(19)中華民國智慧財產局
(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201119672 A1
(43)公開日： 中華民國 100 (2011) 年 06 月 16 日

(21)申請案號：099127335 (22)申請日： 中華民國 99 (2010) 年 08 月 16 日

(51)Int. Cl.： *A61K39/395 (2006.01)* *A61K39/44 (2006.01)*
C07K16/30 (2006.01) *C07K14/52 (2006.01)*
C07K14/535 (2006.01) *C07K14/54 (2006.01)*
C07K14/55 (2006.01) *C07K14/56 (2006.01)*
C12N15/63 (2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2009/08/17 美國 61/234,584
2010/05/10 歐洲專利局 10162410.4

(71)申請人：羅齊克雷雅公司 (瑞士) ROCHE GLYCART AG (CH)
瑞士

(72)發明人：荷斯 羅夫 HOSSE, RALF (DE)；摩斯納 艾克哈 MOESSNER, EKKEHARD (DE)；希拉契 梅可 米可拉 SILACCI-MELKKO, MICHELA (CH)；烏馬那 帕布羅 UMANA, PABLO (CR)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：221 項 圖式數：50 共 531 頁

(54)名稱

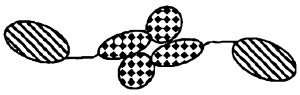
標靶性免疫結合物

TARGETED IMMUNOCONJUGATES

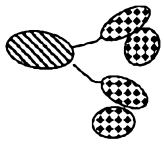
(57)摘要

本發明係關於一種免疫結合物。在特定實施例中，本發明係關於一種包含至少一個單鏈效應部分及兩個或兩個以上抗原結合部分之免疫結合物。另外，本發明係關於一種編碼該等免疫結合物之核酸分子、包含該等核酸分子之載體及宿主細胞。本發明進一步係關於製備本發明免疫結合物的方法，及使用此等免疫結合物治療疾病之方法。

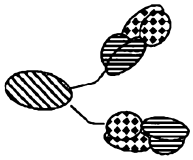
A)



D)



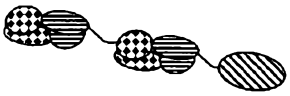
B)

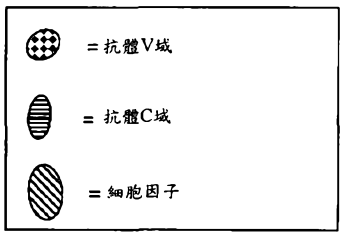


E)



C)





(19)中華民國智慧財產局
(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201119672 A1
(43)公開日： 中華民國 100 (2011) 年 06 月 16 日

(21)申請案號：099127335 (22)申請日： 中華民國 99 (2010) 年 08 月 16 日

(51)Int. Cl.： *A61K39/395 (2006.01)* *A61K39/44 (2006.01)*
C07K16/30 (2006.01) *C07K14/52 (2006.01)*
C07K14/535 (2006.01) *C07K14/54 (2006.01)*
C07K14/55 (2006.01) *C07K14/56 (2006.01)*
C12N15/63 (2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2009/08/17 美國 61/234,584
2010/05/10 歐洲專利局 10162410.4

(71)申請人：羅齊克雷雅公司 (瑞士) ROCHE GLYCART AG (CH)
瑞士

(72)發明人：荷斯 羅夫 HOSSE, RALF (DE)；摩斯納 艾克哈 MOESSNER, EKKEHARD (DE)；希拉契 梅可 米可拉 SILACCI-MELKKO, MICHELA (CH)；烏馬那 帕布羅 UMANA, PABLO (CR)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：221 項 圖式數：50 共 531 頁

(54)名稱

標靶性免疫結合物

TARGETED IMMUNOCONJUGATES

(57)摘要

本發明係關於一種免疫結合物。在特定實施例中，本發明係關於一種包含至少一個單鏈效應部分及兩個或兩個以上抗原結合部分之免疫結合物。另外，本發明係關於一種編碼該等免疫結合物之核酸分子、包含該等核酸分子之載體及宿主細胞。本發明進一步係關於製備本發明免疫結合物的方法，及使用此等免疫結合物治療疾病之方法。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明大致關於用於選擇性傳遞影響細胞活性之效應部分的抗原特異性免疫結合物。另外，本發明係關於編碼該等免疫結合物之核酸分子、及包含該等核酸分子之載體及宿主細胞。本發明進一步係關於製備本發明免疫結合物的方法及使用該等免疫結合物治療疾病之方法。

【先前技術】

在各種臨床環境中常常需要選擇性破壞個體細胞或特定細胞類型。舉例而言，癌症療法之主要目的在於特定地破壞腫瘤細胞，同時使健康細胞及組織保持完整且未受損傷。細胞中之多種信號轉導路徑與細胞之存活及/或死亡有關。因此，細胞存活或死亡所涉及之路徑因子的直接傳遞可用於促進細胞之維持或破壞。

細胞因子係參與免疫系統調節之細胞信號傳導分子。當用於癌症療法中時，細胞因子可充當具有抗腫瘤作用且可增加一些類型腫瘤之免疫原性的免疫調節劑。然而，快速血液清除率及缺乏腫瘤特異性需要全身投與高劑量之細胞因子以使腫瘤部位之細胞因子濃度足以活化免疫反應或具有抗腫瘤作用。此等高含量之全身細胞因子可導致嚴重毒性及藥物不良反應。

一種將信號轉導路徑因子(諸如細胞因子)傳遞至活體內特定位點(例如腫瘤或腫瘤微環境)之方法在於使該因子結合於對於該位點具有特異性之免疫球蛋白。早期策略係針

對將信號轉導路徑因子(諸如細胞因子)傳遞至活體內特定位點，包括結合於多種細胞因子之免疫球蛋白重鏈，該等因子包括淋巴毒素、腫瘤壞死因子-α(TNF-α)、介白素-2(IL-2)及粒細胞巨噬細胞-群落刺激因子(GM-CSF)。該等免疫球蛋白重鏈以化學方式結合於細胞因子或免疫球蛋白-細胞因子結合物表現為融合蛋白。參見Nakamura K.及Kubo, A. *Cancer Supplement* 80:2650-2655 (1997)；Jun, L.等人，*Chin. Med. J. 113*:151-153 (2000)；及Becker J.C.等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93*:7826-7831 (1996)。研究者觀察到，其不僅能夠使細胞因子靶向活體內特定位點，而且能夠利用單株抗體之血清半衰期比大多數其他蛋白質之血清半衰期長的事實。由於全身毒性與高劑量之某些未結合細胞因子(亦即IL-2)相關，因此降低劑量之免疫球蛋白-細胞因子融合蛋白可使腫瘤位點的免疫刺激活性最大同時保持全身副作用最小使得研究者咸信免疫球蛋白-細胞因子免疫結合物為最佳治療劑。然而，免疫球蛋白作為傳遞藥劑之臨床效用的主要限制之一為其在腫瘤內攝取不足及稀少分佈，此部分歸因於免疫球蛋白分子之大尺寸。參見Xiang, J.等人，*Immunol. Cell Biol. 72*:275-285 (1994)。另外，已表明免疫球蛋白-細胞因子免疫結合物可活化補體且與Fc受體相互作用。所觀測到的此固有免疫球蛋白特徵不利，因為治療性免疫結合物可靶向表現Fc受體之細胞而非帶有較佳抗原之細胞。

一種克服此等問題之方法為使用經工程改造之免疫球蛋

白片段。大量研究已詳述了免疫球蛋白片段-細胞因子免疫結合物之特徵。參見Savage, P.等人，*Br. J. Cancer* *67*:304-310 (1993)；Harvill, E.T.及Morrison S.L., *Immunotechnol.* *1*:95-105 (1995)；及Yang J.等人，*Mol. Immunol.* *32*:873-881 (1995)。一般而言，存在兩種常見免疫球蛋白片段-細胞因子融合蛋白構築體，即表現於哺乳動物細胞中之$F(ab')_2$-細胞因子及表現於大腸桿菌中之scFv-細胞因子。參見Xiang, J. *Hum. Antibodies* *9*:23-36 (1999)。大多數此等類型之免疫結合物中維持免疫球蛋白母分子之腫瘤結合反應性與細胞因子之功能活性。最新臨床前研究已顯示，此等融合蛋白能夠使細胞因子靶向活體內表現腫瘤相關抗原之腫瘤，且抑制免疫勝任動物(immune competent animal)模型中之原發性與轉移性腫瘤。

免疫球蛋白片段-細胞因子免疫結合物之實例包括如PCT公開案WO 2001/062298 A2中所述之scFv-IL-2免疫結合物；如美國專利第5,650,150號中所述之免疫球蛋白重鏈片段-GM-CSF免疫結合物；如PCT公開案WO 2006/119897 A2中所述之免疫結合物，其中scFv-IL-12第一次單元與IL-12第二次單元-scFv僅共用二硫鍵；及如PCT公開案WO 99/29732 A2中所述之免疫結合物，其中Ig重鏈片段-IL-12第一次單元與Ig重鏈片段-IL-12第二次單元僅共用二硫鍵。雖然此等第二代免疫結合物與第一代免疫球蛋白-細胞因子結合物相比已具有一些改良之性質，但仍需要開發

更多且甚至更安全的特定治療劑以更有效地抵抗腫瘤細胞且減少此等產物之副作用(例如毒性、對非腫瘤細胞的破壞等)的數目及降低其嚴重程度。另外，需要鑑別進一步穩定免疫結合物、同時維持可接受之治療活性程度的方式。

本發明提供相對於已知免疫結合物展現改良之功效、高作用特異性、減少之毒性及改良之血液內穩定性的免疫結合物。

【發明內容】

本發明之一態樣係針對與已知免疫結合物相比展現改良之功效、高作用特異性、減少之毒性及改良之穩定性的免疫結合物。本發明免疫結合物可用於將效應部分選擇性傳遞至活體內標靶位點。在另一實施例中，免疫結合物將細胞因子傳遞至標靶位點，其中該細胞因子可發揮局部生物作用，諸如局部發炎性反應、刺激T細胞生長及活化、及/或活化B及/或NK細胞。

本發明之一態樣係關於一種包含至少一個第一效應部分及至少一個獨立地選自由Fv及Fab組成之群的第一及第二抗原結合部分之免疫結合物，其中第一效應部分與第一抗原結合部分共用胺基或羧基末端肽鍵且第二抗原結合部分與i)該第一效應部分或者ii)該第一抗原結合部分共用胺基或羧基末端肽鍵。

本發明之另一態樣為一種免疫結合物，其包含至少一個第一單鏈效應部分在其胺基末端胺基酸處連接於一或多個

scFv分子且其中該第一單鏈效應部分在其羧基末端胺基酸處連接於一或多個scFv分子。

本發明之另一態樣為一種免疫結合物，其包含至少一個第一單鏈效應部分以及第一及第二抗原結合部分，其中該第一抗原結合部分及該第二抗原結合部分各包含scFv分子在其羧基末端胺基酸處連接於恆定區，該恆定區包含獨立地選自由IgG CH1、IgG Cκ及IgE CH4組成之群的免疫球蛋白恆定域，且其中該第一抗原結合部分在其恆定區羧基末端胺基酸處連接於一個效應部分之胺基末端胺基酸，且其中第一及第二抗原結合部分經由至少一個二硫鍵共價連接。

本發明之另一態樣為一種免疫結合物，其包含至少一個第一單鏈效應部分以及第一及第二抗原結合部分，其中該第一抗原結合部分及該第二抗原結合部分各包含scFv分子在其羧基末端胺基酸處連接於IgG1 CH3域，且其中該第一抗原結合部分在其羧基末端胺基酸處連接於一個效應部分之胺基末端胺基酸，且其中第一及第二抗原結合部分經由至少一個二硫鍵共價連接。

本發明之另一態樣係針對一種免疫結合物，其包含第一及第二單鏈效應部分以及第一及第二抗原結合部分，其中該等抗原結合部分各包含Fab分子在其重鏈或輕鏈羧基末端胺基酸處連接於IgG1 CH3域，且其中該等IgG1 CH3域各在其羧基末端胺基酸處連接於一個效應部分之胺基末端胺基酸，且其中第一及第二抗原結合部分經由至少一個二

硫鍵共價連接。

在一實施例中，免疫結合物包含SEQ ID NO: 95之多肽序列。在另一實施例中，免疫結合物包含SEQ ID NO: 104之多肽序列。在另一實施例中，免疫結合物包含SEQ ID NO: 105之多肽序列。在另一實施例中，免疫結合物包含SEQ ID NO: 106之多肽序列。在另一實施例中，免疫結合物包含SEQ ID NO: 107之多肽序列。在另一實施例中，免疫結合物包含SEQ ID NO: 96之多肽序列。在另一實施例中，免疫結合物包含SEQ ID NO: 96之多肽序列及選自由SEQ ID NO: 95及104-107組成之群的多肽序列。在另一實施例中，免疫結合物包含具有與選自由SEQ ID NO: 95、96及104-107組成之群的序列至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致之序列的多肽。

在一實施例中，免疫結合物包含由與SEQ ID NO: 108至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致之聚核苷酸序列編碼的多肽序列。在另一實施例中，免疫結合物包含由SEQ ID NO: 108之聚核苷酸序列編碼的多肽序列。在一實施例中，免疫結合物包含由與SEQ ID NO: 117至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致之聚核苷酸序列編碼的多肽序列。在另一實施例中，免疫結合物包含由SEQ ID NO: 117之聚核苷酸序列編碼的多肽序列。在一實施例中，免疫結合物包含由與SEQ ID NO: 118至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致之聚核苷酸序列編碼的多肽序列。在另一

實施例中，免疫結合物包含由SEQ ID NO: 118之聚核苷酸序列編碼的多肽序列。在一實施例中，免疫結合物包含由與SEQ ID NO: 119至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致之聚核苷酸序列編碼的多肽序列。在另一實施例中，免疫結合物包含由SEQ ID NO: 119之聚核苷酸序列編碼的多肽序列。在一實施例中，免疫結合物包含由與SEQ ID NO: 120至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致之聚核苷酸序列編碼的多肽序列。在另一實施例中，免疫結合物包含由SEQ ID NO: 120之聚核苷酸序列編碼的多肽序列。在一實施例中，免疫結合物包含由與SEQ ID NO: 109至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致之聚核苷酸序列編碼的多肽序列。在另一實施例中，免疫結合物包含由SEQ ID NO: 109之聚核苷酸序列編碼的多肽序列。

在一實施例中，免疫結合物包含與SEQ ID NO: 13或SEQ ID NO: 15之序列至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致的重鏈可變區。在另一實施例中，免疫結合物包含與SEQ ID NO: 9或SEQ ID NO: 11之序列至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致的輕鏈可變區序列。在另一實施例中，免疫結合物包含與SEQ ID NO: 13或SEQ ID NO: 15之序列至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致的重鏈可變區序列，及與SEQ ID NO: 9或SEQ ID NO: 11之序列至少約80%、85%、

90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致的輕鏈可變區序列。

在一實施例中，免疫結合物包含由與SEQ ID NO: 14或SEQ ID NO: 16至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致之聚核苷酸序列編碼的重鏈可變區序列。在另一實施例中，免疫結合物包含由SEQ ID NO: 14或SEQ ID NO: 16之聚核苷酸序列編碼的重鏈可變區序列。在一實施例中，免疫結合物包含由與SEQ ID NO: 10或SEQ ID NO: 12至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致之聚核苷酸序列編碼的輕鏈可變區序列。在另一實施例中，免疫結合物包含由SEQ ID NO: 10或SEQ ID NO: 12之聚核苷酸序列編碼的輕鏈可變區序列。

在一實施例中，免疫結合物包含與SEQ ID NO: 99之序列至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致的多肽序列。在另一實施例中，免疫結合物包含與SEQ ID NO: 100或SEQ ID NO: 215之序列至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致的多肽序列。在另一實施例中，免疫結合物包含與SEQ ID NO: 101或SEQ ID NO: 235之序列至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致的多肽序列。在另一實施例中，免疫結合物包含與SEQ ID NO: 100之序列至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致的多肽序列，及與SEQ ID

NO: 101之序列至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致的多肽序列。在另一實施例中，免疫結合物包含與SEQ ID NO: 215之序列至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致的多肽序列，及與SEQ ID NO: 235之序列至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致的多肽序列。

在一實施例中，免疫結合物包含由與SEQ ID NO: 112至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致之聚核苷酸序列編碼的多肽序列。在另一實施例中，免疫結合物包含由SEQ ID NO: 112之聚核苷酸序列編碼的多肽序列。在一實施例中，免疫結合物包含由與SEQ ID NO: 113或SEQ ID NO: 216至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致之聚核苷酸序列編碼的多肽序列。在另一實施例中，免疫結合物包含由SEQ ID NO: 113或SEQ ID NO: 216之聚核苷酸序列編碼的多肽序列。在一實施例中，免疫結合物包含由與SEQ ID NO: 114或SEQ ID NO: 236至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致之聚核苷酸序列編碼的多肽序列。在另一實施例中，免疫結合物包含由SEQ ID NO: 114或SEQ ID NO: 236之聚核苷酸序列編碼的多肽序列。

在一實施例中，免疫結合物包含與選自SEQ ID NO: 7、SEQ ID NO: 179、SEQ ID NO: 183、SEQ ID NO: 187、SEQ ID NO: 191、SEQ ID NO:195、SEQ ID NO: 199、

SEQ ID NO: 203及SEQ ID NO: 207之群的序列至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之重鏈可變區序列。在另一實施例中，免疫結合物包含與選自SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 5、SEQ ID NO: 177、SEQ ID NO: 181、SEQ ID NO:185、SEQ ID NO: 189、SEQ ID NO: 193、SEQ ID NO: 197、SEQ ID NO: 201及SEQ ID NO: 205之群的序列至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之輕鏈可變區序列。在另一實施例中，免疫結合物包含與選自SEQ ID NO: 7、SEQ ID NO: 179、SEQ ID NO: 183、SEQ ID NO: 187、SEQ ID NO: 191、SEQ ID NO:195、SEQ ID NO: 199、SEQ ID NO: 203及SEQ ID NO: 207之群的序列至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之重鏈可變區序列，及與選自SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 5、SEQ ID NO: 177、SEQ ID NO: 181、SEQ ID NO:185、SEQ ID NO: 189、SEQ ID NO: 193、SEQ ID NO: 197、SEQ ID NO: 201及SEQ ID NO: 205之群的序列至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之輕鏈可變區序列。

在一實施例中，免疫結合物包含由與選自SEQ ID NO: 8、SEQ ID NO: 180、SEQ ID NO: 184、SEQ ID NO: 188、SEQ ID NO: 192、SEQ ID NO: 196、SEQ ID NO: 200、SEQ ID NO: 204及SEQ ID NO: 208之群的序列至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致之

聚核苷酸序列編碼的重鏈可變區序列。在另一實施例中，免疫結合物包含由選自SEQ ID NO: 8、SEQ ID NO: 180、SEQ ID NO: 184、SEQ ID NO: 188、SEQ ID NO: 192、SEQ ID NO: 196、SEQ ID NO: 200、SEQ ID NO: 204及SEQ ID NO: 208之群的聚核苷酸序列編碼的重鏈可變區序列。在一實施例中，免疫結合物包含由與選自SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 178、SEQ ID NO: 182、SEQ ID NO: 186、SEQ ID NO: 190、SEQ ID NO: 194、SEQ ID NO: 198、SEQ ID NO: 202及SEQ ID NO: 206之群的序列至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致之聚核苷酸序列編碼的輕鏈可變區序列。在另一實施例中，免疫結合物包含由選自SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 178、SEQ ID NO: 182、SEQ ID NO: 186、SEQ ID NO: 190、SEQ ID NO: 194、SEQ ID NO: 198、SEQ ID NO: 202及SEQ ID NO: 206之群的聚核苷酸序列編碼的輕鏈可變區序列。

在一實施例中，免疫結合物包含與選自SEQ ID NO: 239、SEQ ID NO: 241及SEQ ID NO: 243之群的序列至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之多肽序列。在另一實施例中，結合物包含與選自SEQ ID NO: 245、SEQ ID NO: 247及SEQ ID NO:249之群的序列至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之多肽序列。在另一實施例中，免疫結合物包含與選自SEQ ID NO: 239、SEQ ID NO: 241及

SEQ ID NO: 243之群的序列至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之多肽序列，及與選自SEQ ID NO: 245、SEQ ID NO: 247及SEQ ID NO:249之群的序列至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之多肽序列。

在一實施例中，免疫結合物包含由與選自SEQ ID NO: 240、SEQ ID NO: 242及SEQ ID NO: 244之群的序列至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致之聚核苷酸序列編碼的多肽序列。在另一實施例中，免疫結合物包含由選自SEQ ID NO: 240、SEQ ID NO: 242及SEQ ID NO: 244之群的聚核苷酸序列編碼之多肽序列。在一實施例中，免疫結合物包含由與選自SEQ ID NO: 246、SEQ ID NO: 248及SEQ ID NO: 250之群的序列至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致之聚核苷酸序列編碼的多肽序列。在另一實施例中，免疫結合物包含由選自SEQ ID NO: 246、SEQ ID NO: 248及SEQ ID NO: 250之群的聚核苷酸序列編碼之多肽序列。

在一實施例中，免疫結合物包含與選自由以下組成之群的序列至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之重鏈可變區序列：SEQ ID NO: 21、SEQ ID NO: 25、SEQ ID NO: 27、SEQ ID NO: 31、SEQ ID NO: 35、SEQ ID NO: 39、SEQ ID NO: 43、SEQ ID NO: 47、SEQ ID NO: 51、SEQ ID NO: 69、SEQ ID NO: 73、SEQ ID NO: 77、SEQ ID NO: 81、SEQ ID NO:

85、SEQ ID NO: 89、SEQ ID NO: 93、SEQ ID NO: 123、SEQ ID NO: 127、SEQ ID NO: 131、SEQ ID NO: 135、SEQ ID NO: 139、SEQ ID NO: 143、SEQ ID NO: 147、SEQ ID NO: 151、SEQ ID NO: 155、SEQ ID NO: 159、SEQ ID NO: 163、SEQ ID NO: 167、SEQ ID NO: 171及SEQ ID NO: 175。在另一實施例中，免疫結合物包含與選自由以下組成之群的序列至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之輕鏈可變區序列：SEQ ID NO: 17、SEQ ID NO: 19、SEQ ID NO: 23、SEQ ID NO: 29、SEQ ID NO: 33、SEQ ID NO: 37、SEQ ID NO: 41、SEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 49、SEQ ID NO: 67、SEQ ID NO: 71、SEQ ID NO: 75、SEQ ID NO: 79、SEQ ID NO: 83、SEQ ID NO: 87、SEQ ID NO: 91、SEQ ID NO: 121、SEQ ID NO: 125、SEQ ID NO: 129、SEQ ID NO: 133、SEQ ID NO: 137、SEQ ID NO: 141、SEQ ID NO: 145、SEQ ID NO: 149、SEQ ID NO: 153、SEQ ID NO: 157、SEQ ID NO: 161、SEQ ID NO: 165、SEQ ID NO: 169及SEQ ID NO: 173。在另一實施例中，免疫結合物包含與選自由以下組成之群的序列至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之重鏈可變區序列：SEQ ID NO: 21、SEQ ID NO: 25、SEQ ID NO: 27、SEQ ID NO: 31、SEQ ID NO: 35、SEQ ID NO: 39、SEQ ID NO: 43、SEQ ID NO: 47、SEQ ID NO: 51、SEQ ID NO: 69、SEQ ID NO: 73、SEQ ID NO: 77、SEQ ID

NO: 81、SEQ ID NO: 85、SEQ ID NO: 89、SEQ ID NO: 93、SEQ ID NO: 123、SEQ ID NO: 127、SEQ ID NO: 131、SEQ ID NO: 135、SEQ ID NO: 139、SEQ ID NO: 143、SEQ ID NO: 147、SEQ ID NO: 151、SEQ ID NO: 155、SEQ ID NO: 159、SEQ ID NO: 163、SEQ ID NO: 167、SEQ ID NO: 171及SEQ ID NO: 175，及與選自由以下組成之群的序列至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之輕鏈可變區序列：SEQ ID NO: 17、SEQ ID NO: 19、SEQ ID NO: 23、SEQ ID NO: 29、SEQ ID NO: 33、SEQ ID NO: 37、SEQ ID NO: 41、SEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 49、SEQ ID NO: 67、SEQ ID NO: 71、SEQ ID NO: 75、SEQ ID NO: 79、SEQ ID NO: 83、SEQ ID NO: 87、SEQ ID NO: 91、SEQ ID NO: 121、SEQ ID NO: 125、SEQ ID NO: 129、SEQ ID NO: 133、SEQ ID NO: 137、SEQ ID NO: 141、SEQ ID NO: 145、SEQ ID NO: 149、SEQ ID NO: 153、SEQ ID NO: 157、SEQ ID NO: 161、SEQ ID NO: 165、SEQ ID NO: 169及SEQ ID NO: 173。

在一實施例中，免疫結合物包含由與選自由以下組成之群的序列至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致之聚核苷酸序列編碼的重鏈可變區序列：SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 26、SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 32、SEQ ID NO: 36、SEQ ID NO: 40、SEQ ID NO: 44、SEQ ID NO: 48、SEQ ID NO: 52、SEQ ID NO:

70、SEQ ID NO: 74、SEQ ID NO: 78、SEQ ID NO: 82、SEQ ID NO: 86、SEQ ID NO: 90、SEQ ID NO: 94、SEQ ID NO: 124、SEQ ID NO: 128、SEQ ID NO: 132、SEQ ID NO: 136、SEQ ID NO: 140、SEQ ID NO: 144、SEQ ID NO: 148、SEQ ID NO: 152、SEQ ID NO: 156、SEQ ID NO: 160、SEQ ID NO: 164、SEQ ID NO: 168、SEQ ID NO: 172及SEQ ID NO: 176。在另一實施例中，免疫結合物包含由選自由以下組成之群的聚核苷酸序列編碼之重鏈可變區序列：SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 26、SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 32、SEQ ID NO: 36、SEQ ID NO: 40、SEQ ID NO: 44、SEQ ID NO: 48、SEQ ID NO: 52、SEQ ID NO: 70、SEQ ID NO: 74、SEQ ID NO: 78、SEQ ID NO: 82、SEQ ID NO: 86、SEQ ID NO: 90、SEQ ID NO: 94、SEQ ID NO: 124、SEQ ID NO: 128、SEQ ID NO: 132、SEQ ID NO: 136、SEQ ID NO: 140、SEQ ID NO: 144、SEQ ID NO: 148、SEQ ID NO: 152、SEQ ID NO: 156、SEQ ID NO: 160、SEQ ID NO: 164、SEQ ID NO: 168、SEQ ID NO: 172及SEQ ID NO: 176。在一實施例中，免疫結合物包含由與選自由以下組成之群的序列至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致之聚核苷酸序列編碼的輕鏈可變區序列：SEQ ID NO: 18、SEQ ID NO: 20、SEQ ID NO: 24、SEQ ID NO: 30、SEQ ID NO: 34、SEQ ID NO: 38、SEQ ID NO: 42、SEQ ID NO: 46、SEQ ID NO: 50、SEQ ID NO: 68、SEQ ID NO:

72、SEQ ID NO: 76、SEQ ID NO: 80、SEQ ID NO: 84、SEQ ID NO: 88、SEQ ID NO: 92、SEQ ID NO: 122、SEQ ID NO: 126、SEQ ID NO: 130、SEQ ID NO: 134、SEQ ID NO: 138、SEQ ID NO: 142、SEQ ID NO: 146、SEQ ID NO: 150、SEQ ID NO: 154、SEQ ID NO: 158、SEQ ID NO: 162、SEQ ID NO: 166、SEQ ID NO: 170及SEQ ID NO: 174。在另一實施例中，免疫結合物包含由選自由以下組成之群的聚核苷酸序列編碼之輕鏈可變區序列：SEQ ID NO: 18、SEQ ID NO: 20、SEQ ID NO: 24、SEQ ID NO: 30、SEQ ID NO: 34、SEQ ID NO: 38、SEQ ID NO: 42、SEQ ID NO: 46、SEQ ID NO: 50、SEQ ID NO: 68、SEQ ID NO: 72、SEQ ID NO: 76、SEQ ID NO: 80、SEQ ID NO: 84、SEQ ID NO: 88、SEQ ID NO: 92、SEQ ID NO: 122、SEQ ID NO: 126、SEQ ID NO: 130、SEQ ID NO: 134、SEQ ID NO: 138、SEQ ID NO: 142、SEQ ID NO: 146、SEQ ID NO: 150、SEQ ID NO: 154、SEQ ID NO: 158、SEQ ID NO: 162、SEQ ID NO: 166、SEQ ID NO: 170及SEQ ID NO: 174。

在一實施例中，免疫結合物包含與選自SEQ ID NO: 209、SEQ ID NO: 211、SEQ ID NO: 213、SEQ ID NO: 217、SEQ ID NO: 219、SEQ ID NO: 221、SEQ ID NO: 223、SEQ ID NO: 225及SEQ ID NO: 227之群的序列至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之多肽序列。在另一實施例中，免疫結合物包

含與選自SEQ ID NO: 229、SEQ ID NO: 231、SEQ ID NO: 233及SEQ ID NO: 237之群的序列至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之多肽序列。在另一實施例中，免疫結合物包含與選自SEQ ID NO: 211、SEQ ID NO: 219及SEQ ID NO: 221之群的序列至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之多肽序列，及與SEQ ID NO: 231之序列至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致的多肽序列。在另一實施例中，免疫結合物包含與選自SEQ ID NO: 209、SEQ ID NO: 223、SEQ ID NO: 225及SEQ ID NO: 227之群的序列至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之多肽序列，及與SEQ ID NO: 229之序列至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致的多肽序列。在另一實施例中，免疫結合物包含與SEQ ID NO: 213之序列至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致的多肽序列，及與SEQ ID NO: 233之序列至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致的多肽序列。在另一實施例中，免疫結合物包含與SEQ ID NO: 217之序列至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致的多肽序列，及與SEQ ID NO: 237之序列至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致的多肽序列。

在一實施例中，免疫結合物包含由與選自SEQ ID NO:

210、SEQ ID NO: 212、SEQ ID NO: 214、SEQ ID NO: 218、SEQ ID NO: 220、SEQ ID NO: 222、SEQ ID NO: 224、SEQ ID NO: 226及SEQ ID NO: 228之群的序列至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致之聚核苷酸序列編碼的多肽序列。在另一實施例中，免疫結合物包含由選自SEQ ID NO: 210、SEQ ID NO: 212、SEQ ID NO: 214、SEQ ID NO: 218、SEQ ID NO: 220、SEQ ID NO: 222、SEQ ID NO: 224、SEQ ID NO: 226及SEQ ID NO: 228之群的聚核苷酸序列編碼之多肽序列。在一實施例中，免疫結合物包含由與選自SEQ ID NO: 230、SEQ ID NO: 232、SEQ ID NO: 234及SEQ ID NO: 238之群的序列至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致之聚核苷酸序列編碼的多肽序列。在另一實施例中，免疫結合物包含由選自SEQ ID NO: 230、SEQ ID NO: 232、SEQ ID NO: 234及SEQ ID NO: 238之群的聚核苷酸序列編碼之多肽序列。

在一實施例中，免疫結合物包含與SEQ ID NO: 257或SEQ ID NO: 261之序列至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致的重鏈可變區序列。在另一實施例中，免疫結合物包含與SEQ ID NO: 259或SEQ ID NO: 271之序列至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致的輕鏈可變區序列。在另一實施例中，免疫結合物包含與SEQ ID NO: 257或SEQ ID NO: 261之序列至少約80%、85%、90%、95%、

96%、97%、98%、99%或100%一致的重鏈可變區序列，及與SEQ ID NO: 259或SEQ ID NO: 271之序列至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致的輕鏈可變區序列。

在一實施例中，免疫結合物包含由與SEQ ID NO: 258或SEQ ID NO: 262之序列至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致的聚核苷酸序列編碼之重鏈可變區序列。在另一實施例中，免疫結合物包含由SEQ ID NO: 258或SEQ ID NO: 262之聚核苷酸序列編碼的重鏈可變區序列。在一實施例中，免疫結合物包含由與SEQ ID NO: 260或SEQ ID NO: 272之序列至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致的聚核苷酸序列編碼之輕鏈可變區序列。在另一實施例中，免疫結合物包含由SEQ ID NO: 260或SEQ ID NO: 272之聚核苷酸序列編碼的輕鏈可變區序列。

在一實施例中，免疫結合物包含與SEQ ID NO: 251或SEQ ID NO: 255之序列至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致的多肽序列。在另一實施例中，免疫結合物包含與SEQ ID NO: 253或SEQ ID NO: 265之序列至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致的多肽序列。在另一實施例中，免疫結合物包含與SEQ ID NO: 251或SEQ ID NO: 255之序列至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致的多肽序列，及與SEQ ID NO: 253

或SEQ ID NO: 265之序列至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致的多肽序列。

在一實施例中，免疫結合物包含由與SEQ ID NO: 252或SEQ ID NO: 256之序列至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致的聚核苷酸序列編碼之多肽序列。在另一實施例中，免疫結合物包含由SEQ ID NO: 252或SEQ ID NO: 256之聚核苷酸序列編碼的多肽序列。在一實施例中，免疫結合物包含由與SEQ ID NO: 254或SEQ ID NO: 266至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致之聚核苷酸序列編碼的多肽序列。在另一實施例中，免疫結合物包含由SEQ ID NO: 254或SEQ ID NO: 266之聚核苷酸序列編碼的多肽序列。

在另一實施例中，免疫結合物包含至少一個效應部分，其中該效應部分為細胞因子。在一特定實施例中，效應部分為選自由以下組成之群的細胞因子：介白素-2(IL-2)、粒細胞巨噬細胞-群落刺激因子(GM-CSF)、干擾素-α(INF-α)、介白素-12(IL-12)、介白素-8(IL-8)、巨噬細胞發炎性蛋白-1α(MIP-1α)、巨噬細胞發炎性蛋白-1β(MIP-1β)及轉化生長因子-β(TGF-β)。在另一實施例中，至少一個抗原結合部分對於以下抗原決定子之一具有特異性：纖維結合蛋白之外域B(EDB)、肌腱蛋白之A1域(TNC-A1)、肌腱蛋白之A2域(TNC-A2)、纖維母細胞活化蛋白(FAP)；及黑色素瘤硫酸軟骨素蛋白聚糖(MCSP)。

在另一實施例中，本發明免疫結合物以如下解離常數

(K_D)結合於效應部分受體：對照效應部分之至少約1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5或10倍。在另一實施例中，在投藥期結束時免疫結合物使活體內腫瘤體積之增加抑制至少約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%或更多。在另一實施例中，當投與有需要之哺乳動物時，相對於對照效應部分或「微型雙功能抗體」免疫結合物分子中之效應部分，免疫結合物使具有惡性腫瘤之哺乳動物的存活延長至少約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%。

本發明之另一態樣係針對編碼本發明免疫結合物或其片段的分離聚核苷酸。本發明之另一態樣係針對一種包含表現卡匣之表現載體，該表現卡匣包含本發明之聚核苷酸序列。

本發明之另一態樣係針對表現本發明免疫結合物或其片段的宿主細胞。

本發明之另一態樣係針對製造本發明免疫結合物或其片段的方法，其中該方法包含在適於表現本發明免疫結合物或其片段的條件下培養經編碼本發明免疫結合物或其片段的表現載體轉型之宿主細胞。

本發明之另一態樣係針對促進活化T淋巴細胞之增生及分化的方法，其包含使活化T淋巴細胞與有效量之本發明免疫結合物接觸。

本發明之另一態樣係針對促進活化B淋巴細胞之增生及

分化的方法，其包含使活化B淋巴細胞與有效量之本發明免疫結合物接觸。

本發明之另一態樣係針對促進自然殺手(NK)細胞之增生及分化的方法，其包含使NK細胞與有效量之本發明免疫結合物接觸。

本發明之另一態樣係針對促進粒細胞、單核細胞或樹突狀細胞之增生及分化的方法，其包含使粒細胞、單核細胞或樹突狀細胞與有效量之本發明免疫結合物接觸。

本發明之另一態樣係針對促進細胞毒性T淋巴細胞(CTL)分化之方法，其包含使T淋巴細胞與有效量之本發明免疫結合物接觸。

本發明之另一態樣係針對抑制病毒複製之方法，其包含使受病毒感染之細胞與有效量之本發明免疫結合物接觸。

本發明之另一態樣係針對上調主要組織相容性複合體I(MHC I)之表現的方法，其包含使標靶細胞與有效量之本發明免疫結合物接觸。

本發明之另一態樣係針對誘導細胞死亡之方法，其包含向標靶細胞投與有效量之本發明免疫結合物。

本發明之另一態樣係針對誘導標靶細胞之趨化性的方法，其包含向標靶細胞投與有效量之本發明免疫結合物。

本發明之另一態樣係針對一種治療個體疾病之方法，其包含向個體投與治療有效量之包含本發明免疫結合物及醫藥載劑的組合物之步驟。

【實施方式】

定義

除非另有定義，否則本文中所使用之所有技術及科學術語通常均具有與一般技術者通常所瞭解相同之含義。通常，本文中所使用之命名法及下文所述之細胞培養、分子遺傳學、核酸化學及雜交中的實驗程序為此項技術中熟知且通常所用之彼等者。標準技術及程序通常根據此項技術及多種一般參考文獻(通常參見Sambrook等人Molecular Cloning: A Laboratory Manual，第2版(1989) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.，其以引用的方式併入本文中)中之習知方法來進行，該等習知方法係在本文獻中提供。

如本文中所使用，術語「免疫結合物」係指包括至少一個效應部分及至少一個抗原結合部分之多肽分子。在一實施例中，該免疫結合物包含至少一個單鏈效應部分及至少兩個抗原結合部分。該抗原結合分子可如本文所述藉由各種相互作用及以各種構型連接於該效應部分。

如本文中所使用，術語「效應部分」係指影響細胞活性(例如經由信號轉導或其他細胞路徑)之多肽，例如蛋白質或醣蛋白。因此，本發明之效應部分可與受體介導之信號傳導相關，該信號傳導傳輸來自細胞膜外部之信號以調節帶有效應部分之一或多個受體之細胞的反應。在一實施例中，效應部分可引發帶有效應部分之一或多個受體之細胞的細胞毒性反應。在另一實施例中，效應部分可引發帶有效應部分之一或多個受體之細胞的增生反應。在另一實施

例中，效應部分可引發帶有效應部分之受體之細胞的分化。在另一實施例中，效應部分可改變帶有效應部分之受體之細胞內的內源性細胞蛋白質之表現(亦即上調或下調)。效應部分之非限制性實例包括細胞因子、生長因子、激素、酶、受質及輔因子。效應部分可以各種構型與抗原結合部分締合以形成免疫結合物。

如本文中所使用，術語「細胞因子」係指介導及/或調節生物或細胞功能或過程(例如免疫性、發炎及血細胞生成)之分子。如本文中所使用，術語「細胞因子」包括「淋巴因子」、「趨化因子」、「單核細胞因子(monokine)」及「介白素」。適用細胞因子之實例包括(但不限於)GM-CSF、IL-1α、IL-1β、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-10、IL-12、IFN-α、IFN-β、IFN-γ、MIP-1α、MIP-1β、TGF-β、TNF-α及TNF-β。

如本文中所使用，術語「單鏈」係指所包含的胺基酸單體由肽鍵線性連接的分子。在一實施例中，效應部分為單鏈效應部分。單鏈效應部分之非限制性實例包括細胞因子、生長因子、激素、酶、受質及輔因子。當效應部分為細胞因子且所關注之細胞因子通常在自然界中以多聚體形式發現時，多聚細胞因子之各次單元依序由效應部分之單鏈編碼。因此，適用單鏈效應部分之非限制性實例包括GM-CSF、IL-1α、IL-1β、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-10、IL-12、IFN-α、IFN-β、IFN-γ、MIP-1α、MIP-1β、TGF-β、TNF-α及TNF-β。

如本文中所使用，術語「對照效應部分」係指未結合之效應部分。舉例而言，當比較本發明之IL-2免疫結合物與對照效應部分時，對照效應部分為游離且未結合之IL-2。同樣，例如當比較本發明之IL-12免疫結合物與對照效應部分時，對照效應部分為游離且未結合之IL-12(例如，以雜二聚蛋白質形式存在，其中p40及p35次單元僅共用二硫鍵)。

如本文中所使用，術語「效應部分受體」係指能夠特異性結合於效應部分之多肽分子。舉例而言，當IL-2為效應部分時，結合於IL-2(例如包含IL-2之免疫結合物)之效應部分受體為IL-2受體。類似地，例如當IL-12為免疫結合物之效應部分時，效應部分受體為IL-12受體。當效應部分特異性結合於一個以上受體時，特異性結合於效應部分之所有受體均為該效應部分之「效應部分受體」。

如本文中所使用，術語「抗原結合部分」係指特異性結合於抗原決定子之多肽分子。在一實施例中，抗原結合部分能夠將其所連接之實體(例如效應部分或第二抗原結合部分)引導至標靶位點，例如帶有抗原決定子之特定類型的腫瘤細胞或腫瘤基質。如本文進一步所定義，抗原結合部分包括抗體及其片段。「特異性結合」意謂對於抗原之結合具有選擇性且可有別於不當或非特異性相互作用。在一實施例中，如本文進一步所定義及此項技術中所知，免疫結合物包含至少一個、通常兩個或兩個以上具有恆定區之抗原結合部分。適用重鏈恆定區包括五種同型中之任一

者：α、δ、ε、γ或μ。適用輕鏈恆定區包括兩種同型中之任一者：κ及λ。

如本文中所使用，術語「抗原決定子」與「抗原」及「抗原決定基」同義，且係指多肽大分子上結合於抗原結合部分而形成抗原結合部分-抗原複合物之位點(例如，胺基酸之連續延伸段或由不同非連續胺基酸區域構成之構形構型)。

如本文中所使用，術語「對照抗原結合部分」係指不存在其他抗原結合部分及效應部分之抗原結合部分。舉例而言，當比較本發明之Fab-IL2-Fab免疫結合物與對照抗原結合部分時，對照抗原結合部分為游離Fab，其中Fab-IL2-Fab免疫結合物及游離Fab分子皆可特異性結合於相同抗原決定子。

如本文中所使用，關於抗原結合部分、效應部分等之術語「第一」及「第二」係當存在一個以上各類型之部分時為了方便區別而使用。使用此等術語不欲使免疫結合物具有特定順序或位向，除非明確地如此規定。

在此項技術中所使用及/或所接受之術語存在兩種或兩種以上定義的情況下，除非明確相反地說明，否則如本文中所使用之術語的定義意欲包括所有該等含義。特定實例為使用術語「互補決定區」(「CDR」)來描述重鏈與輕鏈多肽之可變區中所見的非鄰接抗原組合位點。此特定區域已由Kabat等人，U.S. Dept. of Health and Human Services,「Sequences of Proteins of Immunological Interest」

(1983)及Chothia等人，*J. Mol. Biol. 196*:901-917 (1987)描述，該等文獻以引用的方式併入本文中，其中該等定義包括相互比較時胺基酸殘基之重疊或子集。然而，應用任一定義提及抗體或其變異體之CDR意欲處於如本文中所定義及所使用之術語的範疇內。包涵如上文所引述之各參考文獻所定義之CDR的適當胺基酸殘基在以下表I中闡述作為比較。包涵特定CDR之精確殘基數目將視CDR之序列及大小而變化。熟習此項技術者通常可判定，在假定抗體之可變區胺基酸序列的情況下，何等殘基包含特定CDR。

表1. CDR定義[1]

CDR	Kabat	Chothia	AbM[2]
V_H CDR1	31-35	26-32	26-35
V_H CDR2	50-65	52-58	50-58
V_H CDR3	95-102	95-102	95-102
V_L CDR1	24-34	26-32	24-34
V_L CDR2	50-56	50-52	50-56
V_L CDR3	89-97	91-96	89-97

[1]表1中所有CDR定義之編號均根據Kabat等人(參見下文)所述之編號規定。

[2]如表1中所用之具有小寫字母「b」的「AbM」係指如Oxford Molecular之「AbM」抗體模型化軟體所定義的CDR。

Kabat等人亦定義適用於任何抗體之可變域序列的編號系統。一般技術者可在不依靠除序列本身外之任何實驗資料的情況下對任何可變域序列明確指定此「Kabat編號」系統。如本文中所使用，「Kabat編號」係指由Kabat等人，U.S. Dept. of Health and Human Services, 「Sequence

of Proteins of Immunological Interest」 (1983)所闡述之編號系統。除非另有規定，否則對本發明之抗原結合部分中的特定胺基酸殘基位置之編號的提及係根據Kabat編號系統。序列表之多肽序列(亦即，SEQ ID NO: 3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、96、97等)並不根據Kabat編號系統進行編號。然而，將序列表之序列編號轉換成Kabat編號完全在一般技術者之技能範圍內。

免疫結合物

免疫結合物為包含至少一個效應部分及至少一個抗原結合部分之多肽分子。在一實施例中，該效應部分為單鏈效應部分。在一實施例中，免疫結合物包含至少兩個抗原結合部分。免疫結合物之抗原結合部分及效應部分包括上文及下文以及附圖中所詳述之彼等者。免疫結合物之抗原結合部分可直接針對各種標靶分子(例如表現於腫瘤細胞或腫瘤基質上之蛋白質分子上的抗原決定子)。本文描述抗原結合部分之非限制性實例。在一實施例中，至少一個抗原結合部分係針對下文表5中所呈現之一或多種多肽的抗原決定子。本發明免疫結合物通常展現一或多種以下性質：高作用特異性、減少之毒性及/或改良之穩定性，尤其與標靶相同抗原決定子且帶有相同效應部分之具有不同構型的已知免疫結合物相比。

在一實施例中，免疫結合物包含至少一個第一效應部分以及至少一個第一及第二抗原結合部分。在一較佳實施例中，該第一效應部分為單鏈效應部分。在一較佳實施例中，該第一抗原結合部分及該第二抗原結合部分係獨立地選自由Fv及Fab組成之群。在一特定實施例中，第一效應部分與第一抗原結合部分共用胺基或羧基末端肽鍵且第二抗原結合部分與i)第一效應部分或ii)第一抗原結合部分共用胺基或羧基末端肽鍵。在另一實施例中，免疫結合物基本上由第一單鏈效應部分以及第一及第二抗原結合部分組成。

在一實施例中，第一效應部分與第一抗原結合部分共用羧基末端肽鍵且進一步與第二抗原結合部分共用胺基末端肽鍵。在另一實施例中，第一抗原結合部分與第一效應部分(較佳單鏈效應部分)共用羧基末端肽鍵，且進一步與第二抗原結合部分共用胺基末端肽鍵。在另一實施例中，第一抗原結合部分與第一效應部分(較佳單鏈效應部分)共用胺基末端肽鍵，且進一步與第二抗原結合部分共用羧基末端肽。

在一實施例中，效應部分(較佳單鏈效應部分)與第一重鏈可變區共用羧基末端肽鍵且進一步與第二重鏈可變區共用胺基末端肽鍵。在另一實施例中，效應部分(較佳單鏈效應部分)與第一輕鏈可變區共用羧基末端肽鍵且進一步與第二輕鏈可變區共用胺基末端肽。在另一實施例中，第一重鏈或輕鏈可變區由羧基末端肽鍵連接於第一效應部分

(較佳單鏈效應部分)，且進一步由胺基末端肽鍵連接於第二重鏈或輕鏈可變區。在另一實施例中，第一重鏈或輕鏈可變區由胺基末端肽鍵連接於第一效應部分(較佳單鏈效應部分)，且進一步由羧基末端肽鍵連接於第二重鏈或輕鏈可變區。

在一實施例中，效應部分(較佳單鏈效應部分)與第一Fab重鏈或輕鏈共用羧基末端肽鍵，且進一步與第二Fab重鏈或輕鏈共用胺基末端肽鍵。在另一實施例中，第一Fab重鏈或輕鏈與第一單鏈效應部分共用羧基末端肽鍵，且進一步與第二Fab重鏈或輕鏈共用胺基末端肽鍵。在其他實施例中，第一Fab重鏈或輕鏈與第一單鏈效應部分共用胺基末端肽鍵，且進一步與第二Fab重鏈或輕鏈共用羧基末端肽鍵。

在一實施例中，免疫結合物包含至少一個與一或多個scFv分子共用胺基末端肽鍵之第一效應部分，且其中該第一效應部分進一步與一或多個scFv分子共用羧基末端肽鍵。在一較佳實施例中，效應部分為單鏈效應部分。

在另一實施例中，免疫結合物包含至少一個第一效應部分(較佳單鏈效應部分)，以及第一及第二抗原結合部分，其中各抗原結合部分包括scFv分子在其羧基末端胺基酸處連接包括免疫球蛋白恆定域之恆定區，且其中該第一抗原結合部分在其恆定區羧基末端胺基酸處連接第一效應部分之胺基末端胺基酸，且其中第一及第二抗原結合部分經由至少一個二硫鍵共價連接。在一較佳實施例中，該恆定區

係獨立地選自由IgG CH1、IgG CH2、IgG CH3、IgG Cκ、IgG Cλ及IgE CH4域組成之群。在一實施例中，第一抗原結合部分之免疫球蛋白域經由二硫鍵共價連接第二抗原結合部分之免疫球蛋白域。在一實施例中，至少一個二硫鍵位於第一及第二抗原結合部分之免疫球蛋白域的羧基末端。在另一實施例中，至少一個二硫鍵位於第一及第二抗原結合部分之免疫球蛋白域的胺基末端。在另一實施例中，至少兩個二硫鍵位於第一及第二抗原結合部分之免疫球蛋白域的胺基末端。

在一特定實施例中，免疫結合物包含第一及第二抗原結合部分，各包含scFv分子在其羧基末端胺基酸處連接包含IgG CH1域之恆定區，其中該第一抗原結合部分在其恆定區羧基末端胺基酸處連接第一效應部分(較佳單鏈效應部分)之胺基末端胺基酸，且其中第一及第二抗原結合部分經由至少一個二硫鍵共價連接。免疫結合物之第二抗原結合部分可進一步在其羧基末端胺基酸處連接第二效應部分之胺基末端胺基酸。在一實施例中，該第二效應部分為單鏈效應部分。

在一特定實施例中，免疫結合物包含第一及第二抗原結合部分，各包含scFv分子在其羧基末端胺基酸處連接於包含IgG Cκ域之恆定區，其中該第一抗原結合部分在其恆定區羧基末端胺基酸處連接於第一效應部分(較佳單鏈效應部分)之胺基末端胺基酸，且其中第一及第二抗原結合部分經由至少一個二硫鍵共價連接。免疫結合物之第二抗原

結合部分可進一步在其羧基末端胺基酸處連接於第二效應部分之胺基末端胺基酸。在一實施例中，該第二效應部分為單鏈效應部分。

在另一特定實施例中，免疫結合物包含第一及第二抗原結合部分，各包含scFv分子在其羧基末端胺基酸處連接於包含IgE CH4域之恆定區，其中該第一抗原結合部分在其恆定區羧基末端胺基酸處連接於第一效應部分(較佳單鏈效應部分)之胺基末端胺基酸，且其中第一及第二抗原結合部分經由至少一個二硫鍵共價連接。免疫結合物之第二抗原結合部分可進一步在其羧基末端胺基酸處連接於第二效應部分之胺基末端胺基酸。在一實施例中，該第二效應部分為單鏈效應部分。

在另一特定實施例中，免疫結合物包含第一及第二抗原結合部分，各包含scFv分子在其羧基末端胺基酸處連接於IgE CH3域，其中該第一抗原結合部分在其羧基末端胺基酸處連接於第一效應部分(較佳單鏈效應部分)之胺基末端胺基酸，且其中第一及第二抗原結合部分經由至少一個二硫鍵共價連接。免疫結合物之第二抗原結合部分可進一步在其羧基末端胺基酸處連接於第二效應部分之胺基末端胺基酸。在一實施例中，該第二效應部分為單鏈效應部分。

在另一實施例中，免疫結合物包含第一及第二效應部分，以及第一及第二抗原結合部分，其中各抗原結合部分包含Fab分子在其重鏈或輕鏈羧基末端胺基酸處連接於IgG1 CH3域，且其中各IgG1 CH3域在其各別羧基末端胺

基酸處連接於一個效應部分之胺基末端胺基酸，且其中第一及第二抗原結合部分經由至少一個二硫鍵共價連接。在一較佳實施例中，第一及/或第二效應部分為單鏈效應部分。在另一實施例中，抗原結合部分之IgG1 CH3域可由二硫鍵連接。在另一實施例中，至少一個二硫鍵位於第一及第二抗原結合部分之IgG1 CH3域的羧基末端。在另一實施例中，至少一個二硫鍵位於第一及第二抗原結合部分之IgG1 CH3域的胺基末端。在另一實施例中，至少兩個二硫鍵位於第一及第二抗原結合部分之IgG1 CH3域的胺基末端。

在另一實施例中，免疫結合物包含一或多個位於效應部分與抗原結合部分之間的蛋白水解裂解位點。

免疫結合物之組分(例如抗原結合部分及/或效應部分)可直接連接或經由本文所述或此項技術所知之多種連接子(例如包含一或多個胺基酸、通常約2-10個胺基酸之肽連接子)連接。

在一特定實施例中，免疫結合物具有改良之溶液狀態下的穩定性，尤其與已知免疫結合物製劑相比。在一實施例中，免疫結合物以如下解離常數(K_D)結合於抗原決定子：對照抗原結合部分之至少約1/2、1/3、1/4、1/5、1/6、1/7、1/8、1/9、1/10、1/11、1/12、1/13、1/14、1/15、1/16、1/17、1/18、1/19、1/20、1/21、1/22、1/23、1/24或1/25倍。在一更特定實施例中，免疫結合物以對照抗原結合部分約1/10倍之K_D結合於抗原決定子。在一實施例

中，免疫結合物以低於約10 nM、低於約1 nM或低於約0.1 nM之K_D結合於抗原決定子。

在另一實施例中，免疫結合物具有與已知免疫結合物製劑相比優良的安全概況。免疫結合物較佳引發極少及極小嚴重副作用，諸如毒性、對非腫瘤細胞的破壞等。副作用之減少可歸因於本發明免疫結合物對效應部分受體之結合親和性降低。在一實施例中，免疫結合物以如下K_D結合於效應部分受體：對照效應部分之至少約2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或25倍。在一更特定實施例中，免疫結合物以對照效應部分約2倍之K_D結合於效應部分受體。在另一實施例中，免疫結合物以對照效應部分約10倍之K_D結合於效應部分受體。在另一實施例中，免疫結合物以如下K_D結合於效應部分受體：「微型雙功能抗體」免疫結合物分子中之相應效應部分的至少2、3、4、5、6、7、8、9或10倍。在另一實施例中，免疫結合物以「微型雙功能抗體」免疫結合物中之相應效應部分約10倍的解離常數K_D結合於效應部分受體。

在另一實施例中，免疫結合物具有優良功效，尤其與已知免疫結合物製劑相比。在一實施例中，免疫結合物較好地能夠抑制活體內腫瘤體積之增加及/或較好地能夠延長具有惡性腫瘤之哺乳動物的存活。在一實施例中，到約至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、

27、28、29或30天之投藥期結束時，免疫結合物使活體內腫瘤體積之增加抑制至少約10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%。在一實施例中，到13天投藥期結束時，免疫結合物使活體內腫瘤體積之增加抑制至少50%、55%、60%、65%、70%或75%。在另一實施例中，當投與有需要之哺乳動物時，相對於對照效應部分，免疫結合物使具有惡性腫瘤之哺乳動物的存活延長至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%。在另一實施例中，當投與有需要之哺乳動物時，相對於對照效應部分，免疫結合物使具有惡性腫瘤之哺乳動物的存活延長至少30%、32%或35%。在另一實施例中，當投與有需要之哺乳動物時，相對於對照效應部分，免疫結合物使具有惡性腫瘤之哺乳動物的存活延長約30%。在另一實施例中，當投與有需要之哺乳動物時，相對於「微型雙功能抗體」免疫結合物分子中之效應部分，免疫結合物使具有惡性腫瘤之哺乳動物的存活延長至少10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%。在另一實施例中，當投與有需要之哺乳動物時，相對於「微型雙功能抗體」免疫結合物分子中之效應部分，免疫結合物使具有惡性腫瘤之哺乳動物的存活延長至少30%、32%或35%。在另一實施例中，當投與有需要之哺乳動物

時，相對於「微型雙功能抗體」免疫結合物分子中之效應部分，免疫結合物使具有惡性腫瘤之哺乳動物的存活延長約30%。在另一實施例中，相對於對照效應部分或「微型雙功能抗體」免疫結合物分子中之效應部分，免疫結合物使具有惡性腫瘤之哺乳動物的存活延長至少5%、10%或15%。

抗原結合部分

本發明免疫結合物的抗原結合部分通常為多肽分子，其結合於特異性抗原決定子且能夠將其所連接之實體(例如效應部分或第二抗原結合部分)引導至標靶位點，例如帶有該抗原決定子之特定類型的腫瘤細胞或腫瘤基質。免疫結合物可結合於例如可見於腫瘤細胞表面上、受病毒感染細胞表面上、其他患病細胞表面上、游離於血清中及/或細胞外基質(ECM)中之抗原決定子。

腫瘤抗原之非限制性實例包括MAGE，MART-1/Melan-A，gp100，二肽基肽酶IV(DPPIV)，腺苷脫胺酶結合蛋白(ADAbp)，親環素b(cyclophilin b)，結腸直腸相關抗原(CRC)-C017-1A/GA733，癌胚抗原(CEA)及其免疫原性抗原決定基CAP-1及CAP-2，etv6，aml1，前列腺特異抗原(PSA)及其其免疫原性抗原決定基PSA-1、PSA-2及PSA-3，前列腺特異性膜抗原(PSMA)，T細胞受體/CD3-ξ鏈，腫瘤抗原之MAGE家族(例如MAGE-A1、MAGE-A2、MAGE-A3、MAGE-A4、MAGE-A5、MAGE-A6、MAGE-A7、MAGE-A8、MAGE-A9、MAGE-A10、MAGE-A11、MAGE-A12、

MAGE-Xp2(MAGE-B2)、MAGE-Xp3(MAGE-B3)、MAGE-Xp4(MAGE-B4)、MAGE-C1、MAGE-C2、MAGE-C3、MAGE-C4、MAGE-C5)，腫瘤抗原之GAGE家族(例如GAGE-1、GAGE-2、GAGE-3、GAGE-4、GAGE-5、GAGE-6、GAGE-7、GAGE-8、GAGE-9)，BAGE，RAGE，LAGE-1，NAG，GnT-V，MUM-1，CDK4，酪胺酸酶，p53，MUC家族，HER2/neu，p21ras，RCAS1，α-胎蛋白(fetoprotein)，E-鈣黏素(cadherin)，α-索烴素(catenin)、β-索烴素及γ-索烴素，p120ctn，gp100 Pmel117，PRAME，NY-ESO-1，cdc27，腺瘤性結腸息肉病蛋白(APC)，胞襯蛋白，連接蛋白37，個體遺傳型Ig，p15，gp75，GM2及GD2神經節苷脂，諸如人類乳頭狀瘤病毒蛋白之病毒產物，腫瘤抗原之Smad家族，lmp-1，P1A，EBV編碼之細胞核抗原(EBNA)-1，腦糖原磷酸化酶，SSX-1，SSX-2(HOM-MEL-40)，SSX-1，SSX-4，SSX-5，SCP-1及CT-7，及c-erbB-2。

病毒抗原之非限制性實例包括流感病毒血細胞凝集素、埃-巴二氏病毒(Epstein-Barr virus)LMP-1、C型肝炎病毒E2醣蛋白、HIV gp160及HIV gp120。

ECM抗原之非限制性實例包括多配體蛋白聚糖(syndecan)、肝素酶、整合素、骨橋蛋白、連接蛋白(link)、鈣黏素、層黏連蛋白、層黏連蛋白型EGF、凝集素、纖維結合蛋白、洛奇蛋白(notch)、肌腱蛋白及基質金屬蛋白酶(matrixin)。

本發明免疫結合物可結合於以下細胞表面抗原之特定非

限制性實例：FAP、Her2、EGFR、CD2(T細胞表面抗原)、CD3(與TCR相關之雜多聚體)、CD22(B細胞受體)、CD23(低親和性IgE受體)、CD25(IL-2受體α鏈)、CD30(細胞因子受體)、CD33(骨髓細胞表面抗原)、CD40(腫瘤壞死因子受體)、IL-6R(IL6受體)、CD20、MCSP及PDGFβR(β血小板源性生長因子受體)。

在一實施例中，本發明免疫結合物包含兩個或兩個以上抗原結合部分，其中此等抗原結合部分各特異性結合於相同抗原決定子。在另一實施例中，本發明免疫結合物包含兩個或兩個以上抗原結合部分，其中此等抗原結合部分各特異性結合於不同抗原決定子。

抗原結合部分可為保持特異性結合於抗原決定子之任何類型的抗體或其片段。抗體片段包括(但不限於)V_H片段、V_L片段、Fab片段、$F(ab')_2$片段、scFv片段、Fv片段、微型抗體、雙功能抗體、三功能抗體及四功能抗體(參見例如Hudson及Souriau, *Nature Med.* 9: 129-134 (2003))。

在一實施例中，免疫結合物包含至少一個、通常兩個或兩個以上對於纖維結合蛋白之外域B(EDB)具有特異性的抗原結合部分。在另一實施例中，免疫結合物包含至少一個、通常兩個或兩個以上可與單株抗體L19競爭結合於EDB之抗原決定基的抗原結合部分。參見例如PCT公開案WO 2007/128563 A1(其以全文引用的方式併入本文中)。在另一實施例中，免疫結合物包含一個多肽序列，其中源自L19單株抗體之第一Fab重鏈與IL-2分子共用羧基末端肽

鍵，而該IL-2分子又與源自L19單株抗體之第二Fab重鏈共用羧基末端肽鍵。在另一實施例中，免疫結合物包含一個多肽序列，其中源自L19單株抗體之第一Fab重鏈與IL-12分子共用羧基末端肽鍵，而該IL-12分子又與源自L19單株抗體之第二Fab重鏈共用羧基末端肽鍵。在另一實施例中，免疫結合物包含一個多肽序列，其中源自L19單株抗體之第一Fab重鏈與IFN α分子共用羧基末端肽鍵，而該IFN α分子又與源自L19單株抗體之第二Fab重鏈共用羧基末端肽鍵。在另一實施例中，免疫結合物包含一個多肽序列，其中源自L19單株抗體之第一Fab重鏈與GM-CSF分子共用羧基末端肽鍵，而該GM-CSF分子又與源自L19單株抗體之第二Fab重鏈共用羧基末端肽鍵。在另一實施例中，免疫結合物包含一個多肽序列，其中源自L19單株抗體之第一scFv與IL-2分子共用羧基末端肽鍵，而該IL-2分子又與源自L19單株抗體之第二scFv共用羧基末端肽鍵。在一更特定實施例中，免疫結合物包含SEQ ID NO: 95之多肽序列或其保留功能性之變異體。在另一實施例中，免疫結合物包含源自L19單株抗體之Fab輕鏈。在一更特定實施例中，免疫結合物包含與SEQ ID NO: 96至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之一個多肽序列或其保留功能性之變異體。在另一實施例中，免疫結合物包含與SEQ ID NO: 95及SEQ ID NO: 96至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之兩個多肽序列或其保留功能性之變異體。在一更特

定實施例中，免疫結合物包含與SEQ ID NO: 104至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之一個多肽序列或其保留功能性之變異體。在另一實施例中，免疫結合物包含與SEQ ID NO: 104及SEQ ID NO: 96至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之兩個多肽序列或其保留功能性之變異體。在一更特定實施例中，免疫結合物包含與SEQ ID NO: 105至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之一個多肽序列或其保留功能性之變異體。在另一實施例中，免疫結合物包含與SEQ ID NO: 105及SEQ ID NO: 96至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之兩個多肽序列或其保留功能性之變異體。在一更特定實施例中，免疫結合物包含與SEQ ID NO: 106至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之一個多肽序列或其保留功能性之變異體。在另一實施例中，免疫結合物包含與SEQ ID NO: 106及SEQ ID NO: 96至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之兩個多肽序列或其保留功能性之變異體。在一更特定實施例中，免疫結合物包含與SEQ ID NO: 107至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之一個多肽序列或其保留功能性之變異體。在另一實施例中，免疫結合物包含與SEQ ID NO: 107及SEQ ID NO: 96至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之一個多

肽序列或其保留功能性之變異體。在另一特定實施例中，該等多肽例如由二硫鍵共價連接。

在一實施例中，本發明免疫結合物包含至少一個、通常兩個或兩個以上對於肌腱蛋白之A1域(TNC-A1)具有特異性的抗原結合部分。在另一實施例中，免疫結合物包含至少一個、通常兩個或兩個以上可與單株抗體F16競爭結合於TNC-A1之抗原決定基的抗原結合部分。參見例如PCT公開案WO 2007/128563 A1(其以全文引用的方式併入本文中)。在一實施例中，免疫結合物包含至少一個、通常兩個或兩個以上對於肌腱蛋白之A1及/或A4域(TNC-A1或TNC-A4或TNC-A1/A4)具有特異性的抗原結合部分。在另一實施例中，免疫結合物包含一個多肽序列，其中對於肌腱蛋白之A1域具有特異性的第一Fab重鏈與IL-2分子、IL-12分子、IFN α分子或GM-CSF分子共用羧基末端肽鍵，而該IL-2分子、IL-12分子、IFN α分子或GM-CSF分子又與對於肌腱蛋白之A1域具有特異性的第二Fab重鏈共用羧基末端肽鍵。在另一實施例中，免疫結合物包含一個多肽序列，其中對於肌腱蛋白之A1域具有特異性的第一Fab重鏈與IL-2分子共用羧基末端肽鍵，而該IL-2分子又與對於肌腱蛋白之A1域具有特異性的第二Fab重鏈共用羧基末端肽鍵。在另一實施例中，免疫結合物包含一個多肽序列，其中對於肌腱蛋白之A1域具有特異性的第一scFv與IL-2分子共用羧基末端肽鍵，而該IL-2分子又與對於肌腱蛋白之A1域具有特異性的第二scFv共用羧基末端肽鍵。在

一特定實施例中，免疫結合物之抗原結合部分包含與SEQ ID NO: 13或SEQ ID NO: 15至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之重鏈可變區序列或其保留功能性之變異體。在另一特定實施例中，免疫結合物之抗原結合部分包含與SEQ ID NO: 9或SEQ ID NO: 11至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之輕鏈可變區序列或其保留功能性之變異體。在一更特定實施例中，免疫結合物之抗原結合部分包含與SEQ ID NO: 13或SEQ ID NO: 15至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之重鏈可變區序列或其保留功能性之變異體，及與SEQ ID NO: 9或SEQ ID NO: 11至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之輕鏈可變區序列或其保留功能性之變異體。在另一特定實施例中，免疫結合物之抗原結合部分的重鏈可變區序列由與SEQ ID NO: 14或SEQ ID NO: 16至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致之聚核苷酸序列編碼。在另一特定實施例中，免疫結合物之抗原結合部分的重鏈可變區序列由SEQ ID NO: 14或SEQ ID NO: 16之聚核苷酸序列編碼。在另一特定實施例中，免疫結合物之抗原結合部分的輕鏈可變區序列由與SEQ ID NO: 10或SEQ ID NO: 12至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致之聚核苷酸序列編碼。在另一特定實施例中，免疫結合物之抗原結合部分的輕鏈可變區序列由SEQ ID NO: 10或SEQ ID NO:

12之聚核苷酸序列編碼。在一特定實施例中，免疫結合物包含與SEQ ID NO: 99至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之一個多肽序列或其保留功能性之變異體。在另一特定實施例中，本發明免疫結合物包含與SEQ ID NO: 100或SEQ ID NO: 215至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之一個多肽序列或其保留功能性之變異體。在另一特定實施例中，本發明免疫結合物包含與SEQ ID NO: 101或SEQ ID NO: 235至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之一個多肽序列或其保留功能性之變異體。在一更特定實施例中，本發明免疫結合物包含與SEQ ID NO: 100及SEQ ID NO: 101至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之兩個多肽序列或其保留功能性之變異體。在另一特定實施例中，本發明免疫結合物包含與SEQ ID NO: 215及SEQ ID NO: 235至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之兩個多肽序列或其保留功能性之變異體。在一特定實施例中，免疫結合物包含由與SEQ ID NO: 112至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致之聚核苷酸序列編碼的一個多肽序列。在另一特定實施例中，免疫結合物包含由SEQ ID NO: 112之聚核苷酸序列編碼的一個多肽序列。在另一特定實施例中，免疫結合物包含由與SEQ ID NO: 113或SEQ ID NO: 216至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致之

聚核苷酸序列編碼的一個多肽序列。在另一特定實施例中，免疫結合物包含由SEQ ID NO: 113或SEQ ID NO: 216之聚核苷酸序列編碼的一個多肽序列。在另一特定實施例中，免疫結合物包含由與SEQ ID NO: 114或SEQ ID NO: 236至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致之聚核苷酸序列編碼的一個多肽序列。在另一實施例中，免疫結合物包含由SEQ ID NO: 114或SEQ ID NO: 236之聚核苷酸序列編碼的一個多肽序列。

在一實施例中，免疫結合物包含至少一個、通常兩個或兩個以上對於肌腱蛋白之A2域(TNC-A2)具有特異性的抗原結合部分。在另一實施例中，免疫結合物包含一個多肽序列，其中對於肌腱蛋白之A2域具有特異性的第一Fab重鏈與IL-2分子、IL-12分子、IFN α分子或GM-CSF分子共用羧基末端肽鍵，而該IL-2分子、IL-12分子、IFN α分子或GM-CSF分子又與對於肌腱蛋白之A2域具有特異性的第二Fab重鏈共用羧基末端肽鍵。在另一實施例中，免疫結合物包含一個多肽序列，其中對於肌腱蛋白之A2域具有特異性的第一Fab重鏈與IL-2分子共用羧基末端肽鍵，而該IL-2分子又與對於肌腱蛋白之A2域具有特異性的第二Fab重鏈共用羧基末端肽鍵。在一特定實施例中，免疫結合物之抗原結合部分包含與選自SEQ ID NO: 7、SEQ ID NO: 179、SEQ ID NO: 183、SEQ ID NO: 187、SEQ ID NO: 191、SEQ ID NO:195、SEQ ID NO: 199、SEQ ID NO: 203及SEQ ID NO: 207之群的序列至少約80%、85%、90%、

95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之重鏈可變區序列或其保留功能性之變異體。在另一特定實施例中，免疫結合物之抗原結合部分包含與選自SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 5、SEQ ID NO: 177、SEQ ID NO: 181、SEQ ID NO:185、SEQ ID NO: 189、SEQ ID NO: 193、SEQ ID NO: 197、SEQ ID NO: 201及SEQ ID NO: 205之群的序列至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之輕鏈可變區序列或其保留功能性之變異體。在一更特定實施例中，免疫結合物之抗原結合部分包含與選自SEQ ID NO: 7、SEQ ID NO: 179、SEQ ID NO: 183、SEQ ID NO: 187、SEQ ID NO: 191、SEQ ID NO:195、SEQ ID NO: 199、SEQ ID NO: 203及SEQ ID NO: 207之群的序列至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之重鏈可變區序列或其保留功能性之變異體，及與選自SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 5、SEQ ID NO: 177、SEQ ID NO: 181、SEQ ID NO:185、SEQ ID NO: 189、SEQ ID NO: 193、SEQ ID NO: 197、SEQ ID NO: 201及SEQ ID NO: 205之群的序列至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之輕鏈可變區序列或其保留功能性之變異體。在另一特定實施例中，免疫結合物之抗原結合部分的重鏈可變區序列由與選自SEQ ID NO: 8、SEQ ID NO: 180、SEQ ID NO: 184、SEQ ID NO: 188、SEQ ID NO: 192、SEQ ID NO: 196、SEQ ID NO: 200、SEQ ID NO: 204及SEQ ID NO: 208之群

的序列至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致之聚核苷酸序列編碼。在另一特定實施例中，免疫結合物之抗原結合部分的重鏈可變區序列由選自SEQ ID NO: 8、SEQ ID NO: 180、SEQ ID NO: 184、SEQ ID NO: 188、SEQ ID NO: 192、SEQ ID NO: 196、SEQ ID NO: 200、SEQ ID NO: 204及SEQ ID NO: 208之群的聚核苷酸序列編碼。在另一特定實施例中，免疫結合物之抗原結合部分的輕鏈可變區序列由與選自SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 178、SEQ ID NO: 182、SEQ ID NO: 186、SEQ ID NO: 190、SEQ ID NO: 194、SEQ ID NO: 198、SEQ ID NO: 202及SEQ ID NO: 206之群的序列至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致之聚核苷酸序列編碼。在另一特定實施例中，免疫結合物之抗原結合部分的輕鏈可變區序列由選自SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 178、SEQ ID NO: 182、SEQ ID NO: 186、SEQ ID NO: 190、SEQ ID NO: 194、SEQ ID NO: 198、SEQ ID NO: 202及SEQ ID NO: 206之群的聚核苷酸序列編碼。在一特定實施例中，本發明免疫結合物包含與選自SEQ ID NO: 239、SEQ ID NO: 241及SEQ ID NO: 243之群的序列至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之一個多肽序列或其保留功能性之變異體。在另一特定實施例中，本發明免疫結合物包含與選自SEQ ID NO: 245、SEQ ID NO: 247及SEQ ID NO:249之群的序列至少約80%、85%、90%、

95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之一個多肽序列或其保留功能性之變異體。在一更特定實施例中，本發明免疫結合物包含與選自SEQ ID NO: 239、SEQ ID NO: 241及SEQ ID NO: 243之群的序列至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之一個多肽序列或其保留功能性之變異體，及與選自SEQ ID NO: 245、SEQ ID NO: 247及SEQ ID NO:249之群的序列至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之一個多肽序列或其保留功能性之變異體。在另一特定實施例中，本發明免疫結合物包含與SEQ ID NO: 239及SEQ ID NO: 247或SEQ ID NO: 249至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之兩個多肽序列或其保留功能性之變異體。在另一特定實施例中，本發明免疫結合物包含與SEQ ID NO: 241及SEQ ID NO: 245或SEQ ID NO: 247至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之兩個多肽序列或其保留功能性之變異體。在另一特定實施例中，本發明免疫結合物包含與SEQ ID NO: 243及SEQ ID NO: 245至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之兩個多肽序列或其保留功能性之變異體。在一特定實施例中，免疫結合物包含由與選自SEQ ID NO: 240、SEQ ID NO: 242及SEQ ID NO: 244之群的序列至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致之聚核苷酸序列編碼的一個多肽序列。在另一特定實施例中，

免疫結合物包含由選自SEQ ID NO: 240、SEQ ID NO: 242及SEQ ID NO: 244之群的聚核苷酸序列編碼之一個多肽序列。在另一特定實施例中，免疫結合物包含由與選自SEQ ID NO: 246、SEQ ID NO: 248及SEQ ID NO: 250之群的序列至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致之聚核苷酸序列編碼的一個多肽序列。在另一特定實施例中，免疫結合物包含由選自SEQ ID NO: 246、SEQ ID NO: 248及SEQ ID NO: 250之群的聚核苷酸序列編碼之一個多肽序列。

在一實施例中，免疫結合物包含至少一個、通常兩個或兩個以上對於纖維母細胞活化蛋白(FAP)具有特異性之抗原結合部分。在另一實施例中，免疫結合物包含一個多肽序列，其中對於FAP具有特異性之第一Fab重鏈與IL-2分子、IL-12分子、IFN α分子或GM-CSF分子共用羧基末端肽鍵，而該IL-2分子、IL-12分子、IFN α分子或GM-CSF分子又與對於FAP具有特異性之第二Fab重鏈共用羧基末端肽鍵。在另一實施例中，免疫結合物包含一個多肽序列，其中對於FAP具有特異性之第一Fab重鏈與IL-2分子共用羧基末端肽鍵，而該IL-2分子又與對於FAP具有特異性之第二Fab重鏈共用羧基末端肽鍵。在另一實施例中，免疫結合物包含一個多肽序列，其中對於FAP具有特異性之第一Fab重鏈與IL-12分子共用羧基末端肽鍵，而該IL-12分子又與對於FAP具有特異性之第二Fab重鏈共用羧基末端肽鍵。在一特定實施例中，免疫結合物之抗原結合部分包含與選自

由以下組成之群的序列至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之重鏈可變區序列或其保留功能性之變異體：SEQ ID NO: 21、SEQ ID NO: 25、SEQ ID NO: 27、SEQ ID NO: 31、SEQ ID NO: 35、SEQ ID NO: 39、SEQ ID NO: 43、SEQ ID NO: 47、SEQ ID NO: 51、SEQ ID NO: 69、SEQ ID NO: 73、SEQ ID NO: 77、SEQ ID NO: 81、SEQ ID NO: 85、SEQ ID NO: 89、SEQ ID NO: 93、SEQ ID NO: 123、SEQ ID NO: 127、SEQ ID NO: 131、SEQ ID NO: 135、SEQ ID NO: 139、SEQ ID NO: 143、SEQ ID NO: 147、SEQ ID NO: 151、SEQ ID NO: 155、SEQ ID NO: 159、SEQ ID NO: 163、SEQ ID NO: 167、SEQ ID NO: 171及SEQ ID NO: 175。在另一特定實施例中，免疫結合物之抗原結合部分包含與選自由以下組成之群的序列至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之輕鏈可變區序列或其保留功能性之變異體：SEQ ID NO: 17、SEQ ID NO: 19、SEQ ID NO: 23、SEQ ID NO: 29、SEQ ID NO: 33、SEQ ID NO: 37、SEQ ID NO: 41、SEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 49、SEQ ID NO: 67、SEQ ID NO: 71、SEQ ID NO: 75、SEQ ID NO: 79、SEQ ID NO: 83、SEQ ID NO: 87、SEQ ID NO: 91、SEQ ID NO: 121、SEQ ID NO: 125、SEQ ID NO: 129、SEQ ID NO: 133、SEQ ID NO: 137、SEQ ID NO: 141、SEQ ID NO: 145、SEQ ID NO: 149、SEQ ID NO: 153、SEQ ID NO: 157、SEQ ID

NO: 161、SEQ ID NO: 165、SEQ ID NO: 169及SEQ ID NO: 173。在一更特定實施例中，免疫結合物之抗原結合部分包含與選自由以下組成之群的序列至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之重鏈可變區序列或其保留功能性之變異體：SEQ ID NO: 21、SEQ ID NO: 25、SEQ ID NO: 27、SEQ ID NO: 31、SEQ ID NO: 35、SEQ ID NO: 39、SEQ ID NO: 43、SEQ ID NO: 47、SEQ ID NO: 51、SEQ ID NO: 69、SEQ ID NO: 73、SEQ ID NO: 77、SEQ ID NO: 81、SEQ ID NO: 85、SEQ ID NO: 89、SEQ ID NO: 93、SEQ ID NO: 123、SEQ ID NO: 127、SEQ ID NO: 131、SEQ ID NO: 135、SEQ ID NO: 139、SEQ ID NO: 143、SEQ ID NO: 147、SEQ ID NO: 151、SEQ ID NO: 155、SEQ ID NO: 159、SEQ ID NO: 163、SEQ ID NO: 167、SEQ ID NO: 171及SEQ ID NO: 175；及與選自由以下組成之群的序列至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之輕鏈可變區序列或其保留功能性之變異體：SEQ ID NO: 17、SEQ ID NO: 19、SEQ ID NO: 23、SEQ ID NO: 29、SEQ ID NO: 33、SEQ ID NO: 37、SEQ ID NO: 41、SEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 49、SEQ ID NO: 67、SEQ ID NO: 71、SEQ ID NO: 75、SEQ ID NO: 79、SEQ ID NO: 83、SEQ ID NO: 87、SEQ ID NO: 91、SEQ ID NO: 121、SEQ ID NO: 125、SEQ ID NO: 129、SEQ ID NO: 133、SEQ ID NO: 137、SEQ ID NO: 141、SEQ ID NO:

145、SEQ ID NO: 149、SEQ ID NO: 153、SEQ ID NO: 157、SEQ ID NO: 161、SEQ ID NO: 165、SEQ ID NO: 169及SEQ ID NO: 173。在另一特定實施例中，免疫結合物之抗原結合部分的重鏈可變區序列由與選自由以下組成之群的序列至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致之聚核苷酸序列編碼：SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 26、SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 32、SEQ ID NO: 36、SEQ ID NO: 40、SEQ ID NO: 44、SEQ ID NO: 48、SEQ ID NO: 52、SEQ ID NO: 70、SEQ ID NO: 74、SEQ ID NO: 78、SEQ ID NO: 82、SEQ ID NO: 86、SEQ ID NO: 90、SEQ ID NO: 94、SEQ ID NO: 124、SEQ ID NO: 128、SEQ ID NO: 132、SEQ ID NO: 136、SEQ ID NO: 140、SEQ ID NO: 144、SEQ ID NO: 148、SEQ ID NO: 152、SEQ ID NO: 156、SEQ ID NO: 160、SEQ ID NO: 164、SEQ ID NO: 168、SEQ ID NO: 172及SEQ ID NO: 176。在另一特定實施例中，免疫結合物之抗原結合部分的重鏈可變區序列由選自由以下組成之群的聚核苷酸序列編碼：SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 26、SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 32、SEQ ID NO: 36、SEQ ID NO: 40、SEQ ID NO: 44、SEQ ID NO: 48、SEQ ID NO: 52、SEQ ID NO: 70、SEQ ID NO: 74、SEQ ID NO: 78、SEQ ID NO: 82、SEQ ID NO: 86、SEQ ID NO: 90、SEQ ID NO: 94、SEQ ID NO: 124、SEQ ID NO: 128、SEQ ID NO: 132、SEQ ID NO: 136、SEQ ID NO: 140、SEQ ID NO:

144、SEQ ID NO: 148、SEQ ID NO: 152、SEQ ID NO: 156、SEQ ID NO: 160、SEQ ID NO: 164、SEQ ID NO: 168、SEQ ID NO: 172及SEQ ID NO: 176。在另一特定實施例中，免疫結合物之抗原結合部分的輕鏈可變區序列由與選自由以下組成之群的序列至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致之聚核苷酸序列編碼：SEQ ID NO: 18、SEQ ID NO: 20、SEQ ID NO: 24、SEQ ID NO: 30、SEQ ID NO: 34、SEQ ID NO: 38、SEQ ID NO: 42、SEQ ID NO: 46、SEQ ID NO: 50、SEQ ID NO: 68、SEQ ID NO: 72、SEQ ID NO: 76、SEQ ID NO: 80、SEQ ID NO: 84、SEQ ID NO: 88、SEQ ID NO: 92、SEQ ID NO: 122、SEQ ID NO: 126、SEQ ID NO: 130、SEQ ID NO: 134、SEQ ID NO: 138、SEQ ID NO: 142、SEQ ID NO: 146、SEQ ID NO: 150、SEQ ID NO: 154、SEQ ID NO: 158、SEQ ID NO: 162、SEQ ID NO: 166、SEQ ID NO: 170及SEQ ID NO: 174。在另一特定實施例中，免疫結合物之抗原結合部分的輕鏈可變區序列由選自由以下組成之群的聚核苷酸序列編碼：SEQ ID NO: 18、SEQ ID NO: 20、SEQ ID NO: 24、SEQ ID NO: 30、SEQ ID NO: 34、SEQ ID NO: 38、SEQ ID NO: 42、SEQ ID NO: 46、SEQ ID NO: 50、SEQ ID NO: 68、SEQ ID NO: 72、SEQ ID NO: 76、SEQ ID NO: 80、SEQ ID NO: 84、SEQ ID NO: 88、SEQ ID NO: 92、SEQ ID NO: 122、SEQ ID NO: 126、SEQ ID NO: 130、SEQ ID NO: 134、SEQ ID NO:

138、SEQ ID NO: 142、SEQ ID NO: 146、SEQ ID NO: 150、SEQ ID NO: 154、SEQ ID NO: 158、SEQ ID NO: 162、SEQ ID NO: 166、SEQ ID NO: 170及SEQ ID NO: 174。在另一特定實施例中，本發明免疫結合物包含與選自SEQ ID NO: 209、SEQ ID NO: 211、SEQ ID NO: 213、SEQ ID NO: 217、SEQ ID NO: 219、SEQ ID NO: 221、SEQ ID NO: 223、SEQ ID NO: 225及SEQ ID NO: 227之群的序列至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之一個多肽序列或其保留功能性之變異體。在另一特定實施例中，本發明免疫結合物包含與選自SEQ ID NO: 229、SEQ ID NO: 231、SEQ ID NO: 233及SEQ ID NO: 237之群的序列至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之一個多肽序列或其保留功能性之變異體。在一更特定實施例中，本發明免疫結合物包含與選自SEQ ID NO: 211、SEQ ID NO: 219及SEQ ID NO: 221之群的序列至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之一個多肽序列或其保留功能性之變異體，及與SEQ ID NO: 231至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之一個多肽序列或其保留功能性之變異體。在另一特定實施例中，本發明免疫結合物包含與選自SEQ ID NO: 209、SEQ ID NO: 223、SEQ ID NO: 225及SEQ ID NO: 227之群的序列至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之多肽序列或其保留功能性

