載體，其包含如請求項8之核酸分子。

【請求項10】一種細胞，其包含如請求項9之表現載

體。

【請求項11】一種產生特異性結合人類IL-27之抗體或其抗原結合部分之方法，該方法包含將如請求項10之細胞保持在允許表現該抗體或其抗原結合部分之條件下。

【請求項12】如請求項11之方法，其進一步包含獲得該抗體或其抗原結合部分。

【請求項13】一種活體外抑制或減少細胞中之STAT1及/或STAT3磷酸化之方法，該方法包含使該細胞與如請求項1至6中任一項之經分離之抗體或其抗原結合部分接觸，其中該抗體或其抗原結合部分抑制或減少該細胞中之STAT1及/或STAT3磷酸化。

【請求項14】一種活體外抑制或減少細胞中之CD161表現之抑制之方法，該方法包含使該細胞與如請求項1至6中任一項之經分離之抗體或其抗原結合部分接觸，其中該抗體或其抗原結合部分抑制或減少該細胞中之CD161表現之抑制。

【請求項15】一種活體外抑制或減少細胞中之PD-L1及/或TIM-3表現之方法，該方法包含使該細胞與如請求項1至6中任一項之經分離之抗體或其抗原結合部分接觸，其中該抗體或其抗原結合部分抑制或減少該細胞中之PD-L1及/或TIM-3表現。

【請求項16】一種活體外誘導或增強自細胞分泌一或多種細胞介素之方法，該方法包含使該細胞與如請求項1至6中任一項之經分離之抗體或其抗原結合部分接觸，其

中該抗體或其抗原結合部分誘導或增強PD-1介導之自該細胞分泌一或多種細胞介素。

【請求項17】一種如請求項1至3中任一項之抗體或其抗原結合部分或如請求項7之醫藥組成物於製造藥物之用途，該藥物係用於刺激個體的免疫反應。

【請求項18】一種如請求項1至3中任一項之抗體或其抗原結合部分或如請求項7之醫藥組成物於製造藥物之用途，該藥物係用於治療個體的癌症。

【請求項19】一種如請求項1至3中任一項之抗體或其抗原結合部分或如請求項7之醫藥組成物於製造藥物之用途，該藥物係用於增強個體的抗PD-1抗體之一或多種活性，其包括增強PD-1介導之細胞介素分泌、增強抗PD-1介導之TNFα分泌、及增強抗PD-1介導之自暴露於抗PD-1抗體之細胞之IL-6分泌，其中該抗體或其抗原結合部分係與該抗PD-1抗體同時或依序投與，藉以增強該抗PD-1抗體之一或多種活性。

【請求項20】如請求項18之用途，其中該抗體或其抗原結合部分與一或多種額外治療劑或程序組合投與，其中該額外治療劑或程序選自由以下組成之群：化學療法、靶向抗癌療法、溶瘤藥物、細胞毒性劑、基於免疫之療法、細胞介素、手術程序、放射程序、共刺激分子之活化劑、抑制性分子之抑制劑、疫苗、細胞免疫療法及其組合。

【請求項21】如請求項20之用途，其中該一或多種額外治療劑為PD-1拮抗劑、PD-L1抑制劑、TIM-3抑制劑、

LAG-3抑制劑、TIGIT抑制劑、CD112R抑制劑、TAM抑制劑、STING促效劑、4-1BB促效劑或其組合。

【請求項22】如請求項21之用途，其中該一或多種額外治療劑為PD-1拮抗劑。

【請求項23】如請求項22之用途，其中該PD-1拮抗劑選自由以下組成之群：PDR001、納武單抗(nivolumab)、帕姆單抗(pembrolizumab)、匹利珠單抗(pidilizumab)、MEDI0680、REGN2810、TSR-042、PF-06801591及AMP-224。

【請求項24】如請求項21之用途，其中該PD-L1抑制劑選自由以下組成之群：FAZ053、阿特珠單抗(Atezolizumab)、阿維魯單抗(Avelumab)、度伐魯單抗(Durvalumab)及BMS-936559。

【請求項25】如請求項20之用途，其中該一或多種額外治療劑係：

(i) 選自由以下組成之群：舒尼替尼(Sunitinib；SUTENT®)、卡博替尼(Cabozantinib；CABOMETYX®)、阿西替尼(Axitinib；INLYTA®)、倫伐替尼(Lenvatinib；LENVIMA®)、依維莫司(Everolimus；AFINITOR®)、貝伐單抗(Bevacizumab；AVASTIN®)、艾卡哚司他(epacadostat)、NKTR-214(CD-122偏向性促效劑)、替沃紮尼(Tivozanib；FOTIVDA®)、艾貝司他(abexinostat)、伊匹珠單抗(Ipilimumab；YERVOY®)、曲利木單抗(tremelimumab)、帕唑帕尼(Pazopanib；VOTRIENT®)、索

拉非尼(Sorafenib；NEXAVAR®)、坦羅莫司(Temsirolimus；TORISEL®)、雷莫蘆單抗(Ramucirumab；CYRAMZA®)、尼拉帕尼(niraparib)、薩沃利替尼(savolitinib)、伏洛尼單抗(vorolanib；X-82)、瑞格非尼(Regorafenib；STIVARGO®)、多納非尼(Donafenib；多重激酶抑制劑)、卡米珠單抗(Camrelizumab；SHR-1210)、pexastimogene devacirepvec (JX-594)、雷莫蘆單抗(CYRAMZA®)、阿帕替尼(apatinib；YN968D1)、包囊多柔比星(encapsulated doxorubicin；THERMODOX®)、替萬替尼(Tivantinib；ARQ197)、ADI-PEG 20、比尼替尼(binimetinib)、甲磺酸阿帕替尼(apatinib mesylate)、尼達尼布(nintedanib)、立魯單抗(lirilumab)、納武單抗(OPDIVO®)、帕姆單抗(KEYTRUDA®)、阿特珠單抗(TECENTRIQ®)、阿維魯單抗(BAVENCIO®)、度伐魯單抗(IMFIMZI®)、西米普利單抗(Cemiplimab)-rwlc(LIBTAYO®)、替雷利珠單抗(tislelizumab)及斯巴達珠單抗(spartalizumab)；

(ii) TIM-3抑制劑，該TIM-3抑制劑選自MGB453或TSR-022；

(iii) LAG-3抑制劑，該LAG-3抑制劑選自由以下組成之群：LAG525、BMS-986016及TSR-033；

(iv) TIGIT抑制劑；

(v) CD112R抑制劑；

(vi) TAM(Axl, Mer, Tyro)抑制劑；

(vii) 4-1BB促效劑；或

(viii) 酪胺酸激酶抑制劑(TKI)。

【請求項26】一種套組，其包含如請求項1至6中任一項之經分離之抗體或其抗原結合部分或如請求項7之醫藥組成物，及刺激個體之免疫反應或治療個體之癌症的使用說明。

【請求項27】如請求項20之用途，其進一步包含在該投與之後，量測TNFSF15之表現。

【請求項28】如請求項27之用途，其進一步包含在該投與之前，量測TNFSF15之表現。

【請求項29】如請求項28之用途，其包含向與該投與之前之TNFSF15之表現相比，該投與之後展現無改變或減少之TNFSF15之表現之個體投與額外劑量之該抗體或其抗原結合部分。

【請求項30】如請求項28之用途，其包含向與該投與之前之TNFSF15之表現相比，該投與之後展現增加之TNFSF15之表現之個體投與額外劑量之該抗體或其抗原結合部分。

【請求項31】一種如請求項1至6中任一項之抗體或其抗原結合部分或如請求項7之醫藥組成物於製造藥物之用途，該藥物係用於量測獲自個體之樣品中TNFSF15之表現。

【請求項32】如請求項31之用途，其中該TNFSF15之表現係藉由量測mRNA水準、蛋白水準或其任何組合量

測。

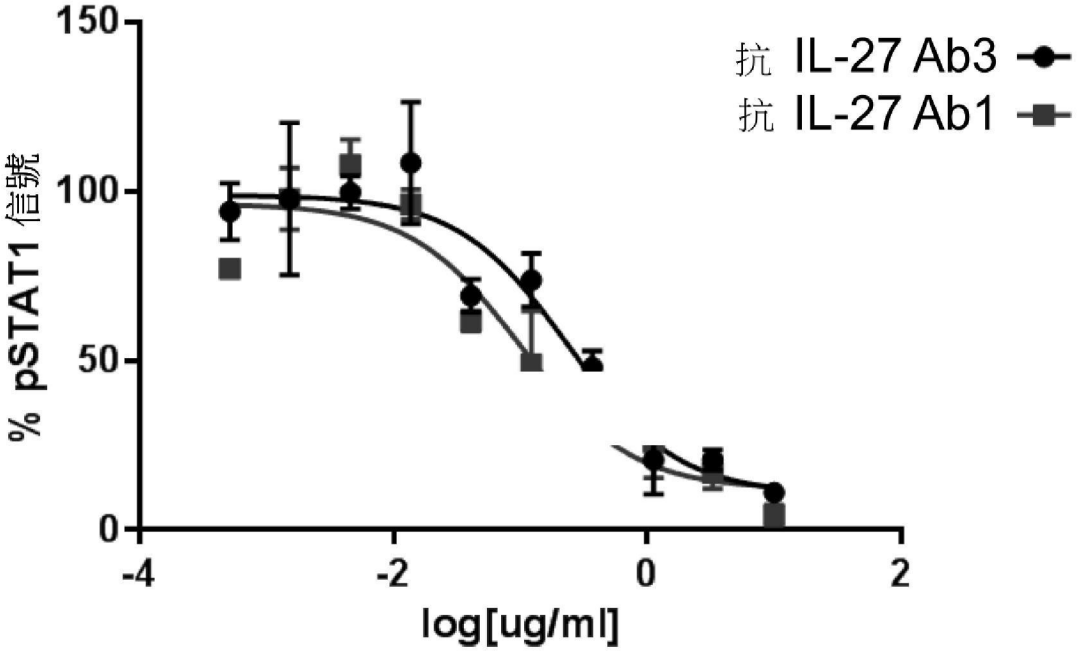
【請求項33】如請求項31或32之用途，其中該TNFSF15之表現係藉由定量PCR(「qPCR」)、原位雜交、免疫組織化學或其任何組合量測。

# 【發明圖式】

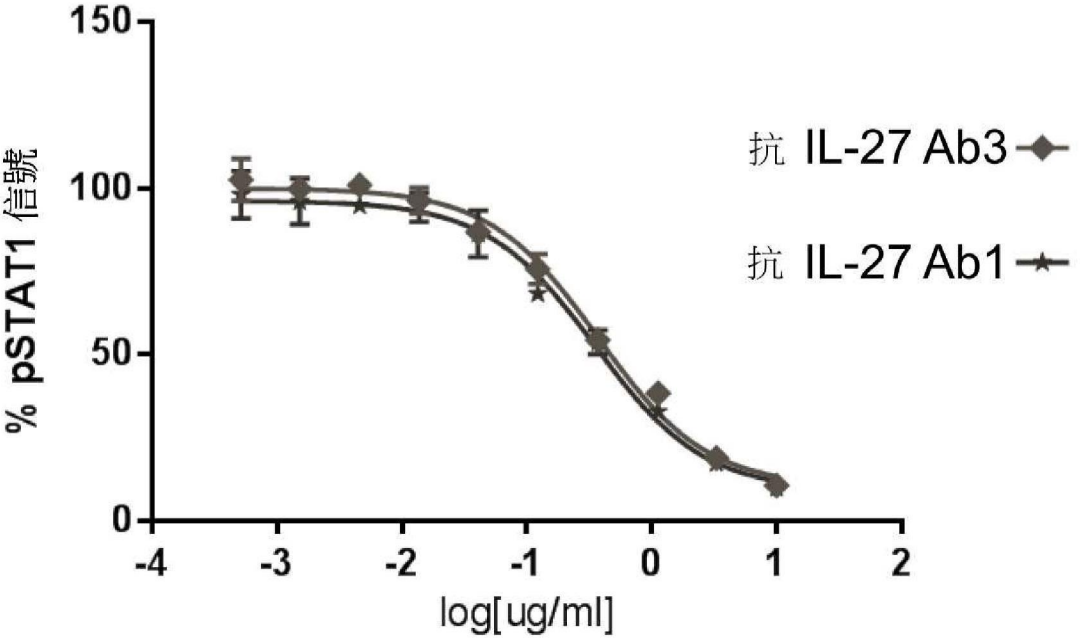
| 抗體 | Forte Bio 親和力 (IgG $K_D$ 人類 IL-27 單價 假親合力) | MSD 親和力 |
|---|---|---|
| 抗 IL-27 Ab7 | 3.93E-10 | 5.90E-12 |
| 抗 IL-27 Ab4 | 5.94E-10 | 1.30E-12 |
| 抗 IL-27 Ab3 | 3.02E-10 | 2.80E-12 |
| 抗 IL-27 Ab5 | 2.50E-09 | 7.50E-12 |
| 抗 IL-27 Ab6 | 4.05E-10 | 2.40E-12 |
| 抗 IL-27 Ab1 | 1.75E-09 | 3.40E-12 |

【圖 1】

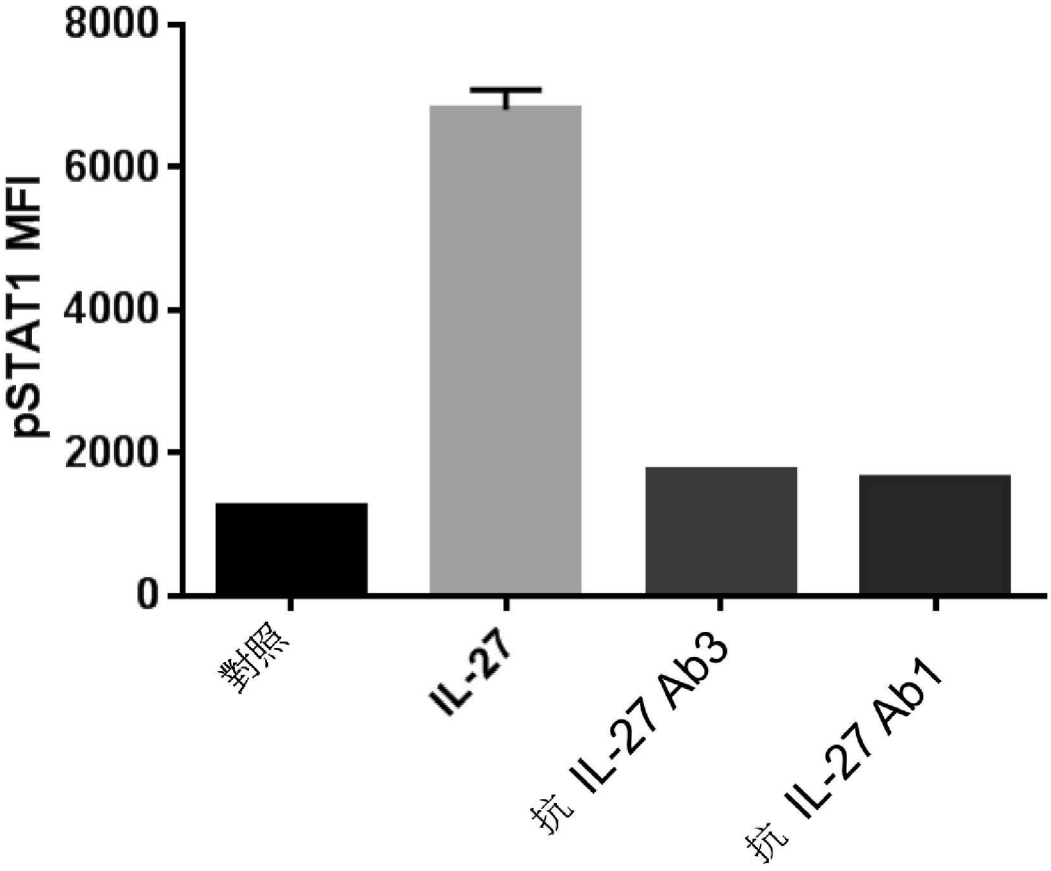
892569


抗 IL-27 Ab3
抗 IL-27 Ab1
% pSTAT1 信號
150
100
50
0
-4
-2
0
2
log[ug/ml]

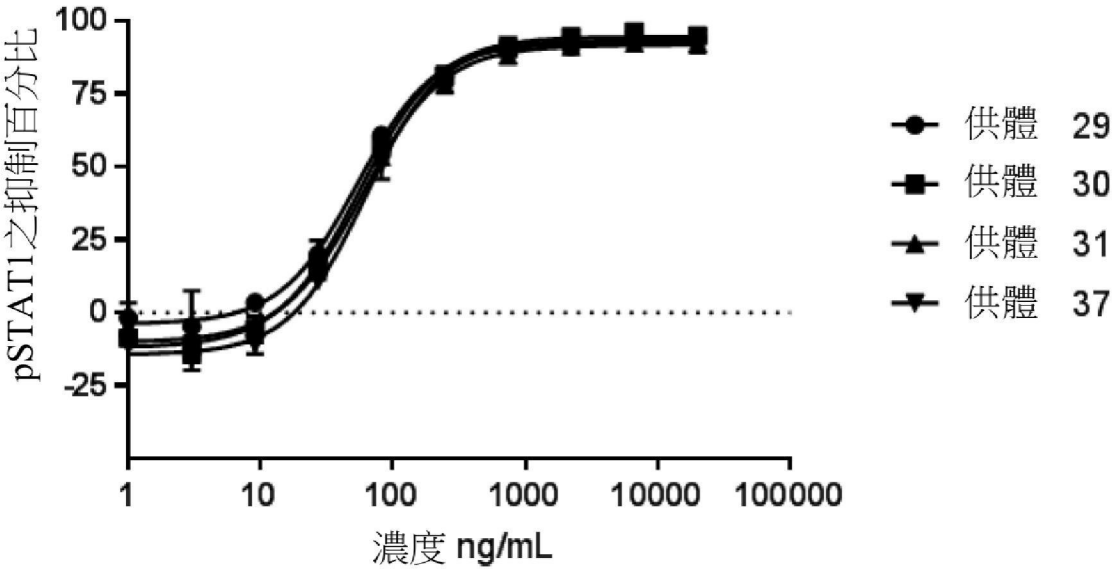
【圖 2A】


抗 IL-27 Ab3
抗 IL-27 Ab1
% pSTAT1 信號
150
100
50
0
-4
-3
-2
-1
0
1
2
log[ug/ml]

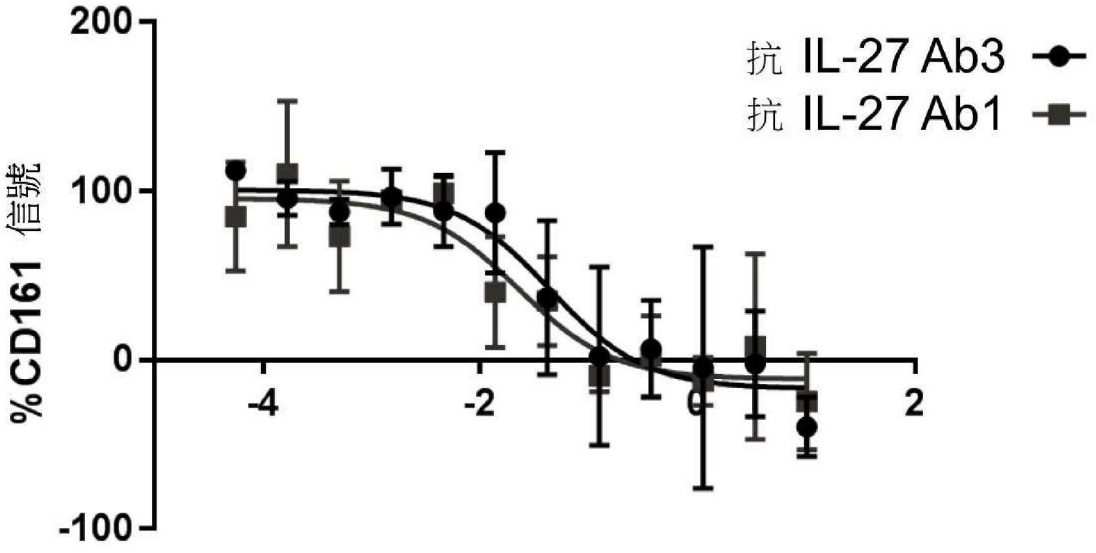
【圖 2B】



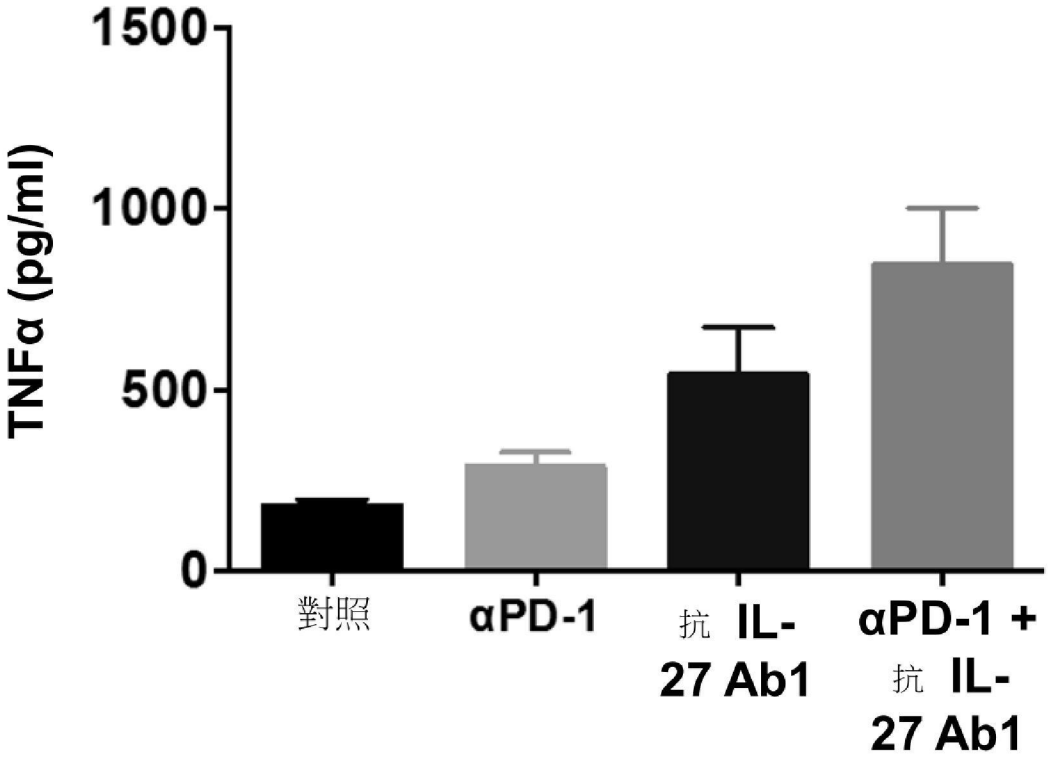

【圖 2C】


pSTAT1之抑制百分比
100
75
50
25
0
-25
1
10
100
1000
10000
100000
濃度 ng/mL
供體 29
供體 30
供體 31
供體 37