之變異體，及與SEQ ID NO: 229至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致的一個多肽序列或其保留功能性之變異體。在另一特定實施例中，本發明免疫結合物包含與SEQ ID NO: 213及SEQ ID NO: 233至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之兩個多肽序列或其保留功能性之變異體。在另一特定實施例中，本發明免疫結合物包含與SEQ ID NO: 217及SEQ ID NO: 237至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之兩個多肽序列或其保留功能性之變異體。在另一特定實施例中，本發明免疫結合物包含與SEQ ID NO: 221及SEQ ID NO: 231至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之兩個多肽序列或其保留功能性之變異體。在另一特定實施例中，本發明免疫結合物包含與SEQ ID NO: 223及SEQ ID NO: 229至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之兩個多肽序列或其保留功能性之變異體。在另一特定實施例中，本發明免疫結合物包含與SEQ ID NO: 225及SEQ ID NO: 229至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之兩個多肽序列或其保留功能性之變異體。在另一特定實施例中，本發明免疫結合物包含與SEQ ID NO: 227及SEQ ID NO: 229至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之兩個多肽序列或其保留功能性之變異體。在另一特定實施例中，免疫結合物包含由與選自

SEQ ID NO: 210、SEQ ID NO: 212、SEQ ID NO: 214、SEQ ID NO: 218、SEQ ID NO: 220、SEQ ID NO: 222、SEQ ID NO: 224、SEQ ID NO: 226及SEQ ID NO: 228之群的序列至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致之聚核苷酸序列編碼的一個多肽序列。在另一特定實施例中，免疫結合物包含由選自SEQ ID NO: 210、SEQ ID NO: 212、SEQ ID NO: 214、SEQ ID NO: 218、SEQ ID NO: 220、SEQ ID NO: 222、SEQ ID NO: 224、SEQ ID NO: 226及SEQ ID NO: 228之群的聚核苷酸序列編碼之一個多肽序列。在另一特定實施例中，免疫結合物包含由與選自SEQ ID NO: 230、SEQ ID NO: 232、SEQ ID NO: 234及SEQ ID NO: 238之群的序列至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致之聚核苷酸序列編碼的一個多肽序列。在另一特定實施例中，免疫結合物包含由選自SEQ ID NO: 230、SEQ ID NO: 232、SEQ ID NO: 234及SEQ ID NO: 238之群的聚核苷酸序列編碼之一個多肽序列。

在一實施例中，免疫結合物包含至少一個、通常兩個或兩個以上對於黑色素瘤硫酸軟骨素蛋白聚糖(MCSP)具有特異性之抗原結合部分。在另一實施例中，免疫結合物包含一個多肽序列，其中對於MCSP具有特異性之第一Fab重鏈與IL-2分子、IL-12分子、IFN α分子或GM-CSF分子共用羧基末端肽鍵，而該IL-2分子、IL-12分子、IFN α分子或GM-CSF分子又與對於MCSP具有特異性之第二Fab重鏈共

用羧基末端肽鍵。在另一實施例中，免疫結合物包含一個多肽序列，其中對於MCSP具有特異性之第一Fab重鏈與IL-2分子共用羧基末端肽鍵，而該IL-2分子又與對於MCSP具有特異性之第二Fab重鏈共用羧基末端肽鍵。在一特定實施例中，免疫結合物之抗原結合部分包含與SEQ ID NO: 257或SEQ ID NO: 261之序列至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致的重鏈可變區序列或其保留功能性之變異體。在另一特定實施例中，免疫結合物之抗原結合部分包含與SEQ ID NO: 259或SEQ ID NO: 271至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之輕鏈可變區序列或其保留功能性之變異體。在一更特定實施例中，免疫結合物之抗原結合部分包含與SEQ ID NO: 257或SEQ ID NO: 261之序列至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致的重鏈可變區序列或其保留功能性之變異體，及與SEQ ID NO: 259或SEQ ID NO: 271之序列至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致的輕鏈可變區序列或其保留功能性之變異體。在一更特定實施例中，免疫結合物之抗原結合部分包含與SEQ ID NO: 257之序列至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致的重鏈可變區序列，及與SEQ ID NO: 259之序列至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致的輕鏈可變區序列。在另一特定實施例中，免疫結合物之抗原結合部分包含與

SEQ ID NO: 261之序列至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致的重鏈可變區序列，及與SEQ ID NO: 259之序列至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致的輕鏈可變區序列。在另一特定實施例中，免疫結合物之抗原結合部分的重鏈可變區序列由與SEQ ID NO: 258或SEQ ID NO: 262至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致之聚核苷酸序列編碼。在另一特定實施例中，免疫結合物之抗原結合部分的重鏈可變區序列由SEQ ID NO: 258或SEQ ID NO: 262之聚核苷酸序列編碼。在另一特定實施例中，免疫結合物之抗原結合部分的輕鏈可變區序列由與SEQ ID NO: 260或SEQ ID NO: 272至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致之聚核苷酸序列編碼。在另一特定實施例中，免疫結合物之抗原結合部分的輕鏈可變區序列由SEQ ID NO: 260或SEQ ID NO: 272之聚核苷酸序列編碼。在一特定實施例中，本發明免疫結合物包含與SEQ ID NO: 251或SEQ ID NO: 255至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之一個多肽序列或其保留功能性之變異體。在另一特定實施例中，本發明免疫結合物包含與SEQ ID NO: 253或SEQ ID NO: 265至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之一個多肽序列或其保留功能性之變異體。在一更特定實施例中，本發明免疫結合物包含與SEQ ID NO: 251或SEQ ID NO: 255至少約80%、85%、

90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之一個多肽序列或其保留功能性之變異體，及與SEQ ID NO: 253或SEQ ID NO: 265至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之一個多肽序列或其保留功能性之變異體。在另一特定實施例中，本發明免疫結合物包含與SEQ ID NO: 251至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之一個多肽序列或其保留功能性之變異體，及與SEQ ID NO: 253至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之一個多肽序列或其保留功能性之變異體。在另一特定實施例中，本發明免疫結合物包含與SEQ ID NO: 255至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之一個多肽序列或其保留功能性之變異體，及與SEQ ID NO: 253至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之一個多肽序列或其保留功能性之變異體。在另一特定實施例中，免疫結合物包含由與SEQ ID NO: 252或SEQ ID NO: 256之序列至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致的聚核苷酸序列編碼之一個多肽序列。在另一特定實施例中，免疫結合物包含由SEQ ID NO: 252或SEQ ID NO: 256之聚核苷酸序列編碼的一個多肽序列。在另一特定實施例中，免疫結合物包含由與SEQ ID NO: 254或SEQ ID NO: 266之序列至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致的聚核苷酸序列編碼之一個多肽序列。在另一特定實施例中，

免疫結合物包含由SEQ ID NO: 254或SEQ ID NO: 266之聚核苷酸序列編碼的一個多肽序列。

在一實施例中，抗原結合部分包含至少一個能夠結合抗原決定子之可變區。適用於本發明中之非限制性可變區可為鼠類、靈長類或人類來源。人類可變區可源自由雜交瘤方法製造之人類單株抗體。用於產生人類單株抗體之人類骨髓瘤及小鼠-人類雜骨髓瘤細胞株已例如由Kozbor等人，*J Immunol. 133*:3001-3005 (1984)及Brodeur等人，Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications，第51-63頁 (Marcel Dekker, Inc., New York, 1987)描述。人類可變區亦可由能夠在免疫後在不產生內源性免疫球蛋白之情況下產生人類抗體譜系的轉殖基因動物(例如小鼠)產生。舉例而言，已描述嵌合及生殖系突變小鼠之抗體重鏈連接區(J_H)基因的同種接合子型缺失導致完全抑制內源性抗體產生。將人類生殖系免疫球蛋白基因陣列轉移至該等生殖系突變小鼠中將會在抗原激發後引起人類抗體之產生。參見例如Jakobovits等人，*Nature 362*:255-258 (1993)。

或者，可使用噬菌體呈現，由免疫球蛋白可變(V)域基因譜系(例如來自未經免疫之供體)活體外製造人類抗體及人類可變區。(McCafferty等人，*Nature 348*:552-554 (1990))。在此技術之一實例中，將抗體V域基因同框選殖至絲狀噬菌體之主要或次要鞘蛋白基因(諸如M13或fd)中，且以功能性抗體片段形式呈現於噬菌體粒子之表面上。

由於絲狀粒子含有噬菌體基因組之單股DNA複本，因此

基於抗體/抗體片段之功能性質的選擇亦使得選擇編碼展現彼等性質抗體/抗體片段之基因。因此，噬菌體模擬B細胞之一些性質。噬菌體呈現可以各種形式進行。對於噬菌體呈現形式之評述，參見Hoogenboom等人，*Nucleic Acids Res. 19*:4133-4137 (1991)。對於噬菌體呈現，可使用V基因區段之若干來源。Clackson等人自源自經免疫小鼠之脾的V基因之小型隨機組合文庫分離出抗噁唑酮抗體之不同陣列。參見Clackson等人，*Nature 352*:624-628 (1991)。可構築來自未經免疫之人類供體的V基因譜系且可基本上按照Marks等人，*J. Mol. Bio. 222*:581-597 (1991)所述之技術分離不同陣列之抗原(包括自抗原)的抗體。在天然免疫反應中，抗體基因高速積累突變(體細胞超突變)。所引入之一些變化將會賦予較高親和性，且呈現高親和性表面免疫球蛋白之B細胞在隨後抗原攻毒期間優先複製及分化。此天然過程可藉由使用稱作「鏈改組(chain shuffling)」之技術來仿效。參見Marks等人，*Biotech. 10*:779-783 (1992)。在此方法中，藉由噬菌體呈現所獲得之「初級」人類抗體的親和性可藉由用自未經免疫之供體所獲得之V域基因的天然存在變異體(譜系)的譜系依序置換重鏈及輕鏈V區基因來改良。此技術可產生親和性在nM範圍內的抗體及可變區。製造極大噬菌體抗體譜系之策略已由Waterhouse等人於*Nucl. Acids Res. 21:2265*-2266 (1993)中描述，且直接由該大噬菌體文庫分離高親和性人類抗體係由Griffith等人，*J. Cell. Bio. 120*:885-896 (1993)報導。亦可使用基因

改組，自齧齒動物抗體得到人類抗體及可變區，其中人類抗體或可變區具有與起始齧齒動物抗體或可變區類似的親和性及特異性。根據亦稱作「抗原決定基印記(epitope imprinting)」之此方法，用人類V域基因譜系置換藉由噬菌體呈現技術所獲得之齧齒動物抗體的重鏈或輕鏈V域基因，從而形成齧齒動物-人類嵌合體。利用抗原進行選擇使得能夠恢復功能性抗原結合位點之人類可變區得以分離，亦即抗原決定基控制(印記)搭配物之選擇。當重複該過程以置換殘餘的齧齒動物V域時，獲得人類抗體(參見PCT公開案WO 93/06213)。不同於齧齒動物抗體之傳統人類化，抗原決定基印記技術提供完整人類抗體或可變區，其無齧齒動物來源之構架或CDR殘基。

可使用之可變區亦包括已經靈長類化或人類化的鼠類可變區序列或已經人類化之靈長類可變區序列。如本文中所使用，術語「人類化」係指源自非人類抗體(例如鼠類抗體)之抗原結合部分可變區序列，其保留或實質上保留母分子之抗原結合性質，但在人類中之免疫原性較低。此可藉由多種方法達成，包括：(a)在保留或不保留關鍵構架殘基(例如對於保留良好抗原結合親和性或抗體功能具有重要性之彼等殘基)之情況下僅將非人類CDR移植於人類構架區上；及(b)藉由置換表面殘基而用類似人類之區段「遮掩(cloaking)」非人類可變區。該等方法由以下文獻揭示：Jones等人，*Morrison*等人，*Proc. Natl. Acad. Sci.*, *81*:6851-6855 (1984)；Morrison及Oi, *Adv. Immunol.*,

44:65-92 (1988)；Verhoeyen等人，*Science, 239*:1534-1536 (1988)；Padlan, *Molec. Immun., 28*:489-498 (1991)；Padlan, *Molec. Immun., 31*(3):169-217 (1994)，其全部均以全文引用的方式併入本文中。在抗體之各重鏈及輕鏈可變區中通常存在3個互補決定區或CDR(CDR1、CDR2及CDR3)，其在抗體之各重鏈及輕鏈可變域中由四個構架亞區(亦即FR1、FR2、FR3及FR4)側接：FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4。具有人類化可變區之抗體的討論可尤其見於美國專利第6,632,927號及已公開之美國申請案第2003/0175269號中，該兩者皆以全文引用的方式併入本文中。

類似地，如本文中所使用，術語「靈長類化」用於指源自非靈長類抗體(例如鼠類抗體)之抗原結合部分可變區，其保留或實質上保留母分子之抗原結合性質，但在靈長類中之免疫原性更低。

在製造人類化抗原結合部分時人類可變域(重鏈與輕鏈)之選擇對於降低抗原性極其重要。根據所謂「最佳擬合」法，針對已知人類可變區序列之整個文庫篩選齧齒動物抗原結合部分之可變區序列。接著接受最接近齧齒動物序列之人類序列作為人類化抗原結合部分之人類構架區(FR)(Sims等人，*J. Immunol., 151*:2296 (1993)；Chothia等人，*J. Mol. Biol., 196*:901 (1987))。另一選擇人類構架序列之方法為將完整齧齒動物構架之各個別亞區(亦即FR1、FR2、FR3及FR4)或個別亞區之一些組合(例如FR1與FR2)

與對應於該構架亞區(例如如由Kabat編號所確定)之已知人類可變區序列文庫進行比較，且選擇對於各亞區或組合而言最接近齧齒動物之序列的人類序列(美國專利申請公開案第2003/0040606A1號)。另一方法使用源自特定亞群輕鏈或重鏈之所有人類抗體的共同序列之特定構架區。對於若干不同人類化抗原結合部分可使用相同構架(Carter等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89*:4285 (1992)；Presta等人，*J. Immunol., 151*:2623 (1993))。

通常，本發明免疫結合物的抗原結合部分保留對於特異性抗原決定子之高親和性及其他有利生物性質。因此，人類化可變區係藉由使用親本及人類化序列之三維模型分析親本序列及多種概念人類化產物來製備。三維免疫球蛋白模型普遍可得且為熟習此項技術者熟悉。可獲得說明及呈現所選之候選免疫球蛋白可變區序列之可能三維構形結構的電腦程式。檢查此等呈現物可分析殘基在候選免疫球蛋白可變區序列之機能中的可能作用，亦即分析影響候選可變區序列結合其抗原之能力的殘基。以此方式，FR殘基可自接受者及引入序列選擇及組合以便獲得所需抗原結合部分特徵，諸如對標靶抗原之親和性增加。一般而言，高變區殘基直接且最實質上涉及到影響抗原結合。

在另一實施例中，根據例如美國專利申請公開案第2004/0132066號(該案之全部內容以引用的方式併入本文中)中所揭示之方法，對本發明之抗原結合分子進行工程改造以具有增強之結合親和性。本發明免疫結合物結合於

效應部分受體或特異性抗原決定子之能力可經由酶聯免疫吸附分析(ELISA)或熟習此項技術者所熟悉之其他技術來量測，例如表面電漿共振技術(在BIACORE T100系統上進行分析)(Liljeblad等人，*Glyco. J. 17*:323-329 (2000))及傳統結合分析(Heeley, R. P., *Endocr. Res. 28*:217-229 (2002))。

效應部分

用於本發明中之效應部分通常為影響細胞活性(例如經由信號轉導路徑)之多肽。因此，本發明免疫結合物的效應部分可與受體介導之信號傳導相關，該信號傳導傳輸來自細胞膜外部之信號以調節細胞之反應。舉例而言，免疫結合物之效應部分可為細胞因子。在一特定實施例中，效應部分為如本文所定義之單鏈效應部分。在一實施例中，本發明免疫結合物的一或多個效應部分、通常單鏈效應部分為選自由以下組成之群的細胞因子：IL-2、GM-CSF、IFN-α及IL-12。在另一實施例中，免疫結合物之一或多個單鏈效應部分為選自由以下組成之群的細胞因子：IL-8、MIP-1α、MIP-1β及TGF-β。

在一實施例中，免疫結合物之效應部分(較佳單鏈效應部分)為IL-2。在一特定實施例中，IL-2效應部分可引發一或多種選自由以下組成之群的細胞反應：活化T淋巴細胞之增生、活化T淋巴細胞之分化、細胞毒性T細胞(CTL)活性、活化B細胞之增生、活化B細胞之分化、自然殺手(NK)細胞之增生、NK細胞之分化及NK/淋巴細胞活化殺手

(LAK)抗腫瘤細胞毒性。在一實施例中，免疫結合物之效應部分(較佳單鏈效應部分)為GM-CSF。在一特定實施例中，GM-CSF效應部分可引發粒細胞、單核細胞或樹突狀細胞之增生及/或分化。在一實施例中，免疫結合物之效應部分(較佳單鏈效應部分)為IFN-α。在一特定實施例中，IFN-α效應部分可引發一或多種選自由以下組成之群的細胞反應：抑制受病毒感染之細胞中的病毒複製及上調主要組織相容性複合體I(MHC I)之表現。在另一特定實施例中，IFN α效應部分可抑制腫瘤細胞之增生。在一實施例中，免疫結合物之效應部分(較佳單鏈效應部分)為IL-12。在一特定實施例中，IL-12效應部分可引發一或多種選自由以下組成之群的細胞反應：NK細胞之增生、NK細胞之分化、T細胞之增生及T細胞之分化。在一實施例中，免疫結合物之效應部分(較佳單鏈效應部分)為IL-8。在一特定實施例中，IL-8效應部分可引發嗜中性白血球之趨化性。在一實施例中，免疫結合物之效應部分(較佳單鏈效應部分)為MIP-1α。在一特定實施例中，MIP-1α效應部分可引發單核細胞及T淋巴細胞之趨化性。在一實施例中，免疫結合物之效應部分(較佳單鏈效應部分)為MIP-1β。在一特定實施例中，MIP-1β效應部分可引發單核細胞及T淋巴細胞之趨化性。在一實施例中，免疫結合物之效應部分(較佳單鏈效應部分)為TGF-β。在一特定實施例中，TGF-β效應部分可引發一或多種選自由以下組成之群的細胞反應：單核細胞之趨化性、巨噬細胞之趨化性、上調活性巨噬細

胞中IL-1之表現及上調活化B細胞中IgA之表現。

免疫結合物多肽及聚核苷酸

本發明免疫結合物包含多肽及其片段。如本文中所使用，術語「多肽」意欲涵蓋單數「多肽」以及複數「多肽」且係指由單體(胺基酸)經醯胺鍵(亦稱為肽鍵)線性連接構成的分子。術語「多肽」係指兩個或兩個以上胺基酸之任何鏈，且並不指特定長度之產物。因此，用於指兩個或兩個以上胺基酸之鏈的肽、二肽、三肽、寡肽、「蛋白質」、「胺基酸鏈」或任何其他術語包括在「多肽」之定義中，且術語「多肽」可替代任何此等術語使用或可與任何此等術語互換使用。術語「多肽」亦欲指多肽之表現後修飾的產物，包括(但不限於)糖基化、乙醯化、磷酸化、醯胺化、藉由已知保護/封端基團衍生、蛋白水解裂解或藉由非天然存在之胺基酸修飾。多肽可源自天然生物來源或藉由重組技術製造，但不一定由指定核酸序列轉譯。其可以任何方式產生，包括藉由化學合成。

本發明之多肽的大小可為約3個或更多、5個或更多、10個或更多、20個或更多、25個或更多、50個或更多、75個或更多、100個或更多、200個或更多、500個或更多、1,000個或更多、或2,000個或更多胺基酸。多肽可具有所定義之三維結構，儘管其未必具有該結構。具有所定義之三維結構的多肽稱為經摺疊，而不具有所定義之三維結構的多肽可採用許多不同構形，且稱為未摺疊。

「分離」之多肽或其變異體或衍生物意欲為其天然環境

中不存在之多肽。無需特定程度之純化。舉例而言，分離之多肽可自其自然或天然環境中移出。出於本發明之目的，表現於宿主細胞中之重組產生的多肽及蛋白質被視為分離之多肽及蛋白質，如同已藉由任何適合之技術分離、部分分離或部分或實質上純化之天然或重組多肽。

作為本發明之多肽，亦包括上述多肽之衍生物、類似物或變異體及其任何組合。當提及本發明之多肽時，術語「變異體」、「衍生物」及「類似物」包括保留相應天然多肽之至少一些生物性質、抗原性質或免疫原性質的任何多肽。本發明之多肽的變異體包括由於胺基酸取代、缺失或插入而改變胺基酸序列之多肽。變異體可天然存在或非天然存在。非天然存在之變異體可使用此項技術已知之突變誘發技術來製造。變異體多肽可包含保守性或非保守性胺基酸取代、缺失或添加。本發明多肽的衍生物為已經改變以便展現未見於天然多肽之其他特徵的多肽。實例包括融合蛋白。變異多肽亦可在本文中稱為「多肽類似物」。如本文中所使用，多肽之「衍生物」係指具有一或多個藉由官能性側基之反應而以化學方式衍生之殘基的受檢多肽。作為「衍生物」，亦包括含有二十種標準胺基酸之一或多個天然存在之胺基酸衍生物的彼等肽。舉例而言，4-羥基脯胺酸可取代脯胺酸；5-羥基離胺酸可取代離胺酸；3-甲基組胺酸可取代組胺酸；高絲胺酸可取代絲胺酸；且鳥胺酸可取代離胺酸。

或者，編碼此等相同或相似多肽之重組變異體可藉由利

用遺傳密碼中之「冗餘」來合成或選擇。可引入多種密碼子取代(諸如產生多種限制性位點之靜止變化)以優化選殖至質體或病毒載體中或表現於特定原核或真核系統中。聚核苷酸序列中之突變可反映於多肽或添加至多肽中以改良多肽任何部分性質的其他肽之域中，以便改變諸如配位體結合親和性、鏈間親和性或降解/轉換率之特徵。

較佳地，胺基酸「取代」係用一個具有類似結構及/或化學性質之胺基酸置換另一個胺基酸之結果，亦即保守性胺基酸置換。「保守性」胺基酸取代可基於所涉及殘基之極性、電荷、溶解性、疏水性、親水性及/或兩性性質的相似性來進行。舉例而言，非極性(疏水性)胺基酸包括丙胺酸、白胺酸、異白胺酸、纈胺酸、脯胺酸、苯丙胺酸、色胺酸及甲硫胺酸；極性中性胺基酸包括甘胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、半胱胺酸、酪胺酸、天冬醯胺及麩醯胺酸；帶正電荷(鹼性)胺基酸包括精胺酸、離胺酸及組胺酸；且帶負電荷(酸性)胺基酸包括天冬胺酸及麩胺酸。「插入」或「缺失」較佳在約1個至約20個胺基酸、更佳1個至10個胺基酸之範圍內。所允許之變化可以實驗方式藉由使用重組DNA技術系統地進行胺基酸在多肽分子中之插入、缺失或取代且分析所得重組變異體之活性來確定。

多肽胺基酸序列與本發明之查詢胺基酸序列至少例如95%「一致」，意謂除受檢多肽序列可包括每100個查詢胺基酸序列之胺基酸至多5個胺基酸改變外，受檢多肽之胺基酸序列與查詢序列一致。換言之，為獲得胺基酸序列與

查詢胺基酸序列至少95%一致之多肽，受檢序列中至多5%之胺基酸殘基可插入、缺失或經另一個胺基酸取代。參考序列之此等改變可發生在參考胺基酸序列之胺基或羧基末端位置或彼等末端位置之間的任何地方，個別穿插於參考序列之殘基當中或參考序列內之一或多個鄰接基團中。

實際上，慣常宜使用已知電腦程式確定任何特定多肽是否與參考多肽至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致。可使用基於Brutlag等人，*Comp. Appl. Biosci.* *6*:237-245 (1990)之演算法的FASTDB電腦程式來確定用於確定查詢序列(本發明之序列)與受檢序列之間的最佳總匹配之較佳方法，亦稱為全局序列比對。在序列比對中，查詢序列及受檢序列皆為核苷酸序列或皆為胺基酸序列。該全局序列比對之結果以一致性百分數計。FASTDB胺基酸比對中所使用之較佳參數為：矩陣=PAM 0、k-元組=2、錯配罰分=1、連接罰分=20、隨機化組長度=0、截斷計分=1、窗口大小=序列長度、空隙罰分=5、空隙大小罰分=0.05、窗口大小=500或受檢胺基酸序列長度(任一較短者)。

若受檢序列由於N端或C端缺失(非內部缺失)而比查詢序列短，則必須對結果進行手動校正。此係因為FASTDB程式在計算全局一致性百分數時未考慮受檢序列之N端及C端截短。對於相對於查詢序列在N端及C端截短之受檢序列，藉由計算為受檢序列之N端及C端且不與相應受檢殘基匹配/比對的查詢序列殘基數目以查詢序列總鹼基計之

百分數來校正一致性百分數。由FASTDB序列比對之結果來確定殘基是否匹配/比對。接著自使用指定參數由上述FASTDB程式所計算出之一致性百分數減去此百分數，得出最終一致性百分數計分。此最終一致性百分數計分係用於本發明之目的。出於手動調整一致性百分數計分之目的，僅考慮不與查詢序列匹配/比對之受檢序列之N端及C端殘基。其僅為受檢序列之最遠N端及C端殘基外的查詢殘基位置。

舉例而言，將90個胺基酸殘基之受檢序列與100個殘基之查詢序列進行比對以確定一致性百分數。缺失發生在受檢序列之N端，因此FASTDB比對未顯示N端頭10個殘基的匹配/比對。10個未配對殘基表示10%之序列(N端及C端處不匹配之殘基數目/查詢序列之殘基總數)，因此自FASTDB程式所計算出之一致性百分數計分中減去10%。若其餘90個殘基完全匹配，則最終一致性百分數將為90%。在另一實例中，將90個殘基之受檢序列與100個殘基之查詢序列相比較。這次，缺失為內部缺失，因此在受檢序列之N端或C端處不存在不與查詢序列匹配/比對之殘基。在此情況下，不對由FASTDB所計算之一致性百分數進行手動校正。再一次，僅對如FASTDB比對中所呈現在受檢序列之N端及C端外且不與查詢序列匹配/比對之殘基位置進行手動校正。出於本發明之目的，不進行其他手動校正。

本發明之多肽包括與以下表3及4中所示之序列至少約

80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致的彼等多肽，包括功能性片段或其變異體。本發明亦涵蓋包含表3或4中具有保守性胺基酸取代之序列的多肽。

本發明之多肽可由單個聚核苷酸編碼。或者，可由多個(例如兩個或兩個以上)聚核苷酸編碼，以使得多肽共表現。由多個聚核苷酸共表現之多肽可經由例如二硫鍵或其他方式締合以形成功能性免疫結合物。舉例而言，抗原結合部分之重鏈部分可由與免疫結合物中包含抗原結合部分之輕鏈部分及效應部分的部分分開之聚核苷酸編碼。當共表現時，重鏈多肽將與輕鏈多肽締合形成抗原結合部分。或者，在另一實例中，抗原結合部分之輕鏈部分可由與免疫結合物中包含抗原結合部分之重鏈部分及效應部分的部分分開之聚核苷酸編碼。

本發明免疫結合物及其片段通常由聚核苷酸編碼。術語「聚核苷酸」意欲涵蓋單數核酸以及複數核酸，且係指分離之核酸分子或構築體，例如信使RNA(mRNA)、病毒源性RNA或質體DNA(pDNA)。聚核苷酸可包含習知磷酸二酯鍵或非習知鍵(例如醯胺鍵，諸如見於肽核酸(PNA)中)。術語「核酸」係指聚核苷酸中存在之任一個或多個核酸區段，例如DNA或RNA片段。「分離」之核酸或聚核苷酸意謂自其自然環境移出之核酸分子、DNA或RNA。舉例而言，出於本發明之目的，載體中所含之編碼治療性多肽的重組聚核苷酸被視為分離之聚核苷酸。分離之聚核苷酸的其他實例包括保持在異源性宿主細胞中之重組聚核苷

酸或溶液狀態下之經純化(部分或實質上)之聚核苷酸。分離之RNA分子包括本發明之活體內或活體外RNA轉錄物，以及本文所揭示之瘟病毒載體的正股與負股形式及雙股形式。

本發明之分離之聚核苷酸或核酸另包括合成產生之該等分子。另外，聚核苷酸或核酸可為或可包括調節元件，諸如啟動子、核糖體結合位點或轉錄終止子。

如本文中所使用，「編碼區」為核酸中由轉譯為胺基酸之密碼子組成的一部分。儘管「終止密碼子」(TAG、TGA或TAA)並不轉譯為胺基酸，但若存在，則其仍可視為編碼區之一部分，而例如啟動子、核糖體結合位點、轉錄終止子、內含子、5'及3'非轉譯區及其類似部分之任何側接序列並非編碼區之一部分。本發明之兩個或兩個以上編碼區可存在於單個聚核苷酸構築體中，例如單個載體上，或各別聚核苷酸構築體中，例如各別(不同)載體上。此外，任何載體可含有單個編碼區，或可包含兩個或兩個以上編碼區，例如本發明之載體可編碼一或多種聚合蛋白質，其經由蛋白水解裂解在轉譯後或共轉譯地分離為最終蛋白質。另外，本發明之載體、聚核苷酸或核酸可編碼融合或未融合於編碼本發明免疫結合物或其變異體或衍生物的第一或第二核酸之異源性編碼區。異源性編碼區包括(但不限於)特殊化元件或基元，諸如分泌性信號肽或異源性功能域。

在某些實施例中，聚核苷酸或核酸為DNA。在DNA之情

況下，包含編碼多肽之核酸的聚核苷酸通常可包括啟動子及/或與一或多個編碼區可操作地締合之其他轉錄或轉譯控制元件。可操作締合為基因產物(例如多肽)之編碼區與一或多個調節序列締合，以此方式使得基因產物之表現受調節序列影響或控制。若誘導啟動子功能可導致編碼所需基因產物之mRNA的轉錄且若兩個DNA片段之間鍵聯之性質並不干擾表現調節序列引導基因產物表現之能力或干擾DNA模板被轉錄之能力，則兩個DNA片段(諸如多肽編碼區及與其締合之啟動子)「可操作地締合」。因此，若啟動子能夠實現編碼多肽之核酸的轉錄，則啟動子區將與該核酸可操作地締合。啟動子可為僅引導預定細胞內之DNA實質轉錄之細胞特異性啟動子。除啟動子外，其他轉錄控制元件(例如增強子、操縱子、抑制因子及轉錄終止信號)可與聚核苷酸可操作地締合以引導細胞特異性轉錄。本文揭示適合之啟動子及其他轉錄控制區。

各種轉錄控制區為熟習此項技術者所知。此等區域包括(但不限於)在脊椎動物細胞內起作用之轉錄控制區，諸如(但不限於)來自細胞巨大病毒之啟動子及增強子區段(例如即刻早期啟動子結合內含子-A)、猿猴病毒40(例如早期啟動子)及反轉錄病毒(例如勞斯肉瘤病毒(Rous sarcoma virus))。其他轉錄控制區包括源自脊椎動物基因之彼等者，諸如肌動蛋白、熱休克蛋白、牛生長激素及兔β-球蛋白，以及能夠控制真核細胞內之基因表現的其他序列。其他適合之轉錄控制區包括組織特異性啟動子及增強子以及

淋巴因子誘導性啟動子(例如可由干擾素或介白素誘導之啟動子)。

類似地，各種轉譯控制元件為一般技術者所知。此等元件包括(但不限於)核糖體結合位點、轉譯起始及終止密碼子、及源自病毒系統之元件(尤其為內部核糖體進入位點或IRES，亦稱為CITE序列)。

在其他實施例中，本發明之聚核苷酸為RNA，例如呈信使RNA(mRNA)形式。本發明之RNA可為單股或雙股。

本發明之聚核苷酸及核酸編碼區可與編碼分泌性或信號肽之其他編碼區締合，該等肽引導由本發明之聚核苷酸編碼的多肽之分泌。根據信號假說，哺乳動物細胞分泌之蛋白質具有信號肽或分泌性前導序列，在引發生長蛋白質鏈穿過粗糙內質網排出後，該信號肽或分泌性前導序列自成熟蛋白質裂解。一般技術者意識到，脊椎動物細胞分泌之多肽通常具有融合於多肽N端之信號肽，其自完整或「全長」多肽裂解以產生分泌或「成熟」形式之多肽。在某些實施例中，使用天然信號肽(例如免疫球蛋白重鏈或輕鏈信號肽)，或該序列之保留引導與其可操作地締合之多肽分泌之能力的功能衍生物。或者，可使用異源性哺乳動物信號肽或其功能衍生物。舉例而言，野生型前導序列可由人類組織纖維蛋白溶酶原活化因子(TPA)或小鼠β-葡萄糖醛酸酶之前導序列取代。

術語「表現卡匣」係指重組或合成產生之聚核苷酸，其具有一系列允許特定核酸在標靶細胞內轉錄的指定核酸元

件。重組表現卡匣可併入質體、染色體、線粒體DNA、質體DNA、病毒或核酸片段中。通常，表現載體之重組表現卡匣部分包括待轉錄之核酸序列及啟動子。在一實施例中，本發明之表現卡匣包含編碼本發明免疫結合物或其片段的聚核苷酸序列。

術語「表現載體」與「表現構築體」同義且係指用於將與其可操作地締合之特定基因引入至標靶細胞內及引導特定基因表現的DNA分子。本發明之表現載體包含表現卡匣。表現載體允許轉錄大量穩定mRNA。一旦表現載體在標靶細胞內，基因編碼之核糖核酸分子或蛋白質係藉由細胞轉錄及/或轉譯機構產生。在一實施例中，本發明之表現載體包含含有編碼本發明免疫結合物或其片段的聚核苷酸序列之表現卡匣。

術語「人造」係指合成組合物或非宿主細胞源性組合物，例如以化學方式合成之寡核苷酸。

核酸或聚核苷酸核苷酸序列與本發明之參考核苷酸序列至少例如95%「一致」，意謂除聚核苷酸序列可包括每100個參考核苷酸序列之核苷酸至多5個點突變外，聚核苷酸之核苷酸序列與參考序列一致。換言之，為獲得核苷酸序列與參考核苷酸序列至少95%一致的聚核苷酸，參考序列中至多5%之核苷酸可缺失或經另一核苷酸取代，或參考序列中總核苷酸之至多5%數目之核苷酸可插入參考序列中。

實際上，慣常宜使用已知電腦程式確定任何特定核酸分

子或多肽是否與本發明之核苷酸序列或多肽序列至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致。可使用基於Brutlag等人，Comp. Appl. Biosci. 6:237-245 (1990)之演算法的FASTDB電腦程式來確定用於確定查詢序列(本發明之序列)與受檢序列之間的最佳總匹配的較佳方法，亦稱為全局序列比對。在序列比對中，查詢序列與受檢序列皆為DNA序列。RNA序列可藉由將U轉化為T來進行比較。該全局序列比對之結果以一致性百分數計。DNA序列之FASTDB比對中用於計算一致性百分數之較佳參數為：矩陣=單位、k-元組=4、錯配罰分=1、連接罰分=30、隨機組長度=0、截斷計分=1、空隙罰分=5、空隙大小罰分=0.05、窗口大小=500或受檢核苷酸序列長度(任一較短者)。

若受檢序列由於5'或3'缺失(不是因為內部缺失)而比查詢序列短，則必須對該等結果進行手動校正。此係因為FASTDB程式在計算一致性百分數時未考慮受檢序列之5'及3'截短。對於相對於查詢序列在5'或3'端截短之受檢序列，藉由計算為受檢序列之5'及3'且並不匹配/比對的查詢序列之鹼基數目相對於查詢序列總鹼基的百分數來校正一致性百分數。由FASTDB序列比對之結果來確定核苷酸是否匹配/比對。接著自使用指定參數由上述FASTDB程式所計算出之一致性百分數中減去此百分數，得出最終一致性百分數計分。此經校正之計分係用於本發明之目的。出於手動調整一致性百分數計分之目的，僅計算如由FASTDB

比對所呈現在受檢序列之5'及3'鹼基外且不與查詢序列匹配/比對之鹼基。

舉例而言，將90個鹼基之受檢序列與100個鹼基之查詢序列進行比對以確定一致性百分數。缺失發生在受檢序列之5'端，因此FASTDB比對未顯示5'端頭10個鹼基的匹配/比對。10個未配對鹼基表示10%之序列(5'端及3'端處不匹配之鹼基數目/查詢序列之鹼基總數)，因此自FASTDB程式所計算出之一致性百分數計分中減去10%。若其餘90個鹼基完全匹配，則最終一致性百分數將為90%。在另一實例中，將90個鹼基之受檢序列與100個鹼基之查詢序列相比較。這次，缺失為內部缺失，因此在受檢序列之5'或3'處不存在不與查詢序列匹配/比對之鹼基。在該情況下，不對由FASTDB所計算出之一致性百分數進行手動校正。再一次，僅對不與查詢序列匹配/比對之受檢序列的鹼基5'及3'手動校正。出於本發明之目的，不進行其他手動校正。

本發明之聚核苷酸包括與以下表6及8中所示之序列至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致的彼等聚核苷酸，包括功能性片段或其變異體。聚核苷酸可表現為編碼整個免疫結合物之單個聚核苷酸或共表現之多個(例如兩個或兩個以上)聚核苷酸。由共表現之聚核苷酸編碼的多肽可經由例如二硫鍵或其他方式締合以形成功能性免疫結合物。舉例而言，抗原結合部分之重鏈部分可由與免疫結合物中包含抗原結合部分之輕鏈

部分及效應部分的部分分開之聚核苷酸編碼。當共表現時，重鏈多肽將與輕鏈多肽締合形成抗原結合部分。或者，在另一實例中，抗原結合部分之輕鏈部分可由與免疫結合物中包含抗原結合部分之重鏈部分及效應部分的部分分開之聚核苷酸編碼。

在一特定實施例中，本發明之分離之聚核苷酸編碼包含至少一個效應部分(較佳單鏈效應部分)及至少一個、較佳兩個或兩個以上抗原結合部分之免疫結合物的片段，其中第一效應部分與第一抗原結合部分共用胺基或羧基末端肽鍵且第二抗原結合部分與該第一效應部分或該第一抗原結合部分共用胺基或羧基末端肽鍵。在一較佳實施例中，抗原結合部分係獨立地選自由Fv及Fab組成之群。在另一特定實施例中，聚核苷酸編碼兩個抗原結合部分之重鏈及一個效應部分。在另一特定實施例中，聚核苷酸編碼兩個抗原結合部分之輕鏈及一個效應部分。在另一特定實施例中，聚核苷酸編碼來自一個抗原結合部分之一個輕鏈、來自第二抗原結合部分之一個重鏈及一個效應部分。

在另一特定實施例中，本發明之分離之聚核苷酸編碼免疫結合物之片段，其中聚核苷酸編碼兩個Fab分子之重鏈及效應部分(較佳單鏈效應部分)。在另一特定實施例中，本發明之分離之聚核苷酸編碼免疫結合物之片段，其中聚核苷酸編碼兩個Fab分子之輕鏈及效應部分(較佳單鏈效應部分)。在另一特定實施例中，本發明之分離之聚核苷酸編碼免疫結合物之片段，其中聚核苷酸編碼一個Fab分子

之重鏈、第二Fab分子之輕鏈及效應部分(較佳單鏈效應部分)。

在一實施例中，本發明之分離之聚核苷酸編碼包含至少一個效應部分(較佳單鏈效應部分)在胺基及羧基末端胺基酸處連接於一或多個scFv分子的免疫結合物。

在一實施例中，本發明之分離之聚核苷酸編碼包含至少一個效應部分(較佳單鏈效應部分)及至少第一及第二抗原結合部分之免疫結合物片段，其中各抗原結合部分包含scFv分子在其羧基末端胺基酸處連接於恆定區，該恆定區包含獨立地選自由IgG1 CH1、IgG Cκ及IgE CH4組成之群的免疫球蛋白恆定域，且其中一個抗原結合部分在其恆定區羧基末端胺基酸處連接於一個效應部分之胺基末端胺基酸，且其中第一及第二抗原結合部分經由二硫鍵共價連接。在另一實施例中，本發明之聚核苷酸編碼一個抗原結合部分及效應部分(較佳單鏈效應部分)。

在一實施例中，本發明之分離之聚核苷酸編碼包含第一及第二效應部分及兩個抗原結合部分之免疫結合物片段，其中各抗原結合部分包含scFv分子在其羧基末端胺基酸處連接於包含免疫球蛋白恆定域之恆定區，且其中一個抗原結合部分在其恆定區羧基末端胺基酸處連接於一個效應部分之胺基末端胺基酸，且其中第二抗原結合部分在其恆定區羧基末端胺基酸處連接於第二效應部分之胺基末端胺基酸，且其中第一及第二抗原結合部分經由二硫鍵共價連接。在一較佳實施例中，第一及/或第二效應部分為單鏈

效應部分。在一較佳實施例中，恆定域係獨立地選自由IgG1 CH1、IgG Cκ及IgE CH4組成之群。在另一實施例中，本發明之聚核苷酸編碼一個抗原結合部分及一個效應部分。

在一實施例中，本發明之分離之聚核苷酸編碼包含至少一個效應部分(較佳單鏈效應部分)及至少第一及第二抗原結合部分之免疫結合物片段，其中各抗原結合部分包含scFv分子在其羧基末端胺基酸處連接於IgG CH3域，且其中一個抗原結合部分在其羧基末端胺基酸處連接於一個效應部分之胺基末端胺基酸，且其中第一及第二抗原結合部分經由二硫鍵共價連接。在另一實施例中，本發明之聚核苷酸編碼一個抗原結合部分及效應部分(較佳單鏈效應部分)。

在一實施例中，本發明之分離之聚核苷酸編碼包含兩個效應部分及兩個抗原結合部分之免疫結合物片段，其中各抗原結合部分包含scFv分子在其羧基末端胺基酸處連接於IgG CH3域，且其中一個抗原結合部分在其羧基末端胺基酸處連接於一個效應部分之胺基末端胺基酸，且其中第二抗原結合部分在其羧基末端胺基酸處連接於第二效應部分之胺基末端胺基酸，且其中第一及第二抗原結合部分經由二硫鍵共價連接。在一較佳實施例中，第一及/或第二效應部分為單鏈效應部分。在另一實施例中，本發明之聚核苷酸編碼一個抗原結合部分及一個效應部分(較佳單鏈效應部分)。

在一實施例中，本發明之分離之聚核苷酸編碼包含兩個效應部分及兩個抗原結合部分之免疫結合物片段，其中各抗原結合部分包含Fab分子在其重鏈或輕鏈羧基末端胺基酸處連接於IgG1 CH3域，且其中各IgG1 CH3域在其羧基末端胺基酸處連接於一個效應部分之胺基末端胺基酸，且其中第一及第二抗原結合部分經由二硫鍵共價連接。在一較佳實施例中，第一及/或第二效應部分為單鏈效應部分。在另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼一個抗原結合部分之重鏈可變區及該等效應部分(較佳單鏈部分)中之一者的序列。在另一實施例中，本發明之聚核苷酸包含編碼一個抗原結合部分之輕鏈可變區及一個效應部分(較佳單鏈效應部分)的序列。

在另一實施例中，本發明係針對一種編碼免疫結合物或其片段的分離之聚核苷酸，其中該聚核苷酸包含編碼如以下表3中所示之可變區序列的序列。在另一實施例中，本發明係針對一種編碼免疫結合物或其片段的分離之聚核苷酸，其中該聚核苷酸包含編碼如表4中所示之多肽序列的序列。在另一實施例中，本發明進一步針對一種編碼免疫結合物或其片段的分離之核酸，其中該核酸包含與以下表6及8中所示之核苷酸序列至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致的序列。在另一實施例中，本發明係針對一種編碼免疫結合物或其片段的分離之核酸，其中該核酸包含表6及8中所示之核酸序列。在另一實施例中，本發明係針對一種編碼免疫結合物或其片段的分離之

核酸，其中該核酸包含編碼與表3中之胺基酸序列至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致之可變區序列的序列。在另一實施例中，本發明係針對一種編碼免疫結合物或其片段的分離之核酸，其中該核酸包含編碼與表4中之胺基酸序列至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致之多肽序列的序列。本發明涵蓋一種編碼免疫結合物或其片段的分離之核酸，其中該核酸包含編碼表3中具有保守性胺基酸取代之可變區序列的序列。本發明亦涵蓋一種編碼本發明免疫結合物或其片段的分離之核酸，其中該核酸包含編碼表4中具有保守性胺基酸取代之多肽序列的序列。

表2

構築體	核苷酸序列	SEQ ID NO
DP47-3文庫之文庫模板；包含輕鏈之PelB前導序列+ Vk3_20 κ V-域+ CL恆定域及重鏈之PelB + VH3_23 V-域+ CH1恆定域的完整Fab編碼區；pMS25opt	ATGAAATACCTATTGCCTACGGCAGCCGCTGGATTGTTAT TACTCGCGGCCCAGCCGGCCATGGCCGAAATCGTGTTAAC GCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGA GCCACCCTCTCTTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA GCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCC CAGGCTCCTCATCTATGGAGCATCCAGCAGGGCCACTGGC ATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCCGGGACAGAC TTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTG CAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCGCTGAC GTTCGGCCAGGGGACCAAAGTGGAAATCAAACGTACGGT GGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAG CAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGA ATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGG TGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTG TCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCA GCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAAC ACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGA GCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTG GAGCCGCAGAACAAAAACTCATCTCAGAAGAGGATCTGA ATGGAGCCGCAGACTACAAGGACGACGACGACAAGGGTG CCGCATAATAAGGCGCGCCAATTCTATTTCAAGGAGACA GTCATATGAAATACCTGCTGCCGACCGCTGCTGCTGGTCT GCTGCTCCTCGCTGCCCAGCCGGCGATGGCCGAGGTGCA ATTGCTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTT	1

構築體	核苷酸序列	SEQ ID NO
	AGCAGTTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGG AAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGT GGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTC ACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGC AGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATT ACTGTGCGAAACCGTTTCCGTATTTTGACTACTGGGGCCA AGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGTGCTAGCACCAAAGG CCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACC TCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC TACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCG CCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACA GTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTG CCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACG TGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAAGTGGACAAGAAAG TTGAGCCCAAATCTTGTGACGCGGCCGCAAGCACTAGTGC CCATCACCATCACCATCACGCCGCGGCATAG	
DP88-3文庫之文庫模板；包含輕鏈之PelB前導序列+ Vk1_17κV-域+ CL恆定域及重鏈之PelB + VH1_69 V-域+ CH1恆定域的完整Fab編碼區；pRJH32	ATGAAATACCTATTGCCTACGGCAGCCGCTGGATTGTTAT TACTCGCGGCCCAGCCGGCCATGGCCGATATCCAGATGA CCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTCGGAGACCG GGTCACCATCACCTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGAAA TGATTTAGGCTGGTACCAGCAGAAGCCAGGGAAAGCCCC TAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAGAGTGGC GTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCCGGGACAGAG TTCACTCTCACCATCAGCAGCTTGCAGCCTGAAGATTTTG CCACCTATTACTGCTTGCAGCATAATAGTTACCCCACGTT TGGCCAGGGCACCAAAGTCGAGATCAAGCGTACGGTGGC TGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAG TTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATA ACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGG ATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCA CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCA GCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACA AAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTC GCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTGGAGC CGCAGAACAAAAACTCATCTCAGAAGAGGATCTGAATGG AGCCGCAGACTACAAGGACGACGACGACAAGGGTGCCGC ATAATAAGGCGCGCCAATTCTATTTCAAGGAGACAGTCAT ATGAAATACCTGCTGCCGACCGCTGCTGCTGGTCTGCTGC TCCTCGCTGCCCAGCCGGCGATGGCCCAGGTGCAATTGGT GCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGT GAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCCGGAGGCACATTCAGCAG CTACGCTATAAGCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGG GCTCGAGTGGATGGGAGGGATCATCCCTATCTTTGGTACA GCAAACTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGGGTCACCATT ACTGCAGACAAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTG AGCAGCCTGAGATCTGAGGACACCGCCGTGTATTACTGTG CGAGACTATCCCCAGGCGGTTACTATGTTATGGATGCCTG GGGCCAAGGGACCACCGTGACCGTCTCCTCAGCTAGCAC CAAAGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAG AGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTC AAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAAC TCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTG TCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGT GACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATC TGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAAGTGGAC AAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACGCGGCCGCAAGC ACTAGTGCCCATCACCATCACCATCACGCCGCGGCATAG	2

表 3

構築體	多肽序列	SEQ ID NO
2B10; V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPG KAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGGGSGTEFTLTISSLQPEDFA TYYCLQNGLQPATFGQGTKVEIK	3
2B10(GS); V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPG KAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFAT YYCLQNGLQPATFGQGTKVEIK	5
2B10; V_H	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAP GQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADKSTSTAYME LSSLRSEDTAVYYCARLYGYAYYGAFDYWGQGTTVTVSS	7
2F11; V_L	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPG QAPRLLIYGASSRATGVPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCQQGQYTPPTFGQGTKVEIK	9
2F11(VI); V_L	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPG QAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAV YYCQQGQYTPPTFGQGTKVEIK	11
2F11; V_H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAP GKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDMAVYYCAKWRWMMFDYWGQGTLVTVSS	13
2F11(MT); V_H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAP GKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKWRWMMFDYWGQGTLVTVSS	15
3F2; V_L	EIVLTQSPGTLSLYPGERATLSCRASQSVTSSYLAWYQQKPG QAPRLLINVGSRRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCQQGIMLPPTFGQGTKVEIK	17
3F2(YS); V_L	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVTSSYLAWYQQKPG QAPRLLINVGSRRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCQQGIMLPPTFGQGTKVEIK	19
3F2; V_H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAP GKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKGWFGGFNYWGQGTLVTVSS	21
3D9, V_L	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPG QAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAV YYCQQGQLIPPTFGQGTKVEIK	23
3D9, V_H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQTP GKGLEWVSAIGVSTGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKGWLGPFDYWGQGTLVTVSS	25
2D9(TA); V_H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAP GKGLEWVSAIGVSTGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKGWLGPFDYWGQGTLVTVSS	27
4G8; V_L	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSRSYLAWYQQKPG QAPRLLIIGASTRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAV YYCQQGQVIPPTFGQGTKVEIK	29
4G8; V_H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAP GKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ	31

構築體	多肽序列	SEQ ID NO
	MNSLRAEDTAVYYCAKGWLGNFDYWGQGTLVTVSS	
4B3; V_L	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSNYLAWYQQKPG QAPRLLIYGAYIRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAV YYCQQGQVIPPTFGQGTKVEIK	33
4B3; V_H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAP GKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKGWLGNFDYWGQGTLVTVSS	35
4D6; V_L	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSNYLAWYQQKPG QAPRLLIQGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAV YYCQQGQVIPPTFGQGTKVEIK	37
4D6; V_H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAP GKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKGWLGNFDYWGQGTLVTVSS	39
2C6; V_L	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPG QAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAV YYCQQGQQIPPTFGQGTKVEIK	41
2C6; V_H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSTFSSYAMSWVRQAP GKGLEWVSAISGSAGYTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKGWFGNFDYWGQGTLVTVSS	43
5H5; V_L	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPG QAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAV YYCQQGNQIPPTFGQGTKVEIK	45
5H5; V_H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTMSWVRRSP GKGLEWVSAISGGGRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCAKGWFTPFDYWGQGTLVTVSS	47
2C4; V_L	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSNYLAWYQQKPG QAPRLLIYGASIRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAV YYCQQGNQIPPTFGQGTKVEIK	49
2C4; V_H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAP GKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKGWFTPFDYWGQGTLVTVSS	51
2D9; V_L	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPG QAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAV YYCQQGNQIPPTFGQGTKVEIK	67
2D9; V_H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAP GKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKGWFTPFDYWGQGTLVTVSS	69
4B8; V_L	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPG QAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAV YYCQQGQVIPPTFGQGTKVEIK	71
4B8; V_H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAP GKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKGWLGNFDYWGQGTLVTVSS	73
7A1; V_L	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPG QAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAV YYCQQGQQIPPTFGQGTKVEIK	75
7A1; V_H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAP GKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKGWFGNFDYWGQGTLVTVSS	77
13C2; V_L	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPG QAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAV YYCQQGQLIPPTFGQGTKVEIK	79
13C2; V_H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAP	81

構築體	多肽序列	SEQ ID NO
	GKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKGWLGPFDYWGQGTLVTVSS	
13E8; V_L	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPG QAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAV YYCQQGLNIPSTFGQGTKVEIK	83
13E8; V_H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAP GKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKGWLGPFDYWGQGTLVTVSS	85
14C10; V_L	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPG QAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAV YYCQQGHIIPPTFGQGTKVEIK	87
14C10; V_H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAP GKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKAWMGPFDYWGQGTLVTVSS	89
17A11; V_L	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPG QAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAV YYCQQGLNIPSTFGQGTKVEIK	91
17A11; V_H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAP GKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKGWLGPFDYWGQGTLVTVSS	93
19G1; V_L	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVTSSYLAWYQQKPG QAPRLLINVGSRRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCQQGIMLPPTFGQGTKVEIK	121
19G1; V_H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAP GKGLEWVSAIISSGGLTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKGWFGGFNYWGQGTLVTVSS	123
20G8; V_L	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVTSSYLAWYQQKPG QAPRLLINVGSRRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCQQGIMLPPTFGQGTKVEIK	125
20G8; V_H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAP GKGLEWVSAIIGSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKGWFGGFNYWGQGTLVTVSS	127
4B9; V_L	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVTSSYLAWYQQKPG QAPRLLINVGSRRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCQQGIMLPPTFGQGTKVEIK	129
4B9; V_H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAP GKGLEWVSAIIGSGASTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKGWFGGFNYWGQGTLVTVSS	131
5B8; V_L	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVTSSYLAWYQQKPG QAPRLLINVGSRRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCQQGIMLPPTFGQGTKVEIK	133
5B8; V_H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAP GKGLEWVSAIWGGGRSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKGWFGGFNYWGQGTLVTVSS	135
5F1; V_L	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVTSSYLAWYQQKPG QAPRLLINVGSRRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCQQGIMLPPTFGQGTKVEIK	137
5F1; V_H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAP GKGLEWVSAIISSGASTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCAKGWFGGFNYWGQGTLVTVSS	139
14B3; V_L	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVTSSYLAWYQQKPG QAPRLLINVGSRRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCQQGIMLPPTFGQGTKVEIK	141

構築體	多肽序列	SEQ ID NO
14B3; V_H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAP GKGLEWVSAILASGAITYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKGWFGGFNYWGQGTLVTVSS	143
16F1; V_L	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVTSSYLAWYQQKPG QAPRLLINVGSRRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCQQGIMLPPTFGQGTKVEIK	145
16F1; V_H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAP GKGLEWVSGIIGSGGITYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCAKGWFGGFNYWGQGTLVTVSS	147
16F8; V_L	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVTSSYLAWYQQKPG QAPRLLINVGSRRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCQQGIMLPPTFGQGTKVEIK	149
16F8; V_H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAP GKGLEWVSAILGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKGWFGGFNYWGQGTLVTVSS	151
O3C9; V_L	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVTSSYLAWYQQKPG QAPRLLINVGSRRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCQQGIMLPPTFGQGTKVEIK	153
O3C9; V_H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFAMSWVRQSP GKGLEWVSAIIGSGSNTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKGWFGGFNYWGQGTLVTVSS	155
O2D7; V_L	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVTSSYLAWYQQKPG QAPRLLINVGSRRATGTPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCQQAIMLPPTFGQGTKVEIK	157
O2D7; V_H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAP GKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKGWFGGFNYWGQGTLVTVSS	159
28H1; V_L	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSRSYLAWYQQKPG QAPRLLIIGASTRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAV YYCQQGQVIPPTFGQGTKVEIK	161
28H1; V_H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSHAMSWVRQAP GKGLEWVSAIWASGEQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKGWLGNFDYWGQGTLVTVSS	163
22A3; V_L	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVTSSYLAWYQQKPG QAPRLLINVGSRRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCQQGIMLPPTFGQGTKVEIK	165
22A3; V_H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAP GKGLEWVSAIIGSGSITYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCAKGWFGGFNYWGQGTLVTVSS	167
29B11; V_L	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVTSSYLAWYQQKPG QAPRLLINVGSRRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCQQGIMLPPTFGQGTKVEIK	169
29B11; V_H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAP GKGLEWVSAIIGSGGITYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCAKGWFGGFNYWGQGTLVTVSS	171
23C10; V_L	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSRSYLAWYQQKPG QAPRLLIIGASTRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAV YYCQQGQVIPPTFGQGTKVEIK	173
23C10; V_H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSSAMSWVRQAP GKGLEWVSAISTNGNYTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKGWLGNFDYWGQGTLVTVSS	175
2B10_C3B6; V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPG KAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFAT	177

構築體	多肽序列	SEQ ID NO
	YYCLQNGLQPATFGQGTKVEIK	
2B10_C3B6; V_H	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAP GQGLEWMGAIIPILGIANYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLYGYAYYGAFDYWGQGTTVTVSS	179
2B10_6A12; V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPG KAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFAT YYCLQNGLQPATFGQGTKVEIK	181
2B10_6A12; V_H	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAP GQGLEWMGVIIPILGTANYAQKFQGRVTITADKSTSTAYME LSSLRSEDTAVYYCARLYGYAYYGAFDYWGQGTTVTVSS	183
2B10_C3A6; V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNVLGWYQQKPG KAPKRLIYDSSSLQSGVPSRFSGGGSGTEFTLTISSLQPEDFAT YYCLQNGLQPATFGQGTKVEIK	185
2B10_C3A6; V_H	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAP GQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADKSTSTAYME LSSLRSEDTAVYYCARLYGYAYYGAFDYWGQGTTVTVSS	187
2B10_D1A2_wt; V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNVLGWYQQKPG KAPKRLIYDAYSLQSGVPSRFSGGGSGTEFTLTISSLQPEDFA TYYCLQNGLQPATFGQGTKVEIK	189
2B10_D1A2_wt; V_H	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAP GQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADKSTSTAYME LSSLRSEDTAVYYCARLYGYAYYGAFDYWGQGTTVTVSS	191
2B10_D1A2_VD; V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPG KAPKRLIYDAYSLQSGVPSRFSGGGSGTEFTLTISSLQPEDFA TYYCLQNGLQPATFGQGTKVEIK	193
2B10_D1A2_VD; V_H	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAP GQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADKSTSTAYME LSSLRSEDTAVYYCARLYGYAYYGAFDYWGQGTTVTVSS	195
2B10_O7D8; V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIRNVLGWYQQKPGK APKRLIYDVSSLQSGVPSRFSGGGSGTEFTLTISSLQPEDFAT YYCLQNGLQPATFGQGTKVEIK	197
2B10_O7D8; V_H	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAP GQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADKSTSTAYME LSSLRSEDTAVYYCARLYGYAYYGAFDYWGQGTTVTVSS	199
2B10_O1F7; V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNVLGWYQQKPG KAPKRLIYDASSLQSGVPSRFSGGGSGTEFTLTISSLQPEDFA TYYCLQNGLQPATFGQGTKVEIK	201
2B10_O1F7; V_H	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAP GQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADKSTSTAYME LSSLRSEDTAVYYCARLYGYAYYGAFDYWGQGTTVTVSS	203
2B10_6H10; V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNVLGWYQQKPG KAPKRLIQAATSLQSGVPSRFSGGGSGTEFTLTISSLQPEDFA TYYCLQNGLQPATFGQGTKVEIK	205
2B10_6H10; V_H	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAP GQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADKSTSTAYME LSSLRSEDTAVYYCARLYGYAYYGAFDYWGQGTTVTVSS	207
MHLG1; V_H	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNYWMNWVRQA PGKGLEWVAEIRLKSNNFGRYYAASVKGRFTISRDDSKNTL YLQMNSLKTEDTAVYYCTTYGNYVGHYFDHWGQGTTVTV SS	257
KV9; V_L	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCKASQNVDTNVAWYQQKPG QAPRPLIYSASYRYTGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFAT YYCQQYNSYPLTFGGGTKVEIKRT	259

構築體	多肽序列	SEQ ID NO
MHLG; V_H	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYWMNWVRQA PGKGLEWVAEIRLKSNNFGRYYAASVKGRFTISRDDSKNTL YLQMNSLKTEDTAVYYCTTYGNYVGHYFDHWGQGTTVTV SS	261
KV1; V_L	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQNVDTNLAWYQQKPGKA PKLLIYSASYRYTGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYC QQYNSYPLTFGGGTKVEIKRT	269
KV7; V_L	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCKASQNVDTNVAWYQQKPGKA PKPLIYSASYRYTGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYC QQYNSYPLTFGGGTKVEIKRT	271

表 4

構築體	多肽序列	SEQ ID NO
源自L19單株抗體之Fab重鏈-源自L19單株抗體之IL2-Fab重鏈的C125A變異體	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFSMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSSGTTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKPFPYFDYWGQGTLVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDSGGGGSGGGGSGGGGAPTSSSTKKTQ LQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATE LKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLE LKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLTSGGGG SGGGGSGGGGEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSF SMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSSGTTYYADSVKGRFTISRD NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKPFPYFDYWGQGTLVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD	95
源自L19單株抗體之Fab輕鏈	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPG QAPRLLIYYASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAV YYCQQTGRIPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC	96
源自L19單株抗體之scFv-8個胺基酸連接子-IL2之C125A變異體	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFSMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSSGTTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKPFPYFDYWGQGTLVTVSSSGGSGG ASEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQK PGQAPRLLIYYASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDF AVYYCQQTGRIPPTFGQGTKVEISVLSSSSGSSSSGSSSSGAP TSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF YMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI SNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIIS TLT	97
F16-微型雙功能抗體-IL2蛋白質	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYGMSWVRQAP GKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKAHNAFDYWGQGTLVTVSSASGGSS ELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAP VLVIYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADY YCNSSVYTMPPVVFGGGTKLTVLGSSSSGSSSSGSSSSGAPTS SSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFY	98

構築體	多肽序列	SEQ ID NO
	MPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLIS NINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIIST LT	
scFv-IL2-scFv（F16，蛋白質）	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYGMSWVRQAP GKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKAHNAFDYWGQGTLVTVSRGGGGS GGGGSGGGGSSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYA SWYQQKPGQAPVLVIYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTI TGAQAEDEADYYCNSSVYTMPPVVFGGGTKLTVLGSSSSGS SSSGSSSSGAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNP KLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQS KNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFL NRWITFAQSIISTLTSGGGGSGGGGSGGGGSSELTQDPAVSV ALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVIYGKNN RPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSSVYTM PPVVFGGGTKLTVLGSGGGSGGGSGGGSGSEVQLLESGGGL VQPGGSLRLSCAASGFTFSRYGMSWVRQAPGKGLEWVSAIS GSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAKAHNAFDYWGQGTLVTVS	99
Fab-IL2-Fab（F16，重鏈細胞因子融合構築體，蛋白質）	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYGMSWVRQAP GKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKAHNAFDYWGQGTLVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKKVEPKSCDSSSSGSSSSGSSSSGAPTSSSTKKTQLQ LEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELK HLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLTSGGGGSG GGGSGGGGEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYG MSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAHNAFDYWGQGTLVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD	100
F16，輕鏈，蛋白質	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQ APVLVIYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEAD YYCNSSVYTMPPVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEE LQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPS KQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTV APTECS	101
IL2R-β-Fc（孔）融合蛋白，蛋白質	MDMRVPAQLLGLLLLWFPGARCAVNGTSQFTCFYNSRANIS CVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASW ACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFK PFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFE ARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYEFQVR VKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKDTGAQDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCT LPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK	102
	MLKPSLPFTSLLFLQLPLLGVGLNTTILTPNGNEDTTADFFLT	103

構築體	多肽序列	SEQ ID NO
IL2R-γ-Fc（結），蛋白質	TMPTDSLSVSTLPLPEVQCFVFNVEYMNCTWNSSSEPQPTNL TLHYWYKNSDNDKVQKCSHYLFSEEITSGCQLQKKEIHLYQ TFVVQLQDPREPRRQATQMLKLQNLVIPWAPENLTLHKLSE SQLELNWNNRFLNHCLEHLVQYRTDWDHSWTEQSVDYRH KFSLPSVDGQKRYTFRVRSRFNPLCGSAQHWSEWSHPIHWG SNTSKENPFLFALEAGAQDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
Fab-IL12-Fab L19抗體，鼠類scIL12，蛋白質	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFSMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSSGTTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKPFPYFDYWGQGTLVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDSGGGGSGGGGSGGGGAMWELEKDVY VVEVDWTPDAPGETVNLTCDTPEEDDITWTSDQRHGVIGSG KTLTITVKEFLDAGQYTCHKGGETLSHSHLLLHKKENGIWS TEILKNFKNKTFLKCEAPNYSGRFTCSWLVQRNMDLKFNIK SSSSPPDSRAVTCGMASLSAEKVTLDQRDYEKYSVSCQEDV TCPTAEETLPIELALEARQQNKYENYSTSFFIRDIIKPDPPKNL QMKPLKNSQVEVSWEYPDSWSTPRSYFSLKFFVRIQRKKEK MKETEEGCNQKGAFFVEKTSTEVQCKGGNVCVQAQDRYY NSSCSKWACVPCRVRSGGDGSGGGGSGGGGSRVIPVSGPAR CLSQSRNLLKTTDDMVKTAREKLKHYSCTAEDIDHEDITRD QTSTLKTCLPLELHKNESCLATRETSSTTRGSCLPPQKTSLM MTLCLGSIYEDLKMYQTEFQAINAALQNHNHQQIILDKGML VAIDELMQSLNHNGETLRQKPPVGEADPYRVKMKLCILLHA FSTRVVTINRVMGYLSSAGGGGSGGGGSGGGGEVQLLESGG GLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFSMSWVRQAPGKGLEWVSS ISGSSGTTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCAKPFPYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCD	104
Fab-IL12-Fab L19抗體，人類scIL12，蛋白質	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFSMSWVRQAP GKGLEWVSSIRGSSGTTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKPFPYFDYWGQGTLVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDSGGGGSGGGGSGGGGIWELKKDVYV VELDWYPDAPGEMVVLTCDTPEEDGITWTLDQSSEVLGSGK TLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEVLSHSLLLLHKKEDGIWST DILKDQKEPKNKTFLRCEAKNYSGRFTCWWLTTISTDLTFSV KSSRGSSDPQGVTCGAATLSAERVRGDNKEYEYSVECQEDS ACPAAEESLPIEVMVDAVHKLKYENYTSSFFIRDIIKPDPPKN LQLKPLKNSRQVEVSWEYPDTWSTPHSYFSLTFCVQVQGKS KREKKDRVFTDKTSATVICRKNASISVRAQDRYYSSSWSEW ASVPCSGGGGSGGGGSGGGGSRNLPVATPDPGMFPCLHHSQ NLLRAVSNMLQKARQTLEFYPCTSEEIDHEDITKDKTSTVEA CLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCLASRKTSFMMALCLSSI YEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDELM	105

構築體	多肽序列	SEQ ID NO
	QALNFNSETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTID RVMSYLNASGGGGSGGGGSGGGGEVQLLESGGGLVQPGGS LRLSCAASGFTFSSFSMSWVRQAPGKGLEWVSSIRGSSGTTY YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKPF PYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD	
Fab-GMCSF-Fab L19抗體，人類GM-CSF，蛋白質	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFSMSWVRQAP GKGLEWVSSIRGSSGTTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKPFPYFDYWGQGTLVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDSGGGGSGGGGSGGGGAPARSPSPSTQP WEHVNAIQEARRLLNLSRDTAAEMNETVEVISEMFDLQEPT CLQTRLELYKQGLRGSLTKLKGPLTMMASHYKQHCPPTPET SCATQIITFESFKENLKDFLLVIPFDCWEPVQESGGGGSGGGG SGGGGEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFSMSW VRQAPGKGLEWVSSIRGSSGTTYYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKPFPYFDYWGQGTLVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCD	106
Fab-IFNα2-Fab，L19抗體，蛋白質	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFSMSWVRQAP GKGLEWVSSIRGSSGTTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKPFPYFDYWGQGTLVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDSGGGGSGGGGSGGGGCDLPQTHSLGN RRALILLAQMRRISPFSCLKDRHDFGFPQEEFDGNQFQKAQA ISVLHEMIQQTFNLFSTKDSSAAWDESLLEKFYTELYQQLND LEACVIQEVGVEETPLMNVDSILAVKKYFQRITLYLTEKKYS PCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQERLRRKESGGGGSGGGGSG GGGEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFSMSWVR QAPGKGLEWVSSIRGSSGTTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKPFPYFDYWGQGTLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSCD	107
3F2 Fab-IL2-Fab（重鏈細胞因子融合構築體）	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAP GKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKGWFGGFNYWGQGTLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSCDSGGGGSGGGGSGGGGAPTSSSTKKT QLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKAT ELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLTSGGG GSGGGGSGGGGEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGWFGGFNYWGQG TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD	209

構築體	多肽序列	SEQ ID NO
4G8 Fab-IL2-Fab（重鏈細胞因子融合構築體）	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAP GKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKGWLGNFDYWGQGTLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSCDSGGGGSGGGGSGGGGAPTSSSTKKT QLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKAT ELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLTSGGG GSGGGGSGGGGEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGWLGNFDYWGQG TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD	211
3D9 Fab-IL2-Fab（重鏈細胞因子融合構築體）	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQTP GKGLEWVSAIGVSTGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKGWLGPFDYWGQGTLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSCDSGGGGSGGGGSGGGGAPTSSSTKKT QLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKAT ELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLTSGGG GSGGGGSGGGGEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYAMSWVRQTPGKGLEWVSAIGVSTGSTYYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGWLGPFDYWGQG TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD	213
2F11 Fab-IL2-Fab（重鏈細胞因子融合構築體）	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAP GKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKWRWMMFDYWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDSGGGGSGGGGSGGGGAPTSSSTK KTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKK ATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVI VLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLTSG GGGSGGGGSGGGGEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFT FSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWRWMMFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD	215
4B3 Fab-IL2-Fab（重鏈細胞因子融合構築體）	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAP GKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKGWLGNFDYWGQGTLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSCDSGGGGSGGGGSGGGGAPTSSSTKKT QLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKAT ELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL	217

構築體	多肽序列	SEQ ID NO
	ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLTSGGG GSGGGGSGGGGEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGWLGNFDYWGQG TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD	
4G8 Fab-IL12-Fab（鼠類IL-12；重鏈細胞因子融合構築體）	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAP GKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKGWLGNFDYWGQGTLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSCDSGGGGSGGGGSGGGGAMWELEKD VYVVEVDWTPDAPGETVNLTCDTPEEDDITWTSDQRHGVIG SGKTLTITVKEFLDAGQYTCHKGGETLSHSHLLLHKKENGI WSTEILKNFKNKTFLKCEAPNYSGRFTCSWLVQRNMDLKFN IKSSSSPPDSRAVTCGMASLSAEKVTLDQRDYEKYSVSCQED VTCPTAEETLPIELALEARQQNKYENYSTSFFIRDIIKPDPPKN LQMKPLKNSQVEVSWEYPDSWSTPRSYFSLKFFVRIQRKKE KMKETEEGCNQKGAFFVEKTSTEVQCKGGNVCVQAQDRY YNSSCSKWACVPCRVRSGGDGSGGGGSGGGGSRVIPVSGPA RCLSQSRNLLKTTDDMVKTAREKLKHYSCTAEDIDHEDITR DQTSTLKTCLPLELHKNESCLATRETSSTTRGSCLPPQKTSL MMTLCLGSIYEDLKMYQTEFQAINAALQNHNHQQIILDKGM LVAIDELMQSLNHNGETLRQKPPVGEADPYRVKMKLCILLH AFSTRVVTINRVMGYLSSAGGGGSGGGGSGGGGEVQLLESG GGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCAKGWLGNFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCD	219
28H1 Fab-IL2-Fab（重鏈細胞因子融合構築體）	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSHAMSWVRQAP GKGLEWVSAIWASGEQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKGWLGNFDYWGQGTLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSCDSGGGGSGGGGSGGGGAPTSSSTKKT QLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKAT ELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLTSGGG GSGGGGSGGGGEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS SHAMSWVRQAPGKGLEWVSAIWASGEQYYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGWLGNFDYWGQG TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD	221
29B11 Fab-IL2-Fab（重鏈細胞因子融合構築體）	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAP GKGLEWVSAIIGSGGITYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCAKGWFGGFNYWGQGTLVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDSGGGGSGGGGSGGGGAPTSSSTKKTQ	223

構築體	多肽序列	SEQ ID NO
	LQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATE LKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLE LKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLTSGGGG SGGGGSGGGGEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YAMSWVRQAPGKGLEWVSAIIGSGGITYYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGWFGGFNYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD	
19G1 Fab-IL2-Fab（重鏈細胞因子融合構築體）	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAP GKGLEWVSAIISSGGLTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKGWFGGFNYWGQGTLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSCDSGGGGSGGGGSGGGGAPTSSSTKKT QLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKAT ELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLTSGGG GSGGGGSGGGGEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYAMSWVRQAPGKGLEWVSAIISSGGLTYYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGWFGGFNYWGQG TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD	225
20G8 Fab-IL2-Fab（重鏈細胞因子融合構築體）	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAP GKGLEWVSAIIGSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKGWFGGFNYWGQGTLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSCDSGGGGSGGGGSGGGGAPTSSSTKKT QLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKAT ELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLTSGGG GSGGGGSGGGGEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYAMSWVRQAPGKGLEWVSAIIGSGSRTYYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGWFGGFNYWGQG TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD	227
3F2輕鏈	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVTSSYLAWYQQKPG QAPRLLINVGSRRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCQQGIMLPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC	229
4G8輕鏈	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSRSYLAWYQQKPG QAPRLLIIGASTRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAV YYCQQGQVIPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC	231
3D9輕鏈	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPG QAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAV	233

構築體	多肽序列	SEQ ID NO
	YYCQQGQLIPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC	
2F11輕鏈	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPG QAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAV YYCQQGQYTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC	235
4B3輕鏈	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSNYLAWYQQKPG QAPRLLIYGAYIRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAV YYCQQGQVIPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC	237
2B10 Fab-IL2-Fab（重鏈細胞因子融合構築體）	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAP GQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADKSTSTAYME LSSLRSEDTAVYYCARLYGYAYYGAFDYWGQGTTVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDSGGGGSGGGGSGGGGAPTSSST KKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPK KATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNIN VIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLTS GGGGSGGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG GTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGR VTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLYGYAYYGAF DYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD	239
C3B6 Fab-IL2-Fab（重鏈細胞因子融合構築體）	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAP GQGLEWMGAIIPILGIANYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLYGYAYYGAFDYWGQGTTVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDSGGGGSGGGGSGGGGAPTSSSTK KTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKK ATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVI VLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLTSG GGGSGGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGG TFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGAIIPILGIANYAQKFQGRVT ITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLYGYAYYGAFDY WGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD	241
6A12 Fab-IL2-Fab（重鏈細胞因子融合構築體）	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAP GQGLEWMGVIIPILGTANYAQKFQGRVTITADKSTSTAYME LSSLRSEDTAVYYCARLYGYAYYGAFDYWGQGTTVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDSGGGGSGGGGSGGGGAPTSSST KKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPK	243

構築體	多肽序列	SEQ ID NO
	KATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNIN VIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLTS GGGGSGGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG GTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGVIIPILGTANYAQKFQGR VTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLYGYAYYGAF DYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD	
2B10輕鏈	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPG KAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFAT YYCLQNGLQPATFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC	245
D1A2輕鏈	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPG KAPKRLIYDAYSLQSGVPSRFSGGGSGTEFTLTISSLQPEDFA TYYCLQNGLQPATFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC	247
O7D8輕鏈	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIRNVLGWYQQKPGK APKRLIYDVSSLQSGVPSRFSGGGSGTEFTLTISSLQPEDFAT YYCLQNGLQPATFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC	249
MHLG1 Fab-IL2-Fab（重鏈細胞因子融合構築體）	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNYWMNWVRQA PGKGLEWVAEIRLKSNNFGRYYAASVKGRFTISRDDSKNTL YLQMNSLKTEDTAVYYCTTYGNYVGHYFDHWGQGTTVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDSGGGGSGGGGSGGGGAPT SSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFY MPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLIS NINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIIST LTSGGGGSGGGGSGGGGEVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCA ASGFTFSNYWMNWVRQAPGKGLEWVAEIRLKSNNFGRYY AASVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTTYGN YVGHYFDHWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD	251
KV9輕鏈	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCKASQNVDTNVAWYQQKPG QAPRPLIYSASYRYTGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFAT YYCQQYNSYPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC	253
MHLG Fab-IL2-Fab（重鏈細胞因子融合構築體）	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYWMNWVRQA PGKGLEWVAEIRLKSNNFGRYYAASVKGRFTISRDDSKNTL YLQMNSLKTEDTAVYYCTTYGNYVGHYFDHWGQGTTVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDSGGGGSGGGGSGGGGAPT	255

構築體	多肽序列	SEQ ID NO
	SSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFY MPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLIS NINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIIST LTSGGGGSGGGGSGGGGEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFSNYWMNWVRQAPGKGLEWVAEIRLKSNNFGRYY AASVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTTYGN YVGHYFDHWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD	
KV1輕鏈	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQNVDTNLAWYQQKPGKA PKLLIYSASYRYTGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYC QQYNSYPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	263
KV7輕鏈	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCKASQNVDTNVAWYQQKPGKA PKPLIYSASYRYTGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYC QQYNSYPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	265

表 5

構築體	多肽序列	SEQ ID NO
人類FAP胞外域+聚離胺酸（poly-lys）標記+his_6標記	RPSRVHNSEENTMRALTLKDILNGTFSYKTFFPNWISGQEYL HQSADNNIVLYNIETGQSYTILSNRTMKSVNASNYGLSPDRQ FVYLESDYSKLWRYSYTATYYIYDLSNGEFVRGNELPRPIQY LCWSPVGSKLAYVYQNNIYLKQRPGDPPFQITFNGRENKIFN GIPDWVYEEEMLATKYALWWSPNGKFLAYAEFNDTDIPVIA YSYYGDEQYPRTINIPYPKAGAKNPVVRIFIIDTTYPAYVGPQ EVPVPAMIASSDYYFSWLTWVTDERVCLQWLKRVQNVSVL SICDFREDWQTWDCPKTQEHIEESRTGWAGGFFVSTPVFSY DAISYYKIFSDKDGYKHIHYIKDTVENAIQITSGKWEAINIFR VTQDSLFYSSNEFEEYPGRRNIYRISIGSYPPSKKCVTCHLRK ERCQYYTASFSDYAKYYALVCYGPGIPISTLHDGRTDQEIKI LEENKELENALKNIQLPKEEIKKLEVDEITLWYKMILPPQFD RSKKYPLLIQVYGGPCSQSVRSVFAVNWISYLASKEGMVIAL VDGRGTAFQGDKLLYAVYRKLGVYEVEDQITAVRKFIEMG FIDEKRIAIWGWSYGGYVSSLALASGTGLFKCGIAVAPVSSW EYYASVYTERFMGLPTKDDNLEHYKNSTVMARAEYFRNVD YLLIHGTADDNVHFQNSAQIAKALVNAQVDFQAMWYSDQ NHGLSGLSTNHLYTHMTHFLKQCFSLSDGKKKKKKGHHHH HH	53
鼠類FAP胞外域+聚離胺酸標記+his_6標記	RPSRVYKPEGNTKRALTLKDILNGTFSYKTYFPNWISEQEYL HQSEDDNIVFYNIETRESYIILSNSTMKSVNATDYGLSPDRQF VYLESDYSKLWRYSYTATYYIYDLQNGEFVRGYELPRPIQY LCWSPVGSKLAYVYQNNIYLKQRPGDPPFQITYTGRENRIFN GIPDWVYEEEMLATKYALWWSPDGKFLAYVEFNDSDIPIIA YSYYGDGQYPRTINIPYPKAGAKNPVVRVFIVDTTYPHHVG PMEVPVPEMIASSDYYFSWLTWVSSERVCLQWLKRVQNVS VLSICDFREDWHAWECPKNQEHVEESRTGWAGGFFVSTPAF SQDATSYYKIFSDKDGYKHIHYIKDTVENAIQITSGKWEAIYI FRVTQDSLFYSSNEFEGYPGRRNIYRISIGNSPPSKKCVTCHL RKERCQYYTASFSYKAKYYALVCYGPGLPISTLHDGRTDQE	55

構築體	多肽序列	SEQ ID NO
	IQVLEENKELENSLRNIQLPKVEIKKLKDGGLTFWYKMILPP QFDRSKKYPLLIQVYGGPCSQSVKSVFAVNWITYLASKEGIV IALVDGRGTAFQGDKFLHAVYRKLGVYEVEDQLTAVRKFIE MGFIDEERIAIWGWSYGGYVSSLALASGTGLFKCGIAVAPVS SWEYYASIYSERFMGLPTKDDNLEHYKNSTVMARAEYFRN VDYLLIHGTADDNVHFQNSAQIAKALVNAQVDFQAMWYS DQNHGILSGRSQNHLYTHMTHFLKQCFSLSDGKKKKKKGH HHHHH	
人類TNC-A2 + avi 標記+ his_6標記	ASTGETPNLGEVVVAEVGWDALKLNWTAPEGAYEYFFIQV QEADTVEAAQNLTVPGGLRSTDLPGLKAATHYTITIRGVTQ DFSTTPLSVEVLTASGLNDIFEAQKIEWHEGTHHHHHH	57
人類TNC-A1 + avi 標記+ his_6標記	EQAPELENLTVTEVGWDGLRLNWTAADQAYEHFIIQVQEA NKVEAARNLTVPGSLRAVDIPGLKAATPYTVSIYGVIQGYRT PVLSAEASTASGLNDIFEAQKIEWHEGTHHHHHH	59
鼠類TNC-A1 + avi 標記+ his_6標記	ISEFGSSTEEVPSLENLTVTEAGWDGLRLNWTADDLAYEYF VIQVQEANNVETAHNFTVPGNLRAADIPGLKVATSYRVSIY GVARGYRTPVLSAETSTASGLNDIFEAQKIEWHEGTHHHHH H	61
人類TNC-A4 + avi 標記+ his_6標記	EDLPQLGDLAVSEVGWDGLRLNWTAADNAYEHFVIQVQEV NKVEAAQNLTLPGSLRAVDIPGLEAATPYRVSIYGVIRGYRT PVLSAEASTASGLNDIFEAQKIEWHEGTHHHHHH	63
鼠類TNC-A4 + avi 標記+ his_6標記	ISEFGSLTEDLPQLGGLSVTEVSWDGLTLNWTTDDLAYKHF VVQVQEANNVEAAQNLTVPGSLRAVDIPGLKADTPYRVSIY GVIQGYRTPMLSTDVSTASGLNDIFEAQKIEWHEGTHHHHH H	65

表 6

構築體	聚核苷酸序列	SEQ ID NO
2B10; V_L	GATATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCAT CTGTCGGAGACCGGGTCACCATCACCTGCCGGGCAAGTC AGGGCATTAGAAATGATTTAGGCTGGTACCAGCAGAAGC CAGGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCA GTTTGCAGAGTGGCGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCGGTG GATCCGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCTTGCA GCCTGAAGATTTTGCCACCTATTACTGCTTGCAGAATGGT CTGCAGCCCGCGACGTTTGGCCAGGGCACCAAAGTCGAG ATCAAG	4
2B10(GS); V_L	GATATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCAT CTGTCGGAGACCGGGTCACCATCACCTGCCGGGCAAGTC AGGGCATTAGAAATGATTTAGGCTGGTACCAGCAGAAGC CAGGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCA GTTTGCAGAGTGGCGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTG GATCCGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCTTGCA GCCTGAAGATTTTGCCACCTATTACTGCTTGCAGAATGGT CTGCAGCCCGCGACGTTTGGCCAGGGCACCAAAGTCGAG ATCAAG	6
2B10; V_H	CAGGTGCAATTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAG CCTGGGTCCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCCGGAG GCACATTCAGCAGCTACGCTATAAGCTGGGTGCGACAGG CCCCTGGACAAGGGCTCGAGTGGATGGGAGGGATCATCC CTATCTTTGGTACAGCAAACTACGCACAGAAGTTCCAGGG	8

構築體	聚核苷酸序列	SEQ ID NO
	CAGGGTCACCATTACTGCAGACAAATCCACGAGCACAGC CTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACCGC CGTGTATTACTGTGCGAGACTGTACGGTTACGCTTACTAC GGTGCTTTTGACTACTGGGGCCAAGGGACCACCGTGACC GTCTCCTCA	
2F11; V_L	GAAATCGTGTTAACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGT CTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCTTGCAGGGCCAGTC AGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGA AACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGAGCATC CAGCAGGGCCACTGGCGTCCCAGACAGGTTCAGTGGCAG TGGATCCGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTG GAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGGGTC AGTATACTCCCCCCACGTTCGGCCAGGGGACCAAAGTGG AAATCAAA	10
2F11(VI); V_L	GAAATCGTGTTAACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGT CTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCTTGCAGGGCCAGTC AGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGA AACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGAGCATC CAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAG TGGATCCGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTG GAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGGGTC AGTATACTCCCCCCACGTTCGGCCAGGGGACCAAAGTGG AAATCAAA	12
2F11; V_H	GAGGTGCAATTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAG CCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCCGGAT TCACCTTTAGCAGTTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGC TCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGG TAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGG CCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTG TATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACATGGCC GTATATTACTGTGCGAAATGGAGATGGATGATGTTTGACT ACTGGGGCCAAGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGT	14
2F11(MT); V_H	GAGGTGCAATTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAG CCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCCGGAT TCACCTTTAGCAGTTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGC TCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGG TAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGG CCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTG TATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCC GTATATTACTGTGCGAAATGGAGATGGATGATGTTTGACT ACTGGGGCCAAGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGT	16
3F2; V_L	GAAATCGTGTTAACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGT ATCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCTTGCAGGGCCAGTC AGAGTGTTACCAGTAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGA AACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCAATGTGGGCTC CCGTAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAG TGGATCCGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTG GAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGGGTA TTATGCTTCCCCCGACGTTCGGCCAGGGGACCAAAGTGGA AATCAAA	18
3F2(YS); V_L	GAAATCGTGTTAACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGT CTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCTTGCAGGGCCAGTC AGAGTGTTACCAGTAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGA	20