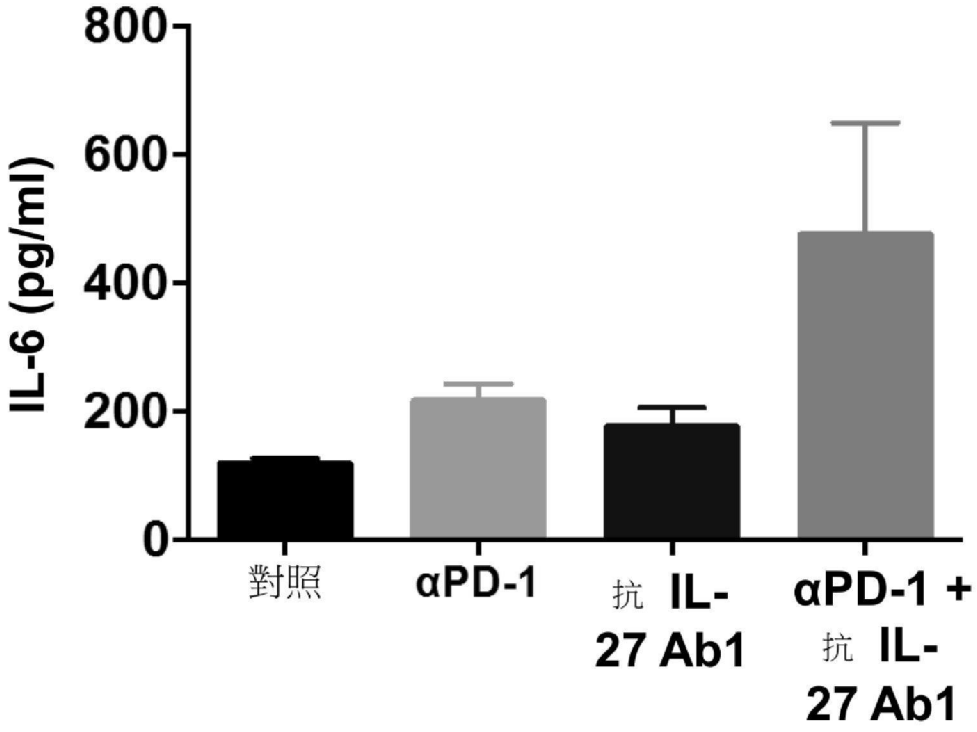
【圖 3】



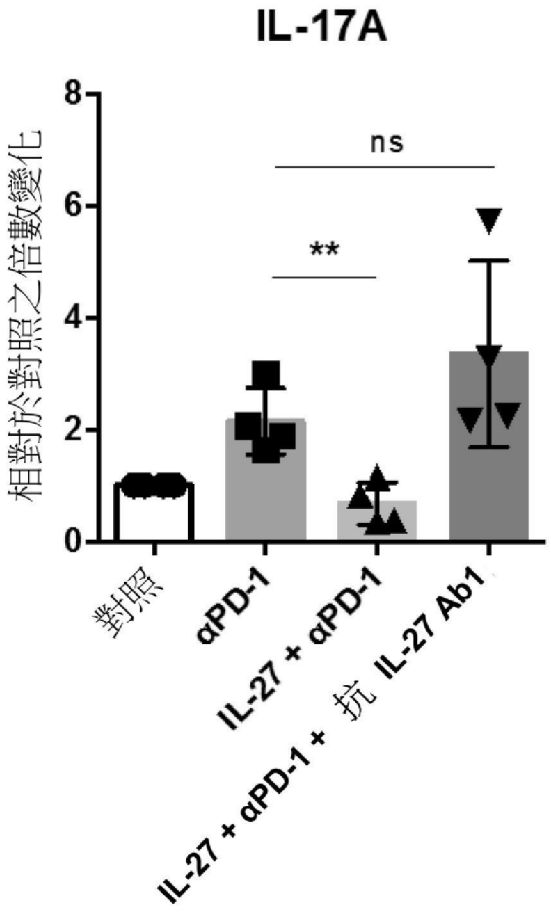

【圖 4】


1500
1000
500
0
TNFα (pg/ml)
對照
αPD-1
抗 IL-27 Ab1
αPD-1 + 抗 IL-27 Ab1

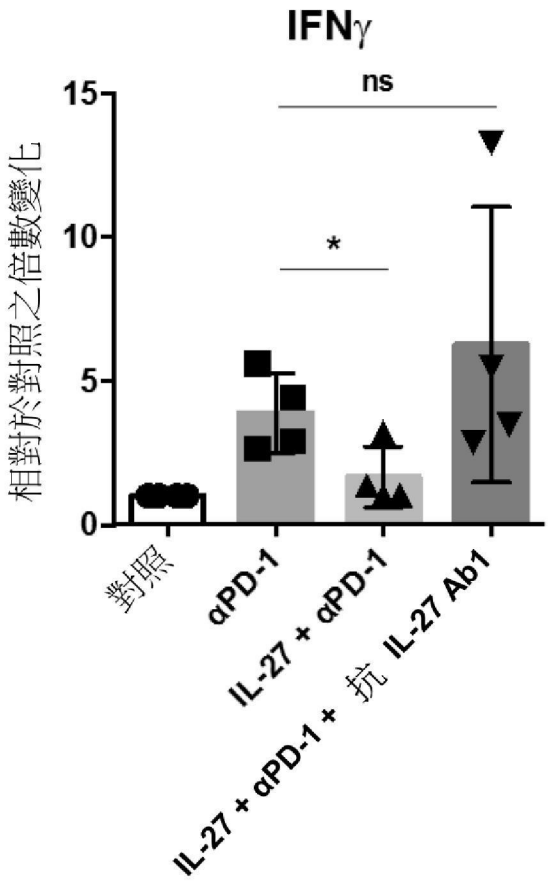
【圖 5A】


800
600
400
200
0
IL-6 (pg/ml)
對照
αPD-1
抗 IL-27 Ab1
αPD-1 + 抗 IL-27 Ab1

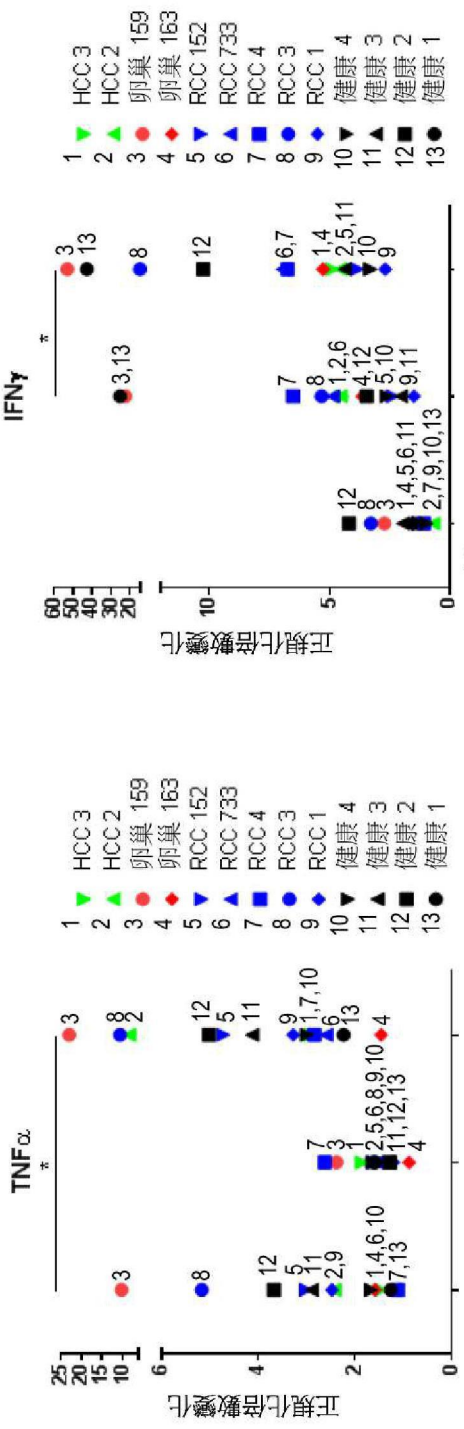
【圖 5B】


IL-17A
相對於對照之倍數變化
8
6
4
2
0
ns
**
對照
αPD-1
IL-27 + αPD-1
IL-27 + αPD-1 + 抗 IL-27 Ab1

【圖 5C】


IFNγ
相對於對照之倍數變化
15
10
5
0
ns
*
對照
αPD-1
IL-27 + αPD-1
IL-27 + αPD-1 + 抗 IL-27 Ab1

【圖 5D】



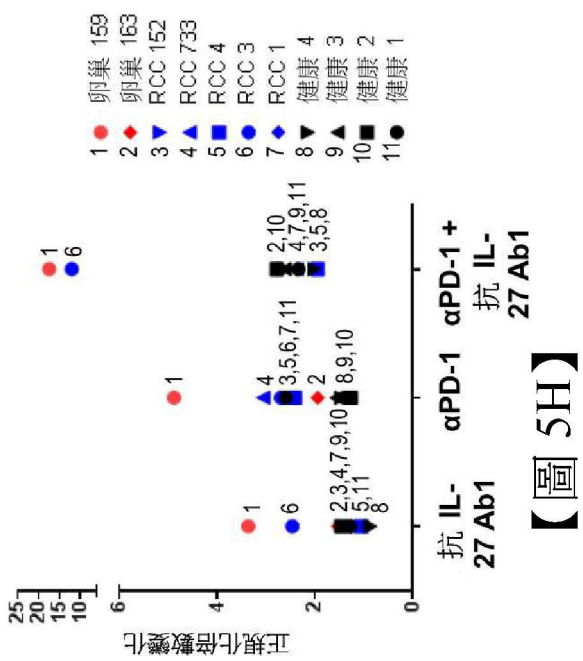

【圖 5E】



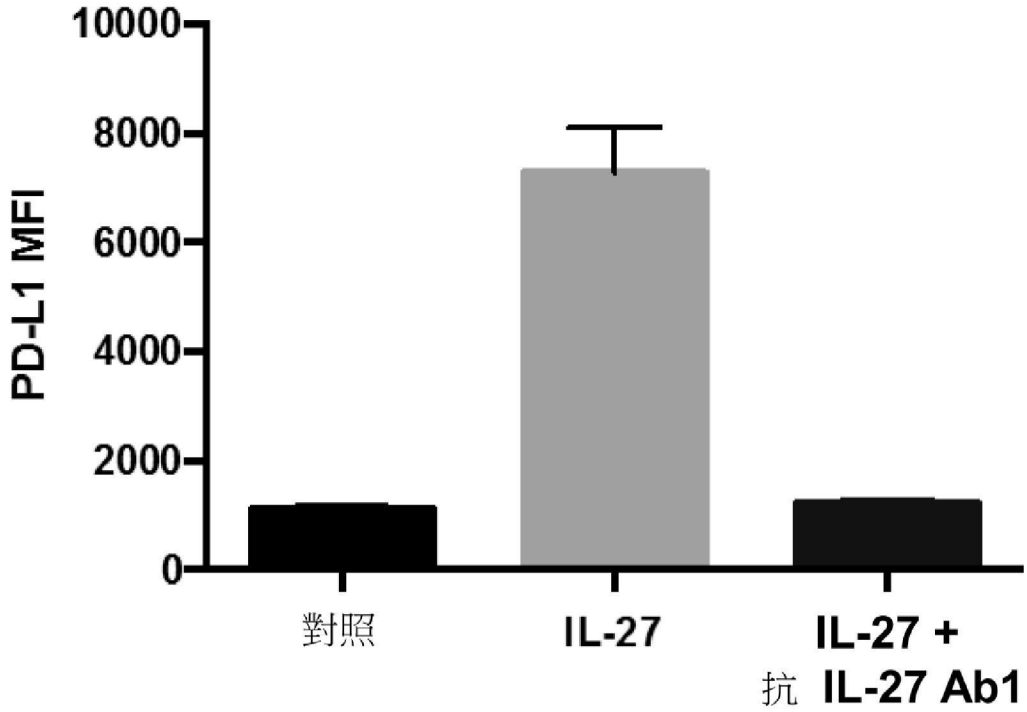

【圖 5G】



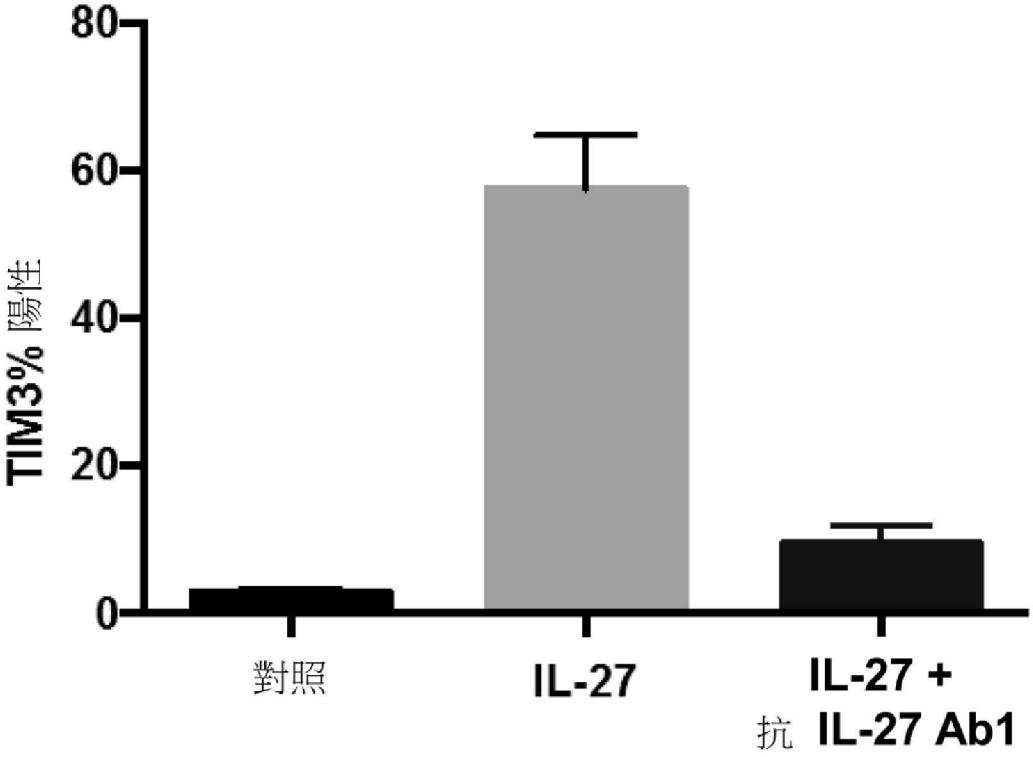

【圖 5F】



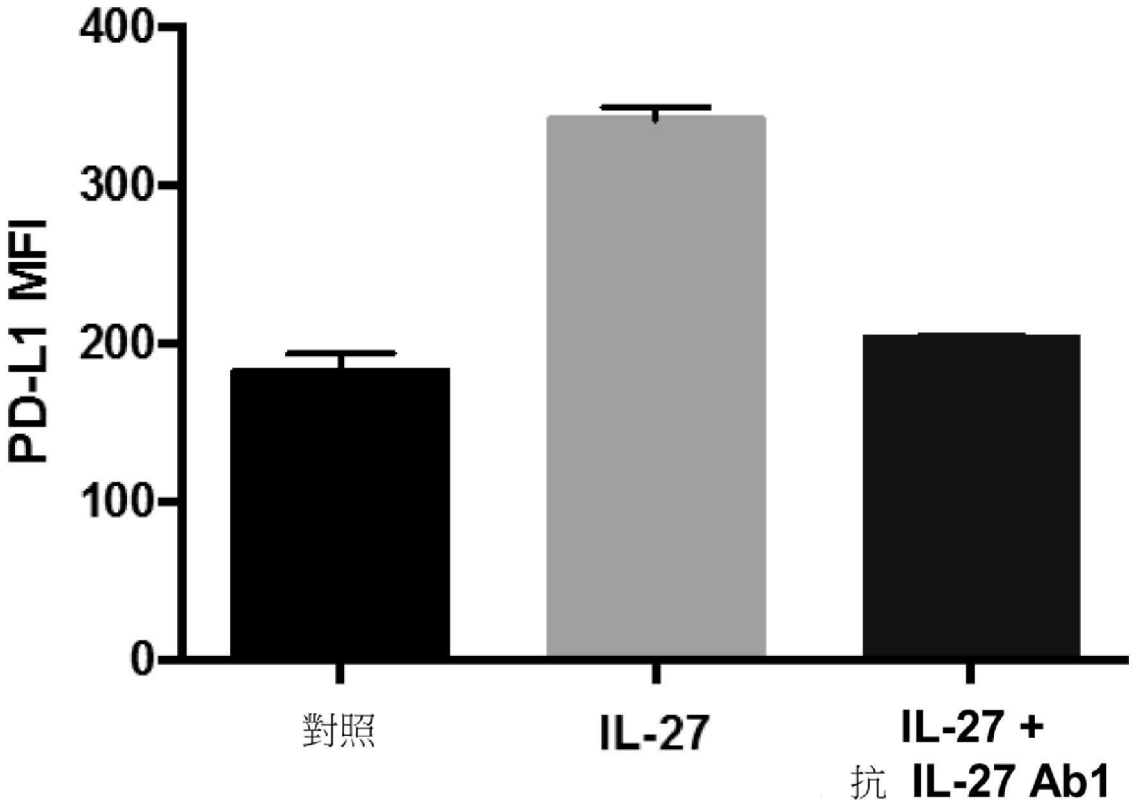

【圖 5H】


10000
8000
6000
4000
2000
0
PD-L1 MFI
對照
IL-27
IL-27 +
抗 IL-27 Ab1

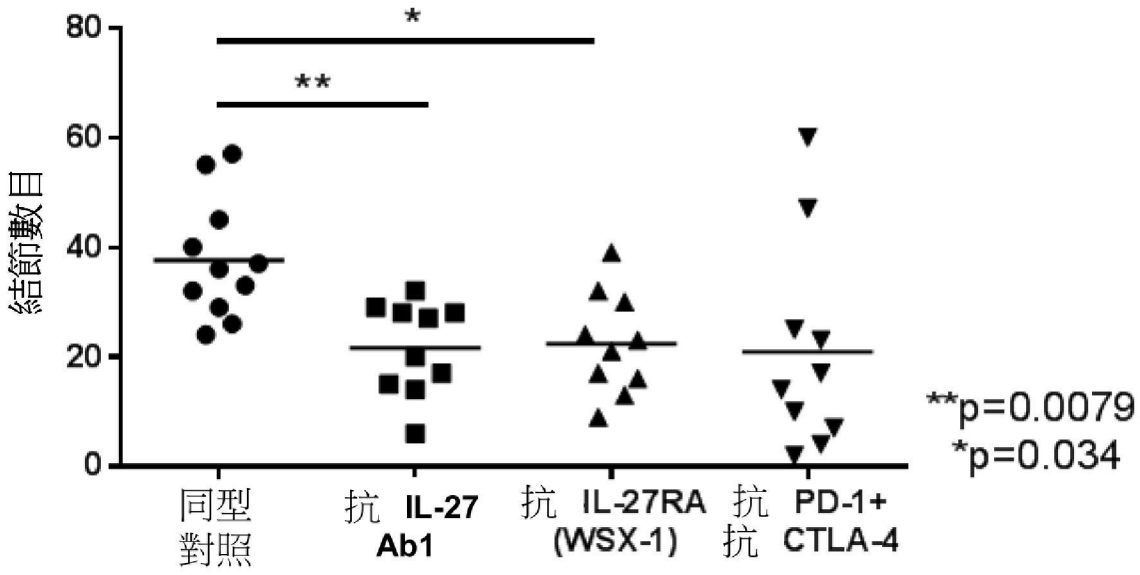
【圖 6A】


80
60
40
20
0
TIM3% 陽性
對照
IL-27
IL-27 +
抗 IL-27 Ab1

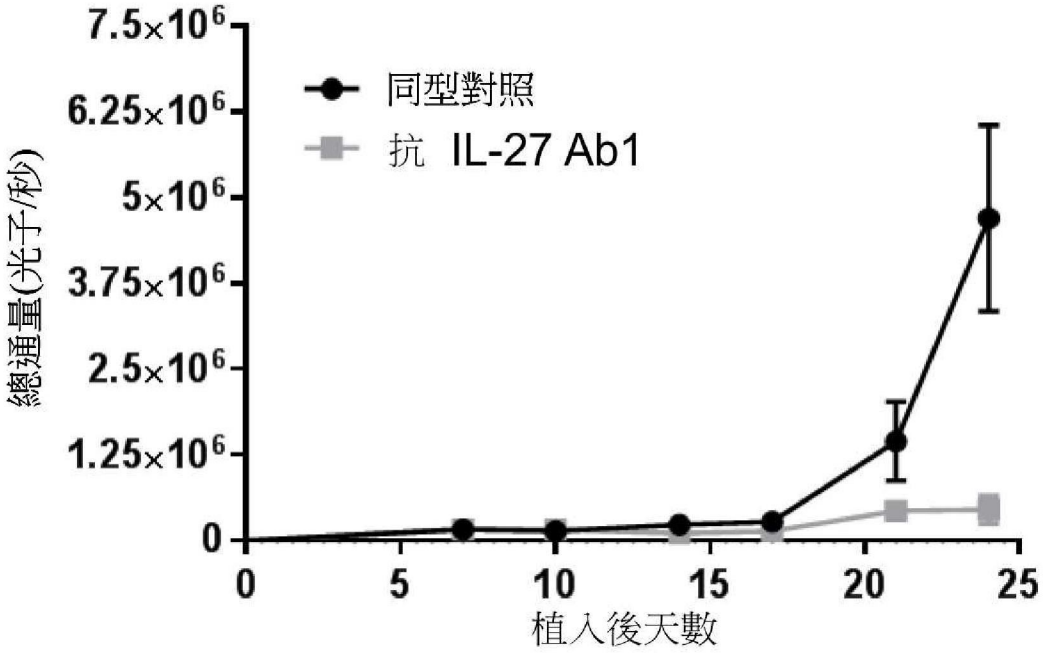
【圖 6B】



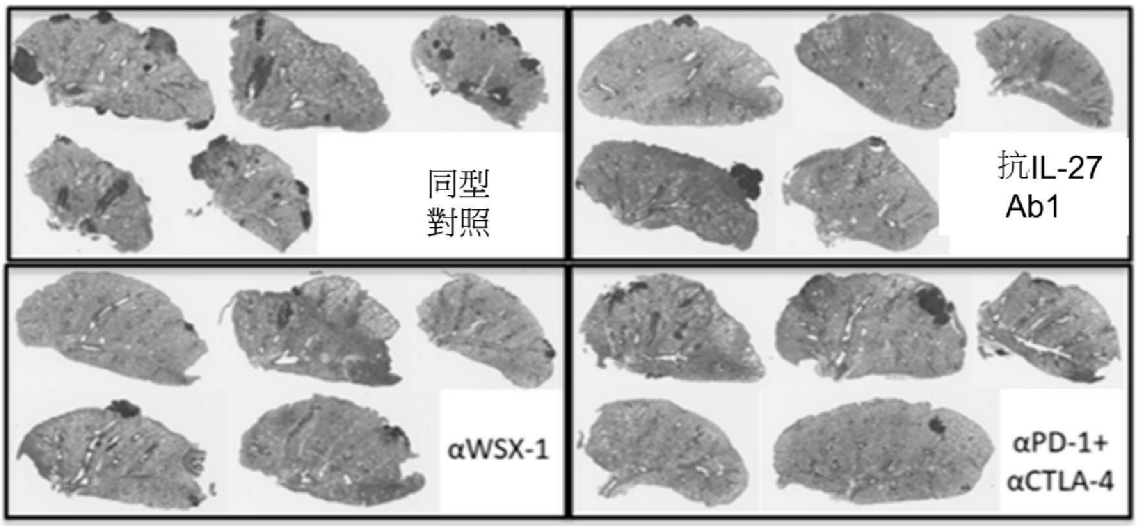

【圖 6C】


80
60
40
20
0
結節數目
*
**
同型對照
抗 IL-27 Ab1
抗 IL-27RA (WSX-1)
抗 PD-1+ 抗 CTLA-4
**p=0.0079
*p=0.034

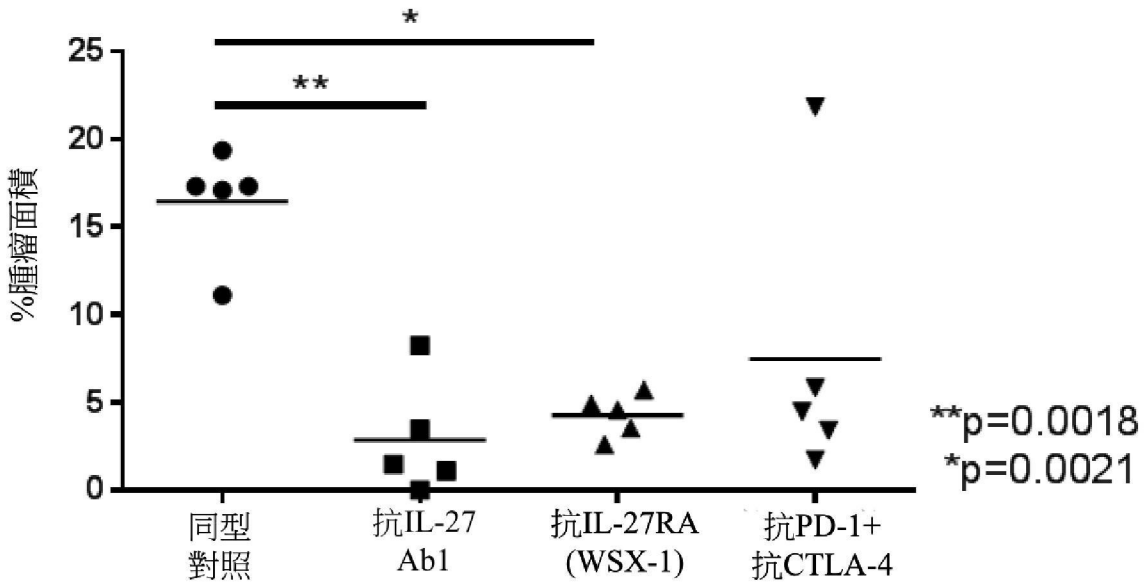
【圖 7A】


7.5×10^6
6.25×10^6
5×10^6
3.75×10^6
2.5×10^6
1.25×10^6
0
總通量(光子/秒)
同型對照
抗 IL-27 Ab1
0
5
10
15
20
25
植入後天數

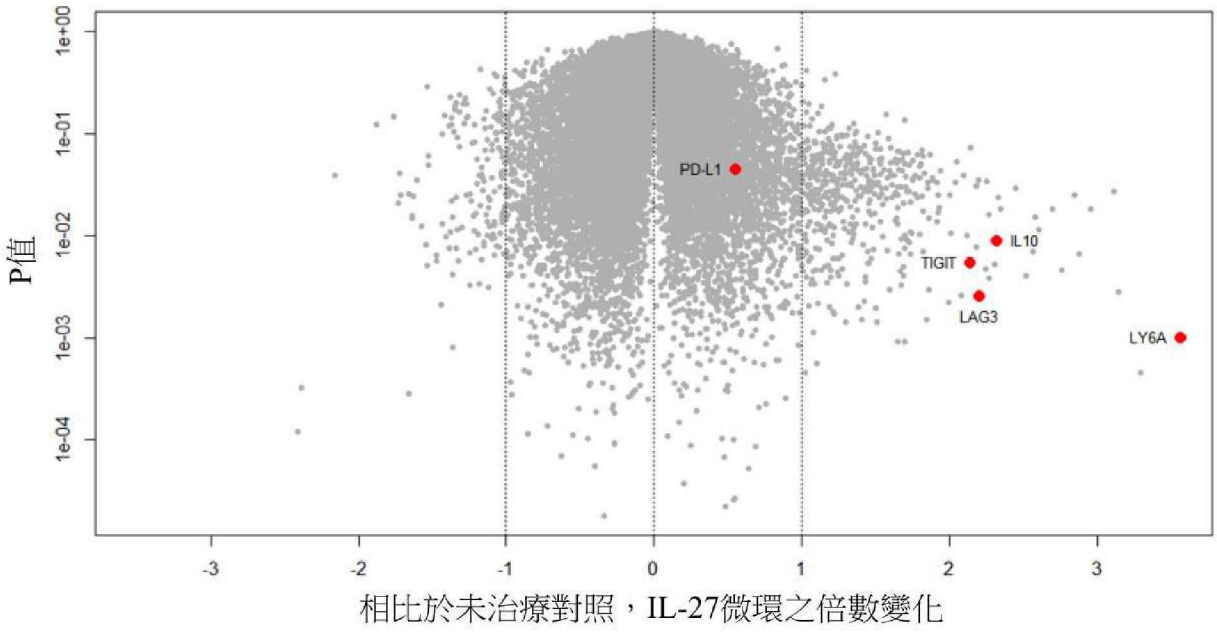
【圖 7B】



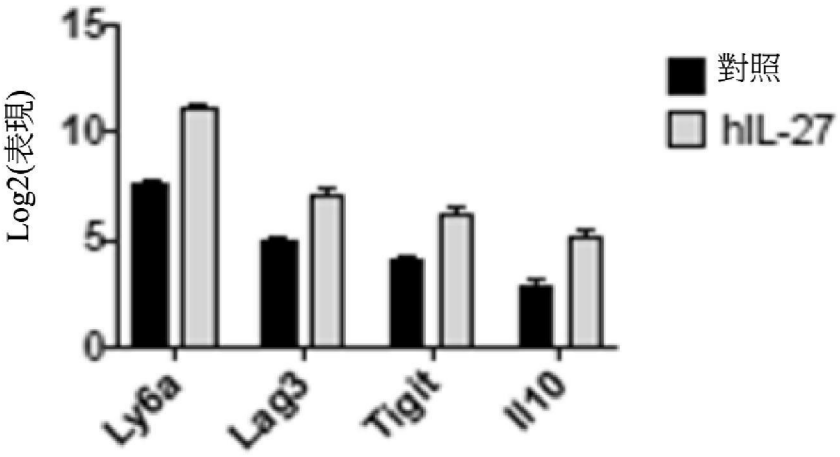

【圖 7C-圖 7F】


*
**
25
20
15
10
5
0
%腫瘤面積
同型
對照
抗IL-27
Ab1
抗IL-27RA
(WSX-1)
抗PD-1+
抗CTLA-4
**p=0.0018
*p=0.0021

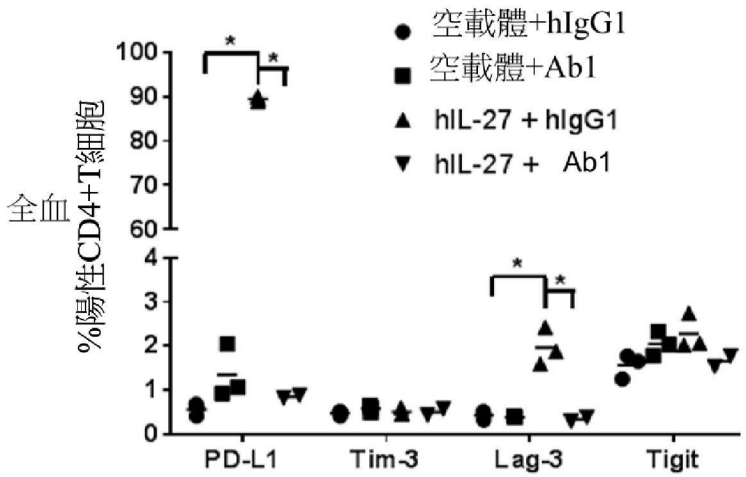
【圖 7G】


P值
1e+00
1e-01
1e-02
1e-03
1e-04
PD-L1
IL10
TIGIT
LAG3
LY6A
-3
-2
-1
0
1
2
3
相比於未治療對照，IL-27微環之倍數變化

【圖 8A】

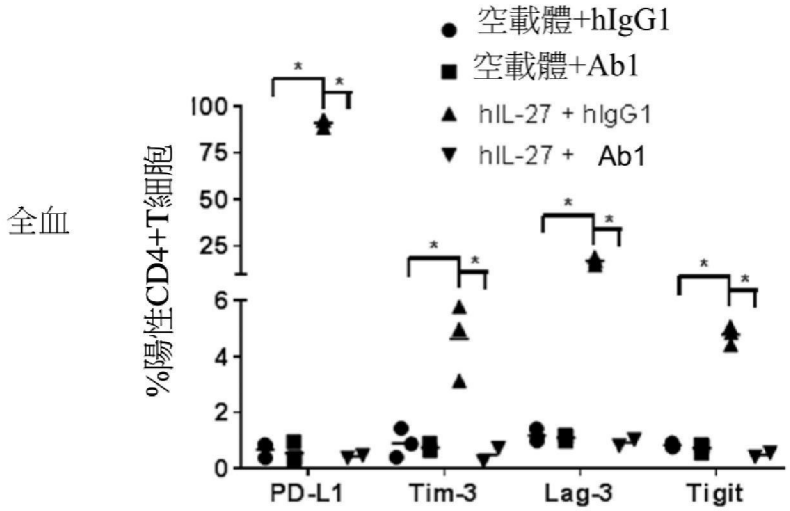

Log2(表現)
15
10
5
0
對照
hIL-27
Ly6a
Lag3
Tigit
Il10

【圖 8B】



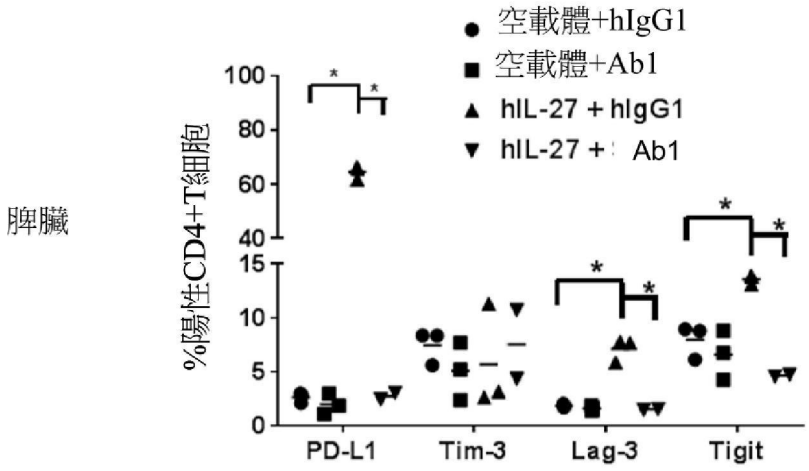

**Ab1 =** 抗IL-27 Ab1

【圖 8C】



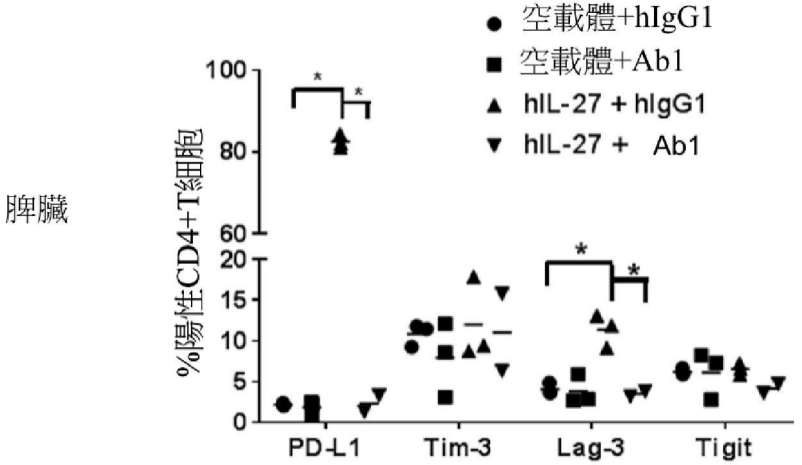

**Ab1 =** 抗IL-27 Ab1

【圖 8D】



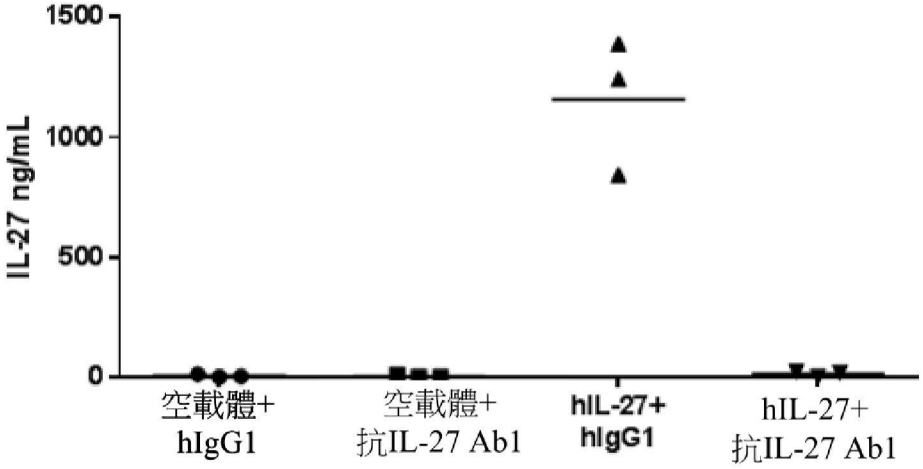

**Ab1 =** 抗IL-27 Ab1

【圖 8E】

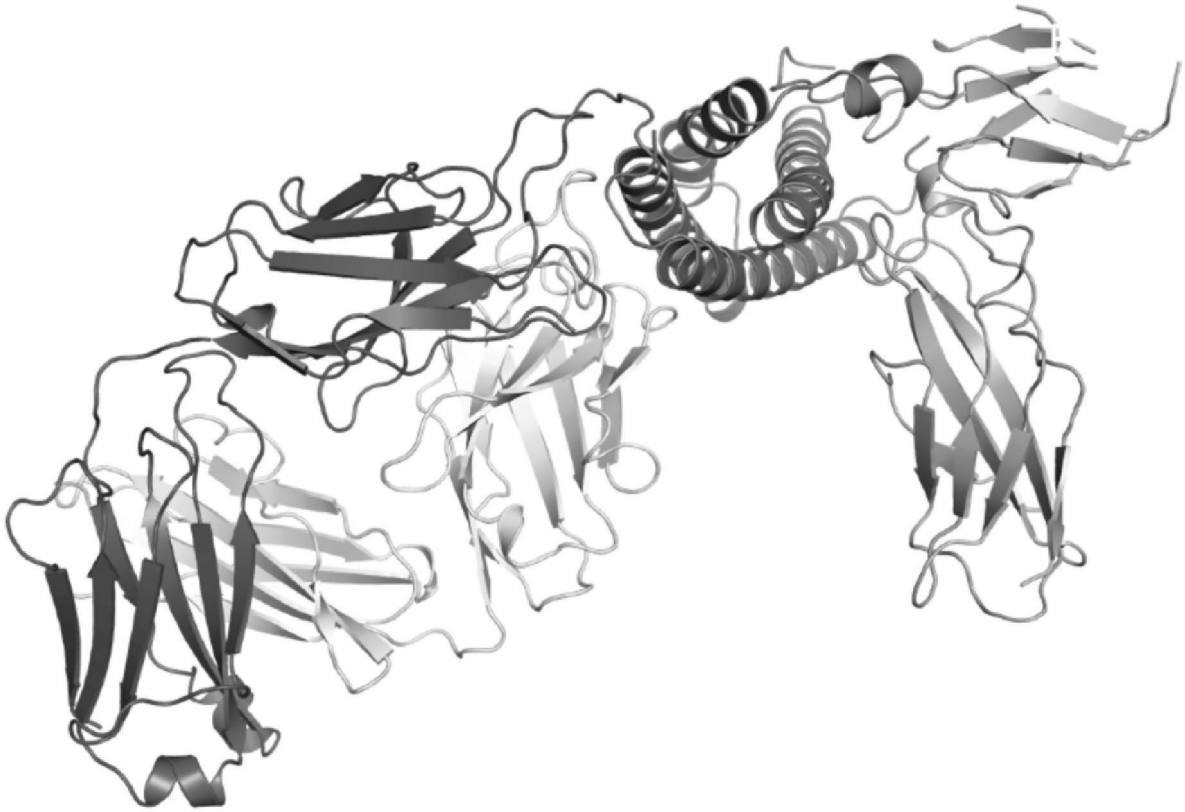



**Ab1 =** 抗IL-27 Ab1

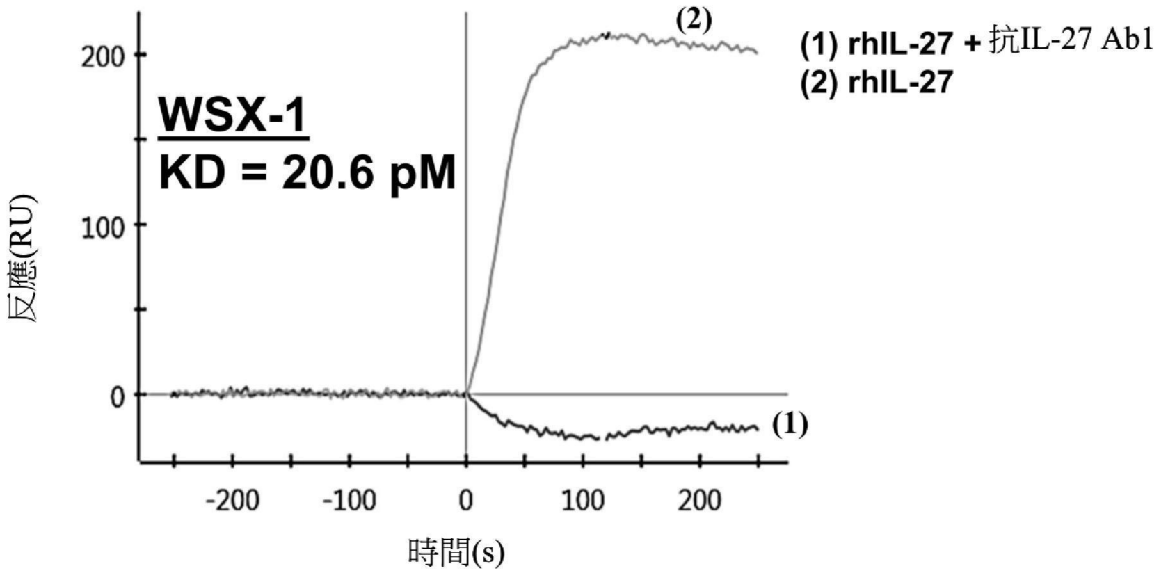
【圖 8F】


1500
1000
500
0
IL-27 ng/mL
空載體+
hIgG1
空載體+
抗IL-27 Ab1
hIL-27+
hIgG1
hIL-27+
抗IL-27 Ab1

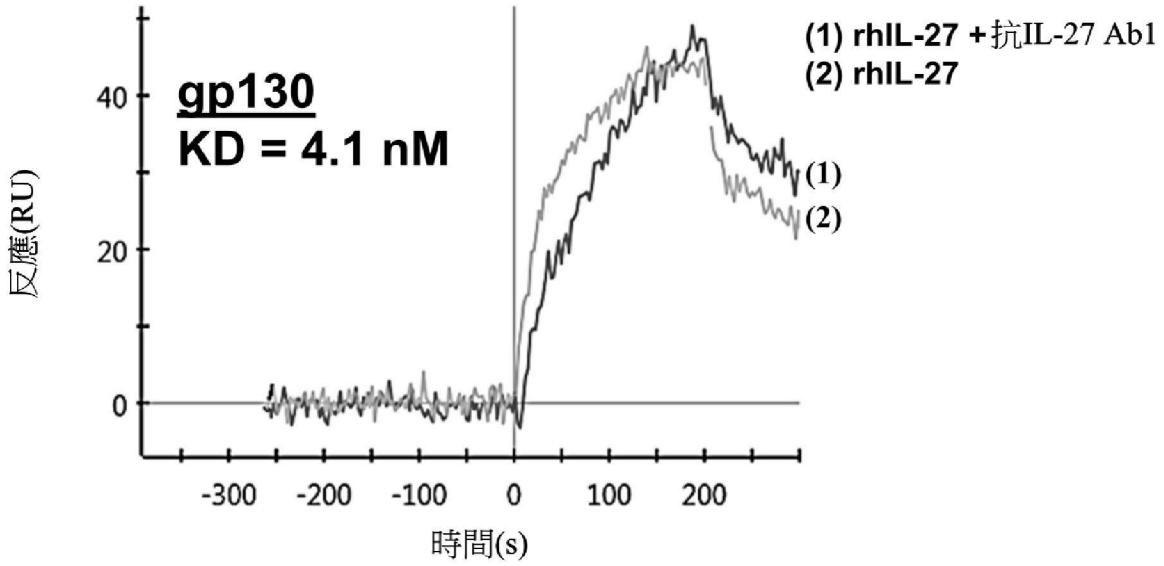
【圖 8G】



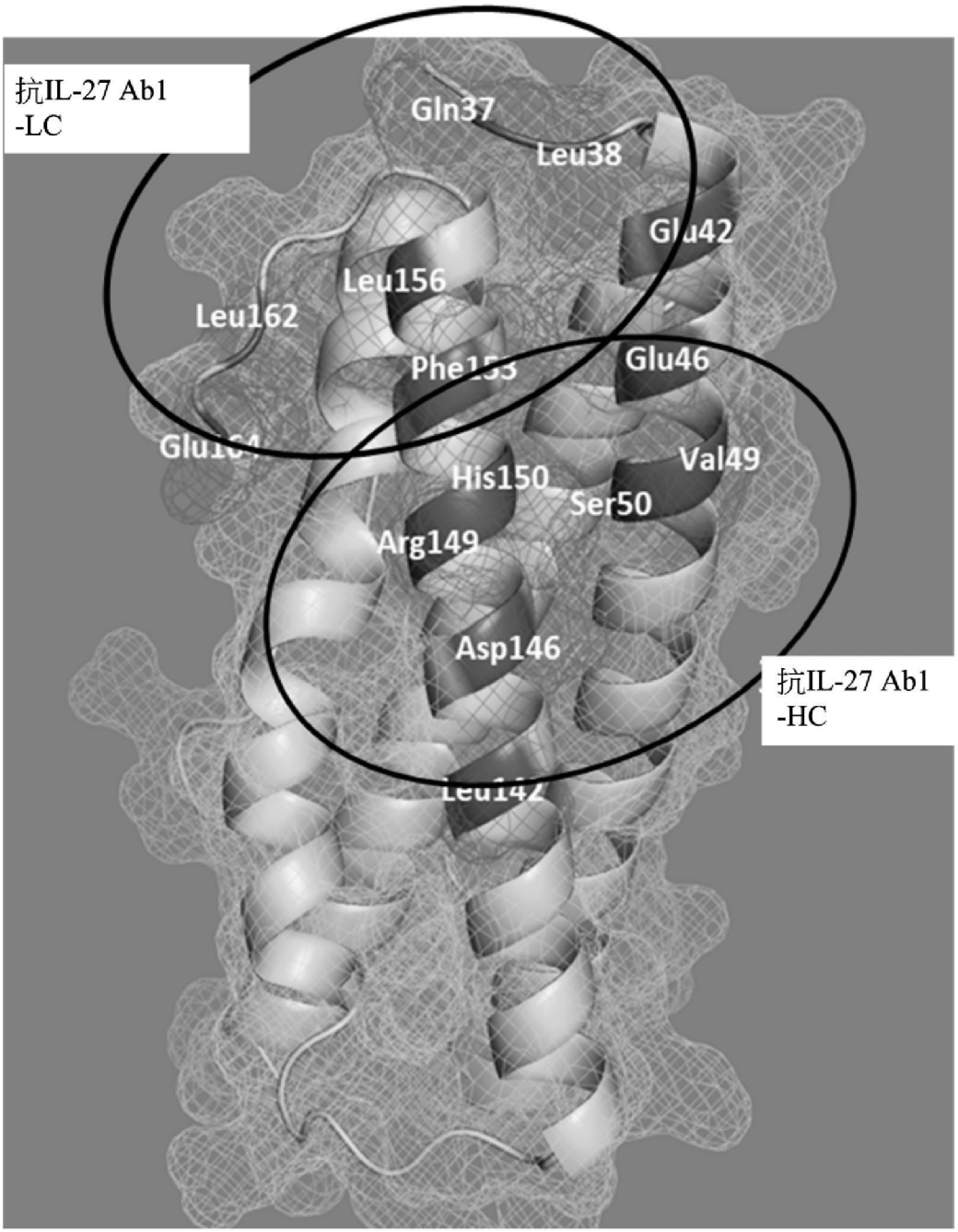
【圖 9】


WSX-1
KD = 20.6 pM
(1) rhIL-27 + 抗IL-27 Ab1
(2) rhIL-27
(1)
(2)
反應(RU)
時間(s)
200
100
0
-200
-100
0
100
200

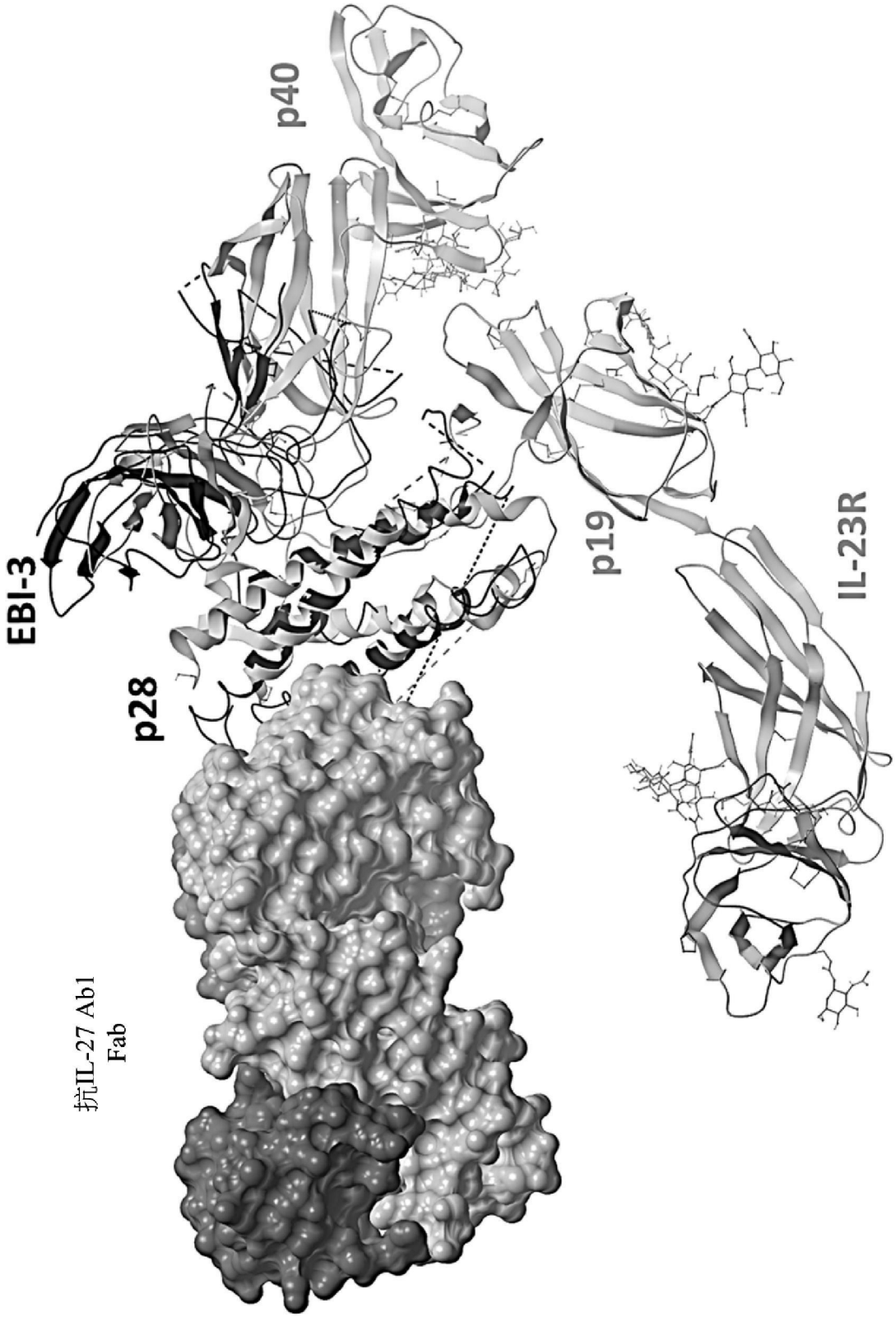
【圖 10A】


gp130
KD = 4.1 nM
(1) rhIL-27 + 抗IL-27 Ab1
(2) rhIL-27
(1)
(2)
反應(RU)
時間(s)
40
20
0
-300
-200
-100
0
100
200

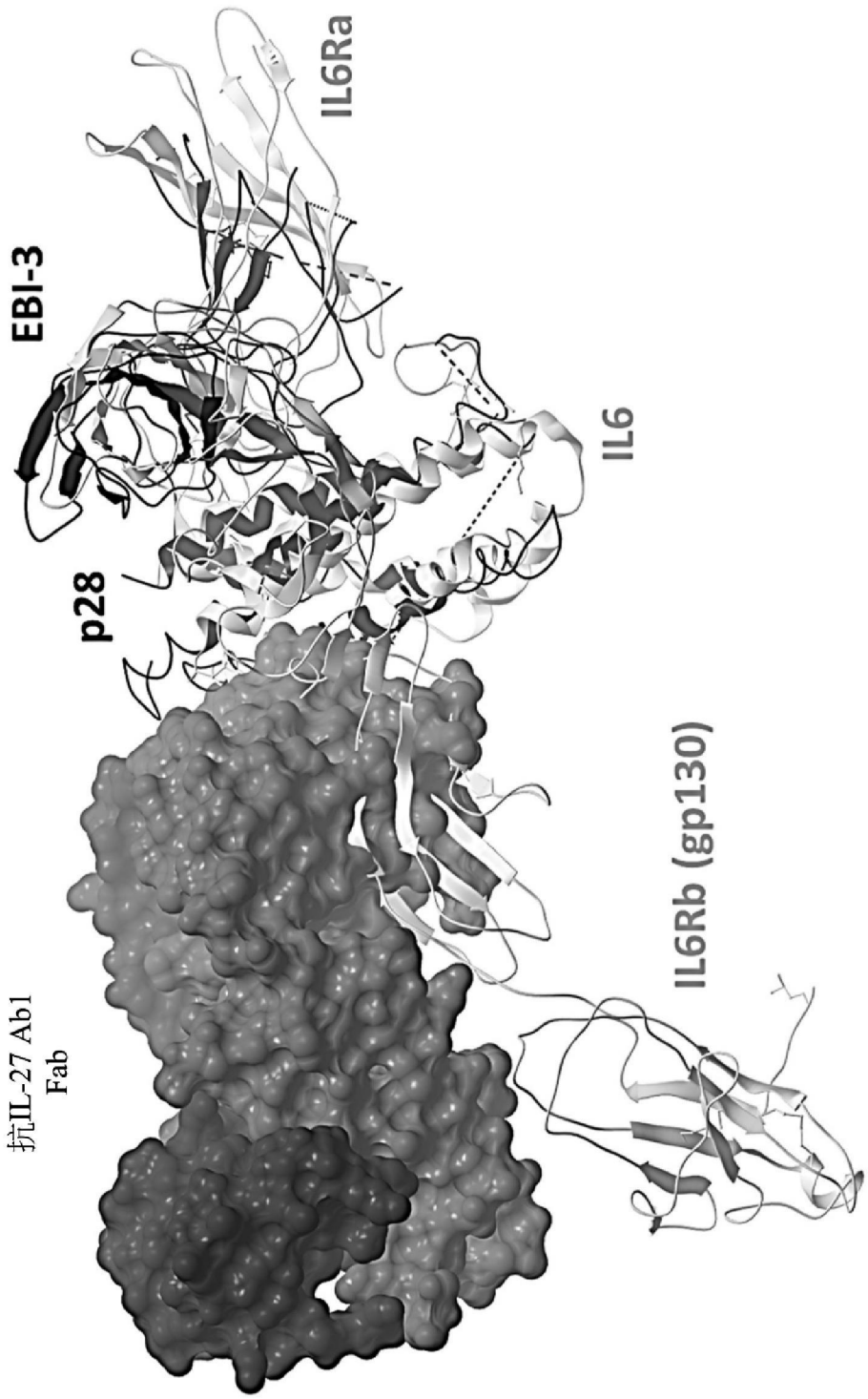
【圖 10B】


抗IL-27 Ab1
-LC
Gln37
Leu38
Glu42
Leu156
Leu162
Glu46
Val49
His150
Ser50
Arg149
Asp146
抗IL-27 Ab1
-HC