構築體	聚核苷酸序列	SEQ ID NO
	AACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCAATGTGGGCTC CCGTAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAG TGGATCCGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTG GAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGGGTA TTATGCTTCCCCCGACGTTCGGCCAGGGGACCAAAGTGGA AATCAAA	
3F2; V_H	GAGGTGCAATTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAG CCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCCGGAT TCACCTTTAGCAGTTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGC TCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGG TAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGG CCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTG TATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCC GTATATTACTGTGCGAAAGGGTGGTTTGGTGGTTTTAACT ACTGGGGCCAAGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGT	22
3D9, V_L	GAAATCGTGTTAACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGT CTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCTTGCAGGGCCAGTC AGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGA AACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGAGCATC CAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAG TGGATCCGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTG GAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGGGTC AGCTTATTCCCCCTACGTTCGGCCAGGGGACCAAAGTGGA AATCAAA	24
3D9, V_H	GAGGTGCAATTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAG CCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCCGGAT TCACCTTTAGCAGTTATGCTATGAGCTGGGTCCGCCAGAC TCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTGGTGTT AGTACTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGC CGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGT ATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCG TATATTACTGTGCGAAAGGTTGGCTGGGTCCTTTTGACTA CTGGGGCCAAGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGT	26
2D9(TA); V_H	GAGGTGCAATTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAG CCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCCGGAT TCACCTTTAGCAGTTATGCTATGAGCTGGGTCCGCCAGGC TCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTGGTGTT AGTACTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGC CGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGT ATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCG TATATTACTGTGCGAAAGGTTGGCTGGGTCCTTTTGACTA CTGGGGCCAAGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGT	28
4G8; V_L	GAAATCGTGTTAACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGT CTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCTTGCAGGGCCAGTC AGAGTGTTAGCCGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGA AACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCATTGGGGCCTC CACCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAG TGGATCCGGGACGGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTG GAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGGGTC AGGTTATTCCCCCTACGTTCGGCCAGGGGACCAAAGTGG AAATCAAA	30
4G8; V_H	GAGGTGCAATTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAG CCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCCGGAT	32

構築體	聚核苷酸序列	SEQ ID NO
	TCACCTTTAGCAGTTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGC TCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGG TAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGG CCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTG TATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCC GTATATTACTGTGCGAAAGGGTGGCTGGGTAATTTTGACT ACTGGGGCCAAGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGT	
4B3; V_L	GAAATCGTGTTAACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGT CTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCTTGCAGGGCCAGTC AGAGTGTTAGCAGCAATTACTTAGCCTGGTACCAGCAGA AACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGCGCCTA CATCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAG TGGATCCGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTG GAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGGGTC AGGTTATTCCCCCTACGTTCGGCCAGGGGACCAAAGTGG AAATCAAA	34
4B3; V_H	GAGGTGCAATTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAG CCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCCGGAT TCACCTTTAGCAGTTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGC TCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGG TAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGG CCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTG TATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCC GTATATTACTGTGCGAAAGGGTGGCTGGGTAATTTTGACT ACTGGGGCCAAGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGT	36
4D6; V_L	GAAATCGTGTTAACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGT CTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCTTGCAGGGCCAGTC AGAGTGTTAGCAGCAACTACTTAGCCTGGTACCAGCAGA AACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCCAGGGCGCCTC CAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAG TGGATCCGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTG GAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGGGTC AGGTTATTCCCCCTACGTTCGGCCAGGGGACCAAAGTGG AAATCAAA	38
4D6; V_H	GAGGTGCAATTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAG CCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCCGGAT TCACCTTTAGCAGTTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGC TCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGG TAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGG CCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTG TATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCC GTATATTACTGTGCGAAAGGGTGGCTGGGTAATTTTGACT ACTGGGGCCAAGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGT	40
2C6; V_L	GAAATCGTGTTAACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGT CTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCTTGCAGGGCCAGTC AGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGA AACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGAGCATC CAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAG TGGATCCGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGGCTG GAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGGGTC AGCAGATTCCCCCTACGTTCGGCCAGGGGACCAAAGTGG AAATCAAA	42
2C6; V_H	GAGGTGCAATTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAG	44

構築體	聚核苷酸序列	SEQ ID NO
	CCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCCGGAT CCACCTTTAGCAGTTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGC TCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGG GAGTGCTGGTTATACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGG CCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTG TATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCC GTATATTACTGTGCGAAAGGTTGGTTTGGGAATTTTGACT ACTGGGGCCAAGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGT	
5H5; V_L	GAAATCGTGTTAACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGT CTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCTTGCAGGGCCAGTC AGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGA AACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGAGCATC CAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAG TGGATCCGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTG GAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGGGTA ATCAGATTCCCCCTACGTTCGGTCAGGGGACCAAAGTGG AAATCAAA	46
5H5; V_H	GAGGTGCAATTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAG CCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCCGGAT TCACCTTTAGCAGTTATACCATGAGCTGGGTCCGCCGGTC TCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGG TGGTGGTAGGACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCG GTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT CTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTA TATTACTGTGCGAAAGGTTGGTTTACGCCTTTTGACTACT GGGGCCAAGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGT	48
2C4; V_L	GAAATCGTGTTAACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGT CTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCTTGCAGGGCCAGTC AGAGTGTTAGCAGTAACTACTTAGCCTGGTACCAGCAGA AACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCCTC CATTAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAG TGGATCCGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTG GAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGGGTA ATCAGATTCCCCCTACGTTCGGTCAGGGGACCAAAGTGG AAATCAAA	50
2C4; V_H	GAGGTGCAATTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAG CCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCCGGAT TCACCTTTAGCAGTTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGC TCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGCGG TAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGG CCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTG TATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCC GTATATTACTGTGCGAAAGGTTGGTTTACGCCTTTTGACT ACTGGGGCCAAGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGT	52
2D9; V_L	GAAATCGTGTTAACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGT CTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCTTGCAGGGCCAGTC AGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGA AACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGAGCATC CAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAG TGGATCCGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTG GAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGGGTA ATCAGATTCCCCCTACGTTCGGTCAGGGGACCAAAGTGG AAATCAAA	68

構築體	聚核苷酸序列	SEQ ID NO
2D9; V_H	GAGGTGCAATTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAG CCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCCGGAT TCACCTTTAGCAGTTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGC TCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGCGG TAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGG CCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTG TATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCC GTATATTACTGTGCGAAAGGTTGGTTTACGCCTTTTGACT ACTGGGGCCAAGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGT	70
4B8; V_L	GAAATCGTGTTAACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGT CTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCTTGCAGGGCCAGTC AGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGA AACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGAGCATC CAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAG TGGATCCGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTG GAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGGGTC AGGTTATTCCCCCTACGTTCGGCCAGGGGACCAAAGTGG AAATCAAA	72
4B8; V_H	GAGGTGCAATTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAG CCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCCGGAT TCACCTTTAGCAGTTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGC TCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGG TAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGG CCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTG TATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCC GTATATTACTGTGCGAAAGGGTGGCTGGGTAATTTTGACT ACTGGGGCCAAGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGT	74
7A1; V_L	GAAATCGTGTTAACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGT CTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCTTGCAGGGCCAGTC AGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGA AACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGAGCATC CAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAG TGGATCCGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTG GAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGGGTC AGCAGATTCCCCCTACGTTCGGCCAGGGGACCAAAGTGG AAATCAAA	76
7A1; V_H	GAGGTGCAATTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAG CCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCCGGAT TCACCTTTAGCAGTTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGC TCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGG TAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGG CCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTG TATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCC GTATATTACTGTGCGAAAGGTTGGTTTGGGAATTTTGACT ACTGGGGCCAAGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGT	78
13C2; V_L	GAAATCGTGTTAACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGT CTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCTTGCAGGGCCAGTC AGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGA AACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGAGCATC CAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAG TGGATCCGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTG GAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGGGTC AGCTTATTCCCCCTACGTTCGGCCAGGGGACCAAAGTGGA	80

構築體	聚核苷酸序列	SEQ ID NO
	AATCAAA	
13C2; V_H	GAGGTGCAATTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAG CCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCCGGAT TCACCTTTAGCAGTTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGC TCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGG TAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGG CCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTG TATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCC GTATATTACTGTGCGAAAGGTTGGCTGGGTCCTTTTGACT ACTGGGGCCAAGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGT	82
13E8; V_L	GAAATCGTGTTAACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGT CTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCTTGCAGGGCCAGTC AGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGA AACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGAGCATC CAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAG TGGATCCGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTG GAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGGGTC TGAATATTCCCTCGACGTTCGGCCAGGGGACCAAAGTGG AAATCAAA	84
13E8; V_H	GAGGTGCAATTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAG CCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCCGGAT TCACCTTTAGCAGTTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGC TCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGG TAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGG CCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTG TATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCC GTATATTACTGTGCGAAAGGTTGGTTGGGTCCGTTTGACT ACTGGGGCCAAGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGT	86
14C10; V_L	GAAATCGTGTTAACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGT CTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCTTGCAGGGCCAGTC AGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGA AACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGAGCATC CAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAG TGGATCCGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTG GAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGGGTC ATATTATTCCCCCGACGTTCGGCCAGGGGACCAAAGTGG AAATCAAA	88
14C10; V_H	GAGGTGCAATTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAG CCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCCGGAT TCACCTTTAGCAGTTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGC TCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGG TAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGG CCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTG TATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCC GTATATTACTGTGCGAAAGCTTGGATGGGGCCTTTTGACT ACTGGGGCCAAGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGT	90
17A11; V_L	GAAATCGTGTTAACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGT CTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCTTGCAGGGCCAGTC AGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGA AACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGAGCATC CAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAG TGGATCCGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTG GAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGGGTC	92

構築體	聚核苷酸序列	SEQ ID NO
	TGAATATTCCCTCGACGTTCGGCCAGGGGACCAAAGTGG AAATCAAA	
17A11; V_H	GAGGTGCAATTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAG CCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCCGGAT TCACCTTTAGCAGTTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGC TCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGG TAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGG CCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTG TATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCC GTATATTACTGTGCGAAAGGTTGGTTGGGTCCGTTTGACT ACTGGGGCCAAGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGT	94
19G1; V_L	GAAATCGTGTTAACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGT CTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCTTGCAGGGCCAGTC AGAGTGTTACCAGTAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGA AACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCAATGTGGGCTC CCGTAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAG TGGATCCGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTG GAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGGGTA TTATGCTTCCCCCGACGTTCGGCCAGGGGACCAAAGTGGA AATCAAA	122
19G1; V_H	GAGGTGCAATTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAG CCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCCGGAT TCACCTTTAGCAGTTATGCGATGAGCTGGGTCCGCCAGGC TCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCGATTATTAG TAGTGGTGGTCTCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGC CGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGT ATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCG TATATTACTGTGCGAAAGGGTGGTTTGGTGGTTTTAACTA CTGGGGCCAAGGAACCCTGGTCACCGTCTCGTCC	124
20G8; V_L	GAAATCGTGTTAACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGT CTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCTTGCAGGGCCAGTC AGAGTGTTACCAGTAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGA AACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCAATGTGGGCTC CCGTAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAG TGGATCCGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTG GAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGGGTA TTATGCTTCCCCCGACGTTCGGCCAGGGGACCAAAGTGGA AATCAAA	126
20G8; V_H	GAGGTGCAATTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAG CCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCCGGAT TCACCTTTAGCAGTTATGCAATGAGCTGGGTCCGCCAGGC TCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTATTGG GAGTGGTAGTCGTACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGG CCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTG TATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCC GTATATTACTGTGCGAAAGGGTGGTTTGGTGGTTTTAACT ACTGGGGCCAAGGAACCCTGGTCACCGTCTCGTCC	128
4B9; V_L	GAAATCGTGTTAACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGT CTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCTTGCAGGGCCAGTC AGAGTGTTACCAGTAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGA AACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCAATGTGGGCTC CCGTAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAG TGGATCCGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTG	130

構築體	聚核苷酸序列	SEQ ID NO
	GAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGGGTA TTATGCTTCCCCCGACGTTCGGCCAGGGGACCAAAGTGGA AATCAAA	
4B9; V_H	GAGGTGCAATTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAG CCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCCGGAT TCACCTTTAGCAGTTATGCTATGAGCTGGGTCCGCCAGGC TCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTATTGGT AGTGGTGCTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGC CGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGT ATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCG TATATTACTGTGCGAAAGGGTGGTTTGGTGGTTTTAACTA CTGGGGCCAAGGAACCCTGGTCACCGTCTCGTCC	132
5B8; V_L	GAAATCGTGTTAACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGT CTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCTTGCAGGGCCAGTC AGAGTGTTACCAGTAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGA AACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCAATGTGGGCTC CCGTAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAG TGGATCCGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTG GAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGGGTA TTATGCTTCCCCCGACGTTCGGCCAGGGGACCAAAGTGGA AATCAAA	134
5B8; V_H	GAGGTGCAATTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAG CCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCCGGAT TCACCTTTAGCAGTTATGCTATGAGCTGGGTCCGCCAGGC TCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTTGGGG TGGTGGTCGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGG CCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTG TATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCC GTATATTACTGTGCGAAAGGGTGGTTTGGTGGTTTTAACT ACTGGGGCCAAGGAACCCTGGTCACCGTCTCGTCC	136
5F1; V_L	GAAATCGTGTTAACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGT CTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCTTGCAGGGCCAGTC AGAGTGTTACCAGTAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGA AACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCAATGTGGGCTC CCGTAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAG TGGATCCGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTG GAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGGGTA TTATGCTTCCCCCGACGTTCGGCCAGGGGACCAAAGTGGA AATCAAA	138
5F1; V_H	GAGGTGCAATTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAG CCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCCGGAT TCACCTTTAGCAGTTATGCTATGAGCTGGGTCCGCCAGGC TCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTATTAGT AGTGGGGCTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGC CGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGT ATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCG TATATTACTGTGCGAAAGGGTGGTTTGGTGGTTTTAACTA CTGGGGCCAAGGAACCCTGGTCACCGTCTCGTCC	140
14B3; V_L	GAAATCGTGTTAACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGT CTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCTTGCAGGGCCAGTC AGAGTGTTACCAGTAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGA AACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCAATGTGGGCTC CCGTAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAG	142

構築體	聚核苷酸序列	SEQ ID NO
	TGGATCCGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTG GAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGGGTA TTATGCTTCCCCCGACGTTCGGCCAGGGGACCAAAGTGGA AATCAAA	
14B3; V_H	GAGGTGCAATTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAG CCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCCGGAT TCACCTTTAGCAGTTATGCTATGAGCTGGGTCCGCCAGGC TCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTTTGGCT AGTGGTGCGATCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGC CGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGT ATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCG TATATTACTGTGCGAAAGGGTGGTTTGGTGGTTTTAACTA CTGGGGCCAAGGAACCCTGGTCACCGTCTCGTCC	144
16F1; V_L	GAAATCGTGTTAACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGT CTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCTTGCAGGGCCAGTC AGAGTGTTACCAGTAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGA AACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCAATGTGGGCTC CCGTAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAG TGGATCCGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTG GAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGGGTA TTATGCTTCCCCCGACGTTCGGCCAGGGGACCAAAGTGGA AATCAAA	146
16F1; V_H	GAGGTGCAATTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAG CCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCCGGAT TCACCTTTAGCAGTTATGCTATGAGCTGGGTCCGCCAGGC TCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTATTGG TAGTGGTGGTATCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGG CCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTG TATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCC GTATATTACTGTGCGAAAGGGTGGTTTGGTGGTTTTAACT ACTGGGGCCAAGGAACCCTGGTCACCGTCTCGTCC	148
16F8; V_L	GAAATCGTGTTAACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGT CTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCTTGCAGGGCCAGTC AGAGTGTTACCAGTAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGA AACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCAATGTGGGCTC CCGTAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAG TGGATCCGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTG GAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGGGTA TTATGCTTCCCCCGACGTTCGGCCAGGGGACCAAAGTGGA AATCAAA	150
16F8; V_H	GAGGTGCAATTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAG CCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCCGGAT TCACCTTTAGCAGTTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGC TCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTCTTGGT AGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGC CGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGT ATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCG TATATTACTGTGCGAAAGGGTGGTTTGGTGGTTTTAACTA CTGGGGCCAAGGAACCCTGGTCACCGTCTCGTCC	152
O3C9; V_L	GAAATCGTGTTAACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGT CTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCTTGCAGGGCCAGTC AGAGTGTTACCAGTAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGA AACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCAATGTGGGCTC	154

構築體	聚核苷酸序列	SEQ ID NO
	CCGTAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAG TGGATCCGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTG GAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGGGTA TTATGCTTCCCCCGACGTTCGGCCAGGGGACCAAAGTGGA AATCAAA	
03C9; V_H	GAGGTGCAATTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAG CCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCCGGAT TCACCTTTAGCAGTTTTGCCATGAGCTGGGTCCGTCAGTC TCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTATTGGT AGTGGTAGTAACACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGC CGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGT ATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCG TATATTACTGTGCGAAAGGGTGGTTTGGTGGTTTTAACTA CTGGGGCCAAGGAACCCTGGTCACCGTCTCGTCC	156
02D7; V_L	GAAATCGTGTTAACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGT CTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCTTGCAGGGCCAGTC AGAGTGTTACCAGTAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGA AACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCAATGTGGGCTC CCGTAGGGCCACTGGCACCCCAGACAGGTTCAGTGGCAG TGGATCCGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTG GAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGGCTA TTATGCTTCCTCCGACGTTCGGCCAGGGGACCAAAGTGGA AATCAAA	158
02D7; V_H	GAGGTGCAATTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAG CCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCCGGAT TCACCTTTAGCAGTTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGC TCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGG TAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGG CCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTG TATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCC GTATATTACTGTGCGAAAGGGTGGTTTGGTGGTTTTAACT ACTGGGGCCAAGGAACCCTGGTCACCGTCTCGTCC	160
28H1; V_L	GAAATCGTGTTAACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGT CTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCTTGCAGGGCCAGTC AGAGTGTTAGCCGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGA AACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCATTGGGGCCTC CACCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAG TGGATCCGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTG GAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGGGTC AGGTTATTCCCCCTACGTTCGGCCAGGGGACCAAAGTGG AAATCAAA	162
28H1; V_H	GAGGTGCAATTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAG CCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCCGGAT TCACCTTTAGCAGTCATGCTATGAGCTGGGTCCGCCAGGC TCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTTGGGC TAGTGGGGAGCAATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCG GTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT CTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTA TATTACTGTGCGAAAGGGTGGCTGGGTAATTTTGACTACT GGGGCCAAGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGT	164
22A3; V_L	GAAATCGTGTTAACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGT CTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCTTGCAGGGCCAGTC AGAGTGTTACCAGTAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGA	166

構築體	聚核苷酸序列	SEQ ID NO
	AACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCAATGTGGGCTC CCGTAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAG TGGATCCGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTG GAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGGGTA TTATGCTTCCCCCGACGTTCGGCCAGGGGACCAAAGTGGA AATCAAA	
22A3; V_H	GAGGTGCAATTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAG CCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCCGGAT TCACCTTTAGCAGTTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGC TCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTATTGGT AGTGGTAGTATCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGC CGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGT ATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCG TATATTACTGTGCGAAAGGGTGGTTTGGTGGTTTTAACTA CTGGGGCCAAGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGT	168
29B11; V_L	GAAATCGTGTTAACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGT CTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCTTGCAGGGCCAGTC AGAGTGTTACCAGTAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGA AACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCAATGTGGGCTC CCGTAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAG TGGATCCGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTG GAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGGGTA TTATGCTTCCCCCGACGTTCGGCCAGGGGACCAAAGTGGA AATCAAA	170
29B11; V_H	GAGGTGCAATTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAG CCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCCGGAT TCACCTTTAGCAGTTATGCTATGAGCTGGGTCCGCCAGGC TCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTATTGGT AGTGGTGGTATCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGC CGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGT ATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCG TATATTACTGTGCGAAAGGGTGGTTTGGTGGTTTTAACTA CTGGGGCCAAGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGT	172
23C10; V_L	GAAATCGTGTTAACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGT CTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCTTGCAGGGCCAGTC AGAGTGTTAGCCGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGA AACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCATTGGGGCCTC CACCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAG TGGATCCGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTG GAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGGGTC AGGTTATTCCCCCTACGTTCGGCCAGGGGACCAAAGTGG AAATCAAA	174
23C10; V_H	GAGGTGCAATTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAG CCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCCGGAT TCACCTTTAGCAGTTCTGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGC TCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTAC TAATGGTAATTATACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGC CGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGT ATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCG TATATTACTGTGCGAAAGGGTGGCTGGGTAATTTTGACTA CTGGGGCCAAGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGT	176
2B10_C3B6; V_L	GATATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCAT CTGTCGGAGACCGGGTCACCATCACCTGCCGGGCAAGTC	178

構築體	聚核苷酸序列	SEQ ID NO
	AGGGCATTAGAAATGATTTAGGCTGGTACCAGCAGAAGC CAGGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCA GTTTGCAGAGTGGCGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTG GATCCGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCTTGCA GCCTGAAGATTTTGCCACCTATTACTGCTTGCAGAATGGT CTGCAGCCCGCGACGTTTGGCCAGGGCACCAAAGTCGAG ATCAAG	
2B10_C3B6; V_H	CAGGTGCAATTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAG CCTGGGTCCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCCGGAG GCACATTCAGCAGCTACGCTATAAGCTGGGTGCGACAGG CCCCTGGACAAGGGCTCGAGTGGATGGGAGCTATCATCC CGATCCTTGGTATCGCAAACTACGCACAGAAGTTCCAGG GCAGGGTCACCATTACTGCAGACAAATCCACGAGCACAG CCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACCG CCGTGTATTACTGTGCGAGACTGTACGGTTACGCTTACTA CGGTGCTTTTGACTACTGGGGCCAAGGGACCACCGTGACC GTCTCCTCA	180
2B10_6A12; V_L	GATATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCAT CTGTCGGAGACCGGGTCACCATCACCTGCCGGGCAAGTC AGGGCATTAGAAATGATTTAGGCTGGTACCAGCAGAAGC CAGGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCA GTTTGCAGAGTGGCGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTG GATCCGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCTTGCA GCCTGAAGATTTTGCCACCTATTACTGCTTGCAGAATGGT CTGCAGCCCGCGACGTTTGGCCAGGGCACCAAAGTCGAG ATCAAG	182
2B10_6A12; V_H	CAGGTGCAATTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAG CCTGGGTCCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCCGGAG GCACATTCAGCAGCTATGCTATAAGCTGGGTGCGACAGG CCCCTGGACAAGGGCTCGAGTGGATGGGAGTGATCATCC CTATCCTTGGTACCGCAAACTACGCACAGAAGTTCCAGGG CAGGGTCACCATTACTGCAGACAAATCCACGAGCACAGC CTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACCGC CGTGTATTACTGTGCGAGACTGTACGGTTACGCTTACTAC GGTGCTTTTGACTACTGGGGCCAAGGGACCACCGTGACC GTCTCCTCA	184
2B10_C3A6; V_L	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCTCCCTGTCTGCAT CTGTCGGAGACCGGGTCACCATCACCTGCCGGGCAAGTC AGGGCATTCGTAATGTTTTAGGCTGGTACCAGCAGAAGCC AGGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGATTCGTCCAGT TTGCAGAGTGGCGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCGGTGGA TCCGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCTTGCAGC CTGAAGATTTTGCCACCTATTACTGCTTGCAGAATGGTCT GCAGCCCGCGACGTTTGGCCAGGGCACCAAAGTCGAGAT CAAG	186
2B10_C3A6; V_H	CAGGTGCAATTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAG CCTGGGTCCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCCGGAG GCACATTCAGCAGCTACGCTATAAGCTGGGTGCGACAGG CCCCTGGACAAGGGCTCGAGTGGATGGGAGGGATCATCC CTATCTTTGGTACAGCAAACTACGCACAGAAGTTCCAGGG CAGGGTCACCATTACTGCAGACAAATCCACGAGCACAGC CTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACCGC CGTGTATTACTGTGCGAGACTGTACGGTTACGCTTACTAC	188

構築體	聚核苷酸序列	SEQ ID NO
	GGTGCTTTTGACTACTGGGGCCAAGGGACCACCGTGACC GTCTCCTCA	
2B10_D1A2_wt; V_L	GATATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCAT CTGTCGGAGACCGGGTCACCATCACCTGCCGGGCAAGTC AGGGGATTCGTAATGTTTTAGGCTGGTACCAGCAGAAGC CAGGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGATGCTTACA GCTTGCAGAGTGGCGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCGGTG GATCCGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCTTGCA GCCTGAAGATTTTGCCACCTATTACTGCTTGCAGAATGGT CTGCAGCCCGCGACGTTTGGCCAGGGCACCAAAGTCGAG ATCAAG	190
2B10_D1A2_wt; V_H	CAGGTGCAATTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAG CCTGGGTCCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCCGGAG GCACATTCAGCAGCTACGCTATAAGCTGGGTGCGACAGG CCCCTGGACAAGGGCTCGAGTGGATGGGAGGGATCATCC CTATCTTTGGTACAGCAAACTACGCACAGAAGTTCCAGGG CAGGGTCACCATTACTGCAGACAAATCCACGAGCACAGC CTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACCGC CGTGTATTACTGTGCGAGACTGTACGGTTACGCTTACTAC GGTGCTTTTGACTACTGGGGCCAAGGGACCACCGTGACC GTCTCCTCA	192
2B10_D1A2_VD; V_L	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCAT CTGTCGGAGACCGGGTCACCATCACCTGCCGGGCAAGTC AGGGGATTCGTAATGATTTAGGCTGGTACCAGCAGAAGC CAGGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGATGCTTACA GCTTGCAGAGTGGCGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCGGTG GATCCGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCTTGCA GCCTGAAGATTTTGCCACCTATTACTGCTTGCAGAATGGT CTGCAGCCCGCGACGTTTGGCCAGGGCACCAAAGTCGAG ATCAAG	194
2B10_D1A2_VD; V_H	CAGGTGCAATTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAG CCTGGGTCCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCCGGAG GCACATTCAGCAGCTACGCTATAAGCTGGGTGCGACAGG CCCCTGGACAAGGGCTCGAGTGGATGGGAGGGATCATCC CTATCTTTGGTACAGCAAACTACGCACAGAAGTTCCAGGG CAGGGTCACCATTACTGCAGACAAATCCACGAGCACAGC CTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACCGC CGTGTATTACTGTGCGAGACTGTACGGTTACGCTTACTAC GGTGCTTTTGACTACTGGGGCCAAGGGACCACCGTGACC GTCTCCTCA	196
2B10_O7D8; V_L	GATATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCAT CTGTCGGAGACCGGGTCACCATCACCTGCCGGGCAAGTC AGAGCATTCGTAATGTTTTAGGCTGGTACCAGCAGAAGCC AGGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGATGTGTCCAGT TTGCAGAGTGGCGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCGGTGGA TCCGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCTTGCAGC CTGAAGATTTTGCCACCTATTACTGCTTGCAGAATGGTCT GCAGCCCGCGACGTTTGGCCAGGGCACCAAAGTCGAGAT CAAG	198
2B10_O7D8; V_H	CAGGTGCAATTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAG CCTGGGTCCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCCGGAG GCACATTCAGCAGCTACGCTATAAGCTGGGTGCGACAGG CCCCTGGACAAGGGCTCGAGTGGATGGGAGGGATCATCC	200

構築體	聚核苷酸序列	SEQ ID NO
	CTATCTTTGGTACAGCAAACTACGCACAGAAGTTCCAGGG CAGGGTCACCATTACTGCAGACAAATCCACGAGCACAGC CTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACCGC CGTGTATTACTGTGCGAGACTGTACGGTTACGCTTACTAC GGTGCTTTTGACTACTGGGGCCAAGGGACCACCGTGACC GTCTCCTCA	
2B10_O1F7; V_L	GATATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCAT CTGTCGGAGACCGGGTCACCATCACCTGCCGGGCAAGTC AGGGCATTCGTAATGTTTTAGGCTGGTACCAGCAGAAGCC AGGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGATGCGTCCAG TTTGCAGAGTGGCGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCGGTGG ATCCGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCTTGCAG CCTGAAGATTTTGCCACCTATTACTGCCTGCAGAATGGTC TGCAGCCCGCGACGTTTGGCCAGGGCACCAAAGTCGAGA TCAAG	202
2B10_O1F7; V_H	CAGGTGCAATTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAG CCTGGGTCCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCCGGAG GCACATTCAGCAGCTACGCTATAAGCTGGGTGCGACAGG CCCCTGGACAAGGGCTCGAGTGGATGGGAGGGATCATCC CTATCTTTGGTACAGCAAACTACGCACAGAAGTTCCAGGG CAGGGTCACCATTACTGCAGACAAATCCACGAGCACAGC CTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACCGC CGTGTATTACTGTGCGAGACTGTACGGTTACGCTTACTAC GGTGCTTTTGACTACTGGGGCCAAGGGACCACCGTGACC GTCTCCTCA	204
2B10_6H10; V_L	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCAT CTGTCGGAGACCGGGTCACCATCACCTGCCGGGCAAGTC AGGGCATTCGTAATGTTTTAGGCTGGTACCAGCAGAAGCC AGGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCCAGGCTGCTACCAG TTTGCAGAGTGGCGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCGGTGG ATCCGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCTTGCAG CCTGAAGATTTTGCCACCTATTACTGCTTGCAGAATGGTC TGCAGCCCGCGACGTTTGGCCAGGGCACCAAAGTCGAGA TCAAG	206
2B10_6H10; V_H	CAGGTGCAATTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAG CCTGGGTCCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCCGGAG GCACATTCAGCAGCTACGCTATAAGCTGGGTGCGACAGG CCCCTGGACAAGGGCTCGAGTGGATGGGAGGGATCATCC CTATCTTTGGTACAGCAAACTACGCACAGAAGTTCCAGGG CAGGGTCACCATTACTGCAGACAAATCCACGAGCACAGC CTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACCGC CGTGTATTACTGTGCGAGACTGTACGGTTACGCTTACTAC GGTGCTTTTGACTACTGGGGCCAAGGGACCACCGTGACC GTCTCCTCA	208
MHLG1; V_H	GAAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGAGGAGGCTTGGTCAAG CCTGGCGGGTCCCTGCGGCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGAT TCACATTTAGCAACTATTGGATGAACTGGGTGCGGCAGGC TCCTGGAAAGGGCCTCGAGTGGGTGGCCGAGATCAGATT GAAATCCAATAACTTCGGAAGATATTACGCTGCAAGCGT GAAGGGCCGGTTCACCATCAGCAGAGATGATTCCAAGAA CACGCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAAGACCGAGGA TACGGCCGTGTATTACTGTACCACATACGGCAACTACGTT GGGCACTACTTCGACCACTGGGGCCAAGGGACCACCGTC	258

構築體	聚核苷酸序列	SEQ ID NO
	ACCGTCTCCAGT	
KV9; V_L	GATATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTTCCTGTCTGCATC TGTGGGCGACCGGGTCACCATCACCTGCAAGGCCAGTCA GAATGTGGATACTAACGTGGCTTGGTACCAGCAGAAGCC AGGGCAGGCACCTAGGCCTCTGATCTATTCGGCATCCTAC CGGTACACTGGCGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGA TCCGGGACAGAGTTCACTCTCACAATCTCAAGCCTGCAAC CTGAAGATTTCGCAACTTACTACTGTCAACAGTACAATAG TTACCCTCTGACGTTCGGCGGAGGTACCAAGGTGGAGATC AAGCGTACG	260
MHLG; V_H	GAAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGAGGAGGCTTGGTCCAG CCTGGCGGGTCCCTGCGGCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGAT TCACATTTAGCAACTATTGGATGAACTGGGTGCGGCAGGC TCCTGGAAAGGGCCTCGAGTGGGTGGCCGAGATCAGATT GAAATCCAATAACTTCGGAAGATATTACGCTGCAAGCGT GAAGGGCCGGTTCACCATCAGCAGAGATGATTCCAAGAA CACGCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAAGACCGAGGA TACGGCCGTGTATTACTGTACCACATACGGCAACTACGTT GGGCACTACTTCGACCACTGGGGCCAAGGGACCACCGTC ACCGTCTCCAGT	262
KV1; V_L	GATATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTTCCTGTCTGCATCT GTGGGCGACCGGGTCACCATCACCTGCAGGGCCAGTCAGAA TGTGGATACTAACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAGCCAGGGA AAGCACCTAAGCTCCTGATCTATTCGGCATCCTACCGTTACA CTGGCGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCCGGGACA GAGTTCACTCTCACAATCTCAAGCCTGCAACCTGAAGATTTC GCAACTTACTACTGTCAACAGTACAATAGTTACCCTCTGACG TTCGGCGGAGGTACCAAGGTGGAGATCAAGCGTACGGTG	270
KV7; V_L	GATATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTTCCTGTCTGCATC TGTGGGCGACCGGGTCACCATCACCTGCAAGGCCAGTCA GAATGTGGATACTAACGTGGCTTGGTACCAGCAGAAGCC AGGGAAAGCACCTAAGCCTCTGATCTATTCGGCATCCTAC CGGTACACTGGCGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGA TCCGGGACAGAGTTCACTCTCACAATCTCAAGCCTGCAAC CTGAAGATTTCGCAACTTACTACTGTCAACAGTACAATAG TTACCCTCTGACGTTCGGCGGAGGTACCAAGGTGGAGATC AAGCGTACGGTG	272

表 7

構築體	聚核苷酸序列	SEQ ID NO
人類FAP胞外域+聚離胺酸標記+his_6標記	CGCCCTTCAAGAGTTCATAACTCTGAAGAAAATACAATG AGAGCACTCACACTGAAGGATATTTTAAATGGAACATTTT CTTATAAAACATTTTTTCCAAACTGGATTTCAGGACAAGA ATATCTTCATCAATCTGCAGATAACAATATAGTACTTTAT AATATTGAAACAGGACAATCATATACCATTTTGAGTAATA GAACCATGAAAAGTGTGAATGCTTCAAATTACGGCTTATC ACCTGATCGGCAATTTGTATATCTAGAAAGTGATTATTCA AAGCTTTGGAGATACTCTTACACAGCAACATATTACATCT ATGACCTTAGCAATGGAGAATTTGTAAGAGGAAATGAGC TTCCTCGTCCAATTCAGTATTTATGCTGGTCGCCTGTTGGG AGTAAATTAGCATATGTCTATCAAAACAATATCTATTTGA	54

構築體	聚核苷酸序列	SEQ ID NO
	AACAAAGACCAGGAGATCCACCTTTTCAAATAACATTTA ATGGAAGAGAAAATAAAATATTTAATGGAATCCCAGACT GGGTTTATGAAGAGGAAATGCTTGCTACAAAATATGCTCT CTGGTGGTCTCCTAATGGAAAATTTTTGGCATATGCGGAA TTTAATGATACGGATATACCAGTTATTGCCTATTCCTATTA TGGCGATGAACAATATCCTAGAACAATAAATATTCCATAC CCAAAGGCTGGAGCTAAGAATCCCGTTGTTCGGATATTTA TTATCGATACCACTTACCCTGCGTATGTAGGTCCCCAGGA AGTGCCTGTTCCAGCAATGATAGCCTCAAGTGATTATTAT TTCAGTTGGCTCACGTGGGTTACTGATGAACGAGTATGTT TGCAGTGGCTAAAAAGAGTCCAGAATGTTTCGGTCCTGTC TATATGTGACTTCAGGGAAGACTGGCAGACATGGGATTG TCCAAAGACCCAGGAGCATATAGAAGAAAGCAGAACTGG ATGGGCTGGTGGATTCTTTGTTTCAACACCAGTTTTCAGC TATGATGCCATTTCGTACTACAAAATATTTAGTGACAAGG ATGGCTACAAACATATTCACTATATCAAAGACACTGTGGA AAATGCTATTCAAATTACAAGTGGCAAGTGGGAGGCCAT AAATATATTCAGAGTAACACAGGATTCACTGTTTTATTCT AGCAATGAATTTGAAGAATACCCTGGAAGAAGAAACATC TACAGAATTAGCATTGGAAGCTATCCTCCAAGCAAGAAG TGTGTTACTTGCCATCTAAGGAAAGAAAGGTGCCAATATT ACACAGCAAGTTTCAGCGACTACGCCAAGTACTATGCACT TGTCTGCTACGGCCCAGGCATCCCCATTTCCACCCTTCAT GATGGACGCACTGATCAAGAAATTAAAATCCTGGAAGAA AACAAGGAATTGGAAAATGCTTTGAAAAATATCCAGCTG CCTAAAGAGGAAATTAAGAAACTTGAAGTAGATGAAATT ACTTTATGGTACAAGATGATTCTTCCTCCTCAATTTGACA GATCAAAGAAGTATCCCTTGCTAATTCAAGTGTATGGTGG TCCCTGCAGTCAGAGTGTAAGGTCTGTATTTGCTGTTAAT TGGATATCTTATCTTGCAAGTAAGGAAGGGATGGTCATTG CCTTGGTGGATGGTCGAGGAACAGCTTTCCAAGGTGACA AACTCCTCTATGCAGTGTATCGAAAGCTGGGTGTTTATGA AGTTGAAGACCAGATTACAGCTGTCAGAAAATTCATAGA AATGGGTTTCATTGATGAAAAAAGAATAGCCATATGGGG CTGGTCCTATGGAGGATACGTTTCATCACTGGCCCTTGCA TCTGGAACTGGTCTTTTCAAATGTGGTATAGCAGTGGCTC CAGTCTCCAGCTGGGAATATTACGCGTCTGTCTACACAGA GAGATTCATGGGTCTCCCAACAAAGGATGATAATCTTGA GCACTATAAGAATTCAACTGTGATGGCAAGAGCAGAATA TTTCAGAAATGTAGACTATCTTCTCATCCACGGAACAGCA GATGATAATGTGCACTTTCAAAACTCAGCACAGATTGCTA AAGCTCTGGTTAATGCACAAGTGGATTTCCAGGCAATGTG GTACTCTGACCAGAACCACGGCTTATCCGGCCTGTCCACG AACCACTTATACACCCACATGACCCACTTCCTAAAGCAGT GTTTCTCTTTGTCAGACGGCAAAAAGAAAAAGAAAAAGG GCCACCACCATCACCATCAC	
鼠類FAP胞外域+聚離胺酸標記+his_6標記	CGTCCCTCAAGAGTTTACAAACCTGAAGGAAACACAAAG AGAGCTCTTACCTTGAAGGATATTTTAAATGGAACATTCT CATATAAAACATATTTTCCCAACTGGATTTCAGAACAAGA ATATCTTCATCAATCTGAGGATGATAACATAGTATTTTAT AATATTGAAACAAGAGAATCATATATCATTTTGAGTAATA GCACCATGAAAAGTGTGAATGCTACAGATTATGGTTTGTC ACCTGATCGGCAATTTGTGTATCTAGAAAGTGATTATTCA	56

構築體	聚核苷酸序列	SEQ ID NO
	AAGCTCTGGCGATATTCATACACAGCGACATACTACATCT ACGACCTTCAGAATGGGGAATTTGTAAGAGGATACGAGC TCCCTCGTCCAATTCAGTATCTATGCTGGTCGCCTGTTGG GAGTAAATTAGCATATGTATATCAAAACAATATTTATTTG AAACAAAGACCAGGAGATCCACCTTTTCAAATAACTTAT ACTGGAAGAGAAAATAGAATATTTAATGGAATACCAGAC TGGGTTTATGAAGAGGAAATGCTTGCCACAAAATATGCTC TTTGGTGGTCTCCAGATGGAAAATTTTTGGCATATGTAGA ATTTAATGATTCAGATATACCAATTATTGCCTATTCTTATT ATGGTGATGGACAGTATCCTAGAACTATAAATATTCCATA TCCAAAGGCTGGGGCTAAGAATCCGGTTGTTCGTGTTTTT ATTGTTGACACCACCTACCCTCACCACGTGGGCCCAATGG AAGTGCCAGTTCCAGAAATGATAGCCTCAAGTGACTATTA TTTCAGCTGGCTCACATGGGTGTCCAGTGAACGAGTATGC TTGCAGTGGCTAAAAAGAGTGCAGAATGTCTCAGTCCTGT CTATATGTGATTTCAGGGAAGACTGGCATGCATGGGAAT GTCCAAAGAACCAGGAGCATGTAGAAGAAAGCAGAACA GGATGGGCTGGTGGATTCTTTGTTTCGACACCAGCTTTTA GCCAGGATGCCACTTCTTACTACAAAATATTTAGCGACAA GGATGGTTACAAACATATTCACTACATCAAAGACACTGTG GAAAATGCTATTCAAATTACAAGTGGCAAGTGGGAGGCC ATATATATATTCCGCGTAACACAGGATTCACTGTTTTATT CTAGCAATGAATTTGAAGGTTACCCTGGAAGAAGAAACA TCTACAGAATTAGCATTGGAAACTCTCCTCCGAGCAAGAA GTGTGTTACTTGCCATCTAAGGAAAGAAAGGTGCCAATAT TACACAGCAAGTTTCAGCTACAAAGCCAAGTACTATGCA CTCGTCTGCTATGGCCCTGGCCTCCCCATTTCCACCCTCCA TGATGGCCGCACAGACCAAGAAATACAAGTATTAGAAGA AAACAAAGAACTGGAAAATTCTCTGAGAAATATCCAGCT GCCTAAAGTGGAGATTAAGAAGCTCAAAGACGGGGGACT GACTTTCTGGTACAAGATGATTCTGCCTCCTCAGTTTGAC AGATCAAAGAAGTACCCTTTGCTAATTCAAGTGTATGGTG GTCCTTGTAGCCAGAGTGTTAAGTCTGTGTTTGCTGTTAA TTGGATAACTTATCTCGCAAGTAAGGAGGGGATAGTCATT GCCCTGGTAGATGGTCGGGGCACTGCTTTCCAAGGTGACA AATTCCTGCATGCCGTGTATCGAAAACTGGGTGTATATGA AGTTGAGGACCAGCTCACAGCTGTCAGAAAATTCATAGA AATGGGTTTCATTGATGAAGAAAGAATAGCCATATGGGG CTGGTCCTACGGAGGTTATGTTTCATCCCTGGCCCTTGCA TCTGGAACTGGTCTTTTCAAATGTGGCATAGCAGTGGCTC CAGTCTCCAGCTGGGAATATTACGCATCTATCTACTCAGA GAGATTCATGGGCCTCCCAACAAAGGACGACAATCTCGA ACACTATAAAAATTCAACTGTGATGGCAAGAGCAGAATA TTTCAGAAATGTAGACTATCTTCTCATCCACGGAACAGCA GATGATAATGTGCACTTTCAGAACTCAGCACAGATTGCTA AAGCTTTGGTTAATGCACAAGTGGATTTCCAGGCGATGTG GTACTCTGACCAGAACCATGGTATATTATCTGGGCGCTCC CAGAATCATTTATATACCCACATGACGCACTTCCTCAAGC AATGCTTTTCTTTATCAGACGGCAAAAAGAAAAAGAAAA AGGGCCACCACCATCACCATCAC	
人類TNC-A2 + avi 標記+ his_6標記	GCGTCCACCGGGGAAACCCCGAACCTGGGCGAAGTGGTG GTGGCGGAAGTGGGTTGGGATGCGCTGAAACTGAACTGG ACCGCGCCGGAAGGCGCGTATGAATATTTTTTCATCCAGG	58

構築體	聚核苷酸序列	SEQ ID NO
	TGCAGGAAGCGGATACCGTTGAAGCGGCGCAGAACCTGA CCGTTCCGGGCGGTCTGCGTAGCACCGATCTGCCGGGCCT GAAAGCGGCGACCCATTATACCATTACCATCCGTGGGGT GACCCAGGATTTTAGCACCACCCCGCTGTCTGTGGAAGTG CTGACCGCTAGCGGCCTGAACGACATCTTCGAGGCTCAG AAAATCGAATGGCACGAAGGTACCCATCACCATCACCAC CAC	
人類TNC-A1 + avi標記+ his_6標記	GAACAAGCCCCTGAGCTGGAAAACCTCACCGTGACTGAG GTTGGCTGGGATGGCCTCAGACTCAACTGGACCGCGGCT GACCAGGCCTATGAGCACTTTATCATTCAGGTGCAGGAG GCCAACAAGGTGGAGGCAGCTCGGAACCTCACCGTGCCT GGCAGCCTTCGGGCTGTGGACATACCGGGCCTCAAGGCT GCTACGCCTTATACAGTCTCCATCTATGGGGTGATCCAGG GCTATAGAACACCAGTGCTCTCTGCTGAGGCCTCCACAGC TAGCGGCCTGAACGACATCTTCGAGGCTCAGAAAATCGA ATGGCACGAAGGTACCCATCACCATCACCACCAC	60
鼠類TNC-A1+avi標記+his_6標記	ATTTCAGAATTCGGATCCAGCACCGAAGAAGTGCCGAGC CTGGAAAACCTGACCGTGACCGAAGCGGGCTGGGATGGC CTGCGTCTGAACTGGACCGCGGATGATCTGGCCTATGAAT ATTTTGTGATCCAGGTGCAGGAAGCGAACAACGTTGAAA CCGCGCATAACTTTACCGTGCCGGGCAATCTGCGTGCGGC GGATATTCCGGGCCTGAAAGTGGCGACCAGCTATCGTGT GAGCATTTATGGCGTGGCGCGTGGCTATCGTACCCCGGTT CTGAGCGCGGAAACCAGCACCGCTAGCGGCCTGAACGAC ATCTTCGAGGCTCAGAAAATCGAATGGCACGAAGGTACC CATCACCATCACCACCAC	62
人類TNC-A4 + avi標記+ his_6標記	GAAGATCTGCCGCAGCTGGGCGATCTGGCCGTGAGCGAA GTGGGCTGGGATGGCCTGCGTCTGAACTGGACCGCGGCG GATAACGCGTATGAACATTTTGTGATTCAGGTGCAGGAA GTGAACAAAGTTGAAGCGGCGCAGAACCTGACCCTGCCG GGCAGCCTGCGTGCGGTGGATATTCCGGGCCTGGAAGCG GCGACCCCGTATCGTGTGAGCATCTATGGCGTGATTCGTG GCTATCGTACCCCGGTTCTGAGCGCGGAAGCGAGCACCG CTAGCGGCCTGAACGACATCTTCGAGGCTCAGAAAATCG AATGGCACGAAGGTACCCATCACCATCACCACCAC	64
鼠類TNC-A4 + avi標記+ his_6標記	ATTTCAGAATTCGGATCCCTGACCGAAGATCTGCCGCAGC TGGGCGGTCTGAGCGTGACCGAAGTGAGCTGGGATGGCC TGACCCTGAACTGGACCACCGATGATCTGGCCTATAAACA TTTTGTGGTGCAGGTGCAGGAAGCGAACAACGTTGAAGC GGCGCAGAACCTGACCGTTCCGGGTAGCCTGCGTGCGGT GGATATTCCGGGCCTGAAAGCGGATACCCCGTATCGTGTG AGCATTTATGGCGTGATTCAGGGCTATCGTACCCCGATGC TGTCTACCGATGTGAGCACCGCTAGCGGCCTGAACGACAT CTTCGAGGCTCAGAAAATCGAATGGCACGAAGGTACCCA TCACCATCACCACCAC	66

表 8

構築體	聚核苷酸序列	SEQ ID NO
源自L19單株抗體之Fab重鏈-源自L19單株抗體之IL2-Fab重鏈的C125A變異體	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAG CCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGAT TCACCTTTAGCAGTTTTTCGATGAGCTGGGTCCGCCAGGC TCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCTATTTCCGGT AGTTCGGGTACCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGC CGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGT ATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCG TATATTACTGTGCGAAACCGTTTCCGTATTTTGACTACTG GGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGTGCTAGCAC CAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAG AGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTC AAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAAC TCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTG TCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGT GACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATC TGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGAT AAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACTCCGGCGGAGGA GGGAGCGGCGGAGGTGGCTCCGGAGGTGGCGGAGCACCT ACTTCAAGTTCTACAAAGAAAACACAGCTACAACTGGAG CATTTACTGCTGGATTTACAGATGATTTTGAATGGAATTA ATAATTACAAGAATCCCAAACTCACCAGGATGCTCACATT TAAGTTTTACATGCCCAAGAAGGCCACAGAACTGAAACA TCTTCAGTGTCTAGAAGAAGAACTCAAACCTCTGGAGGA AGTGCTAAATTTAGCTCAAAGCAAAAACTTTCACTTAAGA CCCAGGGACTTAATCAGCAATATCAACGTAATAGTTCTGG AACTAAAGGGATCTGAAACAACATTCATGTGTGAATATG CTGATGAGACAGCAACCATTGTAGAATTTCTGAACAGAT GGATTACCTTTGCCCAAAGCATCATCTCAACACTGACTTC CGGCGGAGGAGGATCCGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGG CGGAGAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGT ACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCT GGATTCACCTTTAGCAGTTTTTCGATGAGCTGGGTCCGCC AGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCTATTTC CGGTAGTTCGGGTACCACATACTACGCAGACTCCGTGAA GGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACAC GCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACAC GGCCGTATATTACTGTGCGAAACCGTTTCCGTATTTTGAC TACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGTGCTA GCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTC CAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCT GGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTG GAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCC GGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGC GTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCT ACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG TGGATAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACTGA	108
源自L19單株抗體之Fab輕鏈	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGT CTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTC AGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGA AACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATTATGCATC CAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAG TGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTG GAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGACGG GTCGTATTCCTCCGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGG AAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTT CCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCT	109

構築體	聚核苷酸序列	SEQ ID NO
	GTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCA AAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTA ACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACA GCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAG CAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCA CCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCA ACAGGGGAGAGTGTTAG	
源自L19單株抗體之scFv-8個胺基酸連接子-IL2之C125A變異體	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAG CCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGAT TCACCTTTAGCAGTTTTTCGATGAGCTGGGTCCGCCAGGC TCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCTATTTCCGGT AGTTCGGGTACCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGC CGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGT ATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCG TATATTACTGTGCGAAACCGTTTCCGTATTTTGACTACTG GGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGTAGCGGCGG GAGCGGCGGGGCTAGCGAAATTGTGTTGACGCAGTCTCC AGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTC TCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAG CCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATTATGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGAC AGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCA CCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTA CTGTCAGCAGACGGGTCGTATTCCTCCGACGTTCGGCCAA GGGACCAAGGTGGAAATCTCCGTGCTGTCTTCCTCATCGG GTAGTAGCTCTTCCGGCTCATCGTCCTCCGGAGCACCTAC TTCAAGTTCTACAAAGAAAACACAGCTACAACTGGAGCA TTTACTGCTGGATTTACAGATGATTTTGAATGGAATTAAT AATTACAAGAATCCCAAACTCACCAGGATGCTCACATTTA AGTTTTACATGCCCAAGAAGGCCACAGAACTGAAACATC TTCAGTGTCTAGAAGAAGAACTCAAACCTCTGGAGGAAG TGCTAAATTTAGCTCAAAGCAAAAACTTTCACTTAAGACC CAGGGACTTAATCAGCAATATCAACGTAATAGTTCTGGA ACTAAAGGGATCTGAAACAACATTCATGTGTGAATATGCT GATGAGACAGCAACCATTGTAGAATTTCTGAACAGATGG ATTACCTTTGCCCAAAGCATCATCTCAACACTGACTTGA	110
F16-微型雙功能抗體-IL2 DNA	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAG CCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGAT TCACCTTTAGCCGGTATGGTATGAGCTGGGTCCGCCAGGC TCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGG TAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGG CCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTG TATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCC GTATATTACTGTGCGAAAGCGCATAATGCTTTTGACTACT GGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTGTCGAGTGCTAGCG GCGGATCGTCTGAGCTGACTCAGGACCCTGCTGTGTCTGT GGCCTTGGGACAGACAGTCAGGATCACATGCCAAGGAGA CAGCCTCAGAAGCTATTATGCAAGCTGGTACCAGCAGAA GCCAGGACAGGCCCCTGTACTTGTCATCTATGGTAAAAAC AACCGGCCCTCAGGGATCCCAGACCGATTCTCTGGCTCCA GCTCAGGAAACACAGCTTCCTTGACCATCACTGGGGCTCA GGCGGAAGATGAGGCTGACTATTACTGTAACTCCTCTGTT TATACTATGCCGCCCGTGGTATTCGGCGGAGGGACCAAG	111

構築體	聚核苷酸序列	SEQ ID NO
	CTGACCGTCCTAGGCTCTTCCTCATCGGGTAGTAGCTCTT CCGGCTCATCGTCCTCCGGAGCACCTACTTCAAGTTCTAC AAAGAAAACACAGCTACAACTGGAGCATTTACTGCTGGA TTTACAGATGATTTTGAATGGAATTAATAATTACAAGAAT CCCAAACTCACCAGGATGCTCACATTTAAGTTTTACATGC CCAAGAAGGCCACAGAACTGAAACATCTTCAGTGTCTAG AAGAAGAACTCAAACCTCTGGAGGAAGTGCTAAATTTAG CTCAAAGCAAAAACTTTCACTTAAGACCCAGGGACTTAAT CAGCAATATCAACGTAATAGTTCTGGAACTAAAGGGATC TGAAACAACATTCATGTGTGAATATGCTGATGAGACAGC AACCATTGTAGAATTTCTGAACAGATGGATTACCTTTGCC CAAAGCATCATCTCAACACTGACTTGA	
scFv-IL2-scFv (F16, DNA)	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAG CCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGAT TCACCTTTAGCCGGTATGGTATGAGCTGGGTCCGCCAGGC TCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGG TAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGG CCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTG TATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCC GTATATTACTGTGCGAAAGCGCATAATGCTTTTGACTACT GGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTGTCGAGAGGTGGAG GCGGTTCAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGT CTGAGCTGACTCAGGACCCTGCTGTGTCTGTGGCCTTGGG ACAGACAGTCAGGATCACATGCCAAGGAGACAGCCTCAG AAGCTATTATGCAAGCTGGTACCAGCAGAAGCCAGGACA GGCCCCTGTACTTGTCATCTATGGTAAAAACAACCGGCCC TCAGGGATCCCAGACCGATTCTCTGGCTCCAGCTCAGGAA ACACAGCTTCCTTGACCATCACTGGGGCTCAGGCGGAAG ATGAGGCTGACTATTACTGTAACTCCTCTGTTTATACTAT GCCGCCCGTGGTATTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGT CCTAGGCTCTTCCTCATCGGGTAGTAGCTCTTCCGGCTCA TCGTCCTCCGGAGCACCTACTTCAAGTTCTACAAAGAAAA CACAGCTACAACTGGAGCATTTACTGCTGGATTTACAGAT GATTTTGAATGGAATTAATAATTACAAGAATCCCAAACTC ACCAGGATGCTCACATTTAAGTTTTACATGCCCAAGAAGG CCACAGAACTGAAACATCTTCAGTGTCTAGAAGAAGAAC TCAAACCTCTGGAGGAAGTGCTAAATTTAGCTCAAAGCA AAAACTTTCACTTAAGACCCAGGGACTTAATCAGCAATAT CAACGTAATAGTTCTGGAACTAAAGGGATCTGAAACAAC ATTCATGTGTGAATATGCTGATGAGACAGCAACCATTGTA GAATTTCTGAACAGATGGATTACCTTTGCCCAAAGCATCA TCTCAACACTGACTTCCGGCGGAGGAGGGAGCGGCGGAG GTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGTCTGAGCTCACTCAGGA CCCTGCTGTGTCTGTGGCCTTGGGACAGACAGTCAGGATC ACATGCCAAGGAGACAGCCTCAGAAGCTATTATGCAAGC TGGTACCAGCAGAAGCCAGGACAGGCCCCTGTACTTGTC ATCTATGGTAAAAACAACCGGCCCTCAGGGATCCCAGAC CGATTCTCTGGCTCCAGCTCAGGAAACACAGCTTCCTTGA CCATCACTGGGGCTCAGGCGGAAGATGAGGCTGACTATT ACTGTAACTCCTCTGTTTATACTATGCCGCCCGTGGTATTC GGCGGAGGGACCAAGCTTACCGTACTAGGCTCAGGAGGC GGTTCAGGCGGAGGTTCTGGCGGCGGTAGCGGATCGGAG GTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCT	112

構築體	聚核苷酸序列	SEQ ID NO
	GGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCA CCTTTAGCCGGTATGGTATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCC AGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAG TGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCG GTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTA TATTACTGTGCGAAAGCGCATAATGCTTTTGACTACTGGG GCCAGGGAACCCTGGTCACCGTGTCGTGA	
Fab-IL2-Fab (F16，重鏈細胞因子融合構築體，DNA)	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAG CCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGAT TCACCTTTAGCCGGTATGGTATGAGCTGGGTCCGCCAGGC TCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGG TAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGG CCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTG TATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCC GTATATTACTGTGCGAAAGCGCATAATGCTTTTGACTACT GGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTGTCGAGTGCTAGCA CCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAA GAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGT CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAA CTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCT GTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGG TGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACAT CTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGA TAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACTCTTCCTCATCG GGTAGTAGCTCTTCCGGCTCATCGTCCTCCGGAGCACCTA CTTCAAGTTCTACAAAGAAAACACAGCTACAACTGGAGC ATTTACTGCTGGATTTACAGATGATTTTGAATGGAATTAA TAATTACAAGAATCCCAAACTCACCAGGATGCTCACATTT AAGTTTTACATGCCCAAGAAGGCCACAGAACTGAAACAT CTTCAGTGTCTAGAAGAAGAACTCAAACCTCTGGAGGAA GTGCTAAATTTAGCTCAAAGCAAAAACTTTCACTTAAGAC CCAGGGACTTAATCAGCAATATCAACGTAATAGTTCTGGA ACTAAAGGGATCTGAAACAACATTCATGTGTGAATATGCT GATGAGACAGCAACCATTGTAGAATTTCTGAACAGATGG ATTACCTTTGCCCAAAGCATCATCTCAACACTGACTTCCG GCGGAGGAGGGAGCGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCG GAGAGGTGCAATTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTAC AGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGG ATTCACCTTTAGCCGGTATGGTATGAGCTGGGTCCGCCAG GCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGT GGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAG GGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACG CTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACG GCCGTATATTACTGTGCGAAAGCGCATAATGCTTTTGACT ACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTGTCGAGTGCTA GCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTC CAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCT GGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTG GAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCC GGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGC GTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCT ACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG	113

構築體	聚核苷酸序列	SEQ ID NO
	TGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACTGA	
F16，輕鏈，DNA	TCTTCTGAGCTGACTCAGGACCCTGCTGTGTCTGTGGCCT TGGGACAGACAGTCAGGATCACATGCCAAGGAGACAGCC TCAGAAGCTATTATGCAAGCTGGTACCAGCAGAAGCCAG GACAGGCCCCTGTACTTGTCATCTATGGTAAAAACAACCG GCCCTCAGGGATCCCAGACCGATTCTCTGGCTCCAGCTCA GGAAACACAGCTTCCTTGACCATCACTGGGGCTCAGGCG GAAGATGAGGCTGACTATTACTGTAACTCCTCTGTTTATA CTATGCCGCCCGTGGTATTCGGCGGAGGGACCAAGCTGA CCGTCCTAGGTCAACCCAAGGCTGCCCCCAGCGTGACCCT GTTCCCCCCCAGCAGCGAGGAACTGCAGGCCAACAAGGC CACCCTGGTCTGCCTGATCAGCGACTTCTACCCAGGCGCC GTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGACAGCAGCCCCGTGAAG GCCGGCGTGGAGACCACCACCCCCAGCAAGCAGAGCAAC AACAAGTACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCC GAGCAGTGGAAGAGCCACAGGTCCTACAGCTGCCAGGTG ACCCACGAGGGCAGCACCGTGGAGAAAACCGTGGCCCCC ACCGAGTGCAGCTGA	114
IL2R-β-Fc（孔）融合蛋白，DNA	ATGGACATGAGGGTCCCCGCTCAGCTCCTGGGCCTCCTGC TGCTCTGGTTCCCAGGTGCCAGGTGTGCGGTGAATGGCAC TTCCCAGTTCACATGCTTCTACAACTCGAGAGCCAACATC TCCTGTGTCTGGAGCCAAGATGGGGCTCTGCAGGACACTT CCTGCCAAGTCCATGCCTGGCCGGACAGACGGCGGTGGA ACCAAACCTGTGAGCTGCTCCCCGTGAGTCAAGCATCCTG GGCCTGCAACCTGATCCTCGGAGCCCCAGATTCTCAGAAA CTGACCACAGTTGACATCGTCACCCTGAGGGTGCTGTGCC GTGAGGGGGTGCGATGGAGGGTGATGGCCATCCAGGACT TCAAGCCCTTTGAGAACCTTCGCCTGATGGCCCCCATCTC CCTCCAAGTTGTCCACGTGGAGACCCACAGATGCAACAT AAGCTGGGAAATCTCCCAAGCCTCCCACTACTTTGAAAGA CACCTGGAGTTCGAGGCCCGGACGCTGTCCCCAGGCCAC ACCTGGGAGGAGGCCCCCCTGCTGACTCTCAAGCAGAAG CAGGAATGGATCTGCCTGGAGACGCTCACCCCAGACACC CAGTATGAGTTTCAGGTGCGGGTCAAGCCTCTGCAAGGC GAGTTCACGACCTGGAGCCCCTGGAGCCAGCCCCTGGCCT TCAGAACAAAGCCTGCAGCCCTTGGGAAGGACACCGGAG CTCAGGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCAC CTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCC AAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGA GGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCC TGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGT GCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAA CAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCAC CAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTC TCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCT CCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTGCA CCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGG TCAGCCTCTCGTGCGCAGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGA CATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAA CAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGG CTCCTTCTTCCTCGTGAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGC ATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCT	115

構築體	聚核苷酸序列	SEQ ID NO
	CCCTGTCTCCGGGTAAATGA	
IL2R-γ-Fc（結），DNA	ATGTTGAAGCCATCATTACCATTCACATCCCTCTTATTCCT GCAGCTGCCCCTGCTGGGAGTGGGGCTGAACACGACAAT TCTGACGCCCAATGGGAATGAAGACACCACAGCTGATTT CTTCCTGACCACTATGCCCACTGACTCCCTCAGTGTTTCCA CTCTGCCCCTCCCAGAGGTTCAGTGTTTTGTGTTCAATGTC GAGTACATGAATTGCACTTGGAACAGCAGCTCTGAGCCC CAGCCTACCAACCTCACTCTGCATTATTGGTACAAGAACT CGGATAATGATAAAGTCCAGAAGTGCAGCCACTATCTATT CTCTGAAGAAATCACTTCTGGCTGTCAGTTGCAAAAAAAG GAGATCCACCTCTACCAAACATTTGTTGTTCAGCTCCAGG ACCCACGGGAACCCAGGAGACAGGCCACACAGATGCTAA AACTGCAGAATCTGGTGATCCCCTGGGCTCCAGAGAACCT AACACTTCACAAACTGAGTGAATCCCAGCTAGAACTGAA CTGGAACAACAGATTCTTGAACCACTGTTTGGAGCACTTG GTGCAGTACCGGACTGACTGGGACCACAGCTGGACTGAA CAATCAGTGGATTATAGACATAAGTTCTCCTTGCCTAGTG TGGATGGGCAGAAACGCTACACGTTTCGTGTTCGGAGCC GCTTTAACCCACTCTGTGGAAGTGCTCAGCATTGGAGTGA ATGGAGCCACCCAATCCACTGGGGGAGCAATACTTCAAA AGAGAATCCTTTCCTGTTTGCATTGGAAGCCGGAGCTCAG GACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAA CTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAAC CCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCAC ATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGT CAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAA TGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCAC GTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGAC TGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAAC AAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTG CCCCCATGCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGC CTGTGGTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCG CCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACT ACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTT CTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTG GCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAG GCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGT CTCCGGGTAAATGA	116
Fab-IL12-Fab L19抗體，鼠類scIL12，DNA	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAG CCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGAT TCACCTTTAGCAGTTTTTCGATGAGCTGGGTCCGCCAGGC TCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCTATTTCCGGT AGTTCGGGTACCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGC CGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGT ATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCG TATATTACTGTGCGAAACCGTTTCCGTATTTTGACTACTG GGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGTGCTAGCAC CAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAG AGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTC AAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAAC TCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTG TCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGT	117

構築體	聚核苷酸序列	SEQ ID NO
	GACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATC TGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGAT AAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACTCCGGCGGAGGA GGGAGCGGCGGAGGTGGCTCCGGAGGGGGCGGAGCCAT GTGGGAGCTGGAAAAGGACGTGTACGTGGTGGAGGTGGA CTGGACCCCCGACGCCCCTGGCGAGACAGTGAACCTGAC CTGCGACACCCCCGAAGAGGACGACATCACCTGGACCAG CGACCAGCGGCACGGCGTGATCGGCAGCGGCAAGACCCT GACCATCACCGTGAAAGAGTTTCTGGACGCCGGCCAGTA CACCTGCCACAAGGGCGGCGAGACACTGAGCCACAGCCA CCTGCTGCTGCACAAGAAAGAGAACGGCATCTGGTCCAC CGAGATCCTGAAGAACTTCAAGAACAAGACCTTCCTGAA GTGCGAGGCCCCCAACTACAGCGGCCGGTTCACCTGCAG CTGGCTGGTGCAGCGGAACATGGACCTGAAGTTCAACAT CAAGAGCAGCAGCAGCCCCCCTGACAGCAGGGCCGTGAC CTGCGGCATGGCCAGCCTGAGCGCCGAGAAGGTGACCCT GGACCAGAGGGACTACGAGAAGTACAGCGTGAGCTGCCA GGAAGATGTCACCTGCCCCACCGCCGAGGAAACCCTGCC CATCGAGCTGGCCCTGGAAGCCCGGCAGCAGAACAAGTA CGAGAACTACTCTACCAGCTTCTTCATCCGGGACATCATC AAGCCCGACCCCCCCAAGAACCTGCAGATGAAGCCCCTG AAGAACAGCCAGGTGGAGGTGTCCTGGGAGTACCCTGAC AGCTGGTCCACCCCCAGAAGCTACTTCAGCCTGAAGTTCT TCGTGAGAATCCAGCGGAAGAAAGAAAAGATGAAAGAG ACAGAGGAAGGCTGCAACCAGAAGGGCGCCTTCTTCGTC GAGAAAACCAGCACCGAGGTGCAGTGCAAGGGCGGCAA CGTGTGCGTGCAGGCCCAGGACCGGTACTACAACAGCAG CTGCAGCAAGTGGGCCTGCGTGCCCTGCAGAGTGCGGTCT GGCGGCGACGGCTCTGGCGGCGGAGGAAGCGGCGGAGG GGGCAGCAGAGTGATCCCCGTGAGCGGCCCTGCCCGGTG CCTGAGCCAGAGCCGGAACCTGCTGAAAACCACCGACGA CATGGTGAAAACCGCCAGAGAGAAGCTGAAGCACTACAG CTGCACAGCCGAGGACATCGACCACGAGGACATCACCCG GGACCAGACCAGCACCCTGAAAACCTGCCTGCCCCTGGA ACTGCACAAAAACGAGAGCTGCCTGGCCACCCGGGAGAC AAGCAGCACCACCCGGGGCAGCTGCCTGCCTCCCCAGAA AACCTCCCTGATGATGACCCTGTGCCTGGGCAGCATCTAC GAGGACCTGAAGATGTACCAGACCGAGTTCCAGGCCATC AACGCCGCCCTGCAGAACCACAATCACCAGCAGATCATC CTGGACAAGGGCATGCTGGTCGCCATCGACGAGCTGATG CAGAGCCTGAACCACAACGGCGAAACCCTGCGGCAGAAA CCCCCCGTGGGCGAGGCCGACCCCTACCGGGTGAAGATG AAGCTGTGCATCCTGCTGCACGCCTTCAGCACCCGGGTGG TGACCATCAACCGGGTGATGGGCTACCTGTCCTCTGCCGG GGGAGGGGGATCCGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGG AGAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACA GCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGA TTCACCTTTAGCAGTTTTTCGATGAGCTGGGTCCGCCAGG CTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCTATTTCCGG TAGTTCGGGTACCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGG CCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTG TATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCC GTATATTACTGTGCGAAACCGTTTCCGTATTTTGACTACT	

構築體	聚核苷酸序列	SEQ ID NO
	GGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGTGCTAGCA CCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAA GAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGT CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAA CTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCT GTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGG TGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACAT CTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGA TAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACTGA	
Fab-IL12-FabL19抗體，人類scIL12，DNA	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAG CCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGAT TCACCTTTAGCAGTTTTTCGATGAGCTGGGTCCGCCAGGC TCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCTATTAGAGG TAGTTCGGGTACCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGG CCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTG TATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCC GTATATTACTGTGCGAAACCGTTTCCGTATTTTGACTACT GGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGTGCTAGCA CCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAA GAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGT CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAA CTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCT GTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGG TGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACAT CTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGA TAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACTCCGGCGGAGG AGGGAGCGGCGGAGGTGGCTCCGGAGGGGGCGGAATCTG GGAGCTGAAGAAAGACGTGTACGTGGTGGAGCTGGACTG GTATCCCGACGCCCCTGGCGAGATGGTGGTGCTGACCTGC GACACCCCCGAAGAGGACGGCATCACCTGGACCCTGGAC CAGAGCAGCGAGGTGCTGGGCAGCGGCAAGACCCTGACC ATCCAGGTGAAAGAGTTCGGCGACGCCGGCCAGTACACC TGCCACAAGGGCGGCGAAGTGCTGTCCCACAGCCTGCTG CTGCTGCACAAGAAAGAGGATGGCATCTGGTCCACCGAC ATCCTGAAGGACCAGAAAGAGCCCAAGAACAAGACCTTC CTGCGGTGCGAGGCCAAGAACTACAGCGGCCGGTTCACC TGTTGGTGGCTGACCACCATCAGCACCGACCTGACCTTCA GCGTGAAGAGCAGCCGGGGCAGCAGCGACCCTCAGGGCG TGACCTGCGGAGCCGCCACCCTGAGCGCCGAGAGAGTGC GGGGCGACAACAAAGAGTACGAGTACAGCGTCGAGTGCC AGGAAGATAGCGCCTGCCCTGCCGCCGAGGAAAGCCTGC CCATCGAGGTGATGGTGGACGCCGTGCACAAGCTGAAGT ACGAGAACTACACCAGCAGCTTTTTCATCCGGGACATCAT CAAGCCCGACCCCCCCAAGAACCTGCAGCTGAAGCCCCT GAAGAACAGCCGGCAGGTGGAGGTGTCCTGGGAGTACCC TGACACCTGGTCCACCCCCCACAGCTACTTCAGCCTGACA TTCTGTGTGCAGGTGCAGGGCAAGAGCAAGCGGGAGAAG AAAGACCGGGTGTTCACCGACAAGACCAGCGCCACCGTG ATCTGCCGGAAGAACGCCAGCATCAGCGTGCGGGCCCAG GACCGGTACTACAGCAGCTCCTGGTCCGAGTGGGCCAGC GTGCCTTGCAGCGGCGGAGGGGGCTCTGGCGGCGGAGGA TCTGGGGGAGGGGGCAGCCGGAACCTGCCCGTGGCCACC CCCGACCCCGGCATGTTCCCCTGCCTGCACCACAGCCAGA	118

構築體	聚核苷酸序列	SEQ ID NO
	ACCTGCTGCGGGCCGTGAGCAACATGCTGCAGAAGGCCC GGCAGACCCTGGAATTCTACCCCTGCACCAGCGAGGAAA TCGACCACGAGGACATCACCAAGGATAAGACCAGCACCG TGGAGGCCTGCCTGCCCCTGGAACTGACCAAGAACGAGA GCTGCCTGAACAGCCGGGAGACAAGCTTCATCACCAACG GCAGCTGCCTGGCCAGCAGAAAGACCAGCTTCATGATGG CCCTGTGCCTGAGCAGCATCTACGAGGACCTGAAGATGT ACCAGGTGGAGTTCAAGACCATGAACGCCAAGCTGCTGA TGGACCCCAAGCGGCAGATCTTCCTGGATCAGAACATGCT GGCCGTGATCGACGAGCTGATGCAGGCCCTGAACTTCAA CAGCGAGACAGTGCCCCAGAAGTCCAGCCTGGAAGAGCC CGACTTCTACAAGACCAAGATCAAGCTGTGCATCCTGCTG CACGCCTTCAGAATCCGGGCCGTGACCATCGACCGGGTG ATGAGCTACCTGAACGCCAGCGGAGGGGGGGGATCCGGC GGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGAGAGGTGCAGCTGTTG GAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTG AGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGCAGTT TTTCGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGC TGGAGTGGGTCTCATCTATTAGAGGTAGTTCGGGTACCAC ATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCC AGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAAC AGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCG AAACCGTTTCCGTATTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCC TGGTCACCGTCTCGAGTGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGT CTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGC ACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCG AACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCA GCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGG ACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGC AGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCAC AAGCCCAGCAACACCAAGGTGGATAAGAAAGTTGAGCCC AAATCTTGTGACTGA	
Fab-GMCSF-Fab L19抗體，人類GM-CSF，DNA	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAG CCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGAT TCACCTTTAGCAGTTTTTCGATGAGCTGGGTCCGCCAGGC TCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCTATTAGAGG TAGTTCGGGTACCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGG CCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTG TATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCC GTATATTACTGTGCGAAACCGTTTCCGTATTTTGACTACT GGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGTGCTAGCA CCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAA GAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGT CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAA CTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCT GTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGG TGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACAT CTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGA TAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACTCCGGCGGAGG AGGGAGCGGCGGAGGTGGCTCCGGAGGTGGCGGAGCACC CGCCCGCTCGCCCAGCCCCAGCACGCAGCCCTGGGAGCA TGTGAATGCCATCCAGGAGGCCCGGCGTCTCCTGAACCTG AGTAGAGACACTGCTGCTGAGATGAATGAAACAGTAGAA	119

構築體	聚核苷酸序列	SEQ ID NO
	GTCATCTCAGAAATGTTTGACCTCCAGGAGCCGACCTGCC TACAGACCCGCCTGGAGCTGTACAAGCAGGGCCTGCGGG GCAGCCTCACCAAGCTCAAGGGCCCCTTGACCATGATGG CCAGCCACTACAAGCAGCACTGCCCTCCAACCCCGGAAA CTTCCTGTGCAACCCAGATTATCACCTTTGAAAGTTTCAA AGAGAACCTGAAGGACTTTCTGCTTGTCATCCCCTTTGAC TGCTGGGAGCCAGTCCAGGAGTCCGGCGGAGGAGGATCC GGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGAGAGGTGCAGCTG TTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCC CTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGCA GTTTTTCGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGG GGCTGGAGTGGGTCTCATCTATTAGAGGTAGTTCGGGTAC CACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATC TCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATG AACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGT GCGAAACCGTTTCCGTATTTTGACTACTGGGGCCAGGGAA CCCTGGTCACCGTCTCGAGTGCTAGCACCAAGGGCCCATC GGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGG GGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCC CCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGA CCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTC AGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCC AGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAT CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGATAAGAAAGTTGAG CCCAAATCTTGTGACTGA	
Fab-IFNα2-Fab， L19抗體，DNA	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAG CCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGAT TCACCTTTAGCAGTTTTTCGATGAGCTGGGTCCGCCAGGC TCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCTATTAGAGG TAGTTCGGGTACCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGG CCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTG TATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCC GTATATTACTGTGCGAAACCGTTTCCGTATTTTGACTACT GGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGTGCTAGCA CCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAA GAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGT CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAA CTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCT GTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGG TGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACAT CTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGA TAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACTCCGGCGGAGG AGGGAGCGGCGGAGGTGGCTCCGGAGGGGGCGGATGCG ACCTGCCCCAGACCCACAGCCTGGGCAACAGACGGGCCC TGATCCTGCTGGCCCAGATGCGGCGGATCAGCCCCTTCAG CTGCCTGAAGGACCGGCACGACTTCGGCTTCCCCCAGGA AGAGTTCGACGGCAACCAGTTCCAGAAGGCCCAGGCCAT CAGCGTGCTGCACGAGATGATCCAGCAGACCTTCAACCT GTTCAGCACCAAGGACAGCAGCGCCGCCTGGGACGAGAG CCTGCTGGAAAAGTTCTACACCGAGCTGTACCAGCAGCTG AACGACCTGGAAGCCTGCGTGATCCAGGAAGTGGGCGTC GAGGAAACCCCCCTGATGAACGTGGACAGCATCCTGGCC GTGAAGAAGTACTTCCAGCGGATCACCCTGTACCTGACCG	120

構築體	聚核苷酸序列	SEQ ID NO
	AGAAGAAGTATAGCCCCTGCGCCTGGGAGGTGGTGCGGG CCGAGATCATGCGGAGCTTCAGCCTGAGCACCAACCTGC AGGAACGGCTGCGGCGGAAAGAGAGCGGCGGAGGGGGA TCCGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGAGAGGTGCAG CTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGG TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTA GCAGTTTTTCGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAA GGGGCTGGAGTGGGTCTCATCTATTAGAGGTAGTTCGGGT ACCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACC ATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTAC TGTGCGAAACCGTTTCCGTATTTTGACTACTGGGGCCAGG GAACCCTGGTCACCGTCTCGAGTGCTAGCACCAAGGGCC CATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTC TGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTA CTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGT CCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCC CTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTG AATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGATAAGAAAGTT GAGCCCAAATCTTGTGACTGA	
3F2 Fab-IL2-Fab（重鏈細胞因子融合構築體）	GAGGTGCAATTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAG CCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCCGGAT TCACCTTTAGCAGTTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGC TCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGG TAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGG CCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTG TATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCC GTATATTACTGTGCGAAAGGGTGGTTTGGTGGTTTTAACT ACTGGGGCCAAGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGTGCTA GCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTC CAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCT GGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTG GAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCC GGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGC GTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCT ACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG TGGATAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACTCCGGCG GAGGAGGGAGCGGCGGAGGTGGCTCCGGAGGTGGCGGA GCACCTACTTCAAGTTCTACAAAGAAAACACAGCTACAA CTGGAGCATTTACTGCTGGATTTACAGATGATTTTGAATG GAATTAATAATTACAAGAATCCCAAACTCACCAGGATGC TCACATTTAAGTTTTACATGCCCAAGAAGGCCACAGAACT GAAACATCTTCAGTGTCTAGAAGAAGAACTCAAACCTCT GGAGGAAGTGCTAAATTTAGCTCAAAGCAAAAACTTTCA CTTAAGACCCAGGGACTTAATCAGCAATATCAACGTAAT AGTTCTGGAACTAAAGGGATCTGAAACAACATTCATGTGT GAATATGCTGATGAGACAGCAACCATTGTAGAATTTCTGA ACAGATGGATTACCTTTGCCCAAAGCATCATCTCAACACT GACTTCCGGCGGAGGAGGATCCGGCGGAGGTGGCTCTGG CGGTGGCGGAGAGGTGCAATTGTTGGAGTCTGGGGGAGG CTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCA GCCTCCGGATTCACCTTTAGCAGTTATGCCATGAGCTGGG	210

構築體	聚核苷酸序列	SEQ ID NO
	TCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAG CTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTC CGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAA GAACACGCTGTATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAAAGGGTGGTTTGGT GGTTTTAACTACTGGGGCCAAGGAACCCTGGTCACCGTCT CGAGTGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGC ACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCT GGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGAC GGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCA CACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCC CTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCA CCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCA ACACCAAGGTGGATAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTG ACTGA	
4G8 Fab-IL2-Fab（重鏈細胞因子融合構築體）	GAGGTGCAATTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAG CCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCCGGAT TCACCTTTAGCAGTTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGC TCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGG TAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGG CCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTG TATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCC GTATATTACTGTGCGAAAGGGTGGCTGGGTAATTTTGACT ACTGGGGCCAAGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGTGCTA GCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTC CAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCT GGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTG GAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCC GGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGC GTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCT ACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG TGGATAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACTCCGGCG GAGGAGGGAGCGGCGGAGGTGGCTCCGGAGGTGGCGGA GCACCTACTTCAAGTTCTACAAAGAAAACACAGCTACAA CTGGAGCATTTACTGCTGGATTTACAGATGATTTTGAATG GAATTAATAATTACAAGAATCCCAAACTCACCAGGATGC TCACATTTAAGTTTTACATGCCCAAGAAGGCCACAGAACT GAAACATCTTCAGTGTCTAGAAGAAGAACTCAAACCTCT GGAGGAAGTGCTAAATTTAGCTCAAAGCAAAAACTTTCA CTTAAGACCCAGGGACTTAATCAGCAATATCAACGTAAT AGTTCTGGAACTAAAGGGATCTGAAACAACATTCATGTGT GAATATGCTGATGAGACAGCAACCATTGTAGAATTTCTGA ACAGATGGATTACCTTTGCCCAAAGCATCATCTCAACACT GACTTCCGGCGGAGGAGGATCCGGCGGAGGTGGCTCTGG CGGTGGCGGAGAGGTGCAATTGTTGGAGTCTGGGGGAGG CTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCA GCCTCCGGATTCACCTTTAGCAGTTATGCCATGAGCTGGG TCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAG CTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTC CGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAA GAACACGCTGTATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAAAGGGTGGCTGGG TAATTTTGACTACTGGGGCCAAGGAACCCTGGTCACCGTC	212

構築體	聚核苷酸序列	SEQ ID NO
	TCGAGTGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGG CACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCT GGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGAC GGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCA CACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCC CTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCA CCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCA ACACCAAGGTGGATAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTG ACTGA	
3D9 Fab-IL2-Fab（重鏈細胞因子融合構築體）	GAGGTGCAATTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAG CCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCCGGAT TCACCTTTAGCAGTTATGCTATGAGCTGGGTCCGCCAGAC TCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTGGTGTT AGTACTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGC CGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGT ATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCG TATATTACTGTGCGAAAGGTTGGCTGGGTCCTTTTGACTA CTGGGGCCAAGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGTGCTAG CACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTG GTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGG AACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG GCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCG TGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTA CATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGT GGATAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACTCCGGCGG AGGAGGGAGCGGCGGAGGTGGCTCCGGAGGTGGCGGAG CACCTACTTCAAGTTCTACAAAGAAAACACAGCTACAACT GGAGCATTTACTGCTGGATTTACAGATGATTTTGAATGGA ATTAATAATTACAAGAATCCCAAACTCACCAGGATGCTCA CATTTAAGTTTTACATGCCCAAGAAGGCCACAGAACTGA AACATCTTCAGTGTCTAGAAGAAGAACTCAAACCTCTGG AGGAAGTGCTAAATTTAGCTCAAAGCAAAAACTTTCACTT AAGACCCAGGGACTTAATCAGCAATATCAACGTAATAGT TCTGGAACTAAAGGGATCTGAAACAACATTCATGTGTGA ATATGCTGATGAGACAGCAACCATTGTAGAATTTCTGAAC AGATGGATTACCTTTGCCCAAAGCATCATCTCAACACTGA CTTCCGGCGGAGGAGGATCCGGCGGAGGTGGCTCTGGCG GTGGCGGAGAGGTGCAATTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCT TGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGC CTCCGGATTCACCTTTAGCAGTTATGCTATGAGCTGGGTC CGCCAGACTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCT ATTGGTGTTAGTACTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCG TGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGA ACACGCTGTATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGG ACACGGCCGTATATTACTGTGCGAAAGGTTGGCTGGGTCC TTTTGACTACTGGGGCCAAGGAACCCTGGTCACCGTCTCG AGTGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCAC CCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGG GCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGT GTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACAC CTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACC	214