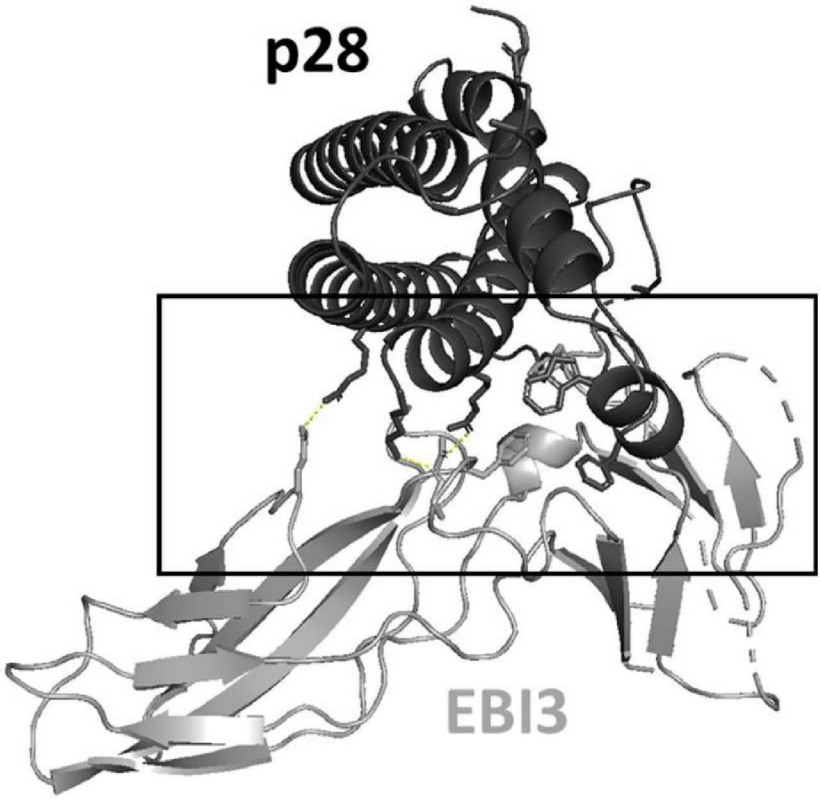
【圖 11】



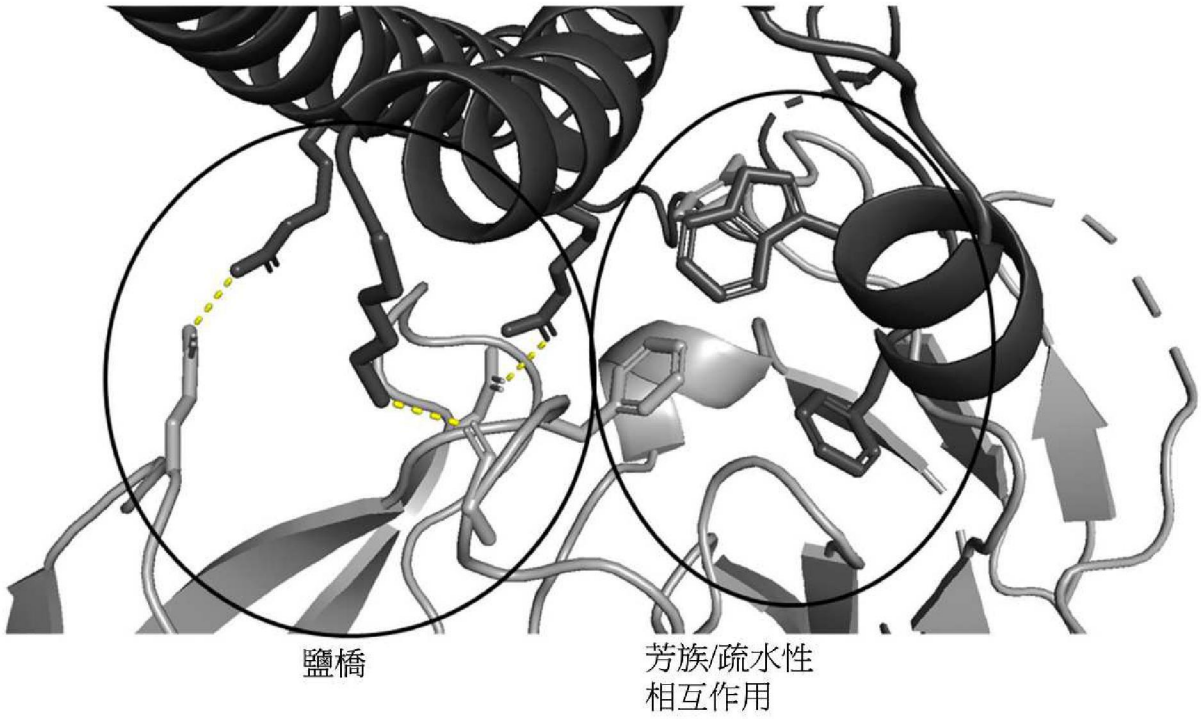

【圖 12】



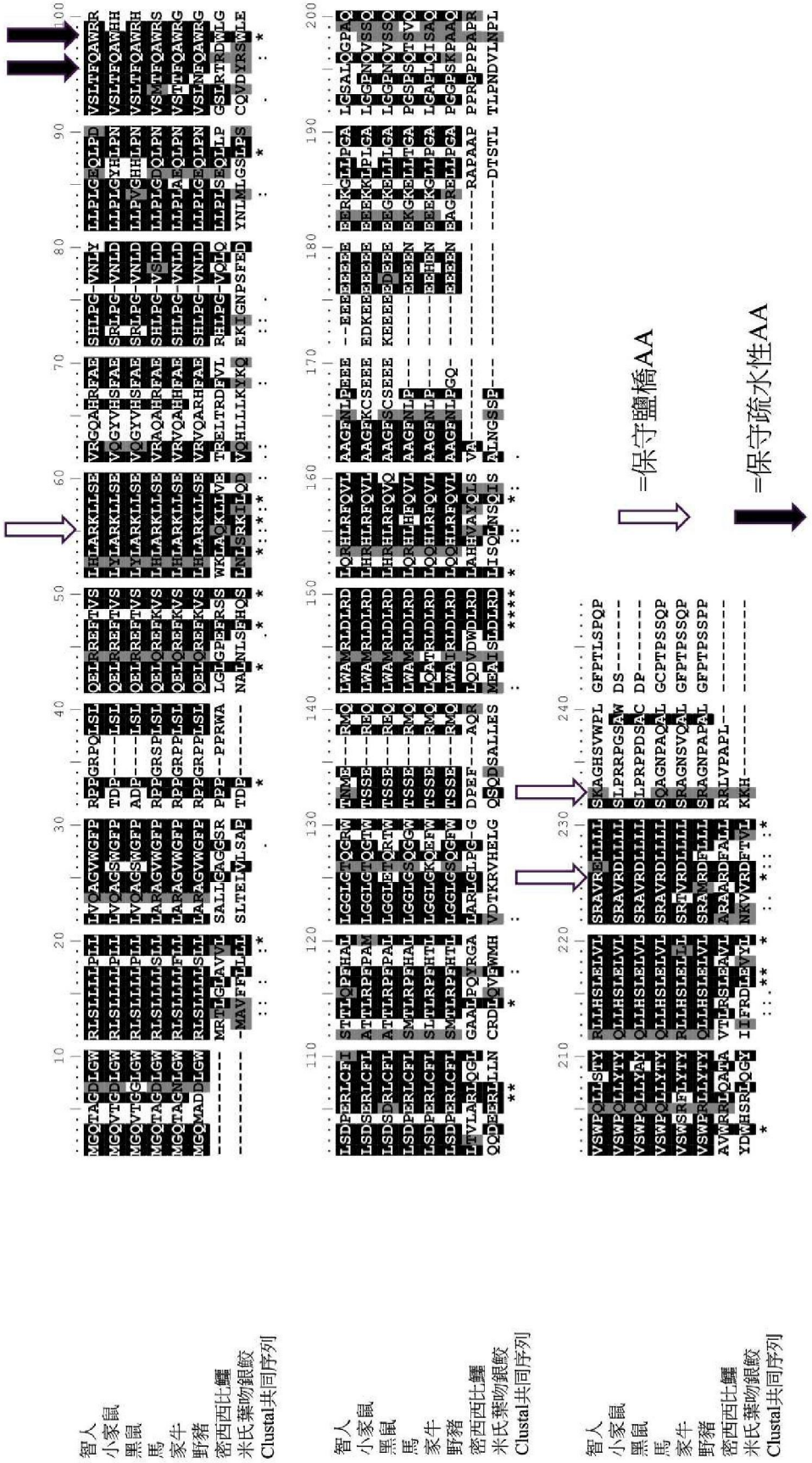

【圖 13】



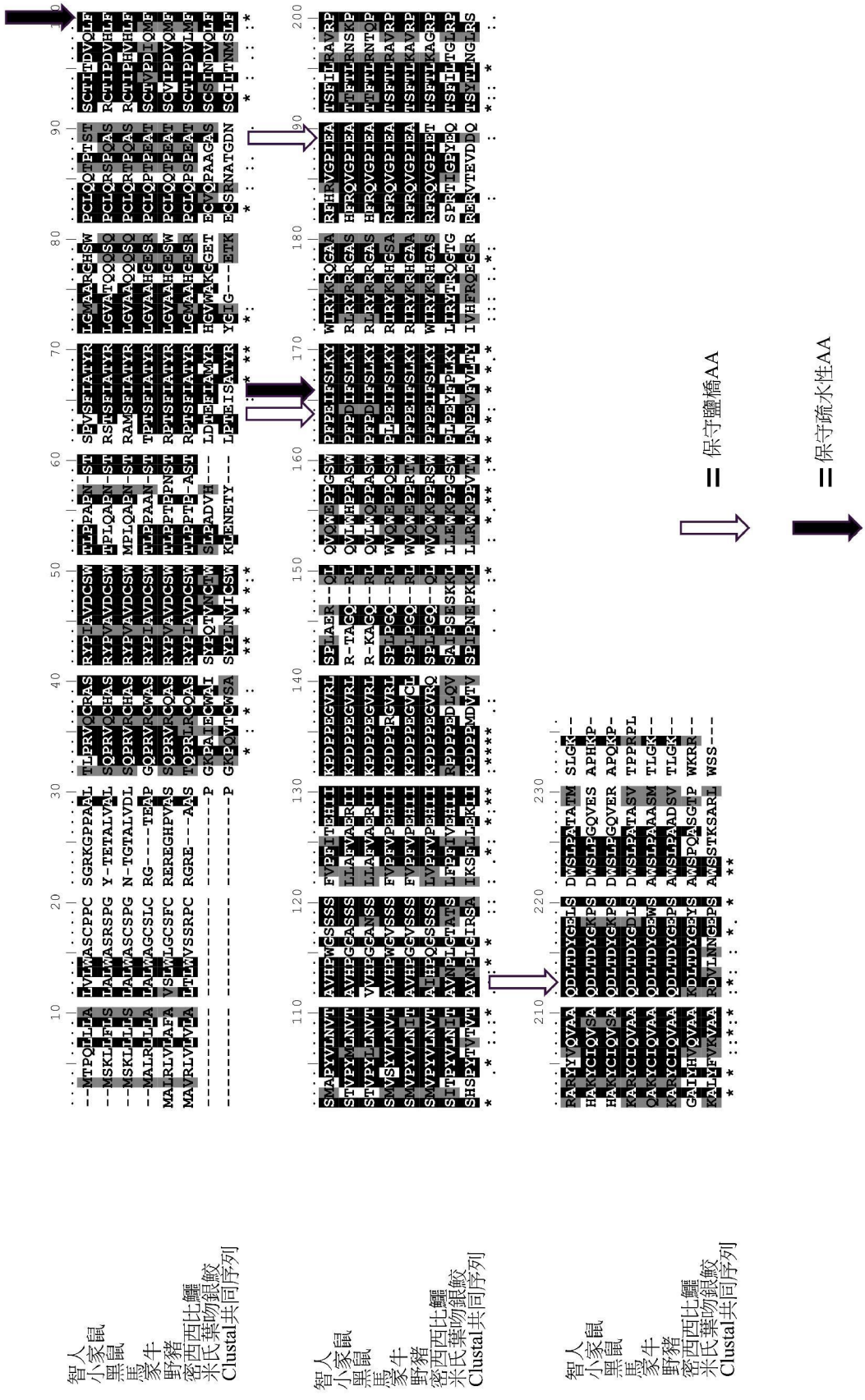

【圖 14A】



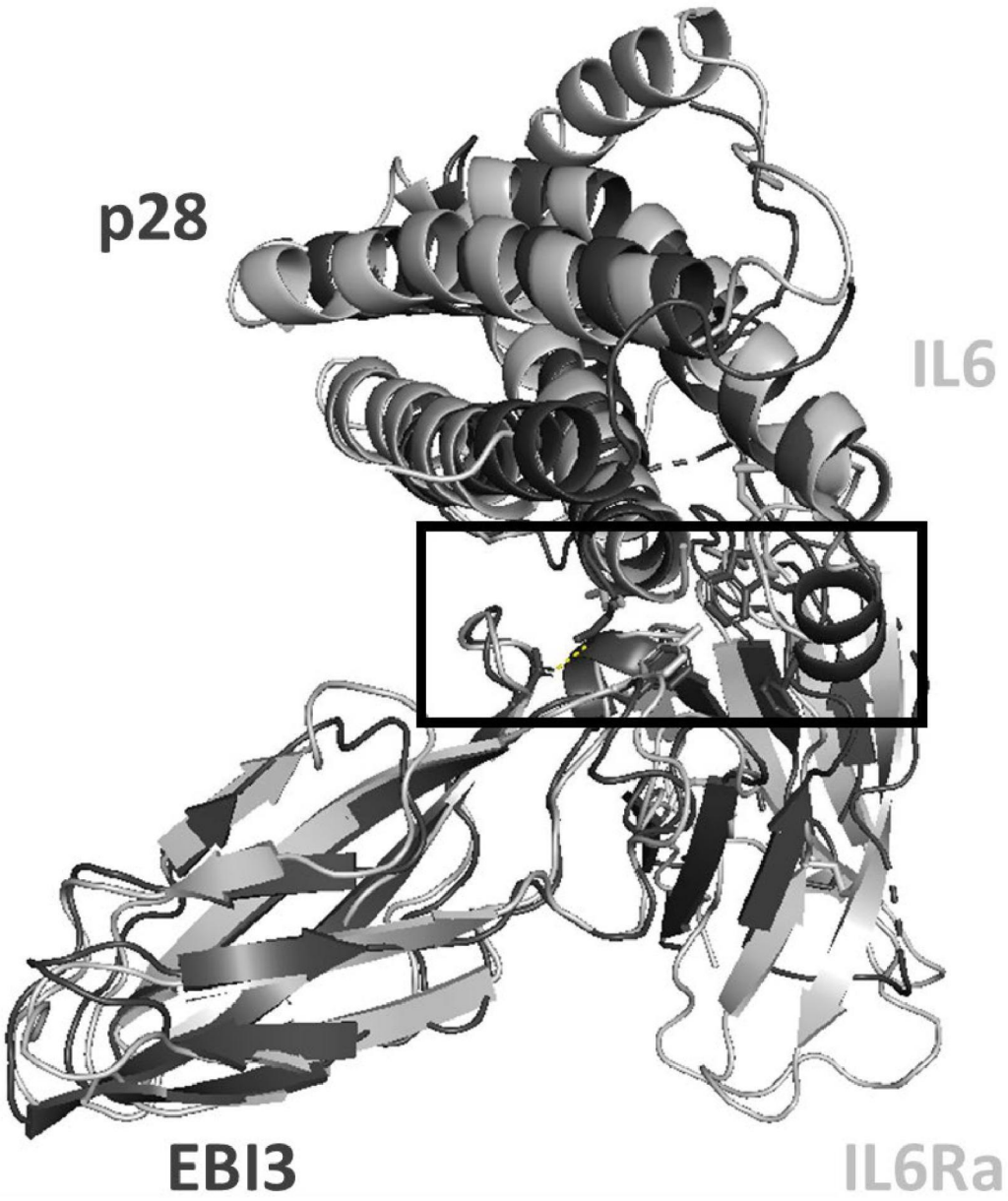

【圖 14B】



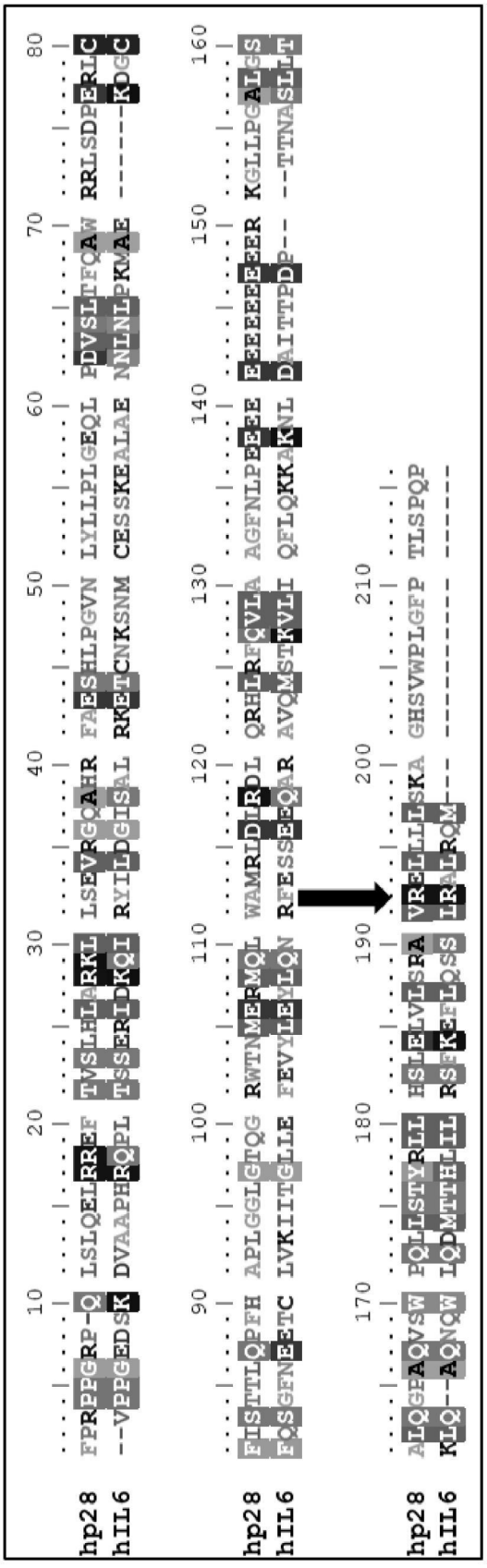

【圖 15A】



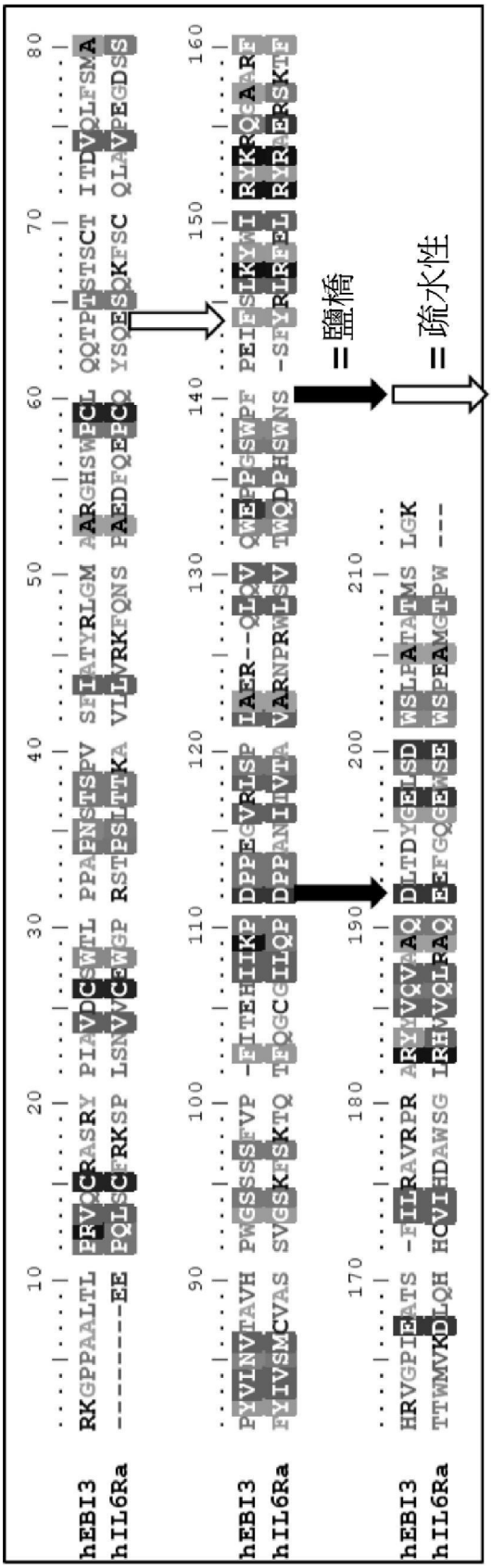

【圖 15B】



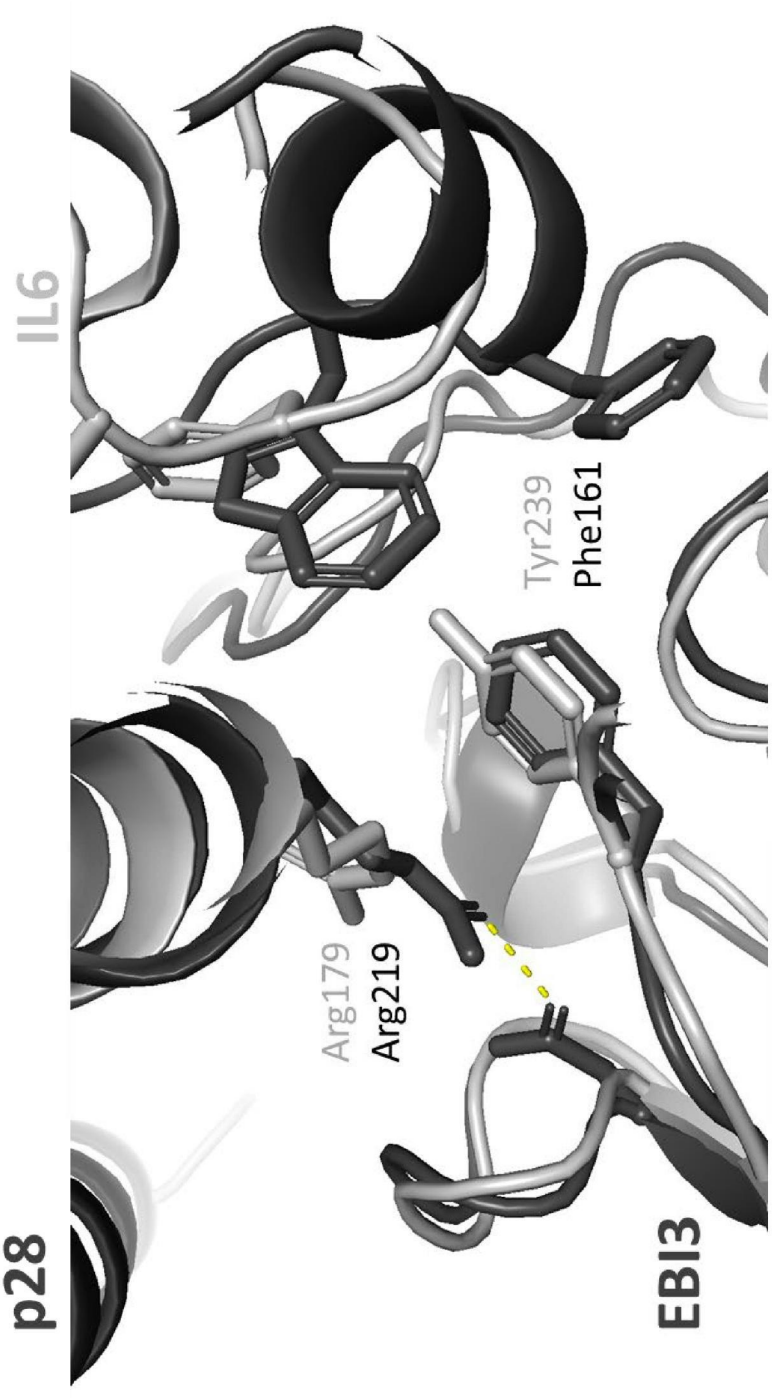

【圖 16A】




【圖 16B】



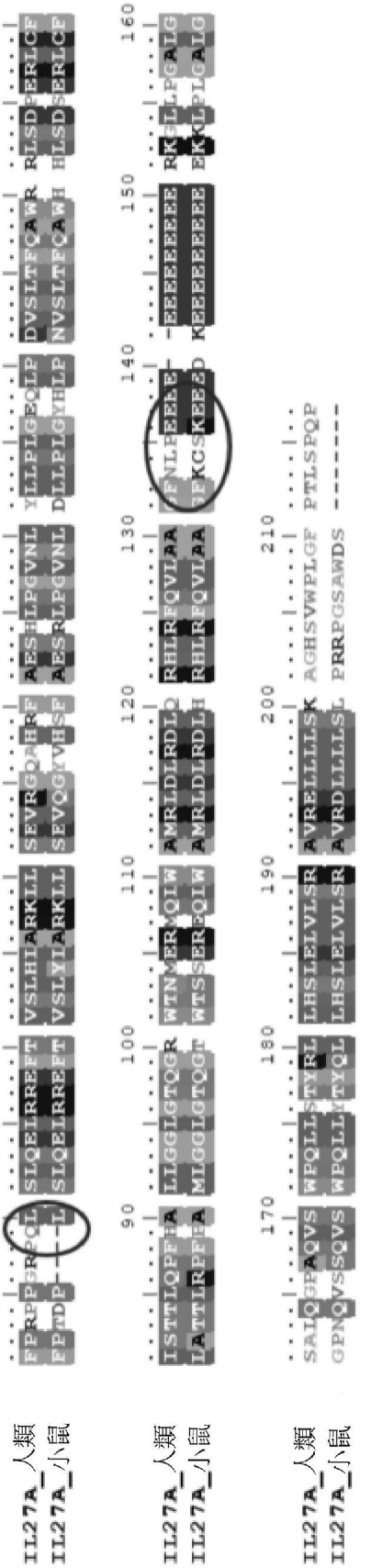

【圖 16C】



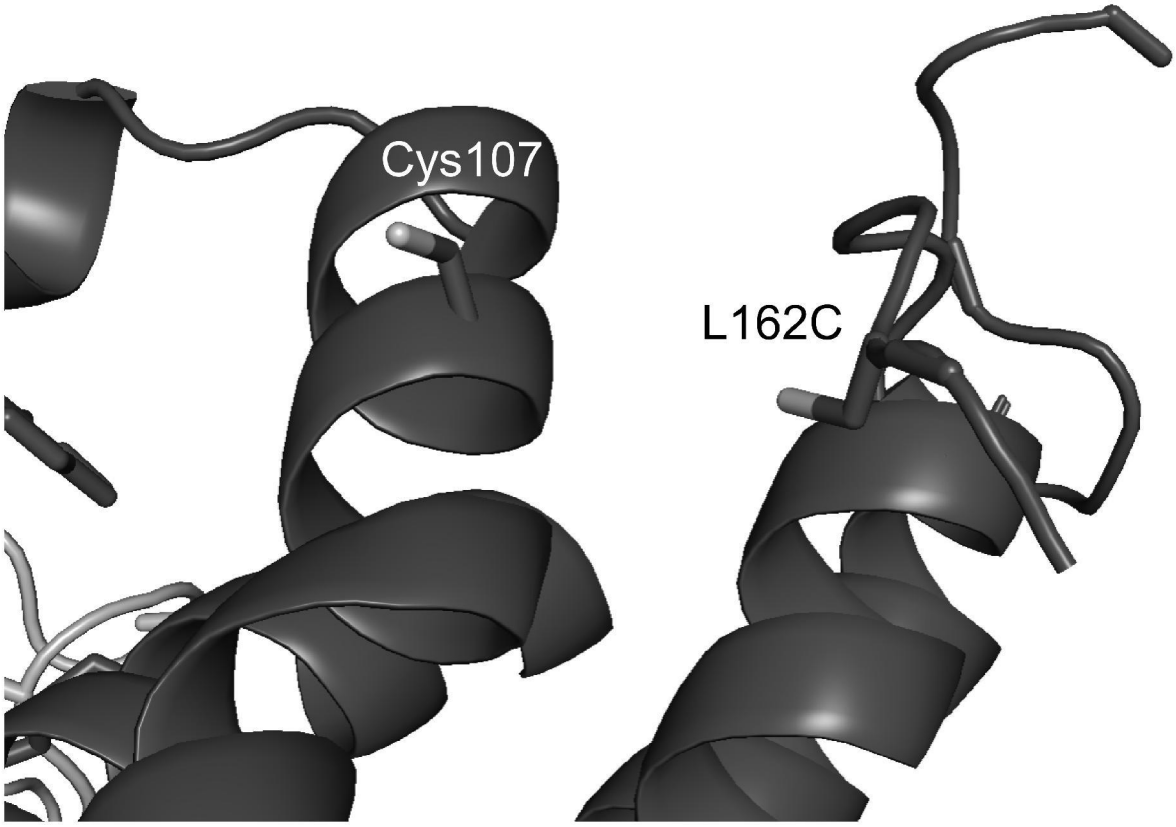

【圖 16D】

| 配體 | 分析物 | 結果 |
|---|---|---|
| gp130 | EBI3 | ✖ |
| gp130 | p28 | KD: ~1 μM |
| gp130 | EBI3 p28 | KD: 34 nM |
| WSX-1 | EBI3 | KD: 3.81 nM |
| WSX-1 | p28 | ✖ |
| WSX-1 | EBI3 p28 | 非常緊密結合 |
| 抗IL-27 Ab3 (抗 p28) | EBI3 | KD: 5.07 nM |