構築體	聚核苷酸序列	SEQ ID NO
	CAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAAC ACCAAGGTGGATAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGAC TGA	
2F11 Fab-IL2-Fab（重鏈細胞因子融合構築體）	GAGGTGCAATTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAG CCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCCGGAT TCACCTTTAGCAGTTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGC TCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGG TAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGG CCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTG TATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCC GTATATTACTGTGCGAAATGGAGATGGATGATGTTTGACT ACTGGGGCCAAGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGTGCTA GCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTC CAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCT GGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTG GAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCC GGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGC GTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCT ACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG TGGATAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACTCCGGCG GAGGAGGGAGCGGCGGAGGTGGCTCCGGAGGTGGCGGA GCACCTACTTCAAGTTCTACAAAGAAAACACAGCTACAA CTGGAGCATTTACTGCTGGATTTACAGATGATTTTGAATG GAATTAATAATTACAAGAATCCCAAACTCACCAGGATGC TCACATTTAAGTTTTACATGCCCAAGAAGGCCACAGAACT GAAACATCTTCAGTGTCTAGAAGAAGAACTCAAACCTCT GGAGGAAGTGCTAAATTTAGCTCAAAGCAAAAACTTTCA CTTAAGACCCAGGGACTTAATCAGCAATATCAACGTAAT AGTTCTGGAACTAAAGGGATCTGAAACAACATTCATGTGT GAATATGCTGATGAGACAGCAACCATTGTAGAATTTCTGA ACAGATGGATTACCTTTGCCCAAAGCATCATCTCAACACT GACTTCCGGCGGAGGAGGATCCGGCGGAGGTGGCTCTGG CGGTGGCGGAGAGGTGCAATTGTTGGAGTCTGGGGGAGG CTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCA GCCTCCGGATTCACCTTTAGCAGTTATGCCATGAGCTGGG TCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAG CTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTC CGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAA GAACACGCTGTATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACCGCCGTATATTACTGTGCGAAATGGAGATGGAT GATGTTTGACTACTGGGGCCAAGGAACCCTGGTCACCGTC TCGAGTGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGG CACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCT GGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGAC GGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCA CACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCC CTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCA CCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCA ACACCAAGGTGGATAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTG ACTGA	216
	GAGGTGCAATTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAG CCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCCGGAT TCACCTTTAGCAGTTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGC	218

構築體	聚核苷酸序列	SEQ ID NO
4B3 Fab-IL2-Fab（重鏈細胞因子融合構築體）	TCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGG TAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGG CCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTG TATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCC GTATATTACTGTGCGAAAGGGTGGCTGGGTAATTTTGACT ACTGGGGCCAAGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGTGCTA GCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTC CAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCT GGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTG GAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCC GGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGC GTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCT ACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG TGGATAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACTCCGGCG GAGGAGGGAGCGGCGGAGGTGGCTCCGGAGGTGGCGGA GCACCTACTTCAAGTTCTACAAAGAAAACACAGCTACAA CTGGAGCATTTACTGCTGGATTTACAGATGATTTTGAATG GAATTAATAATTACAAGAATCCCAAACTCACCAGGATGC TCACATTTAAGTTTTACATGCCCAAGAAGGCCACAGAACT GAAACATCTTCAGTGTCTAGAAGAAGAACTCAAACCTCT GGAGGAAGTGCTAAATTTAGCTCAAAGCAAAAACTTTCA CTTAAGACCCAGGGACTTAATCAGCAATATCAACGTAAT AGTTCTGGAACTAAAGGGATCTGAAACAACATTCATGTGT GAATATGCTGATGAGACAGCAACCATTGTAGAATTTCTGA ACAGATGGATTACCTTTGCCCAAAGCATCATCTCAACACT GACTTCCGGCGGAGGAGGATCCGGCGGAGGTGGCTCTGG CGGTGGCGGAGAGGTGCAATTGTTGGAGTCTGGGGGAGG CTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCA GCCTCCGGATTCACCTTTAGCAGTTATGCCATGAGCTGGG TCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAG CTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTC CGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAA GAACACGCTGTATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAAAGGGTGGCTGGG TAATTTTGACTACTGGGGCCAAGGAACCCTGGTCACCGTC TCGAGTGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGG CACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCT GGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGAC GGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCA CACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCC CTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCA CCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCA ACACCAAGGTGGATAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTG ACTGA	
4G8 Fab-IL12-Fab（鼠類IL-12；重鏈細胞因子融合構築體）	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGAGGACTGGTGCAG CCTGGCGGCAGCCTGAGACTGAGCTGCGCCGCCAGCGGC TTCACCTTCAGCAGCTACGCCATGTCTTGGGTCCGCCAGG CCCCTGGAAAGGGCCTGGAATGGGTGTCCGCCATCAGCG GCAGCGGCGGCAGCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGG GCCGGTTCACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCC TGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCG CCGTGTACTACTGCGCCAAGGGCTGGCTGGGCAACTTCGA CTACTGGGGCCAGGGCACTCTGGTCACAGTGTCTAGCGCT	220

構築體	聚核苷酸序列	SEQ ID NO
	AGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCT CCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCC TGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTG GAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCC GGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGC GTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCT ACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG TGGATAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACTCCGGCG GAGGAGGGAGCGGCGGAGGTGGCTCCGGAGGGGGCGGA GCCATGTGGGAGCTGGAAAAGGACGTGTACGTGGTGGAG GTGGACTGGACCCCCGACGCCCCTGGCGAGACAGTGAAC CTGACCTGCGACACCCCCGAAGAGGACGACATCACCTGG ACCAGCGACCAGCGGCACGGCGTGATCGGCAGCGGCAAG ACCCTGACCATCACCGTGAAAGAGTTTCTGGACGCCGGCC AGTACACCTGCCACAAGGGCGGCGAGACACTGAGCCACA GCCACCTGCTGCTGCACAAGAAAGAGAACGGCATCTGGT CCACCGAGATCCTGAAGAACTTCAAGAACAAGACCTTCC TGAAGTGCGAGGCCCCCAACTACAGCGGCCGGTTCACCT GCAGCTGGCTGGTGCAGCGGAACATGGACCTGAAGTTCA ACATCAAGAGCAGCAGCAGCCCCCCTGACAGCAGGGCCG TGACCTGCGGCATGGCCAGCCTGAGCGCCGAGAAGGTGA CCCTGGACCAGAGGGACTACGAGAAGTACAGCGTGAGCT GCCAGGAAGATGTCACCTGCCCCACCGCCGAGGAAACCC TGCCCATCGAGCTGGCCCTGGAAGCCCGGCAGCAGAACA AGTACGAGAACTACTCTACCAGCTTCTTCATCCGGGACAT CATCAAGCCCGACCCCCCCAAGAACCTGCAGATGAAGCC CCTGAAGAACAGCCAGGTGGAGGTGTCCTGGGAGTACCC TGACAGCTGGTCCACCCCCAGAAGCTACTTCAGCCTGAAG TTCTTCGTGAGAATCCAGCGGAAGAAAGAAAAGATGAAA GAGACAGAGGAAGGCTGCAACCAGAAGGGCGCCTTCTTC GTCGAGAAAACCAGCACCGAGGTGCAGTGCAAGGGCGGC AACGTGTGCGTGCAGGCCCAGGACCGGTACTACAACAGC AGCTGCAGCAAGTGGGCCTGCGTGCCCTGCAGAGTGCGG TCTGGCGGCGACGGCTCTGGCGGCGGAGGAAGCGGCGGA GGGGGCAGCAGAGTGATCCCCGTGAGCGGCCCTGCCCGG TGCCTGAGCCAGAGCCGGAACCTGCTGAAAACCACCGAC GACATGGTGAAAACCGCCAGAGAGAAGCTGAAGCACTAC AGCTGCACAGCCGAGGACATCGACCACGAGGACATCACC CGGGACCAGACCAGCACCCTGAAAACCTGCCTGCCCCTG GAACTGCACAAAAACGAGAGCTGCCTGGCCACCCGGGAG ACAAGCAGCACCACCCGGGGCAGCTGCCTGCCTCCCCAG AAAACCTCCCTGATGATGACCCTGTGCCTGGGCAGCATCT ACGAGGACCTGAAGATGTACCAGACCGAGTTCCAGGCCA TCAACGCCGCCCTGCAGAACCACAATCACCAGCAGATCA TCCTGGACAAGGGCATGCTGGTCGCCATCGACGAGCTGA TGCAGAGCCTGAACCACAACGGCGAAACCCTGCGGCAGA AACCCCCCGTGGGCGAGGCCGACCCCTACCGGGTGAAGA TGAAGCTGTGCATCCTGCTGCACGCCTTCAGCACCCGGGT GGTGACCATCAACCGGGTGATGGGCTACCTGTCCTCTGCC GGGGGAGGGGGATCCGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGC GGAGAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGAGGACTGGTG CAGCCTGGCGGCAGCCTGAGACTGAGCTGCGCCGCCAGC GGCTTCACCTTCAGCAGCTACGCCATGTCTTGGGTCCGCC	

構築體	聚核苷酸序列	SEQ ID NO
	AGGCCCCTGGAAAGGGCCTGGAATGGGTGTCCGCCATCA GCGGCAGCGGCGGCAGCACCTACTACGCCGACAGCGTGA AGGGCCGGTTCACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACA CCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACA CCGCCGTGTACTACTGCGCCAAGGGCTGGCTGGGCAACTT CGACTACTGGGGCCAGGGCACTCTGGTCACAGTGTCTAGC GCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCT CCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCT GCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTC GTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTT CCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGC AGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAG ACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACC AAGGTGGATAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACTGA	
28H1 Fab-IL2-Fab（重鏈細胞因子融合構築體）	GAAGTGCAGCTGCTGGAATCCGGCGGAGGCCTGGTGCAG CCTGGCGGATCTCTGAGACTGTCCTGCGCCGCCTCCGGCT TCACCTTCTCCTCCCACGCCATGTCCTGGGTCCGACAGGC TCCTGGCAAAGGCCTGGAATGGGTGTCCGCCATCTGGGCC TCCGGCGAGCAGTACTACGCCGACTCTGTGAAGGGCCGG TTCACCATCTCCCGGGACAACTCCAAGAACACCCTGTACC TGCAGATGAACTCCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGT ACTACTGTGCCAAGGGCTGGCTGGGCAACTTCGACTACTG GGGACAGGGCACCCTGGTCACCGTGTCCAGCGCTAGCAC CAAGGGACCCTCCGTGTTCCCCCTGGCCCCCTCCAGCAAG TCTACCTCTGGCGGCACCGCCGCTCTGGGCTGCCTGGTCA AGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACTC TGGCGCCCTGACCAGCGGCGTCCACACCTTTCCAGCCGTG CTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCGTCGTGA CCGTGCCCTCCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTG CAACGTGAACCACAAGCCCTCCAACACCAAGGTGGACAA GAAGGTGGAACCCAAGTCCTGCGACAGTGGTGGGGGAGG ATCTGGTGGCGGAGGTTCTGGCGGAGGTGGCGCTCCTAC ATCCTCCAGCACCAAGAAAACCCAGCTCCAGCTGGAACA TCTCCTGCTGGATCTGCAGATGATCCTGAACGGCATCAAC AACTACAAGAACCCCAAGCTGACCCGGATGCTGACCTTC AAGTTCTACATGCCCAAGAAGGCCACCGAGCTGAAACAT CTGCAGTGCCTGGAAGAGGAACTGAAGCCTCTGGAAGAG GTGCTGAACCTGGCCCAGTCCAAGAACTTCCACCTGAGGC CTCGGGACCTGATCTCCAACATCAACGTGATCGTGCTGGA ACTGAAGGGCTCCGAGACAACCTTCATGTGCGAGTACGC CGACGAGACAGCTACCATCGTGGAATTTCTGAACCGGTG GATCACCTTCGCCCAGTCCATCATCTCCACCCTGACCTCC GGTGGTGGCGGATCCGGGGGAGGGGGTTCTGGCGGAGGC GGAGAAGTGCAGCTGCTGGAATCCGGCGGAGGCCTGGTG CAGCCTGGCGGATCTCTGAGACTGTCCTGCGCCGCCTCCG GCTTCACCTTCTCCTCCCACGCCATGTCCTGGGTCCGACA GGCTCCAGGCAAGGGCCTGGAATGGGTGTCCGCCATCTG GGCCTCCGGCGAGCAGTACTACGCCGACTCTGTGAAGGG CCGGTTCACCATCTCCCGGGACAACTCCAAGAACACCCTG TACCTGCAGATGAACTCCCTGCGGGCCGAGGACACCGCC GTGTACTACTGTGCCAAGGGCTGGCTGGGCAACTTCGACT ACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTGTCCTCCGCCTC TACCAAGGGCCCCTCCGTGTTCCCTCTGGCCCCCTCCAGC	222

構築體	聚核苷酸序列	SEQ ID NO
	AAGTCTACCTCTGGCGGCACCGCCGCTCTGGGCTGCCTGG TCAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAA CTCTGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTTCCAGCC GTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCGTCGT GACCGTGCCCTCCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATC TGCAACGTGAACCACAAGCCCTCCAACACCAAGGTGGAC AAGAAGGTGGAACCCAAGTCCTGCGACTGA	
29B11 Fab-IL2-Fab（重鏈細胞因子融合構築體）	GAAGTGCAGCTGCTGGAATCCGGCGGAGGCCTGGTGCAG CCTGGCGGATCTCTGAGACTGTCCTGCGCCGCCTCCGGCT TCACCTTCTCCTCCTACGCCATGTCCTGGGTCCGACAGGC TCCTGGCAAAGGCCTGGAATGGGTGTCCGCCATCATCGGC TCCGGCGGCATCACCTACTACGCCGACTCTGTGAAGGGCC GGTTCACCATCTCCCGGGACAACTCCAAGAACACCCTGTA CCTGCAGATGAACTCCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGT GTACTACTGTGCCAAGGGCTGGTTCGGAGGCTTCAACTAC TGGGGACAGGGCACCCTGGTCACCGTGTCCAGCGCTAGC ACCAAGGGACCCTCCGTGTTCCCCCTGGCCCCCTCCAGCA AGTCTACCTCTGGCGGCACCGCCGCTCTGGGCTGCCTGGT CAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAAC TCTGGCGCCCTGACCAGCGGCGTCCACACCTTTCCAGCCG TGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCGTCGTG ACCGTGCCCTCCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCT GCAACGTGAACCACAAGCCCTCCAACACCAAGGTGGACA AGAAGGTGGAACCCAAGTCCTGCGACAGTGGTGGGGGAG GATCTGGTGGCGGAGGTTCTGGCGGAGGTGGCGCTCCTA CATCCTCCAGCACCAAGAAAACCCAGCTCCAGCTGGAAC ATCTCCTGCTGGATCTGCAGATGATCCTGAACGGCATCAA CAACTACAAGAACCCCAAGCTGACCCGGATGCTGACCTT CAAGTTCTACATGCCCAAGAAGGCCACCGAGCTGAAACA TCTGCAGTGCCTGGAAGAGGAACTGAAGCCTCTGGAAGA GGTGCTGAACCTGGCCCAGTCCAAGAACTTCCACCTGAG GCCTCGGGACCTGATCTCCAACATCAACGTGATCGTGCTG GAACTGAAGGGCTCCGAGACAACCTTCATGTGCGAGTAC GCCGACGAGACAGCTACCATCGTGGAATTTCTGAACCGG TGGATCACCTTCGCCCAGTCCATCATCTCCACCCTGACCT CCGGTGGTGGCGGATCCGGGGGAGGGGGTTCTGGCGGAG GCGGAGAAGTGCAGCTGCTGGAATCCGGCGGAGGCCTGG TGCAGCCTGGCGGATCTCTGAGACTGTCCTGCGCCGCCTC CGGCTTCACCTTCTCCTCCTATGCCATGTCCTGGGTCCGAC AGGCTCCAGGCAAGGGCCTGGAATGGGTGTCCGCCATCA TCGGCTCCGGCGGCATCACCTACTACGCCGACTCTGTGAA GGGCCGGTTCACCATCTCCCGGGACAACTCCAAGAACAC CCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGCGGGCCGAGGACAC CGCCGTGTACTACTGTGCCAAGGGCTGGTTCGGAGGCTTC AACTACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTGTCCTCCG CCTCTACCAAGGGCCCCTCCGTGTTCCCTCTGGCCCCCTC CAGCAAGTCTACCTCTGGCGGCACCGCCGCTCTGGGCTGC CTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCCT GGAACTCTGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTTCC AGCCGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCC GTCGTGACCGTGCCCTCCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCT ACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCTCCAACACCAAGG TGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGTCCTGCGACTGA	224

構築體	聚核苷酸序列	SEQ ID NO
19G1 Fab-IL2-Fab（重鏈細胞因子融合構築體）	GAGGTGCAGCTGCTCGAAAGCGGCGGAGGACTGGTGCAG CCTGGCGGCAGCCTGAGACTGTCTTGCGCCGCCAGCGGCT TCACCTTCAGCAGCTACGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGC CCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGTCCGCCATCATCAG CTCTGGCGGCCTGACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGG CCGGTTCACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCT GTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGC CGTGTACTACTGCGCCAAGGGATGGTTCGGCGGCTTCAAC TACTGGGGACAGGGCACCCTGGTCACAGTGTCCAGCGCT AGCACCAAGGGACCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGC AGCAAGAGCACATCTGGCGGAACAGCCGCCCTGGGCTGC CTGGTCAAAGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCCT GGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTTC CAGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCA GCGTGGTCACCGTGCCTAGCTCTAGCCTGGGCACCCAGAC CTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAA GGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGAGCTGCGACTCCGG CGGAGGCGGATCTGGCGGTGGAGGCTCCGGAGGCGGAGG CGCTCCTACTAGCAGCTCCACCAAGAAAACCCAGCTCCA GCTGGAACATCTGCTGCTGGATCTGCAGATGATCCTGAAC GGCATCAACAACTACAAGAACCCCAAGCTGACCCGGATG CTGACCTTCAAGTTCTACATGCCCAAGAAGGCCACCGAAC TGAAACATCTGCAGTGCCTGGAAGAGGAACTGAAGCCTC TGGAAGAGGTGCTGAACCTGGCCCAGAGCAAGAACTTCC ACCTGAGGCCCAGGGACCTGATCAGCAACATCAACGTGA TCGTGCTGGAACTGAAGGGCAGCGAGACAACCTTCATGT GCGAGTACGCCGACGAGACAGCCACCATCGTGGAATTTC TGAACCGGTGGATCACCTTCGCCCAGAGCATCATCAGCAC CCTGACAAGCGGAGGCGGCGGATCCGGCGGAGGCGGATC TGGCGGAGGAGGCGAGGTCCAGCTGCTCGAAAGCGGCGG AGGACTGGTGCAGCCTGGCGGCAGCCTGAGACTGTCTTG CGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAGCTACGCCATGAGC TGGGTCCGCCAGGCCCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTG TCCGCCATCATCAGCTCTGGCGGCCTGACCTACTACGCCG ACAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCAGCCGGGACAACA GCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGG CCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAAGGGATGGT TCGGCGGCTTCAACTACTGGGGACAGGGCACCCTGGTCA CAGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCC CCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACATCTGGCGGAACAG CCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAAGACTACTTCCCCGAGCC CGTGACCGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGG CGTGCACACCTTTCCAGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTG TACAGCCTGAGCAGCGTGGTCACCGTGCCTAGCTCTAGCC TGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGC CCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAG AGCTGCGACTGA	226
20G8 Fab-IL2-Fab（重鏈細胞因子融合構築體）	GAGGTGCAGCTGCTCGAAAGCGGCGGAGGACTGGTGCAG CCTGGCGGCAGCCTGAGACTGTCTTGCGCCGCCAGCGGCT TCACCTTCAGCAGCTACGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGC CCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGTCCGCCATCATCGG CTCTGGCAGCCGGACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGG CCGGTTCACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCT	228

構築體	聚核苷酸序列	SEQ ID NO
	GTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGC CGTGTACTACTGCGCCAAGGGATGGTTCGGCGGCTTCAAC TACTGGGGACAGGGCACCCTGGTCACAGTGTCCAGCGCT AGCACCAAGGGACCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGC AGCAAGAGCACATCTGGCGGAACAGCCGCCCTGGGCTGC CTGGTCAAAGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCCT GGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTTC CAGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCA GCGTGGTCACCGTGCCTAGCTCTAGCCTGGGCACCCAGAC CTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAA GGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGAGCTGCGACTCCGG CGGAGGCGGATCTGGCGGTGGAGGCTCCGGAGGCGGAGG CGCTCCTACTAGCAGCTCCACCAAGAAAACCCAGCTCCA GCTGGAACATCTGCTGCTGGATCTGCAGATGATCCTGAAC GGCATCAACAACTACAAGAACCCCAAGCTGACCCGGATG CTGACCTTCAAGTTCTACATGCCCAAGAAGGCCACCGAAC TGAAACATCTGCAGTGCCTGGAAGAGGAACTGAAGCCTC TGGAAGAGGTGCTGAACCTGGCCCAGAGCAAGAACTTCC ACCTGAGGCCCAGGGACCTGATCAGCAACATCAACGTGA TCGTGCTGGAACTGAAGGGCAGCGAGACAACCTTCATGT GCGAGTACGCCGACGAGACAGCCACCATCGTGGAATTTC TGAACCGGTGGATCACCTTCGCCCAGAGCATCATCAGCAC CCTGACAAGCGGAGGCGGCGGATCCGGCGGAGGCGGATC TGGCGGAGGAGGCGAGGTCCAGCTGCTCGAAAGCGGCGG AGGACTGGTGCAGCCTGGCGGCAGCCTGAGACTGTCTTG CGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAGCTACGCCATGAGC TGGGTCCGCCAGGCCCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTG TCCGCCATCATCGGCTCTGGCAGCCGGACCTACTACGCCG ACAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCAGCCGGGACAACA GCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGG CCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAAGGGATGGT TCGGCGGCTTCAACTACTGGGGACAGGGCACCCTGGTCA CAGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCC CCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACATCTGGCGGAACAG CCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAAGACTACTTCCCCGAGCC CGTGACCGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGG CGTGCACACCTTTCCAGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTG TACAGCCTGAGCAGCGTGGTCACCGTGCCTAGCTCTAGCC TGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGC CCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAG AGCTGCGACTGA	
3F2輕鏈	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCCGGCACCCTGTCTCTGA GCCCTGGCGAGAGAGCCACCCTGTCCTGCAGAGCCTCCC AGTCCGTGACCTCCTCCTACCTCGCCTGGTATCAGCAGAA GCCCGGCCAGGCCCCTCGGCTGCTGATCAACGTGGGCAG TCGGAGAGCCACCGGCATCCCTGACCGGTTCTCCGGCTCT GGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCCCGGCTGG AACCCGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGGGCA TCATGCTGCCCCCCACCTTTGGCCAGGGCACCAAGGTGGA AATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCTCCGTGTTCATCTTC CCACCCTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGCCTCC GTCGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGCGAGGCCA AGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGTCCGGCA	230

構築體	聚核苷酸序列	SEQ ID NO
	ACTCCCAGGAATCCGTCACCGAGCAGGACTCCAAGGACA GCACCTACTCCCTGTCCTCCACCCTGACCCTGTCCAAGGC CGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAAGTGAC CCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGTCCTTCAAC CGGGGCGAGTGCTGATGA	
4G8輕鏈	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCCGGCACCCTGTCTCTGA GCCCTGGCGAGAGAGCCACCCTGTCCTGCAGAGCCTCCC AGTCCGTGTCCCGGTCCTACCTCGCCTGGTATCAGCAGAA GCCCGGCCAGGCCCCTCGGCTGCTGATCATCGGCGCCTCT ACCAGAGCCACCGGCATCCCTGACCGGTTCTCCGGCTCTG GCTCCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCCCGGCTGGA ACCCGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGGGCCA GGTCATCCCTCCCACCTTTGGCCAGGGCACCAAGGTGGAA ATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCTCCGTGTTCATCTTCC CACCCTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGCCTCCGT CGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGCGAGGCCAAG GTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGTCCGGCAAC TCCCAGGAATCCGTCACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGC ACCTACTCCCTGTCCTCCACCCTGACCCTGTCCAAGGCCG ACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCC ACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGTCCTTCAACCG GGGCGAGTGCTGATGA	232
3D9輕鏈	GAAATCGTGTTAACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGT CTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCTTGCAGGGCCAGTC AGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGA AACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGAGCATC CAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAG TGGATCCGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTG GAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGGGTC AGCTTATTCCCCCTACGTTCGGCCAGGGGACCAAAGTGGA AATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTC CCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTG TTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAA AGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA CTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAG CACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGC AGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCAC CCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAA CAGGGGAGAGTGTTAG	234
2F11輕鏈	GAAATCGTGTTAACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGT CTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCTTGCAGGGCCAGTC AGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGA AACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGAGCATC CAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAG TGGATCCGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTG GAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGGGTC AGTATACTCCCCCCACGTTCGGCCAGGGGACCAAAGTGG AAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTT CCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCT GTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCA AAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTA ACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACA GCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAG	236

構築體	聚核苷酸序列	SEQ ID NO
	CAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCA CCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCA ACAGGGGAGAGTGTTAG	
4B3輕鏈	GAAATCGTGTTAACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGT CTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCTTGCAGGGCCAGTC AGAGTGTTAGCAGCAATTACTTAGCCTGGTACCAGCAGA AACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGCGCCTA CATCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAG TGGATCCGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTG GAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGGGTC AGGTTATTCCCCCTACGTTCGGCCAGGGGACCAAAGTGG AAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTT CCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCT GTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCA AAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTA ACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACA GCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAG CAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCA CCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCA ACAGGGGAGAGTGTTAG	238
2B10 Fab-IL2-Fab（重鏈細胞因子融合構築體）	CAGGTGCAATTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAG CCTGGGTCCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCCGGAG GCACATTCAGCAGCTACGCTATAAGCTGGGTGCGACAGG CCCCTGGACAAGGGCTCGAGTGGATGGGAGGGATCATCC CTATCTTTGGTACAGCAAACTACGCACAGAAGTTCCAGGG CAGGGTCACCATTACTGCAGACAAATCCACGAGCACAGC CTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACCGC CGTGTATTACTGTGCGAGACTGTACGGTTACGCTTACTAC GGTGCTTTTGACTACTGGGGCCAAGGGACCACCGTGACC GTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCC TGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGG CCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGT GACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGT GCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTAC TCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCA GCAACACCAAGGTGGATAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTT GTGACTCCGGCGGAGGAGGGAGCGGCGGAGGTGGCTCCG GAGGTGGCGGAGCACCTACTTCAAGTTCTACAAAGAAAA CACAGCTACAACTGGAGCATTTACTGCTGGATTTACAGAT GATTTTGAATGGAATTAATAATTACAAGAATCCCAAACTC ACCAGGATGCTCACATTTAAGTTTTACATGCCCAAGAAGG CCACAGAACTGAAACATCTTCAGTGTCTAGAAGAAGAAC TCAAACCTCTGGAGGAAGTGCTAAATTTAGCTCAAAGCA AAAACTTTCACTTAAGACCCAGGGACTTAATCAGCAATAT CAACGTAATAGTTCTGGAACTAAAGGGATCTGAAACAAC ATTCATGTGTGAATATGCTGATGAGACAGCAACCATTGTA GAATTTCTGAACAGATGGATTACCTTTGCCCAAAGCATCA TCTCAACACTGACTTCCGGCGGAGGAGGATCCGGCGGAG GTGGCTCTGGCGGTGGCGGACAGGTGCAATTGGTGCAGT CTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAAGG TCTCCTGCAAGGCCTCCGGAGGCACATTCAGCAGCTACGC TATAAGCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTCGA	240

構築體	聚核苷酸序列	SEQ ID NO
	GTGGATGGGAGGGATCATCCCTATCTTTGGTACAGCAAAC TACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGGGTCACCATTACTGCA GACAAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGC CTGAGATCTGAGGACACCGCCGTGTATTACTGTGCGAGAC TGTACGGTTACGCTTACTACGGTGCTTTTGACTACTGGGG CCAAGGGACCACCGTGACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAA GGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGC ACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAG GACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAG GCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCT ACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACC GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCA ACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGATAAGA AAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACTGA	
C3B6 Fab-IL2-Fab（重鏈細胞因子融合構築體）	CAGGTGCAATTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAG CCTGGGTCCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCCGGAG GCACATTCAGCAGCTACGCTATAAGCTGGGTGCGACAGG CCCCTGGACAAGGGCTCGAGTGGATGGGAGCTATCATCC CGATCCTTGGTATCGCAAACTACGCACAGAAGTTCCAGG GCAGGGTCACCATTACTGCAGACAAATCCACGAGCACAG CCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACCG CCGTGTATTACTGTGCGAGACTGTACGGTTACGCTTACTA CGGTGCTTTTGACTACTGGGGCCAAGGGACCACCGTGACC GTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCC TGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGG CCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGT GACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGT GCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTAC TCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCA GCAACACCAAGGTGGATAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTT GTGACTCCGGCGGAGGAGGGAGCGGCGGAGGTGGCTCCG GAGGTGGCGGAGCACCTACTTCAAGTTCTACAAAGAAAA CACAGCTACAACTGGAGCATTTACTGCTGGATTTACAGAT GATTTTGAATGGAATTAATAATTACAAGAATCCCAAACTC ACCAGGATGCTCACATTTAAGTTTTACATGCCCAAGAAGG CCACAGAACTGAAACATCTTCAGTGTCTAGAAGAAGAAC TCAAACCTCTGGAGGAAGTGCTAAATTTAGCTCAAAGCA AAAACTTTCACTTAAGACCCAGGGACTTAATCAGCAATAT CAACGTAATAGTTCTGGAACTAAAGGGATCTGAAACAAC ATTCATGTGTGAATATGCTGATGAGACAGCAACCATTGTA GAATTTCTGAACAGATGGATTACCTTTGCCCAAAGCATCA TCTCAACACTGACTTCCGGCGGAGGAGGATCCGGCGGAG GTGGCTCTGGCGGTGGCGGACAGGTGCAATTGGTGCAGT CTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAAGG TCTCCTGCAAGGCCTCCGGAGGCACATTCAGCAGCTACGC TATAAGCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTCGA GTGGATGGGAGCTATCATCCCGATCCTTGGTATCGCAAAC TACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGGGTCACCATTACTGCA GACAAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGC CTGAGATCTGAGGACACCGCCGTGTATTACTGTGCGAGAC TGTACGGTTACGCTTACTACGGTGCTTTTGACTACTGGGG CCAAGGGACCACCGTGACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAA	242

構築體	聚核苷酸序列	SEQ ID NO
	GGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGC ACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAG GACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAG GCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCT ACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACC GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCA ACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGATAAGA AAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACTGA	
6A12 Fab-IL2-Fab（重鏈細胞因子融合構築體）	CAGGTGCAATTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAG CCTGGGTCCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCCGGAG GCACATTCAGCAGCTATGCTATAAGCTGGGTGCGACAGG CCCCTGGACAAGGGCTCGAGTGGATGGGAGTGATCATCC CTATCCTTGGTACCGCAAACTACGCACAGAAGTTCCAGGG CAGGGTCACCATTACTGCAGACAAATCCACGAGCACAGC CTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACCGC CGTGTATTACTGTGCGAGACTGTACGGTTACGCTTACTAC GGTGCTTTTGACTACTGGGGCCAAGGGACCACCGTGACC GTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCC TGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGG CCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGT GACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGT GCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTAC TCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCA GCAACACCAAGGTGGATAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTT GTGACTCCGGCGGAGGAGGGAGCGGCGGAGGTGGCTCCG GAGGTGGCGGAGCACCTACTTCAAGTTCTACAAAGAAAA CACAGCTACAACTGGAGCATTTACTGCTGGATTTACAGAT GATTTTGAATGGAATTAATAATTACAAGAATCCCAAACTC ACCAGGATGCTCACATTTAAGTTTTACATGCCCAAGAAGG CCACAGAACTGAAACATCTTCAGTGTCTAGAAGAAGAAC TCAAACCTCTGGAGGAAGTGCTAAATTTAGCTCAAAGCA AAAACTTTCACTTAAGACCCAGGGACTTAATCAGCAATAT CAACGTAATAGTTCTGGAACTAAAGGGATCTGAAACAAC ATTCATGTGTGAATATGCTGATGAGACAGCAACCATTGTA GAATTTCTGAACAGATGGATTACCTTTGCCCAAAGCATCA TCTCAACACTGACTTCCGGCGGAGGAGGATCCGGCGGAG GTGGCTCTGGCGGTGGCGGACAGGTGCAATTGGTGCAGT CTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAAGG TCTCCTGCAAGGCCTCCGGAGGCACATTCAGCAGCTATGC TATAAGCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTCGA GTGGATGGGAGTGATCATCCCTATCCTTGGTACCGCAAAC TACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGGGTCACCATTACTGCA GACAAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGC CTGAGATCTGAGGACACCGCCGTGTATTACTGTGCGAGAC TGTACGGTTACGCTTACTACGGTGCTTTTGACTACTGGGG CCAAGGGACCACCGTGACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAA GGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGC ACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAG GACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAG GCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCT ACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACC GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCA	244

構築體	聚核苷酸序列	SEQ ID NO
	ACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGATAAGA AAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACTGA	
2B10輕鏈	GATATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCAT CTGTCGGAGACCGGGTCACCATCACCTGCCGGGCAAGTC AGGGCATTAGAAATGATTTAGGCTGGTACCAGCAGAAGC CAGGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCA GTTTGCAGAGTGGCGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTG GATCCGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCTTGCA GCCTGAAGATTTTGCCACCTATTACTGCTTGCAGAATGGT CTGCAGCCCGCGACGTTTGGCCAGGGCACCAAAGTCGAG ATCAAGCGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCC CGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGT TGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAA GTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAAC TCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGC ACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCA GACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACC CATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGTTAG	246
D1A2輕鏈	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCAT CTGTCGGAGACCGGGTCACCATCACCTGCCGGGCAAGTC AGGGGATTCGTAATGATTTAGGCTGGTACCAGCAGAAGC CAGGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGATGCTTACA GCTTGCAGAGTGGCGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCGGTG GATCCGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCTTGCA GCCTGAAGATTTTGCCACCTATTACTGCTTGCAGAATGGT CTGCAGCCCGCGACGTTTGGCCAGGGCACCAAAGTCGAG ATCAAGCGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCC CGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGT TGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAA GTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAAC TCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGC ACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCA GACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACC CATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGTTAG	248
O7D8輕鏈	GATATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCAT CTGTCGGAGACCGGGTCACCATCACCTGCCGGGCAAGTC AGAGCATTCGTAATGTTTTAGGCTGGTACCAGCAGAAGCC AGGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGATGTGTCCAGT TTGCAGAGTGGCGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCGGTGGA TCCGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCTTGCAGC CTGAAGATTTTGCCACCTATTACTGCTTGCAGAATGGTCT GCAGCCCGCGACGTTTGGCCAGGGCACCAAAGTCGAGAT CAAGCGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCG CCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTG TGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGT ACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTC CCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCA CCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAG ACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCC ATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACA GGGGAGAGTGTTAG	250

構築體	聚核苷酸序列	SEQ ID NO
MHLG1 Fab-IL2-Fab（重鏈細胞因子融合構築體）	GAAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGAGGAGGCTTGGTCAAG CCTGGCGGGTCCCTGCGGCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGAT TCACATTTAGCAACTATTGGATGAACTGGGTGCGGCAGGC TCCTGGAAAGGGCCTCGAGTGGGTGGCCGAGATCAGATT GAAATCCAATAACTTCGGAAGATATTACGCTGCAAGCGT GAAGGGCCGGTTCACCATCAGCAGAGATGATTCCAAGAA CACGCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAAGACCGAGGA TACGGCCGTGTATTACTGTACCACATACGGCAACTACGTT GGGCACTACTTCGACCACTGGGGCCAAGGGACCACCGTC ACCGTCTCCAGTGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCC CCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGC GGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCG GTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCT ACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTT GGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCC CAGCAACACCAAGGTGGATAAGAAAGTTGAGCCCAAATC TTGTGACTCCGGCGGAGGAGGGAGCGGCGGAGGTGGCTC CGGAGGTGGCGGAGCACCTACTTCAAGTTCTACAAAGAA AACACAGCTACAACTGGAGCATTTACTGCTGGATTTACAG ATGATTTTGAATGGAATTAATAATTACAAGAATCCCAAAC TCACCAGGATGCTCACATTTAAGTTTTACATGCCCAAGAA GGCCACAGAACTGAAACATCTTCAGTGTCTAGAAGAAGA ACTCAAACCTCTGGAGGAAGTGCTAAATTTAGCTCAAAG CAAAAACTTTCACTTAAGACCCAGGGACTTAATCAGCAAT ATCAACGTAATAGTTCTGGAACTAAAGGGATCTGAAACA ACATTCATGTGTGAATATGCTGATGAGACAGCAACCATTG TAGAATTTCTGAACAGATGGATTACCTTTGCCCAAAGCAT CATCTCAACACTGACTTCCGGCGGAGGAGGATCCGGCGG AGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGAGAAGTGCAGCTGGTGGA GTCTGGAGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGCGGGTCCCTGCG GCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACATTTAGCAACTAT TGGATGAACTGGGTGCGGCAGGCTCCTGGAAAGGGCCTC GAGTGGGTGGCCGAGATCAGATTGAAATCCAATAACTTC GGAAGATATTACGCTGCAAGCGTGAAGGGCCGGTTCACC ATCAGCAGAGATGATTCCAAGAACACGCTGTACCTGCAG ATGAACAGCCTGAAGACCGAGGATACGGCCGTGTATTAC TGTACCACATACGGCAACTACGTTGGGCACTACTTCGACC ACTGGGGCCAAGGGACCACCGTCACCGTCTCCAGTGCTA GCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTC CAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCT GGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTG GAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCC GGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGC GTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCT ACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG TGGATAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACTGA	252
KV9輕鏈	GATATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTTCCTGTCTGCATC TGTGGGCGACCGGGTCACCATCACCTGCAAGGCCAGTCA GAATGTGGATACTAACGTGGCTTGGTACCAGCAGAAGCC AGGGCAGGCACCTAGGCCTCTGATCTATTCGGCATCCTAC CGGTACACTGGCGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGA TCCGGGACAGAGTTCACTCTCACAATCTCAAGCCTGCAAC	254

構築體	聚核苷酸序列	SEQ ID NO
	CTGAAGATTTCGCAACTTACTACTGTCAACAGTACAATAG TTACCCTCTGACGTTCGGCGGAGGTACCAAGGTGGAGATC AAGCGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGC CATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGT GTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTA CAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCAC CTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGA CTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCA TCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAG GGGAGAGTGTTAG	
MHLG Fab-IL2-Fab（重鏈細胞因子融合構築體）	GAAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGAGGAGGCTTGGTCCAG CCTGGCGGGTCCCTGCGGCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGAT TCACATTTAGCAACTATTGGATGAACTGGGTGCGGCAGGC TCCTGGAAAGGGCCTCGAGTGGGTGGCCGAGATCAGATT GAAATCCAATAACTTCGGAAGATATTACGCTGCAAGCGT GAAGGGCCGGTTCACCATCAGCAGAGATGATTCCAAGAA CACGCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAAGACCGAGGA TACGGCCGTGTATTACTGTACCACATACGGCAACTACGTT GGGCACTACTTCGACCACTGGGGCCAAGGGACCACCGTC ACCGTCTCCAGTGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCC CCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGC GGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCG GTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCT ACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTT GGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCC CAGCAACACCAAGGTGGATAAGAAAGTTGAGCCCAAATC TTGTGACTCCGGCGGAGGAGGGAGCGGCGGAGGTGGCTC CGGAGGTGGCGGAGCACCTACTTCAAGTTCTACAAAGAA AACACAGCTACAACTGGAGCATTTACTGCTGGATTTACAG ATGATTTTGAATGGAATTAATAATTACAAGAATCCCAAAC TCACCAGGATGCTCACATTTAAGTTTTACATGCCCAAGAA GGCCACAGAACTGAAACATCTTCAGTGTCTAGAAGAAGA ACTCAAACCTCTGGAGGAAGTGCTAAATTTAGCTCAAAG CAAAAACTTTCACTTAAGACCCAGGGACTTAATCAGCAAT ATCAACGTAATAGTTCTGGAACTAAAGGGATCTGAAACA ACATTCATGTGTGAATATGCTGATGAGACAGCAACCATTG TAGAATTTCTGAACAGATGGATTACCTTTGCCCAAAGCAT CATCTCAACACTGACTTCCGGCGGAGGAGGATCCGGCGG AGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGAGAAGTGCAGCTGGTGGA GTCTGGAGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGCGGGTCCCTGCG GCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACATTTAGCAACTAT TGGATGAACTGGGTGCGGCAGGCTCCTGGAAAGGGCCTC GAGTGGGTGGCCGAGATCAGATTGAAATCCAATAACTTC GGAAGATATTACGCTGCAAGCGTGAAGGGCCGGTTCACC ATCAGCAGAGATGATTCCAAGAACACGCTGTACCTGCAG ATGAACAGCCTGAAGACCGAGGATACGGCCGTGTATTAC TGTACCACATACGGCAACTACGTTGGGCACTACTTCGACC ACTGGGGCCAAGGGACCACCGTCACCGTCTCCAGTGCTA GCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTC CAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCT GGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTG	256

構築體	聚核苷酸序列	SEQ ID NO
	GAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCC GGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGC GTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCT ACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG TGGATAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACTGA	
KV1輕鏈	GATATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTTCCTGTCTGCATCT GTGGGCGACCGGGTCACCATCACCTGCAGGGCCAGTCAGAA TGTGGATACTAACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAGCCAGGGA AAGCACCTAAGCTCCTGATCTATTCGGCATCCTACCGTTACA CTGGCGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCCGGGACA GAGTTCACTCTCACAATCTCAAGCCTGCAACCTGAAGATTTC GCAACTTACTACTGTCAACAGTACAATAGTTACCCTCTGACG TTCGGCGGAGGTACCAAGGTGGAGATCAAGCGTACGGTGGC TGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTT CTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACG CCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAG GACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGAC GCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCT GCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAG AGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG	264
KV7輕鏈	GATATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTTCCTGTCTGCATCT GTGGGCGACCGGGTCACCATCACCTGCAAGGCCAGTCAGAA TGTGGATACTAACGTGGCTTGGTACCAGCAGAAGCCAGGGA AAGCACCTAAGCCTCTGATCTATTCGGCATCCTACCGGTACA CTGGCGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCCGGGACA GAGTTCACTCTCACAATCTCAAGCCTGCAACCTGAAGATTTC GCAACTTACTACTGTCAACAGTACAATAGTTACCCTCTGACG TTCGGCGGAGGTACCAAGGTGGAGATCAAGCGTACGGTGGC TGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTT CTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACG CCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAG GACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGAC GCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCT GCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAG AGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG	266

宿主細胞

如本文中所使用，術語「宿主細胞」係指可工程改造產生本發明免疫結合物或其片段的各種細胞系統。在一實施例中，宿主細胞經工程改造成允許產生免疫結合物片段。宿主細胞包括培養細胞，例如哺乳動物培養細胞，諸如CHO細胞、HEK、BHK細胞、NS0細胞、Sp2/0細胞、YO骨髓瘤細胞、P3X63小鼠骨髓瘤細胞、PER細胞、PER.C6

細胞或融合瘤細胞、酵母細胞、昆蟲細胞、細菌細胞及植物細胞(僅舉幾個例子)，以及轉殖基因動物、轉殖基因植物或培養植物或動物組織內所包含之細胞。在一實施例中，本發明之宿主細胞包含含有編碼本發明免疫結合物或其片段的聚核苷酸序列之表現載體。本發明之宿主細胞可為真核或原核細胞。

免疫結合物多肽及其片段之純化

本發明免疫結合物或其片段可藉由此項技術已知之技術來純化，諸如高效液相層析、離子交換層析、凝膠電泳、親和層析、尺寸排阻層析及其類似技術。用於純化特定蛋白質之實際條件將部分視諸如淨電荷、疏水性、親水性等之因素而定，且對於熟習此項技術者將顯而易知。

對於親和層析純化，可使用具有蛋白質A或蛋白質G之基質。或者，對於親和層析純化，可使用特異性結合免疫結合物之單鏈效應部分的任何抗體。對於抗體之產生，包括(但不限於)兔、小鼠、大鼠等之多種宿主動物可藉由注射本發明免疫結合物或其片段而免疫。免疫結合物可藉助於側鏈官能基或連接於側鏈官能基之連接子而連接於適合之載劑，諸如牛血清白蛋白(BSA)。多種佐劑可用於增加免疫反應，此視宿主物種而定，該等佐劑包括(但不限於)弗氏佐劑(Freund's)(完全及不完全)、礦物凝膠(諸如氫氧化鋁)、表面活性物質(諸如溶血卵磷脂)、氧化異丙烯多元醇類(pluronic polyol)、聚陰離子、肽、油乳液、匙孔螺血氰蛋白、二硝基酚、及潛在有用之人類佐劑，諸如

BCG(卡介苗(bacilli Calmette-Guerin))及短棒狀桿菌(*Cornyebacterium parvum*)。因此，一實施例包括一種製造本發明免疫結合物的方法，該方法係在適於表現本發明免疫結合物或其片段的條件下培養包含含有編碼本發明免疫結合物或其片段之聚核苷酸序列的表現載體之宿主細胞。

使用免疫結合物之方法

本發明免疫結合物適用於靶向特異性抗原決定子及引發標靶及募集細胞之多種細胞反應。本發明免疫結合物亦適用作診斷試劑。免疫結合物與抗原決定子之結合可容易藉由使用對於效應部分具有特異性之二次抗體來偵測。在一實施例中，二次抗體及免疫結合物有助於偵測免疫結合物與位於細胞或組織表面上之抗原決定子的結合。

在一些實施例中，向細胞投與有效量之本發明免疫結合物。在其他實施例中，向個體投與治療有效量之本發明免疫結合物以治療疾病。如本文中所使用，術語「有效量」係定義為本發明免疫結合物引起投與該免疫結合物之細胞或組織的生理變化所需之量。如本文中所使用，術語「治療有效量」係定義為本發明免疫結合物消除、減少、延遲疾病之不良作用、使該等不良作用減至最少或預防該等不良作用的量。

本發明免疫結合物可自身或以醫藥組合物之形式投與個體。在一實施例中，該疾病為增生性病症，諸如癌症。諸如癌症之增生性病症的非限制性實例包括膀胱癌、腦癌、頭頸部癌、胰臟癌、肺癌、乳癌、卵巢癌、子宮癌、子宮

頸癌、子宮內膜癌、食道癌、結腸癌、結腸直腸癌、直腸癌、胃癌、前列腺癌、血癌、皮膚癌、鱗狀細胞癌、骨癌及腎癌。其他可使用本發明免疫結合物治療之細胞增生病症的實例包括(但不限於)位於以下部位之贅瘤：腹部、骨、乳房、消化系統、肝、胰腺、腹膜、內分泌腺(腎上腺、副甲狀腺、垂體、睾丸、卵巢、胸腺、甲狀腺)、眼、頭頸部、神經系統(中樞與周邊)、淋巴系統、骨盆、皮膚、軟組織、脾、胸部及泌尿生殖系統。亦包括癌前病狀或病變及癌轉移。類似地，亦可由本發明免疫結合物治療其他細胞增生病症。該等細胞增生病症之實例包括(但不限於)：高γ球蛋白血症(hypergammaglobulinemia)、淋巴增生病症、副蛋白血症、紫癜、類肉瘤病、賽謝症候群(Sezary Syndrome)、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症(Waldenstron's Macroglobulinemia)、高歇氏病(Gaucher's Disease)、組織細胞增多病及任何其他位於以上所列出之器官系統中的除腫瘤形成之外的細胞增生疾病。在另一實施例中，疾病與自體免疫、移植排斥、創傷後免疫反應及傳染性疾病(例如HIV)有關。更特定言之，免疫結合物可用於消除免疫細胞介導之病症中所涉及的細胞，包括淋巴瘤、自體免疫、移植排斥、移植物抗宿主疾病、局部缺血及中風。熟習此項技術者容易認識到，在許多情況下，免疫結合物可能不會治癒，而是僅提供局部益處。在一些實施例中，具有一些益處之生理變化亦視為具有治療性益處。因此，在一些實施例中，提供生理變化之免疫結合物

的量被視為「有效量」或「治療有效量」。

需要治療之個體或患者通常為哺乳動物，更特定為人類。

組合物、調配物、劑量及投藥途徑

本發明之醫藥組合物包含有效量之一或多種免疫結合物溶解或分散於醫藥學上可接受之載劑中。短語「醫藥學或藥理學上可接受的」係指分子實體及組合物在投與動物(適當時，例如人類)時不會產生不良、過敏或其他不當反應。含有至少一種免疫結合物及視情況選用之其他活性成份的醫藥組合物之製備將為熟習此項技術者根據本發明所知，如以引用的方式併入本文中之Remington's Pharmaceutical Sciences，第18版Mack Printing Company, 1990所例示。此外，對於動物(例如人類)投藥，應瞭解，製劑應符合如FDA生物學標準管理局(FDA Office of Biological Standards)或其他國家之對應機關所要求之無菌、熱原性、一般安全性及純度標準。

如本文中所使用，術語「醫藥學上可接受之載劑」包括如一般技術者所知之任何及所有溶劑、緩衝液、分散介質、包衣、界面活性劑、抗氧化劑、防腐劑(例如抗細菌劑、抗真菌劑)、等張劑、吸收延遲劑、鹽、防腐劑、藥物、藥物穩定劑、凝膠、黏合劑、賦形劑、崩解劑、潤滑劑、甜味劑、調味劑、染料、諸如此類之物質及其組合(參見例如Remington's Pharmaceutical Sciences，第18版，Mack Printing Company, 1990，第1289-1329頁，其以引用

的方式併入本文中)。除非有任何習知載劑與活性成份不相容，否則均涵蓋其在治療或醫藥組合物中之用途。

免疫結合物可包含不同類型之載劑，依其是否呈固體、液體抑或氣溶膠形式投與及該投藥途徑(諸如注射)是否需要滅菌而定。本發明可經以下途徑投藥：靜脈內、皮內、動脈內、腹膜內、病灶內、顱內、關節內、前列腺內、脾內、腎內、胸膜內、氣管內、鼻內、玻璃體內、陰道內、直腸內、表面、瘤內、肌肉內、腹膜內、皮下、結膜下、囊泡內、經黏膜、心包內、臍帶內、眼內、經口、表面、局部、吸入(例如氣溶膠吸入)、注射、輸注、連續輸注、直接浸洗標靶細胞之局部灌注、經由導管、經由灌洗、以乳膏形式、以脂質組合物(例如脂質體)形式、或藉由其他方法或如一般技術者所知之前述方法的任何組合(例如參見Remington's Pharmaceutical Sciences，第18版，Mack Printing Company, 1990，其以引用的方式併入本文中)。非經腸投藥，尤其靜脈內注射最常用於投與諸如本發明免疫結合物的多肽分子。

投與個體之本發明組合物的實際劑量可由身體及生理因素決定，諸如患者之體重、病狀之嚴重程度、所治療疾病之類型、預先或同時的治療性干預、特發病及投藥途徑。負責投藥之人士在任何情況下均將確定組合物中活性成份之濃度及適用於個別個體之劑量。

在某些實施例中，醫藥組合物可包含例如至少約0.1%之本發明免疫結合物。在其他實施例中，免疫結合物可佔單

位重量之約2%至約75%，或例如約25%至約60%，及其中可引出之任何範圍。在其他非限制性實例中，劑量亦可包含每次投藥每公斤體重約1微克、每公斤體重約5微克、每公斤體重約10微克、每公斤體重約50微克、每公斤體重約100微克、每公斤體重約200微克、每公斤體重約350微克、每公斤體重約500微克、每公斤體重約1毫克、每公斤體重約5毫克、每公斤體重約10毫克、每公斤體重約50毫克、每公斤體重約100毫克、每公斤體重約200毫克、每公斤體重約350毫克、每公斤體重約500毫克至每公斤體重約1000毫克、或每公斤體重約1000毫克以上、及其中可引出之任何範圍。在可自本文中所列數目引出之範圍的非限制性實例中，基於上述數目，可投與每公斤體重約5 mg至每公斤體重約100 mg、每公斤體重約5微克至每公斤體重約500毫克等之範圍。

在任何情況下，組合物均可包含多種抗氧化劑以延遲一或多種組分之氧化。另外，可藉由諸如多種抗細菌劑及抗真菌劑之防腐劑預防微生物作用，該等防腐劑包括(但不限於)對羥基苯甲酸酯(例如對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯)、氯丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞或其組合。

免疫結合物可調配為呈游離鹼、中性或鹽形式之組合物。醫藥學上可接受之鹽包括酸加成鹽，例如與蛋白質組合物之游離胺基形成的鹽，或與例如鹽酸或磷酸之無機酸或諸如乙酸、乙二酸、酒石酸或杏仁酸之有機酸形成的鹽。與游離羧基形成之鹽亦可源自例如氫氧化鈉、氫氧化

鉀、氫氧化銨、氫氧化鈣或氫氧化鐵之無機鹼及諸如異丙胺、三甲胺、組胺酸或普魯卡因(procaine)之有機鹼。

在組合物呈液體形式之實施例中，載劑可為溶劑或分散介質，其包含(但不限於)水、乙醇、多元醇(例如，甘油、丙二醇、液態聚乙二醇等)、脂質(例如，甘油三酯、植物油、脂質體)及其組合。例如藉由使用包衣，諸如卵磷脂；藉由分散於例如液態多元醇或脂質之載劑中來維持所需粒度；藉由使用例如羥丙基纖維素之界面活性劑；或該等方法之組合，從而可維持適當流動性。在許多情況下，較佳將包括等張劑(例如糖、氯化鈉或其組合)及/或緩衝劑以維持生理學上可接受之pH值。

在其他實施例中，在本發明中，吾人可使用滴眼劑、鼻用溶液或噴霧、氣溶膠或吸入劑。該等組合物通常設計成與標靶組織類型相容。在一非限制性實例中，鼻用溶液通常為設計成以滴劑或噴霧形式投與鼻腔之水溶液。製備鼻用溶液以使得其在許多方面類似於鼻液(nasal secretion)，以使得維持正常纖毛作用。因此，在一些實施例中，水性鼻用溶液通常為等張的或略微經緩衝以維持約5.5至約6.5之pH值。另外，需要時，類似於眼用製劑、藥物或適當藥物穩定劑中所用的抗微生物防腐劑可包括在調配物中。舉例而言，多種市售鼻用製劑為已知的且包括諸如抗生素或抗組織胺之藥物。

在某些實施例中，製備藉由諸如經口攝取之途徑來投與的免疫結合物。在此等實施例中，固體組合物可包含例如

溶液、懸浮液、乳液、錠劑、丸劑、膠囊(例如硬殼或軟殼明膠膠囊)、持續釋放調配物、頰用組合物、糖衣錠、酏劑、懸浮液、糖漿、粉片或其組合。口服組合物可直接與膳食食品合併。用於經口投藥之較佳載劑包含惰性稀釋劑、可同化可食用載劑或其組合。在本發明之其他態樣中，口服組合物可製成糖漿或酏劑形式。糖漿或酏劑可包含例如至少一種活性劑、甜味劑、防腐劑、調味劑、染料、防腐劑或其組合。

在某些實施例中，口服組合物可包含一或多種黏合劑、賦形劑、崩解劑、潤滑劑、調味劑及其組合。在某些實施例中，組合物可包含以下一或多者：黏合劑，例如黃著膠、阿拉伯膠、玉米澱粉、明膠或其組合；賦形劑，例如磷酸二鈣、甘露糖醇、乳糖、澱粉、硬脂酸鎂、糖精鈉、纖維素、碳酸鎂或其組合；崩解劑，例如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、海藻酸或其組合；潤滑劑，例如硬脂酸鎂；甜味劑，例如蔗糖、乳糖、糖精或其組合；調味劑，例如胡椒薄荷、冬青油、櫻桃調味劑、橙子調味劑等；或上述之組合。當單位劑型為膠囊時，除以上類型之物質以外，其亦可含有液態載劑。多種其他物質可以包衣形式存在或以其他方式改變劑量單位之物理形式。舉例而言，錠劑、丸劑或膠囊可用蟲膠、糖或兩者包覆膜衣。

適於其他投藥模式之其他調配物包括栓劑。栓劑為多種重量及形狀之插入直腸、陰道或尿道中之固體劑型，通常加有藥物。插入後，栓劑軟化、熔化或溶解於腔流體中。

一般而言，對於栓劑而言，傳統載劑可包括例如聚伸烷基二醇、三酸甘油酯或其組合。在某些實施例中，栓劑可由含有例如約0.5%至約10%且較佳約1%至約2%之範圍內的活性成份之混合物形成。

滅菌可注射溶液係如下製備：將所需量之本發明的免疫結合物視需要與以上所列舉之多種其他成份一起併入適當溶劑中，繼而過濾滅菌。一般藉由將多種經滅菌之活性成份併入含有基本分散介質及/或其他成份之滅菌媒劑中來製備分散液。在用於製備滅菌可注射溶液、懸浮液或乳液之滅菌粉末的情況下，較佳製備方法為真空乾燥或冷凍乾燥技術，其由預先過濾滅菌之液體介質產生活性成份加任何其他所需成份之粉末。必要時，液體介質應適當地經緩衝，首先使液體稀釋劑等張然後隨足夠食鹽水或葡萄糖注射。亦涵蓋用於直接注射之高度濃縮組合物的製備，其中預想使用DMSO作為溶劑以產生極快滲透，從而將高濃度之活性劑傳遞至小區域。

組合物在製造及儲存條件下必須穩定，且經防腐處理以免受諸如細菌及真菌之微生物的污染作用。應瞭解，應使內毒素污染最低程度地保持達安全水準，例如小於0.5 ng/mg蛋白質。

在特定實施例中，可注射組合物之延長吸收可藉由在組合物中使用延遲吸收之藥劑(例如單硬脂酸鋁、明膠或其組合)來達成。

包含本發明免疫結合物的醫藥組合物可藉助於習知混

合、溶解、粒化、製備糖衣藥丸、水磨、乳化、囊封、覆埋或凍乾過程來製造。醫藥組合物可以習知方式使用一或多種生理學上可接受之載劑、稀釋劑、賦形劑或助劑調配，該等載劑、稀釋劑、賦形劑或助劑有助於將蛋白質加工成醫藥學上可使用之製劑。適當調配物視所選投與途徑而定。

對於表面投藥，本發明免疫結合物可調配成如此項技術中熟知之溶液、凝膠、軟膏、乳膏、懸浮液等形式。

全身調配物包括設計成藉由注射(例如皮下、靜脈內、肌肉內、鞘內或腹膜內注射)投與之彼等調配物，以及設計成經皮、經黏膜、吸入、經口或經肺投與之彼等調配物。

對於注射，本發明免疫結合物可在水溶液中，較佳在生理學上相容之緩衝液(諸如漢克氏液(Hanks' solution)、林格氏液(Ringer's solution)或生理食鹽水緩衝液)中調配。溶液可含有諸如懸浮劑、穩定劑及/或分散劑之調配劑。

或者，免疫結合物可呈在使用之前用適合之媒劑(例如滅菌無熱原質之水)復原的粉末形式。

對於經黏膜投藥，在調配物中使用適於待滲透之障壁的滲透劑。該等滲透劑通常為此項技術所知。

對於經口投藥，免疫結合物可容易藉由將免疫結合物與此項技術中熟知之醫藥學上可接受之載劑組合來調配。該等載劑使本發明免疫結合物能夠調配成錠劑、丸劑、糖衣藥丸、膠囊、液體、凝膠、糖漿、漿液、懸浮液及其類似

物以用於待治療之患者經口攝取。對於口服固體調配物(例如散劑、膠囊及錠劑)，適合之賦形劑包括填充劑，諸如糖，例如乳糖、蔗糖、甘露糖醇及山梨糖醇；纖維素製劑，諸如玉米澱粉、小麥澱粉、米澱粉、馬鈴薯澱粉、明膠、黃著膠、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉及/或聚乙烯吡咯啶酮(PVP)；成粒劑；及結合劑。必要時，可添加崩解劑，諸如交聯聚乙烯吡咯啶酮、瓊脂或海藻酸或其鹽(諸如海藻酸鈉)。

必要時，固體劑型可使用標準技術包覆糖衣或包覆腸衣。

對於口服液體製劑(例如懸浮液、酏劑及溶液)，適合之載劑、賦形劑或稀釋劑包括水、二醇、油、醇等。另外，可添加調味劑、防腐劑、著色劑及其類似物。

對於經頰投藥，免疫結合物可採用以習知方式調配之錠劑、口含劑等形式。

對於藉由吸入投藥，根據本發明使用之免疫結合物宜藉由使用適合之推進劑(例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他合適之氣體)以來自加壓包裝或噴霧器之氣溶膠噴霧形式來傳遞。在加壓氣溶膠之情況下，劑量單位可藉由提供閥門以傳遞計量量來確定。用於吸入器或吹入器中之凝膠的膠囊及濾筒可調配成含有免疫結合物與諸如乳糖或澱粉之適合粉末基質的粉末混合物。

免疫結合物亦可調配於諸如例如含有習知栓劑基質(諸

如可可脂或其他甘油酯)的栓劑或保留灌腸劑之直腸或陰道組合物中。

除先前所述之調配物外，免疫結合物亦可調配成儲槽式製劑。該等長效調配物可藉由植入(例如皮下或肌肉內)或藉由肌肉內注射來投與。因此，舉例而言，免疫結合物可與適合之聚合或疏水性物質(例如呈可接受油中之乳液形式)或離子交換樹脂一起調配，或調配為微溶衍生物，例如微溶鹽。

或者，可使用其他藥物傳遞系統。脂質體及乳液為可用於傳遞本發明免疫結合物的傳遞媒劑之熟知實例。亦可使用某些有機溶劑(諸如二甲亞碸)，儘管通常以較大毒性為代價。另外，免疫結合物可使用諸如含有治療劑之固體聚合物的半透性基質之持續釋放系統來傳遞。熟習此項技術者已確定且熟知各種持續釋放物質。持續釋放膠囊可視其化學性質而釋放免疫結合物歷時數週至超過100天。視免疫結合物之化學性質及生物穩定性而定，可使用使免疫結合物穩定之其他策略。

因為本發明免疫結合物可含有帶電側鏈或末端，所以其可以游離酸或鹼形式或以醫藥學上可接受之鹽形式包括在任何上述調配物中。醫藥學上可接受之鹽為實質上保留游離鹼之生物活性且藉由與無機酸反應來製備之彼等鹽。醫藥鹽傾向於比相應游離鹼形式更易溶於水性及其他質子性溶劑中。

本發明免疫結合物通常將以有效達成所欲目的之量來使

用。對於用於治療或預防疾病病狀，本發明免疫結合物或其醫藥組合物係以治療有效量投與或施用。治療有效量為有效改善或預防症狀、或延長待治療患者之存活的量。治療有效量之確定完全在熟習此項技術者之能力範圍內，尤其根據本文所提供之詳細揭示內容。

對於全身投藥，治療有效劑量可最初由活體外分析來估計。舉例而言，劑量可在動物模型中調配以達成循環濃度範圍，包括如在細胞培養物中所測定之IC_{50}。該資訊可用於更精確地測定適用於人類之劑量。

初始劑量亦可使用此項技術中熟知之技術由活體內資料(例如動物模型)估計。一般技術者可容易基於動物資料優化對人類之投藥。

劑量及時間間隔可個別地調整為提供足以維持治療效果之免疫結合物的血漿含量。藉由注射投與之常用患者劑量在每天約0.1 mg/kg至50 mg/kg、通常每天約0.5 mg/kg至1 mg/kg之範圍內。治療有效血清含量可藉由每天投與多次劑量來達成。

在局部投藥或選擇性吸收之情況下，免疫結合物之有效局部濃度可能與血漿濃度無關。熟習此項技術者將能夠在無需過度實驗之情況下優化治療有效局部劑量。

免疫結合物之投藥量當然將視所治療之個體、個體之體重、病痛之嚴重程度、投藥方式及處方醫師之判斷而定。

當症狀可偵測時或甚至當症狀不可偵測時，可間歇地重複療法。療法可單獨提供或與其他藥物組合提供。在自體

免疫病症之情況下，可與本發明免疫結合物組合使用的藥物包括(但不限於)類固醇及非類固醇消炎劑。

毒性

治療有效劑量之本文所述之免疫結合物通常將提供治療性益處而不會引起實質毒性。免疫結合物之毒性可藉由標準藥物程序在細胞培養物或實驗動物中測定，例如藉由測定LD_{50}(致50%群體死亡之劑量)或LD_{100}(致100%群體死亡之劑量)。毒性作用與治療作用之間的劑量比率為治療指數。在一實施例中，免疫結合物展現高治療指數。自此等細胞培養物分析及動物研究獲得之資料可用於調配例如對用於人類無毒之劑量範圍。本文所述之免疫結合物的劑量較佳處於包括毒性極小或無毒性之有效劑量的循環濃度範圍內。劑量可視所用劑型及所用投藥途徑而在此範圍內變化。精確調配、投藥途徑及劑量可由個別醫師鑒於患者之病況而進行選擇。(參見例如Fingl等人，1975, The Pharmacological Basis of Therapeutics，第1章，第1頁)(以全文引用的方式併入本文中)。

其他藥劑及治療

預期其他藥劑可與本發明組合使用以改善治療之治療性功效。此等其他藥劑包括免疫調節劑、影響細胞表面受體及間隙接合之上調的藥劑、細胞生長抑制劑及分化劑、細胞黏著抑制劑或增加過度增生細胞對細胞凋亡誘導劑之敏感性的藥劑。免疫調節劑包括腫瘤壞死因子；干擾素α、β及γ；IL-2及其他細胞因子；F42K及其他細胞因子類似

物；或MIP-1、MIP-1β、MCP-1、RANTES及其他趨化因子。進一步預期細胞表面受體或其配位體(諸如Fas/Fas配位體、DR4或DR5/TRAIL)之上調將藉由對過度增生細胞具有自分泌或旁分泌作用而增強本發明之細胞凋亡誘導能力。藉由增加間隙接合之數目而增加細胞間信號傳導將增加對相鄰過度增生細胞群體之抗過度增生作用。在其他實施例中，細胞生長抑制劑或分化劑可與本發明組合使用以改善治療之抗過度增生功效。預期細胞黏著抑制劑改善本發明之功效。細胞黏著抑制劑之實例為局部黏著斑激酶(FAK)抑制劑及洛伐他汀(Lovastatin)。進一步預期增加過度增生細胞對細胞凋亡之敏感性的其他藥劑(諸如抗體C225)可與本發明組合使用以改善治療功效。

激素療法亦可與本發明結合使用或與先前所述之任何其他癌症療法組合使用。激素之使用可用於治療某些癌症(諸如乳癌、前列腺癌、卵巢癌或子宮頸癌)以降低某些激素(諸如睾固酮或雌激素)之含量或阻斷其作用。此治療常常與至少一種其他癌症療法組合使用以作為治療選擇或降低轉移風險。

本發明免疫結合物亦可與化學療法、放射療法或其他免疫療法結合投與。用於該組合療法之抗癌劑可例如選自以下之群：微管破裂劑(例如長春花生物鹼(vinca alkaloid)，諸如長春鹼(vinblastine)或長春新鹼(vincristine)；紫杉烷(taxane)，諸如多西他賓(docetaxel)或太平洋紫杉醇(paclitaxel)；埃坡黴素(epothilone)，諸如伊沙匹隆

(ixabepilone))、抗代謝物(例如抗葉酸鹽，諸如甲胺喋呤(methotrexate)或胺基蝶呤(aminopterin)；抗嘌呤劑，諸如氟達拉濱(fludarabine)、6-巯基嘌呤或6-硫鳥嘌呤；抗嘧啶劑，諸如5-氟尿嘧啶、卡培他濱(capecitabine)或吉西他濱(gemcitabine)；羥脲)、拓撲異構酶抑制劑(例如喜樹鹼(camptothecin)、伊立替康(irinotecan)、拓朴替康(topotecan)或諸如依託泊苷(etoposide)之鬼臼毒素(podophyllotoxin))、DNA嵌入劑(例如阿黴素(doxorubicin)、道諾黴素(daunorubicin)、放線菌素(actinomycin)、博來黴素(bleomycin))、烷基化劑(例如環磷醯胺(cyclophosphamide)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、諸如卡莫司汀(carmustine)或尼莫司汀(nimustine)之亞硝脲、鏈佐星(streptozocin)、白消安(busulfan)、順鉑(cisplatin)、奧賽力鉑(oxaliplatin)、三伸乙基三聚氰胺、氮烯唑胺(dacarbazine))、激素療法(例如糖皮質激素、諸如他莫昔芬(tamoxifene)之芳香酶抑制劑、諸如氟他胺(flutamide)之抗雄激素、諸如亮丙立德(leuprolide)之促性腺激素釋放激素(GnRH)類似物)、抗生素、激酶抑制劑(例如埃羅替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、伊馬替尼(imatinib))、受體拮抗劑(例如標靶已知促進癌發生及腫瘤生長之細胞表面受體的抗體)、酶抑制劑(例如週期素依賴性激酶(CDK)抑制劑)、胺基酸消耗酶(例如天冬醯胺酶)、甲醯四氫葉酸(leucovorin)、類視色素、腫瘤細胞凋亡活化劑及抗血管生成劑。

實例

實例1

當抗體介導之細胞因子傳遞最先由Harvill E.T.及Morrison S.L. *Immunotech. 1(2)*:95-105 (1995)進行時，構築體具有用於腫瘤抗原靶向之兩個抗原結合部分及用於誘導淋巴細胞活化之兩個細胞因子部分(IL-2分子融合於IgG3之各重鏈C端)。細胞因子對其受體之親和性通常較高。帶有兩個細胞因子單元之分子由於親和力(或多價)作用而可對細胞因子受體具有甚至更高的親和性。因此，該分子可容易活化血流中之淋巴細胞，甚至在靶向腫瘤之前。此作用對於患者將為不需要的。相比之下，僅帶有一個細胞因子部分及兩個或兩個以上標靶域之免疫結合物分子活化循環中之淋巴細胞的可能性較小且可將整個免疫結合物分子引導至腫瘤，由此淋巴細胞活化可以較低速度進行。因此，使用介白素-2(IL-2)作為模型細胞因子來構築圖1及2如中所示之分子。如圖式中所指示，所有產生之分子對於腫瘤抗原均為二價的，且對於IL-2細胞因子均為二價或單價的。例如使用L19抗體，比較兩種不同免疫結合物形式對於抗原之親和性。作為參考，將此抗體選殖至人類IgG1形式、微型雙功能抗體形式(圖1A)及Fab-IL2-Fab融合物(圖1B)中。在微型雙功能抗體形式中測試一種變數以使得V_H與V_L之間的連接肽之長度為8或12個胺基酸。將經純化之抗原，即纖維結合蛋白之外域B(EDB)固定於BIACORE晶片上且使用抗體融合構築體作為親和性測定之可溶性分

析物。圖8至11展示此實驗之結果。IgG被視為二價結合事件之理想情況。此處，觀察到260 pM之親和性常數。Fab-IL2-Fab融合構築體產生310 pM之親和性，其基本上與IgG相同。微型雙功能抗體之兩種變異體(圖10及11中所示)分別測得親和性為270 pM及360 pM。因此，所有此等構築體均具有類似的對於抗原之親和性。對於抗原及IL-2受體之親和性係使用基於F16抗體序列之類似構築體來解決(Brack, S.S.等人，*Clin. Canc. Res. 12(10)*:3200-3208 (2006))。圖12展示當TNC-A1域固定於BIACORE晶片上時F16 IgG及其相應單價Fab片段之BIACORE感應圖。在此等特定實驗條件下，IgG分子顯示2.6 nM之親和性常數，且Fab分子顯示50 nM之親和性常數。此處，歸因於二價之親和性的增加為20倍。微型雙功能抗體、Fab-IL2-Fab及scFv-IL2-scFv免疫結合物分別顯示5 nM、4.8 nM及12 nM的對於抗原之親和性。因此，所有此等構築體對於抗原所具有之親和性相較於Fab片段之單價特性，其更為接近地類似於IgG分子之二價特徵。

當著眼於對於IL-2受體之親和性時，差異更顯著。為了研究IL-2受體結合親和性，產生允許表現雜二聚IL-2受體之工具；IL-2受體之β鏈融合於經工程改造以使用「結至孔中(knobs-into-holes)」技術(Merchant, A.M.等人，*Nat. Biotech. 16*:677-681 (1998))雜二聚化(Fc(結))之Fc分子。接著IL-2受體之γ鏈融合於Fc(孔)變異體，其與Fc(結)雜二聚化。接著使用此雜二聚Fc-融合蛋白作為分析IL-2/IL-2

受體相互作用之受質。圖13展示作為分析物之市售IL-2(普留淨)及經固定之IL-2受體的BIACORE感應圖。測得之約0.5 nM的親和性與先前公佈之值一致。多種構築體對於IL-2受體之親和性總結於圖17中。所觀察到之重要結果為對於細胞因子為二價之微型雙功能抗體(F16 dia IL2)與僅帶有一個IL-2部分之Fab-IL2-Fab分子之間的差異。微型雙功能抗體之IL-2受體結合親和性(0.8 nM)類似於未結合之IL-2(普留淨)之親和性(0.5 nM)，儘管微型雙功能抗體為二價的而IL-2為單價的。與微型雙功能抗體相比，Fab-IL2-Fab融合物之IL-2受體結合親和性幾乎降低10倍，其反映在如圖19中所示誘導NK92細胞增生之能力降低。

實例2

一般Fab文庫之構築

基於人類生殖系基因，使用以下V域配對來構築呈Fab形式之一般抗體文庫：用於DP47-3文庫之Vk3_20 κ輕鏈及VH3_23重鏈及用於DP88-3文庫之Vk1_17 κ輕鏈及VH1_69重鏈。參見表2。使兩個文庫在輕鏈(L3)之CDR3及重鏈(H3)之CDR3中隨機化且藉由經重疊延伸(SOE)PCR拼接，由每個文庫3個片段組裝。片段1包含抗體基因之5'端，包括隨機化L3，片段2為跨越L3至H3之中心恆定片段，而片段3包含隨機化H3及抗體基因之3'部分。

使用以下引子組合產生DP47-3文庫之文庫片段：片段1(LMB3-LibL1b_new)、片段2(MS63-MS64)、片段3(Lib2H-fdseqlong)。參見表9。使用以下引子組合產生DP88-3文庫

之文庫片段：片段1(LMB3-RJH_LIB3)、片段2(RJH31-RJH32)及片段3(LIB88_2-fdseqlong)。參見表10。

表9

用於DP47-3文庫之引子	
LMB3	CAGGAAACAGCTATGACCATGATTAC
LibL1b_new	CACTTTGGTCCCCTGGCCGAACGTMNNGGGMNNMNNMNNACCCTGCTGAC AGTAATACACTGC
MS63	TTTCGCACAGTAATATACGGCCGTGTCC
MS64	ACGTTCGGCCAGGGGACCAAAGTGG
Lib2H	GGCCGTATATTACTGTGCGAAANNKNNKNNKNNKNNKTTTGACTACTGGGG CCAAGGAAC
fdseqlong	GACGTTAGTAAATGAATTTTCTGTATGAGG

表10

用於DP88-3文庫之引子	
LMB3	CAGGAAACAGCTATGACCATGATTAC
RJH_LIB3	GACTTTGGTGCCCTGGCCAAACGT MNN GGG MNN MNN ACC MNN CTGCAAGCAGTAATAGGTGGCAAAATC
RJH31	ACGTTTGGCCAGGGCACCAAAGTCGAG
RJH32	TCTCGCACAGTAATACACGGCGGTGTCC
LIB88_2	GGACACCGCCGTGTATTACTGTGCGAGA -[(33% GAC Asp; 26% GGT Gly; 10% GAA Glu; 9% CGT Arg; 7% Lys; 6% GTT Val; 5% TCT Ser; 4% CTG Leu)1 - (23% GGT Gly; 17% TAC Tyr; 16% TCT Ser; 11% GCT Ala; 9% CGT Arg; 7% AAC Asn; 6% ACT Thr; 6% GTT Val; 5% CCG Pro)8]- TTTGACTACTGGGGCCAAGGGACCACCGTGACCGTCTCC
fdseqlong	GACGTTAGTAAATGAATTTTCTGTATGAGG

用於產生文庫片段之PCR方案包括：在94℃下5分鐘之初始變性；在94℃下1分鐘、在58℃下1分鐘及在72℃下1分鐘之25個循環；及在72℃下10分鐘之末端伸長。對於組裝PCR，使用等莫耳比率之3個片段作為模板。組裝PCR方案包括：在94℃下3分鐘之初始變性；及在94℃下30秒、在58℃下1分鐘及在72℃下2分鐘之5個循環。在此階段，添加與片段1-3外序列互補之引子且再進行20個循環，隨後在72℃下末端伸長10分鐘。

組裝足夠量之全長隨機化Fab構築體後，除經類似處理之接受體噬菌粒載體外，對於DP47-3文庫用*Nco*I/*Not*I及對於DP88-3文庫用*Nco*I/*Nhe*I消化Fab構築體。對於DP47-3文庫，將22.8 μg Fab文庫與16.2 μg噬菌粒載體接合。對於DP88-3文庫，將30.6 μg Fab文庫與30.6 μg噬菌粒載體接合。

使用經純化之接合，分別對於DP47-3文庫進行68次轉型及對於DP88-3文庫進行64次轉型，獲得對於DP47-3為4.2×10^{10}及對於DP88-3為3.3×10^{9}之最終文庫大小。

回收呈現Fab文庫之噬菌粒粒子且藉由PEG/NaCl純化反應來純化以供選擇使用。

實例3

抗TNC A2純系2B10之選擇

針對大腸桿菌表現之次選殖至avi標記及6×his標記之5'端的人類TNC-A2進行選擇。參見表5中之SEQ ID NO: 57。在表現後對抗原進行活體內生物素標記。根據以下方案，在溶液狀態下進行選擇：(i)在1 ml之總體積中，使文庫DP88-3之約10^{12}個噬菌粒粒子及100 nM生物素標記人類TNC A2結合0.5小時；(ii)藉由添加5.4×10^{7}個塗有抗生蛋白鏈菌素之磁性珠粒捕捉生物素標記人類TNC-A2及所連接之噬菌體歷時10分鐘；(iii)使用5×1 ml PBS/Tween20及5×1 ml PBS洗滌珠粒；(iv)藉由添加1 mL 100 mM TEA(三乙胺)溶離噬菌體粒子歷時10分鐘且藉由添加500 μL 1 M Tris/HCl(pH 7.4)進行中和；及(v)使對數期大腸桿菌TG1細

胞再次感染，用輔助噬菌體VCSM13感染且隨後對噬菌粒粒子進行PEG/NaCl沈澱以供後續選擇輪次使用。

經3輪，使用100 nM之恆定抗原濃度進行選擇。在第2輪中，在中性鏈親和素培養板而非抗生蛋白鏈菌素珠粒上捕捉抗原:噬菌體複合物。藉由如下將100 µl 100 nM生物素標記人類TNC-A2塗佈於中性鏈親和素培養板之各孔中之ELISA鑑別特異性結合物。

添加含有Fab之細菌上清液且藉由使用抗Flag/HRP二次抗體，經由Flag標記偵測結合Fab。鑑別出後，在0.5公升培養體積中用細菌表現純系2B10，親和純化且進一步藉由SPR分析，使用BIACORE T100進行表徵。參見表3之SEQ ID NO: 3及7。

實例4

抗TNC A1/A4純系2F11之選擇

針對大腸桿菌表現之次選殖至avi標記及6×his標記之5'端的人類TNC A1進行選擇。參見表5之SEQ ID NO: 59。在表現後對抗原進行活體內生物素標記。根據以下方案，在溶液狀態下進行選擇：(i)在1 ml之總體積中，使文庫DP47-3之約10^{12}個噬菌粒粒子及100 nM生物素標記人類TNC-A1結合0.5小時；(ii)藉由添加5.4×10^{7}個塗有抗生蛋白鏈菌素之磁性珠粒捕捉生物素標記人類TNC-A1及所連接之噬菌體歷時10分鐘；(iii)使用5×1 mL PBS/Tween20及5×1 ml PBS洗滌珠粒；(iv)藉由添加1 mL 100 mM TEA(三乙胺)溶離噬菌體粒子歷時10分鐘且藉由添加500 µL 1 M

Tris/HCl(pH 7.4)進行中和；及(v)使對數期大腸桿菌TG1細胞再次感染，用輔助噬菌體VCSM13感染且隨後對噬菌粒粒子進行PEG/NaCl沈澱以供後續選擇輪次使用。

經3輪，使用100 nM之恆定抗原濃度進行選擇。在第2輪中，在中性鏈親和素培養板而非抗生蛋白鏈菌素珠粒上捕捉抗原:噬菌體複合物。

所有結合反應均補充有100 nM包含羧基末端avi標記及6×his標記之非生物素標記人類IgG CH3恆定域以便競爭得到識別抗原標記的非所需純系。

在第一篩選步驟中，藉由如下將100 μl 100 nM生物素標記人類TNC-A1塗佈於各中性鏈親和素培養板中之ELISA鑑別特異性結合物。添加含有Fab之細菌上清液且藉由使用抗Flag/HRP二次抗體，經由Flag標記偵測特異性結合於人類TNC-A1之Fab。

在第二篩選步驟中，亦使用鼠類TNC-A1、人類TNC A4及mu TNC A4作為抗原重複上述ELISA以便測定交叉反應性。所有抗原均在其C端包含相同avi標記及6×his標記且經活體內生物素標記。參見表5之SEQ ID NO: 50及61。

一旦鑑別出，在0.5公升培養體積中用細菌表現純系2F11，親和純化且進一步藉由SPR分析，使用BIACORE T100進行表徵。參見表3之SEQ ID NO: 9及13。

實例5

抗FAP純系之選擇(初級選擇)

針對選殖至聚離胺酸及6×his標記上游之人類或鼠類纖

維母細胞活化蛋白(FAP)之胞外域進行選擇。參見表5之SEQ ID NO: 53及55。在選擇之前，將抗原以10 μg/ml或5 μg/ml之濃度塗佈於免疫試管中，此視選擇輪次而定。根據以下方案進行選擇：(i)使文庫DP47-3之約10^{12}個噬菌粒粒子與經固定之人類或鼠類FAP結合2小時；(ii)使用5×5 mL PBS/Tween20及5×5 ml PBS洗滌免疫試管；(iii)藉由添加1 mL 100 mM TEA(三乙胺)溶離噬菌體粒子歷時10分鐘且藉由添加500 μL 1 M Tris/HCl(pH 7.4)進行中和；及(iv)使對數期大腸桿菌TG1細胞再次感染，用輔助噬菌體VCSM13感染且隨後對噬菌粒粒子進行PEG/NaCl沈澱以供後續選擇輪次使用。

經3或4輪，使用遞減抗原濃度之人類FAP且在一些情況下在最後一輪選擇中使用5 μg/ml之鼠類FAP來進行選擇。以5倍於背景之信號定義特異性結合物且藉由ELISA鑑別。用10 μg/ml人類或鼠類FAP塗佈NUNC maxisorp培養板，隨後添加含有Fab之細菌上清液並藉由使用抗Flag/HRP二次抗體，經由Flag標記偵測特異性結合Fab。

在96孔形式中，以1 mL培養物，用細菌表現ELISA陽性純系且使上清液經受使用BIACORE T100之動力學篩選實驗。

實例6

抗FAP親和性成熟文庫之構築

基於自初級抗FAP選擇預先選出之抗體構築三個親和性成熟文庫。更確切而言，其係基於(i)抗人類FAP純系2D9

(文庫a.m.FAP2D9)(參見表3之SEQ ID NO: 67及69)、(ii)抗鼠類FAP純系4B8(文庫a.m.FAP4B8)(參見表3之SEQ ID NO: 71及73)及(iii)交叉反應性純系7A1、13B2、13C2、13E8、14C10及17A11(文庫a.m.FAPpool)(參見表3之SEQ ID NO: 75及77，對應於7A1之可變區序列；表3之SEQ ID NO: 79及81，對應於13C2之可變區序列；SEQ ID NO: 83及85，對應於13E8之可變區序列；SEQ ID NO: 87及89，對應於14C10之可變區序列；及SEQ ID NO: 91及93，對應於17A11之可變區序列)。

此等文庫各由兩個子文庫組成，即分別在輕鏈之CDR1及CDR2中隨機化之子文庫(L1/L2)或在重鏈之CDR1及CDR2中隨機化之子文庫(H1/H2)。在轉型後彙集此等子文庫。此等子文庫各藉由隨後四個步驟之擴增及組裝來構築。

對於L1/L2文庫，擴增及組裝方案包括：(i)擴增片段1(LMB3-DPK22_CDR1_rand_ba_opt)及片段2(DPK22_CDR1_fo-DPK22_Ck_*Bsi*WI_ba)；(ii)使用外部引子LMB3及DPK22_Ck_*Bsi*WI_ba組裝片段1及2以形成用於片段3之模板；(iii)擴增片段3(LMB3-DPK22_CDR2_rand_ba)及片段4(DPK22_CDR2_fo-DPK22_Ck_*Bsi*WI_ba)；及(iv)最後使用與以上相同之外部引子組裝片段3及4。引子序列參見表11。

表 11

用於抗FAP親和性成熟之L1/L2親和性成熟文庫的引子	
LMB3	CAGGAAACAGCTATGACCATGATTAC
DPK22_CDR1_rand_ba_opt	CAGGTTTCTGCTGGTACCAGGCTAAGTAGCTGCTGCTAACACTCTGACTGGCCCTGCAAG
DPK22_CDR1_fo	TTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTG
DPK22_Ck_*Bsi*WI_ba	GGTGCAGCCACCGTACGTTTGATTTCC
DPK22_CDR2_rand_ba	CTGTCTGGGATGCCAGTGGCCCTGCTGGAGGCGCCATAGATGAGGAGCCTGGGAGCCTG
DPK22_CDR2_fo	AGGGCCACTGGCATCCCAGACAG

粗體：60%原始鹼基及40%隨機化為M

下劃線：60%原始鹼基及40%隨機化為N

對於H1/H2文庫，擴增及組裝方案包括：(i)擴增片段1(RJH53-DP47_CDR1_rand_ba_opt)及片段2(DP47_CDR1_fo-MS52)；(ii)使用外部引子RJH53及MS52組裝片段1及2以形成用於片段3之模板；(iii)擴增片段3(RJH53-DP47_CDR2_rand_ba)及片段4(DP47_CDR2_fo-MS52)；及(iv)最後使用與以上相同之外部引子組裝片段3及4。引子序列參見表12。

表 12

用於抗FAP親和性成熟之H1/H2親和性成熟文庫的引子	
RJH53	CATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCAC
DP47_CDR1_rand_ba_opt	GAGCCTGGCGGACCCAGCTCATGGCATAACTGCTAAAGGTGAATCCGGAGGC
DP47_CDR1_fo	ATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTC
MS52	GAAGACCGATGGGCCTTTGGTGCTAG
DP47_CDR2_rand_ba	CCTTCACGGAGTCTGCGTAGTATGTGCTACCACCACTACCACTAATAGCTGAGACCCACTCCAGCCCCTTCCC
DP47_CDR2_fo	ACATACTACGCAGACTCCGTGAAGG

粗體：60%原始鹼基及40%隨機化為M

下劃線：60%原始鹼基及40%隨機化為N

分別基於純系2D9、4B8或純系7A1、13B2、13C2、13E8、14C10及17A11之等莫耳混合物的質體製備，除經類似處理之接受體載體外，分別對於a.m.FAP2D9及a.m.FAP4B8之L1/L2子文庫用*Nco*I/*Bsi*WI、對於a.m.FAP2D9及a.m.FAP4B8之H1/H2子文庫用*Mun*I及*Nhe*I、以及對於a.m.FAPpool之L1/L2文庫用*Nco*I/*Bam*HI、及對於a.m.FAPpool之H1/H2文庫用*Bsp*EI/*Pst*I消化最後組裝產物。對於各別文庫接合以下量之經消化的隨機化(部分)V域及經消化的接受體載體(μg V域/μg載體)：a.m.FAP2D9 L1/L2子文庫(5.7/21.5)、a.m.FAP2D9 H1/H2子文庫(4.1/15.5)、a.m.FAP4B8 L1/L2子文庫(6.5/24.5)、a.m.FAP4B8 H1/H2子文庫(5.7/21.5)、a.m.FAPpool L1/L2子文庫(4.4/20)、a.m.FAPpool H1/H2子文庫(3.4/15.5)。

彙集L1/L2及H1/H2子文庫之經純化的接合且對於3個親和性成熟文庫各進行60次轉型，獲得對於a.m.FAP2D9為6.2×10^9、對於a.m.FAP4B8為9.9×10^9及對於a.m.FAPpool為2.2×10^9之最終文庫大小。

回收呈現此等Fab文庫之噬菌粒粒子且藉由PEG/NaCl純化反應來純化以供二次選擇使用。

實例7

親和性成熟之抗FAP純系的選擇

針對選殖至聚離胺酸及6×his標記之5'端的人類或鼠類纖維母細胞活化蛋白(FAP)之胞外域進行選擇。參見表5之SEQ ID NO: 53及55。在選擇之前，將抗原以10 μg/mL、5

μg/mL或0.2 μg/mL之濃度塗佈於免疫試管中，此視文庫及選擇輪次而定。根據以下方案進行選擇：(i)使文庫a.m.FAP2D9、a.m.FAP4B8或a.m.FAPpool之約10^{12}個噬菌粒粒子與經固定之人類或鼠類FAP結合2小時；(ii)使用10-20×5 mL PBS/Tween20及10-20×5 mL PBS(視文庫及選擇輪次而定)洗滌免疫試管；(iii)藉由添加1 mL 100 mM TEA(三乙胺)溶離噬菌體粒子歷時10分鐘且藉由添加500 μL 1 M Tris/HCl(pH 7.4)進行中和；及(iv)使對數期大腸桿菌TG1細胞再次感染，用輔助噬菌體VCSM13感染且隨後對噬菌粒粒子進行PEG/NaCl沈澱以供後續選擇輪次使用。

經2輪進行選擇且對於3個文庫各自個別地調整條件。詳言之，選擇參數為：a.m.FAP2D9(第1輪總共5 μg/mL人類FAP及20次洗滌，第2輪總共1 μg/mL人類FAP及30次洗滌)、a.m.FAP4B8(第1輪總共1 μg/mL鼠類FAP及30次洗滌，第2輪總共0.2 μg/mL人類FAP及40次洗滌)及a.m.FAPpool(第1輪總共5 μg/mL人類FAP及30次洗滌，第2輪總共5 μg/mL鼠類FAP及30次洗滌)。以5倍於背景之信號定義特異性結合物且藉由ELISA鑑別。用1 μg/mL或0.2 μg/mL人類或鼠類FAP塗佈NUNC maxisorp培養板，隨後添加含有Fab之細菌上清液並藉由使用抗Flag/HRP二次抗體，經由Flag標記偵測特異性結合Fab。

在96孔形式中，以1 ml培養物，用細菌表現ELISA陽性純系且使上清液經受使用BIACORE T100之動力學篩選實驗。

實例8

不同形式之標靶性IL-2的功效研究

使用對腫瘤基質具有特異性之兩種不同介白素-2免疫結合物分子形式進行功效實驗。將F9畸胎上皮癌經皮下注入129SvEv小鼠體內，且使用測徑規量測腫瘤尺寸。在兩種不同濃度下比較「微型雙功能抗體」-IL-2分子與Fab-介白素-2-Fab(Fab-IL2-Fab)免疫結合物，其中該等濃度反映免疫結合物分子之類似數目。結果展示於圖3中。Fab-IL2-Fab免疫結合物顯示明顯腫瘤生長抑制且在兩種不同濃度下優於微型雙功能抗體形式並優於對照組。

亦檢查經對腫瘤基質具有特異性之兩種不同介白素-2免疫結合物分子形式處理的小鼠之存活。將人類胃腫瘤細胞株LS174T經脾內注入SCID灰棕色小鼠體內。在兩種不同濃度下比較「微型雙功能抗體」-IL-2分子與Fab-IL-2-Fab免疫結合物，其中該等濃度反映免疫結合物分子之類似數目。結果展示於圖4中。與微型雙功能抗體形式及對照組相比，Fab-IL-2-Fab形式存活%較高。

實例9

重組DNA技術

使用標準方法操作DNA，如Sambrook, J.等人，Molecular cloning: A laboratory manual; Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York, 1989中所述。根據製造商之說明書使用分子生物學試劑。

關於人類免疫球蛋白輕鏈及重鏈之核苷酸序列的一般資

訊在Kabat, E.A.等人，(1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest，第5版，NIH Publication No 91-3242給出。

DNA測序

藉由雙股測序來測定DNA序列。

基因合成

藉由Geneart AG(Regensburg, Germany)，由合成寡核苷酸及自動基因合成之PCR產物製備所需基因區段。將由單個限制性核酸內切酶裂解位點側接之基因區段選殖至pGA18(ampR)質體中。純化經轉型細菌的質體DNA且藉由UV光譜法測定濃度。藉由DNA測序來確認次選殖基因片段之DNA序列。基因區段經設計具有適合之限制性位點以允許次選殖至各別表現載體中。所有構築體均設計具有編碼目的為使蛋白質在真核細胞中分泌之前導肽的5'端DNA序列。表13及14分別給出例示性前導肽及編碼其之聚核苷酸序列。

表13

用於分泌之前導序列：多肽序列。

多肽序列	SEQ ID NO
MDWTWRILFLVAAATGAHS	273
MDMRVPAQLLGLLLLWFPGARC	276
MGWSCIILFLVATATGVHS	278

表 14

用於分泌之前導序列：聚核苷酸序列。

聚核苷酸序列	SEQ ID NO
ATGGACTGGACCTGGAGAATCCTCTTCTTGGTGGCAGCAGCC ACAGGAGCCCACTCC	274
ATGGACTGGACCTGGAGGATCCTCTTCTTGGTGGCAGCAGCC ACAGGAGCCCACTCC	275
ATGGACATGAGGGTCCCCGCTCAGCTCCTGGGCCTCCTGCTGC TCTGGTTCCCAGGTGCCAGGTGT	277
ATGGGATGGAGCTGTATCATCCTCTTCTTGGTAGCAACAGCTA CCGGTGTGCATTCC	279
ATGGGCTGGTCCTGCATCATCCTGTTTCTGGTGGCTACCGCCA CTGGAGTGCATTCC	280
ATGGGCTGGTCCTGCATCATCCTGTTTCTGGTCGCCACAGCCA CCGGCGTGCACTCT	281

免疫結合物之製備

在MPSV啟動子的控制下在合成polyA位點之上游將所得DNA序列次選殖至哺乳動物表現載體中(一者用於輕鏈且另一者用於重鏈/融合蛋白)，各載體帶有EBV OriP序列。

以下實例中所用之免疫結合物係藉由使用磷酸鈣轉染，用哺乳動物表現載體共轉染指數生長之HEK293-EBNA細胞來製造。或者，藉由聚伸乙基亞胺(PEI)，用表現載體轉染生長於懸浮液中之HEK293細胞，或使用經穩定轉染之CHO細胞池。雖然基於3F2及4G8且靶向FAP之Fab-IL2-Fab構築體可藉由使用蛋白質A基質之親和層析來純化，但基於2B10且靶向TNC A2之Fab-IL2-Fab構築體必須藉由蛋白質G基質親和層析來純化。

簡言之，藉由一個親和步驟(蛋白質G)，隨後尺寸排阻層析(Superdex 200, GE Healthcare)，自上清液純化靶向

TNC A2之2B10 Fab-IL2-Fab。以20 mM磷酸鈉、20 mM檸檬酸鈉(pH 7.5)平衡蛋白質G管柱，裝載上清液，且用20 mM磷酸鈉、20 mM檸檬酸鈉(pH 7.5)洗滌該管柱。用8.8 mM甲酸(pH 3)溶離Fab-IL2-Fab。彙集溶離份且藉由尺寸排阻層析，用如下最終調配緩衝液來高度純化：25 mM磷酸鉀、125 mM氯化鈉、100 mM甘胺酸(pH 6.7)。圖50展示來自純化及分析學之例示性結果。

靶向FAP之3F2 Fab-IL2-Fab或4G8 Fab-IL2-Fab係藉由由一個親和步驟(蛋白質A)、隨後尺寸排阻層析(Superdex 200, GE Healthcare)構成之類似方法純化。以20 mM磷酸鈉、20 mM檸檬酸鈉(pH 7.5)平衡蛋白質A管柱，裝載上清液，且用20 mM磷酸鈉、20 mM檸檬酸鈉、500 mM氯化鈉(pH 7.5)洗滌該管柱，隨後用13.3 mM磷酸鈉、20 mM檸檬酸鈉、500 mM氯化鈉(pH 5.45)洗滌。視情況用10 mM MES、50 mM氯化鈉(pH 5)進行第三次洗滌。用20 mM檸檬酸鈉、100 mM氯化鈉、100 mM甘胺酸(pH 3)溶離Fab-IL2-Fab。彙集經溶離之溶離份且藉由尺寸排阻層析，用如下最終調配緩衝液來高度純化：25 mM磷酸鉀、125 mM氯化鈉、100 mM甘胺酸(pH 6.7)。

實例10

其他抗FAP親和性成熟文庫之構築(基於純系3F2、3D9、4G8、4B3及2C6)

基於自抗FAP抗體之第一親和性成熟期預先選出之交叉反應性抗體(亦即純系3F2、3D9、4G8、4B3及2C6)構築另

外四個親和性成熟文庫(參見表3之SEQ ID NO: 17及21，對應於3F2之可變區序列；表3之SEQ ID NO: 23及25，對應於3D9之可變區序列；表3之SEQ ID NO: 33及35，對應於4B3之可變區序列；表3之SEQ ID NO: 41及43，對應於2C6之可變區序列)。更確切而言，四個文庫係基於1)抗FAP純系3F2、4G8及4B3(在可變重鏈之CDR 1及2中隨機化之V_H文庫，亦即H1/H2文庫)、2)抗FAP純系3D9及2C6(在可變輕鏈之CDR 1及2中隨機化之V_L文庫，亦即L1/L2文庫)、3)抗FAP純系3F2(在輕鏈CDR3中軟隨機化之L3文庫，亦即L3文庫)及4)抗FAP純系3F2(在重鏈CDR3中軟隨機化之H3文庫，亦即H3文庫)。分別對於L1/L2及H1/H2文庫，以如抗FAP抗體之第一親和性成熟期所概述完全相同之方式構築頭兩個文庫。相比之下，對於基於純系3F2之L3及H3親和性成熟文庫，使用兩個新引子在親本純系之L3(AM_3F2_DPK22_L3_ba：CACTTTGGTCCCCTGGCCGAACGT CGGGGGAAGCA TAATACCCTGCTGACAGTAATACACTGC，其中加下劃線之鹼基為60%既定鹼基且40%混合物N(四種核苷酸A、C、G、及T之混合物))及H3(AM_3F2_DP47_H3_fo：GGCCGTATATTACTGTGCG A*A*A GGG TGG TT*T* GGT GGT TTT *A*AC TACTGGGGCCAAGGAAC，其中加下劃線之鹼基為60%既定鹼基且40%混合物N，斜體鹼基為60%既定鹼基及40%G，以及加下劃線之斜體鹼基為60%既定鹼基及40%混合物K(兩種核苷酸G與T之混合物))中引入軟隨機化。文庫大小如下：H1/H2文庫(1.13×10^{10})、L1/L2文庫

(5.6×10^9)、L3文庫(2.3×10^{10})及H3文庫(2.64×10^{10})。

實例11

親和性成熟之抗FAP純系的選擇

針對選殖至6×離胺酸及6×his標記之上游的人類及鼠類纖維母細胞活化蛋白(FAP)之胞外域進行選擇(參見表5之SEQ ID NO: 53及55)。在選擇之前，將抗原以1 μg/ml、0.2 μg/ml或0.02 μg/ml之濃度塗佈於免疫試管中，此視文庫及選擇輪次而定。如對於抗FAP抗體之第一親和性成熟期所述，進行選擇及基於ELISA之篩選。使用ProteOn XPR36生物感測器(Biorad)進行二次篩選，且藉由在同一儀器上分析親和純化之Fab製劑來測定動力學速率常數及親和性。鑑別出以下親和性成熟之純系：19G1(參見表3之SEQ ID NO: 121及123)、20G8(參見表3之SEQ ID NO: 125及127)、4B9(參見表3之SEQ ID NO: 129及131)、5B8(參見表3之SEQ ID NO: 133及135)、5F1(參見表3之SEQ ID NO: 137及139)、14B3(參見表3之SEQ ID NO: 141及143)、16F1(參見表3之SEQ ID NO: 145及147)、16F8(參見表3之SEQ ID NO: 149及151)、O3C9(參見表3之SEQ ID NO: 153及155)、22A3(參見表3之SEQ ID NO: 165及167)及29B11(參見表3之SEQ ID NO: 169及171)(所有此等純系均選自H1/H2文庫且源自親本純系3F2)、O2D7(參見表3之SEQ ID NO: 157及159)(選自L3文庫，基於親本純系3F2)、及28H1(參見表3之SEQ ID NO: 161及163)及23C10(參見表3之SEQ ID NO: 173及175)(此兩個純系選自H1/H2文庫且

源自親本純系4G8)。

圖21-25展示所選針對FAP之親和性成熟Fab的表面電漿子共振感應圖且表15給出各別親和性。所選Fab跨越在pM至nM範圍內之高親和性範圍且對於人類(hu)及鼠類(mu)FAP以及獼猴(cyno)FAP具有交叉反應性，如對於所選純系所測定。使親和性成熟之抗FAP Fab轉化為Fab-IL2-Fab形式。由於不結合於表現於HEK293或CHO細胞上之作為FAP之接近同源物的DPPIV而顯示結合特異性。

表15

呈Fab片段(單價結合)形式之親和性成熟之抗FAP抗體的動力學平衡常數(K_D)之總結。

抗體	對於hu FAP之親和性(K_D)[pM]	對於mu FAP之親和性(K_D)[pM]	對於cyno FAP之親和性(K_D)[pM]
19G1	76	2600	n.d.
20G8	69	2800	n.d.
4B9	157	3300	n.d.
5B8	690	3200	n.d.
5F1	243	4100	n.d.
14B3	377	3800	n.d.
16F1	193	3400	n.d.
16F8	301	3800	n.d.
O3C9	160	3700	n.d.
O2D7	619	8300	n.d.
28H1	200	9	3600
22A3	34	655	522
29B11	35	436	23
23C10	1600	125	990

實例12

抗TNC A2親和性成熟文庫之構築(基於純系2B10)

基於自初級TNC A2選擇預先選出之抗體構築親和性成熟文庫。更確切而言，其係基於親本純系2B10且由兩個子文庫組成：1)在輕鏈之CDR1及CDR2中隨機化之V_L子文庫(L1/L2)；及2)在重鏈之CDR1及CDR2中隨機化之V_H子文庫(H1/H2)。在轉型後彙集此等子文庫。此等子文庫各藉由隨後四個步驟之擴增及組裝來構築。對於L1/L2文庫：1)擴增片段1(LMB3-AM_Vk1A30_L1_ba)及片段2(RJH50(Vk1A30_L1/L2_fo)-RJH51(Vk1A30_BsiWI_ba))、2)使用外部引子LMB3及RJH51(Vk1A30_BsiWI_ba)組裝片段1及2以形成模板、3)擴增片段3(LMB3-AM_Vk1A30_L2_ba)及片段4(RJH52(Vk1A30_L2/L3)-RJH51(Vk1A30_BsiWI_ba))、及4)最後使用與以上相同之外部引子組裝片段3及4。對於H1/H2文庫：1)擴增片段1(RJH53-AM_DP88_H1_ba_opt)及片段2(RJH54(DP88_H1/H2_fo)-MS52)、2)使用外部引子RJH53及MS52組裝片段1及2以形成模板、3)擴增片段3(RJH53-AM_DP88_H2_ba)及片段4(RJH55(DP88_H2H3_fo)-MS52)、及4)最後使用與以上相同之外部引子組裝片段3及4。對於V_L子文庫用*Nco*I/*Bsi*WI及對於V_H子文庫用*Mun*I及*Nhe*I消化最後組裝產物且選殖至經類似消化之接受體載體中。文庫大小產生1.16×10^{10}個獨立純系。

表 16

用於抗TNC A2結合物2B10之L1/L2親和性成熟文庫的引子	
LMB3	CAGGAAACAGCTATGACCATGATTAC
AM_Vk1A30_L1_ba	CCTGGCTTCTGCTGGTACCAGCCTAAATCATTACGAATGCCCTGACTTGCCCGGCAGGTGATG
RJH50(Vk1A30_L1/L2_fo)	GCTGGTACCAGCAGAAGCCAGGGAAAG
RJH51(Vk1A30_BsiWI_ba)	GGTGCAGCCACCGTACGCTTGATCTC
AM_Vk1A30_L2_ba	CTTGATGGGACGCCACTCTGCAAACTGGACGCAGCATAGATCAGGCGCTTAGGGGCTTTCC
RJH52(Vk1A30_L2/L3)	TTGCAGAGTGGCGTCCCATCAAGGTTC

下劃線：60%原始鹼基及40%隨機化為V

粗體：60%原始鹼基及40%隨機化為N

表 17

用於抗TNC A2結合物2B10之H1/H2親和性成熟文庫的引子	
RJH53	CATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCAC
AM_DP88_H1_ba_opt	GTCCAGGGGCCTGTCGCACCCAGCTTATAGCGTAGCTGCTGAATGTGCCTCCGGAGGCCTTG
RJH54(DP88_H1/H2_fo)	ATAAGCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGAC
MS52	GAAGACCGATGGGCCTTTGGTGCTAG
AM_DP88_H2_ba	GACCCTGCCCTGGAACTTCTGTGCGTAGTTTGCGGTACCAAAGATAGGGATGATCCCTCCCATCCACTCGAGCCCTTGTCCAG
RJH55 (DP88_H2H3_fo)	TACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGGGTCAC

下劃線：60%原始鹼基及40%隨機化為V

粗體：60%原始鹼基及40%隨機化為N

實例 13

親和性成熟之抗TNC A2純系的選擇

針對大腸桿菌表現之選殖至avi標記及6×his標記上游的人類TNC A2進行選擇(參見表5之SEQ ID NO: 57)。在表現後對抗原進行活體內生物素標記。如對於使用範圍為100 nM至2 nM之遞減濃度之人類TNC A2的初級TNC A2選擇所述，在溶液狀態下進行選擇。藉由ELISA鑑別出親和性成

熟之純系後，使用ProteOn XPR36生物感測器(Biorad)進行二次篩選且藉由在同一儀器上分析親和純化之Fab製劑來測定動力學速率常數及親和性。鑑別出以下親和性成熟之純系：2B10_O1F7(參見表3之SEQ ID NO: 201及203)、2B10_6H10(參見表3之SEQ ID NO: 205及207)、2B10_C3A6(參見表3之SEQ ID NO: 185及187)、2B10_D1A2(參見表3之SEQ ID NO: 189及191)及2B10_O7D8(參見表3之SEQ ID NO: 197及199)(所有此等純系均源自V_L子文庫)、以及2B10_C3B6(參見表3之SEQ ID NO: 177及179)及2B10_6A12(參見表3之SEQ ID NO: 181及183)(此兩個純系源自V_H子文庫)。此外，對於純系2B10_D1A2，產生V32D突變體(參見表3之SEQ ID NO: 193及195)(根據Kabat進行編號)。

圖26展示所選針對TNC A2之親和性成熟Fab的表面電漿共振感應圖且表18給出各別親和性。所選Fab跨越在pM範圍內之高親和性範圍。

表18

呈Fab片段(單價結合)形式之親和性成熟之抗TNC A2抗體的動力學平衡常數(K_D)之總結。

抗體	對於hu TNC A2之親和性(K_D)[pM]
2B10_C3B6	191
2B10_6A12	290
2B10_C3A6	497
2B10_O7D8	147
2B10_O1F7	56
2B10_6H10	810

實例14

基於2B10、3F2及4G8之Fab-IL2-Fab構築體的純化

開發用於基於2B10、3F2及4G8之Fab-IL2-Fab構築體的另一種純化方法(除實例9中所述之方法外)。雖然基於3F2及4G8之Fab-IL2-Fab構築體可藉由使用蛋白質A基質(例如MabSelect Sure)之親和層析來純化，但基於2B10之Fab-IL2-Fab構築體必須藉由蛋白質G基質親和層析來純化。純化程序係基於以下四個步驟：

1. 使用MabSelect Sure或蛋白質G之親和層析
2. 適用於反轉錄病毒滅活之低pH值
3. 陰離子交換層析-CaptoQ層析，移除DNA
4. 陽離子交換層析-SP Sepharose FF層析，移除聚集體

對於小規模地移除聚集體，可替代地使用Superdex 200管柱(GE Healthcare)尺寸排阻層析。

隨後對基於3F2之Fab-IL2-Fab給出純化程序之一實例。在第一步驟中，將來自含經PEI短暫轉染之HEK293細胞的Freestyle培養基(Invitrogen)之上清液調整至pH 7且施加於MabSelect蛋白質A管柱(GE Healthcare)上，用100 mM $NaPO_4$、250 mM NaCl(pH 7)洗滌並用8.8 mM甲酸鈉(pH 3)溶離。以洗滌緩衝液交換所選溶離份且施加於CaptoQ管柱(GE Healthcare)上，用10 mM $NaPO_4$、40 mM NaCl(pH 6.5)洗滌且用2 M NaCl溶離。將流過物調整至pH 5且施加於SP Sepharose FF管柱(GE Healthcare)上，用25 mM乙酸鈉、25 mM NaCl(pH 5)洗滌且用25 mM乙酸鈉、300 mM

NaCl(pH 5)溶離。將溶離份交換至最終調配緩衝液中。圖27展示純化程序之概述。

經純化之基於3F2的Fab-IL2-Fab在純化後為純的(圖28A)且不含有聚集體(圖28B)。將所述純化程序應用於基於4G8之Fab-IL2-Fab。基於4G8之Fab-IL2-Fab的表現類似於基於3F2之Fab-IL2-Fab。經純化之物質在純化後為純的且不含有聚集體(圖28，C-D)。

對以2B10(TNC A2結合物)作為Fab片段之Fab-IL2-Fab形式進行純化。在第一步驟中，將來自含經PEI短暫轉染之HEK293細胞的Freestyle培養基(Invitrogen)之上清液調整至pH 7且施加於蛋白質G管柱(GE Healthcare)上，用100 mM $NaPO_4$、250 mM NaCl(pH 7)洗滌，且用8.8 mM甲酸鈉(pH 3)溶離。將所選溶離份交換於洗滌緩衝液中且施加於CaptoQ管柱(GE Healthcare)上，用10 mM $NaPO_4$、40 mM NaCl(pH 6.5)洗滌且用2 M NaCl溶離。將流過物調整至pH 5且施加於SP Sepharose FF管柱(GE Healthcare)上，用25 mM乙酸鈉、25 mM NaCl(pH 5)洗滌且用25 mM乙酸鈉、300 mM NaCl(pH 5)溶離。將溶離份交換至最終調配緩衝液中。

圖29展示在三個純化步驟之每一者後(A)藉由SDS-PAGE(NuPAGE Novex Bis-Tris Mini Gel, Invitrogen，MOPS電泳緩衝液，還原及非還原)對產物之分析表徵及(B)對產物之分析性尺寸排阻層析的結果。在最終產物中偵測到2.3%聚集體。

實例15

穩定性測試

對以纖維結合蛋白胞外域-B結合物L19作為Fab片段之Fab-IL2-Fab形式進行穩定性測試。對於穩定性測試，藉由在pH 3下進行溶離步驟的蛋白質A親和層析，隨後進行所述之Superdex 200管柱(GE Healthcare)尺寸排阻層析來純化Fab-IL2-Fab構築體。測試三種不同緩衝液且鑑別出20 mM組胺酸HCl、140 mM NaCl(pH 6.0)為適合之緩衝液。隨後，將L19 Fab-IL2-Fab於20 mM組胺酸HCl、140 mM NaCl(pH 6.0)中調配為6.3 mg/ml之濃度且在室溫及4℃下儲存4週。圖30展示例示性穩定性數據：每週藉由UV光譜法分析探針之濃度(圖30A)(離心使潛在沈澱物質粒化後)及藉由Superdex 200管柱分析性尺寸排阻層析分析探針之聚集體含量(圖30B)。結果顯示當在4℃或室溫下儲存構築體28天時以及在6 mg/ml濃度下之凍/融循環後，未出現聚集及降解。此等數據顯示Fab-IL2-Fab形式高度穩定且表現類似於IgG抗體。

實例16

藉由表面電漿共振(Biacore)得到之靶向FAP之Fab-IL2-Fab結合親和性

藉由表面電漿共振測定三種靶向FAP之Fab-IL2-Fab構築體，即3F2 Fab-IL2-Fab、4G8 Fab-IL2-Fab及3D9 Fab-IL2-Fab之結合親和性。

為了測定FAP結合，藉由經固定之抗His抗體(Penta His,

Qiagen #34660)捕捉FAP且使用構築體作為分析物。分析溫度為25℃且將Fab-IL2-Fab構築體以1:5自10 nM稀釋至3.2 pM。應用以下量測參數：締合時間180秒，解離900秒，流速90 μl/min。用10 mM甘胺酸(pH 2)使晶片再生歷時60秒。用1:1模型擬合曲線，得到K_D值(局部Rmax，RI=0)。

為測定對於IL-2受體(IL-2R)鏈之親和性，將IL-2R之β及γ鏈(b/g；結至孔中構築體)或α鏈(a)固定於晶片上且使用Fab-IL2-Fab構築體作為分析物。分析溫度為25℃。將Fab-IL2-Fab構築體3F2及3D9以1:2自25 nM稀釋至0.78 nM且應用以下量測參數：締合時間100秒，解離180秒，流速90 μl/min。用10 mM甘胺酸(pH 1.5)再生20秒。將Fab-IL2-Fab構築體4G8自100 nM稀釋至3.125 nM且應用以下量測參數：締合時間180秒，解離180秒，流速40 μl/min。用3 M $MgCl_2$再生30秒。

表19給出3F2 Fab-IL2-Fab、4G8 Fab-IL2-Fab及3D9 Fab-IL2-Fab免疫結合物之結合親和性的總結。親和性之皮莫耳值達到Biacore之偵測極限。圖31-34展示各別Biacore感應圖及親和性。

表19

如藉由表面電漿共振所測定的靶向FAP之Fab-IL2-Fab構築體對於來自不同物種之FAP及IL-2受體的動力學平衡常數(K_D)之總結

構築體	人類FAP	鼠類FAP	獼猴FAP	對於IL-2受體(b/g)之親和性經固定之受體	對於IL-2受體(a)之親和性經固定之受體
Fab-IL2-Fab 3F2	親和力：25 pM	親和力：49 pM	親和力：24 pM	2.7 nM hu IL-2R bg	ND
Fab-IL2-Fab 4G8	親和力：83 pM	親和力：2.3 pM	親和力：74 pM	3.8 nM hu IL-2R bg 45.6 nM mu IL-2R bg	4.5 nM hu IL-2R a 29 nM mu IL-2R a
Fab-IL2-Fab 3D9	親和力：96 pM	親和力：63 pM	親和力：105 pM	2.7 nM hu IL-2R bg	ND

實例17

藉由表面電漿共振(Biacore)得到之靶向TNC A2之Fab-IL2-Fab結合親和性

為了測定TNC A2結合，將生物素標記抗原(TNC fn5-A1-A2-A3域，融合在一起，表現於大腸桿菌中。雖然fn5及A3域始終為人類來源，但A1及A2域為人類、鼠類或獼猴)固定於抗生蛋白鏈菌素晶片上且使用免疫結合物構築體作為分析物。分析溫度為25℃。將Fab-IL2-Fab以1:2自25 nM稀釋至0.39 nM且應用以下量測參數：締合時間180秒，解離180秒，流速50 µl/min。用10 mM甘胺酸(pH 1.5)再生60秒。用1:1模型擬合曲線以得到K_D值。作為陰性對照組，

施用於HEK細胞中所產生之TNC域1至8(TNC 1-8 HEK)。

為測定對於IL-2受體(IL-2R)β及γ鏈(b/g；結至孔中構築體)之親和性，將IL-2R構築體固定於晶片上且使用Fab-IL2-Fab免疫結合物作為分析物。分析溫度為25℃。將Fab-IL2-Fab以1:2自25 nM稀釋至0.78 nM且應用以下量測參數：締合時間100秒，解離180秒，流速90 μl/min。用10 mM甘胺酸(pH 1.5)再生20秒。將Fab-IL2-Fab構築體自100 nM稀釋至3.125 nM且應用以下量測參數：締合時間180秒，解離180秒，流速40 μl/min。用3 M $MgCl_2$再生30秒。表20給出對於2B10 Fab-IL2-Fab免疫結合物之結合親和性的總結，圖35展示各別Biacore感應圖及親和性。

表20

如藉由表面電漿共振所測定的靶向TNC A2之Fab-IL2-Fab構築體對於來自不同物種之TNC A2及IL-2受體-β/γ的動力學平衡常數(K_D)之總結

構築體	人類TNC	鼠類TNC	獼猴TNC	對於hu IL-2受體(β/γ)之親和性經固定之受體
Fab-IL2-Fab 2B10 免疫大腸桿菌抗原 **TNC 1-8 HEK** (陰性對照組)	親和力： 0.12 nM 未結合	親和力： 0.77 nM	親和力： 0.12 nM	2.7 nM

實例18

使用標靶性IL-2 Fab-IL2-Fab免疫結合物之生物活性分析

在若干細胞分析中研究與IL-2(普留淨)相比，標靶性IL-2 Fab-IL2-Fab免疫結合物之生物活性。

NK92細胞增生之誘導

研究與IL-2(普留淨)及識別纖維結合蛋白-EDB之IL-2 L19微型雙功能抗體相比，識別TNC A2(2B10)或FAP(3F2及4G8)之標靶性IL-2 Fab-IL2-Fab分子誘導NK92細胞增生之潛力。

在4℃下將2 μg/ml人類肌腱蛋白、FAP或纖維結合蛋白塗佈於96孔平底ELISA培養板中隔夜。阻斷培養板後，將Fab-IL2-Fab構築體或微型雙功能抗體滴定至培養板中且在室溫(RT)下培育90分鐘以進行結合。充分洗滌以移除未結合之構築體後，添加IL-2饑餓NK92細胞(每孔10000個細胞)。作為陽性對照組，將溶液狀態下之普留淨添加至一些孔中。在37℃含濕氣培育箱(含有5% CO_2)中培育細胞2天，隨後溶解細胞以藉由ATP量測法、使用CellTiter Glo套組(Promega)測定增生。

圖36中之結果顯示所有Fab-IL2-Fab構築體均能夠活化NK92細胞上IL-2R信號傳導並刺激其增生。由於對於信號傳導所需之IL-2R β/γ雜二聚體的結合親和性降低，誘導細胞生長之效能與IL-2(普留淨)相比降低約10倍或更多。然而，較高劑量下之總體功效保持且與IL-2(普留淨)相當。

STAT5磷酸化之誘導

在另一實驗中，吾等測試在與溶液狀態下之識別不同效應細胞群體上之FAP(基於4G8)的IL-2 Fab-IL2-Fab分子一

起培育後對由IL-2介導之IL-2R信號傳導所致的STAT5磷酸化之誘導，該等效應細胞群體包括A)$CD56^+$NK細胞、B)$CD4^+CD25^-CD127^+$輔助T細胞、C)$CD3^+$、$CD8^+$細胞毒性T細胞及D)來自人類PBMC之$CD4^+CD25^+FOXP3^+$調節T細胞(Tregs)。

用不同濃度之普留淨或Fab-IL2-Fab處理自健康供體之血液分離的PBMC歷時20分鐘，隨後固定/滲透該等PBMC且根據供應商之說明書用抗磷酸化STAT5抗體(Becton Dickinson)染色。對磷酸化STAT5以及FOXP3進行細胞內染色後，對表面標記(CD3、CD4、CD8、CD56及CD127)進行染色以藉由流動式細胞測量術(FACS Canto II)測定不同亞群。

圖37中之結果證實圖36之發現且展示4G8 Fab-IL2-Fab構築體能夠活化多種IL-2R陽性效應細胞上之IL-2R信號傳導且誘導IL-2R下游信號傳導及STAT5磷酸化。由於對於信號傳導所需之IL-2R β/γ雜二聚體的結合親和性降低，誘導STAT5磷酸化之效能與IL-2(普留淨)相比降低約10倍或更多。然而，較高劑量下之總體功效保持且與IL-2(普留淨)相當。

溶液狀態下及固定後之IFN-γ釋放及增生誘導

在另一實驗中，吾等旨在模擬標靶性IL-2免疫結合物結合及固定於腫瘤細胞或腫瘤基質上並可活化效應細胞之腫瘤中所發生的情形。為了如此進行，吾等使用NK92細胞進行IFN-γ釋放分析以及使用溶液狀態下之免疫結合物進

行增生分析，或吾等用TNC或FAP抗原塗佈微量滴定板以使得標靶性IL-2免疫結合物在結合於TNC或FAP後進行固定。

在4℃下將2 μg/ml人類肌腱蛋白或FAP塗佈於96孔平底ELISA培養板中隔夜。阻斷培養板後，將Fab-IL2-Fab構築體滴定至培養板中且在室溫下培育90分鐘以進行結合。充分洗滌以移除未結合之構築體後，添加IL-2饑餓NK92細胞(每孔10000個細胞)。作為陽性對照組，將溶液狀態之普留淨添加至一些孔中。為了測定增生，在37℃含濕氣培育箱(含有5% CO_2)中培育細胞2天，隨後溶解細胞以藉由ATP量測法、使用CellTiter Glo套組(Promega)測定增生。使用Becton Dickinson之人類IFN-γ ELISA套組，在細胞上清液中與Fab-IL-2-Fab一起培育24小時後，以各別方法量測IFN-γ之釋放。

結果證實所有靶向FAP、TNC A1或TNC A2之Fab-IL2-Fab構築體均能夠活化NK92細胞上之IL-2R信號傳導且當以溶液狀態存在時誘導細胞增生(圖38A)以及IFN-γ分泌(圖38C)。由於對於信號傳導所需之IL-2R β/γ雜二聚體的結合親和性降低，誘導IFN-γ釋放之效能與IL-2(普留淨)相比降低約10倍或更多。然而，較高劑量下之總體功效保持且與IL-2(普留淨)相當。若用FAP或TNC塗佈微量滴定板且將構築體固定於培養板上，則所有靶向FAP、TNC A1或TNC A2之Fab-IL2-Fab構築體均仍能活化NK92細胞上之IL-2R信號傳導且誘導細胞生長(圖38B)及IFN-γ釋放(圖38D)。與溶

液狀態下進行之分析相比，未經塗佈之IL-2(普留淨)與經固定之Fab-IL2-Fab構築體之間的功效差異具有較高數量級，然而，較高劑量下之總體功效保持且與IL-2(普留淨)相當。

此等數據有力地支持產生如下標靶性免疫結合物之概念：具有低全身暴露，但累積於該等免疫結合物介導其功能之疾病部位。

在以下實例中，吾等研究在異種移植模型中此等活體外性質是否轉化成優良活體內功效。

實例19

在人類腫瘤細胞株之異種移植中針對FAP及TNC A2之標靶性Fab-IL2-Fab免疫結合物的活體內功效

在若干異種移植模型中測試針對FAP及TNC A2之標靶性Fab-IL2-Fab免疫結合物的抗腫瘤功效。

LS174T異種移植模型

在經脾內注入SCID小鼠體內之人類結腸直腸LS174T細胞株中測試靶向TNC A2之2B10 Fab-IL2-Fab免疫結合物。

LS174T細胞(人類結腸癌細胞)最初自ECACC(歐洲細胞保藏中心)獲得且在擴增後寄存於Glycart內部細胞庫中。將LS174T培養於含有10% FCS(PAA Laboratories, Austria)、1% Glutamax及1% MEM非必需胺基酸(Sigma)之MEM伊格爾氏培養基(Eagle's medium)中。在37℃、水飽和氛圍、5% CO_2下培養細胞。使用活體外第15代進行脾內注射，存活力為92.8%。在經麻醉之SCID/灰棕色小鼠之左

腹部切出小切口。將50微升(含3×10^6個LS174T細胞之AimV培養基)細胞懸浮液經由腹壁注射正好置於脾包膜下。使用夾具閉合皮膚創口。

根據所承諾之準則(GV-Solas; Felasa; TierschG)，將在實驗開始時為8-9週齡之雌性SCID小鼠(購自Taconics, Denmark)維持於12小時光照/12小時黑暗之每日循環的無特定病原體之條件下。實驗研究方案經地方政府審查且批准(P 2008016)。動物到達後，將其維持一週以習慣新環境並進行觀察。定期進行連續健康監測。

在研究第0天，給小鼠經脾內注射3×10^6個LS174T細胞，隨機化並稱重。腫瘤細胞注射後一週，給小鼠靜脈內注射靶向TNC A2之2B10 Fab-IL2-Fab(Fab-IL2-Fab-SH2B10)、靶向纖維結合蛋白-EDB之L19 IL-2-微型雙功能抗體或普留淨，每週兩次，歷時三週。

給所有小鼠靜脈內注射200 μl適當溶液。給媒劑組之小鼠注射PBS且給處理組注射Fab-IL2-Fab構築體、微型雙功能抗體或普留淨。為獲得每200 μl適當量之免疫結合物，必要時用PBS稀釋儲備溶液。

圖39展示與靶向纖維結合蛋白-EDB之裸IL-2(普留淨)及IL-2微型雙功能抗體分子相比，靶向TNC A2之2B10 Fab-IL2-Fab免疫結合物介導增強中值存活率方面之優良功效。

表 21

化合物	劑量	調配緩衝液	濃度 (mg/mL)
L19 IL-2微型雙功能抗體	12 μg	20 mM檸檬酸鈉、 190 mM蔗糖、 20 mM精胺酸， pH 6.5	2.00 (=儲備溶液)
普留淨(IL-2)	4 μg	甘露糖醇 月桂基硫酸鈉 磷酸鈉	1.0 (=儲備溶液)
huTNC A2 2B10 (G65S) Fab-IL2-Fab= SH2B10	16 μg	25 mM磷酸鉀、 125 mM NaCl、 100 mM甘胺酸， pH 6.7	1.86 (=儲備溶液)

ACHN異種移植模型

在經腎內注入SCID小鼠體內之人類腎細胞株ACHN中測試靶向FAP之3F2或4G8 Fab-IL2-Fab免疫結合物。

ACHN細胞(人類腎腺癌細胞)最初自ATCC(美國菌種保藏中心(American Type Culture Collection))獲得且在擴增後寄存於Glycart內部細胞庫中。將ACHN培養於含有10% FCS之DMEM中。在37℃、水飽和氛圍、5% CO_2下培養細胞。使用活體外第9代進行腎內注射，存活力為97.7%。在經麻醉之SCID小鼠之右腹側及腹膜壁處切出小切口(2 cm)。將50 μl(含1×10^6個ACHN細胞之AimV培養基)細胞懸浮液在囊下2 mm處注入腎中。使用夾具閉合皮膚創口及腹膜壁。

根據所承諾之準則(GV-Solas; Felasa; TierschG)，將在

實驗開始時為8-9週齡之雌性SCID小鼠(購自Charles River, Sulzfeld, Germany)維持於12小時光照/12小時黑暗之每日循環的無特定病原體條件下。實驗研究方案經地方政府審查且批准(P 2008016)。動物到達後，將其維持一週以習慣新環境並進行觀察。定期進行連續健康監測。

在研究第0天，給小鼠經腎內注射1×10^6個ACHN細胞，隨機化並稱重。腫瘤細胞注射後一週，給小鼠靜脈內注射普留淨、L19 IL-2微型雙功能抗體或靶向FAP之4G8或3F2 Fab-IL2-Fab免疫結合物，每週兩次，歷時三週。

給所有小鼠靜脈內注射200 μl適當溶液。給媒劑組之小鼠注射PBS且給處理組注射普留淨、L19 IL-2微型雙功能抗體或靶向FAP之4G8或3F2 Fab-IL2-Fab免疫結合物。為獲得每200 μl適當量之免疫結合物，必要時用PBS稀釋儲備溶液。

圖40展示與靶向纖維結合蛋白-EDB之裸IL-2(普留淨)及IL-2微型雙功能抗體分子相比，靶向FAP之3F2及4G8 Fab-IL2-Fab免疫結合物介導增強中值存活率方面之優良功效。相較於基於3F2之Fab-IL2-Fab，對於鼠類FAP具有較高親和性的基於4G8之Fab-IL2-Fab介導優良功效。

表 22

化合物	劑量	調配緩衝液	濃度 (mg/mL)
L19 IL-2微型雙功能抗體	12 μg	20 mM檸檬酸鈉、190 mM蔗糖、20 mM精胺酸，pH 6.5	2.00 (=儲備溶液)
普留淨 (IL2)	4 μg	甘露糖醇 月桂基硫酸鈉 磷酸鈉	1.0 (=儲備溶液)
FAP 3F2 Fab-IL2-Fab= FAP 3F2	16 μg	25 mM磷酸鉀、125 mM NaCl、100 mM甘胺酸，pH 6.7	2.46 (=儲備溶液)
FAP 4G8 Fab-IL2-Fab= FAP 4G8	16 μg	25 mM磷酸鉀、125 mM NaCl、100 mM甘胺酸，pH 6.7	11.8 (=儲備溶液)

A549異種移植模型

在經靜脈內注入SCID-人類FcγRIII轉殖基因小鼠體內之人類NSCLC細胞株A549中測試靶向TNC A2之2B10 Fab-IL2-Fab免疫結合物。

A549非小細胞肺癌細胞最初自ATCC(CCL-185)獲得且在擴增後寄存於Glycart內部細胞庫中。通常在37℃、水飽和氛圍、5% CO_2下將腫瘤細胞株培養於含有10% FCS(Gibco)之DMEM中。使用第2代進行移植，存活力為98%。將含每隻動物2×10^6個細胞之200 μl Aim V細胞培養基(Gibco)經靜脈內注入尾靜脈中。

根據所承諾之準則(GV-Solas; Felasa; TierschG)，將在

實驗開始時為8-9週齡之雌性SCID-FcγRIII小鼠(GLYCART-RCC)(在RCC, Switzerland育種)維持於12小時光照/12小時黑暗之每日循環的無特定病原體條件下。實驗研究方案經地方政府審查且批准(P 2008016)。動物到達後，將其維持一週以習慣新環境並進行觀察。定期進行連續健康監測。

在研究第0天，給小鼠靜脈內注射5×10^6個A549細胞，隨機化並稱重。腫瘤細胞注射一週後，給小鼠靜脈內注射2B10 Fab-IL2-Fab或L19 IL-2微型雙功能抗體，每週兩次，歷時三週。

給所有小鼠靜脈內注射200 µl適當溶液。給媒劑組之小鼠注射PBS且給處理組注射2B10 Fab-IL2-Fab構築體或L19 IL-2微型雙功能抗體。為獲得每200 µl適當量之免疫結合物，必要時用PBS稀釋儲備溶液。

圖41展示與靶向纖維結合蛋白-EDB之IL-2微型雙功能抗體分子相比，靶向TNC A2之2B10 Fab-IL2-Fab免疫結合物介導增強中值存活率方面之優良功效。

表23

化合物	劑量	調配緩衝液	濃度 (mg/mL)
L19 IL-2微型雙功能抗體	12 µg	20 mM檸檬酸鈉、 190 mM蔗糖、 20 mM精胺酸， pH 6.5	2.00 (=儲備溶液)
huTNC A2 2B10 (G65S) Fab-IL2-Fab= 2B10	16 µg	25 mM磷酸鉀、 125 mM NaCl、 100 mM甘胺酸， pH 6.7	1.86 (=儲備溶液)

實例20

標靶性GM-CSF Fab-GM-CSF-Fab免疫結合物之純化

自經短暫轉染之HEK 293 EBNA細胞的上清液初始純化以L19(纖維結合蛋白胞外域-B結合物)作為Fab片段之Fab-GM-CSF-Fab免疫結合物。簡言之，藉由蛋白質A，隨後尺寸排阻層析來純化Fab-GM-CSF-Fab。以20 mM磷酸鈉、20 mM檸檬酸鈉(pH 7.5)平衡蛋白質A管柱。裝載上清液且首先用20 mM磷酸鈉、20 mM檸檬酸鈉(pH 7.5)、隨後用20 mM磷酸鈉、20 mM檸檬酸鈉、100 mM氯化鈉(pH 7.5)洗滌該管柱。用20 mM檸檬酸鈉、100 mM氯化鈉、100 mM甘胺酸(pH 3)溶離標靶性GM-CSF且隨後中和。對於調配，施用以下緩衝液：25 mM磷酸鉀、125 mM氯化鈉、100 mM甘胺酸(pH 6.7)。

圖42展示純化之溶離概況及藉由SDS-PAGE(NuPAGE Novex Bis-Tris Mini Gel，Invitrogen，MOPS電泳緩衝液，還原及非還原)分析表徵產物之結果。產量為4.8 mg/L。

實例21

使用標靶性GM-CSF Fab-GM-CSF-Fab免疫結合物之生物活性分析

隨後在GM-CSF依賴性增生分析中分析經純化之以L19(纖維結合蛋白胞外域-B結合物)作為Fab的Fab-GM-CSF-Fab免疫結合物。簡言之，在以每孔10000個細胞饑餓隔夜後，將GM-CSF依賴性生長之TF-1細胞接種於96孔平

底培養板中。在溶液狀態下將人類重組GM-CSF(Miltenyi #130-093-862)或Fab-GM-CSF-Fab免疫結合物滴定於細胞上。增生2天後，在37℃含有5% CO_2之含濕氣培育箱中，溶解細胞且用Promega之CellTiter Glo分析量測ATP含量。將未經GM-CSF處理之細胞設定為0%生長以便進行計算。圖43中之結果顯示Fab-GM-CSF-Fab免疫結合物誘導強TF-1細胞增生。

實例22

標靶性IL-12 Fab-IL12-Fab免疫結合物之純化

自經短暫轉染之HEK 293 EBNA細胞的上清液初始純化以4G8(FAP結合物)作為Fab片段之Fab-IL12-Fab免疫結合物。簡言之，藉由蛋白質A，隨後尺寸排阻層析來純化Fab-IL12-Fab。以20 mM磷酸鈉、20 mM檸檬酸鈉(pH 7.5)平衡蛋白質A管柱。裝載上清液且用20 mM磷酸鈉、20 mM檸檬酸鈉、500 mM氯化鈉(pH 7.5)洗滌該管柱。用13.3 mM磷酸鈉、20 mM檸檬酸鈉、500 mM氯化鈉(pH 5.45)進行第二次洗滌。用10 mM MES、50 mM氯化鈉(pH 5)第三次洗滌後，用20 mM檸檬酸鈉、100 mM氯化鈉、100 mM甘胺酸(pH 3)溶離標靶性IL-12且隨後中和。對於調配，施用以下緩衝液：25 mM磷酸鉀、125 mM氯化鈉、100 mM甘胺酸(pH 6.7)。

圖44展示純化之溶離概況及藉由SDS-PAGE(NuPAGE Novex Bis-Tris Mini Gel，Invitrogen，MOPS電泳緩衝液，還原及非還原)分析表徵產物之結果。產量為43 mg/L。

實例23

使用標靶性IL-12 Fab-IL12-Fab免疫結合物之生物活性分析

隨後分析經純化之以4G8(FAP結合物)作為Fab的Fab-IL12-Fab免疫結合物之IL-12誘導之IFN-γ釋放，使用自健康供體之新鮮人類血液中分離的PBMC比較IL-12及經純化之4G8 Fab-IL12-Fab免疫結合物之作用。

簡言之，自健康供體之新鮮人類血液中分離PBMC且接種於96孔U型底培養板(每孔1.5×10^5個細胞)之AIM V培養基中。將恆定濃度之10 ng/ml hu IL-2(Peprotech)添加至所有孔中。用培養基稀釋Fab-IL12-Fab構築體且滴定於PBMC上。約20小時後收集上清液以使用Becton Dickinson之hu IFN-γ ELISA套組II(#550612)測定IFN-γ濃度。

圖45中之結果顯示A)所選量之單獨人類(hu)IL-2以及單獨IL-12無法誘導人類PBMC大量釋放IFN-γ，然而兩種細胞因子之組合使得PBMC大量釋放IFN-γ。B)Fab-IL-12-Fab構築體在10 ng/ml人類IL-2存在下以濃度依賴性方式誘導人類PBMC釋放IFN-γ。

實例24

標靶性IFN-α Fab-IFNα2-Fab免疫結合物之純化

自經短暫轉染之HEK 293 EBNA細胞的上清液初始純化以L19(纖維結合蛋白胞外域-B結合物)作為Fab片段之Fab-IFNα2-Fab免疫結合物。簡言之，藉由蛋白質A，隨後尺寸排阻層析來純化Fab-IFNα2-Fab。以20 mM磷酸鈉、20

mM檸檬酸鈉(pH 7.5)平衡蛋白質A管柱。裝載上清液且首先用20 mM磷酸鈉、20 mM檸檬酸鈉(pH 7.5)、隨後用20 mM磷酸鈉、20 mM檸檬酸鈉、100 mM氯化鈉(pH 7.5)洗滌該管柱。用20 mM檸檬酸鈉、100 mM氯化鈉、100 mM甘胺酸(pH 3)溶離Fab-IFNα2-Fab且隨後中和。對於調配，施用以下緩衝液：25 mM磷酸鉀、125 mM氯化鈉、100 mM甘胺酸(pH 6.7)。

圖46展示純化之溶離概況及藉由SDS-PAGE(NuPAGE Novex Bis-Tris Mini Gel，Invitrogen，MOPS電泳緩衝液，還原及非還原)分析表徵產物之結果。產量為8.4 mg/L。

實例25

使用IFN-αFab-IFNα2-Fab免疫結合物之生物活性分析

隨後分析經純化之以L19(纖維結合蛋白胞外域-B結合物)作為Fab的Fab-IFNα2-Fab免疫結合物之IFN-α誘導之對Jurkat T細胞及A549腫瘤細胞的增生抑制，比較IFN-α(羅飛龍A(Roferon A)，Roche)及經純化之L19 Fab-IFNα2-Fab免疫結合物的作用。簡言之，將對於IFN-α誘導之增生抑制敏感之A549及Jurkat T細胞以每孔5000個細胞(A549)或每孔10000個細胞(Jurkat)接種於96孔平底培養板中。用適當細胞培養基稀釋羅飛龍A(Roche)或Fab-IFNα2-Fab，在溶液狀態下滴定於細胞上。增生兩天後，在37℃含有5% CO_2之含濕氣培育箱中，溶解細胞且用Promega之CellTiter Glo分析量測ATP含量。將未經IFN-α處理之細胞設定為0%生長以便進行計算。

圖47中之結果顯示Fab-IFNα2-Fab構築體以類似於IFN-α(羅飛龍A)之濃度依賴性方式抑制A)Jurkat T細胞及B)A549細胞之增生。

實例26

靶向MCSP之Fab-IL2-Fab免疫結合物的製備

如WO 2006/100582(參見其中之特定實例1，其全部內容以引用的方式併入本文中)中所述產生人類化抗MCSP MHLG抗體，且轉化為Fab-IL2-Fab形式(參見SEQ ID NO: 255、256、261、262)。

如下產生人類化抗MCSP MHLG1抗體：將抗MCSP抗體225.28之鼠類胺基酸序列(輕鏈及重鏈，參見下文)與人類生殖系抗體V基因之集合比對，且根據序列一致性及同源性進行分選。

225.28輕鏈；GenBank登錄號CAA65007(SEQ ID 267)：

DIELTQSPKFMSTSVGDRVSVTCKASQNVDTNVAWYQQKPGQSPEPLLFSASYRYTGVP
DRFTGSGSGTDFTLTISNVQSEDLAEYFCQQYNSYPLTFGGGTKLEIK

225.28重鏈；無基因庫登錄號可用(SEQ ID 268)：

QVKLQQSGGGLVQPGGSMKLSCVVSGFTFSNYWMNWVRQSPEKGLEWIAEIRLKSNNF
GRYYAESVKGRFTISRDDSKSSAYLQMINLRAEDTGIYYCTSYGNYVGHYFDHWGQGT
TVTVSS

基於高總體同源性選擇潛在接受體序列，且接受體序列中早已存在恰當典型殘基。選擇人類生殖系序列IGHV3-15(IMGT登錄號X92216)作為重鏈之接受體且選擇序列IGKV1-9(IMGT登錄號Z00013)用於輕鏈。人類化構築體由M-KV1(參見SEQ ID NO: 263、264、269、270)、7(SEQ ID NO: 265、266、271、272)及9(SEQ ID NO: 253、254、

259、260)表示輕鏈，及由MHLG1(參見SEQ ID NO: 251、252、257、258)表示重鏈。

彼等經設計之抗體序列的基因藉由習知PCR技術產生且融合於人類IgG1及κ恆定域以構築表現質體。

抗體以IgG或Fab-IL2-Fab融合蛋白形式表現於哺乳動物細胞培養系統(如HEK或CHO)中，且經由蛋白質A及尺寸排阻層析純化。比較輕鏈變異體M-KV1與M-KV7之結合資料揭露Kabat位置46之脯胺酸殘基為功能性結合於抗原所必需的。採用兩種不同方法來確保此胺基酸之存在：A)將所謂反突變引入IGKV1-9之人類構架中。及B)為避免反突變之存在，整個構架2區(Kabat位置35至49)由具有GenBank登錄號AAA17574之人類抗體的相應區替換。此抗體在位置46處天然具有脯胺酸殘基。

靶向MCSP之MHLG KV9 Fab-IL2-Fab藉由由一個親和步驟(蛋白質A)、隨後尺寸排阻層析(Superdex 200, GE Healthcare)構成之上述方法(實例9)來純化。以20 mM磷酸鈉、20 mM檸檬酸鈉(pH 7.5)平衡蛋白質A管柱，裝載上清液，且用20 mM磷酸鈉、20 mm檸檬酸鈉、500 mM氯化鈉(pH 7.5)洗滌該管柱，隨後用13.3 mM磷酸鈉、20 mm檸檬酸鈉、500 mM氯化鈉(pH 5.45)洗滌。視情況包括使用10 mM MES、50 mM氯化鈉(pH 5)進行第三次洗滌。用20 mM檸檬酸鈉、100 mM氯化鈉、100 mM甘胺酸(pH 3)溶離Fab-IL2-Fab。彙集溶離份且藉由尺寸排阻層析，用如下最終調配緩衝液來高度純化：25 mM磷酸鉀、125 mM氯化

鈉、100 mM甘胺酸(pH 6.7)。

圖48展示(A)純化之溶離概況及(B)藉由SDS-PAGE(NuPAGE Novex Bis-Tris Mini Gel，Invitrogen，MOPS電泳緩衝液，還原及非還原)分析表徵靶向MCSP之MHLG Fab-IL2-Fab的結果。產量為30 mg/L。

實例27

使用靶向MCSP之Fab-IL2-Fab免疫結合物的生物活性分析

隨後分析經純化之以MHLG KV9(MCSP結合物)作為Fab的Fab-IL2-Fab免疫結合物之IL-2誘導之IFN-γ釋放，比較經純化之4G8 Fab-IL2-Fab(FAP結合物)與MHLG Fab-IL2-Fab對NK92細胞之作用。

將IL-2饑餓NK92細胞接種於96孔U型底培養板(每孔10^5個細胞)之NK培養基(MEMa+10% FCS+10%馬血清+0.1 mM 2-巯基乙醇+0.2 mM肌醇+0.02 mM葉酸)中。用培養基稀釋靶向MCSP且基於MHLG之Fab-IL-2-Fab免疫結合物且滴定於NK92細胞上，以直接與靶向FAP且基於4G8之Fab-IL2-Fab免疫結合物比較。約22小時後收集上清液以使用Becton Dickinson之人類IFN-γ ELISA套組II(#550612)測定IFN-γ濃度。

圖49中之結果顯示靶向MCSP或FAP之兩種Fab-IL2-Fab免疫結合物以濃度依賴性方式誘導NK92細胞中類似的IFN-γ分泌，不會隨所用之標靶抗體變化。

應瞭解，實施方式部分而非發明內容及摘要部分意欲用

於解釋申請專利範圍。發明內容及摘要部分可闡述如發明人所涵蓋之本發明的一或多個而非所有例示性實施例，因此，發明內容及摘要部分不欲以任何方式限制本發明及附隨申請專利範圍。

上文已藉助於說明指定功能及其關係之實施的功能性構建塊來描述本發明。為便於描述，本文任意界定此等功能性構建塊之邊界。只要適當執行指定功能及其關係，即可界定替代邊界。

特定實施例之以上描述將因此充分地揭露本發明之一般性質：在不脫離本發明之一般概念的情況下，其他人可藉由應用熟習此項技術者之知識針對多種應用而容易地修改及/或改變該等特定實施例，而無需過度實驗。因此，該等改變及修改意欲基於本文所呈現之教示及指導而在所揭示實施例之等效物的含義及範圍內。應瞭解，本文之措辭或術語係出於描述而非限制之目的，使得本說明書之術語或措辭待由熟習此項技術者按照該等教示及指導進行解釋。

本發明之廣度及範疇不應受任一上述例示性實施例限制，而應僅根據以下申請專利範圍及其等效物進行界定。

【圖式簡單說明】

圖1。示意性概述多種免疫結合物融合形式。圖1中之所有構築體均包含兩個抗體scFv片段(在抗原結合部分中)及一或兩個連接於抗原結合部分之細胞因子分子(作為效應部分)。圖A至E展示抗原結合部分及效應部分之不同連接

性及化學計量。圖A)描繪「微型雙功能抗體」-IL-2融合物。「微型雙功能抗體」由兩個相同多肽鏈非共價組裝。圖B展示包含Fab分子的重鏈在羧基末端融合於細胞因子，而該細胞因子又在其羧基末端融合於第二Fab重鏈。輕鏈與重鏈Fab-細胞因子-重鏈Fab多肽共表現以形成免疫結合物。或者，兩個輕鏈可融合於細胞因子，且該等重鏈共表現。在圖C中，兩個Fab重鏈直接彼此融合。細胞因子與第二抗原結合部分重鏈共用胺基末端肽鏈。圖B及C之兩種分子形式可改變以使得Fab鏈經scFv片段置換，如圖D及E中。

圖2。示意性概述包含兩個抗原結合部分部分及至少一個或多個效應部分之其他免疫結合物。圖A展示Fab分子經由其羧基末端融合於IgG CH3域。為了達成共價抗原結合部分均二聚化，可在IgG CH3域之羧基末端引入人造二硫鍵(圖A右側之免疫結合物)。圖A中所示之IgG1 CH3域可經IgE CH4域取代。圖A中之Fab部分經圖B中之scFv片段置換。對於圖C之免疫結合物，天然IgG鉸鏈在C端融合於Fab分子。因為鉸鏈之羧基末端區域可對在C端融合於IgG鉸鏈區之恆定域的組裝施加一些幾何約束，所以可在鉸鏈之羧基末端區域與IgG CH3域之胺基末端之間引入人造連接子。如圖D中所示，亦可在scFv片段與免疫球蛋白恆定域之間引入鉸鏈區。在圖A至D中，IgG1 CH3或IgE CH4域用於使構築體均二聚化。圖E描繪經由CH1/Cκ雜二聚化相互作用達成二聚化之免疫結合物。圖D之免疫結合物可每

個免疫結合物具有一或兩個細胞因子。

圖3呈現對於腫瘤基質具有特異性之兩種不同介白素-2免疫結合物分子形式的功效實驗結果。將F9畸胎上皮癌經皮下注入129SvEv小鼠體內，且使用測徑規量測腫瘤尺寸。在兩種不同濃度下比較「微型雙功能抗體」-IL-2分子與Fab-介白素-2-Fab(Fab-IL2-Fab)免疫結合物，其中該等濃度反映免疫結合物分子之類似數目。在圖3中，Fab-IL2-Fab免疫結合物標為「Fab-L19」，未結合之介白素-2對照組標為「未結合之rIL-2」，「微型雙功能抗體-IL-2」分子標為「微型雙功能抗體」。使用針對纖維結合蛋白之外域B(EDB)的L19抗體產生微型雙功能抗體與Fab-L19免疫結合物中之抗原結合部分。在圖例中指示每隻小鼠所注射之免疫結合物的量(以μg計)。

圖4呈現對於腫瘤基質具有特異性之兩種不同介白素-2免疫結合物分子形式的存活實驗結果。將人類胃腫瘤細胞株LS174T經脾內注入SCID灰棕色小鼠體內。在圖4中，Fab-IL2-Fab免疫結合物標為「Fab-L19」，未結合之介白素-2對照組標為「未結合之rIL-2」，「微型雙功能抗體」-IL-2分子標為「微型雙功能抗體」。使用抗EDB抗體L19產生微型雙功能抗體與Fab-L19免疫結合物中之抗原結合部分。在圖例中指示每隻小鼠所注射之免疫結合物的量(以μg計)，且反映免疫結合物分子之相同數目。

圖5展示在100×及400×放大倍數下人類子宮組織之免疫組織化學影像。由實例3中所述之方法產生的2B10可變區

結合於人類肌腱蛋白之A2域(TNC-A2)。Fab片段中之2B10可變區融合於FLAG片段(SHD2B10-FLAG)。準備健康及癌性人類子宮組織樣品用於免疫組織化學染色。隨後，將該等樣品與SHD2B10-FLAG Fab片段一起培育。接著洗滌樣品且與對於FLAG抗原決定基具有特異性之螢光抗體一起培育。與健康組織樣品相比，癌性組織樣品展現較高TNC-A2表現量。

圖6展示以免疫螢光表面積%表示之TNC-A2在多種人類組織樣品中的表現量。將來自健康個體及癌症患者之多種人類組織樣品與如圖5中所述之SHD2B10-FLAG Fab片段一起培育

圖7展示以免疫螢光表面積%表示之纖維母細胞活化蛋白(FAP)在多種人類組織樣品中的表現量。將來自健康個體及癌症患者之多種人類組織樣品與針對FAP之市售抗體(Abcam)一起培育。圖上各條柱之頂部部分表示FAP之腫瘤表現，而圖上各條柱之底部部分表示正常FAP表現。

圖8呈現的BIACORE數據展示已知IgG抗體L19對於EDB之親和性。

圖9呈現的BIACORE數據展示對於EDB具有特異性之Fab-IL-2-Fab免疫結合物的親和性。免疫結合物中之Fab片段源自L19抗體。

圖10呈現的BIACORE數據展示對於EDB具有特異性之「微型雙功能抗體」-IL2融合蛋白的親和性。微型雙功能抗體scFv片段源自L19抗體。「微型雙功能抗體」-IL2融合

蛋白包括位於scFv片段與IL-2分子之間的8個胺基酸連接子。

圖11呈現的BIACORE數據展示對於EDB具有特異性之「微型雙功能抗體」-IL2融合蛋白的親和性。微型雙功能抗體scFv片段源自L19抗體。「微型雙功能抗體」-IL2融合蛋白包括位於scFv片段與IL-2分子之間的12個胺基酸連接子。

圖12呈現的BIACORE數據展示已知IgG抗體F16對於經固定之肌腱蛋白之域A1(TNC-A1)的親和性。圖12呈現的BIACORE數據亦展示F16抗體之Fab片段對於TNC-A1之親和性。圖中指示對於F16 IgG及Fab分子所計算之解離常數(K_D)。

圖13呈現的BIACORE數據展示IL-2對於經固定之IL-2受體的親和性。IL-2R之β及γ鏈係藉由將各別鏈融合於人類IgG1之Fc部分的「結至孔中」變異體來雜二聚化，如Merchant, A.M.等人，*Nat. Biotech. 16*:677-681 (1998)中所述。圖中指示由BIACORE數據計算得到之K_D值。

圖14呈現的BIACORE數據展示「微型雙功能抗體」-IL-2融合蛋白對於TNC-A1及IL-2受體之親和性。微型雙功能抗體中之scFv分子源自F16抗體。圖中指示由BIACORE數據計算得到之K_D值。

圖15呈現的BIACORE數據展示Fab-IL-2-Fab免疫結合物對於TNC-A1及IL-2受體之親和性。免疫結合物中之Fab分子源自F16抗體。圖中指示由BIACORE數據計算得到之K_D

值。

圖16呈現的BIACORE數據展示scFv-IL-2-scFv免疫結合物對於TNC-A1及IL-2受體之親和性。免疫結合物中之scFv分子源自F16抗體。圖中指示由BIACORE數據計算得到之K_D值。

圖17為由圖12-16中所呈現之BIACORE研究獲得之K_D值的總結表。

圖18呈現比較靶向纖維結合蛋白之EDB域的「微型雙功能抗體」-IL-2分子與靶向肌腱蛋白C之A2域的Fab-介白素-2-Fab免疫結合物(標為「Fab-SH2B10」，分別包含SEQ ID NO: 3及7之重鏈及輕鏈可變區)之功效實驗結果。在圖18中，未結合之介白素-2對照組標為「未結合之rIL-2」，「微型雙功能抗體」-IL-2分子標為「L19微型雙功能抗體」。使用抗EDB抗體L19產生微型雙功能抗體免疫結合物中之抗原結合部分。將畸胎上皮癌細胞株F9經皮下注入129品系之免疫活性小鼠體內。在圖例中指示每隻小鼠所注射之免疫結合物的量(以μg計)。第6天開始治療且直至實驗第11天為止總共注射5次。

圖19展示與未結合之人類IL-2相比，藉由抗FAP或抗肌腱蛋白C之Fab-IL2-Fab免疫結合物(使用3F2、3D9、4B3(抗FAP)、2F11及2B10構築體(抗肌腱蛋白C)之V_H及V_L序列產生)誘導NK-92細胞之增生。培育兩天後，使用CellTiter Glo系統量測細胞增生。

圖20呈現測定與未結合之細胞因子或在各別分子中含有

IL-12之p35及p40域的免疫結合物相比，多種含有介白素-12之免疫結合物對IFN-γ產生之誘導的ELISA分析結果。圖A展示塗有纖維結合蛋白之培養板上的結果。圖B展示溶液狀態下之結果。

圖21展示親和性成熟之抗FAP Fab片段的基於表面電漿共振(SPR)之動力學分析。呈現結合於人類(hu)FAP(A)及鼠類(mu)FAP(B)之純系19G1，結合於hu FAP(C)、mu FAP(D)之純系20G8及結合於hu FAP(E)及mu FAP(F)之純系4B9的經處理之動力學數據組。平滑線表示數據整體擬合1:1相互作用模型。

圖22展示親和性成熟之抗FAP Fab片段的基於SPR之動力學分析。呈現結合於hu FAP(A)及mu FAP(B)之純系5B8，結合於hu FAP(C)、mu FAP(D)之純系5F1及結合於hu FAP(E)及mu FAP(F)之純系14B3的經處理之動力學數據組。平滑線表示數據整體擬合1:1相互作用模型。

圖23展示親和性成熟之抗FAP Fab片段的基於SPR之動力學分析。呈現結合於hu FAP(A)及mu FAP(B)之純系16F1，結合於hu FAP(C)、mu FAP(D)之純系16F8及結合於hu FAP(E)及mu FAP(F)之純系O3C9的經處理之動力學數據組。平滑線表示數據整體擬合1:1相互作用模型。

圖24展示親和性成熟之抗FAP Fab片段的基於SPR之動力學分析。呈現結合於hu FAP(A)及mu FAP(B)之純系O2D7，結合於hu FAP(C)、mu FAP(D)、cyno FAP(E)之純系28H1及結合於hu FAP(F)、mu FAP(G)及獼猴

(cyno)FAP(H)之純系22A3的經處理之動力學數據組。平滑線表示數據整體擬合1:1相互作用模型。

圖25展示親和性成熟之抗FAP Fab片段的基於SPR之動力學分析。呈現結合於hu FAP(A)、mu FAP(B)、cyno FAP(C)之純系29B11及結合於hu FAP(D)、mu FAP(E)及cyno FAP(F)之純系23C10的經處理之動力學數據組。平滑線表示數據整體擬合1:1相互作用模型。

圖26展示結合於人類(hu)TNC A2之親和性成熟之抗TNC A2 Fab片段的基於SPR之動力學分析。呈現純系2B10_C3B6(A)、純系2B10_6A12(B)、純系2B10_C3A6(C)、純系2B10_O7D8(D)、純系2B10_O1F7(E)及純系2B10_6H10(F)之經處理之動力學數據組。平滑線表示數據整體擬合1:1相互作用模型。

圖27給出對於純化基於3F2之Fab-IL2-Fab所進行之三個純化步驟的概述。

圖28展示基於3F2之Fab-IL2-Fab的純化結果(A及B)及基於4G8之Fab-IL2-Fab的純化結果(C及D)。(A、C)關於純化程序期間之溶離份及最終產物的4-12% Bis-Tris及3-8% Tris乙酸鹽SDS-PAGE。(B、D)施用三個純化步驟後的分析性尺寸排阻層析。

圖29展示2B10 Fab-IL2-Fab免疫結合物之純化結果。(A)關於純化程序期間之溶離份及最終產物的4-12% Bis-Tris SDS-PAGE。B)施用三個純化步驟後的分析性尺寸排阻層析。

圖30展示基於抗纖維結合蛋白EDB L19之Fab-IL2-Fab的穩定性評估。將L19 Fab-IL2-Fab於20 mM組胺酸HCl、140 mM NaCl(pH 6.0)中調配為6.3 mg/ml之濃度且在室溫及4℃下儲存4週。每週藉由UV光譜法(離心使潛在沈澱物質粒化後)分析樣品之(A)濃度且藉由分析性尺寸排阻層析分析樣品之(B)聚集體含量。

圖31展示針對人類、鼠類及獼猴(cyno)FAP及人類IL-2受體-β/γ(IL2R bg)之靶向FAP之3F2 Fab-IL2-Fab免疫結合物的基於SPR之動力學分析，如藉由表面電漿共振所測定。平滑線表示數據整體擬合1:1相互作用模型。

圖32展示針對人類、鼠類及獼猴(cyno)FAP之靶向FAP之4G8 Fab-IL2-Fab免疫結合物的基於SPR之動力學分析，如藉由表面電漿共振所測定。平滑線表示數據整體擬合1:1相互作用模型。

圖33展示針對人類及鼠類IL-2受體β/γ及α鏈之靶向FAP之4G8 Fab-IL2-Fab構築體的基於SPR之動力學分析，如藉由表面電漿共振所測定。平滑線表示數據整體擬合雙態反應模型。

圖34展示針對人類、鼠類及獼猴(cyno)FAP及人類IL-2受體-β/γ(IL2R bg)之靶向FAP之3D9 Fab-IL2-Fab構築體的基於SPR之動力學分析，如藉由表面電漿共振所測定。平滑線表示數據整體擬合1:1相互作用模型。

圖35展示針對人類、鼠類及獼猴(cyno)嵌合TNC A2融合蛋白及人類IL-2受體-β/γ(IL2R bg)之靶向TNC A2之2B10

Fab-IL2-Fab構築體的基於SPR之動力學分析，如藉由表面電漿共振所測定。平滑線表示數據整體擬合1:1相互作用模型。

圖36說明與IL-2(普留淨(Proleukin))及識別纖維結合蛋白-EDB之L19微型雙功能抗體相比，識別TNC A2(2B10)或FAP(3F2及4G8)之標靶性IL-2 Fab-IL2-Fab免疫結合物在誘導NK92細胞增生方面的功效。因為微型雙功能抗體具有兩個IL-2效應部分，而Fab-IL2-Fab構築體僅含有一個IL-2效應部分，所以針對IL-2分子之數目校正x軸。培育兩天後，使用CellTiter Glo系統量測細胞增生。

圖37展示在與溶液狀態下之識別不同效應細胞群體上之FAP的靶向FAP且基於4G8之IL-2 Fab-IL2-Fab免疫結合物一起培育後由IL-2介導之IL-2受體信號傳導所致的STAT5磷酸化之誘導，該等效應細胞群體包括(A)$CD56^+$NK細胞，(B)$CD4^+CD25^-CD127^+$輔助T細胞，(C)$CD3^+$、$CD8^+$細胞毒性T細胞及(D)來自人類PBMC之$CD4^+CD25^+FOXP3^+$調節T細胞(Tregs)。

圖38A至38D說明與IL-2相比，識別TNC A1(2F11)、TNC A2(2B10)或FAP(3F2、4B3及3D9)之標靶性IL-2 Fab-IL2-Fab免疫結合物在誘導IFN-γ釋放及NK92細胞增生方面的功效，其中免疫結合物以溶液狀態存在或經由塗佈於微量滴定板上之FAP或TNC A2固定。

圖39呈現對於腫瘤基質具有特異性之兩種不同IL-2免疫結合物分子形式的存活實驗結果。將人類結腸腫瘤細胞株

LS174T經脾內注入SCID小鼠體內。靶向TNC A2之2B10 Fab-IL2-Fab免疫結合物標為「SH2B10」，未結合之IL-2對照組標為「普留淨」，靶向纖維結合蛋白EDB之微型雙功能抗體-IL-2分子標為「微型雙功能抗體」。在圖例中指示每隻小鼠所注射之免疫結合物的量(以μg計)，且反映免疫結合物分子之相同數目。

圖40呈現對於腫瘤基質具有特異性之兩種不同IL-2免疫結合物分子形式的存活實驗結果。將人類腎細胞株ACHN經腎內注入SCID小鼠體內。靶向FAP之3F2或4G8 Fab-IL2-Fab免疫結合物標為「FAP-3F2」及「FAP-4G8」，未結合之IL-2對照組標為「普留淨」，靶向纖維結合蛋白EDB之微型雙功能抗體-IL-2分子標為「微型雙功能抗體」。在圖例中指示每隻小鼠所注射之免疫結合物的量(以μg計)，且反映免疫結合物分子之相同數目。

圖41呈現對於腫瘤基質具有特異性之兩種不同IL-2免疫結合物分子形式的存活實驗結果。將人類NSCLC細胞株A549經靜脈內注入SCID小鼠體內。靶向TNC A2之2B10 Fab-IL2-Fab免疫結合物標為「2B10」，靶向纖維結合蛋白EDB之微型雙功能抗體-IL-2分子標為「微型雙功能抗體」。在圖例中指示每隻小鼠所注射之免疫結合物的量(以μg計)，且反映免疫結合物分子之相同數目。

圖42呈現(A)以L19(纖維結合蛋白胞外域-B結合物)作為Fab之Fab-GM-CSF-Fab免疫結合物之純化程序的概述，及(B)經純化之Fab-GM-CSF-Fab免疫結合物的SDS-PAGE(還

原、非還原)。

圖43呈現GM-CSF依賴性增生分析之結果，該分析比較GM-CSF及經純化之以L19(纖維結合蛋白胞外域-B結合物)作為Fab的Fab-GM-CSF-Fab免疫結合物對TF-1細胞之作用。

圖44呈現(A)以4G8(FAP結合物)作為Fab之Fab-IL12-Fab免疫結合物之純化程序的概述，及(B)經純化之Fab-IL12-Fab免疫結合物的SDS-PAGE(還原、非還原)。

圖45A及45B呈現測試IL-12誘導之IFN-γ釋放之分析結果，該分析使用自健康供體之新鮮人類血液分離出的PBMC比較IL-12及經純化之以4G8(FAP結合物)作為Fab的Fab-IL12-Fab免疫結合物之作用。

圖46呈現(A)以L19(纖維結合蛋白胞外域-B結合物)作為Fab之Fab-IFNα2-Fab免疫結合物之純化程序的概述，及(B)經純化之Fab-IFNα2-Fab免疫結合物的SDS-PAGE(還原、非還原)。

圖47呈現測試IFN-α誘導之對(A) Jurkat T細胞及(B) A549腫瘤細胞的增生抑制之分析結果，該分析比較IFN-α(羅飛龍A，Roche)及經純化之以L19(纖維結合蛋白胞外域-B結合物)作為Fab的Fab-IFNα2-Fab免疫結合物之作用。

圖48展示(A)靶向MCSP且基於MHLG之Fab-IL2-Fab之純化的溶離概況及(B)藉由SDS-PAGE(NuPAGE Novex Bis-Tris Mini Gel，Invitrogen，MOPS電泳緩衝液，還原及非還原)分析表徵同一Fab-IL2-Fab之結果。

圖49呈現測試IL-2誘導之IFN-γ釋放之分析結果，該分析使用IL-2饑餓NK92細胞比較經純化之以4G8(FAP結合物)作為Fab的Fab-IL12-Fab免疫結合物及經純化之以MHLG KV9(MCSP結合物)作為Fab的Fab-IL12-Fab免疫結合物之作用。

圖50呈現(A)以2B10(TNC A2結合物)作為Fab之2B10 Fab-IL2-Fab免疫結合物之純化程序的概述，及(B)經純化之2B10 Fab-IL2-Fab免疫結合物的SDS-PAGE(還原、非還原)。

序列表

<110> 瑞士商羅齊克雷雅公司

<120> 標靶性免疫結合物

<130> 26306

<140> 099127335
<141> 2010-08-16

<150> 61/234,584 ; 10162410.4
<151> 2009-08-17 ; 2010-05-10

<160> 281

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 1611
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> DP47-3 文庫之文庫模板

<400> 1
atgaaatacc tattgcctac ggcagccgct ggattgttat tactcgcggc ccagccggcc 60

atggccgaaa tcgtgttaac gcagtctcca ggcaccctgt ctttgtctcc aggggaaaga 120

gccaccctct cttgcagggc cagtcagagt gttagcagca gctacttagc ctggtaccag 180

cagaaacctg gccaggctcc caggctcctc atctatggag catccagcag ggccactggc 240

atcccagaca ggttcagtgg cagtggatcc gggacagact tcactctcac catcagcaga 300

ctggagcctg aagattttgc agtgtattac tgtcagcagt atggtagctc accgctgacg 360

ttcggccagg ggaccaaagt ggaaatcaaa cgtacggtgg ctgcaccatc tgtcttcatc 420

ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat 480

aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt 540

aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 600

accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc 660

catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtg tggagccgca 720

gaacaaaaac tcatctcaga agaggatctg aatggagccg cagactacaa ggacgacgac 780

gacaagggtg ccgcataata aggcgcgcca attctatttc aaggagacag tcatatgaaa 840

tacctgctgc cgaccgctgc tgctggtctg ctgctcctcg ctgcccagcc ggcgatggcc 900

gaggtgcaat tgctggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 960

tcctgtgcag cctccggatt caccttttagc agttatgcca tgagctgggt ccgccaggct 1020

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac 1080

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 1140

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaaccgttt 1200

ccgtattttg actactgggg ccaaggaacc ctggtcaccg tctcgagtgc tagcaccaaa 1260

ggcccatcgg tcttcccccc ggcaccctcc tccaagagca cctctggggg cacagcggcc 1320

ctgggctgcc tggtcaagga ctacttcccc gaaccggtga cggtgtcgtg gaactcaggc 1380

gccctgacca gcggcgtgca caccttcccg gctgtcctac agtcctcagg actctactcc 1440

ctcagcagcg tggtgaccgt gccctccagc agcttgggca cccagaccta catctgcaac 1500

gtgaatcaca agcccagcaa caccaaagtg gacaagaaag ttgagcccaa atcttgtgac 1560

gcggccgcaa gcactagtgc ccatcaccat caccatcacg ccgcggcata g 1611

<210> 2
<211> 1617
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> DP88-3 文庫之文庫模板

<400> 2
atgaaatacc tattgcctac ggcagccgct ggattgttat tactcgcggc ccagccggcc 60

atggccgata tccagatgac ccagtctcca tcctccctgt ctgcatctgt cggagaccgg 120

gtcaccatca cctgccgggc aagtcagggc attagaaatg atttaggctg gtaccagcag 180

aagccaggga aagcccctaa gcgcctgatc tatgctgcat ccagtttgca gagtggcgtc 240

ccatcaaggt tcagcggcag tggatccggg acagagttca ctctcaccat cagcagcttg 300

cagcctgaag attttgccac ctattactgc ttgcagcata atagttaccc cacgtttggc 360

cagggcacca aagtcgagat caagcgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 420

ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 480

tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 540

caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 600

acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 660

ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgtggagc cgcagaacaa 720

aaactcatct cagaagagga tctgaatgga gccgcagact acaaggacga cgacgacaag 780

ggtgccgcat aataaggcgc gccaattcta tttcaaggag acagtcatat gaaatacctg 840

ctgccgaccg ctgctgctgg tctgctgctc ctcgctgccc agccggcgat ggcccaggtg 900

caattggtgc agtctggggc tgaggtgaag aagcctgggt cctcggtgaa ggtctcctgc 960

aaggcctccg gaggcacatt cagcagctac gctataagct gggtgcgaca ggcccctgga 1020

caagggctcg agtggatggg agggatcatc cctatctttg gtacagcaaa ctacgcacag 1080

aagttccagg gcagggtcac cattactgca gacaaatcca cgagcacagc ctacatggag 1140

ctgagcagcc tgagatctga ggacaccgcc gtgtattact gtgcgagact atccccaggc 1200

ggttactatg ttatggatgc ctggggccaa gggaccaccg tgaccgtctc ctcagctagc 1260

accaaaggcc catcggtctt ccccctggca ccctcctcca agagcacctc tgggggcaca 1320

gcggccctgg gctgcctggt caaggactac ttccccgaac cggtgacggt gtcgtggaac 1380

tcaggcgccc tgaccagcgg cgtgcacacc ttcccggctg tcctacagtc ctcaggactc 1440

tactccctca gcagcgtggt gaccgtgccc tccagcagct tgggcaccca gacctacatc 1500

tgcaacgtga atcacaagcc cagcaacacc aaagtggaca agaaagttga gcccaaatct 1560

tgtgacgcgg ccgcaagcac tagtgcccat caccatcacc atcacgccgc ggcatag 1617

<210> 3
<211> 107
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 2B10; VL

<400> 3

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Asn Gly Leu Gln Pro Ala
85 90 95

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

<210> 4
<211> 321
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 2B10; VL

<400> 4
gatatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtcggaga ccgggtcacc 60

atcacctgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtacca gcagaagcca 120

gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcagagtgg cgtcccatca 180

aggttcagcg gcggtggatc cgggacagag ttcactctca ccatcagcag cttgcagcct 240

gaagattttg ccacctatta ctgcttgcag aatggtctgc agcccgcgac gtttggccag 300

ggcaccaaag tcgagatcaa g 321

<210> 5
<211> 107
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 2B10(GS); VL

<400> 5

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Asn Gly Leu Gln Pro Ala
85 90 95

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

<210> 6
<211> 321
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 2B10(GS); VL

<400> 6
gatatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtcggaga ccgggtcacc 60

atcacctgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtacca gcagaagcca 120

gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcagagtgg cgtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc cgggacagag ttcactctca ccatcagcag cttgcagcct 240

gaagattttg ccacctatta ctgcttgcag aatggtctgc agcccgcgac gtttggccag 300

ggcaccaaag tcgagatcaa g 321

<210> 7
<211> 121
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 2B10; VH

<400> 7

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

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

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Leu Tyr Gly Tyr Ala Tyr Tyr Gly Ala Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 8
<211> 363
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 2B10; VH

<400> 8
caggtgcaat tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60

tcctgcaagg cctccggagg cacattcagc agctacgcta taagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggctcgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttggtac agcaaactac 180

gcacagaagt tccagggcag ggtcaccatt actgcagaca aatccacgag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac accgccgtgt attactgtgc gagactgtac 300

ggttacgctt actacggtgc ttttgactac tggggccaag ggaccaccgt gaccgtctcc 360

tca 363

<210> 9
<211> 108
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 2F11; VL

<400> 9

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

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

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

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

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

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

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

<210> 10
<211> 324
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 2F11; VL