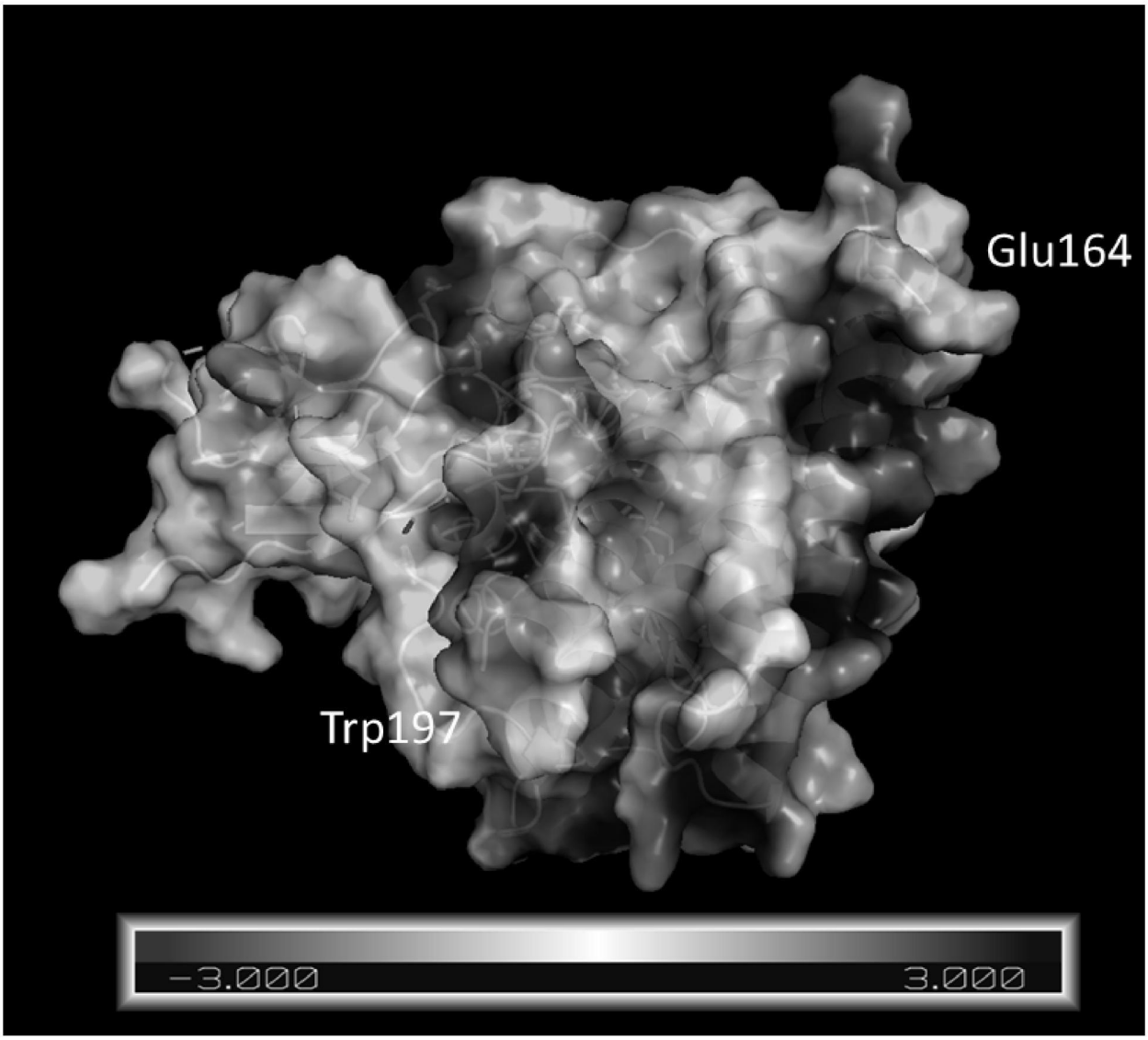
【圖 17】



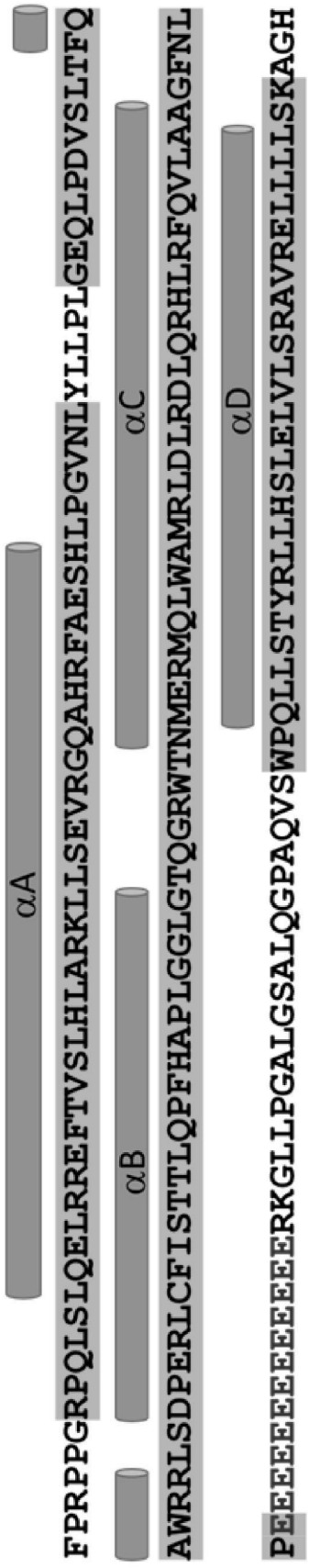

【圖 18A】



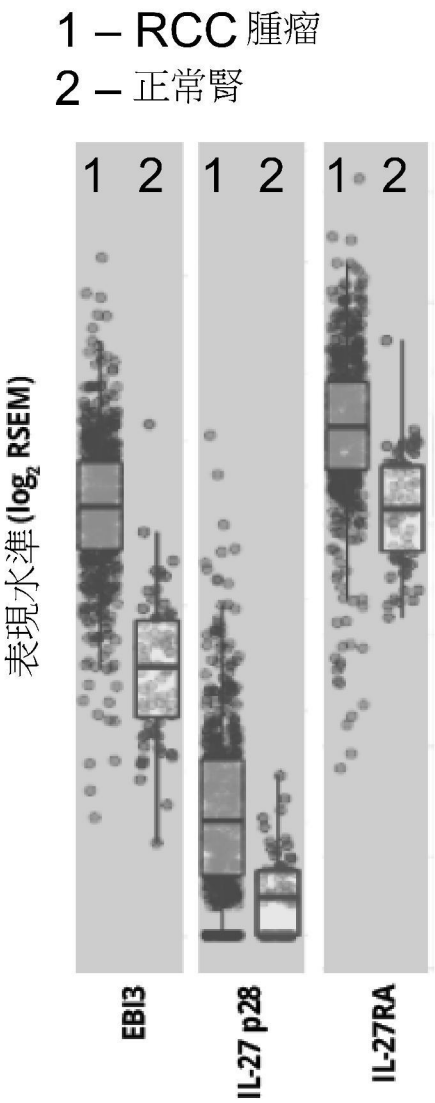

【圖 18B】



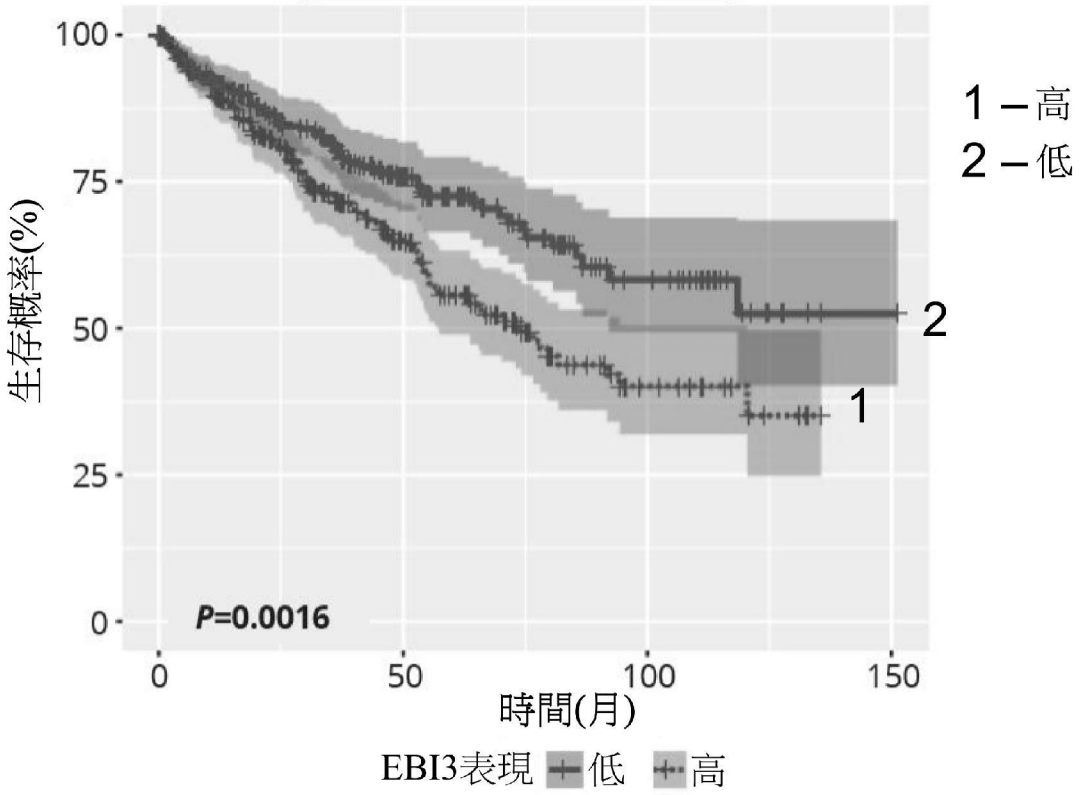

【圖 19A】


αA
αB
αC
αD
FPRPPGRPQLSLQELRREFTVSLHLARKLLSEVRGQAHRFAESHLPGVNLYLLPLGEQLPDVSLTFQ
AWRRLSDPERLCFISTTLQPFHAPLGGLGTQGRWTNMERMQLWAMRLDLRDLQRHLRFQVLAAGFNL
PEEEEEEEEEEEEERKGLLPGALGSALQGPAQVSWPQLLSTYRLLHSLELVLSRAVRELLLLSKAGH
SVWPLGFPTLSPQP

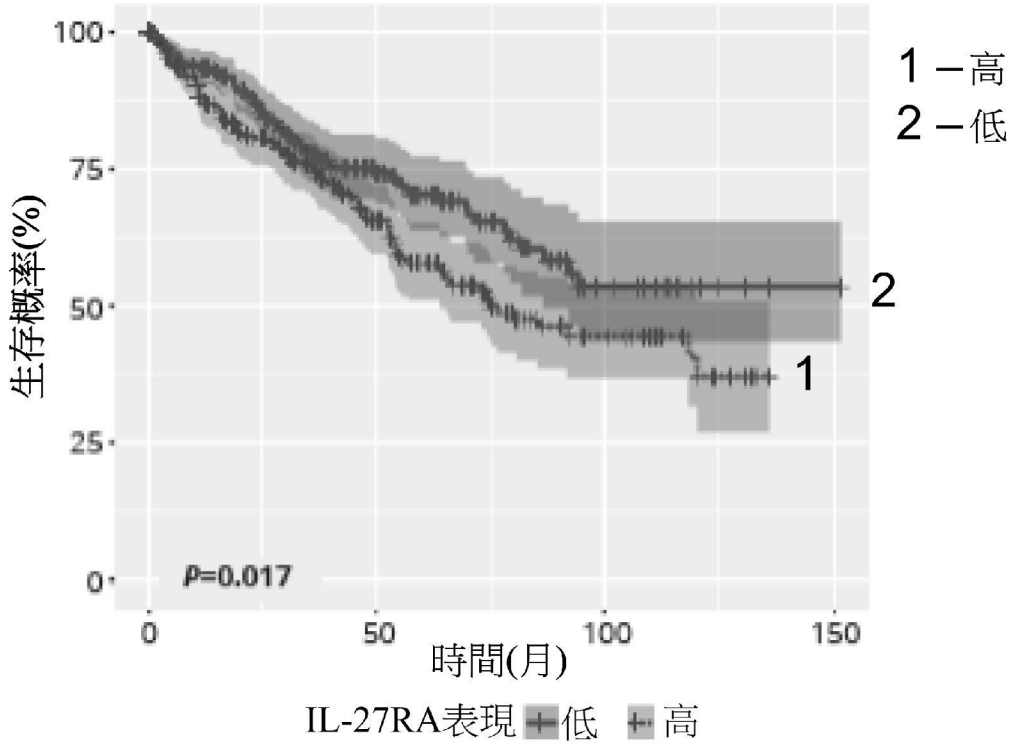
【圖 19B】



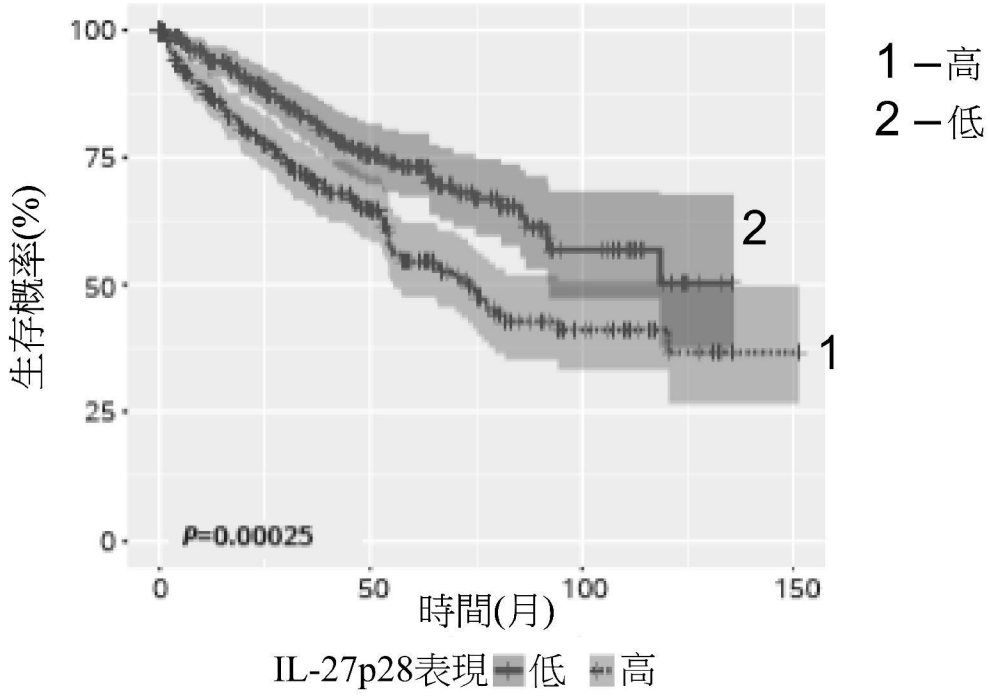

【圖 20A】


100
75
50
25
0
生存概率(%)
P=0.0016
0
50
100
150
時間(月)
1 – 高
2 – 低
2
1
EBI3表現 低 高

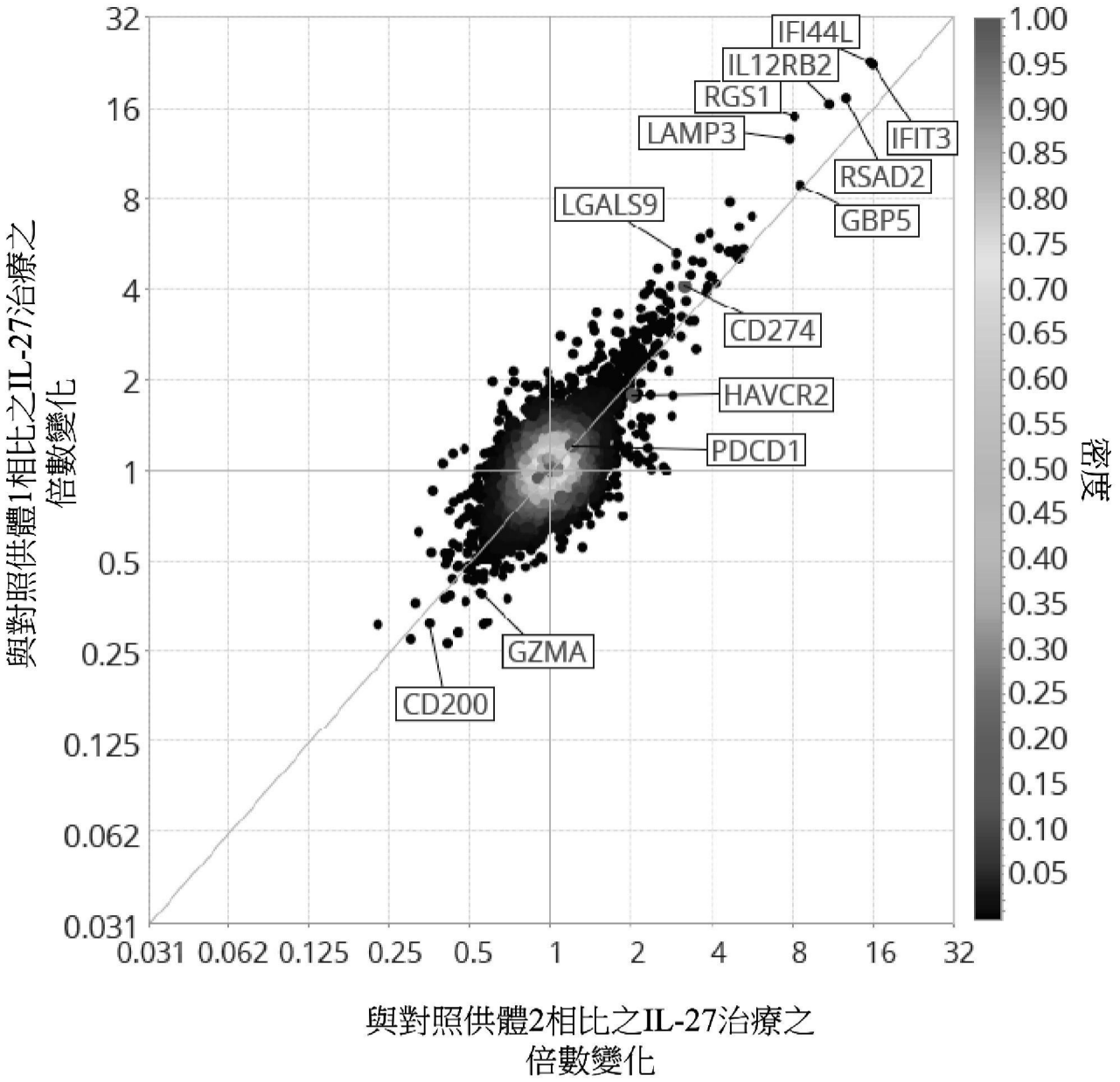
【圖 20B】


100
75
50
25
0
生存概率(%)
P=0.017
0
50
100
150
時間(月)
1 – 高
2 – 低
2
1
IL-27RA表現 低 高

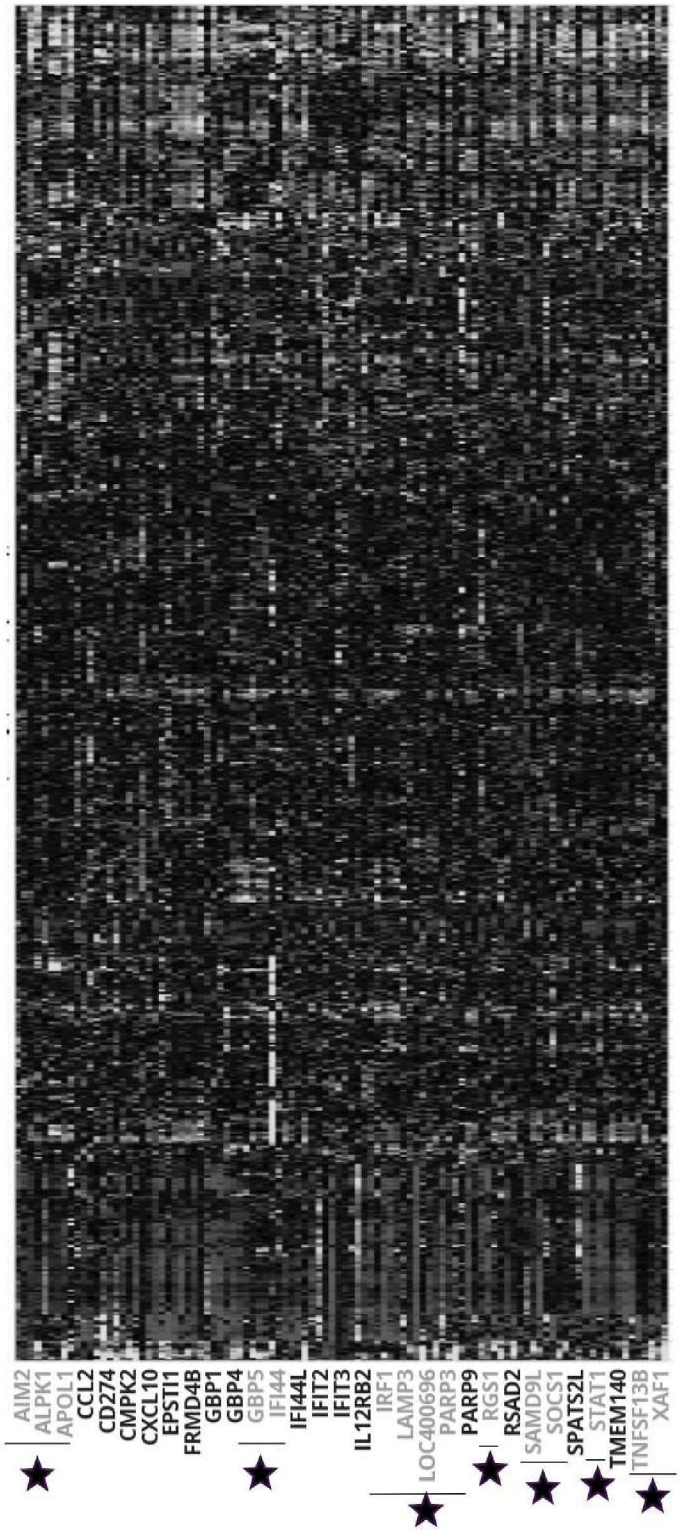
【圖 20C】


100
75
50
25
0
生存概率(%)
P=0.00025
0
50
100
150
時間(月)
2
1
1 –高
2 –低
IL-27p28表現 低 高

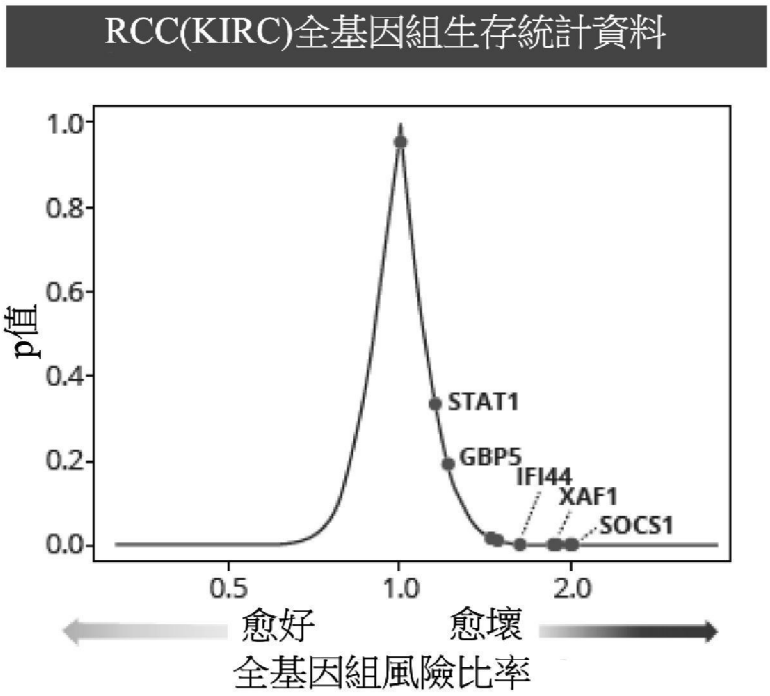
【圖 20D】


32
16
8
4
2
1
0.5
0.25
0.125
0.062
0.031
0.031 0.062 0.125 0.25 0.5 1 2 4 8 16 32
與對照供體1相比之IL-27治療之
倍數變化
與對照供體2相比之IL-27治療之
倍數變化
IFI44L
IL12RB2
RGS1
LAMP3
IFIT3
RSAD2
GBP5
LGALS9
CD274
HAVCR2
PDCD1
GZMA
CD200
1.00
0.95
0.90
0.85
0.80
0.75
0.70
0.65
0.60
0.55
0.50
0.45
0.40
0.35
0.30
0.25
0.20
0.15
0.10
0.05
密度

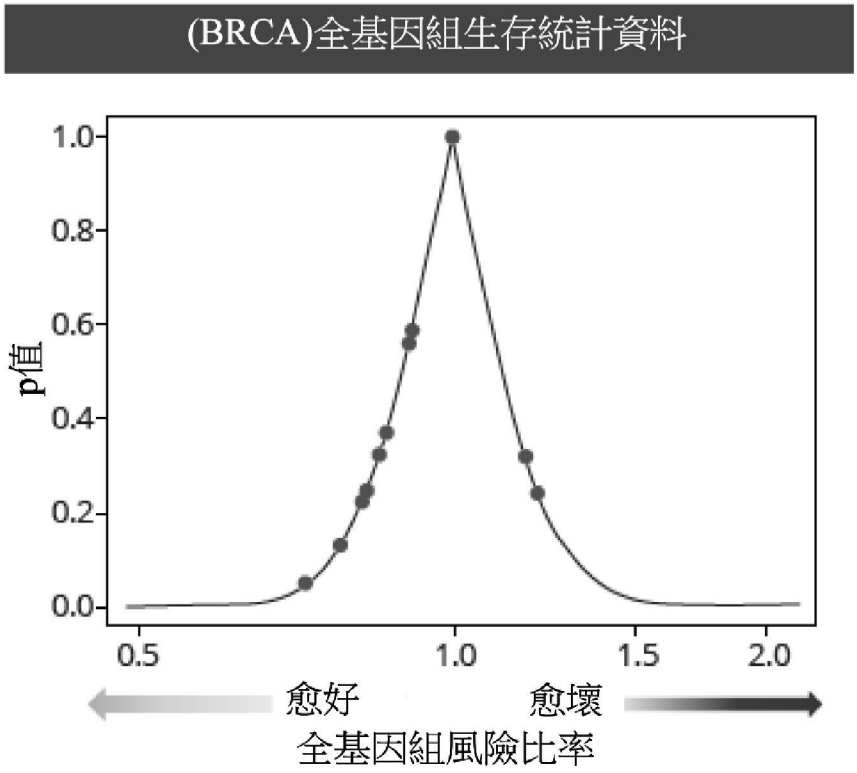
【圖 21A】


AIM2
ALPK1
APOL1
CCL2
CD274
CMPK2
CXCL10
EPSTI1
FRMD4B
GBP1
GBP4
GBP5
IFI44
IFI44L
IFIT2
IFIT3
IL12RB2
IRF1
LAMP3
LOC400696
PARP3
PARP9
RGS1
RSAD2
SAMD9L
SOCS1
SPATS2L
STAT1
TMEM140
TNFSF13B
XAF1

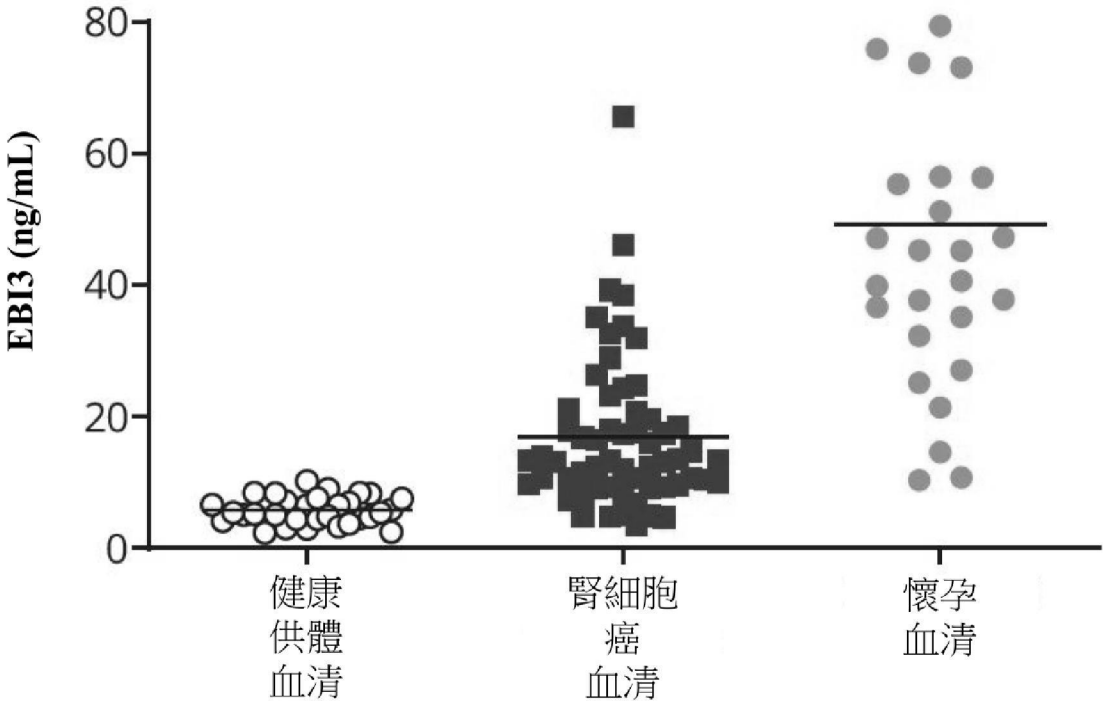
【圖 21B】


RCC(KIRC)全基因組生存統計資料
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
p值
STAT1
GBP5
IFI44
XAF1
SOCS1
0.5
1.0
2.0
愈好
愈壞
全基因組風險比率

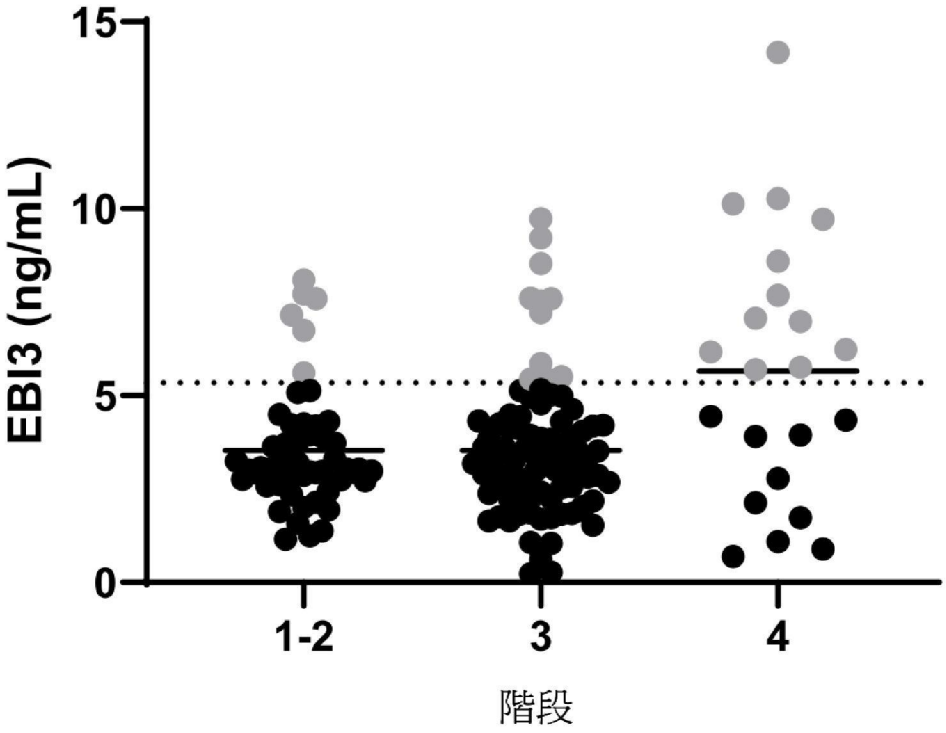
【圖 22A】


(BRCA)全基因組生存統計資料
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
p值
0.5
1.0
1.5
2.0
愈好
愈壞
全基因組風險比率

【圖 22B】

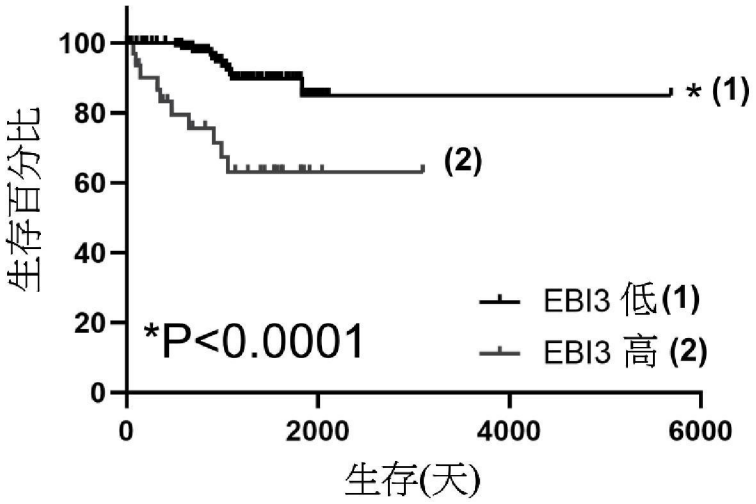

EBI3 (ng/mL)
80
60
40
20
0
健康
供體
血清
腎細胞
癌
血清
懷孕
血清

【圖 23A】


EBI3 (ng/mL)
15
10
5
0
1-2
3
4
階段

【圖 23B】

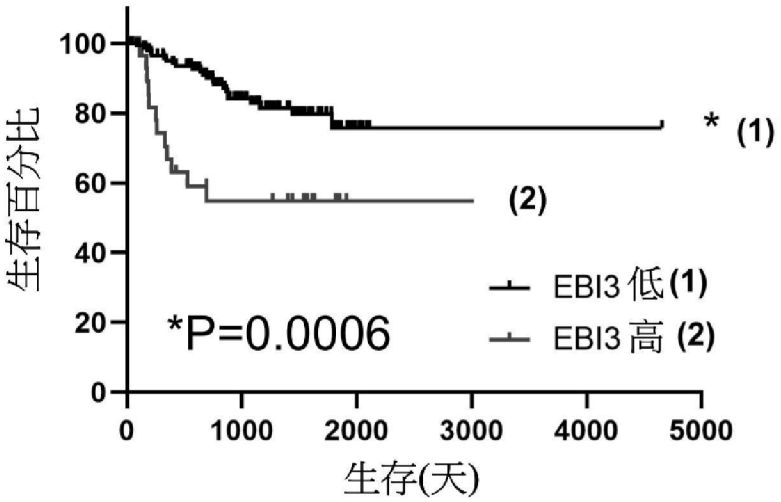
總體生存




| 風險比率 | 4.752 |
|---|---|
| 95% CI | 1.482至15.23 |

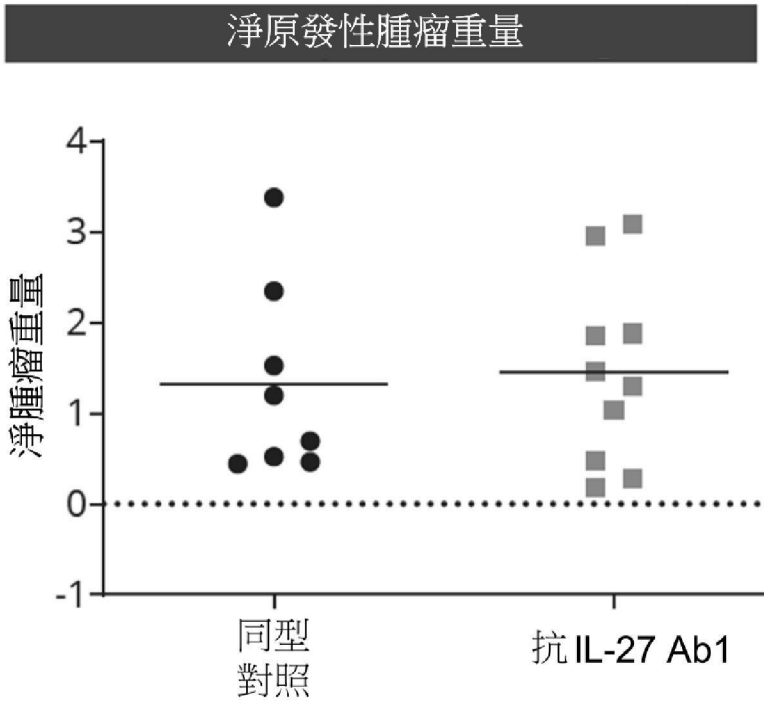
【圖 23C】

無疾病生存

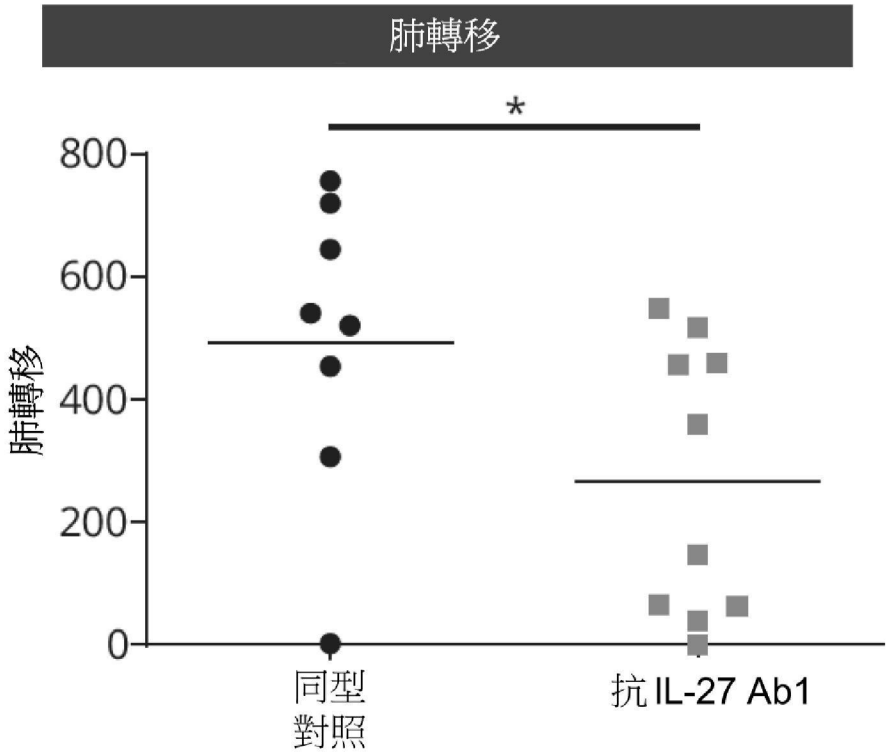



| 風險比率 | 3.194 |
|---|---|
| 95% CI | 1.231至8.288 |

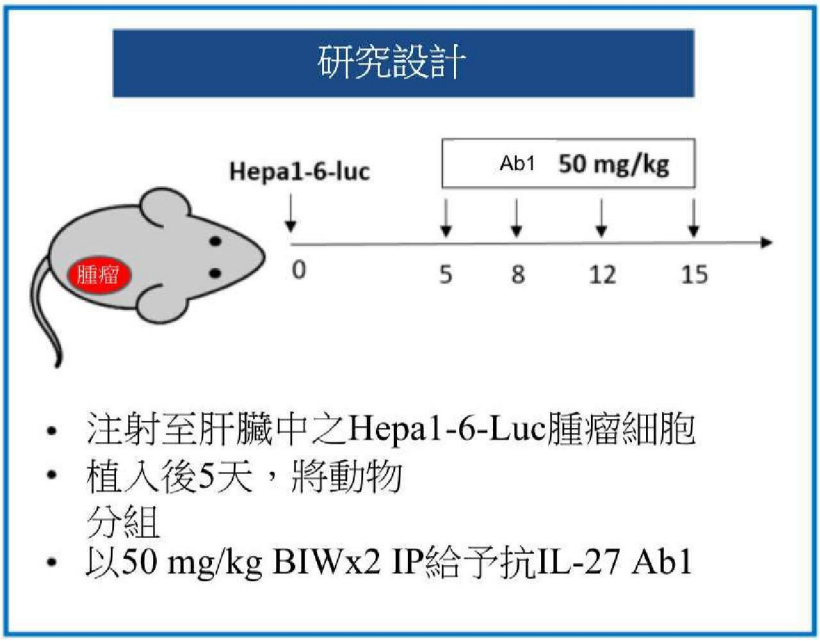
【圖 23D】


淨原發性腫瘤重量
淨腫瘤重量
4
3
2
1
0
-1
同型
對照
抗 IL-27 Ab1

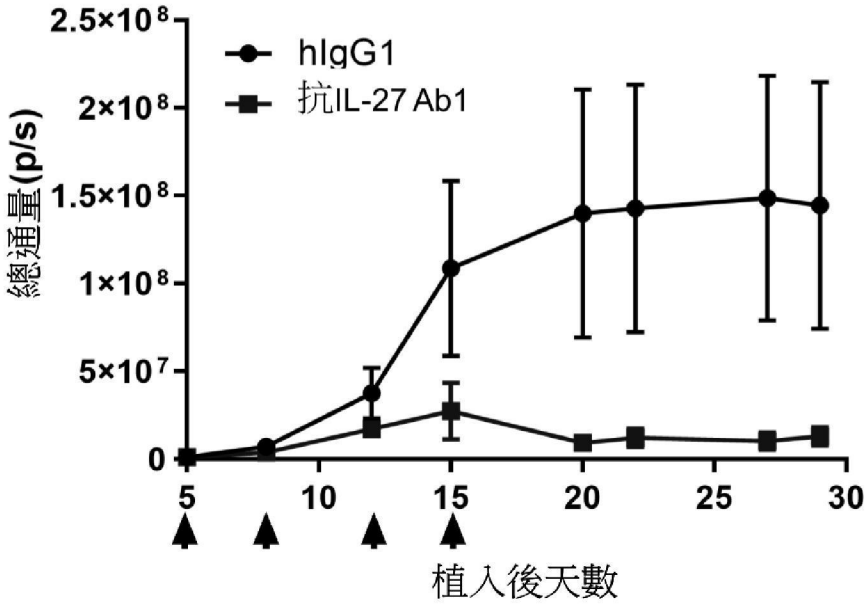
【圖 24A】


肺轉移
*
肺轉移
800
600
400
200
0
同型
對照
抗 IL-27 Ab1

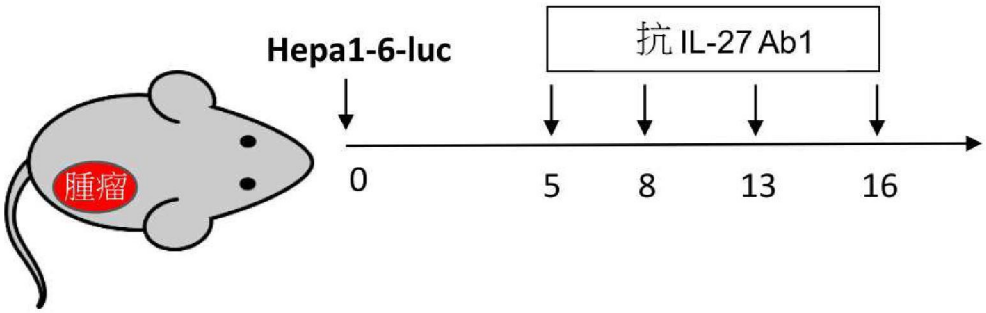
【圖 24B】


研究設計
Hepa1-6-luc
Ab1 50 mg/kg
腫瘤
0
5
8
12
15
• 注射至肝臟中之Hepa1-6-Luc腫瘤細胞
• 植入後5天，將動物分組
• 以50 mg/kg BIWx2 IP給予抗IL-27 Ab1

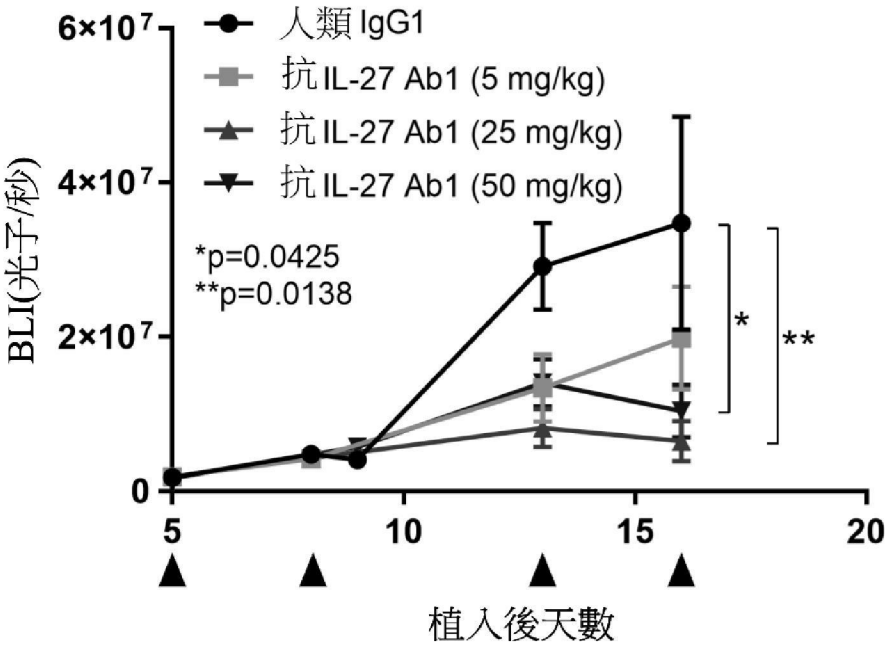
【圖 25A】


2.5×10⁸
2×10⁸
1.5×10⁸
1×10⁸
5×10⁷
0
總通量(p/s)
hIgG1
抗IL-27 Ab1
5
10
15
20
25
30
植入後天數

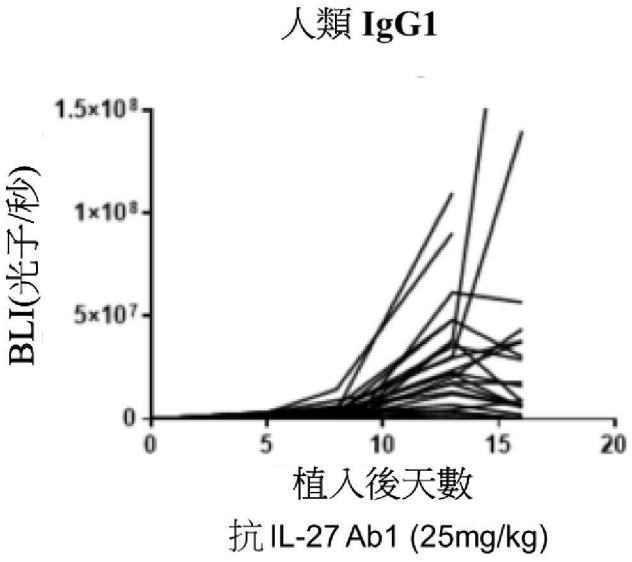
【圖 25B】


Hepa1-6-luc
抗 IL-27 Ab1
腫瘤
0
5
8
13
16

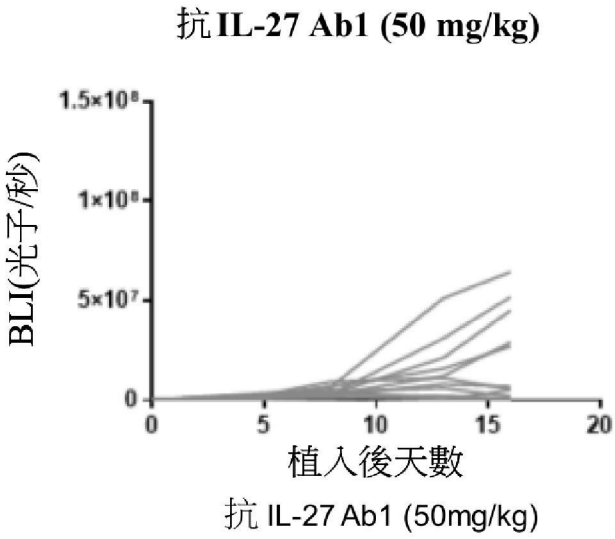
【圖 26A】


人類 IgG1
抗 IL-27 Ab1 (5 mg/kg)
抗 IL-27 Ab1 (25 mg/kg)
抗 IL-27 Ab1 (50 mg/kg)
*p=0.0425
**p=0.0138
BLI(光子/秒)
6×10^7
4×10^7
2×10^7
0
5
10
15
20
植入後天數