<400> 10
gaaatcgtgt taacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcttgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggagcatcca gcagggccac tggcgtccca 180

gacaggttca gtggcagtgg atccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagggtcagt atactccccc cacgttcggc 300

caggggacca aagtggaaat caaa 324

<210> 11
<211> 108
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 2F11(VI); VL

<400> 11

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

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

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

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

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

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

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

<210> 12
<211> 324
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 2F11(VI); VL

<400> 12
gaaatcgtgt taacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcttgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggagcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg atccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagggtcagt atactccccc cacgttcggc 300

caggggacca aagtggaaat caaa 324

<210> 13
<211> 117
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 2F11; VH

<400> 13

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Trp Arg Trp Met Met Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 14
<211> 351
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 2F11; VH

<400> 14
gaggtgcaat tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttagc agttatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac atggccgtat attactgtgc gaaatggaga 300

tggatgatgt ttgactactg gggccaagga accctggtca ccgtctcgag t 351

<210> 15
<211> 117
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 2F11(MT); VH

<400> 15

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Trp Arg Trp Met Met Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 16
<211> 351
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 2F11(MT); VH

<400> 16

gaggtgcaat tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttagc agttatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac accgccgtat attactgtgc gaaatggaga 300

tggatgatgt ttgactactg gggccaagga accctggtca ccgtctcgag t 351

<210> 17
<211> 108
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 3F2; VL

<400> 17

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

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

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Ile Met Leu Pro
85 90 95

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

<210> 18
<211> 324
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 3F2; VL

<400> 18
gaaatcgtgt taacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt atccagggga aagagccacc 60

ctctcttgca gggccagtca gagtgttacc agtagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatcaat gtgggctccc gtagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg atccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagggtatta tgcttccccc gacgttcggc 300

caggggacca aagtggaaat caaa 324

<210> 19
<211> 108
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 3F2(YS); VL

<400> 19

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

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

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Ile Met Leu Pro
85 90 95

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

<210> 20
<211> 324
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 3F2(YS); VL

<400> 20
gaaatcgtgt taacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcttgca gggccagtca gagtgttacc agtagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatcaat gtgggctccc gtagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg atccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagggtatta tgcttccccc gacgttcggc 300

caggggacca aagtggaaat caaa 324

<210> 21
<211> 117
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 3F2; VH

<400> 21

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

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

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

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

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 22
<211> 351
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 3F2; VH

<400> 22
gaggtgcaat tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttagc agttatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagggtgg 300

tttggtggtt ttaactactg gggccaagga accctggtca ccgtctcgag t 351

<210> 23
<211> 108
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 3D9, VL

<400> 23

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

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

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

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

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

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

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

<210> 24
<211> 324
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 3D9, VL

<400> 24
gaaatcgtgt taacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcttgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggagcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg atccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagggtcagc ttattccccc tacgttcggc 300

caggggacca aagtggaaat caaa 324

<210> 25
<211> 117
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 3D9, VH

<400> 25

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

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

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

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

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 26
<211> 351
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 3D9, VH

<400> 26
gaggtgcaat tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttagc agttatgcta tgagctgggt ccgccagact 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attggtgtta gtactggtag cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaaggttgg 300

ctgggtcctt ttgactactg gggccaagga accctggtca ccgtctcgag t 351

<210> 27
<211> 117
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 2D9(TA); VH

<400> 27

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

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

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

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

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 28
<211> 351
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 2D9(TA); VH

<400> 28
gaggtgcaat tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttagc agttatgcta tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attggtgtta gtactggtag cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaaggttgg 300

ctgggtcctt ttgactactg gggccaagga accctggtca ccgtctcgag t 351

<210> 29
<211> 108
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 4G8; VL

<400> 29

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

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

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

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

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

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

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

<210> 30
<211> 324
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 4G8; VL

<400> 30
gaaatcgtgt taacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcttgca gggccagtca gagtgttagc cgcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatcatt ggggcctcca ccagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg atccgggacg gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagggtcagg ttattccccc tacgttcggc 300

caggggacca aagtggaaat caaa 324

<210> 31
<211> 117
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 4G8; VH

<400> 31

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

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

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

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

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 32
<211> 351
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 4G8; VH

<400> 32
gaggtgcaat tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttagc agttatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagggtgg 300

ctgggtaatt ttgactactg gggccaagga accctggtca ccgtctcgag t 351

<210> 33
<211> 108
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 4B3; VL

<400> 33

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

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

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

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

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

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

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

<210> 34
<211> 324
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 4B3; VL

<400> 34
gaaatcgtgt taacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcttgca gggccagtca gagtgttagc agcaattact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggcgcctaca tcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg atccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagggtcagg ttattccccc tacgttcggc 300

caggggacca aagtggaaat caaa 324

<210> 35
<211> 117
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 4B3; VH

<400> 35

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

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

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

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

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 36
<211> 351
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 4B3; VH

<400> 36
gaggtgcaat tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttagc agttatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagggtgg 300

ctgggtaatt ttgactactg gggccaagga accctggtca ccgtctcgag t 351

<210> 37
<211> 108
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 4D6; VL

<400> 37

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

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

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

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

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

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

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

<210> 38
<211> 324
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 4D6; VL

<400> 38
gaaatcgtgt taacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcttgca gggccagtca gagtgttagc agcaactact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatccag ggcgcctcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg atccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagggtcagg ttattccccc tacgttcggc 300

caggggacca aagtggaaat caaa 324

<210> 39
<211> 117
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 4D6; VH

<400> 39

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

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

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

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

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 40
<211> 351
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 4D6; VH

<400> 40
gaggtgcaat tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttagc agttatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagggtgg 300

ctgggtaatt ttgactactg gggccaagga accctggtca ccgtctcgag t 351

<210> 41
<211> 108
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 2C6; VL

<400> 41

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

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

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

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

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

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

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

<210> 42
<211> 324
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 2C6; VL

<400> 42
gaaatcgtgt taacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcttgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggagcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg atccgggaca gacttcactc tcaccatcag caggctggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagggtcagc agattccccc tacgttcggc 300

caggggacca aagtggaaat caaa 324

<210> 43
<211> 117

<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 2C6; VH

<400> 43

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

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

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

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

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 44
<211> 351
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 2C6; VH

<400> 44
gaggtgcaat tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctccggatc cacctttagc agttatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggga gtgctggtta tacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaaggttgg 300

tttgggaatt ttgactactg gggccaagga accctggtca ccgtctcgag t 351

<210> 45

<211> 108
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 5H5; VL

<400> 45

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

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

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

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

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

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

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

<210> 46
<211> 324
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 5H5; VL

<400> 46

```
gaaatcgtgt taacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc       60

ctctcttgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa      120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggagcatcca gcagggccac tggcatccca      180

gacaggttca gtggcagtgg atccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag      240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagggtaatc agattccccc tacgttcggt      300

caggggacca aagtggaaat caaa                                             324
```

<210> 47
<211> 116
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 5H5; VH

<400> 47

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

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

Thr Met Ser Trp Val Arg Arg Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

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

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

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

Thr Val Ser Ser
115

<210> 48
<211> 348
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 5H5; VH

<400> 48
gaggtgcaat tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttagc agttatacca tgagctgggt ccgccggtct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggtg gtggtaggac atactacgca 180

gactccgtga agggccggtt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac gctgtatctg 240

cagatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gccgtatatt actgtgcgaa aggttggttt 300

acgccttttg actactgggg ccaaggaacc ctggtcaccg tctcgagt 348

<210> 49
<211> 108
<212> PRT

<213> 人造序列

<220>
<223> 2C4; VL

<400> 49

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

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

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

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

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

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

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

<210> 50
<211> 324
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 2C4; VL

<400> 50
gaaatcgtgt taacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcttgca gggccagtca gagtgttagc agtaactact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcctcca ttagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg atccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagggtaatc agattccccc tacgttcggt 300

caggggacca aagtggaaat caaa 324

<210> 51
<211> 117
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>

<223> 2C4; VH

<400> 51

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

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

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

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

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 52
<211> 351
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 2C4; VH

<400> 52

```
gaggtgcaat tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc       60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttagc agttatgcca tgagctgggt ccgccaggct      120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagcggta gtggtggtag cacatactac      180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat      240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaaggttgg      300

tttacgcctt ttgactactg gggccaagga accctggtca ccgtctcgag t               351
```

<210> 53
<211> 748
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人類FAP胞外域+聚離胺酸標記+his6標記

<400> 53

```
Arg Pro Ser Arg Val His Asn Ser Glu Glu Asn Thr Met Arg Ala Leu
1               5                  10                  15

Thr Leu Lys Asp Ile Leu Asn Gly Thr Phe Ser Tyr Lys Thr Phe Phe
            20                  25                  30

Pro Asn Trp Ile Ser Gly Gln Glu Tyr Leu His Gln Ser Ala Asp Asn
        35                  40                  45

Asn Ile Val Leu Tyr Asn Ile Glu Thr Gly Gln Ser Tyr Thr Ile Leu
    50                  55                  60

Ser Asn Arg Thr Met Lys Ser Val Asn Ala Ser Asn Tyr Gly Leu Ser
65                  70                  75                  80

Pro Asp Arg Gln Phe Val Tyr Leu Glu Ser Asp Tyr Ser Lys Leu Trp
                85                  90                  95

Arg Tyr Ser Tyr Thr Ala Thr Tyr Tyr Ile Tyr Asp Leu Ser Asn Gly
            100                 105                 110

Glu Phe Val Arg Gly Asn Glu Leu Pro Arg Pro Ile Gln Tyr Leu Cys
        115                 120                 125

Trp Ser Pro Val Gly Ser Lys Leu Ala Tyr Val Tyr Gln Asn Asn Ile
    130                 135                 140

Tyr Leu Lys Gln Arg Pro Gly Asp Pro Pro Phe Gln Ile Thr Phe Asn
145                 150                 155                 160

Gly Arg Glu Asn Lys Ile Phe Asn Gly Ile Pro Asp Trp Val Tyr Glu
                165                 170                 175

Glu Glu Met Leu Ala Thr Lys Tyr Ala Leu Trp Trp Ser Pro Asn Gly
            180                 185                 190

Lys Phe Leu Ala Tyr Ala Glu Phe Asn Asp Thr Asp Ile Pro Val Ile
        195                 200                 205

Ala Tyr Ser Tyr Tyr Gly Asp Glu Gln Tyr Pro Arg Thr Ile Asn Ile
    210                 215                 220

Pro Tyr Pro Lys Ala Gly Ala Lys Asn Pro Val Val Arg Ile Phe Ile
225                 230                 235                 240
```

Ile Asp Thr Thr Tyr Pro Ala Tyr Val Gly Pro Gln Glu Val Pro Val
245 250 255

Pro Ala Met Ile Ala Ser Ser Asp Tyr Tyr Phe Ser Trp Leu Thr Trp
260 265 270

Val Thr Asp Glu Arg Val Cys Leu Gln Trp Leu Lys Arg Val Gln Asn
275 280 285

Val Ser Val Leu Ser Ile Cys Asp Phe Arg Glu Asp Trp Gln Thr Trp
290 295 300

Asp Cys Pro Lys Thr Gln Glu His Ile Glu Glu Ser Arg Thr Gly Trp
305 310 315 320

Ala Gly Gly Phe Phe Val Ser Thr Pro Val Phe Ser Tyr Asp Ala Ile
325 330 335

Ser Tyr Tyr Lys Ile Phe Ser Asp Lys Asp Gly Tyr Lys His Ile His
340 345 350

Tyr Ile Lys Asp Thr Val Glu Asn Ala Ile Gln Ile Thr Ser Gly Lys
355 360 365

Trp Glu Ala Ile Asn Ile Phe Arg Val Thr Gln Asp Ser Leu Phe Tyr
370 375 380

Ser Ser Asn Glu Phe Glu Glu Tyr Pro Gly Arg Arg Asn Ile Tyr Arg
385 390 395 400

Ile Ser Ile Gly Ser Tyr Pro Pro Ser Lys Lys Cys Val Thr Cys His
405 410 415

Leu Arg Lys Glu Arg Cys Gln Tyr Tyr Thr Ala Ser Phe Ser Asp Tyr
420 425 430

Ala Lys Tyr Tyr Ala Leu Val Cys Tyr Gly Pro Gly Ile Pro Ile Ser
435 440 445

Thr Leu His Asp Gly Arg Thr Asp Gln Glu Ile Lys Ile Leu Glu Glu
450 455 460

Asn Lys Glu Leu Glu Asn Ala Leu Lys Asn Ile Gln Leu Pro Lys Glu
465 470 475 480

Glu Ile Lys Lys Leu Glu Val Asp Glu Ile Thr Leu Trp Tyr Lys Met

485 490 495

Ile Leu Pro Pro Gln Phe Asp Arg Ser Lys Lys Tyr Pro Leu Leu Ile
500 505 510

Gln Val Tyr Gly Gly Pro Cys Ser Gln Ser Val Arg Ser Val Phe Ala
515 520 525

Val Asn Trp Ile Ser Tyr Leu Ala Ser Lys Glu Gly Met Val Ile Ala
530 535 540

Leu Val Asp Gly Arg Gly Thr Ala Phe Gln Gly Asp Lys Leu Leu Tyr
545 550 555 560

Ala Val Tyr Arg Lys Leu Gly Val Tyr Glu Val Glu Asp Gln Ile Thr
565 570 575

Ala Val Arg Lys Phe Ile Glu Met Gly Phe Ile Asp Glu Lys Arg Ile
580 585 590

Ala Ile Trp Gly Trp Ser Tyr Gly Gly Tyr Val Ser Ser Leu Ala Leu
595 600 605

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

Ser Ser Trp Glu Tyr Tyr Ala Ser Val Tyr Thr Glu Arg Phe Met Gly
625 630 635 640

Leu Pro Thr Lys Asp Asp Asn Leu Glu His Tyr Lys Asn Ser Thr Val
645 650 655

Met Ala Arg Ala Glu Tyr Phe Arg Asn Val Asp Tyr Leu Leu Ile His
660 665 670

Gly Thr Ala Asp Asp Asn Val His Phe Gln Asn Ser Ala Gln Ile Ala
675 680 685

Lys Ala Leu Val Asn Ala Gln Val Asp Phe Gln Ala Met Trp Tyr Ser
690 695 700

Asp Gln Asn His Gly Leu Ser Gly Leu Ser Thr Asn His Leu Tyr Thr
705 710 715 720

His Met Thr His Phe Leu Lys Gln Cys Phe Ser Leu Ser Asp Gly Lys
725 730 735

Lys Lys Lys Lys Lys Gly His His His His His His
740 745

<210> 54
<211> 2244
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 人類 FAP 胞外域+聚離胺酸標記+ his6 標記

<400> 54
cgcccttcaa gagttcataa ctctgaagaa aatacaatga gagcactcac actgaaggat 60

attttaaatg gaacattttc ttataaaaca ttttttccaa actggatttc aggacaagaa 120

tatcttcatc aatctgcaga taacaatata gtactttata atattgaaac aggacaatca 180

tataccattt tgagtaatag aaccatgaaa agtgtgaatg cttcaaatta cggcttatca 240

cctgatcggc aatttgtata tctagaaagt gattattcaa agctttggag atactcttac 300

acagcaacat attacatcta tgaccttagc aatggagaat ttgtaagagg aaatgagctt 360

cctcgtccaa ttcagtattt atgctggtcg cctgttggga gtaaattagc atatgtctat 420

caaaacaata tctatttgaa acaaagacca ggagatccac cttttcaaat aacatttaat 480

ggaagagaaa ataaaatatt taatggaatc ccagactggg tttatgaaga ggaaatgctt 540

gctacaaaat atgctctctg gtggtctcct aatggaaaat ttttggcata tgcggaattt 600

aatgatacgg atataccagt tattgcctat tcctattatg gcgatgaaca atatcctaga 660

acaataaata ttccataccc aaaggctgga gctaagaatc ccgttgttcg gatatttatt 720

atcgatacca cttaccctgc gtatgtaggt ccccaggaag tgcctgttcc agcaatgata 780

gcctcaagtg attattattt cagttggctc acgtgggtta ctgatgaacg agtatgtttg 840

cagtggctaa aaagagtcca gaatgtttcg gtcctgtcta tatgtgactt cagggaagac 900

tggcagacat gggattgtcc aaagacccag gagcatatag aagaaagcag aactggatgg 960

gctggtggat tctttgtttc aacaccagtt ttcagctatg atgccatttc gtactacaaa 1020

atatttagtg acaaggatgg ctacaaacat attcactata tcaaagacac tgtggaaaat 1080

gctattcaaa ttacaagtgg caagtgggag gccataaata tattcagagt aacacaggat 1140

tcactgtttt attctagcaa tgaatttgaa gaataccctg gaagaagaaa catctacaga 1200

attagcattg gaagctatcc tccaagcaag aagtgtgtta cttgccatct aaggaaagaa 1260

aggtgccaat attacacagc aagtttcagc gactacgcca agtactatgc acttgtctgc 1320

tacggcccag gcatccccat ttccaccctt catgatggac gcactgatca agaaattaaa 1380

atcctggaag aaaacaagga attggaaaat gctttgaaaa atatccagct gcctaaagag 1440

gaaattaaga aacttgaagt agatgaaatt actttatggt acaagatgat tcttcctcct 1500

caatttgaca gatcaaagaa gtatcccttg ctaattcaag tgtatggtgg tccctgcagt 1560

cagagtgtaa ggtctgtatt tgctgttaat tggatatctt atcttgcaag taaggaaggg 1620

atggtcattg ccttggtgga tggtcgagga acagctttcc aaggtgacaa actcctctat 1680

gcagtgtatc gaaagctggg tgtttatgaa gttgaagacc agattacagc tgtcagaaaa 1740

ttcatagaaa tgggtttcat tgatgaaaaa agaatagcca tatggggctg gtcctatgga 1800

ggatacgttt catcactggc ccttgcatct ggaactggtc ttttcaaatg tggtatagca 1860

gtggctccag tctccagctg ggaatattac gcgtctgtct acacagagag attcatgggt 1920

ctcccaacaa aggatgataa tcttgagcac tataagaatt caactgtgat ggcaagagca 1980

gaatatttca gaaatgtaga ctatcttctc atccacggaa cagcagatga taatgtgcac 2040

tttcaaaact cagcacagat tgctaaagct ctggttaatg cacaagtgga tttccaggca 2100

atgtggtact ctgaccagaa ccacggctta tccggcctgt ccacgaacca cttatacacc 2160

cacatgaccc acttcctaaa gcagtgtttc tctttgtcag acggcaaaaa gaaaaagaaa 2220

aagggccacc accatcacca tcac 2244

<210> 55
<211> 749
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 鼠類 FAP 胞外域+聚離胺酸標記+ his6 標記

<400> 55

Arg Pro Ser Arg Val Tyr Lys Pro Glu Gly Asn Thr Lys Arg Ala Leu
1 5 10 15

Thr Leu Lys Asp Ile Leu Asn Gly Thr Phe Ser Tyr Lys Thr Tyr Phe
20 25 30

Pro Asn Trp Ile Ser Glu Gln Glu Tyr Leu His Gln Ser Glu Asp Asp
35 40 45

Asn Ile Val Phe Tyr Asn Ile Glu Thr Arg Glu Ser Tyr Ile Ile Leu
50 55 60

Ser Asn Ser Thr Met Lys Ser Val Asn Ala Thr Asp Tyr Gly Leu Ser
65 70 75 80

Pro Asp Arg Gln Phe Val Tyr Leu Glu Ser Asp Tyr Ser Lys Leu Trp
85 90 95

Arg Tyr Ser Tyr Thr Ala Thr Tyr Tyr Ile Tyr Asp Leu Gln Asn Gly
100 105 110

```
Glu Phe Val Arg Gly Tyr Glu Leu Pro Arg Pro Ile Gln Tyr Leu Cys
        115                 120                 125

Trp Ser Pro Val Gly Ser Lys Leu Ala Tyr Val Tyr Gln Asn Asn Ile
    130                 135                 140

Tyr Leu Lys Gln Arg Pro Gly Asp Pro Pro Phe Gln Ile Thr Tyr Thr
145                 150                 155                 160

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

Glu Glu Met Leu Ala Thr Lys Tyr Ala Leu Trp Trp Ser Pro Asp Gly
            180                 185                 190

Lys Phe Leu Ala Tyr Val Glu Phe Asn Asp Ser Asp Ile Pro Ile Ile
        195                 200                 205

Ala Tyr Ser Tyr Tyr Gly Asp Gly Gln Tyr Pro Arg Thr Ile Asn Ile
    210                 215                 220

Pro Tyr Pro Lys Ala Gly Ala Lys Asn Pro Val Val Arg Val Phe Ile
225                 230                 235                 240

Val Asp Thr Thr Tyr Pro His His Val Gly Pro Met Glu Val Pro Val
                245                 250                 255

Pro Glu Met Ile Ala Ser Ser Asp Tyr Tyr Phe Ser Trp Leu Thr Trp
            260                 265                 270

Val Ser Ser Glu Arg Val Cys Leu Gln Trp Leu Lys Arg Val Gln Asn
        275                 280                 285

Val Ser Val Leu Ser Ile Cys Asp Phe Arg Glu Asp Trp His Ala Trp
    290                 295                 300

Glu Cys Pro Lys Asn Gln Glu His Val Glu Glu Ser Arg Thr Gly Trp
305                 310                 315                 320

Ala Gly Gly Phe Phe Val Ser Thr Pro Ala Phe Ser Gln Asp Ala Thr
                325                 330                 335

Ser Tyr Tyr Lys Ile Phe Ser Asp Lys Asp Gly Tyr Lys His Ile His
            340                 345                 350

Tyr Ile Lys Asp Thr Val Glu Asn Ala Ile Gln Ile Thr Ser Gly Lys
```

355 360 365

Trp Glu Ala Ile Tyr Ile Phe Arg Val Thr Gln Asp Ser Leu Phe Tyr
370 375 380

Ser Ser Asn Glu Phe Glu Gly Tyr Pro Gly Arg Arg Asn Ile Tyr Arg
385 390 395 400

Ile Ser Ile Gly Asn Ser Pro Pro Ser Lys Lys Cys Val Thr Cys His
405 410 415

Leu Arg Lys Glu Arg Cys Gln Tyr Tyr Thr Ala Ser Phe Ser Tyr Lys
420 425 430

Ala Lys Tyr Tyr Ala Leu Val Cys Tyr Gly Pro Gly Leu Pro Ile Ser
435 440 445

Thr Leu His Asp Gly Arg Thr Asp Gln Glu Ile Gln Val Leu Glu Glu
450 455 460

Asn Lys Glu Leu Glu Asn Ser Leu Arg Asn Ile Gln Leu Pro Lys Val
465 470 475 480

Glu Ile Lys Lys Leu Lys Asp Gly Gly Leu Thr Phe Trp Tyr Lys Met
485 490 495

Ile Leu Pro Pro Gln Phe Asp Arg Ser Lys Lys Tyr Pro Leu Leu Ile
500 505 510

Gln Val Tyr Gly Gly Pro Cys Ser Gln Ser Val Lys Ser Val Phe Ala
515 520 525

Val Asn Trp Ile Thr Tyr Leu Ala Ser Lys Glu Gly Ile Val Ile Ala
530 535 540

Leu Val Asp Gly Arg Gly Thr Ala Phe Gln Gly Asp Lys Phe Leu His
545 550 555 560

Ala Val Tyr Arg Lys Leu Gly Val Tyr Glu Val Glu Asp Gln Leu Thr
565 570 575

Ala Val Arg Lys Phe Ile Glu Met Gly Phe Ile Asp Glu Glu Arg Ile
580 585 590

Ala Ile Trp Gly Trp Ser Tyr Gly Gly Tyr Val Ser Ser Leu Ala Leu
595 600 605

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

Ser Ser Trp Glu Tyr Tyr Ala Ser Ile Tyr Ser Glu Arg Phe Met Gly
625 630 635 640

Leu Pro Thr Lys Asp Asp Asn Leu Glu His Tyr Lys Asn Ser Thr Val
645 650 655

Met Ala Arg Ala Glu Tyr Phe Arg Asn Val Asp Tyr Leu Leu Ile His
660 665 670

Gly Thr Ala Asp Asp Asn Val His Phe Gln Asn Ser Ala Gln Ile Ala
675 680 685

Lys Ala Leu Val Asn Ala Gln Val Asp Phe Gln Ala Met Trp Tyr Ser
690 695 700

Asp Gln Asn His Gly Ile Leu Ser Gly Arg Ser Gln Asn His Leu Tyr
705 710 715 720

Thr His Met Thr His Phe Leu Lys Gln Cys Phe Ser Leu Ser Asp Gly
725 730 735

Lys Lys Lys Lys Lys Lys Gly His His His His His His
740 745

<210> 56
<211> 2247
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 鼠類 FAP 胞外域+聚離胺酸標記+ his6 標記

<400> 56
cgtccctcaa gagtttacaa acctgaagga aacacaaaga gagctcttac cttgaaggat 60

attttaaatg gaacattctc atataaaaca tattttccca actggatttc agaacaagaa 120

tatcttcatc aatctgagga tgataacata gtattttata atattgaaac aagagaatca 180

tatatcattt tgagtaatag caccatgaaa agtgtgaatg ctacagatta tggtttgtca 240

cctgatcggc aatttgtgta tctagaaagt gattattcaa agctctggcg atattcatac 300

acagcgacat actacatcta cgaccttcag aatggggaat ttgtaagagg atacgagctc 360

cctcgtccaa ttcagtatct atgctggtcg cctgttggga gtaaattagc atatgtatat 420

caaaacaata tttatttgaa acaaagacca ggagatccac cttttcaaat aacttatact 480

ggaagagaaa atagaatatt taatggaata ccagactggg tttatgaaga ggaaatgctt 540

gccacaaaat atgctctttg gtggtctcca gatggaaaat ttttggcata tgtagaattt 600

aatgattcag atataccaat tattgcctat tcttattatg gtgatggaca gtatcctaga 660

actataaata ttccatatcc aaaggctggg gctaagaatc cggttgttcg tgtttttatt 720

gttgacacca cctaccctca ccacgtgggc ccaatggaag tgccagttcc agaaatgata 780

gcctcaagtg actattattt cagctggctc acatgggtgt ccagtgaacg agtatgcttg 840

cagtggctaa aaagagtgca gaatgtctca gtcctgtcta tatgtgattt cagggaagac 900

tggcatgcat gggaatgtcc aaagaaccag gagcatgtag aagaaagcag aacaggatgg 960

gctggtggat tctttgtttc gacaccagct tttagccagg atgccacttc ttactacaaa 1020

atatttagcg acaaggatgg ttacaaacat attcactaca tcaaagacac tgtggaaaat 1080

gctattcaaa ttacaagtgg caagtgggag gccatatata tattccgcgt aacacaggat 1140

tcactgtttt attctagcaa tgaatttgaa ggttaccctg gaagaagaaa catctacaga 1200

attagcattg gaaactctcc tccgagcaag aagtgtgtta cttgccatct aaggaaagaa 1260

aggtgccaat attacacagc aagtttcagc tacaaagcca agtactatgc actcgtctgc 1320

tatggccctg gcctccccat ttccaccctc catgatggcc gcacagacca agaaatacaa 1380

gtattagaag aaaacaaaga actggaaaat tctctgagaa atatccagct gcctaaagtg 1440

gagattaaga agctcaaaga cgggggactg actttctggt acaagatgat tctgcctcct 1500

cagtttgaca gatcaaagaa gtacccttttg ctaattcaag tgtatggtgg tccttgtagc 1560

cagagtgtta agtctgtgtt tgctgttaat tggataactt atctcgcaag taaggagggg 1620

atagtcattg ccctggtaga tggtcggggc actgctttcc aaggtgacaa attcctgcat 1680

gccgtgtatc gaaaactggg tgtatatgaa gttgaggacc agctcacagc tgtcagaaaa 1740

ttcatagaaa tgggtttcat tgatgaagaa agaatagcca tatggggctg gtcctacgga 1800

ggttatgttt catccctggc ccttgcatct ggaactggtc ttttcaaatg tggcatagca 1860

gtggctccag tctccagctg ggaatattac gcatctatct actcagagag attcatgggc 1920

ctcccaacaa aggacgacaa tctcgaacac tataaaaatt caactgtgat ggcaagagca 1980

gaatatttca gaaatgtaga ctatcttctc atccacggaa cagcagatga taatgtgcac 2040

tttcagaact cagcacagat tgctaaagct ttggttaatg cacaagtgga tttccaggcg 2100

atgtggtact ctgaccagaa ccatggtata ttatctgggc gctcccagaa tcatttatat 2160

acccacatga cgcacttcct caagcaatgc ttttctttat cagacggcaa aaagaaaaag 2220

aaaaagggcc accaccatca ccatcac 2247

<210> 57
<211> 119
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人類 TNC-A2 + avi 標記+ his6 標記

<400> 57

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

Val Gly Trp Asp Ala Leu Lys Leu Asn Trp Thr Ala Pro Glu Gly Ala
20 25 30

Tyr Glu Tyr Phe Phe Ile Gln Val Gln Glu Ala Asp Thr Val Glu Ala
35 40 45

Ala Gln Asn Leu Thr Val Pro Gly Gly Leu Arg Ser Thr Asp Leu Pro
50 55 60

Gly Leu Lys Ala Ala Thr His Tyr Thr Ile Thr Ile Arg Gly Val Thr
65 70 75 80

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

Gly Leu Asn Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu Gly
100 105 110

Thr His His His His His His
115

<210> 58
<211> 357
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 人類 TNC-A2 + avi 標記+ his6 標記

<400> 58
gcgtccaccg gggaaacccc gaacctgggc gaagtggtgg tggcggaagt gggttgggat 60

gcgctgaaac tgaactggac cgcgccggaa ggcgcgtatg aatatttttt catccaggtg 120

caggaagcgg ataccgttga agcggcgcag aacctgaccg ttccgggcgg tctgcgtagc 180

accgatctgc cgggcctgaa agcggcgacc cattatacca ttaccatccg tggggtgacc 240

caggatttta gcaccacccc gctgtctgtg gaagtgctga ccgctagcgg cctgaacgac 300

atcttcgagg ctcagaaaat cgaatggcac gaaggtaccc atcaccatca ccaccac 357

<210> 59
<211> 116
<212> PRT

<213> 人造序列

<220>
<223> 人類 TNC-A1 + avi 標記+ his6 標記

<400> 59

Glu Gln Ala Pro Glu Leu Glu Asn Leu Thr Val Thr Glu Val Gly Trp
1 5 10 15

Asp Gly Leu Arg Leu Asn Trp Thr Ala Ala Asp Gln Ala Tyr Glu His
20 25 30

Phe Ile Ile Gln Val Gln Glu Ala Asn Lys Val Glu Ala Ala Arg Asn
35 40 45

Leu Thr Val Pro Gly Ser Leu Arg Ala Val Asp Ile Pro Gly Leu Lys
50 55 60

Ala Ala Thr Pro Tyr Thr Val Ser Ile Tyr Gly Val Ile Gln Gly Tyr
65 70 75 80

Arg Thr Pro Val Leu Ser Ala Glu Ala Ser Thr Ala Ser Gly Leu Asn
85 90 95

Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu Gly Thr His His
100 105 110

His His His His
115

<210> 60
<211> 348
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 人類 TNC-A1 + avi 標記+ his6 標記

<400> 60
gaacaagccc ctgagctgga aaacctcacc gtgactgagg ttggctggga tggcctcaga 60

ctcaactgga ccgcggctga ccaggcctat gagcacttta tcattcaggt gcaggaggcc 120

aacaaggtgg aggcagctcg gaacctcacc gtgcctggca gccttcgggc tgtggacata 180

ccgggcctca aggctgctac gccttataca gtctccatct atggggtgat ccagggctat 240

agaacaccag tgctctctgc tgaggcctcc acagctagcg gcctgaacga catcttcgag 300

gctcagaaaa tcgaatggca cgaaggtacc catcaccatc accaccac 348

<210> 61
<211> 124

<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 鼠類 TNC-A1 + avi 標記+ his6 標記

<400> 61

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

Leu Thr Val Thr Glu Ala Gly Trp Asp Gly Leu Arg Leu Asn Trp Thr
20 25 30

Ala Asp Asp Leu Ala Tyr Glu Tyr Phe Val Ile Gln Val Gln Glu Ala
35 40 45

Asn Asn Val Glu Thr Ala His Asn Phe Thr Val Pro Gly Asn Leu Arg
50 55 60

Ala Ala Asp Ile Pro Gly Leu Lys Val Ala Thr Ser Tyr Arg Val Ser
65 70 75 80

Ile Tyr Gly Val Ala Arg Gly Tyr Arg Thr Pro Val Leu Ser Ala Glu
85 90 95

Thr Ser Thr Ala Ser Gly Leu Asn Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile
100 105 110

Glu Trp His Glu Gly Thr His His His His His His
115 120

<210> 62
<211> 372
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 鼠類 TNC-A1 + avi 標記+ his6 標記

<400> 62
atttcagaat tcggatccag caccgaagaa gtgccgagcc tggaaaacct gaccgtgacc 60

gaagcgggct gggatggcct gcgtctgaac tggaccgcgg atgatctggc ctatgaatat 120

tttgtgatcc aggtgcagga agcgaacaac gttgaaaccg cgcataactt taccgtgccg 180

ggcaatctgc gtgcggcgga tattccgggc ctgaaagtgg cgaccagcta tcgtgtgagc 240

atttatggcg tggcgcgtgg ctatcgtacc ccggttctga gcgcggaaac cagcaccgct 300

agcggcctga acgacatctt cgaggctcag aaaatcgaat ggcacgaagg tacccatcac 360

catcaccacc ac 372

<210> 63
<211> 116
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 鼠類 TNC-A4 + avi 標記+ his6 標記

<400> 63

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

Asp Gly Leu Arg Leu Asn Trp Thr Ala Ala Asp Asn Ala Tyr Glu His
20 25 30

Phe Val Ile Gln Val Gln Glu Val Asn Lys Val Glu Ala Ala Gln Asn
35 40 45

Leu Thr Leu Pro Gly Ser Leu Arg Ala Val Asp Ile Pro Gly Leu Glu
50 55 60

Ala Ala Thr Pro Tyr Arg Val Ser Ile Tyr Gly Val Ile Arg Gly Tyr
65 70 75 80

Arg Thr Pro Val Leu Ser Ala Glu Ala Ser Thr Ala Ser Gly Leu Asn
85 90 95

Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu Gly Thr His His
100 105 110

His His His His
115

<210> 64
<211> 348
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 鼠類 TNC-A4 + avi 標記+ his6 標記

<400> 64
gaagatctgc cgcagctggg cgatctggcc gtgagcgaag tgggctggga tggcctgcgt 60

ctgaactgga ccgcggcgga taacgcgtat gaacattttg tgattcaggt gcaggaagtg 120

aacaaagttg aagcggcgca gaacctgacc ctgccgggca gcctgcgtgc ggtggatatt 180

ccgggcctgg aagcggcgac cccgtatcgt gtgagcatct atggcgtgat tcgtggctat 240

cgtaccccgg ttctgagcgc ggaagcgagc accgctagcg gcctgaacga catcttcgag 300

gctcagaaaa tcgaatggca cgaaggtacc catcaccatc accaccac 348

<210> 65
<211> 124
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 鼠類 TNC-A4 + avi 標記+ his6 標記

<400> 65

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

Leu Ser Val Thr Glu Val Ser Trp Asp Gly Leu Thr Leu Asn Trp Thr
20 25 30

Thr Asp Asp Leu Ala Tyr Lys His Phe Val Val Gln Val Gln Glu Ala
35 40 45

Asn Asn Val Glu Ala Ala Gln Asn Leu Thr Val Pro Gly Ser Leu Arg
50 55 60

Ala Val Asp Ile Pro Gly Leu Lys Ala Asp Thr Pro Tyr Arg Val Ser
65 70 75 80

Ile Tyr Gly Val Ile Gln Gly Tyr Arg Thr Pro Met Leu Ser Thr Asp
85 90 95

Val Ser Thr Ala Ser Gly Leu Asn Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile
100 105 110

Glu Trp His Glu Gly Thr His His His His His His
115 120

<210> 66
<211> 372
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 鼠類 TNC-A4 + avi 標記+ his6 標記

<400> 66
atttcagaat tcggatccct gaccgaagat ctgccgcagc tgggcggtct gagcgtgacc 60

gaagtgagct gggatggcct gaccctgaac tggaccaccg atgatctggc ctataaacat 120

tttgtggtgc aggtgcagga agcgaacaac gttgaagcgg cgcagaacct gaccgttccg 180

ggtagcctgc gtgcggtgga tattccgggc ctgaaagcgg ataccccgta tcgtgtgagc 240

atttatggcg tgattcaggg ctatcgtacc ccgatgctgt ctaccgatgt gagcaccgct 300

agcggcctga acgacatctt cgaggctcag aaaatcgaat ggcacgaagg tacccatcac 360

catcaccacc ac 372

<210> 67
<211> 108
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 2D9; VL

<400> 67

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

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

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

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

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

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

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

<210> 68
<211> 324
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 2D9; VL

<400> 68
gaaatcgtgt taacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcttgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggagcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg atccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagggtaatc agattccccc tacgttcggt 300

caggggacca aagtggaaat caaa 324

<210> 69
<211> 117
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 2D9; VH

<400> 69

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

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

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

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

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 70
<211> 351
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 2D9; VH

<400> 70
gaggtgcaat tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttagc agttatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagcggta gtggtggtag cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaaggttgg 300

tttacgcctt ttgactactg gggccaagga accctggtca ccgtctcgag t 351

<210> 71
<211> 108
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 4B8; VL

<400> 71

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

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

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

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

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

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

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

<210> 72
<211> 324
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 4B8; VL

<400> 72
gaaatcgtgt taacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcttgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggagcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg atccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagggtcagg ttattccccc tacgttcggc 300

caggggacca aagtggaaat caaa 324

<210> 73
<211> 117
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 4B8; VH

<400> 73

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

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

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

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

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 74
<211> 351
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 4B8; VH

<400> 74
gaggtgcaat tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttagc agttatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagggtgg 300

ctgggtaatt ttgactactg gggccaagga accctggtca ccgtctcgag t 351

<210> 75
<211> 108
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 7A1; VL

<400> 75

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

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

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

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

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

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

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

<210> 76
<211> 324
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 7A1; VL

<400> 76
gaaatcgtgt taacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcttgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggagcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg atccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagggtcagc agattccccc tacgttcggc 300

caggggacca aagtggaaat caaa 324

<210> 77
<211> 117

<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 7A1; VH

<400> 77

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

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

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

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

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 78
<211> 351
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 7A1; VH

<400> 78
gaggtgcaat tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttagc agttatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaaggttgg 300

tttgggaatt ttgactactg gggccaagga accctggtca ccgtctcgag t 351

<210> 79

<211> 108
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 13C2; VL

<400> 79

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

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

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

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

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

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

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

<210> 80
<211> 324
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 13C2; VL

<400> 80
gaaatcgtgt taacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcttgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggagcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg atccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagggtcagc ttattccccc tacgttcggc 300

caggggacca aagtggaaat caaa 324

<210> 81
<211> 117
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 13C2; VH

<400> 81

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

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

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

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

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 82
<211> 351
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 13C2; VH

<400> 82
gaggtgcaat tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttagc agttatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaaggttgg 300

ctgggtcctt ttgactactg gggccaagga accctggtca ccgtctcgag t 351

<210> 83
<211> 108
<212> PRT

<213> 人造序列

<220>
<223> 13E8; VL

<400> 83

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

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

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Leu Asn Ile Pro
85 90 95

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

<210> 84
<211> 324
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 13E8; VL

<400> 84
gaaatcgtgt taacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcttgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggagcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg atccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagggtctga atattccctc gacgttcggc 300

caggggacca aagtggaaat caaa 324

<210> 85
<211> 117
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>

<223> 13E8; VH

<400> 85

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

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

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

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

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 86
<211> 351
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 13E8; VH

<400> 86
gaggtgcaat tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttagc agttatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaaggttgg 300

ttgggtccgt ttgactactg gggccaagga accctggtca ccgtctcgag t 351

<210> 87
<211> 108
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 14C10; VL

<400> 87

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

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

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

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

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

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

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

<210> 88
<211> 324
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 14C10; VL

<400> 88
gaaatcgtgt taacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcttgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggagcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg atccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagggtcata ttattccccc gacgttcggc 300

caggggacca aagtggaaat caaa 324

<210> 89
<211> 117
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 14C10; VH

<400> 89

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Ala Trp Met Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 90
<211> 351
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 14C10; VH

<400> 90
gaggtgcaat tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttagc agttatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagcttgg 300

atggggcctt ttgactactg gggccaagga accctggtca ccgtctcgag t 351

<210> 91
<211> 108
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 17A11; VL

<400> 91

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

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

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Leu Asn Ile Pro
85 90 95

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

<210> 92
<211> 324
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 17A11; VL

<400> 92
gaaatcgtgt taacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcttgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggagcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg atccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagggtctga atattccctc gacgttcggc 300

caggggacca aagtggaaat caaa 324

<210> 93
<211> 117
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 17A11; VH

<400> 93

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

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

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

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

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 94
<211> 351
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 17A11; VH

<400> 94
gaggtgcaat tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttagc agttatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaaggttgg 300

ttgggtccgt ttgactactg gggccaagga accctggtca ccgtctcgag t 351

<210> 95
<211> 603
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 源自 L19 單株抗體之 Fab 重鏈-源自 L19 單株抗體之 IL2-Fab 重鏈的 C125A 變異體

<400> 95

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Pro Phe Pro Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
    130                 135                 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145                 150                 155                 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
                165                 170                 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
            180                 185                 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
        195                 200                 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Ser Gly Gly Gly
    210                 215                 220

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Pro Thr Ser Ser
225                 230                 235                 240
```

```
Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu
                245                 250                 255

Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr
            260                 265                 270

Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu
        275                 280                 285

Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val
    290                 295                 300

Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu
305                 310                 315                 320

Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr
                325                 330                 335

Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe
            340                 345                 350

Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
        355                 360                 365

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Glu
    370                 375                 380

Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
385                 390                 395                 400

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Ser
                405                 410                 415

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
            420                 425                 430

Ser Ile Ser Gly Ser Ser Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
        435                 440                 445

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
    450                 455                 460

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
465                 470                 475                 480

Lys Pro Phe Pro Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
                485                 490                 495
```

```
Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
            500                 505                 510

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
        515                 520                 525

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
    530                 535                 540

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
545                 550                 555                 560

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
                565                 570                 575

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
            580                 585                 590

Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
        595                 600
```

<210> 96
<211> 215
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 源自 L19 單株抗體之 Fab 輕鏈

<400> 96

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

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

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Gly Arg Ile Pro
                85                  90                  95
```

Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 97
<211> 382
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 源自 L19 單株抗體之 scFv-8 個胺基酸連接子-IL2 之 C125A 變異體

<400> 97

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Pro Phe Pro Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ala Ser Glu Ile Val Leu
        115                 120                 125

Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
    130                 135                 140

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala
                165                 170                 175

Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
            180                 185                 190

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe
        195                 200                 205

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Gly Arg Ile Pro Pro Thr Phe Gly
    210                 215                 220

Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Ser Val Leu Ser Ser Ser Ser Gly Ser
225                 230                 235                 240

Ser Ser Ser Gly Ser Ser Ser Ser Gly Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr
                245                 250                 255

Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met
            260                 265                 270

Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met
        275                 280                 285

Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His
    290                 295                 300

Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn
305                 310                 315                 320

Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser
                325                 330                 335
```

```
Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe
            340                 345                 350

Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn
        355                 360                 365

Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
    370                 375                 380
```

<210> 98
<211> 377
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> F16-微型雙功能抗體-IL2

蛋白質

<400> 98

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

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

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

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

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

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

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

Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro
        115                 120                 125

Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly
    130                 135                 140

Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
145                 150                 155                 160
```

```
Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly
                165                 170                 175

Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu
            180                 185                 190

Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn
        195                 200                 205

Ser Ser Val Tyr Thr Met Pro Pro Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys
    210                 215                 220

Leu Thr Val Leu Gly Ser Ser Ser Ser Gly Ser Ser Ser Ser Gly Ser
225                 230                 235                 240

Ser Ser Ser Gly Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu
                245                 250                 255

Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile
            260                 265                 270

Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe
        275                 280                 285

Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu
    290                 295                 300

Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys
305                 310                 315                 320

Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile
                325                 330                 335

Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala
            340                 345                 350

Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe
        355                 360                 365

Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
    370                 375
```

<210> 99
<211> 641
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> scFv-IL2-scFv (F16, 蛋白質)

<400> 99

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

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

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

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

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

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

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

Thr Val Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
        115                 120                 125

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

Gly Gln Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr
145                 150                 155                 160

Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val
                165                 170                 175

Ile Tyr Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
            180                 185                 190

Gly Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln
        195                 200                 205

Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Ser Val Tyr Thr Met
    210                 215                 220

Pro Pro Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser
225                 230                 235                 240
```

```
Ser Ser Ser Gly Ser Ser Ser Ser Gly Ser Ser Ser Ser Gly Ala Pro
                245                 250                 255

Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu
            260                 265                 270

Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro
        275                 280                 285

Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala
    290                 295                 300

Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu
305                 310                 315                 320

Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro
                325                 330                 335

Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly
            340                 345                 350

Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile
        355                 360                 365

Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser
    370                 375                 380

Thr Leu Thr Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
385                 390                 395                 400

Gly Gly Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu
                405                 410                 415

Gly Gln Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr
            420                 425                 430

Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val
        435                 440                 445

Ile Tyr Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
    450                 455                 460

Gly Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln
465                 470                 475                 480

Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Ser Val Tyr Thr Met
```

485 490 495

Pro Pro Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser
500 505 510

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Ser Glu Val
515 520 525

Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
530 535 540

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr Gly Met
545 550 555 560

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala
565 570 575

Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
580 585 590

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
595 600 605

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys
610 615 620

Ala His Asn Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
625 630 635 640

Ser

<210> 100
<211> 603
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> Fab-IL2-Fab（F16，重鏈細胞因子融合構築體，蛋白質）

<400> 100

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

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

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

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

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

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

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

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
    130                 135                 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145                 150                 155                 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
                165                 170                 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
            180                 185                 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
        195                 200                 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Ser Ser Ser Ser
    210                 215                 220

Gly Ser Ser Ser Ser Gly Ser Ser Ser Ser Gly Ala Pro Thr Ser Ser
225                 230                 235                 240

Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu
                245                 250                 255

Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr
            260                 265                 270

Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu
        275                 280                 285

Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val
```

290 295 300

Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu
305 310 315 320

Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr
325 330 335

Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe
340 345 350

Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
355 360 365

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Glu
370 375 380

Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
385 390 395 400

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr Gly
405 410 415

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
420 425 430

Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
435 440 445

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
450 455 460

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
465 470 475 480

Lys Ala His Asn Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
485 490 495

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
500 505 510

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
515 520 525

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
530 535 540

```
Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
545                 550                 555                 560

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
                565                 570                 575

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
            580                 585                 590

Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
        595                 600
```

<210> 101
<211> 214
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> F16，輕鏈，蛋白質

<400> 101

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

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

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

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65                  70                  75                  80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Ser Val Tyr Thr Met Pro Pro
                85                  90                  95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
            100                 105                 110

Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
        115                 120                 125

Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
    130                 135                 140

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
```

145 150 155 160

Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
165 170 175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
180 185 190

Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
195 200 205

Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210

<210> 102
<211> 466
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> IL2R-β-Fc（孔）融合蛋白，蛋白質

<400> 102

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Phe Pro Gly Ala Arg Cys Ala Val Asn Gly Thr Ser Gln Phe Thr Cys
20 25 30

Phe Tyr Asn Ser Arg Ala Asn Ile Ser Cys Val Trp Ser Gln Asp Gly
35 40 45

Ala Leu Gln Asp Thr Ser Cys Gln Val His Ala Trp Pro Asp Arg Arg
50 55 60

Arg Trp Asn Gln Thr Cys Glu Leu Leu Pro Val Ser Gln Ala Ser Trp
65 70 75 80

Ala Cys Asn Leu Ile Leu Gly Ala Pro Asp Ser Gln Lys Leu Thr Thr
85 90 95

Val Asp Ile Val Thr Leu Arg Val Leu Cys Arg Glu Gly Val Arg Trp
100 105 110

Arg Val Met Ala Ile Gln Asp Phe Lys Pro Phe Glu Asn Leu Arg Leu
115 120 125

Met Ala Pro Ile Ser Leu Gln Val Val His Val Glu Thr His Arg Cys
130 135 140

```
Asn Ile Ser Trp Glu Ile Ser Gln Ala Ser His Tyr Phe Glu Arg His
145                 150                 155                 160

Leu Glu Phe Glu Ala Arg Thr Leu Ser Pro Gly His Thr Trp Glu Glu
                165                 170                 175

Ala Pro Leu Leu Thr Leu Lys Gln Lys Gln Glu Trp Ile Cys Leu Glu
            180                 185                 190

Thr Leu Thr Pro Asp Thr Gln Tyr Glu Phe Gln Val Arg Val Lys Pro
        195                 200                 205

Leu Gln Gly Glu Phe Thr Thr Trp Ser Pro Trp Ser Gln Pro Leu Ala
    210                 215                 220

Phe Arg Thr Lys Pro Ala Ala Leu Gly Lys Asp Thr Gly Ala Gln Asp
225                 230                 235                 240

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
                245                 250                 255

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
            260                 265                 270

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
        275                 280                 285

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
    290                 295                 300

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
305                 310                 315                 320

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
                325                 330                 335

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
            340                 345                 350

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys
        355                 360                 365

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
    370                 375                 380

Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
```

385 390 395 400

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
405 410 415

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp
420 425 430

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
435 440 445

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
450 455 460

Gly Lys
465

<210> 103
<211> 492
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> IL2R-γ-Fc（結），蛋白質

<400> 103

Met Leu Lys Pro Ser Leu Pro Phe Thr Ser Leu Leu Phe Leu Gln Leu
1 5 10 15

Pro Leu Leu Gly Val Gly Leu Asn Thr Thr Ile Leu Thr Pro Asn Gly
20 25 30

Asn Glu Asp Thr Thr Ala Asp Phe Phe Leu Thr Thr Met Pro Thr Asp
35 40 45

Ser Leu Ser Val Ser Thr Leu Pro Leu Pro Glu Val Gln Cys Phe Val
50 55 60

Phe Asn Val Glu Tyr Met Asn Cys Thr Trp Asn Ser Ser Ser Glu Pro
65 70 75 80

Gln Pro Thr Asn Leu Thr Leu His Tyr Trp Tyr Lys Asn Ser Asp Asn
85 90 95

Asp Lys Val Gln Lys Cys Ser His Tyr Leu Phe Ser Glu Glu Ile Thr
100 105 110

Ser Gly Cys Gln Leu Gln Lys Lys Glu Ile His Leu Tyr Gln Thr Phe
115 120 125

```
Val Val Gln Leu Gln Asp Pro Arg Glu Pro Arg Arg Gln Ala Thr Gln
    130                 135                 140

Met Leu Lys Leu Gln Asn Leu Val Ile Pro Trp Ala Pro Glu Asn Leu
145                 150                 155                 160

Thr Leu His Lys Leu Ser Glu Ser Gln Leu Glu Leu Asn Trp Asn Asn
                165                 170                 175

Arg Phe Leu Asn His Cys Leu Glu His Leu Val Gln Tyr Arg Thr Asp
            180                 185                 190

Trp Asp His Ser Trp Thr Glu Gln Ser Val Asp Tyr Arg His Lys Phe
        195                 200                 205

Ser Leu Pro Ser Val Asp Gly Gln Lys Arg Tyr Thr Phe Arg Val Arg
    210                 215                 220

Ser Arg Phe Asn Pro Leu Cys Gly Ser Ala Gln His Trp Ser Glu Trp
225                 230                 235                 240

Ser His Pro Ile His Trp Gly Ser Asn Thr Ser Lys Glu Asn Pro Phe
                245                 250                 255

Leu Phe Ala Leu Glu Ala Gly Ala Gln Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
            260                 265                 270

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
        275                 280                 285

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
    290                 295                 300

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
305                 310                 315                 320

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
                325                 330                 335

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
            340                 345                 350

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
        355                 360                 365

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
```

370 375 380

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg
385 390 395 400

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
405 410 415

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
420 425 430

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
435 440 445

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
450 455 460

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
465 470 475 480

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
485 490

<210> 104
<211> 991
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> Fab-IL12-Fab，L19抗體，鼠類scIL12，蛋白質

<400> 104

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

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

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

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

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

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

```
Ala Lys Pro Phe Pro Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
    130                 135                 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145                 150                 155                 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
                165                 170                 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
            180                 185                 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
        195                 200                 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Ser Gly Gly Gly
    210                 215                 220

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Met Trp Glu Leu
225                 230                 235                 240

Glu Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Val Asp Trp Thr Pro Asp Ala Pro
                245                 250                 255

Gly Glu Thr Val Asn Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu Glu Asp Asp Ile
            260                 265                 270

Thr Trp Thr Ser Asp Gln Arg His Gly Val Ile Gly Ser Gly Lys Thr
        275                 280                 285

Leu Thr Ile Thr Val Lys Glu Phe Leu Asp Ala Gly Gln Tyr Thr Cys
    290                 295                 300

His Lys Gly Gly Glu Thr Leu Ser His Ser His Leu Leu Leu His Lys
305                 310                 315                 320

Lys Glu Asn Gly Ile Trp Ser Thr Glu Ile Leu Lys Asn Phe Lys Asn
                325                 330                 335

Lys Thr Phe Leu Lys Cys Glu Ala Pro Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr
```

340 345 350

Cys Ser Trp Leu Val Gln Arg Asn Met Asp Leu Lys Phe Asn Ile Lys
355 360 365

Ser Ser Ser Ser Pro Pro Asp Ser Arg Ala Val Thr Cys Gly Met Ala
370 375 380

Ser Leu Ser Ala Glu Lys Val Thr Leu Asp Gln Arg Asp Tyr Glu Lys
385 390 395 400

Tyr Ser Val Ser Cys Gln Glu Asp Val Thr Cys Pro Thr Ala Glu Glu
405 410 415

Thr Leu Pro Ile Glu Leu Ala Leu Glu Ala Arg Gln Gln Asn Lys Tyr
420 425 430

Glu Asn Tyr Ser Thr Ser Phe Phe Ile Arg Asp Ile Ile Lys Pro Asp
435 440 445

Pro Pro Lys Asn Leu Gln Met Lys Pro Leu Lys Asn Ser Gln Val Glu
450 455 460

Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Ser Trp Ser Thr Pro Arg Ser Tyr Phe
465 470 475 480

Ser Leu Lys Phe Phe Val Arg Ile Gln Arg Lys Lys Glu Lys Met Lys
485 490 495

Glu Thr Glu Glu Gly Cys Asn Gln Lys Gly Ala Phe Phe Val Glu Lys
500 505 510

Thr Ser Thr Glu Val Gln Cys Lys Gly Gly Asn Val Cys Val Gln Ala
515 520 525

Gln Asp Arg Tyr Tyr Asn Ser Ser Cys Ser Lys Trp Ala Cys Val Pro
530 535 540

Cys Arg Val Arg Ser Gly Gly Asp Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
545 550 555 560

Gly Gly Gly Ser Arg Val Ile Pro Val Ser Gly Pro Ala Arg Cys Leu
565 570 575

Ser Gln Ser Arg Asn Leu Leu Lys Thr Thr Asp Asp Met Val Lys Thr
580 585 590

```
Ala Arg Glu Lys Leu Lys His Tyr Ser Cys Thr Ala Glu Asp Ile Asp
        595                 600                 605

His Glu Asp Ile Thr Arg Asp Gln Thr Ser Thr Leu Lys Thr Cys Leu
    610                 615                 620

Pro Leu Glu Leu His Lys Asn Glu Ser Cys Leu Ala Thr Arg Glu Thr
625                 630                 635                 640

Ser Ser Thr Thr Arg Gly Ser Cys Leu Pro Pro Gln Lys Thr Ser Leu
                645                 650                 655

Met Met Thr Leu Cys Leu Gly Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr
            660                 665                 670

Gln Thr Glu Phe Gln Ala Ile Asn Ala Ala Leu Gln Asn His Asn His
        675                 680                 685

Gln Gln Ile Ile Leu Asp Lys Gly Met Leu Val Ala Ile Asp Glu Leu
    690                 695                 700

Met Gln Ser Leu Asn His Asn Gly Glu Thr Leu Arg Gln Lys Pro Pro
705                 710                 715                 720

Val Gly Glu Ala Asp Pro Tyr Arg Val Lys Met Lys Leu Cys Ile Leu
                725                 730                 735

Leu His Ala Phe Ser Thr Arg Val Val Thr Ile Asn Arg Val Met Gly
            740                 745                 750

Tyr Leu Ser Ser Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
        755                 760                 765

Gly Gly Gly Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
    770                 775                 780

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
785                 790                 795                 800

Ser Ser Phe Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
                805                 810                 815

Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Ser Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala
            820                 825                 830

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
        835                 840                 845
```

```
Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
    850                 855                 860

Tyr Tyr Cys Ala Lys Pro Phe Pro Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
865                 870                 875                 880

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
                885                 890                 895

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
            900                 905                 910

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
        915                 920                 925

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
    930                 935                 940

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
945                 950                 955                 960

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
                965                 970                 975

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
            980                 985                 990
```

<210> 105
<211> 987
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> Fab-IL12-Fab L19 抗體，人類 scIL12，蛋白質

<400> 105

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

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

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

Ser Ser Ile Arg Gly Ser Ser Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
```

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

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

Ala Lys Pro Phe Pro Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
    130                 135                 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145                 150                 155                 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
                165                 170                 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
            180                 185                 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
        195                 200                 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Ser Gly Gly Gly
    210                 215                 220

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ile Trp Glu Leu Lys
225                 230                 235                 240

Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr Pro Asp Ala Pro Gly
                245                 250                 255

Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu Glu Asp Gly Ile Thr
            260                 265                 270

Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly Ser Gly Lys Thr Leu
        275                 280                 285

Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly Gln Tyr Thr Cys His
    290                 295                 300

Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu Leu Leu His Lys Lys
305                 310                 315                 320
```

```
Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys Asp Gln Lys Glu Pro
                325                 330                 335

Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys Asn Tyr Ser Gly Arg
            340                 345                 350

Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr Asp Leu Thr Phe Ser
        355                 360                 365

Val Lys Ser Ser Arg Gly Ser Ser Asp Pro Gln Gly Val Thr Cys Gly
    370                 375                 380

Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly Asp Asn Lys Glu Tyr
385                 390                 395                 400

Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala Cys Pro Ala Ala Glu
                405                 410                 415

Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala Val His Lys Leu Lys
            420                 425                 430

Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg Asp Ile Ile Lys Pro
        435                 440                 445

Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu Lys Asn Ser Arg Gln
    450                 455                 460

Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp Ser Thr Pro His Ser
465                 470                 475                 480

Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln Gly Lys Ser Lys Arg
                485                 490                 495

Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr Ser Ala Thr Val Ile
            500                 505                 510

Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala Gln Asp Arg Tyr Tyr
        515                 520                 525

Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro Cys Ser Gly Gly Gly
    530                 535                 540

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Arg Asn Leu Pro
545                 550                 555                 560

Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu His His Ser Gln
                565                 570                 575
```

```
Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys Ala Arg Gln Thr
            580                 585                 590

Leu Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser Glu Glu Ile Asp His Glu Asp Ile
        595                 600                 605

Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu Pro Leu Glu Leu
    610                 615                 620

Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu Thr Ser Phe Ile Thr
625                 630                 635                 640

Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe Met Met Ala Leu
                645                 650                 655

Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr Gln Val Glu Phe
            660                 665                 670

Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys Arg Gln Ile Phe
        675                 680                 685

Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu Met Gln Ala Leu
    690                 695                 700

Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser Leu Glu Glu Pro
705                 710                 715                 720

Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu Leu His Ala Phe
                725                 730                 735

Arg Ile Arg Ala Val Thr Ile Asp Arg Val Met Ser Tyr Leu Asn Ala
            740                 745                 750

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Glu
        755                 760                 765

Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
    770                 775                 780

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Ser
785                 790                 795                 800

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
                805                 810                 815

Ser Ile Arg Gly Ser Ser Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
```

820 825 830

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
835 840 845

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
850 855 860

Lys Pro Phe Pro Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
865 870 875 880

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
885 890 895

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
900 905 910

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
915 920 925

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
930 935 940

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
945 950 955 960

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
965 970 975

Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
980 985

<210> 106
<211> 597
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> Fab-GMCSF-Fab，L19抗體，人類GM-CSF，蛋白質

<400> 106

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

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

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

```
Ser Ser Ile Arg Gly Ser Ser Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

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

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

Ala Lys Pro Phe Pro Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
    130                 135                 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145                 150                 155                 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
                165                 170                 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
            180                 185                 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
        195                 200                 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Ser Gly Gly Gly
    210                 215                 220

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Pro Ala Arg Ser
225                 230                 235                 240

Pro Ser Pro Ser Thr Gln Pro Trp Glu His Val Asn Ala Ile Gln Glu
                245                 250                 255

Ala Arg Arg Leu Leu Asn Leu Ser Arg Asp Thr Ala Ala Glu Met Asn
            260                 265                 270

Glu Thr Val Glu Val Ile Ser Glu Met Phe Asp Leu Gln Glu Pro Thr
        275                 280                 285

Cys Leu Gln Thr Arg Leu Glu Leu Tyr Lys Gln Gly Leu Arg Gly Ser
```

290 295 300

Leu Thr Lys Leu Lys Gly Pro Leu Thr Met Met Ala Ser His Tyr Lys
305 310 315 320

Gln His Cys Pro Pro Thr Pro Glu Thr Ser Cys Ala Thr Gln Ile Ile
325 330 335

Thr Phe Glu Ser Phe Lys Glu Asn Leu Lys Asp Phe Leu Leu Val Ile
340 345 350

Pro Phe Asp Cys Trp Glu Pro Val Gln Glu Ser Gly Gly Gly Gly Ser
355 360 365

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser
370 375 380

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala
385 390 395 400

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Ser Met Ser Trp Val Arg Gln
405 410 415

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Arg Gly Ser Ser
420 425 430

Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
435 440 445

Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
450 455 460

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Pro Phe Pro Tyr Phe
465 470 475 480

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
485 490 495

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
500 505 510

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
515 520 525

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
530 535 540

```
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
545                 550                 555                 560

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
                565                 570                 575

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
            580                 585                 590

Pro Lys Ser Cys Asp
        595
```

<210> 107
<211> 636
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> Fab-IFNa2-Fab，L19抗體，蛋白質

<400> 107

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Pro Phe Pro Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
    130                 135                 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
```

145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Ser Gly Gly Gly
210 215 220

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Cys Asp Leu Pro Gln
225 230 235 240

Thr His Ser Leu Gly Asn Arg Arg Ala Leu Ile Leu Leu Ala Gln Met
245 250 255

Arg Arg Ile Ser Pro Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly
260 265 270

Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Gln Ala
275 280 285

Ile Ser Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Thr Phe Asn Leu Phe Ser
290 295 300

Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Ser Leu Leu Glu Lys Phe
305 310 315 320

Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile
325 330 335

Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met Asn Val Asp Ser Ile
340 345 350

Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Thr Glu
355 360 365

Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Ala Glu Ile Met
370 375 380

Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Arg Leu Arg Arg Lys
385 390 395 400

```
Glu Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
                405                 410                 415

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
            420                 425                 430

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
        435                 440                 445

Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
    450                 455                 460

Ser Ser Ile Arg Gly Ser Ser Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
465                 470                 475                 480

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
                485                 490                 495

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
            500                 505                 510

Ala Lys Pro Phe Pro Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
        515                 520                 525

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
    530                 535                 540

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
545                 550                 555                 560

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
                565                 570                 575

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
            580                 585                 590

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
        595                 600                 605

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
    610                 615                 620

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
625                 630                 635
```

<210> 108
<211> 1812
<212> DNA

<213> 人造序列

<220>
<223> 源自 L19 單株抗體之 Fab 重鏈-源自 L19 單株抗體之 IL2-Fab 重鏈的 C125A 變異體

<400> 108

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc agtttttcga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatct atttccggta gttcgggtac cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaaccgttt 300

ccgtattttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcgagtgc tagcaccaag 360

ggcccatcgg tcttcccccct ggcaccctcc tccaagagca cctctggggg cacagcggcc 420

ctgggctgcc tggtcaagga ctacttcccc gaaccggtga cggtgtcgtg gaactcaggc 480

gccctgacca gcggcgtgca caccttcccg gctgtcctac agtcctcagg actctactcc 540

ctcagcagcg tggtgaccgt gccctccagc agcttgggca cccagaccta catctgcaac 600

gtgaatcaca agcccagcaa caccaaggtg gataagaaag ttgagcccaa atcttgtgac 660

tccggcggag gagggagcgg cggaggtggc tccggaggtg gcggagcacc tacttcaagt 720

tctacaaaga aaacacagct acaactggag catttactgc tggatttaca gatgattttg 780

aatggaatta ataattacaa gaatcccaaa ctcaccagga tgctcacatt taagttttac 840

atgcccaaga aggccacaga actgaaacat cttcagtgtc tagaagaaga actcaaacct 900

ctggaggaag tgctaaattt agctcaaagc aaaaactttc acttaagacc cagggactta 960

atcagcaata tcaacgtaat agttctggaa ctaaagggat ctgaaacaac attcatgtgt 1020

gaatatgctg atgagacagc aaccattgta gaatttctga acagatggat tacctttgcc 1080

caaagcatca tctcaacact gacttccggc ggaggaggat ccggcggagg tggctctggc 1140

ggtggcggag aggtgcagct gttggagtct gggggaggct tggtacagcc tgggggtcc 1200

ctgagactct cctgtgcagc ctctggattc acctttagca gtttttcgat gagctgggtc 1260

cgccaggctc cagggaaggg gctggagtgg gtctcatcta tttccggtag ttcgggtacc 1320

acatactacg cagactccgt gaagggccgg ttcaccatct ccagagacaa ttccaagaac 1380

acgctgtatc tgcaaatgaa cagcctgaga gccgaggaca cggccgtata ttactgtgcg 1440

aaaccgtttc cgtattttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagtgct 1500

agcaccaagg gcccatcggt cttcccccctg gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc 1560

acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg 1620

aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac accttcccgg ctgtcctaca gtcctcagga 1680

ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg ccctccagca gcttgggcac ccagacctac 1740

atctgcaacg tgaatcacaa gcccagcaac accaaggtgg ataagaaagt tgagcccaaa 1800

tcttgtgact ga 1812

<210> 109
<211> 648
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 源自 L19 單株抗體之 Fab 輕鏈

<400> 109
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat tatgcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagacgggtc gtattcctcc gacgttcggc 300

caagggacca aggtggaaat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 360

ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420

tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 480

caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 540

acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 600

ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgttag 648

<210> 110
<211> 1149
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 源自 L19 單株抗體之 scFv-8 個胺基酸連接子-IL2 之 C125A 變異體

<400> 110
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc agtttttcga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatct atttccggta gttcgggtac cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaaccgttt 300

ccgtattttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcgagtag cggcgggagc 360

ggcggggcta gcgaaattgt gttgacgcag tctccaggca ccctgtcttt gtctccaggg 420

gaaagagcca ccctctcctg cagggccagt cagagtgtta gcagcagcta cttagcctgg 480

taccagcaga aacctggcca ggctcccagg ctcctcatct attatgcatc cagcagggcc 540

actggcatcc cagacaggtt cagtggcagt gggtctggga cagacttcac tctcaccatc 600

agcagactgg agcctgaaga ttttgcagtg tattactgtc agcagacggg tcgtattcct 660

ccgacgttcg gccaagggac caaggtggaa atctccgtgc tgtcttcctc atcgggtagt 720

agctcttccg gctcatcgtc ctccggagca cctacttcaa gttctacaaa gaaaacacag 780

ctacaactgg agcatttact gctggattta cagatgattt tgaatggaat taataattac 840

aagaatccca aactcaccag gatgctcaca tttaagtttt acatgcccaa gaaggccaca 900

gaactgaaac atcttcagtg tctagaagaa gaactcaaac ctctggagga agtgctaaat 960

ttagctcaaa gcaaaaactt tcacttaaga cccagggact taatcagcaa tatcaacgta 1020

atagttctgg aactaaaggg atctgaaaca acattcatgt gtgaatatgc tgatgagaca 1080

gcaaccattg tagaatttct gaacagatgg attacctttg cccaaagcat catctcaaca 1140

ctgacttga 1149

<210> 111
<211> 1134
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> F16-微型雙功能抗體-IL2

<400> 111
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc cggtatggta tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagcgcat 300

aatgcttttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tgtcgagtgc tagcggcgga 360

tcgtctgagc tgactcagga ccctgctgtg tctgtggcct tgggacagac agtcaggatc 420

acatgccaag gagacagcct cagaagctat tatgcaagct ggtaccagca gaagccagga 480

caggcccctg tacttgtcat ctatggtaaa aacaaccggc cctcagggat cccagaccga 540

ttctctggct ccagctcagg aaacacagct tccttgacca tcactggggc tcaggcggaa 600

gatgaggctg actattactg taactcctct gtttatacta tgccgcccgt ggtattcggc 660

ggagggacca agctgaccgt cctaggctct tcctcatcgg gtagtagctc ttccggctca 720

tcgtcctccg gagcacctac ttcaagttct acaaagaaaa cacagctaca actggagcat 780

ttactgctgg atttacagat gattttgaat ggaattaata attacaagaa tcccaaactc 840

accaggatgc tcacatttaa gttttacatg cccaagaagg ccacagaact gaaacatctt 900

cagtgtctag aagaagaact caaacctctg gaggaagtgc taaatttagc tcaaagcaaa 960

aactttcact taagacccag ggacttaatc agcaatatca acgtaatagt tctggaacta 1020

aagggatctg aaacaacatt catgtgtgaa tatgctgatg agacagcaac cattgtagaa 1080

tttctgaaca gatggattac ctttgcccaa agcatcatct caacactgac ttga 1134

<210> 112
<211> 1926
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> scFv-IL2-scFv (F16, DNA)

<400> 112
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc cggtatggta tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagcgcat 300

aatgcttttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tgtcgagagg tggaggcggt 360

tcaggcggag gtggctctgg cggtggcgga tcgtctgagc tgactcagga ccctgctgtg 420

tctgtggcct tgggacagac agtcaggatc acatgccaag gagacagcct cagaagctat 480

tatgcaagct ggtaccagca gaagccagga caggcccctg tacttgtcat ctatggtaaa 540

aacaaccggc cctcagggat cccagaccga ttctctggct ccagctcagg aaacacagct 600

tccttgacca tcactggggc tcaggcggaa gatgaggctg actattactg taactcctct 660

gtttatacta tgccgcccgt ggtattcggc ggagggacca agctgaccgt cctaggctct 720

tcctcatcgg gtagtagctc ttccggctca tcgtcctccg gagcacctac ttcaagttct 780

acaaagaaaa cacagctaca actggagcat ttactgctgg atttacagat gattttgaat 840

ggaattaata attacaagaa tcccaaactc accaggatgc tcacatttaa gttttacatg 900

cccaagaagg ccacagaact gaaacatctt cagtgtctag aagaagaact caaacctctg 960

gaggaagtgc taaatttagc tcaaagcaaa aactttcact taagacccag ggacttaatc 1020

agcaatatca acgtaatagt tctggaacta aagggatctg aaacaacatt catgtgtgaa 1080

tatgctgatg agacagcaac cattgtagaa tttctgaaca gatggattac ctttgcccaa 1140

agcatcatct caacactgac ttccggcgga ggagggagcg gcggaggtgg ctctggcggt 1200

ggcggatcgt ctgagctcac tcaggaccct gctgtgtctg tggccttggg acagacagtc 1260

aggatcacat gccaaggaga cagcctcaga agctattatg caagctggta ccagcagaag 1320

ccaggacagg cccctgtact tgtcatctat ggtaaaaaca accggccctc agggatccca 1380

gaccgattct ctggctccag ctcaggaaac acagcttcct tgaccatcac tggggctcag 1440

gcggaagatg aggctgacta ttactgtaac tcctctgttt atactatgcc gcccgtggta 1500

ttcggcggag ggaccaagct taccgtacta ggctcaggag gcggttcagg cggaggttct 1560

ggcggcggta gcggatcgga ggtgcagctg ttggagtctg ggggaggctt ggtacagcct 1620

gggggtccc tgagactctc ctgtgcagcc tctggattca cctttagccg gtatggtatg 1680

agctgggtcc gccaggctcc agggaagggg ctggagtggg tctcagctat tagtggtagt 1740

ggtggtagca catactacgc agactccgtg aagggccggt tcaccatctc cagagacaat 1800

tccaagaaca cgctgtatct gcaaatgaac agcctgagag ccgaggacac ggccgtatat 1860

tactgtgcga aagcgcataa tgcttttgac tactggggcc agggaaccct ggtcaccgtg 1920

tcgtga 1926

<210> 113
<211> 1812
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> Fab-IL2-Fab（F16，重鏈細胞因子融合構築體，DNA）

<400> 113
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc cggtatggta tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagcgcat 300

aatgcttttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tgtcgagtgc tagcaccaag 360

ggcccatcgg tcttcccccct ggcaccctcc tccaagagca cctctggggg cacagcggcc 420

ctgggctgcc tggtcaagga ctacttcccc gaaccggtga cggtgtcgtg gaactcaggc 480

gccctgacca gcggcgtgca caccttcccg gctgtcctac agtcctcagg actctactcc 540

ctcagcagcg tggtgaccgt gccctccagc agcttgggca cccagaccta catctgcaac 600

gtgaatcaca agcccagcaa caccaaggtg gataagaaag ttgagcccaa atcttgtgac 660

tcttcctcat cgggtagtag ctcttccggc tcatcgtcct ccggagcacc tacttcaagt 720

tctacaaaga aaacacagct acaactggag catttactgc tggatttaca gatgattttg 780

aatggaatta ataattacaa gaatcccaaa ctcaccagga tgctcacatt taagttttac 840

atgcccaaga aggccacaga actgaaacat cttcagtgtc tagaagaaga actcaaacct 900

ctggaggaag tgctaaattt agctcaaagc aaaaactttc acttaagacc cagggactta 960

atcagcaata tcaacgtaat agttctggaa ctaaagggat ctgaaacaac attcatgtgt 1020

gaatatgctg atgagacagc aaccattgta gaatttctga acagatggat tacctttgcc 1080

caaagcatca tctcaacact gacttccggc ggaggaggga gcggcggagg tggctctggc 1140

ggtggcggag aggtgcaatt gttggagtct gggggaggct tggtacagcc tgggggtcc 1200

ctgagactct cctgtgcagc ctctggattc acctttagcc ggtatggtat gagctgggtc 1260

cgccaggctc agggaaggg gctggagtgg gtctcagcta ttagtggtag tggtggtagc 1320

acatactacg cagactccgt gaagggccgg ttcaccatct ccagagacaa ttccaagaac 1380

acgctgtatc tgcaaatgaa cagcctgaga gccgaggaca cggccgtata ttactgtgcg 1440

aaagcgcata atgcttttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt gtcgagtgct 1500

agcaccaagg gcccatcggt cttccccctg gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc 1560

acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg 1620

aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac accttcccgg ctgtcctaca gtcctcagga 1680

ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg ccctccagca gcttgggcac ccagacctac 1740

atctgcaacg tgaatcacaa gcccagcaac accaaggtgg acaagaaagt tgagcccaaa 1800

tcttgtgact ga 1812

<210> 114
<211> 645
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> F16，輕鏈，DNA

<400> 114
tcttctgagc tgactcagga ccctgctgtg tctgtggcct tgggacagac agtcaggatc 60

acatgccaag gagacagcct cagaagctat tatgcaagct ggtaccagca gaagccagga 120

caggcccctg tacttgtcat ctatggtaaa aacaaccggc cctcagggat cccagaccga 180

ttctctggct ccagctcagg aaacacagct tccttgacca tcactggggc tcaggcggaa 240

gatgaggctg actattactg taactcctct gtttatacta tgccgcccgt ggtattcggc 300

ggagggacca agctgaccgt cctaggtcaa cccaaggctg cccccagcgt gaccctgttc 360

ccccccagca gcgaggaact gcaggccaac aaggccaccc tggtctgcct gatcagcgac 420

ttctacccag gcgccgtgac cgtggcctgg aaggccgaca gcagccccgt gaaggccggc 480

gtggagacca ccacccccag caagcagagc aacaacaagt acgccgccag cagctacctg 540

agcctgaccc ccgagcagtg gaagagccac aggtcctaca gctgccaggt gacccacgag 600

ggcagcaccg tggagaaaac cgtggccccc accgagtgca gctga 645

<210> 115
<211> 1401
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> IL2R-β-Fc（孔）融合蛋白，DNA

<400> 115
atggacatga gggtccccgc tcagctcctg ggcctcctgc tgctctggtt cccaggtgcc 60

aggtgtgcgg tgaatggcac ttcccagttc acatgcttct acaactcgag agccaacatc 120

tcctgtgtct ggagccaaga tggggctctg caggacactt cctgccaagt ccatgcctgg 180

ccggacagac ggcggtggaa ccaaacctgt gagctgctcc ccgtgagtca agcatcctgg 240

gcctgcaacc tgatcctcgg agccccagat tctcagaaac tgaccacagt tgacatcgtc 300

accctgaggg tgctgtgccg tgaggggtg cgatggaggg tgatggccat ccaggacttc 360

aagccctttg agaaccttcg cctgatggcc cccatctccc tccaagttgt ccacgtggag 420

acccacagat gcaacataag ctgggaaatc tcccaagcct cccactactt tgaaagacac 480

ctggagttcg aggcccggac gctgtcccca ggccacacct gggaggaggc ccccctgctg 540

actctcaagc agaagcagga atggatctgc ctggagacgc tcaccccaga cacccagtat 600

gagtttcagg tgcgggtcaa gcctctgcaa ggcgagttca cgacctggag cccctggagc 660

cagcccctgg ccttcagaac aaagcctgca gcccttggga aggacaccgg agctcaggac 720

aaaactcaca catgcccacc gtgcccagca cctgaactcc tgggggggacc gtcagtcttc 780

ctcttccccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggacccctga ggtcacatgc 840

gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc 900

gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt 960

gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc 1020

aaggtctcca acaaagccct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg 1080

cagccccgag aaccacaggt gtgcaccctg cccccatccc gggatgagct gaccaagaac 1140

caggtcagcc tctcgtgcgc agtcaaaggc ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1200

gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac 1260

ggctccttct tcctcgtgag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 1320

gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1380

tccctgtctc cgggtaaatg a 1401

<210> 116

<211> 1479
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> IL2R-γ-Fc（結），DNA

<400> 116
atgttgaagc catcattacc attcacatcc ctcttattcc tgcagctgcc cctgctggga 60

gtggggctga acacgacaat tctgacgccc aatgggaatg aagacaccac agctgatttc 120

ttcctgacca ctatgcccac tgactccctc agtgtttcca ctctgcccct cccagaggtt 180

cagtgttttg tgttcaatgt cgagtacatg aattgcactt ggaacagcag ctctgagccc 240

cagcctacca acctcactct gcattattgg tacaagaact cggataatga taaagtccag 300

aagtgcagcc actatctatt ctctgaagaa atcacttctg gctgtcagtt gcaaaaaaag 360

gagatccacc tctaccaaac atttgttgtt cagctccagg acccacggga acccaggaga 420

caggccacac agatgctaaa actgcagaat ctggtgatcc cctgggctcc agagaaccta 480

acacttcaca aactgagtga atcccagcta gaactgaact ggaacaacag attcttgaac 540

cactgtttgg agcacttggt gcagtaccgg actgactggg accacagctg gactgaacaa 600

tcagtggatt atagacataa gttctccttg cctagtgtgg atgggcagaa acgctacacg 660

tttcgtgttc ggagccgctt taacccactc tgtggaagtg ctcagcattg gagtgaatgg 720

agccacccaa tccactgggg gagcaatact tcaaaagaga atcctttcct gtttgcattg 780

gaagccggag ctcaggacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaactcctg 840

gggggaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 900

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 960

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 1020

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 1080

ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 1140

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatgccgg 1200

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg tggtgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 1260

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 1320

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 1380

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1440

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaatga 1479

<210> 117
<211> 2976
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> Fab-IL12-Fab，L19 抗體，鼠類 scIL12，DNA

<400> 117
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc agtttttcga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatct atttccggta gttcgggtac cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaaccgttt 300

ccgtattttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcgagtgc tagcaccaag 360

ggcccatcgg tcttcccccct ggcaccctcc tccaagagca cctctggggg cacagcggcc 420

ctgggctgcc tggtcaagga ctacttcccc gaaccggtga cggtgtcgtg gaactcaggc 480

gccctgacca gcggcgtgca caccttcccg gctgtcctac agtcctcagg actctactcc 540

ctcagcagcg tggtgaccgt gccctccagc agcttgggca cccagaccta catctgcaac 600

gtgaatcaca agcccagcaa caccaaggtg gataagaaag ttgagcccaa atcttgtgac 660

tccggcggag gagggagcgg cggaggtggc tccggagggg gcggagccat gtgggagctg 720

gaaaaggacg tgtacgtggt ggaggtggac tggacccccg acgcccctgg cgagacagtg 780

aacctgacct gcgacacccc cgaagaggac gacatcacct ggaccagcga ccagcggcac 840

ggcgtgatcg gcagcggcaa gaccctgacc atcaccgtga aagagtttct ggacgccggc 900

cagtacacct gccacaaggg cggcgagaca ctgagccaca gccacctgct gctgcacaag 960

aaagagaacg gcatctggtc caccgagatc ctgaagaact tcaagaacaa gaccttcctg 1020

aagtgcgagg cccccaacta cagcggccgg ttcacctgca gctggctggt gcagcggaac 1080

atggacctga agttcaacat caagagcagc agcagccccc ctgacagcag ggccgtgacc 1140

tgcggcatgg ccagcctgag cgccgagaag gtgaccctgg accagaggga ctacgagaag 1200

tacagcgtga gctgccagga agatgtcacc tgccccaccg ccgaggaaac cctgcccatc 1260

gagctggccc tggaagcccg gcagcagaac aagtacgaga actactctac cagcttcttc 1320

atccgggaca tcatcaagcc cgaccccccc aagaacctgc agatgaagcc cctgaagaac 1380

agccaggtgg aggtgtcctg ggagtaccct gacagctggt ccacccccag aagctacttc 1440

agcctgaagt tcttcgtgag aatccagcgg aagaaagaaa agatgaaaga gacagaggaa 1500

ggctgcaacc agaagggcgc cttcttcgtc gagaaaacca gcaccgaggt gcagtgcaag 1560

ggcggcaacg tgtgcgtgca ggcccaggac cggtactaca acagcagctg cagcaagtgg 1620

gcctgcgtgc cctgcagagt gcggtctggc ggcgacggct ctggcggcgg aggaagcggc 1680

ggaggggca gcagagtgat ccccgtgagc ggccctgccc ggtgcctgag ccagagccgg 1740

aacctgctga aaaccaccga cgacatggtg aaaaccgcca gagagaagct gaagcactac 1800

agctgcacag ccgaggacat cgaccacgag gacatcaccc gggaccagac cagcaccctg 1860

aaaacctgcc tgcccctgga actgcacaaa aacgagagct gcctggccac ccgggagaca 1920

agcagcacca cccggggcag ctgcctgcct ccccagaaaa cctccctgat gatgaccctg 1980

tgcctgggca gcatctacga ggacctgaag atgtaccaga ccgagttcca ggccatcaac 2040

gccgccctgc agaaccacaa tcaccagcag atcatcctgg acaagggcat gctggtcgcc 2100

atcgacgagc tgatgcagag cctgaaccac aacggcgaaa ccctgcggca gaaaccccc 2160

gtgggcgagg ccgaccccta ccgggtgaag atgaagctgt gcatcctgct gcacgccttc 2220

agcacccggg tggtgaccat caaccgggtg atgggctacc tgtcctctgc cgggggaggg 2280

ggatccggcg gaggtggctc tggcggtggc ggagaggtgc agctgttgga gtctggggga 2340

ggcttggtac agcctggggg gtccctgaga ctctcctgtg cagcctctgg attcaccttt 2400

agcagttttt cgatgagctg ggtccgccag gctccaggga aggggctgga gtgggtctca 2460

tctatttccg gtagttcggg taccacatac tacgcagact ccgtgaaggg ccggttcacc 2520

atctccagag acaattccaa gaacacgctg tatctgcaaa tgaacagcct gagagccgag 2580

gacacggccg tatattactg tgcgaaaccg tttccgtatt ttgactactg gggccaggga 2640

accctggtca ccgtctcgag tgctagcacc aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc 2700

tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc 2760

cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc 2820

ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc 2880

agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag 2940

gtggataaga aagttgagcc caaatcttgt gactga 2976

<210> 118
<211> 2964
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> Fab-IL12-Fab，L19抗體，人類scIL12，DNA

<400> 118
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc agtttttcga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatct attagaggta gttcgggtac cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaaccgttt 300

ccgtattttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcgagtgc tagcaccaag 360

ggcccatcgg tcttcccccт ggcaccctcc tccaagagca cctctggggg cacagcggcc 420

ctgggctgcc tggtcaagga ctacttcccc gaaccggtga cggtgtcgtg gaactcaggc 480

gccctgacca gcggcgtgca caccttcccg gctgtcctac agtcctcagg actctactcc 540

ctcagcagcg tggtgaccgt gccctccagc agcttgggca cccagaccta catctgcaac 600

gtgaatcaca agcccagcaa caccaaggtg gataagaaag ttgagcccaa atcttgtgac 660

tccggcggag gagggagcgg cggaggtggc tccggagggg gcggaatctg ggagctgaag 720

aaagacgtgt acgtggtgga gctggactgg tatcccgacg cccctggcga gatggtggtg 780

ctgacctgcg acaccccga agaggacggc atcacctgga ccctggacca gagcagcgag 840

gtgctgggca gcggcaagac cctgaccatc caggtgaaag agttcggcga cgccggccag 900

tacacctgcc acaagggcgg cgaagtgctg tcccacagcc tgctgctgct gcacaagaaa 960

gaggatggca tctggtccac cgacatcctg aaggaccaga aagagcccaa gaacaagacc 1020

ttcctgcggt gcgaggccaa gaactacagc ggccggttca cctgttggtg gctgaccacc 1080

atcagcaccg acctgacctt cagcgtgaag agcagccggg gcagcagcga ccctcagggc 1140

gtgacctgcg gagccgccac cctgagcgcc gagagagtgc ggggcgacaa caaagagtac 1200

gagtacagcg tcgagtgcca ggaagatagc gcctgccctg ccgccgagga aagcctgccc 1260

atcgaggtga tggtggacgc cgtgcacaag ctgaagtacg agaactacac cagcagcttt 1320

ttcatccggg acatcatcaa gcccgacccc cccaagaacc tgcagctgaa gcccctgaag 1380

aacagccggc aggtggaggt gtcctgggag taccctgaca cctggtccac cccccacagc 1440

tacttcagcc tgacattctg tgtgcaggtg cagggcaaga gcaagcggga gaagaaagac 1500

cgggtgttca ccgacaagac cagcgccacc gtgatctgcc ggaagaacgc cagcatcagc 1560

gtgcgggccc aggaccggta ctacagcagc tcctggtccg agtgggccag cgtgccttgc 1620

agcggcggag ggggctctgg cggcggagga tctgggggag ggggcagccg gaacctgccc 1680

gtggccaccc ccgaccccgg catgttcccc tgcctgcacc acagccagaa cctgctgcgg 1740

gccgtgagca acatgctgca gaaggcccgg cagaccctgg aattctaccc ctgcaccagc 1800

gaggaaatcg accacgagga catcaccaag gataagacca gcaccgtgga ggcctgcctg 1860

cccctggaac tgaccaagaa cgagagctgc ctgaacagcc gggagacaag cttcatcacc 1920

aacggcagct gcctggccag cagaaagacc agcttcatga tggccctgtg cctgagcagc 1980

atctacgagg acctgaagat gtaccaggtg gagttcaaga ccatgaacgc caagctgctg 2040

atggacccca agcggcagat cttcctggat cagaacatgc tggccgtgat cgacgagctg 2100

atgcaggccc tgaacttcaa cagcgagaca gtgccccaga agtccagcct ggaagagccc 2160

gacttctaca agaccaagat caagctgtgc atcctgctgc acgccttcag aatccgggcc 2220

gtgaccatcg accgggtgat gagctacctg aacgccagcg gaggggggag atccggcgga 2280

ggtggctctg gcggtggcgg agaggtgcag ctgttggagt ctgggggagg cttggtacag 2340

cctgggggt ccctgagact ctcctgtgca gcctctggat tcacctttag cagtttttcg 2400

atgagctggg tccgccaggc tccagggaag gggctggagt gggtctcatc tattagaggt 2460

agttcgggta ccacatacta cgcagactcc gtgaagggcc ggttcaccat ctccagagac 2520

aattccaaga acacgctgta tctgcaaatg aacagcctga gagccgagga cacggccgta 2580

tattactgtg cgaaaccgtt tccgtatttt gactactggg gccagggaac cctggtcacc 2640

gtctcgagtg ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 2700

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 2760

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 2820

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 2880

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggataagaaa 2940

gttgagccca aatcttgtga ctga 2964

<210> 119
<211> 1794
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> Fab-GMCSF-Fab，L19抗體，人類GM-CSF，DNA

<400> 119
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc agtttttcga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatct attagaggta gttcgggtac cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaaccgttt 300

ccgtattttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcgagtgc tagcaccaag 360

ggcccatcgg tcttcccct ggcaccctcc tccaagagca cctctgggg cacagcggcc 420

ctgggctgcc tggtcaagga ctacttcccc gaaccggtga cggtgtcgtg gaactcaggc 480

gccctgacca gcggcgtgca caccttcccg gctgtcctac agtcctcagg actctactcc 540

ctcagcagcg tggtgaccgt gccctccagc agcttgggca cccagaccta catctgcaac 600

gtgaatcaca agcccagcaa caccaaggtg gataagaaag ttgagcccaa atcttgtgac 660

tccggcggag gagggagcgg cggaggtggc tccggaggtg gcggagcacc cgcccgctcg 720

cccagcccca gcacgcagcc ctgggagcat gtgaatgcca tccaggaggc ccggcgtctc 780

ctgaacctga gtagagacac tgctgctgag atgaatgaaa cagtagaagt catctcagaa 840

atgtttgacc tccaggagcc gacctgccta cagacccgcc tggagctgta caagcagggc 900

ctgcggggca gcctcaccaa gctcaagggc cccttgacca tgatggccag ccactacaag 960

cagcactgcc ctccaacccc ggaaacttcc tgtgcaaccc agattatcac ctttgaaagt 1020

ttcaaagaga acctgaagga ctttctgctt gtcatcccct ttgactgctg ggagccagtc 1080

caggagtccg gcggaggagg atccggcgga ggtggctctg gcggtggcgg agaggtgcag 1140

ctgttggagt ctgggggagg cttggtacag cctgggggggt ccctgagact ctcctgtgca 1200

gcctctggat tcacctttag cagtttttcg atgagctggg tccgccaggc tccagggaag 1260

gggctggagt gggtctcatc tattagaggt agttcgggta ccacatacta cgcagactcc 1320

gtgaagggcc ggttcaccat ctccagagac aattccaaga acacgctgta tctgcaaatg 1380

aacagcctga gagccgagga cacggccgta tattactgtg cgaaaccgtt tccgtatttt 1440

gactactggg gccagggaac cctggtcacc gtctcgagtg ctagcaccaa gggcccatcg 1500

gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc 1560

ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc 1620

agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta cagtcctcag gactctactc cctcagcagc 1680

gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac 1740

aagcccagca acaccaaggt ggataagaaa gttgagccca aatcttgtga ctga 1794

<210> 120
<211> 1911
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> Fab-IFNa2-Fab，L19抗體，DNA

<400> 120
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc agtttttcga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatct attagaggta gttcgggtac cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaaccgttt 300

ccgtattttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcgagtgc tagcaccaag 360

ggcccatcgg tcttcccccct ggcaccctcc tccaagagca cctctggggg cacagcggcc 420

ctgggctgcc tggtcaagga ctacttcccc gaaccggtga cggtgtcgtg gaactcaggc 480

gccctgacca gcggcgtgca caccttcccg gctgtcctac agtcctcagg actctactcc 540

ctcagcagcg tggtgaccgt gccctccagc agcttgggca cccagaccta catctgcaac 600

gtgaatcaca agcccagcaa caccaaggtg gataagaaag ttgagcccaa atcttgtgac 660

tccggcggag gagggagcgg cggaggtggc tccggagggg gcggatgcga cctgccccag 720

acccacagcc tgggcaacag acgggccctg atcctgctgg cccagatgcg gcggatcagc 780

cccttcagct gcctgaagga ccggcacgac ttcggcttcc cccaggaaga gttcgacggc 840

aaccagttcc agaaggccca ggccatcagc gtgctgcacg agatgatcca gcagaccttc 900

aacctgttca gcaccaagga cagcagcgcc gcctgggacg agagcctgct ggaaaagttc 960

tacaccgagc tgtaccagca gctgaacgac ctggaagcct gcgtgatcca ggaagtgggc 1020

gtcgaggaaa ccccccctgat gaacgtggac agcatcctgg ccgtgaagaa gtacttccag 1080

cggatcaccc tgtacctgac cgagaagaag tatagcccct gcgcctggga ggtggtgcgg 1140

gccgagatca tgcggagctt cagcctgagc accaacctgc aggaacggct gcggcggaaa 1200

gagagcggcg gaggggatc cggcggaggt ggctctggcg gtggcggaga ggtgcagctg 1260

ttggagtctg ggggaggctt ggtacagcct ggggggtccc tgagactctc ctgtgcagcc 1320

tctggattca cctttagcag tttttcgatg agctgggtcc gccaggctcc agggaagggg 1380

ctggagtggg tctcatctat tagaggtagt tcgggtacca catactacgc agactccgtg 1440

aagggccggt tcaccatctc cagagacaat tccaagaaca cgctgtatct gcaaatgaac 1500

agcctgagag ccgaggacac ggccgtatat tactgtgcga aaccgtttcc gtattttgac 1560

tactggggcc agggaaccct ggtcaccgtc tcgagtgcta gcaccaaggg cccatcggtc 1620

ttcccctgg caccctcctc caagagcacc tctgggggca cagcggccct gggctgcctg 1680

gtcaaggact acttccccga accggtgacg gtgtcgtgga actcaggcgc cctgaccagc 1740

ggcgtgcaca ccttcccggc tgtcctacag tcctcaggac tctactccct cagcagcgtg 1800

gtgaccgtgc cctccagcag cttgggcacc cagacctaca tctgcaacgt gaatcacaag 1860

cccagcaaca ccaaggtgga taagaaagtt gagcccaaat cttgtgactg a 1911

<210> 121
<211> 108
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 19G1; VL

<400> 121

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

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

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Ile Met Leu Pro
85 90 95

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

<210> 122
<211> 324
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 19G1; VL

<400> 122
gaaatcgtgt taacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcttgca gggccagtca gagtgttacc agtagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatcaat gtgggctccc gtagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg atccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagggtatta tgcttccccc gacgttcggc 300

caggggacca aagtggaaat caaa 324

<210> 123
<211> 117
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 19G1; VH

<400> 123

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

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

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

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

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 124
<211> 351
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 19G1; VH

<400> 124
gaggtgcaat tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttagc agttatgcga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagcg attattagta gtggtggtct cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagggtgg 300

tttggtggtt ttaactactg gggccaagga accctggtca ccgtctcgtc c 351

<210> 125
<211> 108
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 20G8; VL

<400> 125

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

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

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Ile Met Leu Pro
85 90 95

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

<210> 126
<211> 324
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 20G8; VL

<400> 126
gaaatcgtgt taacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcttgca gggccagtca gagtgttacc agtagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatcaat gtgggctccc gtagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg atccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagggtatta tgcttccccc gacgttcggc 300

caggggacca aagtggaaat caaa 324

<210> 127
<211> 117
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 20G8; VH

<400> 127

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

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

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

Ser Ala Ile Ile Gly Ser Gly Ser Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 128
<211> 351
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 20G8; VH

<400> 128
gaggtgcaat tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttagc agttatgcaa tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attattggga gtggtagtcg tacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagggtgg 300

tttggtggtt ttaactactg gggccaagga accctggtca ccgtctcgtc c 351

<210> 129
<211> 108
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 4B9; VL

<400> 129

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

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

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Ile Met Leu Pro
85 90 95

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

<210> 130
<211> 324
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 4B9; VL

<400> 130
gaaatcgtgt taacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcttgca gggccagtca gagtgttacc agtagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatcaat gtgggctccc gtagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg atccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagggtatta tgcttccccc gacgttcggc 300

caggggacca aagtggaaat caaa 324

<210> 131
<211> 117
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 4B9; VH

<400> 131

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

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

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

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

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 132
<211> 351
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 4B9; VH

<400> 132
gaggtgcaat tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttagc agttatgcta tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attattggta gtggtgctag cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagggtgg 300

tttggtggtt ttaactactg gggccaagga accctggtca ccgtctcgtc c 351

<210> 133
<211> 108
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 5B8; VL

<400> 133

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

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

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Ile Met Leu Pro
85 90 95

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

<210> 134
<211> 324
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 5B8; VL

<400> 134
gaaatcgtgt taacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcttgca gggccagtca gagtgttacc agtagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatcaat gtgggctccc gtagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg atccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagggtatta tgcttccccc gacgttcggc 300

caggggacca aagtggaaat caaa 324

<210> 135
<211> 117
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 5B8; VH

<400> 135

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

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

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

Ser Ala Ile Trp Gly Gly Gly Arg Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 136
<211> 351
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 5B8; VH

<400> 136
gaggtgcaat tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttagc agttatgcta tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct atttggggtg gtggtcgtag cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagggtgg 300

tttggtggtt ttaactactg gggccaagga accctggtca ccgtctcgtc c 351

<210> 137
<211> 108
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 5F1; VL

<400> 137

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

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

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Ile Met Leu Pro
85 90 95

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

<210> 138
<211> 324
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 5F1; VL

<400> 138
gaaatcgtgt taacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcttgca gggccagtca gagtgttacc agtagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatcaat gtgggctccc gtagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg atccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagggtatta tgcttccccc gacgttcggc 300

caggggacca aagtggaaat caaa 324

<210> 139
<211> 117
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 5F1; VH

<400> 139

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

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

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

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

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 140
<211> 351
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 5F1; VH

<400> 140
gaggtgcaat tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttagc agttatgcta tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attattagta gtggggctag cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagggtgg 300

tttggtggtt ttaactactg gggccaagga accctggtca ccgtctcgtc c 351

<210> 141
<211> 108
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 14B3; VL

<400> 141

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

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

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Ile Met Leu Pro
85 90 95

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

<210> 142
<211> 324
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 14B3; VL

<400> 142
gaaatcgtgt taacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcttgca gggccagtca gagtgttacc agtagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatcaat gtgggctccc gtagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg atccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagggtatta tgcttccccc gacgttcggc 300

caggggacca aagtggaaat caaa 324

<210> 143
<211> 117
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 14B3; VH

<400> 143

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

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

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

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

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

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

85 90 95

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 144
<211> 351
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 14B3; VH

<400> 144
gaggtgcaat tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttagc agttatgcta tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attttggcta gtggtgcgat cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagggtgg 300

tttggtggtt ttaactactg gggccaagga accctggtca ccgtctcgtc c 351

<210> 145
<211> 108
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 16F1; VL

<400> 145

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

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

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Ile Met Leu Pro
85 90 95

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

<210> 146
<211> 324
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 16F1; VL

<400> 146
gaaatcgtgt taacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcttgca gggccagtca gagtgttacc agtagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatcaat gtgggctccc gtagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg atccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagggtatta tgcttccccc gacgttcggc 300

caggggacca aagtggaaat caaa 324

<210> 147
<211> 117
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 16F1; VH

<400> 147

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

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

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

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

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 148
<211> 351
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 16F1; VH

<400> 148
gaggtgcaat tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttagc agttatgcta tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcaggt attattggta gtggtggtat cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagggtgg 300

tttggtggtt ttaactactg gggccaagga accctggtca ccgtctcgtc c 351

<210> 149
<211> 108
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 16F8; VL

<400> 149

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

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

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Ile Met Leu Pro
85 90 95

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

<210> 150
<211> 324
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 16F8; VL

<400> 150
gaaatcgtgt taacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcttgca gggccagtca gagtgttacc agtagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatcaat gtgggctccc gtagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg atccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagggtatta tgcttccccc gacgttcggc 300

caggggacca aagtggaaat caaa 324

<210> 151
<211> 117
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 16F8; VH

<400> 151

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Gly Trp Phe Gly Gly Phe Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 152
<211> 351
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 16F8; VH

<400> 152
gaggtgcaat tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttagc agttatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attcttggta gtggtggtag cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagggtgg 300

tttggtggtt ttaactactg gggccaagga accctggtca ccgtctcgtc c 351

<210> 153
<211> 108
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> O3C9; VL

<400> 153

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

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

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Ile Met Leu Pro
85 90 95

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

<210> 154
<211> 324
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> O3C9; VL

<400> 154
gaaatcgtgt taacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcttgca gggccagtca gagtgttacc agtagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatcaat gtgggctccc gtagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg atccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagggtatta tgcttccccc gacgttcggc 300

caggggacca aagtggaaat caaa 324

<210> 155
<211> 117
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> O3C9; VH

<400> 155

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

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

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

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

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 156
<211> 351
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> O3C9; VH

<400> 156
gaggtgcaat tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttagc agttttgcca tgagctgggt ccgtcagtct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attattggta gtggtagtaa cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagggtgg 300

tttggtggtt ttaactactg gggccaagga accctggtca ccgtctcgtc c 351

<210> 157
<211> 108
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> O2D7; VL

<400> 157

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

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

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Ile Met Leu Pro
85 90 95

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

<210> 158
<211> 324
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> O2D7; VL

<400> 158
gaaatcgtgt taacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcttgca gggccagtca gagtgttacc agtagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatcaat gtgggctccc gtagggccac tggcacccca 180

gacaggttca gtggcagtgg atccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag caggctatta tgcttcctcc gacgttcggc 300

caggggacca aagtggaaat caaa 324

<210> 159
<211> 117
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> O2D7; VH

<400> 159

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

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

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

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

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 160
<211> 351
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> O2D7; VH

<400> 160
gaggtgcaat tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttagc agttatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagggtgg 300

tttggtggtt ttaactactg gggccaagga accctggtca ccgtctcgtc c 351

<210> 161
<211> 108
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 28H1; VL

<400> 161

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

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

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

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

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

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

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

<210> 162
<211> 324
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 28H1; VL

<400> 162
gaaatcgtgt taacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcttgca gggccagtca gagtgttagc cgcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatcatt ggggcctcca ccagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg atccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagggtcagg ttattccccc tacgttcggc 300

caggggacca aagtggaaat caaa 324

<210> 163
<211> 116
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 28H1; VH

<400> 163

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

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

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

Ser Ala Ile Trp Ala Ser Gly Glu Gln Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

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

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

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

Thr Val Ser Ser
115

<210> 164
<211> 348
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 28H1; VH

<400> 164
gaggtgcaat tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttagc agtcatgcta tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct atttgggcta gtggggagca atactacgca 180

gactccgtga agggccggtt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac gctgtatctg 240

cagatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gccgtatatt actgtgcgaa agggtggctg 300

ggtaattttg actactgggg ccaaggaacc ctggtcaccg tctcgagt 348

<210> 165
<211> 108
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 22A3; VL

<400> 165

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

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

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Ile Met Leu Pro
85 90 95

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

<210> 166
<211> 324

<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 22A3; VL

<400> 166
gaaatcgtgt taacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcttgca gggccagtca gagtgttacc agtagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatcaat gtgggctccc gtagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg atccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagggtatta tgcttccccc gacgttcggc 300

caggggacca aagtggaaat caaa 324

<210> 167
<211> 117
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 22A3; VH

<400> 167

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

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

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

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

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 168

<211> 351
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 22A3; VH

<400> 168
gaggtgcaat tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttagc agttatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attattggta gtggtagtat cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagggtgg 300

tttggtggtt ttaactactg gggccaagga accctggtca ccgtctcgag t 351

<210> 169
<211> 108
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 29B11; VL

<400> 169

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

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

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Ile Met Leu Pro
85 90 95

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

<210> 170
<211> 324
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 29B11; VL

<400> 170
gaaatcgtgt taacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcttgca gggccagtca gagtgttacc agtagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatcaat gtgggctccc gtagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg atccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagggtatta tgcttccccc gacgttcggc 300

caggggacca aagtggaaat caaa 324

<210> 171
<211> 117
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 29B11; VH

<400> 171

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

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

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

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

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 172
<211> 351
<212> DNA

<213> 人造序列

<220>
<223> 29B11; VH

<400> 172
gaggtgcaat tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttagc agttatgcta tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attattggta gtggtggtat cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagggtgg 300

tttggtggtt ttaactactg gggccaagga accctggtca ccgtctcgag t 351

<210> 173
<211> 108
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 23C10; VL

<400> 173

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

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

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

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

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

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

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

<210> 174
<211> 324
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>

<223> 23C10; VL

<400> 174
gaaatcgtgt taacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcttgca gggccagtca gagtgttagc cgcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatcatt ggggcctcca ccagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg atccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagggtcagg ttattccccc tacgttcggc 300

caggggacca aagtggaaat caaa 324

<210> 175
<211> 117
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 23C10; VH

<400> 175

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

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

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

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

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 176
<211> 351
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 23C10; VH

<400> 176
gaggtgcaat tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttagc agttctgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtacta atggtaatta tacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagggtgg 300

ctgggtaatt ttgactactg gggccaagga accctggtca ccgtctcgag t 351

<210> 177
<211> 107
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 2B10_C3B6; VL

<400> 177

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Asn Gly Leu Gln Pro Ala
85 90 95

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

<210> 178
<211> 321
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 2B10_C3B6; VL

<400> 178
gatatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtcggaga ccgggtcacc 60

atcacctgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtacca gcagaagcca 120

gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcagagtgg cgtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc cgggacagag ttcactctca ccatcagcag cttgcagcct 240

gaagattttg ccacctatta ctgcttgcag aatggtctgc agcccgcgac gtttggccag 300

ggcaccaaag tcgagatcaa g 321

<210> 179
<211> 121
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 2B10_C3B6; VH

<400> 179

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

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

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

Gly Ala Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Leu Tyr Gly Tyr Ala Tyr Tyr Gly Ala Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 180
<211> 363
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 2B10_C3B6; VH

<400> 180
caggtgcaat tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60

tcctgcaagg cctccggagg cacattcagc agctacgcta taagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggctcgagtg gatgggagct atcatcccga tccttggtat cgcaaactac 180

gcacagaagt tccagggcag ggtcaccatt actgcagaca aatccacgag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac accgccgtgt attactgtgc gagactgtac 300

ggttacgctt actacggtgc ttttgactac tggggccaag ggaccaccgt gaccgtctcc 360

tca 363

<210> 181
<211> 107
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 2B10_6A12; VL

<400> 181

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Asn Gly Leu Gln Pro Ala
85 90 95

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

<210> 182
<211> 321
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 2B10_6A12; VL

<400> 182
gatatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtcggaga ccgggtcacc 60

atcacctgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtacca gcagaagcca 120

gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcagagtgg cgtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc cgggacagag ttcactctca ccatcagcag cttgcagcct 240

gaagattttg ccacctatta ctgcttgcag aatggtctgc agcccgcgac gtttggccag 300

ggcaccaaag tcgagatcaa g 321

<210> 183
<211> 121
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 2B10_6A12; VH

<400> 183

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

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

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

Gly Val Ile Ile Pro Ile Leu Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Leu Tyr Gly Tyr Ala Tyr Tyr Gly Ala Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 184
<211> 363
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 2B10_6A12; VH

<400> 184
caggtgcaat tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60

tcctgcaagg cctccggagg cacattcagc agctatgcta taagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggctcgagtg gatgggagtg atcatcccta tccttggtac cgcaaactac 180

gcacagaagt tccagggcag ggtcaccatt actgcagaca aatccacgag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac accgccgtgt attactgtgc gagactgtac 300

ggttacgctt actacggtgc ttttgactac tggggccaag ggaccaccgt gaccgtctcc 360

tca 363

<210> 185
<211> 107
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 2B10_C3A6; VL

<400> 185

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Asn Gly Leu Gln Pro Ala
85 90 95

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

<210> 186
<211> 321
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 2B10_C3A6; VL

<400> 186
gacatccaga tgacccagtc tccttcctcc ctgtctgcat ctgtcggaga ccgggtcacc 60

atcacctgcc gggcaagtca gggcattcgt aatgttttag gctggtacca gcagaagcca 120

gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgat tcgtccagtt tgcagagtgg cgtcccatca 180

aggttcagcg gcggtggatc cgggacagag ttcactctca ccatcagcag cttgcagcct 240

gaagattttg ccacctatta ctgcttgcag aatggtctgc agcccgcgac gtttggccag 300

ggcaccaaag tcgagatcaa g 321

<210> 187
<211> 121
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 2B10_C3A6; VH

<400> 187

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

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

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Leu Tyr Gly Tyr Ala Tyr Tyr Gly Ala Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 188
<211> 363
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 2B10_C3A6; VH

<400> 188
caggtgcaat tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60

tcctgcaagg cctccggagg cacattcagc agctacgcta taagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggctcgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttggtac agcaaactac 180

gcacagaagt tccagggcag ggtcaccatt actgcagaca aatccacgag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac accgccgtgt attactgtgc gagactgtac 300

ggttacgctt actacggtgc ttttgactac tggggccaag ggaccaccgt gaccgtctcc 360

tca 363

<210> 189
<211> 107
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 2B10_D1A2_wt; VL

<400> 189

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Asn Gly Leu Gln Pro Ala
85 90 95

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

<210> 190
<211> 321
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 2B10_D1A2_wt; VL

<400> 190
gatatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtcggaga ccgggtcacc 60

atcacctgcc gggcaagtca ggggattcgt aatgttttag gctggtacca gcagaagcca 120

gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgat gcttacagct tgcagagtgg cgtcccatca 180

aggttcagcg gcggtggatc cgggacagag ttcactctca ccatcagcag cttgcagcct 240

gaagattttg ccacctatta ctgcttgcag aatggtctgc agcccgcgac gtttggccag 300

ggcaccaaag tcgagatcaa g 321

<210> 191
<211> 121
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 2B10_D1A2_wt; VH

<400> 191

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

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

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Leu Tyr Gly Tyr Ala Tyr Tyr Gly Ala Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 192
<211> 363
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 2B10_D1A2_wt; VH

<400> 192
caggtgcaat tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60

tcctgcaagg cctccggagg cacattcagc agctacgcta taagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggctcgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttggtac agcaaactac 180

gcacagaagt tccagggcag ggtcaccatt actgcagaca aatccacgag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac accgccgtgt attactgtgc gagactgtac 300

ggttacgctt actacggtgc ttttgactac tggggccaag ggaccaccgt gaccgtctcc 360

tca 363

<210> 193
<211> 107
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 2B10_D1A2_VD; VL

<400> 193

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Asn Gly Leu Gln Pro Ala
85 90 95

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

<210> 194
<211> 321
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 2B10_D1A2_VD; VL

<400> 194
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtcggaga ccgggtcacc 60

atcacctgcc gggcaagtca ggggattcgt aatgatttag gctggtacca gcagaagcca 120

gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgat gcttacagct tgcagagtgg cgtcccatca 180

aggttcagcg gcggtggatc cgggacagag ttcactctca ccatcagcag cttgcagcct 240

gaagattttg ccacctatta ctgcttgcag aatggtctgc agcccgcgac gtttggccag 300

ggcaccaaag tcgagatcaa g 321

<210> 195
<211> 121
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 2B10_D1A2_VD; VH

<400> 195

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

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

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Leu Tyr Gly Tyr Ala Tyr Tyr Gly Ala Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 196
<211> 363
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 2B10_D1A2_VD; VH

<400> 196
caggtgcaat tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60

tcctgcaagg cctccggagg cacattcagc agctacgcta taagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggctcgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttggtac agcaaactac 180

gcacagaagt tccagggcag ggtcaccatt actgcagaca aatccacgag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac accgccgtgt attactgtgc gagactgtac 300

ggttacgctt actacggtgc ttttgactac tggggccaag ggaccaccgt gaccgtctcc 360

tca 363

<210> 197
<211> 107
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 2B10_O7D8; VL

<400> 197

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Asn Gly Leu Gln Pro Ala
85 90 95

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

<210> 198
<211> 321
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 2B10_O7D8; VL

<400> 198
gatatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtcggaga ccgggtcacc 60

atcacctgcc gggcaagtca gagcattcgt aatgttttag gctggtacca gcagaagcca 120

gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgat gtgtccagtt tgcagagtgg cgtcccatca 180

aggttcagcg gcggtggatc cgggacagag ttcactctca ccatcagcag cttgcagcct 240

gaagattttg ccacctatta ctgcttgcag aatggtctgc agcccgcgac gtttggccag 300

ggcaccaaag tcgagatcaa g 321

<210> 199
<211> 121
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 2B10_O7D8; VH

<400> 199

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

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

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Leu Tyr Gly Tyr Ala Tyr Tyr Gly Ala Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 200
<211> 363
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 2B10_O7D8; VH

<400> 200
caggtgcaat tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60

tcctgcaagg cctccggagg cacattcagc agctacgcta taagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggctcgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttggtac agcaaactac 180

gcacagaagt tccagggcag ggtcaccatt actgcagaca aatccacgag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac accgccgtgt attactgtgc gagactgtac 300

ggttacgctt actacggtgc ttttgactac tggggccaag ggaccaccgt gaccgtctcc 360

tca 363

<210> 201
<211> 107
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 2B10_O1F7; VL

<400> 201

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Asn Gly Leu Gln Pro Ala
85 90 95

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

<210> 202
<211> 321
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 2B10_O1F7; VL

<400> 202
gatatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtcggaga ccgggtcacc 60

atcacctgcc gggcaagtca gggcattcgt aatgttttag gctggtacca gcagaagcca 120

gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgat gcgtccagtt tgcagagtgg cgtcccatca 180

aggttcagcg gcggtggatc cgggacagag ttcactctca ccatcagcag cttgcagcct 240

gaagattttg ccacctatta ctgcctgcag aatggtctgc agcccgcgac gtttggccag 300

ggcaccaaag tcgagatcaa g 321

<210> 203
<211> 121
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 2B10_O1F7; VH

<400> 203

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

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

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Leu Tyr Gly Tyr Ala Tyr Tyr Gly Ala Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 204
<211> 363
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 2B10_O1F7; VH

<400> 204
caggtgcaat tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60

tcctgcaagg cctccggagg cacattcagc agctacgcta taagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggctcgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttggtac agcaaactac 180

gcacagaagt tccagggcag ggtcaccatt actgcagaca aatccacgag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac accgccgtgt attactgtgc gagactgtac 300

ggttacgctt actacggtgc ttttgactac tggggccaag ggaccaccgt gaccgtctcc 360

tca 363

<210> 205
<211> 107
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 2B10_6H10; VL

<400> 205

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Asn Gly Leu Gln Pro Ala
85 90 95

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

<210> 206
<211> 321
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 2B10_6H10; VL

<400> 206
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtcggaga ccgggtcacc 60

atcacctgcc gggcaagtca gggcattcgt aatgttttag gctggtacca gcagaagcca 120

gggaaagccc ctaagcgcct gatccaggct gctaccagtt tgcagagtgg cgtcccatca 180

aggttcagcg gcggtggatc cgggacagag ttcactctca ccatcagcag cttgcagcct 240

gaagattttg ccacctatta ctgcttgcag aatggtctgc agcccgcgac gtttggccag 300

ggcaccaaag tcgagatcaa g 321

<210> 207
<211> 121
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 2B10_6H10; VH

<400> 207

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

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

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Leu Tyr Gly Tyr Ala Tyr Tyr Gly Ala Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 208
<211> 363
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 2B10_6H10; VH

<400> 208
caggtgcaat tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60

tcctgcaagg cctccggagg cacattcagc agctacgcta taagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggctcgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttggtac agcaaactac 180

gcacagaagt tccagggcag ggtcaccatt actgcagaca aatccacgag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac accgccgtgt attactgtgc gagactgtac 300

ggttacgctt actacggtgc ttttgactac tggggccaag ggaccaccgt gaccgtctcc 360

tca 363

<210> 209
<211> 605
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 3F2 Fab-IL2-Fab（重鏈細胞因子融合構築體）

<400> 209

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

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

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

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

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

```
Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145                 150                 155                 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
                165                 170                 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
            180                 185                 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
        195                 200                 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Ser Gly Gly
    210                 215                 220

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Pro Thr Ser
225                 230                 235                 240

Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp
                245                 250                 255

Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu
            260                 265                 270

Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu
        275                 280                 285

Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu
    290                 295                 300

Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp
305                 310                 315                 320

Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu
                325                 330                 335

Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu
            340                 345                 350

Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu
        355                 360                 365

Thr Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
    370                 375                 380

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
385                 390                 395                 400
```

```
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
                405                 410                 415

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
            420                 425                 430

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
        435                 440                 445

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
    450                 455                 460

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
465                 470                 475                 480

Ala Lys Gly Trp Phe Gly Gly Phe Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
                485                 490                 495

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
            500                 505                 510

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
        515                 520                 525

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
    530                 535                 540

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
545                 550                 555                 560

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
                565                 570                 575

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
            580                 585                 590

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
        595                 600                 605
```

<210> 210
<211> 1818
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 3F2 Fab-IL2-Fab（重鏈細胞因子融合構築體）

<400> 210
gaggtgcaat tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttagc agttatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagggtgg 300

tttggtggtt ttaactactg gggccaagga accctggtca ccgtctcgag tgctagcacc 360

aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 600

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggataaga aagttgagcc caaatcttgt 660

gactccggcg gaggagggag cggcggaggt ggctccggag gtggcggagc acctacttca 720

agttctacaa agaaaacaca gctacaactg gagcatttac tgctggattt acagatgatt 780

ttgaatggaa ttaataatta caagaatccc aaactcacca ggatgctcac atttaagttt 840

tacatgccca agaaggccac agaactgaaa catcttcagt gtctagaaga agaactcaaa 900

cctctggagg aagtgctaaa tttagctcaa agcaaaaact ttcacttaag acccagggac 960

ttaatcagca atatcaacgt aatagttctg gaactaaagg gatctgaaac aacattcatg 1020

tgtgaatatg ctgatgagac agcaaccatt gtagaatttc tgaacagatg gattaccttt 1080

gcccaaagca tcatctcaac actgacttcc ggcggaggag gatccggcgg aggtggctct 1140

ggcggtggcg gagaggtgca attgttggag tctgggggag gcttggtaca gcctgggggg 1200

tccctgagac tctcctgtgc agcctccgga ttcaccttta gcagttatgc catgagctgg 1260

gtccgccagg ctccagggaa ggggctggag tgggtctcag ctattagtgg tagtggtggt 1320

agcacatact acgcagactc cgtgaagggc cggttcacca tctccagaga caattccaag 1380

aacacgctgt atctgcagat gaacagcctg agagccgagg acacggccgt atattactgt 1440

gcgaaagggt ggtttggtgg ttttaactac tggggccaag gaaccctggt caccgtctcg 1500

agtgctagca ccaagggccc atcggtcttc cccctggcac cctcctccaa gagcacctct 1560

gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg 1620

tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc 1680

tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcagctt gggcacccag 1740

acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggataa gaaagttgag 1800

cccaaatctt gtgactga 1818

<210> 211

<211> 605
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 4G8 Fab-IL2-Fab（重鏈細胞因子融合構築體）

<400> 211

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

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

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

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

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
        115                 120                 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
    130                 135                 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145                 150                 155                 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
                165                 170                 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
            180                 185                 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
        195                 200                 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Ser Gly Gly
    210                 215                 220
```

```
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Pro Thr Ser
225                 230                 235                 240

Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp
                245                 250                 255

Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu
            260                 265                 270

Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu
        275                 280                 285

Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu
    290                 295                 300

Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp
305                 310                 315                 320

Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu
                325                 330                 335

Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu
            340                 345                 350

Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu
        355                 360                 365

Thr Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
    370                 375                 380

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
385                 390                 395                 400

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
                405                 410                 415

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
            420                 425                 430

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
        435                 440                 445

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
    450                 455                 460

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
```

465 470 475 480

Ala Lys Gly Trp Leu Gly Asn Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
485 490 495

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
500 505 510

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
515 520 525

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
530 535 540

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
545 550 555 560

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
565 570 575

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
580 585 590

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
595 600 605

<210> 212
<211> 1818
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 4G8 Fab-IL2-Fab（重鏈細胞因子融合構築體）

<400> 212
gaggtgcaat tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttagc agttatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagggtgg 300

ctgggtaatt ttgactactg gggccaagga accctggtca ccgtctcgag tgctagcacc 360

aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 600

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggataaga aagttgagcc caaatcttgt 660

gactccggcg gaggagggag cggcggaggt ggctccggag gtggcggagc acctacttca 720

agttctacaa agaaaacaca gctacaactg gagcatttac tgctggattt acagatgatt 780

ttgaatggaa ttaataatta caagaatccc aaactcacca ggatgctcac atttaagttt 840

tacatgccca agaaggccac agaactgaaa catcttcagt gtctagaaga agaactcaaa 900

cctctggagg aagtgctaaa tttagctcaa agcaaaaact ttcacttaag acccagggac 960

ttaatcagca atatcaacgt aatagttctg gaactaaagg gatctgaaac aacattcatg 1020

tgtgaatatg ctgatgagac agcaaccatt gtagaatttc tgaacagatg gattaccttt 1080

gcccaaagca tcatctcaac actgacttcc ggcggaggag gatccggcgg aggtggctct 1140

ggcggtggcg gagaggtgca attgttggag tctgggggag gcttggtaca gcctgggggg 1200

tccctgagac tctcctgtgc agcctccgga ttcaccttta gcagttatgc catgagctgg 1260

gtccgccagg ctccagggaa ggggctggag tgggtctcag ctattagtgg tagtggtggt 1320

agcacatact acgcagactc cgtgaagggc cggttcacca tctccagaga caattccaag 1380

aacacgctgt atctgcagat gaacagcctg agagccgagg acacggccgt atattactgt 1440

gcgaaagggt ggctgggtaa ttttgactac tggggccaag gaaccctggt caccgtctcg 1500

agtgctagca ccaagggccc atcggtcttc cccctggcac cctcctccaa gagcacctct 1560

gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg 1620

tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc 1680

tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcagctt gggcacccag 1740

acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggataa gaaagttgag 1800

cccaaatctt gtgactga 1818

<210> 213
<211> 605
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 3D9 Fab-IL2-Fab（重鏈細胞因子融合構築體）

<400> 213

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

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

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

```
        35                  40                  45

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

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
        115                 120                 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
    130                 135                 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145                 150                 155                 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
                165                 170                 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
            180                 185                 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
        195                 200                 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Ser Gly Gly
    210                 215                 220

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Pro Thr Ser
225                 230                 235                 240

Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp
                245                 250                 255

Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu
            260                 265                 270

Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu
        275                 280                 285
```

```
Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu
    290                 295                 300

Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp
305                 310                 315                 320

Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu
                325                 330                 335

Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu
            340                 345                 350

Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu
        355                 360                 365

Thr Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
    370                 375                 380

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
385                 390                 395                 400

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
                405                 410                 415

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
            420                 425                 430

Ser Ala Ile Gly Val Ser Thr Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
        435                 440                 445

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
    450                 455                 460

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
465                 470                 475                 480

Ala Lys Gly Trp Leu Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
                485                 490                 495

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
            500                 505                 510

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
        515                 520                 525

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
    530                 535                 540
```

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
545 550 555 560

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
565 570 575

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
580 585 590

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
595 600 605

<210> 214
<211> 1818
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 3D9 Fab-IL2-Fab（重鏈細胞因子融合構築體）

<400> 214
gaggtgcaat tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttagc agttatgcta tgagctgggt ccgccagact 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attggtgtta gtactggtag cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaaggttgg 300

ctgggtcctt ttgactactg gggccaagga accctggtca ccgtctcgag tgctagcacc 360

aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 600

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggataaga aagttgagcc caaatcttgt 660

gactccggcg gaggagggag cggcggaggt ggctccggag gtggcggagc acctacttca 720

agttctacaa agaaaacaca gctacaactg gagcatttac tgctggattt acagatgatt 780

ttgaatggaa ttaataatta caagaatccc aaactcacca ggatgctcac atttaagttt 840

tacatgccca agaaggccac agaactgaaa catcttcagt gtctagaaga agaactcaaa 900

cctctggagg aagtgctaaa tttagctcaa agcaaaaact ttcacttaag acccagggac 960

ttaatcagca atatcaacgt aatagttctg gaactaaagg gatctgaaac aacattcatg 1020

tgtgaatatg ctgatgagac agcaaccatt gtagaatttc tgaacagatg gattaccttt 1080

gcccaaagca tcatctcaac actgacttcc ggcggaggag gatccggcgg aggtggctct 1140

ggcggtggcg gagaggtgca attgttggag tctgggggag gcttggtaca gcctgggggg 1200

tccctgagac tctcctgtgc agcctccgga ttcaccttta gcagttatgc tatgagctgg 1260

gtccgccaga ctccagggaa ggggctggag tgggtctcag ctattggtgt tagtactggt 1320

agcacatact acgcagactc cgtgaagggc cggttcacca tctccagaga caattccaag 1380

aacacgctgt atctgcagat gaacagcctg agagccgagg acacggccgt atattactgt 1440

gcgaaaggtt ggctgggtcc ttttgactac tggggccaag gaaccctggt caccgtctcg 1500

agtgctagca ccaagggccc atcggtcttc cccctggcac cctcctccaa gagcacctct 1560

gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg 1620

tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc 1680

tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcagctt gggcacccag 1740

acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggataa gaaagttgag 1800

cccaaatctt gtgactga 1818

<210> 215
<211> 605
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 2F11 Fab-IL2-Fab（重鏈細胞因子融合構築體）

<400> 215

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Trp Arg Trp Met Met Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

```
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
        115                 120                 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
    130                 135                 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145                 150                 155                 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
                165                 170                 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
            180                 185                 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
        195                 200                 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Ser Gly Gly
    210                 215                 220

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Pro Thr Ser
225                 230                 235                 240

Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp
                245                 250                 255

Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu
            260                 265                 270

Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu
        275                 280                 285

Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu
    290                 295                 300

Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp
305                 310                 315                 320

Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu
                325                 330                 335

Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu
            340                 345                 350

Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu
        355                 360                 365
```

```
Thr Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
    370                 375                 380

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
385                 390                 395                 400

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
                405                 410                 415

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
            420                 425                 430

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
        435                 440                 445

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
    450                 455                 460

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
465                 470                 475                 480

Ala Lys Trp Arg Trp Met Met Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
                485                 490                 495

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
            500                 505                 510

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
        515                 520                 525

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
    530                 535                 540

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
545                 550                 555                 560

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
                565                 570                 575

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
            580                 585                 590

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
        595                 600                 605
```

<210> 216

<211> 1818
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 2F11 Fab-IL2-Fab（重鏈細胞因子融合構築體）

<400> 216
gaggtgcaat tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttagc agttatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac accgccgtat attactgtgc gaaatggaga 300

tggatgatgt ttgactactg gggccaagga accctggtca ccgtctcgag tgctagcacc 360

aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 600

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggataaga aagttgagcc caaatcttgt 660

gactccggcg gaggagggag cggcggaggt ggctccggag gtggcggagc acctacttca 720

agttctacaa agaaaacaca gctacaactg gagcatttac tgctggattt acagatgatt 780

ttgaatggaa ttaataatta caagaatccc aaactcacca ggatgctcac atttaagttt 840

tacatgccca agaaggccac agaactgaaa catcttcagt gtctagaaga agaactcaaa 900

cctctggagg aagtgctaaa tttagctcaa agcaaaaact ttcacttaag acccagggac 960

ttaatcagca atatcaacgt aatagttctg gaactaaagg gatctgaaac aacattcatg 1020

tgtgaatatg ctgatgagac agcaaccatt gtagaatttc tgaacagatg gattaccttt 1080

gcccaaagca tcatctcaac actgacttcc ggcggaggag gatccggcgg aggtggctct 1140

ggcggtggcg gagaggtgca attgttggag tctgggggag gcttggtaca gcctgggggg 1200

tccctgagac tctcctgtgc agcctccgga ttcaccttta gcagttatgc catgagctgg 1260

gtccgccagg ctccagggaa ggggctggag tgggtctcag ctattagtgg tagtggtggt 1320

agcacatact acgcagactc cgtgaagggc cggttcacca tctccagaga caattccaag 1380

aacacgctgt atctgcagat gaacagcctg agagccgagg acaccgccgt atattactgt 1440

gcgaaatgga gatggatgat gtttgactac tggggccaag gaaccctggt caccgtctcg 1500

agtgctagca ccaagggccc atcggtcttc cccctggcac cctcctccaa gagcacctct 1560

gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg 1620

tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc 1680

tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcagctt gggcacccag 1740

acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggataa gaaagttgag 1800

cccaaatctt gtgactga 1818

<210> 217
<211> 605
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 4B3 Fab-IL2-Fab（重鏈細胞因子融合構築體）

<400> 217

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

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

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

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

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser

180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Ser Gly Gly
210 215 220

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Pro Thr Ser
225 230 235 240

Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp
245 250 255

Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu
260 265 270

Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu
275 280 285

Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu
290 295 300

Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp
305 310 315 320

Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu
325 330 335

Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu
340 345 350

Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu
355 360 365

Thr Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
370 375 380

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
385 390 395 400

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
405 410 415

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
420 425 430

```
Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
        435                 440                 445

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
    450                 455                 460

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
465                 470                 475                 480

Ala Lys Gly Trp Leu Gly Asn Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
                485                 490                 495

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
            500                 505                 510

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
        515                 520                 525

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
    530                 535                 540

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
545                 550                 555                 560

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
                565                 570                 575

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
            580                 585                 590

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
        595                 600                 605
```

<210> 218
<211> 1818
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 4B3 Fab-IL2-Fab（重鏈細胞因子融合構築體）

<400> 218

```
gaggtgcaat tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc       60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttagc agttatgcca tgagctgggt ccgccaggct      120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac      180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat      240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagggtgg      300
```

ctgggtaatt ttgactactg gggccaagga accctggtca ccgtctcgag tgctagcacc 360

aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 600

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggataaga aagttgagcc caaatcttgt 660

gactccggcg gaggagggag cggcggaggt ggctccggag gtggcggagc acctacttca 720

agttctacaa agaaaacaca gctacaactg gagcatttac tgctggattt acagatgatt 780

ttgaatggaa ttaataatta caagaatccc aaactcacca ggatgctcac atttaagttt 840

tacatgccca agaaggccac agaactgaaa catcttcagt gtctagaaga agaactcaaa 900

cctctggagg aagtgctaaa tttagctcaa agcaaaaact ttcacttaag acccagggac 960

ttaatcagca atatcaacgt aatagttctg gaactaaagg gatctgaaac aacattcatg 1020

tgtgaatatg ctgatgagac agcaaccatt gtagaatttc tgaacagatg gattaccttt 1080

gcccaaagca tcatctcaac actgacttcc ggcggaggag gatccggcgg aggtggctct 1140

ggcggtggcg gagaggtgca attgttggag tctgggggag gcttggtaca gcctgggggg 1200

tccctgagac tctcctgtgc agcctccgga ttcaccttta gcagttatgc catgagctgg 1260

gtccgccagg ctccagggaa ggggctggag tgggtctcag ctattagtgg tagtggtggt 1320

agcacatact acgcagactc cgtgaagggc cggttcacca tctccagaga caattccaag 1380

aacacgctgt atctgcagat gaacagcctg agagccgagg acacggccgt atattactgt 1440

gcgaaagggt ggctgggtaa ttttgactac tggggccaag gaaccctggt caccgtctcg 1500

agtgctagca ccaagggccc atcggtcttc cccctggcac cctcctccaa gagcacctct 1560

gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg 1620

tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc 1680

tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcagctt gggcacccag 1740

acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggataa gaaagttgag 1800

cccaaatctt gtgactga 1818

<210> 219
<211> 993
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 4G8 Fab-IL12-Fab（鼠類 IL-12；重鏈細胞因子融合構築體）

<400> 219

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

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

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

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

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
        115                 120                 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
    130                 135                 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145                 150                 155                 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
                165                 170                 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
            180                 185                 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
        195                 200                 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Ser Gly Gly
    210                 215                 220

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Met Trp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Glu Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Val Asp Trp Thr Pro Asp Ala
                245                 250                 255
```

```
Pro Gly Glu Thr Val Asn Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu Glu Asp Asp
            260                 265                 270

Ile Thr Trp Thr Ser Asp Gln Arg His Gly Val Ile Gly Ser Gly Lys
        275                 280                 285

Thr Leu Thr Ile Thr Val Lys Glu Phe Leu Asp Ala Gly Gln Tyr Thr
    290                 295                 300

Cys His Lys Gly Gly Glu Thr Leu Ser His Ser His Leu Leu Leu His
305                 310                 315                 320

Lys Lys Glu Asn Gly Ile Trp Ser Thr Glu Ile Leu Lys Asn Phe Lys
                325                 330                 335

Asn Lys Thr Phe Leu Lys Cys Glu Ala Pro Asn Tyr Ser Gly Arg Phe
            340                 345                 350

Thr Cys Ser Trp Leu Val Gln Arg Asn Met Asp Leu Lys Phe Asn Ile
        355                 360                 365

Lys Ser Ser Ser Ser Pro Pro Asp Ser Arg Ala Val Thr Cys Gly Met
    370                 375                 380

Ala Ser Leu Ser Ala Glu Lys Val Thr Leu Asp Gln Arg Asp Tyr Glu
385                 390                 395                 400

Lys Tyr Ser Val Ser Cys Gln Glu Asp Val Thr Cys Pro Thr Ala Glu
                405                 410                 415

Glu Thr Leu Pro Ile Glu Leu Ala Leu Glu Ala Arg Gln Gln Asn Lys
            420                 425                 430

Tyr Glu Asn Tyr Ser Thr Ser Phe Phe Ile Arg Asp Ile Ile Lys Pro
        435                 440                 445

Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Met Lys Pro Leu Lys Asn Ser Gln Val
    450                 455                 460

Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Ser Trp Ser Thr Pro Arg Ser Tyr
465                 470                 475                 480

Phe Ser Leu Lys Phe Phe Val Arg Ile Gln Arg Lys Lys Glu Lys Met
                485                 490                 495

Lys Glu Thr Glu Glu Gly Cys Asn Gln Lys Gly Ala Phe Phe Val Glu
```

500 505 510

Lys Thr Ser Thr Glu Val Gln Cys Lys Gly Gly Asn Val Cys Val Gln
515 520 525

Ala Gln Asp Arg Tyr Tyr Asn Ser Ser Cys Ser Lys Trp Ala Cys Val
530 535 540

Pro Cys Arg Val Arg Ser Gly Gly Asp Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
545 550 555 560

Gly Gly Gly Gly Ser Arg Val Ile Pro Val Ser Gly Pro Ala Arg Cys
565 570 575

Leu Ser Gln Ser Arg Asn Leu Leu Lys Thr Thr Asp Asp Met Val Lys
580 585 590

Thr Ala Arg Glu Lys Leu Lys His Tyr Ser Cys Thr Ala Glu Asp Ile
595 600 605

Asp His Glu Asp Ile Thr Arg Asp Gln Thr Ser Thr Leu Lys Thr Cys
610 615 620

Leu Pro Leu Glu Leu His Lys Asn Glu Ser Cys Leu Ala Thr Arg Glu
625 630 635 640

Thr Ser Ser Thr Thr Arg Gly Ser Cys Leu Pro Pro Gln Lys Thr Ser
645 650 655

Leu Met Met Thr Leu Cys Leu Gly Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met
660 665 670

Tyr Gln Thr Glu Phe Gln Ala Ile Asn Ala Ala Leu Gln Asn His Asn
675 680 685

His Gln Gln Ile Ile Leu Asp Lys Gly Met Leu Val Ala Ile Asp Glu
690 695 700

Leu Met Gln Ser Leu Asn His Asn Gly Glu Thr Leu Arg Gln Lys Pro
705 710 715 720

Pro Val Gly Glu Ala Asp Pro Tyr Arg Val Lys Met Lys Leu Cys Ile
725 730 735

Leu Leu His Ala Phe Ser Thr Arg Val Val Thr Ile Asn Arg Val Met
740 745 750

```
Gly Tyr Leu Ser Ser Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
        755                 760                 765

Gly Gly Gly Gly Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
    770                 775                 780

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
785                 790                 795                 800

Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
                805                 810                 815

Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr
            820                 825                 830

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
        835                 840                 845

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
    850                 855                 860

Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Gly Trp Leu Gly Asn Phe Asp Tyr Trp Gly
865                 870                 875                 880

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
                885                 890                 895

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
            900                 905                 910

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
        915                 920                 925

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
    930                 935                 940

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
945                 950                 955                 960

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
                965                 970                 975

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
            980                 985                 990

Asp
```

<210> 220
<211> 2982
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 4G8 Fab-IL12-Fab（鼠類 IL-12；重鏈細胞因子融合構築體）

<400> 220
gaggtgcaat tgctggaaag cggcggagga ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60

agctgcgccg ccagcggctt caccttcagc agctacgcca tgtcttgggt ccgccaggcc 120

cctggaaagg gcctggaatg ggtgtccgcc atcagcggca gcggcggcag cacctactac 180

gccgacagcg tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac accgccgtgt actactgcgc caagggctgg 300

ctgggcaact tcgactactg gggccagggc actctggtca cagtgtctag cgctagcacc 360

aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 600

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggataaga aagttgagcc caaatcttgt 660

gactccggcg gaggagggag cggcggaggt ggctccggag ggggcggagc catgtgggag 720

ctggaaaagg acgtgtacgt ggtggaggtg gactggaccc ccgacgcccc tggcgagaca 780

gtgaacctga cctgcgacac ccccgaagag gacgacatca cctggaccag cgaccagcgg 840

cacggcgtga tcggcagcgg caagaccctg accatcaccg tgaaagagtt tctggacgcc 900

ggccagtaca cctgccacaa gggcggcgag acactgagcc acagccacct gctgctgcac 960

aagaaagaga acggcatctg gtccaccgag atcctgaaga acttcaagaa caagaccttc 1020

ctgaagtgcg aggcccccaa ctacagcggc cggttcacct gcagctggct ggtgcagcgg 1080

aacatggacc tgaagttcaa catcaagagc agcagcagcc cccctgacag cagggccgtg 1140

acctgcggca tggccagcct gagcgccgag aaggtgaccc tggaccagag ggactacgag 1200

aagtacagcg tgagctgcca ggaagatgtc acctgcccca ccgccgagga aaccctgccc 1260

atcgagctgg ccctggaagc ccggcagcag aacaagtacg agaactactc taccagcttc 1320

ttcatccggg acatcatcaa gcccgacccc cccaagaacc tgcagatgaa gcccctgaag 1380

aacagccagg tggaggtgtc ctgggagtac cctgacagct ggtccacccc cagaagctac 1440

ttcagcctga agttcttcgt gagaatccag cggaagaaag aaaagatgaa agagacagag 1500

gaaggctgca accagaaggg cgccttcttc gtcgagaaaa ccagcaccga ggtgcagtgc 1560

aagggcggca acgtgtgcgt gcaggcccag gaccggtact acaacagcag ctgcagcaag 1620

tgggcctgcg tgccctgcag agtgcggtct ggcggcgacg gctctggcgg cggaggaagc 1680

ggcggagggg gcagcagagt gatccccgtg agcggccctg cccggtgcct gagccagagc 1740

cggaacctgc tgaaaaccac cgacgacatg gtgaaaaccg ccagagagaa gctgaagcac 1800

tacagctgca cagccgagga catcgaccac gaggacatca cccgggacca gaccagcacc 1860

ctgaaaacct gcctgccccct ggaactgcac aaaaacgaga gctgcctggc cacccgggag 1920

acaagcagca ccacccgggg cagctgcctg cctccccaga aaacctccct gatgatgacc 1980

ctgtgcctgg gcagcatcta cgaggacctg aagatgtacc agaccgagtt ccaggccatc 2040

aacgccgccc tgcagaacca caatcaccag cagatcatcc tggacaaggg catgctggtc 2100

gccatcgacg agctgatgca gagcctgaac cacaacggcg aaaccctgcg gcagaaaccc 2160

cccgtgggcg aggccgaccc ctaccgggtg aagatgaagc tgtgcatcct gctgcacgcc 2220

ttcagcaccc gggtggtgac catcaaccgg gtgatgggct acctgtcctc tgccggggga 2280

gggggatccg gcggaggtgg ctctggcggt ggcggagagg tgcaattgct ggaaagcggc 2340

ggaggactgg tgcagcctgg cggcagcctg agactgagct gcgccgccag cggcttcacc 2400

ttcagcagct acgccatgtc ttgggtccgc caggcccctg gaaagggcct ggaatgggtg 2460

tccgccatca gcggcagcgg cggcagcacc tactacgccg acagcgtgaa gggccggttc 2520

accatcagcc gggacaacag caagaacacc ctgtacctgc agatgaacag cctgagagcc 2580

gaggacaccg ccgtgtacta ctgcgccaag ggctggctgg gcaacttcga ctactggggc 2640

cagggcactc tggtcacagt gtctagcgct agcaccaagg gcccatcggt cttccccctg 2700

gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac 2760

tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac 2820

accttcccgg ctgtcctaca gtcctcagga ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg 2880

ccctccagca gcttgggcac ccagacctac atctgcaacg tgaatcacaa gcccagcaac 2940

accaaggtgg ataagaaagt tgagcccaaa tcttgtgact ga 2982

<210> 221
<211> 603
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 28H1 Fab-IL2-Fab（重鏈細胞因子融合構築體）

<400> 221

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

```
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser His
            20                  25                  30

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

Ser Ala Ile Trp Ala Ser Gly Glu Gln Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
    50                  55                  60

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

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

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

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
    130                 135                 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145                 150                 155                 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
                165                 170                 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
            180                 185                 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
        195                 200                 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Ser Gly Gly Gly
    210                 215                 220

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Pro Thr Ser Ser
225                 230                 235                 240

Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu
                245                 250                 255

Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr
            260                 265                 270
```

```
Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu
        275                 280                 285

Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val
    290                 295                 300

Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu
305                 310                 315                 320

Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr
                325                 330                 335

Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe
            340                 345                 350

Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
        355                 360                 365

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Glu
    370                 375                 380

Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
385                 390                 395                 400

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser His Ala
                405                 410                 415

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
            420                 425                 430

Ala Ile Trp Ala Ser Gly Glu Gln Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
        435                 440                 445

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
    450                 455                 460

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys
465                 470                 475                 480

Gly Trp Leu Gly Asn Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
                485                 490                 495

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
            500                 505                 510

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
        515                 520                 525
```

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
530 535 540

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
545 550 555 560

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
565 570 575

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
580 585 590

Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
595 600

<210> 222
<211> 1812
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 28H1 Fab-IL2-Fab（重鏈細胞因子融合構築體）

<400> 222
gaagtgcagc tgctggaatc cggcggaggc ctggtgcagc ctggcggatc tctgagactg 60

tcctgcgccg cctccggctt caccttctcc tcccacgcca tgtcctgggt ccgacaggct 120

cctggcaaag gcctggaatg ggtgtccgcc atctgggcct ccggcgagca gtactacgcc 180

gactctgtga agggccggtt caccatctcc cgggacaact ccaagaacac cctgtacctg 240

cagatgaact ccctgcgggc cgaggacacc gccgtgtact actgtgccaa gggctggctg 300

ggcaacttcg actactgggg acagggcacc ctggtcaccg tgtccagcgc tagcaccaag 360

ggaccctccg tgttcccccc ggcccccctcc agcaagtcta cctctggcgg caccgccgct 420

ctgggctgcc tggtcaagga ctacttcccc gagcccgtga ccgtgtcctg gaactctggc 480

gccctgacca gcggcgtcca cacctttcca gccgtgctgc agtcctccgg cctgtactcc 540

ctgtcctccg tcgtgaccgt gccctccagc tctctgggca cccagaccta catctgcaac 600

gtgaaccaca agccctccaa caccaaggtg gacaagaagg tggaacccaa gtcctgcgac 660

agtggtgggg gaggatctgg tggcggaggt tctggcggag gtggcgctcc tacatcctcc 720

agcaccaaga aaacccagct ccagctggaa catctcctgc tggatctgca gatgatcctg 780

aacggcatca acaactacaa gaaccccaag ctgacccgga tgctgacctt caagttctac 840

atgcccaaga aggccaccga gctgaaacat ctgcagtgcc tggaagagga actgaagcct 900

ctggaagagg tgctgaacct ggcccagtcc aagaacttcc acctgaggcc tcgggacctg 960

atctccaaca tcaacgtgat cgtgctggaa ctgaagggct ccgagacaac cttcatgtgc 1020

gagtacgccg acgagacagc taccatcgtg gaatttctga accggtggat caccttcgcc 1080

cagtccatca tctccaccct gacctccggt ggtggcggat ccgggggagg gggttctggc 1140

ggaggcggag aagtgcagct gctggaatcc ggcggaggcc tggtgcagcc tggcggatct 1200

ctgagactgt cctgcgccgc ctccggcttc accttctcct cccacgccat gtcctgggtc 1260

cgacaggctc caggcaaggg cctggaatgg gtgtccgcca tctgggcctc cggcgagcag 1320

tactacgccg actctgtgaa gggccggttc accatctccc gggacaactc caagaacacc 1380

ctgtacctgc agatgaactc cctgcgggcc gaggacaccg ccgtgtacta ctgtgccaag 1440

ggctggctgg gcaacttcga ctactggggc cagggcaccc tggtcaccgt gtcctccgcc 1500

tctaccaagg gcccctccgt gttccctctg gccccctcca gcaagtctac ctctggcggc 1560

accgccgctc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg agcccgtgac cgtgtcctgg 1620

aactctggcg ccctgaccag cggcgtgcac acctttccag ccgtgctgca gtcctccggc 1680

ctgtactccc tgtcctccgt cgtgaccgtg ccctccagct ctctgggcac ccagacctac 1740

atctgcaacg tgaaccacaa gccctccaac accaaggtgg acaagaaggt ggaacccaag 1800

tcctgcgact ga 1812

<210> 223
<211> 605
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 29B11 Fab-IL2-Fab（重鏈細胞因子融合構築體）

<400> 223

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

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

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

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

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Ser Gly Gly
210 215 220

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Pro Thr Ser
225 230 235 240

Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp
245 250 255

Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu
260 265 270

Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu
275 280 285

Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu
290 295 300

Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp
305 310 315 320

Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu
325 330 335

Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu

340 345 350

Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu
355 360 365

Thr Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
370 375 380

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
385 390 395 400

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
405 410 415

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
420 425 430

Ser Ala Ile Ile Gly Ser Gly Gly Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
435 440 445

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
450 455 460

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
465 470 475 480

Ala Lys Gly Trp Phe Gly Gly Phe Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
485 490 495

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
500 505 510

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
515 520 525

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
530 535 540

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
545 550 555 560

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
565 570 575

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
580 585 590

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
595 600 605

<210> 224
<211> 1818
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 29B11 Fab-IL2-Fab（重鏈細胞因子融合構築體）

<400> 224
gaagtgcagc tgctggaatc cggcggaggc ctggtgcagc ctggcggatc tctgagactg 60

tcctgcgccg cctccggctt caccttctcc tcctacgcca tgtcctgggt ccgacaggct 120

cctggcaaag gcctggaatg ggtgtccgcc atcatcggct ccggcggcat cacctactac 180

gccgactctg tgaagggccg gttcaccatc tcccgggaca actccaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga actccctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtgc caagggctgg 300

ttcggaggct tcaactactg gggacagggc accctggtca ccgtgtccag cgctagcacc 360

aagggaccct ccgtgttccc cctggccccc tccagcaagt ctacctctgg cggcaccgcc 420

gctctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgagcccg tgaccgtgtc ctggaactct 480

ggcgccctga ccagcggcgt ccacaccttt ccagccgtgc tgcagtcctc cggcctgtac 540

tccctgtcct ccgtcgtgac cgtgccctcc agctctctgg gcacccagac ctacatctgc 600

aacgtgaacc acaagccctc caacaccaag gtggacaaga aggtggaacc caagtcctgc 660

gacagtggtg ggggaggatc tggtggcgga ggttctggcg gaggtggcgc tcctacatcc 720

tccagcacca agaaaaccca gctccagctg gaacatctcc tgctggatct gcagatgatc 780

ctgaacggca tcaacaacta caagaacccc aagctgaccc ggatgctgac cttcaagttc 840

tacatgccca agaaggccac cgagctgaaa catctgcagt gcctggaaga ggaactgaag 900

cctctggaag aggtgctgaa cctggcccag tccaagaact tccacctgag gcctcgggac 960

ctgatctcca acatcaacgt gatcgtgctg gaactgaagg gctccgagac aaccttcatg 1020

tgcgagtacg ccgacgagac agctaccatc gtggaatttc tgaaccggtg gatcaccttc 1080

gcccagtcca tcatctccac cctgacctcc ggtggtggcg gatccggggg aggggttct 1140

ggcggaggcg gagaagtgca gctgctggaa tccggcggag gcctggtgca gcctggcgga 1200

tctctgagac tgtcctgcgc cgcctccggc ttcaccttct cctcctatgc catgtcctgg 1260

gtccgacagg ctccaggcaa gggcctggaa tgggtgtccg ccatcatcgg ctccggcggc 1320

atcacctact acgccgactc tgtgaagggc cggttcacca tctcccggga caactccaag 1380

aacaccctgt acctgcagat gaactccctg cgggccgagg acaccgccgt gtactactgt 1440

gccaagggct ggttcggagg cttcaactac tggggccagg gcaccctggt caccgtgtcc 1500

tccgcctcta ccaagggccc ctccgtgttc cctctggccc cctccagcaa gtctacctct 1560

ggcggcaccg ccgctctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgagcc cgtgaccgtg 1620

tcctggaact ctggcgccct gaccagcggc gtgcacacct ttccagccgt gctgcagtcc 1680

tccggcctgt actccctgtc ctccgtcgtg accgtgccct ccagctctct gggcacccag 1740

acctacatct gcaacgtgaa ccacaagccc tccaacacca aggtggacaa gaaggtggaa 1800

cccaagtcct gcgactga 1818

<210> 225
<211> 605
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 19G1 Fab-IL2-Fab（重鏈細胞因子融合構築體）

<400> 225

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

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

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

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

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

```
Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
                165                 170                 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
            180                 185                 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
        195                 200                 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Ser Gly Gly
    210                 215                 220

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Pro Thr Ser
225                 230                 235                 240

Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp
                245                 250                 255

Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu
            260                 265                 270

Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu
        275                 280                 285

Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu
    290                 295                 300

Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp
305                 310                 315                 320

Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu
                325                 330                 335

Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu
            340                 345                 350

Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu
        355                 360                 365

Thr Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
    370                 375                 380

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
385                 390                 395                 400

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
                405                 410                 415
```

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
420 425 430

Ser Ala Ile Ile Ser Ser Gly Gly Leu Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
435 440 445

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
450 455 460

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
465 470 475 480

Ala Lys Gly Trp Phe Gly Gly Phe Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
485 490 495

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
500 505 510

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
515 520 525

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
530 535 540

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
545 550 555 560

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
565 570 575

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
580 585 590

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
595 600 605

<210> 226
<211> 1818
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 19G1 Fab-IL2-Fab（重鏈細胞因子融合構築體）

<400> 226
gaggtgcagc tgctcgaaag cggcggagga ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60

tcttgcgccg ccagcggctt caccttcagc agctacgcca tgagctgggt ccgccaggcc 120

cctggcaagg gactggaatg ggtgtccgcc atcatcagct ctggcggcct gacctactac 180

gccgacagcg tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc caagggatgg 300

ttcggcggct tcaactactg gggacagggc accctggtca cagtgtccag cgctagcacc 360

aagggaccca gcgtgttccc cctggccccc agcagcaaga gcacatctgg cggaacagcc 420

gccctgggct gcctggtcaa agactacttc cccgagcccg tgaccgtgtc ctggaacagc 480

ggagccctga ccagcggcgt gcacaccttt ccagccgtgc tgcagagcag cggcctgtac 540

agcctgagca gcgtggtcac cgtgcctagc tctagcctgg gcacccagac ctacatctgc 600

aacgtgaacc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aggtggaacc caagagctgc 660

gactccggcg gaggcggatc tggcggtgga ggctccggag gcggaggcgc tcctactagc 720

agctccacca agaaaaccca gctccagctg gaacatctgc tgctggatct gcagatgatc 780

ctgaacggca tcaacaacta caagaacccc aagctgaccc ggatgctgac cttcaagttc 840

tacatgccca agaaggccac cgaactgaaa catctgcagt gcctggaaga ggaactgaag 900

cctctggaag aggtgctgaa cctggcccag agcaagaact tccacctgag gcccagggac 960

ctgatcagca acatcaacgt gatcgtgctg gaactgaagg gcagcgagac aaccttcatg 1020

tgcgagtacg ccgacgagac agccaccatc gtggaatttc tgaaccggtg gatcaccttc 1080

gcccagagca tcatcagcac cctgacaagc ggaggcggcg gatccggcgg aggcggatct 1140

ggcggaggag gcgaggtcca gctgctcgaa agcggcggag gactggtgca gcctggcggc 1200

agcctgagac tgtcttgcgc cgccagcggc ttcaccttca gcagctacgc catgagctgg 1260

gtccgccagg cccctggcaa gggactggaa tgggtgtccg ccatcatcag ctctggcggc 1320

ctgacctact acgccgacag cgtgaagggc cggttcacca tcagccggga caacagcaag 1380

aacaccctgt acctgcagat gaacagcctg cgggccgagg acaccgccgt gtactactgc 1440

gccaagggat ggttcggcgg cttcaactac tggggacagg gcaccctggt cacagtgtcc 1500

agcgccagca ccaagggccc cagcgtgttc cccctggccc ccagcagcaa gagcacatct 1560

ggcggaacag ccgccctggg ctgcctggtc aaagactact tccccgagcc cgtgaccgtg 1620

tcctggaaca gcggagccct gaccagcggc gtgcacacct ttccagccgt gctgcagagc 1680

agcggcctgt acagcctgag cagcgtggtc accgtgccta gctctagcct gggcacccag 1740

acctacatct gcaacgtgaa ccacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaggtggaa 1800

cccaagagct gcgactga 1818

<210> 227
<211> 605
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 20G8 Fab-IL2-Fab（重鏈細胞因子融合構築體）

<400> 227

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

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

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

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

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
        115                 120                 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
    130                 135                 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145                 150                 155                 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
                165                 170                 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
            180                 185                 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
        195                 200                 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Ser Gly Gly
    210                 215                 220

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Pro Thr Ser
225                 230                 235                 240
```

```
Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp
                245                 250                 255

Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu
            260                 265                 270

Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu
        275                 280                 285

Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu
    290                 295                 300

Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp
305                 310                 315                 320

Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu
                325                 330                 335

Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu
            340                 345                 350

Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu
        355                 360                 365

Thr Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
    370                 375                 380

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
385                 390                 395                 400

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
                405                 410                 415

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
            420                 425                 430

Ser Ala Ile Ile Gly Ser Gly Ser Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
        435                 440                 445

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
    450                 455                 460

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
465                 470                 475                 480

Ala Lys Gly Trp Phe Gly Gly Phe Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
```

485 490 495

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
500 505 510

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
515 520 525

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
530 535 540

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
545 550 555 560

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
565 570 575

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
580 585 590

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
595 600 605

<210> 228
<211> 1818
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 20G8 Fab-IL2-Fab（重鏈細胞因子融合構築體）

<400> 228
gaggtgcagc tgctcgaaag cggcggagga ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60

tcttgcgccg ccagcggctt caccttcagc agctacgcca tgagctgggt ccgccaggcc 120

cctggcaagg gactggaatg ggtgtccgcc atcatcggct ctggcagccg gacctactac 180

gccgacagcg tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc caagggatgg 300

ttcggcggct tcaactactg gggacagggc accctggtca cagtgtccag cgctagcacc 360

aagggaccca gcgtgttccc cctggccccc agcagcaaga gcacatctgg cggaacagcc 420

gccctgggct gcctggtcaa agactacttc cccgagcccg tgaccgtgtc ctggaacagc 480

ggagccctga ccagcggcgt gcacaccttt ccagccgtgc tgcagagcag cggcctgtac 540

agcctgagca gcgtggtcac cgtgcctagc tctagcctgg gcacccagac ctacatctgc 600

aacgtgaacc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aggtggaacc caagagctgc 660

gactccggcg gaggcggatc tggcggtgga ggctccggag gcggaggcgc tcctactagc 720

agctccacca agaaaaccca gctccagctg gaacatctgc tgctggatct gcagatgatc 780

ctgaacggca tcaacaacta caagaacccc aagctgaccc ggatgctgac cttcaagttc 840

tacatgccca agaaggccac cgaactgaaa catctgcagt gcctggaaga ggaactgaag 900

cctctggaag aggtgctgaa cctggcccag agcaagaact tccacctgag gcccagggac 960

ctgatcagca acatcaacgt gatcgtgctg gaactgaagg gcagcgagac aaccttcatg 1020

tgcgagtacg ccgacgagac agccaccatc gtggaatttc tgaaccggtg gatcaccttc 1080

gcccagagca tcatcagcac cctgacaagc ggaggcggcg gatccggcgg aggcggatct 1140

ggcggaggag gcgaggtcca gctgctcgaa agcggcggag gactggtgca gcctggcggc 1200

agcctgagac tgtcttgcgc cgccagcggc ttcaccttca gcagctacgc catgagctgg 1260

gtccgccagg cccctggcaa gggactggaa tgggtgtccg ccatcatcgg ctctggcagc 1320

cggacctact acgccgacag cgtgaagggc cggttcacca tcagccggga caacagcaag 1380

aacaccctgt acctgcagat gaacagcctg cgggccgagg acaccgccgt gtactactgc 1440

gccaagggat ggttcggcgg cttcaactac tggggacagg gcaccctggt cacagtgtcc 1500

agcgccagca ccaagggccc cagcgtgttc cccctggccc ccagcagcaa gagcacatct 1560

ggcggaacag ccgccctggg ctgcctggtc aaagactact tccccgagcc cgtgaccgtg 1620

tcctggaaca gcggagccct gaccagcggc gtgcacacct ttccagccgt gctgcagagc 1680

agcggcctgt acagcctgag cagcgtggtc accgtgccta gctctagcct gggcacccag 1740

acctacatct gcaacgtgaa ccacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaggtggaa 1800

cccaagagct gcgactga 1818

<210> 229
<211> 215
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 3F2輕鏈

<400> 229

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

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

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

Ile Asn Val Gly Ser Arg Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Ile Met Leu Pro
85 90 95

Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 230
<211> 648
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 3F2輕鏈

<400> 230
gagatcgtgc tgacccagtc ccccggcacc ctgtctctga gccctggcga gagagccacc 60

ctgtcctgca gagcctccca gtccgtgacc tcctcctacc tcgcctggta tcagcagaag 120

cccggccagg cccctcggct gctgatcaac gtgggcagtc ggagagccac cggcatccct 180

gaccggttct ccggctctgg ctccggcacc gacttcaccc tgaccatctc ccggctggaa 240

cccgaggact tcgccgtgta ctactgccag cagggcatca tgctgccccc cacctttggc 300

cagggcacca aggtggaaat caagcgtacg gtggccgctc cctccgtgtt catcttccca 360

ccctccgacg agcagctgaa gtccggcacc gcctccgtcg tgtgcctgct gaacaacttc 420

taccccgcg aggccaaggt gcagtggaag gtggacaacg ccctgcagtc cggcaactcc 480

caggaatccg tcaccgagca ggactccaag gacagcacct actccctgtc ctccaccctg 540

accctgtcca aggccgacta cgagaagcac aaggtgtacg cctgcgaagt gacccaccag 600

ggcctgtcca gccccgtgac caagtccttc aaccggggcg agtgctga 648

<210> 231
<211> 215
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 4G8輕鏈

<400> 231

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

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

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

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

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

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

Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu

165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 232
<211> 648
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 4G8輕鏈

<400> 232
gagatcgtgc tgacccagtc ccccggcacc ctgtctctga gccctggcga gagagccacc 60

ctgtcctgca gagcctccca gtccgtgtcc cggtcctacc tcgcctggta tcagcagaag 120

cccggccagg cccctcggct gctgatcatc ggcgcctcta ccagagccac cggcatccct 180

gaccggttct ccggctctgg ctccggcacc gacttcaccc tgaccatctc ccggctggaa 240

cccgaggact tcgccgtgta ctactgccag cagggccagg tcatccctcc cacctttggc 300

cagggcacca aggtggaaat caagcgtacg gtggccgctc cctccgtgtt catcttccca 360

ccctccgacg agcagctgaa gtccggcacc gcctccgtcg tgtgcctgct gaacaacttc 420

taccccgcg aggccaaggt gcagtggaag gtggacaacg ccctgcagtc cggcaactcc 480

caggaatccg tcaccgagca ggactccaag gacagcacct actccctgtc ctccaccctg 540

accctgtcca aggccgacta cgagaagcac aaggtgtacg cctgcgaagt gacccaccag 600

ggcctgtcca gccccgtgac caagtccttc aaccggggcg agtgctga 648

<210> 233
<211> 215
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 3D9輕鏈

<400> 233

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

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

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

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

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

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

Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
            100                 105                 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
        115                 120                 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
    130                 135                 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145                 150                 155                 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
                165                 170                 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
            180                 185                 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
        195                 200                 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215
```

<210> 234
<211> 648
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 3D9輕鏈

<400> 234
gaaatcgtgt taacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcttgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggagcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg atccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagggtcagc ttattccccc tacgttcggc 300

caggggacca aagtggaaat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 360

ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420

tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 480

caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 540

acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 600

ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgttag 648

<210> 235
<211> 215
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 2F11 輕鏈

<400> 235

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

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

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

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

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

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

Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 236
<211> 648
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 2F11輕鏈

<400> 236
gaaatcgtgt taacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcttgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggagcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg atccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagggtcagt atactccccc cacgttcggc 300

caggggacca aagtggaaat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 360

ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420

tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 480

caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 540

acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 600

ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgttag 648

<210> 237
<211> 215
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 4B3輕鏈

<400> 237

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

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

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

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

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

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

Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
            100                 105                 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
        115                 120                 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
    130                 135                 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145                 150                 155                 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
                165                 170                 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
            180                 185                 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
        195                 200                 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215
```

<210> 238
<211> 648
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>

<223> 4B3 輕鏈

<400> 238
gaaatcgtgt taacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcttgca gggccagtca gagtgttagc agcaattact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggcgcctaca tcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg atccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagggtcagg ttattccccc tacgttcggc 300

caggggacca aagtggaaat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 360

ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420

tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 480

caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 540

acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 600

ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgttag 648

<210> 239
<211> 613
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 2B10 Fab-IL2-Fab（重鏈細胞因子融合構築體）

<400> 239

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

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

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Leu Tyr Gly Tyr Ala Tyr Tyr Gly Ala Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

```
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Asp Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
                245                 250                 255

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
            260                 265                 270

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
        275                 280                 285

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
    290                 295                 300

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
305                 310                 315                 320

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
                325                 330                 335

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
            340                 345                 350

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile
        355                 360                 365
```

```
Ile Ser Thr Leu Thr Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
    370                 375                 380

Gly Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
385                 390                 395                 400

Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr
                405                 410                 415

Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
            420                 425                 430

Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr
        435                 440                 445

Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr
    450                 455                 460

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
465                 470                 475                 480

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu Tyr Gly Tyr Ala Tyr Tyr Gly Ala Phe
                485                 490                 495

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
            500                 505                 510

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
        515                 520                 525

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
    530                 535                 540

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
545                 550                 555                 560

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
                565                 570                 575

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
            580                 585                 590

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
        595                 600                 605

Pro Lys Ser Cys Asp
```

610

<210> 240
<211> 1842
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 2B10 Fab-IL2-Fab（重鏈細胞因子融合構築體）

<400> 240
caggtgcaat tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60

tcctgcaagg cctccggagg cacattcagc agctacgcta taagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggctcgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttggtac agcaaactac 180

gcacagaagt tccagggcag ggtcaccatt actgcagaca aatccacgag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac accgccgtgt attactgtgc gagactgtac 300

ggttacgctt actacggtgc ttttgactac tggggccaag ggaccaccgt gaccgtctcc 360

tcagctagca ccaagggccc atcggtcttc cccctggcac cctcctccaa gagcacctct 420

gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg 480

tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc 540

tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcagctt gggcacccag 600

acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggataa gaaagttgag 660

cccaaatctt gtgactccgg cggaggaggg agcggcggag gtggctccgg aggtggcgga 720

gcacctactt caagttctac aaagaaaaca cagctacaac tggagcattt actgctggat 780

ttacagatga ttttgaatgg aattaataat tacaagaatc ccaaactcac caggatgctc 840

acatttaagt tttacatgcc caagaaggcc acagaactga aacatcttca gtgtctagaa 900

gaagaactca aacctctgga ggaagtgcta aatttagctc aaagcaaaaa ctttcactta 960

agacccaggg acttaatcag caatatcaac gtaatagttc tggaactaaa gggatctgaa 1020

acaacattca tgtgtgaata tgctgatgag acagcaacca ttgtagaatt tctgaacaga 1080

tggattacct ttgcccaaag catcatctca acactgactt ccggcggagg aggatccggc 1140

ggaggtggct ctggcggtgg cggacaggtg caattggtgc agtctggggc tgaggtgaag 1200

aagcctgggt cctcggtgaa ggtctcctgc aaggcctccg gaggcacatt cagcagctac 1260

gctataagct gggtgcgaca ggcccctgga caagggctcg agtggatggg agggatcatc 1320

cctatctttg gtacagcaaa ctacgcacag aagttccagg gcagggtcac cattactgca 1380

gacaaatcca cgagcacagc ctacatggag ctgagcagcc tgagatctga ggacaccgcc 1440

gtgtattact gtgcgagact gtacggttac gcttactacg gtgcttttga ctactggggc 1500

caagggacca ccgtgaccgt ctcctcagct agcaccaagg gcccatcggt cttccccctg 1560

gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac 1620

tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac 1680

accttcccgg ctgtcctaca gtcctcagga ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg 1740

ccctccagca gcttgggcac ccagacctac atctgcaacg tgaatcacaa gcccagcaac 1800

accaaggtgg ataagaaagt tgagcccaaa tcttgtgact ga 1842

<210> 241
<211> 613
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> C3B6 Fab-IL2-Fab（重鏈細胞因子融合構築體）

<400> 241

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

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

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

Gly Ala Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Leu Tyr Gly Tyr Ala Tyr Tyr Gly Ala Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala

```
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Asp Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
                245                 250                 255

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
            260                 265                 270

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
        275                 280                 285

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
    290                 295                 300

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
305                 310                 315                 320

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
                325                 330                 335

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
            340                 345                 350

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile
        355                 360                 365

Ile Ser Thr Leu Thr Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
    370                 375                 380

Gly Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
385                 390                 395                 400

Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr
                405                 410                 415
```

```
Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
            420                 425                 430

Leu Glu Trp Met Gly Ala Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn Tyr
        435                 440                 445

Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr
    450                 455                 460

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
465                 470                 475                 480

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu Tyr Gly Tyr Ala Tyr Tyr Gly Ala Phe
                485                 490                 495

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
            500                 505                 510

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
        515                 520                 525

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
    530                 535                 540

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
545                 550                 555                 560

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
                565                 570                 575

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
            580                 585                 590

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
        595                 600                 605

Pro Lys Ser Cys Asp
    610
```

<210> 242
<211> 1842
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> C3B6 Fab-IL2-Fab（重鏈細胞因子融合構築體）

<400> 242
caggtgcaat tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60

tcctgcaagg cctccggagg cacattcagc agctacgcta taagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggctcgagtg gatgggagct atcatcccga tccttggtat cgcaaactac 180

gcacagaagt tccagggcag ggtcaccatt actgcagaca aatccacgag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac accgccgtgt attactgtgc gagactgtac 300

ggttacgctt actacggtgc ttttgactac tggggccaag ggaccaccgt gaccgtctcc 360

tcagctagca ccaagggccc atcggtcttc cccctggcac cctcctccaa gagcacctct 420

gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg 480

tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc 540

tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcagctt gggcacccag 600

acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggataa gaaagttgag 660

cccaaatctt gtgactccgg cggaggaggg agcggcggag gtggctccgg aggtggcgga 720

gcacctactt caagttctac aaagaaaaca cagctacaac tggagcattt actgctggat 780

ttacagatga ttttgaatgg aattaataat tacaagaatc ccaaactcac caggatgctc 840

acatttaagt tttacatgcc caagaaggcc acagaactga aacatcttca gtgtctagaa 900

gaagaactca aacctctgga ggaagtgcta aatttagctc aaagcaaaaa ctttcactta 960

agacccaggg acttaatcag caatatcaac gtaatagttc tggaactaaa gggatctgaa 1020

acaacattca tgtgtgaata tgctgatgag acagcaacca ttgtagaatt tctgaacaga 1080

tggattacct ttgcccaaag catcatctca acactgactt ccggcggagg aggatccggc 1140

ggaggtggct ctggcggtgg cggacaggtg caattggtgc agtctggggc tgaggtgaag 1200

aagcctgggt cctcggtgaa ggtctcctgc aaggcctccg gaggcacatt cagcagctac 1260

gctataagct gggtgcgaca ggcccctgga caagggctcg agtggatggg agctatcatc 1320

ccgatccttg gtatcgcaaa ctacgcacag aagttccagg gcagggtcac cattactgca 1380

gacaaatcca cgagcacagc ctacatggag ctgagcagcc tgagatctga ggacaccgcc 1440

gtgtattact gtgcgagact gtacggttac gcttactacg gtgcttttga ctactggggc 1500

caagggacca ccgtgaccgt ctcctcagct agcaccaagg gcccatcggt cttccccctg 1560

gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac 1620

tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac 1680

accttcccgg ctgtcctaca gtcctcagga ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg 1740

ccctccagca gcttgggcac ccagacctac atctgcaacg tgaatcacaa gcccagcaac 1800

accaaggtgg ataagaaagt tgagcccaaa tcttgtgact ga 1842

<210> 243
<211> 613

<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 6A12 Fab-IL2-Fab（重鏈細胞因子融合構築體）

<400> 243

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

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

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

Gly Val Ile Ile Pro Ile Leu Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Leu Tyr Gly Tyr Ala Tyr Tyr Gly Ala Phe Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220
```

```
Asp Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
                245                 250                 255

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
            260                 265                 270

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
        275                 280                 285

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
    290                 295                 300

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
305                 310                 315                 320

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
                325                 330                 335

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
            340                 345                 350

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile
        355                 360                 365

Ile Ser Thr Leu Thr Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
    370                 375                 380

Gly Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
385                 390                 395                 400

Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr
                405                 410                 415

Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
            420                 425                 430

Leu Glu Trp Met Gly Val Ile Ile Pro Ile Leu Gly Thr Ala Asn Tyr
        435                 440                 445

Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr
    450                 455                 460

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
465                 470                 475                 480
```