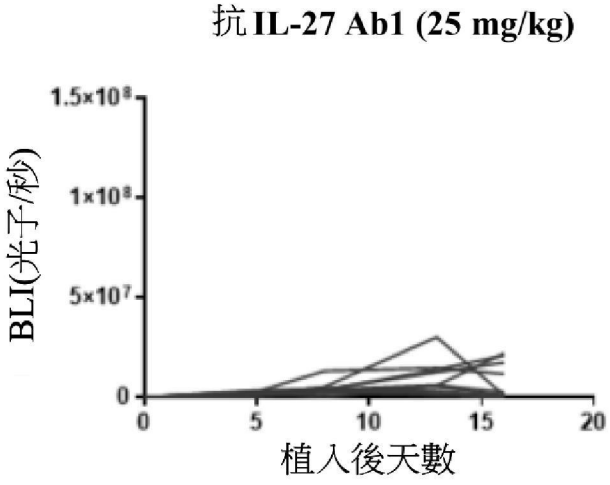
【圖 26B】



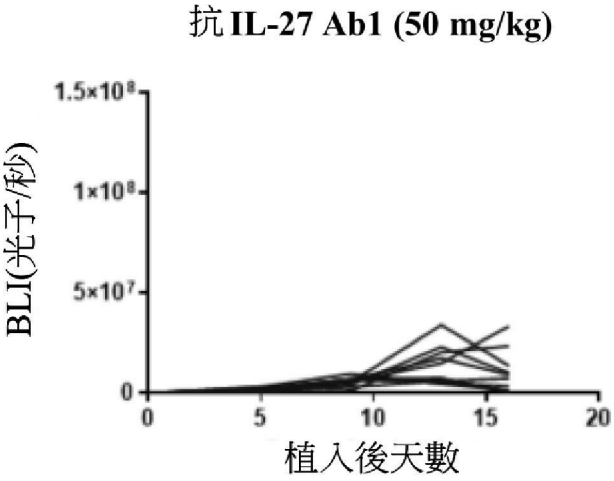

【圖 26C】



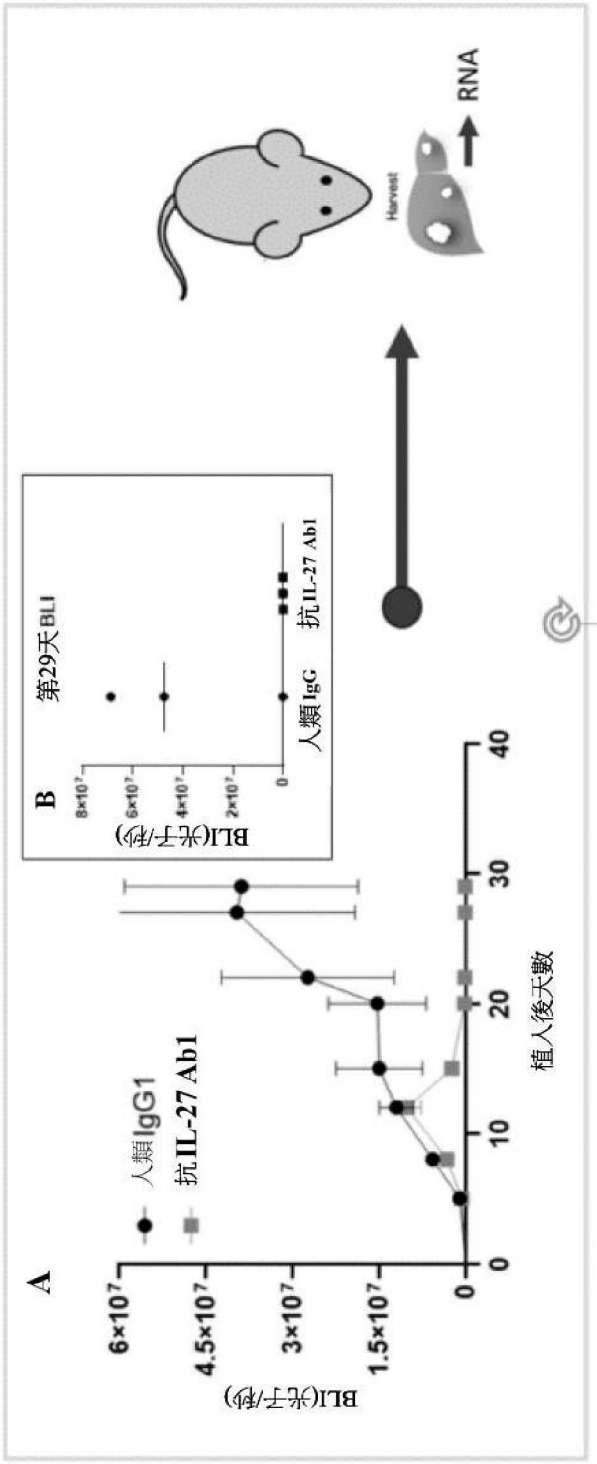

【圖 26D】



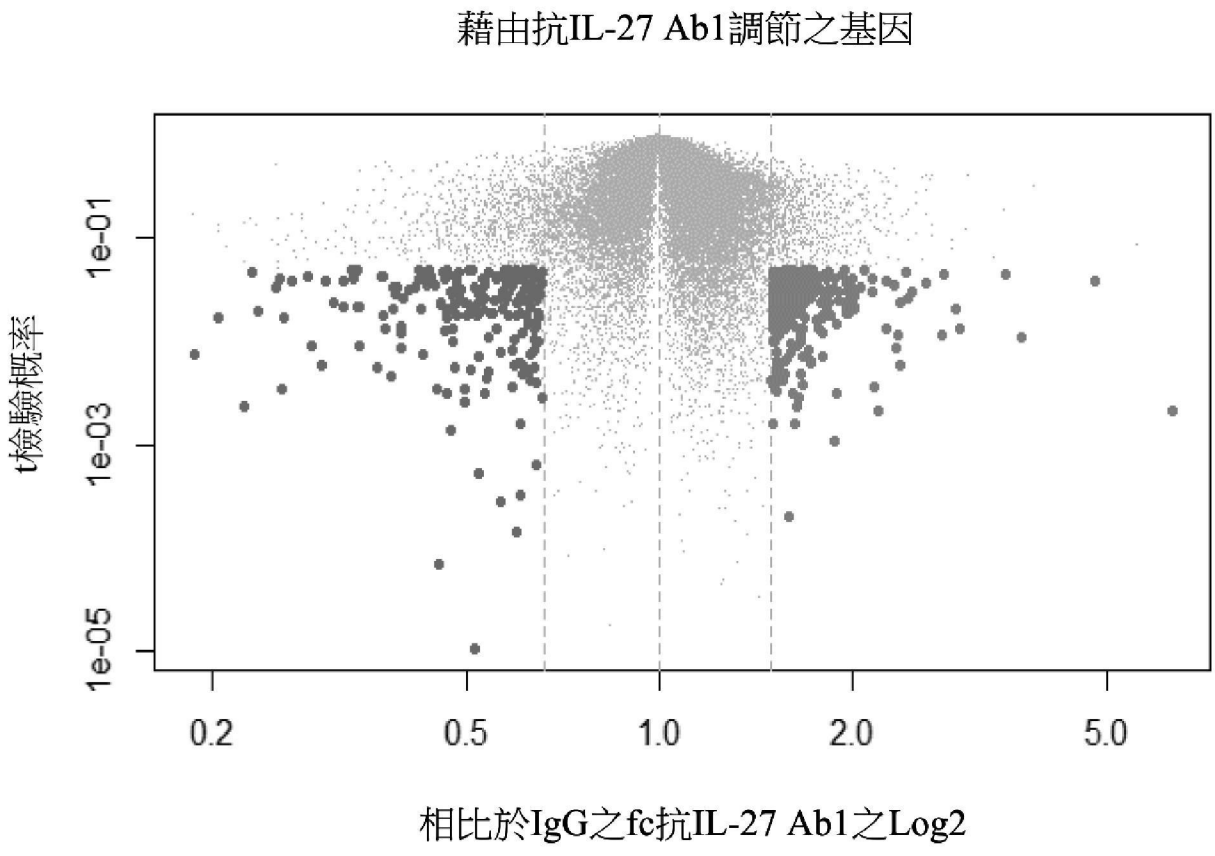

【圖 26E】



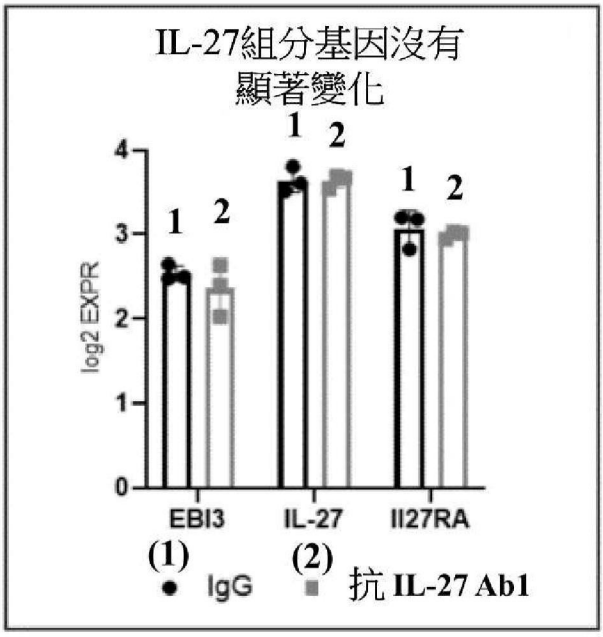

【圖 26F】


A
人類IgG1
抗IL-27 Ab1
BLI(光子/秒)
6×10^7
4.5×10^7
3×10^7
1.5×10^7
0
0
10
20
30
40
植入後天數
B
第29天 BLI
BLI(光子/秒)
8×10^7
6×10^7
4×10^7
2×10^7
0
人類 IgG
抗 IL-27 Ab1
Harvest
RNA

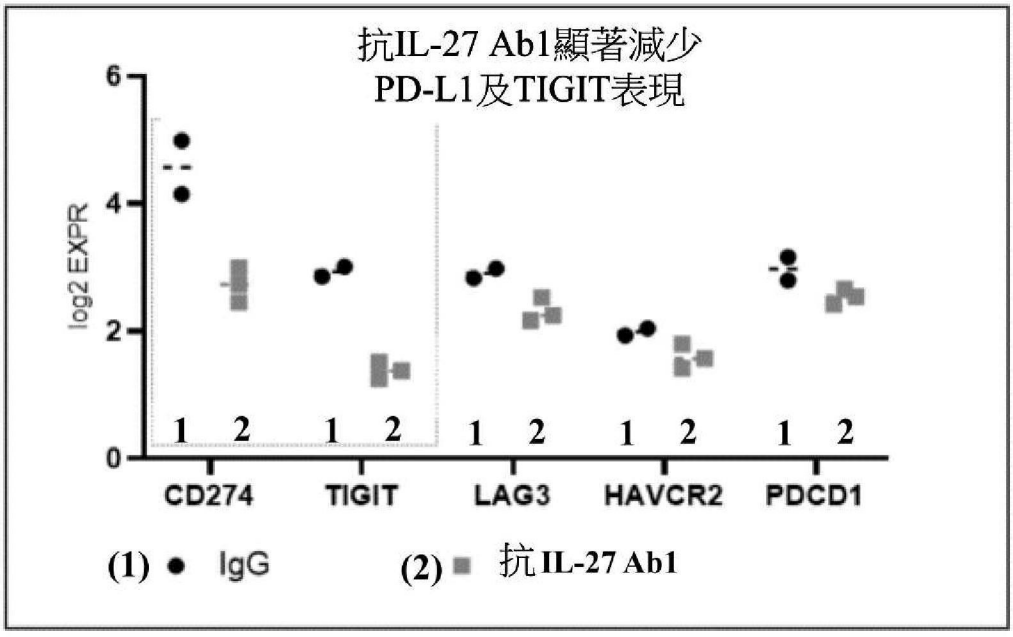
【圖 27A-圖 27B】


藉由抗IL-27 Ab1調節之基因
t檢驗概率
1e-01
1e-03
1e-05
0.2
0.5
1.0
2.0
5.0
相比於IgG之fc抗IL-27 Ab1之Log2

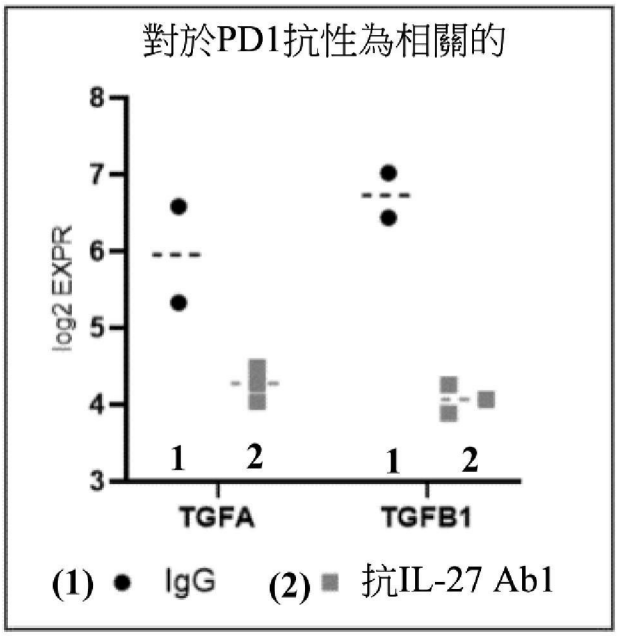
【圖 27C】


IL-27組分基因沒有
顯著變化
log2 EXPR
0
1
2
3
4
1
2
EBI3
IL-27
Il27RA
(1)
(2)
IgG
抗 IL-27 Ab1

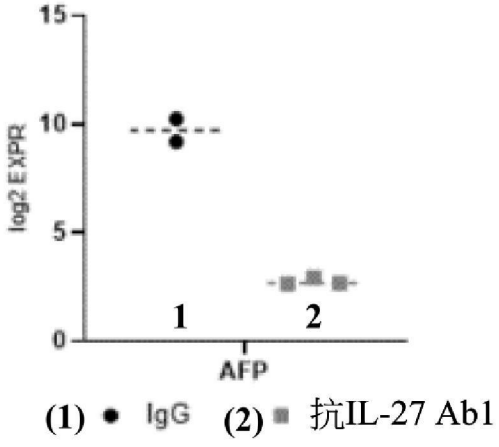
【圖 28A】


抗IL-27 Ab1顯著減少
PD-L1及TIGIT表現
log2 EXPR
0
2
4
6
1
2
CD274
TIGIT
LAG3
HAVCR2
PDCD1
(1)
IgG
(2)
抗 IL-27 Ab1

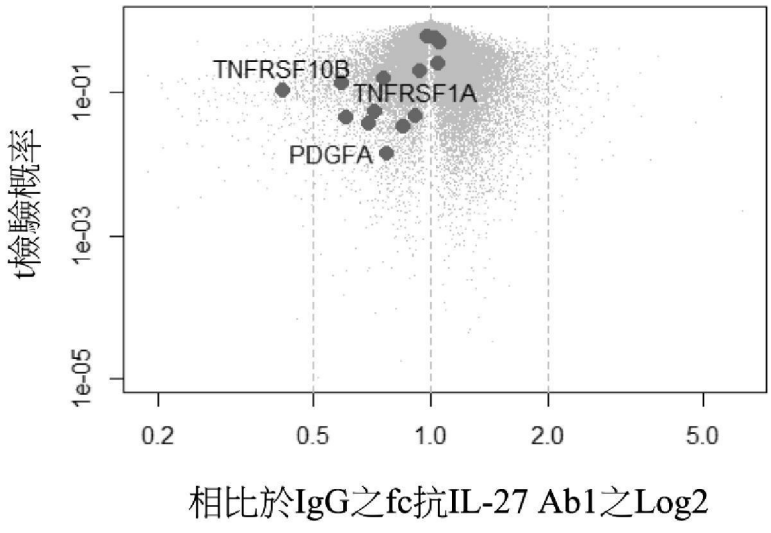
【圖 28B】



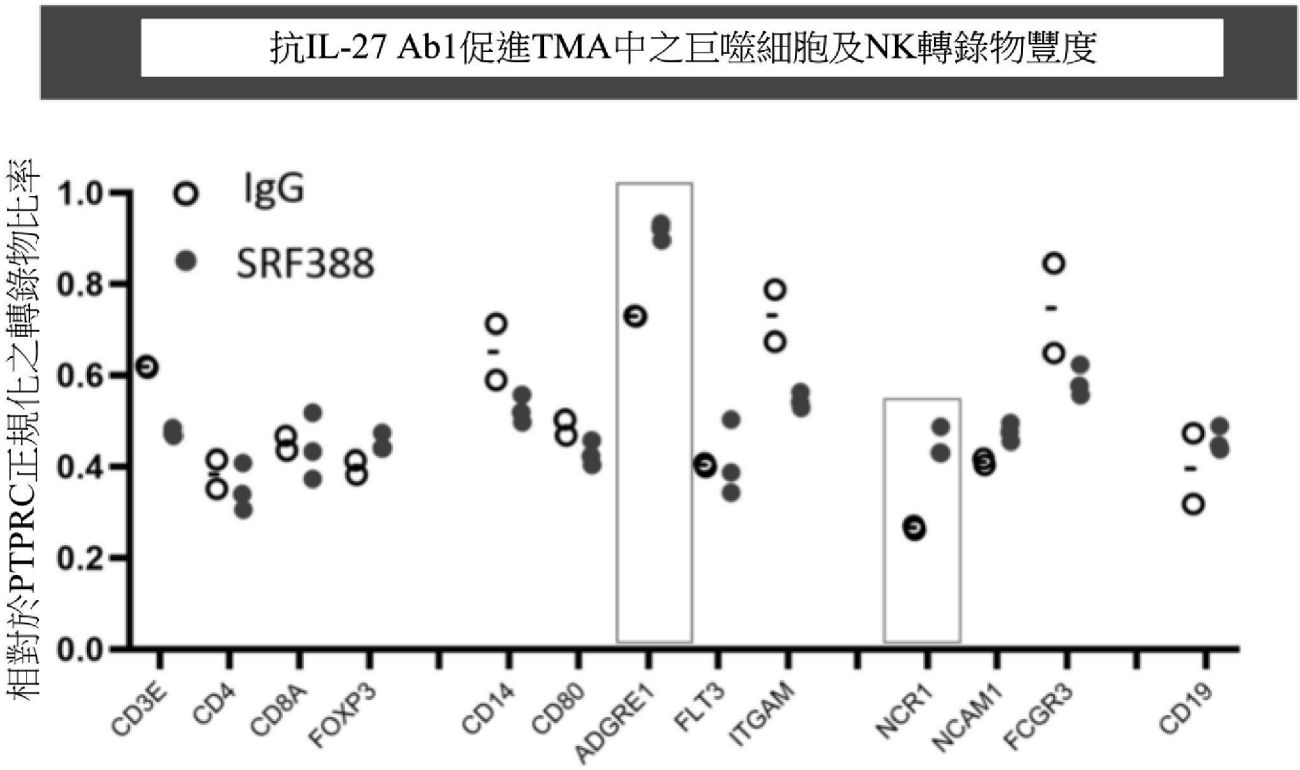

【圖 28C】




【圖 28D】

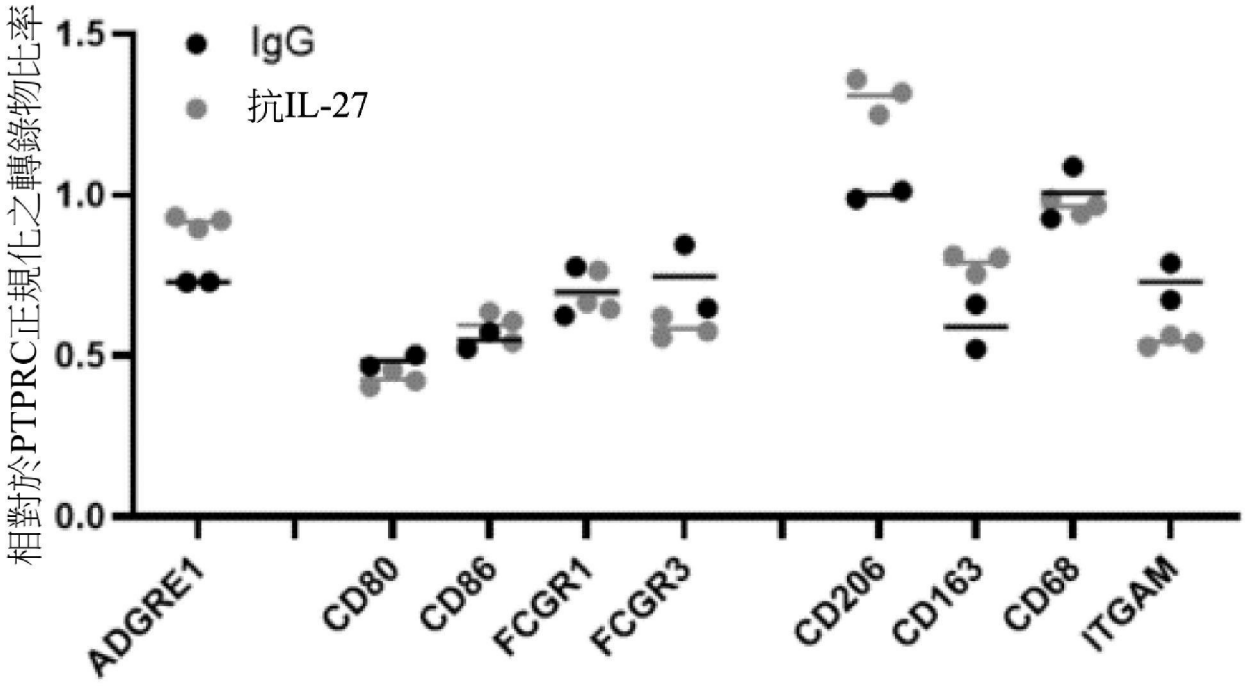



【圖 28E】

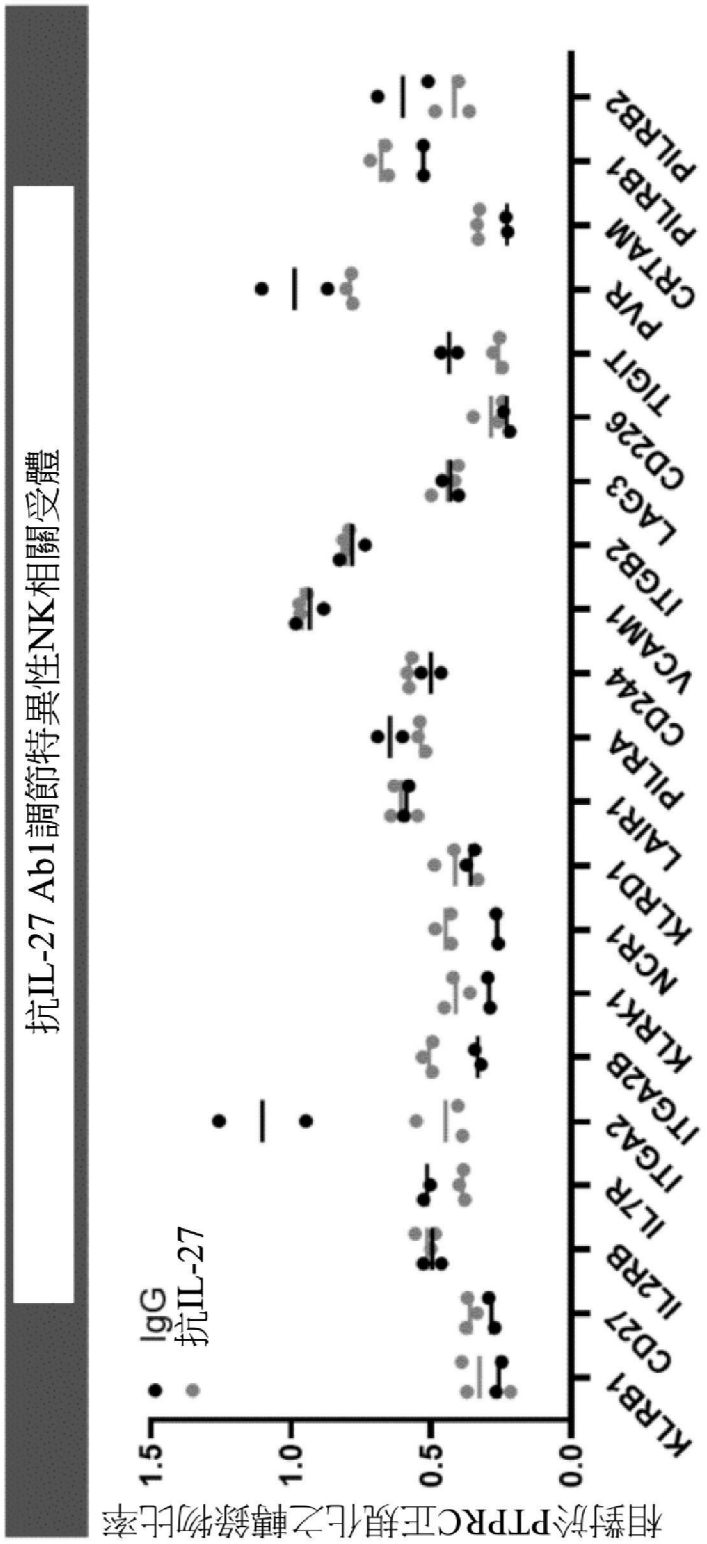

抗IL-27 Ab1促進TMA中之巨噬細胞及NK轉錄物豐度
相對於PTPRC正規化之轉錄物比率
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
IgG
SRF388
CD3E
CD4
CD8A
FOXP3
CD14
CD80
ADGRE1
FLT3
ITGAM
NCR1
NCAM1
FCGR3
CD19

【圖 29A】

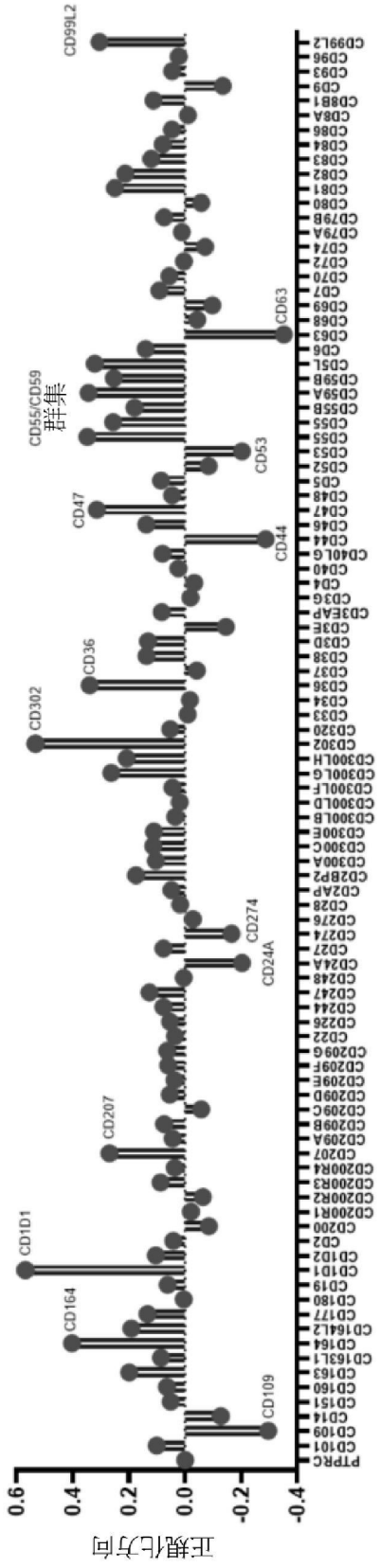
關鍵巨噬細胞相關標記物



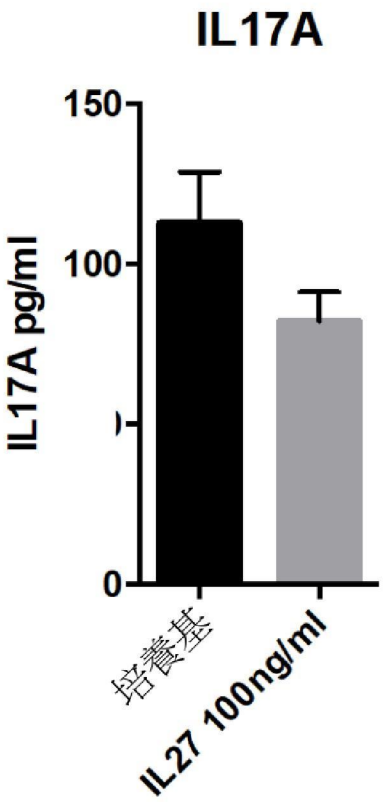

【圖 29B】


抗IL-27 Ab1調節特異性NK相關受體
相對於PTPRC正規化之轉錄物比率
1.5
1.0
0.5
0.0
IgG
抗IL-27
KLRB1
CD27
IL2RB
IL7R
ITGA2
ITGA2B
KLRK1
NCR1
KLRD1
LAIR1
PILRA
CD244
VCAM1
ITGB2
LAG3
CD226
TIGIT
PVR
CRTAM
PILRB1
PILRB2

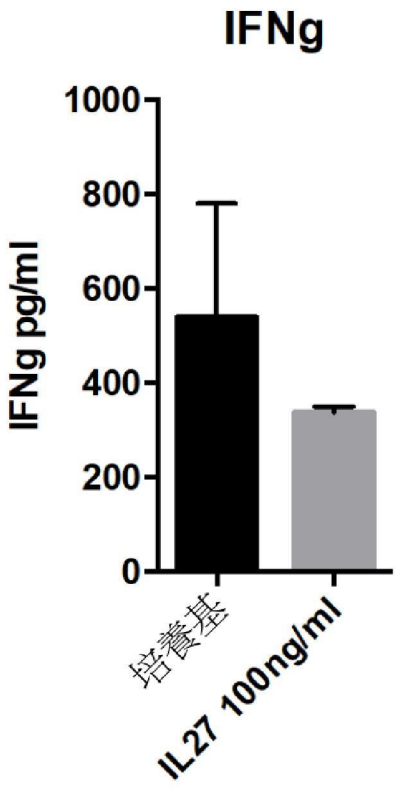
【圖 30】


正規化方向
0.6
0.4
0.2
0.0
-0.2
-0.4
CD109
CD164
CD1D1
CD207
CD274
CD24A
CD302
CD36
CD47
CD53
CD55/CD59
群集
CD44
CD63
CD99L2

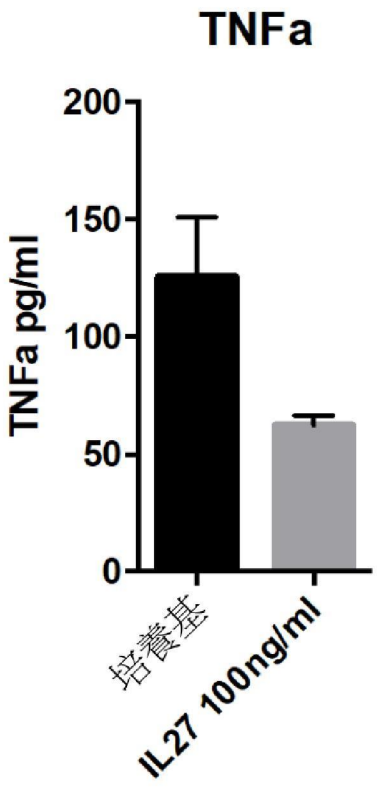
【圖 31】



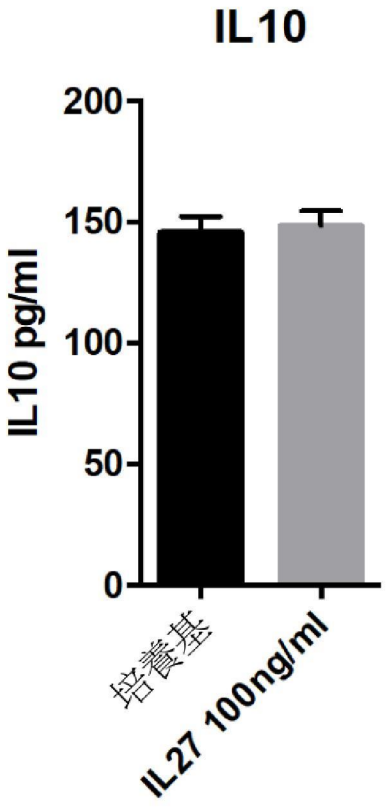

【圖 32A】



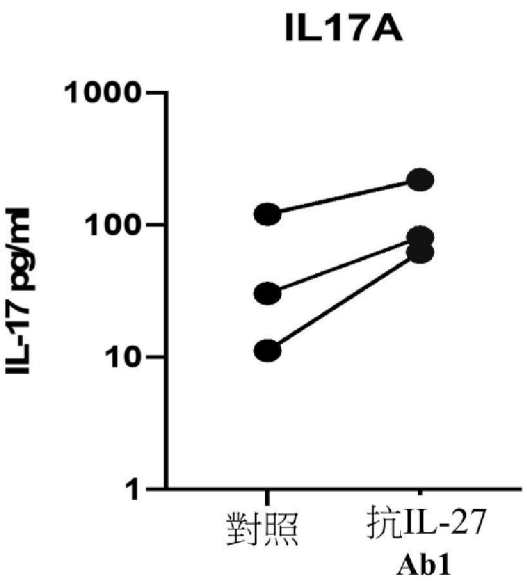

【圖 32B】



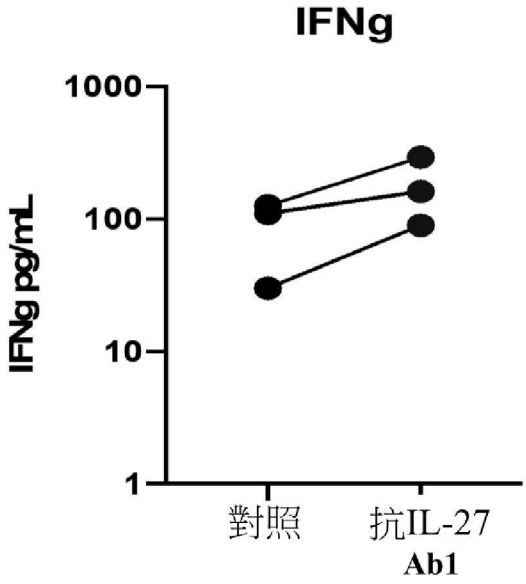

【圖 32C】



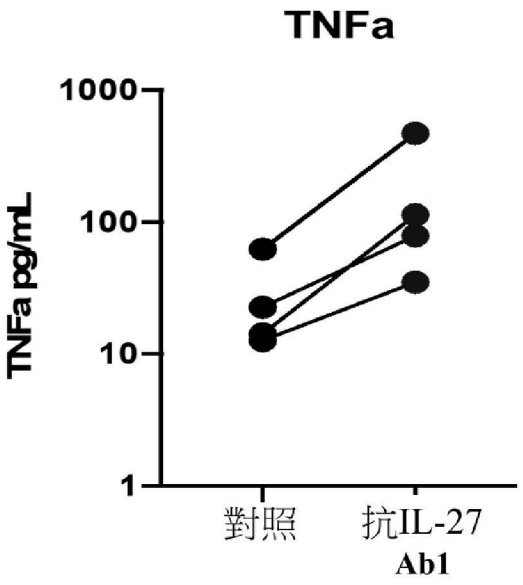

【圖 32D】



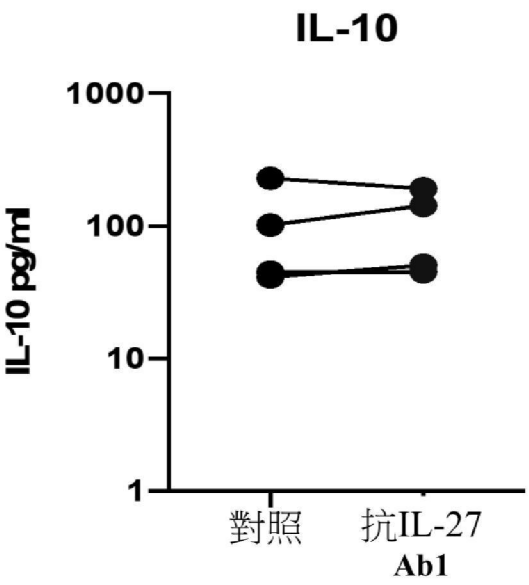

【圖 33A】



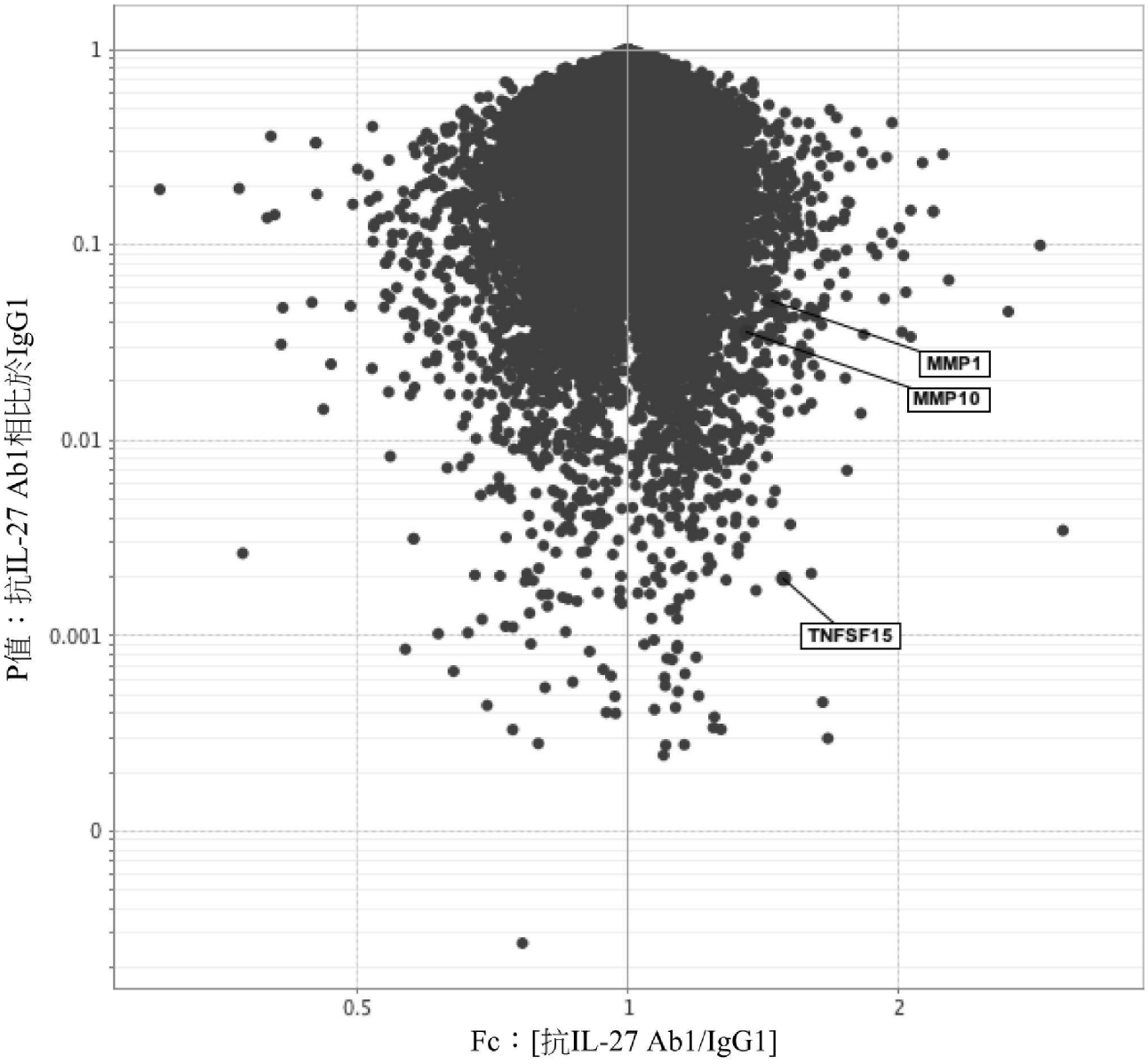

【圖 33B】



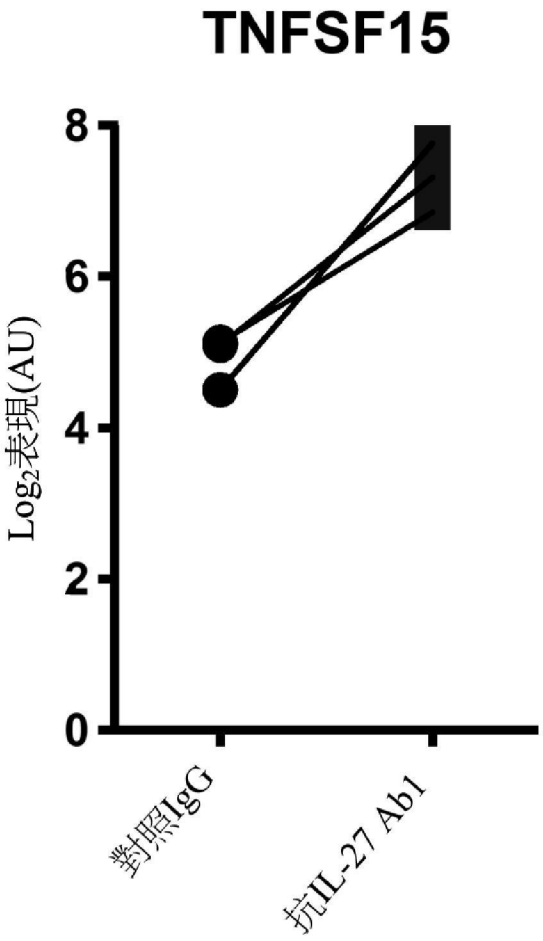

【圖 33C】



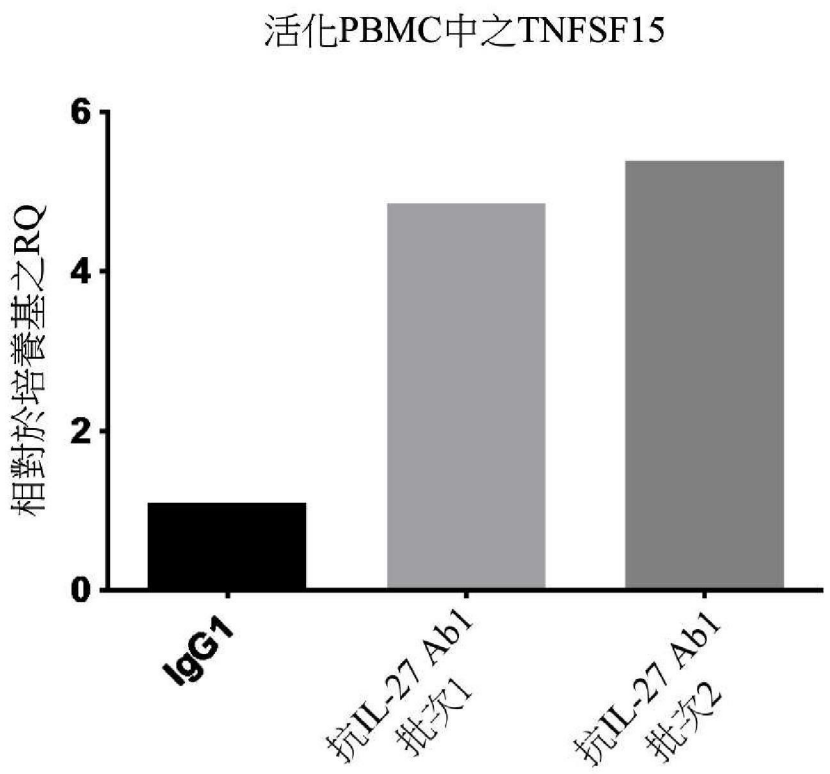

【圖 33D】


1
0.1
0.01
0.001
0
0.5
1
2
P值：抗IL-27 Ab1相比於IgG1
Fc：[抗IL-27 Ab1/IgG1]
MMP1
MMP10
TNFSF15
抗IL-27 Ab1

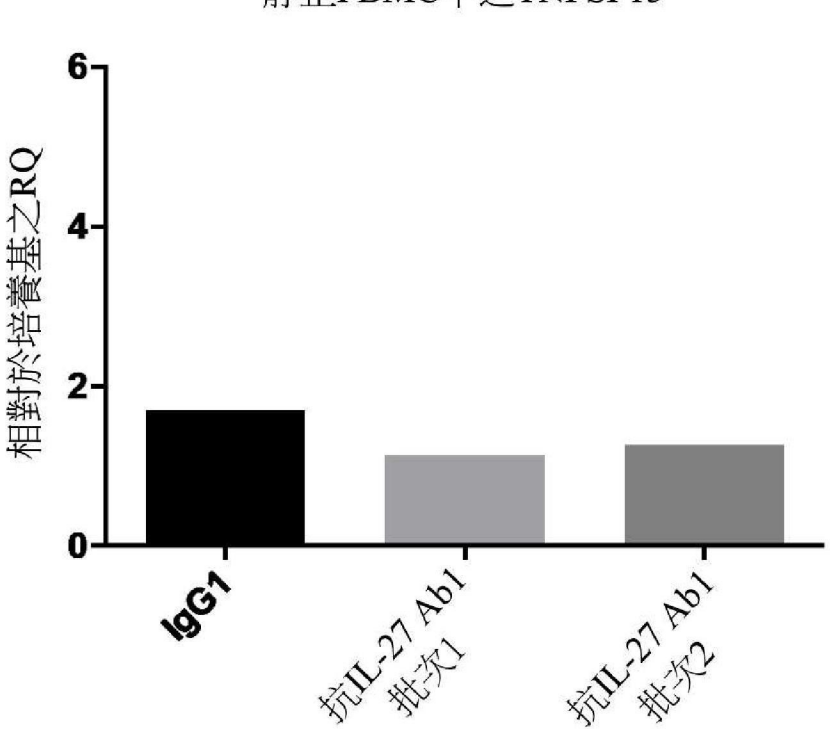
【圖 34】



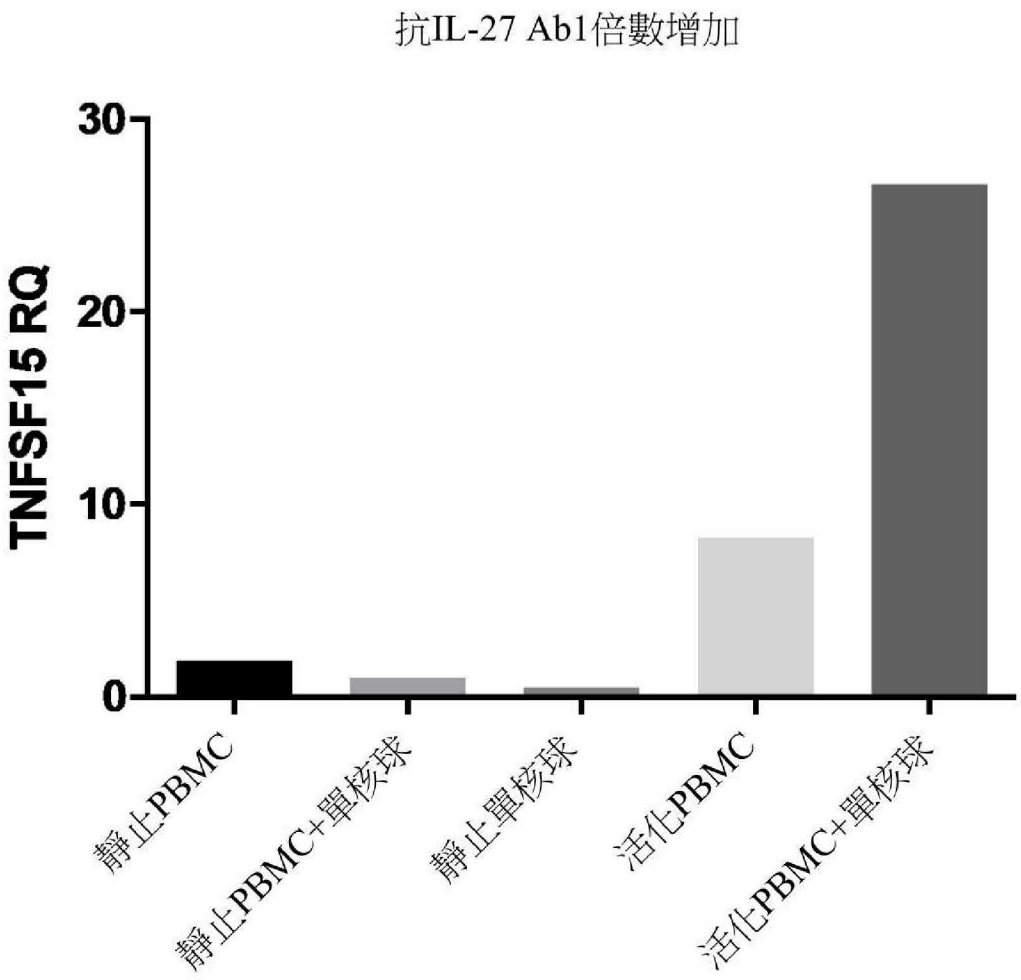

【圖 35】


活化PBMC中之TNFSF15
相對於培養基之RQ
6
4
2
0
IgG1
抗IL-27 Ab1
批次1
抗IL-27 Ab1
批次2

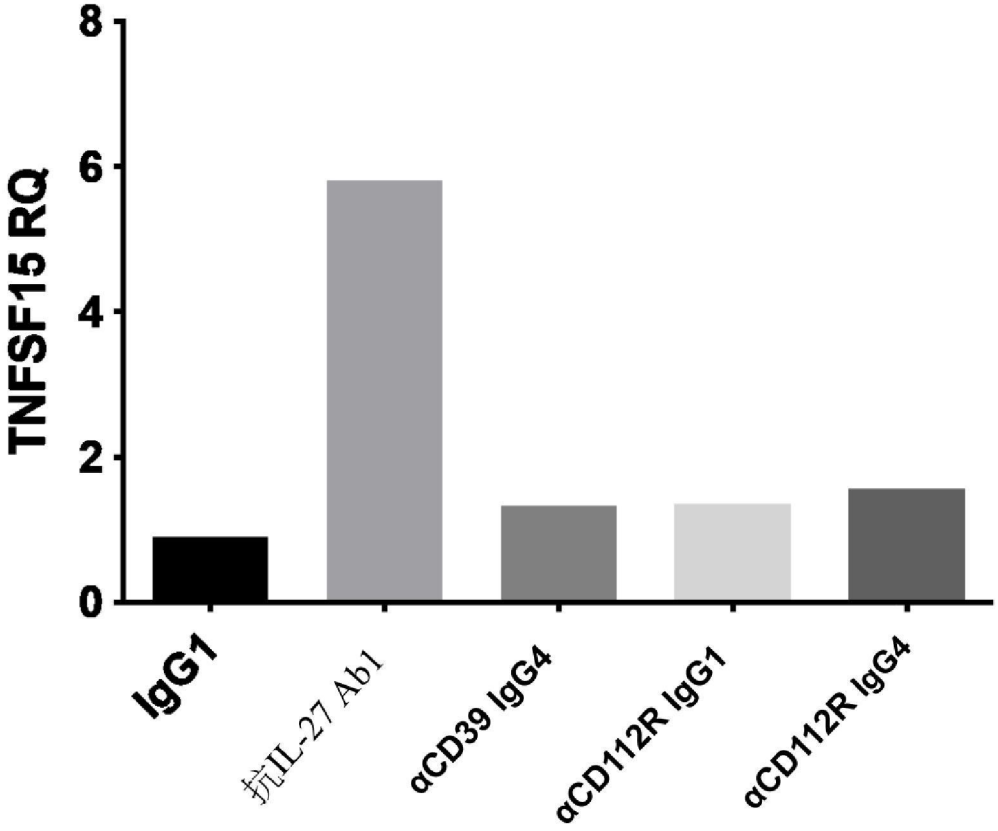
【圖 36A】


靜止PBMC中之TNFSF15
相對於培養基之RQ
6
4
2
0
IgG1
抗IL-27 Ab1
批次1
抗IL-27 Ab1
批次2

【圖 36B】

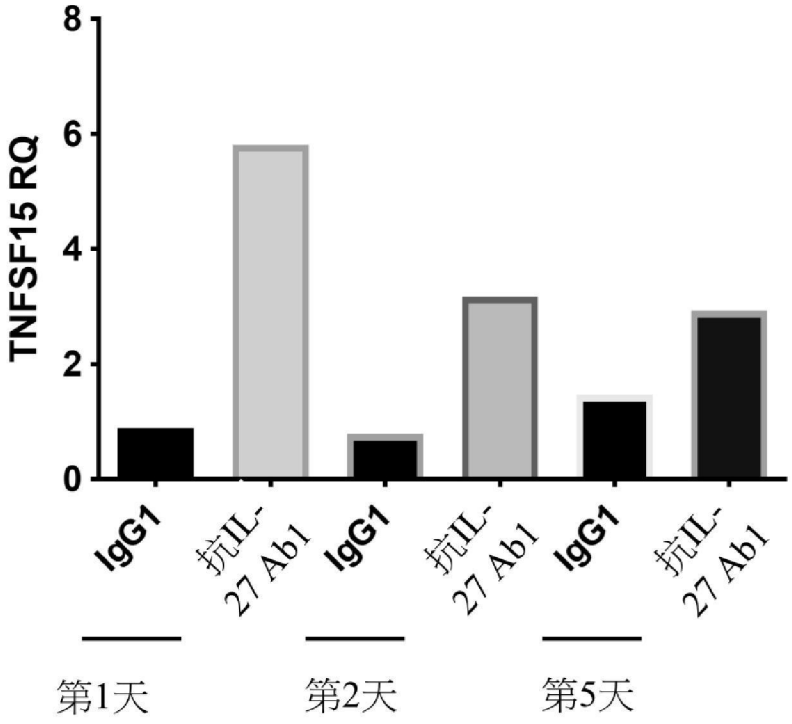

抗IL-27 Ab1倍數增加
TNFSF15 RQ
30
20
10
0
靜止PBMC
靜止PBMC+單核球
靜止單核球
活化PBMC
活化PBMC+單核球

【圖 37】


TNFSF15 RQ
8
6
4
2
0
IgG1
抗IL-27 Ab1
αCD39 IgG4
αCD112R IgG1
αCD112R IgG4

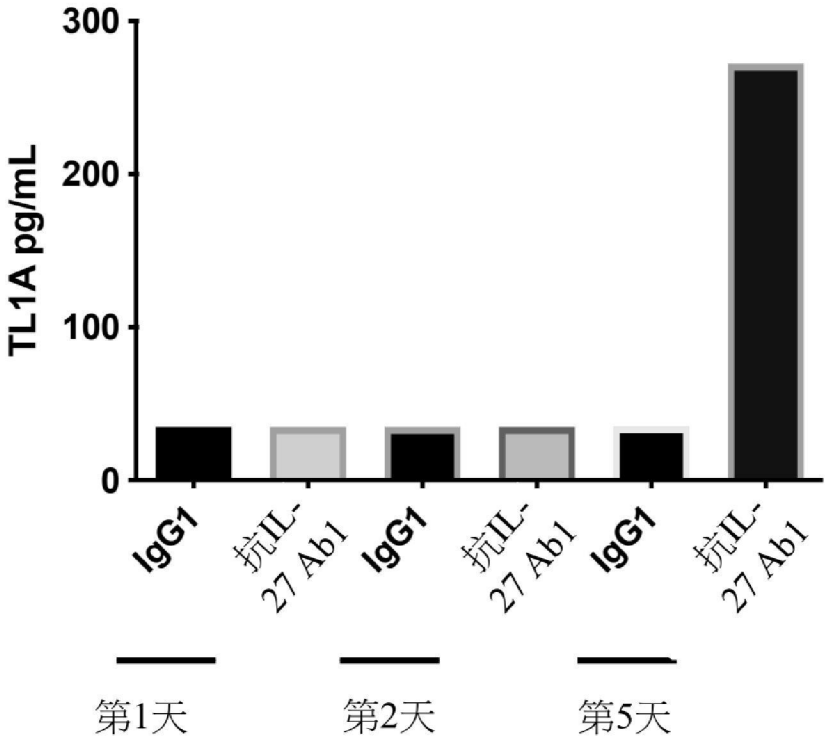
【圖 38】

TNFSF15轉錄物




【圖 39A】

TNFSF15蛋白




【圖 39B】