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu Tyr Gly Tyr Ala Tyr Tyr Gly Ala Phe
485 490 495

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
500 505 510

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
515 520 525

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
530 535 540

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
545 550 555 560

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
565 570 575

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
580 585 590

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
595 600 605

Pro Lys Ser Cys Asp
610

<210> 244
<211> 1842
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 6A12 Fab-IL2-Fab（重鏈細胞因子融合構築體）

<400> 244
caggtgcaat tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60

tcctgcaagg cctccggagg cacattcagc agctatgcta taagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggctcgagtg gatgggagtg atcatcccta tccttggtac cgcaaactac 180

gcacagaagt tccagggcag ggtcaccatt actgcagaca aatccacgag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac accgccgtgt attactgtgc gagactgtac 300

ggttacgctt actacggtgc ttttgactac tggggccaag ggaccaccgt gaccgtctcc 360

tcagctagca ccaagggccc atcggtcttc cccctggcac cctcctccaa gagcacctct 420

gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg 480

tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc 540

tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcagctt gggcacccag 600

acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggataa gaaagttgag 660

cccaaatctt gtgactccgg cggaggaggg agcggcggag gtggctccgg aggtggcgga 720

gcacctactt caagttctac aaagaaaaca cagctacaac tggagcattt actgctggat 780

ttacagatga ttttgaatgg aattaataat tacaagaatc ccaaactcac caggatgctc 840

acatttaagt tttacatgcc caagaaggcc acagaactga aacatcttca gtgtctagaa 900

gaagaactca aacctctgga ggaagtgcta aatttagctc aaagcaaaaa ctttcactta 960

agacccaggg acttaatcag caatatcaac gtaatagttc tggaactaaa gggatctgaa 1020

acaacattca tgtgtgaata tgctgatgag acagcaacca ttgtagaatt tctgaacaga 1080

tggattacct ttgcccaaag catcatctca acactgactt ccggcggagg aggatccggc 1140

ggaggtggct ctggcggtgg cggacaggtg caattggtgc agtctggggc tgaggtgaag 1200

aagcctgggt cctcggtgaa ggtctcctgc aaggcctccg gaggcacatt cagcagctat 1260

gctataagct gggtgcgaca ggcccctgga caagggctcg agtggatggg agtgatcatc 1320

cctatccttg gtaccgcaaa ctacgcacag aagttccagg gcagggtcac cattactgca 1380

gacaaatcca cgagcacagc ctacatggag ctgagcagcc tgagatctga ggacaccgcc 1440

gtgtattact gtgcgagact gtacggttac gcttactacg gtgcttttga ctactggggc 1500

caagggacca ccgtgaccgt ctcctcagct agcaccaagg gcccatcggt cttccccctg 1560

gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac 1620

tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac 1680

accttcccgg ctgtcctaca gtcctcagga ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg 1740

ccctccagca gcttgggcac ccagacctac atctgcaacg tgaatcacaa gcccagcaac 1800

accaaggtgg ataagaaagt tgagcccaaa tcttgtgact ga 1842

<210> 245
<211> 214
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 2B10輕鏈

<400> 245

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Asn Gly Leu Gln Pro Ala
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195                 200                 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 246
<211> 645
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 2B10輕鏈

<400> 246
gatatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtcggaga ccgggtcacc 60

atcacctgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtacca gcagaagcca 120

gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcagagtgg cgtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc cgggacagag ttcactctca ccatcagcag cttgcagcct 240

gaagattttg ccacctatta ctgcttgcag aatggtctgc agcccgcgac gtttggccag 300

ggcaccaaag tcgagatcaa gcgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gttag 645

<210> 247
<211> 214
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> D1A2 輕鏈

<400> 247

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Asn Gly Leu Gln Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 248
<211> 645
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> D1A2輕鏈

<400> 248
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtcggaga ccgggtcacc 60

atcacctgcc gggcaagtca ggggattcgt aatgatttag gctggtacca gcagaagcca 120

gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgat gcttacagct tgcagagtgg cgtcccatca 180

aggttcagcg gcggtggatc cgggacagag ttcactctca ccatcagcag cttgcagcct 240

gaagattttg ccacctatta ctgcttgcag aatggtctgc agcccgcgac gtttggccag 300

ggcaccaaag tcgagatcaa gcgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gttag 645

<210> 249
<211> 214
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> O7D8輕鏈

<400> 249

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Asn Gly Leu Gln Pro Ala
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195                 200                 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 250
<211> 645
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>

<223> O7D8輕鏈

<400> 250
gatatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtcggaga ccgggtcacc 60

atcacctgcc gggcaagtca gagcattcgt aatgttttag gctggtacca gcagaagcca 120

gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgat gtgtccagtt tgcagagtgg cgtcccatca 180

aggttcagcg gcggtggatc cgggacagag ttcactctca ccatcagcag cttgcagcct 240

gaagattttg ccacctatta ctgcttgcag aatggtctgc agcccgcgac gtttggccag 300

ggcaccaaag tcgagatcaa gcgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gttag 645

<210> 251
<211> 615
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> MHLG1 Fab-IL2-Fab（重鏈細胞因子融合構築體）

<400> 251

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 Asn Tyr
20 25 30

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

Ala Glu Ile Arg Leu Lys Ser Asn Asn Phe Gly Arg Tyr Tyr Ala Ala
50 55 60

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

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

Tyr Cys Thr Thr Tyr Gly Asn Tyr Val Gly His Tyr Phe Asp His Trp
100 105 110

```
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
        115                 120                 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
    130                 135                 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145                 150                 155                 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
                165                 170                 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
            180                 185                 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
        195                 200                 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
    210                 215                 220

Cys Asp Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Gly Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu
                245                 250                 255

His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr
            260                 265                 270

Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro
        275                 280                 285

Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu
    290                 295                 300

Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His
305                 310                 315                 320

Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu
                325                 330                 335

Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr
            340                 345                 350

Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser
        355                 360                 365
```

```
Ile Ile Ser Thr Leu Thr Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
    370                 375                 380

Ser Gly Gly Gly Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
385                 390                 395                 400

Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
                405                 410                 415

Thr Phe Ser Asn Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
            420                 425                 430

Gly Leu Glu Trp Val Ala Glu Ile Arg Leu Lys Ser Asn Asn Phe Gly
        435                 440                 445

Arg Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
    450                 455                 460

Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu
465                 470                 475                 480

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Thr Tyr Gly Asn Tyr Val Gly His
                485                 490                 495

Tyr Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala
            500                 505                 510

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
        515                 520                 525

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
    530                 535                 540

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
545                 550                 555                 560

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

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
            580                 585                 590

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
        595                 600                 605

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
```

610 615

<210> 252
<211> 1848
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> MHLG1 Fab-IL2-Fab（重鏈細胞因子融合構築體）

<400> 252
gaagtgcagc tggtggagtc tggaggaggc ttggtcaagc ctggcgggtc cctgcggctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacatttagc aactattgga tgaactgggt gcggcaggct 120

cctggaaagg gcctcgagtg ggtggccgag atcagattga aatccaataa cttcggaaga 180

tattacgctg caagcgtgaa gggccggttc accatcagca gagatgattc caagaacacg 240

ctgtacctgc agatgaacag cctgaagacc gaggatacgg ccgtgtatta ctgtaccaca 300

tacggcaact acgttgggca ctacttcgac cactggggcc aagggaccac cgtcaccgtc 360

tccagtgcta gcaccaaggg cccatcggtc ttcccctgg caccctcctc caagagcacc 420

tctgggggca cagcggccct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga accggtgacg 480

gtgtcgtgga actcaggcgc cctgaccagc ggcgtgcaca ccttcccggc tgtcctacag 540

tcctcaggac tctactccct cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcag cttgggcacc 600

cagacctaca tctgcaacgt gaatcacaag cccagcaaca ccaaggtgga taagaaagtt 660

gagcccaaat cttgtgactc cggcggagga gggagcggcg gaggtggctc cggaggtggc 720

ggagcaccta cttcaagttc tacaaagaaa acacagctac aactggagca tttactgctg 780

gatttacaga tgattttgaa tggaattaat aattacaaga atcccaaact caccaggatg 840

ctcacattta agttttacat gcccaagaag gccacagaac tgaaacatct tcagtgtcta 900

gaagaagaac tcaaacctct ggaggaagtg ctaaatttag ctcaaagcaa aaactttcac 960

ttaagaccca gggacttaat cagcaatatc aacgtaatag ttctggaact aaagggatct 1020

gaaacaacat tcatgtgtga atatgctgat gagacagcaa ccattgtaga atttctgaac 1080

agatggatta cctttgccca aagcatcatc tcaacactga cttccggcgg aggaggatcc 1140

ggcggaggtg gctctggcgg tggcggagaa gtgcagctgg tggagtctgg aggaggcttg 1200

gtcaagcctg gcgggtccct gcggctctcc tgtgcagcct ccggattcac atttagcaac 1260

tattggatga actgggtgcg gcaggctcct ggaaagggcc tcgagtgggt ggccgagatc 1320

agattgaaat ccaataactt cggaagatat tacgctgcaa gcgtgaaggg ccggttcacc 1380

atcagcagag atgattccaa gaacacgctg tacctgcaga tgaacagcct gaagaccgag 1440

gatacggccg tgtattactg taccacatac ggcaactacg ttgggcacta cttcgaccac 1500

tggggccaag ggaccaccgt caccgtctcc agtgctagca ccaagggccc atcggtcttc 1560

cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc 1620

aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc 1680

gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg 1740

accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc 1800

agcaacacca aggtggataa gaaagttgag cccaaatctt gtgactga 1848

<210> 253
<211> 214
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> KV9輕鏈

<400> 253

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 254
<211> 645
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> KV9輕鏈

<400> 254
gatatccagt tgacccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtgggcga ccgggtcacc 60

atcacctgca aggccagtca gaatgtggat actaacgtgg cttggtacca gcagaagcca 120

gggcaggcac ctaggcctct gatctattcg gcatcctacc ggtacactgg cgtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc cgggacagag ttcactctca caatctcaag cctgcaacct 240

gaagatttcg caacttacta ctgtcaacag tacaatagtt accctctgac gttcggcgga 300

ggtaccaagg tggagatcaa gcgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gttag 645

<210> 255
<211> 615
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> MHLG Fab-IL2-Fab（重鏈細胞因子融合構築體）

<400> 255

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

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

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

Ala Glu Ile Arg Leu Lys Ser Asn Asn Phe Gly Arg Tyr Tyr Ala Ala
    50                  55                  60

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

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

Tyr Cys Thr Thr Tyr Gly Asn Tyr Val Gly His Tyr Phe Asp His Trp
            100                 105                 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
        115                 120                 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
    130                 135                 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145                 150                 155                 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
                165                 170                 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
            180                 185                 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
        195                 200                 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
    210                 215                 220

Cys Asp Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Gly Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu
                245                 250                 255

His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr
            260                 265                 270

Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro
```

275 280 285

Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu
290 295 300

Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His
305 310 315 320

Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu
325 330 335

Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr
340 345 350

Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser
355 360 365

Ile Ile Ser Thr Leu Thr Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
370 375 380

Ser Gly Gly Gly Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
385 390 395 400

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
405 410 415

Thr Phe Ser Asn Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
420 425 430

Gly Leu Glu Trp Val Ala Glu Ile Arg Leu Lys Ser Asn Asn Phe Gly
435 440 445

Arg Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
450 455 460

Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu
465 470 475 480

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Thr Tyr Gly Asn Tyr Val Gly His
485 490 495

Tyr Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala
500 505 510

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
515 520 525

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
530 535 540

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
545 550 555 560

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

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
580 585 590

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
595 600 605

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
610 615

<210> 256
<211> 1848
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> MHLG Fab-IL2-Fab（重鏈細胞因子融合構築體）

<400> 256
gaagtgcagc tggtggagtc tggaggaggc ttggtccagc ctggcgggtc cctgcggctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacatttagc aactattgga tgaactgggt gcggcaggct 120

cctggaaagg gcctcgagtg ggtggccgag atcagattga aatccaataa cttcggaaga 180

tattacgctg caagcgtgaa gggccggttc accatcagca gagatgattc caagaacacg 240

ctgtacctgc agatgaacag cctgaagacc gaggatacgg ccgtgtatta ctgtaccaca 300

tacggcaact acgttgggca ctacttcgac cactggggcc aagggaccac cgtcaccgtc 360

tccagtgcta gcaccaaggg cccatcggtc ttcccctgg caccctcctc caagagcacc 420

tctgggggca cagcggccct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga accggtgacg 480

gtgtcgtgga actcaggcgc cctgaccagc ggcgtgcaca ccttcccggc tgtcctacag 540

tcctcaggac tctactccct cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcag cttgggcacc 600

cagacctaca tctgcaacgt gaatcacaag cccagcaaca ccaaggtgga taagaaagtt 660

gagcccaaat cttgtgactc cggcggagga gggagcggcg gaggtggctc cggaggtggc 720

ggagcaccta cttcaagttc tacaaagaaa acacagctac aactggagca tttactgctg 780

gatttacaga tgattttgaa tggaattaat aattacaaga atcccaaact caccaggatg 840

ctcacattta agttttacat gcccaagaag gccacagaac tgaaacatct tcagtgtcta 900

gaagaagaac tcaaacctct ggaggaagtg ctaaatttag ctcaaagcaa aaactttcac 960

ttaagaccca gggacttaat cagcaatatc aacgtaatag ttctggaact aaagggatct 1020

gaaacaacat tcatgtgtga atatgctgat gagacagcaa ccattgtaga atttctgaac 1080

agatggatta cctttgccca aagcatcatc tcaacactga cttccggcgg aggaggatcc 1140

ggcggaggtg gctctggcgg tggcggagaa gtgcagctgg tggagtctgg aggaggcttg 1200

gtccagcctg gcgggtccct gcggctctcc tgtgcagcct ccggattcac atttagcaac 1260

tattggatga actgggtgcg gcaggctcct ggaaagggcc tcgagtgggt ggccgagatc 1320

agattgaaat ccaataactt cggaagatat tacgctgcaa gcgtgaaggg ccggttcacc 1380

atcagcagag atgattccaa gaacacgctg tacctgcaga tgaacagcct gaagaccgag 1440

gatacggccg tgtattactg taccacatac ggcaactacg ttgggcacta cttcgaccac 1500

tggggccaag ggaccaccgt caccgtctcc agtgctagca ccaagggccc atcggtcttc 1560

cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc 1620

aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc 1680

gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg 1740

accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc 1800

agcaacacca aggtggataa gaaagttgag cccaaatctt gtgactga 1848

<210> 257
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> MHLG1; VH

<400> 257

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 Asn Tyr
20 25 30

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

Ala Glu Ile Arg Leu Lys Ser Asn Asn Phe Gly Arg Tyr Tyr Ala Ala
50 55 60

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

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

Tyr Cys Thr Thr Tyr Gly Asn Tyr Val Gly His Tyr Phe Asp His Trp
100 105 110

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

<210> 258
<211> 366
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> MHLG1; VH

<400> 258
gaagtgcagc tggtggagtc tggaggaggc ttggtcaagc ctggcgggtc cctgcggctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacatttagc aactattgga tgaactgggt gcggcaggct 120

cctggaaagg gcctcgagtg ggtggccgag atcagattga aatccaataa cttcggaaga 180

tattacgctg caagcgtgaa gggccggttc accatcagca gagatgattc caagaacacg 240

ctgtacctgc agatgaacag cctgaagacc gaggatacgg ccgtgtatta ctgtaccaca 300

tacggcaact acgttgggca ctacttcgac cactggggcc aagggaccac cgtcaccgtc 360

tccagt 366

<210> 259
<211> 109
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> MHLG KV9; VL

<400> 259

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100 105

<210> 260
<211> 327
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> MHLG KV9; VL

<400> 260
gatatccagt tgacccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtgggcga ccgggtcacc 60

atcacctgca aggccagtca gaatgtggat actaacgtgg cttggtacca gcagaagcca 120

gggcaggcac ctaggcctct gatctattcg gcatcctacc ggtacactgg cgtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc cgggacagag ttcactctca caatctcaag cctgcaacct 240

gaagatttcg caacttacta ctgtcaacag tacaatagtt accctctgac gttcggcgga 300

ggtaccaagg tggagatcaa gcgtacg 327

<210> 261
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> MHLG; VH

<400> 261

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

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

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

Ala Glu Ile Arg Leu Lys Ser Asn Asn Phe Gly Arg Tyr Tyr Ala Ala
50 55 60

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

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

Tyr Cys Thr Thr Tyr Gly Asn Tyr Val Gly His Tyr Phe Asp His Trp
100 105 110

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

<210> 262
<211> 366
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> MHLG; VH

<400> 262
gaagtgcagc tggtggagtc tggaggaggc ttggtccagc ctggcgggtc cctgcggctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacatttagc aactattgga tgaactgggt gcggcaggct 120

cctggaaagg gcctcgagtg ggtggccgag atcagattga aatccaataa cttcggaaga 180

tattacgctg caagcgtgaa gggccggttc accatcagca gagatgattc caagaacacg 240

ctgtacctgc agatgaacag cctgaagacc gaggatacgg ccgtgtatta ctgtaccaca 300

tacggcaact acgttgggca ctacttcgac cactggggcc aagggaccac cgtcaccgtc 360

tccagt 366

<210> 263
<211> 214
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> KV1 輕鏈

<400> 263

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 264
<211> 645
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> KV1 輕鏈

<400> 264
gatatccagt tgacccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtgggcga ccgggtcacc 60

atcacctgca gggccagtca gaatgtggat actaacttag cttggtacca gcagaagcca 120

gggaaagcac ctaagctcct gatctattcg gcatcctacc gttacactgg cgtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc cgggacagag ttcactctca caatctcaag cctgcaacct 240

gaagatttcg caacttacta ctgtcaacag tacaatagtt accctctgac gttcggcgga 300

ggtaccaagg tggagatcaa gcgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag cacctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gttag 645

<210> 265
<211> 214
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> KV7輕鏈

<400> 265

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 266
<211> 645
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> KV7輕鏈

<400> 266
gatatccagt tgacccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtgggcga ccgggtcacc 60

atcacctgca aggccagtca gaatgtggat actaacgtgg cttggtacca gcagaagcca 120

gggaaagcac ctaagcctct gatctattcg gcatcctacc ggtacactgg cgtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc cgggacagag ttcactctca caatctcaag cctgcaacct 240

gaagatttcg caacttacta ctgtcaacag tacaatagtt accctctgac gttcggcgga 300

ggtaccaagg tggagatcaa gcgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gttag 645

<210> 267
<211> 107
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 267

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

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

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

Phe Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Glu Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 268
<211> 122
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 268

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

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

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Ala Glu Ile Arg Leu Lys Ser Asn Asn Phe Gly Arg Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Ala Tyr Leu Gln Met Ile Asn Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gly Ile Tyr
85 90 95

Tyr Cys Thr Ser Tyr Gly Asn Tyr Val Gly His Tyr Phe Asp His Trp
100 105 110

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

<210> 269
<211> 109
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> KV1; VL

<400> 269

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
            100                 105
```

<210> 270
<211> 327
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> KV1; VL

<400> 270

```
gatatccagt tgacccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtgggcga ccgggtcacc       60

atcacctgca gggccagtca gaatgtggat actaacttag cttggtacca gcagaagcca      120

gggaaagcac ctaagctcct gatctattcg gcatcctacc gttacactgg cgtcccatca      180

aggttcagcg gcagtggatc cgggacagag ttcactctca caatctcaag cctgcaacct      240

gaagatttcg caacttacta ctgtcaacag tacaatagtt accctctgac gttcggcgga      300

ggtaccaagg tggagatcaa gcgtacg                                          327
```

<210> 271
<211> 109
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> KV7; VL

<400> 271

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
            100                 105
```

<210> 272
<211> 327
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> KV7; VL

<400> 272

```
gatatccagt tgacccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtgggcga ccgggtcacc       60

atcacctgca aggccagtca gaatgtggat actaacgtgg cttggtacca gcagaagcca      120

gggaaagcac ctaagcctct gatctattcg gcatcctacc ggtacactgg cgtcccatca      180

aggttcagcg gcagtggatc cgggacagag ttcactctca caatctcaag cctgcaacct      240

gaagatttcg caacttacta ctgtcaacag tacaatagtt accctctgac gttcggcgga      300

ggtaccaagg tggagatcaa gcgtacg                                          327
```

<210> 273
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 前導序列

<400> 273

```
Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly
1               5                   10                  15

Ala His Ser
```

<210> 274
<211> 57
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 前導序列

<400> 274
atggactgga cctggagaat cctcttcttg gtggcagcag ccacaggagc ccactcc 57

<210> 275
<211> 57
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 前導序列

<400> 275
atggactgga cctggaggat cctcttcttg gtggcagcag ccacaggagc ccactcc 57

<210> 276
<211> 22
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 前導序列

<400> 276

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Phe Pro Gly Ala Arg Cys
20

<210> 277
<211> 66
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 前導序列

<400> 277
atggacatga gggtccccgc tcagctcctg ggcctcctgc tgctctggtt cccaggtgcc 60

aggtgt 66

<210> 278
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 前導序列

<400> 278

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser

<210> 279
<211> 57
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 前導序列

<400> 279
atgggatgga gctgtatcat cctcttcttg gtagcaacag ctaccggtgt gcattcc 57

<210> 280
<211> 57
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 前導序列

<400> 280
atgggctggt cctgcatcat cctgtttctg gtggctaccg ccactggagt gcattcc 57

<210> 281
<211> 57
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 前導序列

<400> 281
atgggctggt cctgcatcat cctgtttctg gtcgccacag ccaccggcgt gcactct 57

201119672

發明專利說明書

A61K	39/395	2006.01
A61K	39/44	2006.01
C07K	16/30	2006.01
C07K	14/52	2006.01
C07K	14/535	2006.01
C07K	14/54	2006.01
C07K	14/55	2006.01
C07K	14/56	2006.01
C12N	15/63	2006.01
A61P	35/00	2006.01

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記

※ 申請案號： 99127335

※ 申請日： 99.8.16 ※IPC 分類：(

一、發明名稱：(中文/英文)

標靶性免疫結合物

TARGETED IMMUNOCONJUGATES

二、中文發明摘要：

本發明係關於一種免疫結合物。在特定實施例中，本發明係關於一種包含至少一個單鏈效應部分及兩個或兩個以上抗原結合部分之免疫結合物。另外，本發明係關於一種編碼該等免疫結合物之核酸分子、包含該等核酸分子之載體及宿主細胞。本發明進一步係關於製備本發明免疫結合物的方法，及使用此等免疫結合物治療疾病之方法。

三、英文發明摘要：

The present invention relates to immunoconjugates. In particular embodiments, the present invention relates to immunoconjugates comprising at least one single-chain effector moiety and two or more antigen binding moieties. In addition, the present invention relates to nucleic acid molecules encoding such immunoconjugates, vectors and host cells comprising such nucleic acid molecules. The invention further relates to methods for producing the immunoconjugates of the invention, and to methods of using these immunoconjugates in the treatment of disease.

七、申請專利範圍：

1. 一種免疫結合物，其包含：

(a)至少一個第一單鏈效應部分；及

(b)第一及第二抗原結合部分，其獨立地選自由Fv及Fab組成之群，

其中該第一效應部分與該第一抗原結合部分共用胺基或羧基末端肽鍵；且

其中該第二抗原結合部分與i)該第一效應部分或ii)該第一抗原結合部分共用胺基或羧基末端肽鍵。

2. 如請求項1之免疫結合物，其中該免疫結合物基本上由利用一或多個連接子序列連接之第一效應部分以及第一及第二抗原結合部分組成。

3. 如請求項1或2之免疫結合物，其中該第一抗原結合部分及該第二抗原結合部分各為Fab分子。

4. 如請求項3之免疫結合物，其中該第一Fab分子在其重鏈或輕鏈羧基末端胺基酸處連接該第二Fab分子之重鏈或輕鏈的胺基末端胺基酸。

5. 如請求項4之免疫結合物，其中該第二Fab分子在其重鏈或輕鏈羧基末端胺基酸處連接該效應部分之胺基末端胺基酸。

6. 如請求項4之免疫結合物，其中該效應部分在其羧基末端胺基酸處連接該第一Fab分子之該胺基末端胺基酸。

7. 如請求項3之免疫結合物，其中該第一Fab分子在其重鏈或輕鏈羧基末端連接該效應部分之該胺基末端胺基酸。

8. 如請求項7之免疫結合物，其中該效應部分在其羧基末端胺基酸處連接該第二Fab分子之該重鏈或輕鏈的該末端胺基酸。

9. 一種免疫結合物，其包含第一單鏈效應部分在其胺基末端胺基酸處連接一或多個scFv分子；及

其中該第一單鏈效應部分在其羧基末端胺基酸處連接一或多個scFv分子。

10. 一種免疫結合物，其包含：

a)至少一個第一單鏈效應部分；及

b)第一及第二抗原結合部分，其中該等抗原結合部分各包含scFv分子在其羧基末端胺基酸處連接恆定區，該恆定區包含獨立地選自由以下組成之群的免疫球蛋白恆定域：IgG CH1、IgG Cκ及IgE CH4；

其中該第一抗原結合部分在其恆定區羧基末端胺基酸處連接該第一效應部分之胺基末端胺基酸；且

其中該第一抗原結合部分及第二抗原結合部分經由至少一個二硫鍵共價連接。

11. 如請求項10之免疫結合物，其中該等抗原結合部分各包含scFv分子在其羧基末端胺基酸處連接包含IgG CH1域之恆定區。

12. 如請求項10之免疫結合物，其中該等抗原結合部分各包含scFv分子在其羧基末端胺基酸處連接包含IgE CH4域之恆定區。

13. 如請求項10之免疫結合物，其中該等抗原結合部分各包

含scFv分子在其羧基末端胺基酸處連接包含IgG Cκ域之恆定區。

14. 如請求項10之免疫結合物，其中該第一抗原結合部分包含scFv分子在其羧基末端胺基酸處連接包含IgG CH1域之恆定區，且其中該第二抗原結合部分包含scFv分子在其羧基末端胺基酸處連接包含IgG Cκ域之恆定區。

15. 一種免疫結合物，其包含：

a)至少一個第一單鏈效應部分；及

b)第一及第二抗原結合部分，其中該等抗原結合部分各包含scFv分子在其羧基末端胺基酸處連接IgG CH3域；

其中該第一抗原結合部分在其羧基末端胺基酸處連接該第一效應部分之胺基末端胺基酸；且

其中該第一抗原結合部分及第二抗原結合部分經由至少一個二硫鍵共價連接。

16. 如請求項10至15中任一項之免疫結合物，其中該第一抗原結合部分之該恆定區經由至少一個二硫鍵共價連接該第二抗原結合部分之該恆定區。

17. 如請求項16之免疫結合物，其中該第一抗原結合部分之免疫球蛋白域經由二硫鍵共價連接該第二抗原結合部分之免疫球蛋白域。

18. 如請求項16之免疫結合物，其中至少一個二硫鍵位於該第一抗原結合部分及該第二抗原結合部分之該等免疫球蛋白域的羧基末端。

19. 如請求項16之免疫結合物，其中至少一個二硫鍵位於該第一抗原結合部分及該第二抗原結合部分之該等免疫球蛋白域的胺基末端。

20. 如請求項19之免疫結合物，其中至少兩個二硫鍵位於該第一抗原結合部分及該第二抗原結合部分之該等免疫球蛋白域的胺基末端。

21. 如請求項10之免疫結合物，其中該免疫結合物進一步包含第二效應部分且其中該第二抗原結合部分在其恆定區羧基末端胺基酸處連接該第二效應部分之胺基末端胺基酸。

22. 一種免疫結合物，其包含：

a)第一及第二單鏈效應部分；及

b)第一及第二抗原結合部分，其中該等抗原結合部分各包含Fab分子在其重鏈或輕鏈羧基末端胺基酸處連接IgG1 CH3域；

其中該等IgG1 CH3域各在其羧基末端胺基酸處連接該等效應部分中之一者的胺基末端胺基酸；且

其中該第一抗原結合部分及第二抗原結合部分經由至少一個二硫鍵共價連接。

23. 如請求項22之免疫結合物，其中該等IgG1 CH3域由單個二硫鍵連接。

24. 如請求項22或23之免疫結合物，其中至少一個二硫鍵位於該第一抗原結合部分及該第二抗原結合部分之該等IgG1 CH3域的羧基末端。

25. 如請求項22或23之免疫結合物，其中至少一個二硫鍵位於該第一抗原結合部分及該第二抗原結合部分之該等IgG1 CH3域的胺基末端。

26. 如請求項25之免疫結合物，其中至少兩個二硫鍵位於該第一抗原結合部分及該第二抗原結合部分之該等IgG1 CH3域的胺基末端。

27. 如請求項1、2、9至15及21至23中任一項之免疫結合物，其中蛋白水解裂解位點位於該等抗原結合部分與該等效應部分之間。

28. 如請求項1、2、9至15及21至23中任一項之免疫結合物，其中該第一抗原結合部分及該第二抗原結合部分之可變區針對相同抗原具有特異性。

29. 如請求項1、2、9至15及21至23中任一項之免疫結合物，其中該第一抗原結合部分及該第二抗原結合部分之可變區針對不同抗原具有特異性。

30. 如請求項28之免疫結合物，其中該第一抗原結合部分及該第二抗原結合部分針對纖維結合蛋白之外域B(EDB)具有特異性。

31. 如請求項29之免疫結合物，其中該第一抗原結合部分或該第二抗原結合部分針對纖維結合蛋白之外域B(EDB)具有特異性。

32. 如請求項30之免疫結合物，其中該一或兩個針對EDB具有特異性之抗原結合部分與單株抗體L19競爭結合於EDB之抗原決定基。

33. 如請求項30之免疫結合物，其中該免疫結合物包含SEQ ID NO: 95之多肽序列。

34. 如請求項30之免疫結合物，其中該免疫結合物包含由與SEQ ID NO: 108具有至少80%一致性之聚核苷酸序列編碼的多肽序列。

35. 如請求項34之免疫結合物，其中該免疫結合物包含由SEQ ID NO: 108之聚核苷酸序列編碼的多肽序列。

36. 如請求項30之免疫結合物，其中該免疫結合物包含SEQ ID NO: 104之多肽序列。

37. 如請求項30之免疫結合物，其中該免疫結合物包含由與SEQ ID NO: 117具有至少80%一致性之聚核苷酸序列編碼的多肽序列。

38. 如請求項37之免疫結合物，其中該免疫結合物包含由SEQ ID NO: 117之聚核苷酸序列編碼的多肽序列。

39. 如請求項30之免疫結合物，其中該免疫結合物包含SEQ ID NO: 105之多肽序列。

40. 如請求項30之免疫結合物，其中該免疫結合物包含由與SEQ ID NO: 118具有至少80%一致性之聚核苷酸序列編碼的多肽序列。

41. 如請求項40之免疫結合物，其中該免疫結合物包含由SEQ ID NO: 118之聚核苷酸序列編碼的多肽序列。

42. 如請求項30之免疫結合物，其中該免疫結合物包含SEQ ID NO: 106之多肽序列。

43. 如請求項30之免疫結合物，其中該免疫結合物包含由與

SEQ ID NO: 119具有至少80%一致性之聚核苷酸序列編碼的多肽序列。

44. 如請求項43之免疫結合物，其中該免疫結合物包含由SEQ ID NO: 119之聚核苷酸序列編碼的多肽序列。

45. 如請求項30之免疫結合物，其中該免疫結合物包含SEQ ID NO: 107之多肽序列。

46. 如請求項30之免疫結合物，其中該免疫結合物包含由與SEQ ID NO: 120具有至少80%一致性之聚核苷酸序列編碼的多肽序列。

47. 如請求項46之免疫結合物，其中該免疫結合物包含由SEQ ID NO: 120之聚核苷酸序列編碼的多肽序列。

48. 如請求項30之免疫結合物，其中該免疫結合物包含SEQ ID NO: 96之多肽序列。

49. 如請求項30之免疫結合物，其中該免疫結合物包含由與SEQ ID NO: 109具有至少80%一致性之聚核苷酸序列編碼的多肽序列。

50. 如請求項49之免疫結合物，其中該免疫結合物包含由SEQ ID NO: 109之聚核苷酸序列編碼的多肽序列。

51. 如請求項33、36、39、42及45中任一項之免疫結合物，其中該免疫結合物進一步包含SEQ ID NO: 96之多肽序列。

52. 如請求項28之免疫結合物，其中該第一抗原結合部分及該第二抗原結合部分針對肌腱蛋白之A1域(TNC-A1)具有特異性。

53. 如請求項29之免疫結合物，其中該第一抗原結合部分或該第二抗原結合部分針對肌腱蛋白之A1域(TNC-A1)具有特異性。

54. 如請求項52之免疫結合物，其中該一或兩個針對TNC-A1具有特異性之抗原結合部分與單株抗體F16競爭結合於TNC-A1之抗原決定基。

55. 如請求項52之免疫結合物，其中該免疫結合物包含SEQ ID NO: 99之多肽序列。

56. 如請求項52之免疫結合物，其中該免疫結合物包含由與SEQ ID NO: 112具有至少80%一致性之聚核苷酸序列編碼的多肽序列。

57. 如請求項56之免疫結合物，其中該免疫結合物包含由SEQ ID NO: 112之聚核苷酸序列編碼的多肽序列。

58. 如請求項52之免疫結合物，其中該免疫結合物包含SEQ ID NO: 100之多肽序列。

59. 如請求項52之免疫結合物，其中該免疫結合物包含由與SEQ ID NO: 113具有至少80%一致性之聚核苷酸編碼的多肽序列。

60. 如請求項59之免疫結合物，其中該免疫結合物包含由SEQ ID NO: 113之聚核苷酸序列編碼的多肽序列。

61. 如請求項52之免疫結合物，其中該免疫結合物包含SEQ ID NO: 101之多肽序列。

62. 如請求項52之免疫結合物，其中該免疫結合物包含由與SEQ ID NO: 114具有至少80%一致性之聚核苷酸序列編

碼的多肽序列。

63. 如請求項62之免疫結合物，其中該免疫結合物包含由SEQ ID NO: 114之聚核苷酸序列編碼的多肽序列。

64. 如請求項58之免疫結合物，其中該免疫結合物進一步包含SEQ ID NO: 101之多肽序列。

65. 如請求項52之免疫結合物，其中該免疫結合物包含SEQ ID NO: 215之多肽序列。

66. 如請求項52之免疫結合物，其中該免疫結合物包含由與SEQ ID NO: 216具有至少80%一致性之聚核苷酸編碼的多肽序列。

67. 如請求項66之免疫結合物，其中該免疫結合物包含由SEQ ID NO: 216之聚核苷酸序列編碼的多肽序列。

68. 如請求項52之免疫結合物，其中該免疫結合物包含SEQ ID NO: 235之多肽序列。

69. 如請求項52之免疫結合物，其中該免疫結合物包含由與SEQ ID NO: 236具有至少80%一致性之聚核苷酸序列編碼的多肽序列。

70. 如請求項69之免疫結合物，其中該免疫結合物包含由SEQ ID NO: 236之聚核苷酸序列編碼的多肽序列。

71. 如請求項65之免疫結合物，其中該免疫結合物進一步包含SEQ ID NO: 235之多肽序列。

72. 如請求項52之免疫結合物，其中該免疫結合物包含SEQ ID NO: 13或SEQ ID NO: 15之重鏈可變區序列。

73. 如請求項52之免疫結合物，其中該免疫結合物包含SEQ

ID NO: 9或SEQ ID NO: 11之輕鏈可變區序列。

74. 如請求項72之免疫結合物，其中該免疫結合物進一步包含SEQ ID NO: 9或SEQ ID NO: 11之輕鏈可變區序列。

75. 如請求項72之免疫結合物，其中該重鏈可變區序列由與SEQ ID NO: 14或SEQ ID NO: 16具有至少80%一致性之聚核苷酸序列編碼。

76. 如請求項75之免疫結合物，其中該重鏈可變區序列由SEQ ID NO: 14或SEQ ID NO: 16之聚核苷酸序列編碼。

77. 如請求項73之免疫結合物，其中該輕鏈可變區序列由與SEQ ID NO: 10或SEQ ID NO: 12具有至少80%一致性之聚核苷酸序列編碼。

78. 如請求項77之免疫結合物，其中該輕鏈可變區序列由SEQ ID NO: 10或SEQ ID NO: 12之聚核苷酸序列編碼。

79. 如請求項28之免疫結合物，其中該第一抗原結合部分及該第二抗原結合部分針對肌腱蛋白之A2域(TNC-A2)具有特異性。

80. 如請求項29之免疫結合物，其中該第一抗原結合部分或該第二抗原結合部分針對肌腱蛋白之A2域(TNC-A2)具有特異性。

81. 如請求項79之免疫結合物，其中該免疫結合物包含選自SEQ ID NO: 7、SEQ ID NO: 179、SEQ ID NO: 183、SEQ ID NO: 187、SEQ ID NO: 191、SEQ ID NO:195、SEQ ID NO: 199、SEQ ID NO: 203及SEQ ID NO: 207之群的重鏈可變區序列。

82. 如請求項79之免疫結合物，其中該免疫結合物包含選自SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 5; SEQ ID NO: 177、SEQ ID NO: 181、SEQ ID NO:185、SEQ ID NO: 189、SEQ ID NO: 193、SEQ ID NO: 197、SEQ ID NO: 201及SEQ ID NO: 205之群的輕鏈可變區序列。

83. 如請求項81之免疫結合物，其中該免疫結合物進一步包含選自SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 5、SEQ ID NO: 177、SEQ ID NO: 181、SEQ ID NO:185、SEQ ID NO: 189、SEQ ID NO: 193、SEQ ID NO: 197、SEQ ID NO: 201、SEQ ID NO: 205之群的輕鏈可變區序列。

84. 如請求項81之免疫結合物，其中該重鏈可變區序列由與選自SEQ ID NO: 8、SEQ ID NO: 180、SEQ ID NO: 184、SEQ ID NO: 188、SEQ ID NO: 192、SEQ ID NO: 196、SEQ ID NO: 200、SEQ ID NO: 204及SEQ ID NO: 208之群的序列具有至少80%一致性之聚核苷酸序列編碼。

85. 如請求項84之免疫結合物，其中該重鏈可變區序列由選自SEQ ID NO: 8、SEQ ID NO: 180、SEQ ID NO: 184、SEQ ID NO: 188、SEQ ID NO: 192、SEQ ID NO: 196、SEQ ID NO: 200、SEQ ID NO: 204及SEQ ID NO: 208之群的聚核苷酸序列編碼。

86. 如請求項82之免疫結合物，其中該輕鏈可變區序列由與選自SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 178、SEQ ID NO: 182、SEQ ID NO: 186、SEQ ID NO: 190、

SEQ ID NO: 194、SEQ ID NO: 198、SEQ ID NO: 202及SEQ ID NO: 206之群的序列具有至少80%一致性之聚核苷酸序列編碼。

87. 如請求項86之免疫結合物，其中該輕鏈可變區序列由選自SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 178、SEQ ID NO: 182、SEQ ID NO: 186、SEQ ID NO: 190、SEQ ID NO: 194、SEQ ID NO: 198、SEQ ID NO: 202及SEQ ID NO: 206之群的聚核苷酸序列編碼。

88. 如請求項79之免疫結合物，其中該免疫結合物包含選自SEQ ID NO: 239、SEQ ID NO: 241及SEQ ID NO: 243之群的多肽序列。

89. 如請求項79之免疫結合物，其中該免疫結合物包含由與選自SEQ ID NO: 240、SEQ ID NO: 242及SEQ ID NO: 244之群的序列具有至少80%一致性之聚核苷酸編碼的多肽序列。

90. 如請求項89之免疫結合物，其中該免疫結合物包含由選自SEQ ID NO: 240、SEQ ID NO: 242及SEQ ID NO: 244之群的聚核苷酸序列編碼之多肽序列。

91. 如請求項79之免疫結合物，其中該免疫結合物包含選自SEQ ID NO: 245、SEQ ID NO: 247及SEQ ID NO:249之群的多肽序列。

92. 如請求項79之免疫結合物，其中該免疫結合物包含由與選自SEQ ID NO: 246、SEQ ID NO: 248及SEQ ID NO: 250之群的序列具有至少80%一致性之聚核苷酸序列編碼

的多肽序列。

93. 如請求項92之免疫結合物，其中該免疫結合物包含由選自SEQ ID NO: 246、SEQ ID NO: 248及SEQ ID NO: 250之群的聚核苷酸序列編碼之多肽序列。

94. 如請求項88之免疫結合物，其中該免疫結合物進一步包含選自SEQ ID NO: 245、SEQ ID NO: 247及SEQ ID NO:249之群的多肽序列。

95. 如請求項28之免疫結合物，其中該第一抗原結合部分及該第二抗原結合部分針對纖維母細胞活化蛋白(FAP)具有特異性。

96. 如請求項29之免疫結合物，其中該第一抗原結合部分或該第二抗原結合部分針對纖維母細胞活化蛋白(FAP)具有特異性。

97. 如請求項95之免疫結合物，其中該免疫結合物包含選自由以下組成之群的重鏈可變區序列：SEQ ID NO: 21、SEQ ID NO: 25、SEQ ID NO: 27、SEQ ID NO: 31、SEQ ID NO: 35、SEQ ID NO: 39、SEQ ID NO: 43、SEQ ID NO: 47、SEQ ID NO: 51、SEQ ID NO: 69、SEQ ID NO: 73、SEQ ID NO: 77、SEQ ID NO: 81、SEQ ID NO: 85、SEQ ID NO: 89、SEQ ID NO: 93、SEQ ID NO: 123、SEQ ID NO: 127、SEQ ID NO: 131、SEQ ID NO: 135、SEQ ID NO: 139、SEQ ID NO: 143、SEQ ID NO: 147、SEQ ID NO: 151、SEQ ID NO: 155、SEQ ID NO: 159、SEQ ID NO: 163、SEQ ID NO: 167、SEQ ID NO: 171及

SEQ ID NO: 175。

98. 如請求項95之免疫結合物，其中該免疫結合物包含選自由以下組成之群的輕鏈可變區序列：SEQ ID NO: 17、SEQ ID NO: 19、SEQ ID NO: 23、SEQ ID NO: 29、SEQ ID NO: 33、SEQ ID NO: 37、SEQ ID NO: 41、SEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 49、SEQ ID NO: 67、SEQ ID NO: 71、SEQ ID NO: 75、SEQ ID NO: 79、SEQ ID NO: 83、SEQ ID NO: 87、SEQ ID NO: 91、SEQ ID NO: 121、SEQ ID NO: 125、SEQ ID NO: 129、SEQ ID NO: 133、SEQ ID NO: 137、SEQ ID NO: 141、SEQ ID NO: 145、SEQ ID NO: 149、SEQ ID NO: 153、SEQ ID NO: 157、SEQ ID NO: 161、SEQ ID NO: 165、SEQ ID NO: 169及SEQ ID NO: 173。

99. 如請求項97之免疫結合物，其中該免疫結合物進一步包含選自由以下組成之群的輕鏈可變區序列：SEQ ID NO: 17、SEQ ID NO: 19、SEQ ID NO: 23、SEQ ID NO: 29、SEQ ID NO: 33、SEQ ID NO: 37、SEQ ID NO: 41、SEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 49、SEQ ID NO: 67、SEQ ID NO: 71、SEQ ID NO: 75、SEQ ID NO: 79、SEQ ID NO: 83、SEQ ID NO: 87、SEQ ID NO: 91、SEQ ID NO: 121、SEQ ID NO: 125、SEQ ID NO: 129、SEQ ID NO: 133、SEQ ID NO: 137、SEQ ID NO: 141、SEQ ID NO: 145、SEQ ID NO: 149、SEQ ID NO: 153、SEQ ID NO: 157、SEQ ID NO: 161、SEQ ID NO: 165、SEQ ID NO:

169及SEQ ID NO: 173。

100. 如請求項97之免疫結合物，其中該重鏈可變區序列由與選自由以下組成之群的序列具有至少80%一致性之聚核苷酸序列編碼：SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 26、SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 32、SEQ ID NO: 36、SEQ ID NO: 40、SEQ ID NO: 44、SEQ ID NO: 48、SEQ ID NO: 52、SEQ ID NO: 70、SEQ ID NO: 74、SEQ ID NO: 78、SEQ ID NO: 82、SEQ ID NO: 86、SEQ ID NO: 90、SEQ ID NO: 94、SEQ ID NO: 124、SEQ ID NO: 128、SEQ ID NO: 132、SEQ ID NO: 136、SEQ ID NO: 140、SEQ ID NO: 144、SEQ ID NO: 148、SEQ ID NO: 152、SEQ ID NO: 156、SEQ ID NO: 160、SEQ ID NO: 164、SEQ ID NO: 168、SEQ ID NO: 172及SEQ ID NO: 176。

101. 如請求項100之免疫結合物，其中該重鏈可變區序列由選自由以下組成之群的聚核苷酸序列編碼：SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 26、SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 32、SEQ ID NO: 36、SEQ ID NO: 40、SEQ ID NO: 44、SEQ ID NO: 48、SEQ ID NO: 52、SEQ ID NO: 70、SEQ ID NO: 74、SEQ ID NO: 78、SEQ ID NO: 82、SEQ ID NO: 86、SEQ ID NO: 90、SEQ ID NO: 94、SEQ ID NO: 124、SEQ ID NO: 128、SEQ ID NO: 132、SEQ ID NO: 136、SEQ ID NO: 140、SEQ ID NO: 144、SEQ ID NO: 148、SEQ ID NO: 152、SEQ ID NO: 156、SEQ ID NO: 160、SEQ ID NO: 164、SEQ ID NO: 168、SEQ ID NO:

172及SEQ ID NO: 176。

102. 如請求項98之免疫結合物，其中該輕鏈可變區序列由與選自由以下組成之群的序列具有至少80%一致性之聚核苷酸序列編碼：SEQ ID NO: 18、SEQ ID NO: 20、SEQ ID NO: 24、SEQ ID NO: 30、SEQ ID NO: 34、SEQ ID NO: 38、SEQ ID NO: 42、SEQ ID NO: 46、SEQ ID NO: 50、SEQ ID NO: 68、SEQ ID NO: 72、SEQ ID NO: 76、SEQ ID NO: 80、SEQ ID NO: 84、SEQ ID NO: 88、SEQ ID NO: 92、SEQ ID NO: 122、SEQ ID NO: 126、SEQ ID NO: 130、SEQ ID NO: 134、SEQ ID NO: 138、SEQ ID NO: 142、SEQ ID NO: 146、SEQ ID NO: 150、SEQ ID NO: 154、SEQ ID NO: 158、SEQ ID NO: 162、SEQ ID NO: 166、SEQ ID NO: 170及SEQ ID NO: 174。

103. 如請求項102之免疫結合物，其中該輕鏈可變區序列由選自由以下組成之群的聚核苷酸序列編碼：SEQ ID NO: 18、SEQ ID NO: 20、SEQ ID NO: 24、SEQ ID NO: 30、SEQ ID NO: 34、SEQ ID NO: 38、SEQ ID NO: 42、SEQ ID NO: 46、SEQ ID NO: 50、SEQ ID NO: 68、SEQ ID NO: 72、SEQ ID NO: 76、SEQ ID NO: 80、SEQ ID NO: 84、SEQ ID NO: 88、SEQ ID NO: 92、SEQ ID NO: 122、SEQ ID NO: 126、SEQ ID NO: 130、SEQ ID NO: 134、SEQ ID NO: 138、SEQ ID NO: 142、SEQ ID NO: 146、SEQ ID NO: 150、SEQ ID NO: 154、SEQ ID NO: 158、SEQ ID NO: 162、SEQ ID NO: 166、SEQ ID NO:

170及SEQ ID NO: 174。

104. 如請求項95之免疫結合物，其中該免疫結合物包含選自SEQ ID NO: 209、SEQ ID NO: 211、SEQ ID NO: 213、SEQ ID NO: 217、SEQ ID NO: 219、SEQ ID NO: 221、SEQ ID NO: 223、SEQ ID NO: 225及SEQ ID NO: 227之群的多肽序列。

105. 如請求項95之免疫結合物，其中該免疫結合物包含由與選自SEQ ID NO: 210、SEQ ID NO: 212、SEQ ID NO: 214、SEQ ID NO: 218、SEQ ID NO: 220、SEQ ID NO: 222、SEQ ID NO: 224、SEQ ID NO: 226及SEQ ID NO: 228之群的序列具有至少80%一致性之聚核苷酸編碼的多肽序列。

106. 如請求項105之免疫結合物，其中該免疫結合物包含由選自SEQ ID NO: 210、SEQ ID NO: 212、SEQ ID NO: 214、SEQ ID NO: 218、SEQ ID NO: 220、SEQ ID NO: 222、SEQ ID NO: 224、SEQ ID NO: 226及SEQ ID NO: 228之群的聚核苷酸序列編碼之多肽序列。

107. 如請求項95之免疫結合物，其中該免疫結合物包含選自SEQ ID NO: 229、SEQ ID NO: 231、SEQ ID NO: 233及SEQ ID NO: 237之群的多肽序列。

108. 如請求項95之免疫結合物，其中該免疫結合物包含由與選自SEQ ID NO: 230、SEQ ID NO: 232、SEQ ID NO: 234及SEQ ID NO: 238之群的序列具有至少80%一致性之聚核苷酸序列編碼的多肽序列。

109. 如請求項108之免疫結合物，其中該免疫結合物包含由選自SEQ ID NO: 230、SEQ ID NO: 232、SEQ ID NO: 234及SEQ ID NO: 238之群的聚核苷酸序列編碼之多肽序列。

110. 如請求項95之免疫結合物，其中該免疫結合物包含選自SEQ ID NO: 211、SEQ ID NO: 219及SEQ ID NO:221之群的多肽序列、及SEQ ID NO: 231之多肽序列。

111. 如請求項95之免疫結合物，其中該免疫結合物包含選自SEQ ID NO: 209、SEQ ID NO: 223、SEQ ID NO: 225及SEQ ID NO:227之群的多肽序列、及SEQ ID NO: 229之多肽序列。

112. 如請求項95之免疫結合物，其中該免疫結合物包含SEQ ID NO: 213之多肽序列及SEQ ID NO: 233之多肽序列。

113. 如請求項95之免疫結合物，其中該免疫結合物包含SEQ ID NO: 217之多肽序列及SEQ ID NO: 237之多肽序列。

114. 如請求項28之免疫結合物，其中該第一抗原結合部分及該第二抗原結合部分針對黑色素瘤硫酸軟骨素蛋白聚糖(MCSP)具有特異性。

115. 如請求項29之免疫結合物，其中該第一抗原結合部分或該第二抗原結合部分針對黑色素瘤硫酸軟骨素蛋白聚糖(MCSP)具有特異性。

116. 如請求項114之免疫結合物，其中該免疫結合物包含SEQ ID NO: 257或SEQ ID NO: 261之重鏈可變區序列。

117. 如請求項114之免疫結合物，其中該免疫結合物包含SEQ

ID NO: 259或SEQ ID NO: 271之輕鏈可變區序列。

118. 如請求項116之免疫結合物，其中該免疫結合物進一步包含SEQ ID NO: 259或SEQ ID NO: 271之輕鏈可變區序列。

119. 如請求項116之免疫結合物，其中該重鏈可變區序列由與SEQ ID NO: 258或SEQ ID NO: 262之序列具有至少80%一致性的聚核苷酸序列編碼。

120. 如請求項119之免疫結合物，其中該重鏈可變區序列由SEQ ID NO: 258或SEQ ID NO: 262之聚核苷酸序列編碼。

121. 如請求項117之免疫結合物，其中該輕鏈可變區序列由與SEQ ID NO: 260或SEQ ID NO: 272之序列具有至少80%一致性的聚核苷酸序列編碼。

122. 如請求項121之免疫結合物，其中該輕鏈可變區序列由SEQ ID NO: 260或SEQ ID NO: 272之聚核苷酸序列編碼。

123. 如請求項114之免疫結合物，其中該免疫結合物包含SEQ ID NO: 251或SEQ ID NO: 255之多肽序列。

124. 如請求項114之免疫結合物，其中該免疫結合物包含由與SEQ ID NO: 252或SEQ ID NO: 256具有至少80%一致性之聚核苷酸編碼的多肽序列。

125. 如請求項124之免疫結合物，其中該免疫結合物包含由SEQ ID NO: 252或SEQ ID NO: 256之聚核苷酸序列編碼的多肽序列。

126. 如請求項114之免疫結合物，其中該免疫結合物包含SEQ ID NO:253或SEQ ID NO: 265之多肽序列。

127. 如請求項114之免疫結合物，其中該免疫結合物包含由與SEQ ID NO: 254或SEQ ID NO: 266具有至少80%一致性之聚核苷酸序列編碼的多肽序列。

128. 如請求項127之免疫結合物，其中該免疫結合物包含由SEQ ID NO: 254或SEQ ID NO: 266之聚核苷酸序列編碼的多肽序列。

129. 如請求項123之免疫結合物，其中該免疫結合物進一步包含SEQ ID NO:253或SEQ ID NO: 265之多肽序列。

130. 如請求項1、2、9至15及21至23中任一項之免疫結合物，其中該第一抗原結合部分及該第二抗原結合部分之可變區針對癌細胞或受病毒感染之細胞的細胞表面抗原或表現於腫瘤中之ECM分子具有特異性。

131. 如請求項130之免疫結合物，其中該細胞表面抗原為腫瘤相關抗原或病毒抗原。

132. 如請求項1、2及9至15中任一項之免疫結合物，其中該免疫結合物僅具有一個效應部分；且其中該效應部分為細胞因子。

133. 如請求項132之免疫結合物，其中該細胞因子係選自由以下組成之群：介白素-2(IL-2)、粒細胞巨噬細胞-群落刺激因子(GM-CSF)、干擾素-α(INF-α)及介白素-12(IL-12)。

134. 如請求項133之免疫結合物，其中該細胞因子為IL-2。

135. 如請求項133之免疫結合物，其中該細胞因子為IL-12。

136. 如請求項132之免疫結合物，其中該細胞因子引發帶有該細胞因子之受體的細胞之細胞毒性反應。

137. 如請求項132之免疫結合物，其中該細胞因子引發帶有該細胞因子之受體的細胞之增生反應。

138. 如請求項1、10至15及21至23中任一項之免疫結合物，其中該免疫結合物具有兩個效應部分；且其中該等效應部分為細胞因子。

139. 如請求項138之免疫結合物，其中該等細胞因子各獨立地選自由以下組成之群：IL-2、GM-CSF、INF-α及IL-12。

140. 如請求項139之免疫結合物，其中該等細胞因子皆為IL-2。

141. 如請求項139之免疫結合物，其中該等細胞因子皆為IL-12。

142. 如請求項138之免疫結合物，其中該等細胞因子引發帶有該等細胞因子之受體的細胞之細胞毒性反應。

143. 如請求項138之免疫結合物，其中該等細胞因子引發帶有該等細胞因子之受體的細胞之增生反應。

144. 如請求項1、2、9至15及21至23中任一項之免疫結合物，其中該免疫結合物與效應部分受體結合之解離常數(K_D)為對照效應部分之至少2倍。

145. 如請求項1、2、9至15及21至23中任一項之免疫結合物，其中在投藥期結束時，該免疫結合物於活體內對腫

瘤體積增加程度至少抑制30%。

146. 一種分離之聚核苷酸，其編碼如請求項1或2之免疫結合物的片段，其中該聚核苷酸編碼該第一抗原結合部分及該第二抗原結合部分之重鏈以及該第一效應部分。

147. 一種分離之聚核苷酸，其編碼如請求項1或2之免疫結合物的片段，其中該聚核苷酸編碼該第一抗原結合部分及該第二抗原結合部分之輕鏈以及該第一效應部分。

148. 一種分離之聚核苷酸，其編碼如請求項1或2之免疫結合物的片段，其中該聚核苷酸編碼一個來自該第一抗原結合部分之輕鏈、一個來自該第二抗原結合部分之重鏈及該第一效應部分。

149. 一種分離之聚核苷酸，其編碼如請求項3至8中任一項之免疫結合物的片段，其中該聚核苷酸編碼該第一Fab分子與該第二Fab分子兩者之重鏈及該效應部分。

150. 一種分離之聚核苷酸，其編碼如請求項3至8中任一項之免疫結合物的片段，其中該聚核苷酸編碼該第一Fab分子與該第二Fab分子兩者之輕鏈及該效應部分。

151. 一種分離之聚核苷酸，其編碼如請求項3至8中任一項之免疫結合物的片段，其中該聚核苷酸編碼一個來自該第一Fab分子之輕鏈、一個來自該第二Fab分子之重鏈及該效應部分。

152. 一種分離之聚核苷酸，其編碼如請求項9之免疫結合物。

153. 一種分離之聚核苷酸，其編碼如請求項10至20中任一項

之免疫結合物的片段，其中該免疫結合物僅具有一個效應部分；且其中該聚核苷酸編碼該等抗原結合部分中之一者及該效應部分。

154. 一種分離之聚核苷酸，其編碼如請求項10至21中任一項之免疫結合物的片段，其中該免疫結合物具有兩個效應部分；且其中該聚核苷酸編碼該等抗原結合部分中之一者及該等效應部分中之一者。

155. 一種分離之聚核苷酸，其編碼如請求項22至26中任一項之免疫結合物的片段，其中該聚核苷酸包含編碼該第一抗原結合部分之重鏈可變區及該第一效應部分的序列。

156. 一種分離之聚核苷酸，其編碼如請求項22至26中任一項之免疫結合物的片段，其中該聚核苷酸包含編碼該第一抗原結合部分之輕鏈可變區及該第一效應部分的序列。

157. 一種表現卡匣，其包含如請求項146至156中任一項之聚核苷酸序列。

158. 一種表現載體，其包含如請求項157之表現卡匣。

159. 一種宿主細胞，其包含如請求項158之表現載體。

160. 如請求項159之宿主細胞，其進一步定義為原核宿主細胞。

161. 如請求項159之宿主細胞，其進一步定義為真核宿主細胞。

162. 一種製造如請求項1至145中任一項之免疫結合物的方法，其中該方法包括在適於表現該免疫結合物之條件下培養如請求項159至161中任一項之宿主細胞。

163. 一種如請求項1至145中任一項之免疫結合物的用途，其用於製造供促進活化T淋巴細胞之增生及分化的藥劑。

164. 如請求項163之用途，其中該免疫結合物誘導細胞毒性T細胞(CTL)活性。

165. 一種如請求項1至134、136至140或142至145中任一項之免疫結合物的用途，其用於製造供促進活化B淋巴細胞之增生及分化的藥劑。

166. 一種如請求項1至145中任一項之免疫結合物的用途，其用於製造供促進自然殺手(NK)細胞之增生及分化的藥劑。

167. 如請求項166之用途，其中該免疫結合物誘導NK/淋巴細胞活化殺手(LAK)抗腫瘤細胞毒性。

168. 如請求項163至167中任一項之用途，其中該免疫結合物之至少一個效應部分為IL-2。

169. 一種如請求項1至133、137至139或143至145中任一項之免疫結合物的用途，其用於製造供促進粒細胞、單核細胞或樹突狀細胞之增生及分化的藥劑。

170. 如請求項169之用途，其中該免疫結合物之至少一個效應部分為GM-CSF。

171. 一種如請求項1至145中任一項之免疫結合物的用途，其用於製造供促進T淋巴細胞分化之藥劑。

172. 如請求項163、166或171中任一項之用途，其中該免疫結合物之至少一個效應部分為IL-12。

173. 一種如請求項1至133、138、139、144或145中任一項之

免疫結合物的用途，其用於製造供抑制病毒複製之藥劑。

174. 一種如請求項1至133、138、139、144或145中任一項之免疫結合物的用途，其用於製造供上調主要組織相容性複合體I(MHC I)之表現的藥劑。

175. 如請求項173或174中任一項之用途，其中該免疫結合物之至少一個效應部分為IFN-α。

176. 一種如請求項1至132、136、138、142、144或145中任一項之免疫結合物的用途，其用於製造供誘導細胞死亡之藥劑。

177. 如請求項176之用途，其中該免疫結合物針對EDB具有特異性。

178. 如請求項176之用途，其中該免疫結合物針對TNC-A1具有特異性。

179. 如請求項176之用途，其中該免疫結合物針對TNC-A2具有特異性。

180. 如請求項176之用途，其中該免疫結合物針對MCSP具有特異性。

181. 如請求項176之用途，其中該免疫結合物之效應部分係選自由以下組成之群：IL-2、腫瘤壞死因子-α(TNF-α)及腫瘤壞死因子-β(TNF-β)。

182. 如請求項181之用途，其中該效應部分為IL-2。

183. 一種如請求項1至132、138、144或145中任一項之免疫結合物的用途，其用於製造供誘導標靶細胞之趨化性的

藥劑。

184. 如請求項183之用途，其中該免疫結合物之效應部分係選自由以下組成之群：介白素-8(IL-8)、巨噬細胞發炎性蛋白-1α(MIP-1α)、巨噬細胞發炎性蛋白-1β(MIP-1β)及轉化生長因子-β(TGF-β)。

185. 如請求項163至167、169至171、173、174及176至184中任一項之用途，其中該細胞為活體內細胞。

186. 一種包含如請求項1至145中任一項之免疫結合物之組合物的用途，其用於製造供治療個體疾病之藥劑。

187. 如請求項186之用途，其中該疾病為癌症。

188. 如請求項186或187之用途，其中該免疫結合物針對EDB具有特異性。

189. 如請求項186或187之用途，其中該免疫結合物針對TNC-A1具有特異性。

190. 如請求項186或187之用途，其中該免疫結合物針對TNC-A2具有特異性。

191. 如請求項186或187之用途，其中該免疫結合物針對FAP具有特異性。

192. 如請求項186或187之用途，其中該免疫結合物針對MCSP具有特異性。

193. 如請求項186或187之用途，其中該免疫結合物包含IL-2。

194. 如請求項186或187之用途，其中該組合物係經以下途徑投與：靜脈內、皮內、動脈內、腹膜內、病灶內、顱

內、前列腺內、脾內、腎內、胸膜內、氣管內、鼻內、玻璃體內、陰道內、直腸內、表面、瘤內、肌肉內、腹膜內、皮下、結膜下、囊泡內、經黏膜、心包內、臍帶內、眼內、經口、表面、局部、藉由吸入、藉由注射、藉由輸注、藉由連續輸注、藉由直接浸洗標靶細胞之局部灌注、經由導管、經由灌洗、以乳膏形式或以脂質組合物形式。

195. 一種組合物，其包含如請求項1至145中任一項之免疫結合物及醫藥載劑。

196. 如請求項1、2、9至15及21至23中任一項之免疫結合物或如請求項195之組合物，其用於製造供治療有需要患者之疾病的藥劑。

197. 如請求項196之免疫結合物，其中該疾病為癌症。

198. 如請求項1、2、9至15及21至23中任一項之免疫結合物，其用於治療有需要患者的疾病。

199. 如請求項198之免疫結合物，其中該疾病為癌症。

200. 一種促進活化T淋巴細胞之增生及分化的活體外方法，其包括使活化T淋巴細胞與有效量之如請求項1至145中任一項之免疫結合物接觸。

201. 如請求項200之方法，其中該免疫結合物誘導細胞毒性T細胞(CTL)活性。

202. 一種促進活化B淋巴細胞之增生及分化的活體外方法，其包括使活化B淋巴細胞與有效量之如請求項1至134、136至140或142至145中任一項之免疫結合物接觸。

203. 一種促進自然殺手(NK)細胞之增生及分化的活體外方法，其包括使NK細胞與有效量之如請求項1至145中任一項之免疫結合物接觸。

204. 如請求項203之方法，其中該免疫結合物誘導NK/淋巴細胞活化殺手(LAK)抗腫瘤細胞毒性。

205. 如請求項200至204中任一項之方法，其中該免疫結合物之至少一個效應部分為IL-2。

206. 一種促進粒細胞、單核細胞或樹突狀細胞之增生及分化的活體外方法，其包括使粒細胞、單核細胞或樹突狀細胞與有效量之如請求項1至133、137至139或143至145中任一項之免疫結合物接觸。

207. 如請求項206之方法，其中該免疫結合物之至少一個效應部分為GM-CSF。

208. 一種促進T淋巴細胞分化之活體外方法，其包括使T淋巴細胞與有效量之如請求項1至145中任一項之免疫結合物接觸。

209. 如請求項200、203或208中任一項之方法，其中該免疫結合物之至少一個效應部分為IL-12。

210. 一種抑制病毒複製之活體外方法，其包括使受病毒感染之細胞與有效量之如請求項1至133、138、139、144或145中任一項之免疫結合物接觸。

211. 一種上調主要組織相容性複合體I(MHC I)之表現的活體外方法，其包括使細胞與有效量之如請求項1至133、138、139、144或145中任一項之免疫結合物接觸。

212. 如請求項210或211中任一項之方法，其中該免疫結合物之至少一個效應部分為IFN-α。

213. 一種誘導細胞死亡之活體外方法，其包括向細胞投與有效量之如請求項1至132、136、138、142、144或145中任一項之免疫結合物。

214. 如請求項213之方法，其中該免疫結合物針對EDB具有特異性。

215. 如請求項213之方法，其中該免疫結合物針對TNC-A1具有特異性。

216. 如請求項213之方法，其中該免疫結合物針對TNC-A2具有特異性。

217. 如請求項213之方法，其中該免疫結合物針對MCSP具有特異性。

218. 如請求項213之方法，其中該免疫結合物之效應部分係選自由以下組成之群：IL-2、腫瘤壞死因子-α(TNF-α)及腫瘤壞死因子-β(TNF-β)。

219. 如請求項218之方法，其中該效應部分為IL-2。

220. 一種誘導標靶細胞之趨化性的活體外方法，其包括向標靶細胞投與有效量之如請求項1至132、138、144或145中任一項之免疫結合物。

221. 如請求項220之方法，其中該免疫結合物之效應部分係選自由以下組成之群：介白素-8(IL-8)、巨噬細胞發炎性蛋白-1α(MIP-1α)、巨噬細胞發炎性蛋白-1β(MIP-1β)及轉化生長因子-β(TGF-β)。

八、圖式：

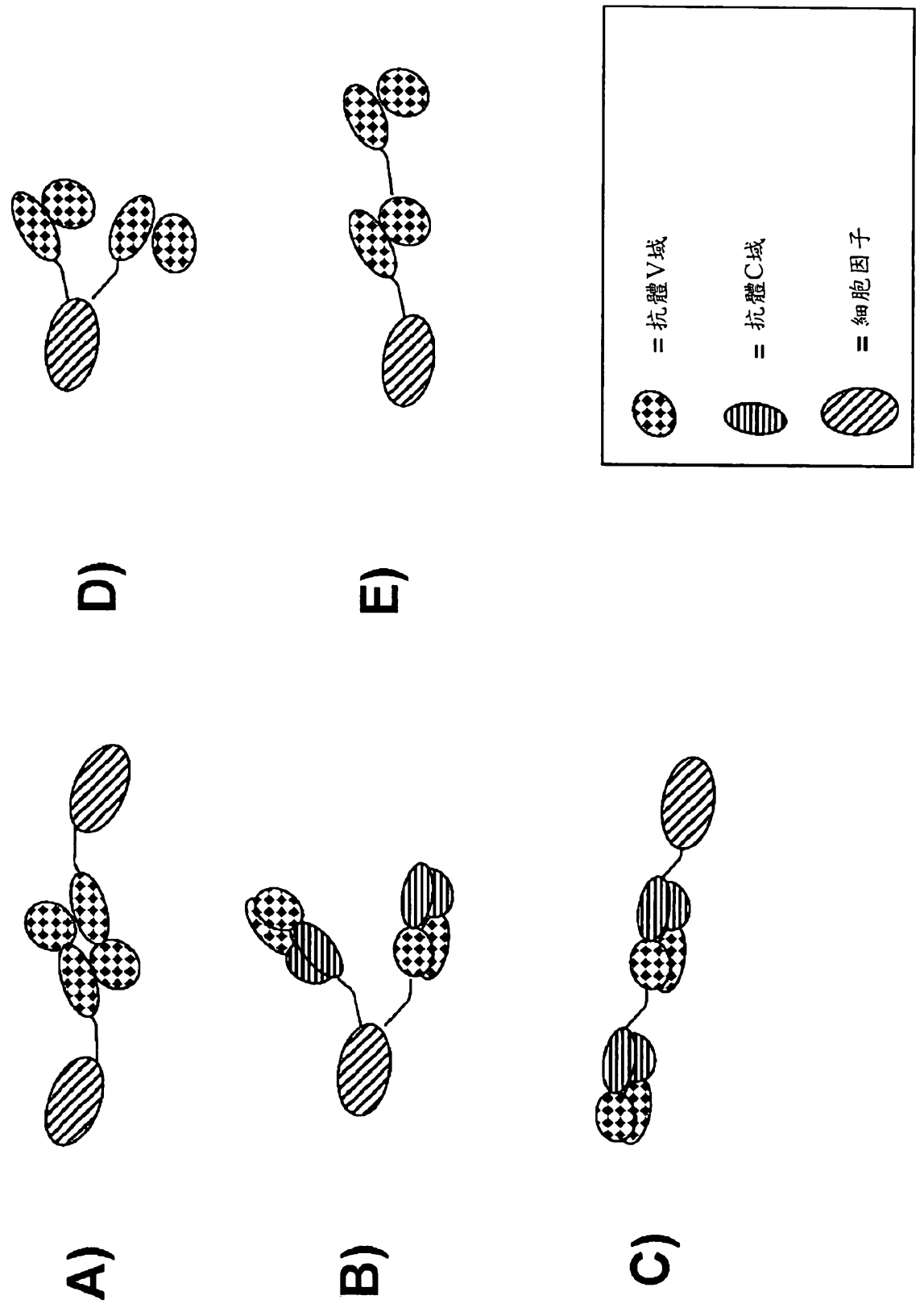


圖1

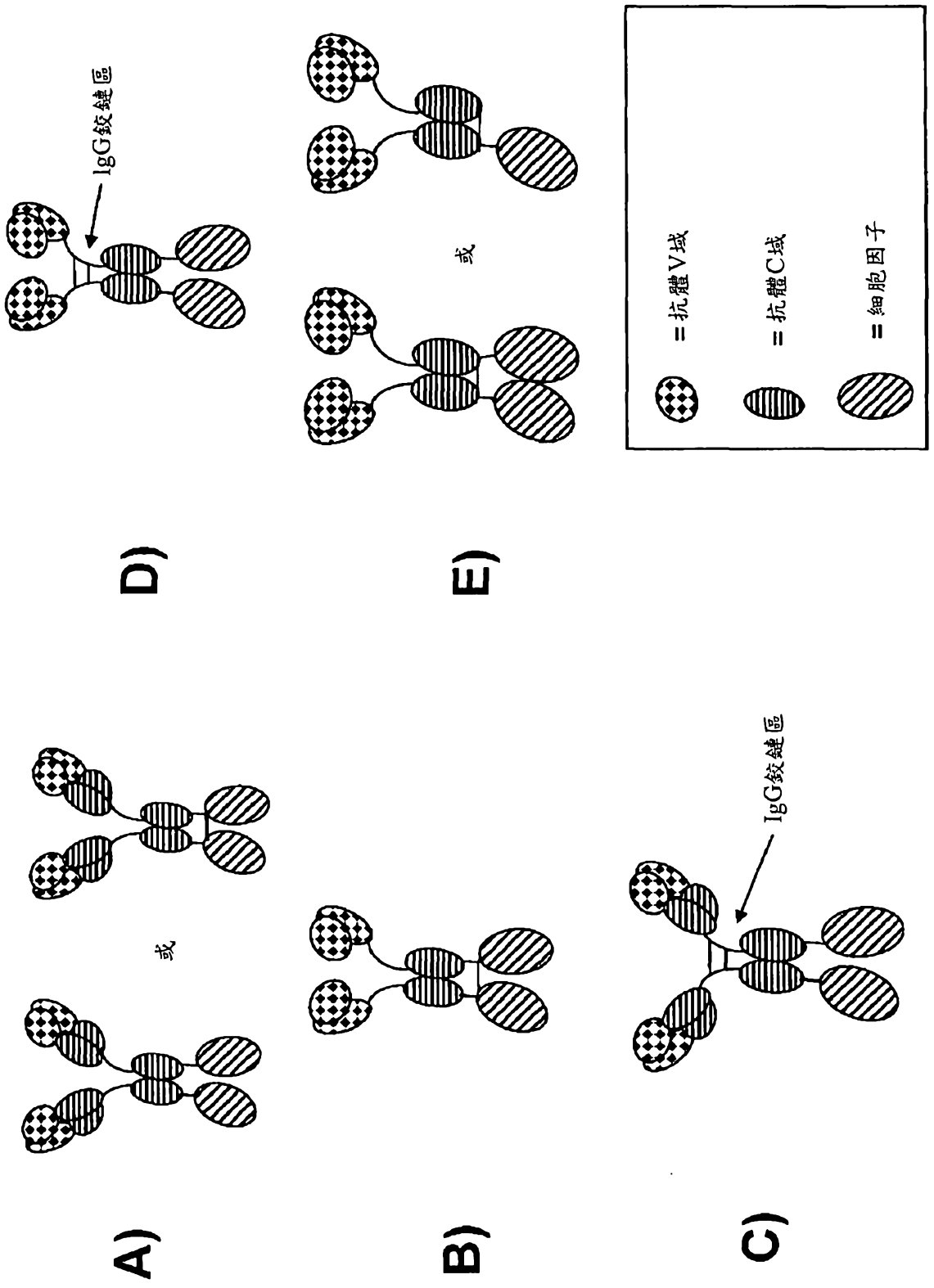


圖2

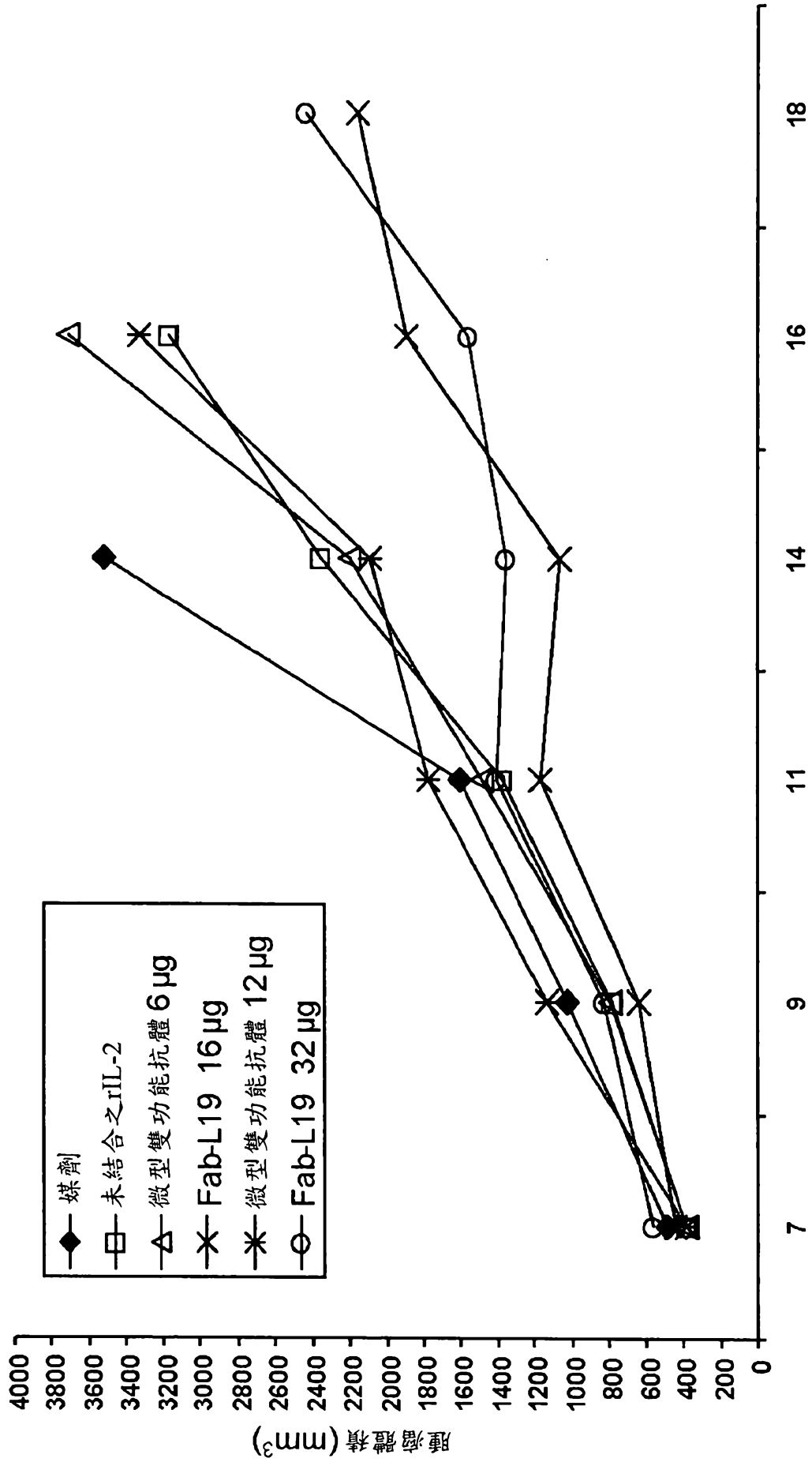

媒劑
未結合之rIL-2
微型雙功能抗體 6 µg
Fab-L19 16 µg
微型雙功能抗體 12 µg
Fab-L19 32 µg
腫瘤體積 (mm³)
天數
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
1600
1800
2000
2200
2400
2600
2800
3000
3200
3400
3600
3800
4000
7
9
11
14
16
18

圖3

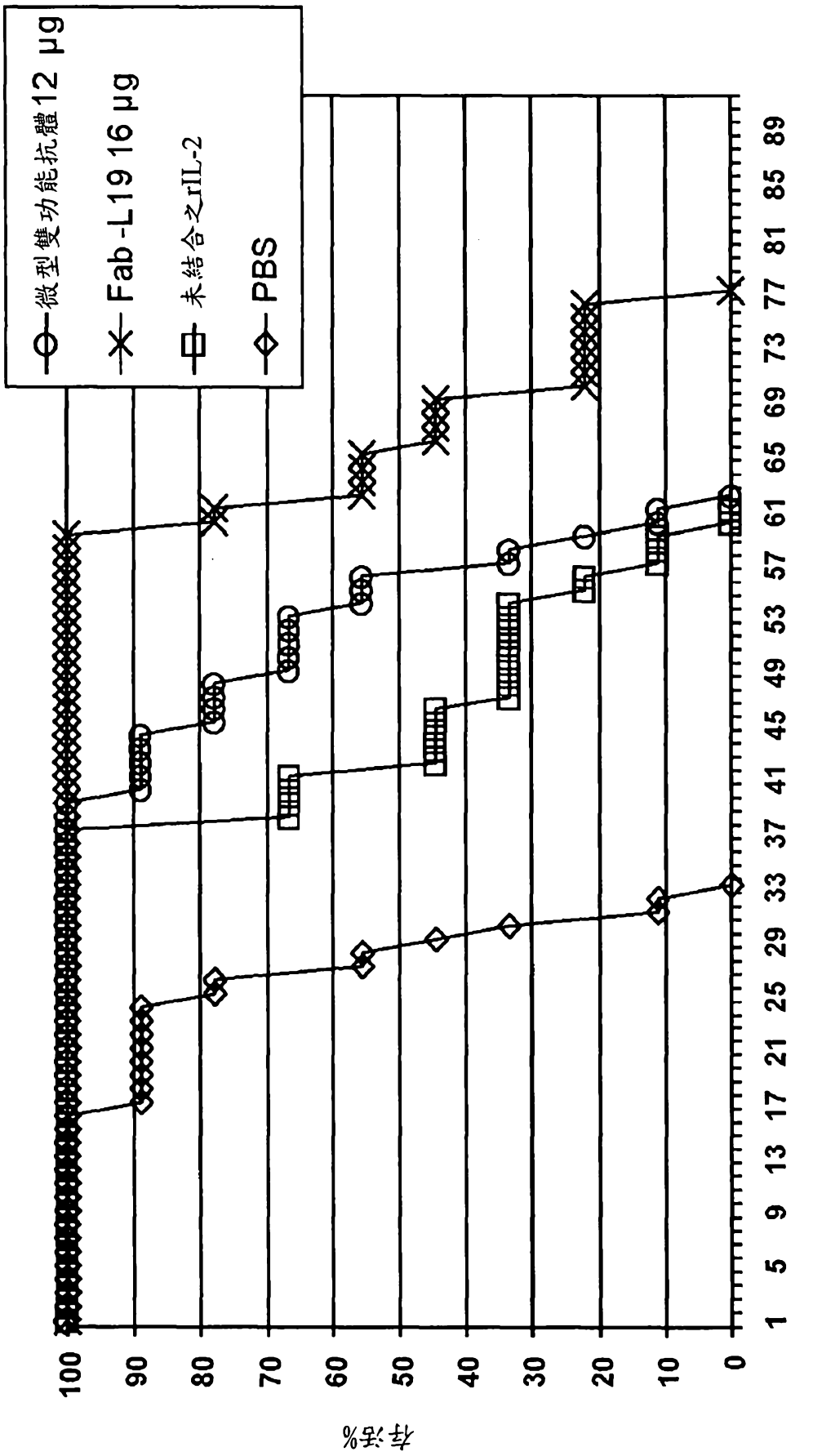

微型雙功能抗體12 μg
Fab-L19 16 μg
未結合之rIL-2
PBS
存活%
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
1 5 9 13 17 21 25 29 33 37 41 45 49 53 57 61 65 69 73 77 81 85 89
實驗天數

圖4

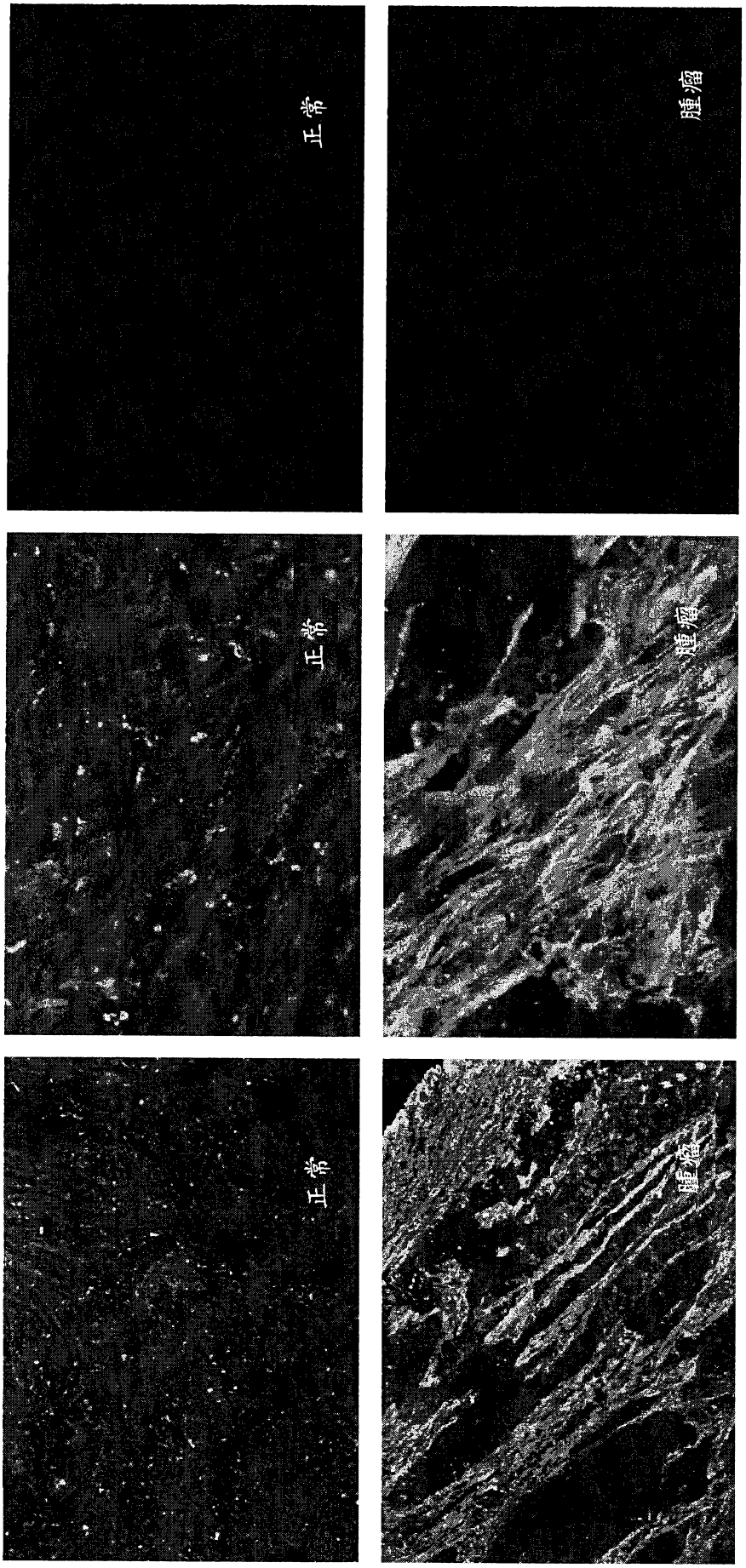


圖5

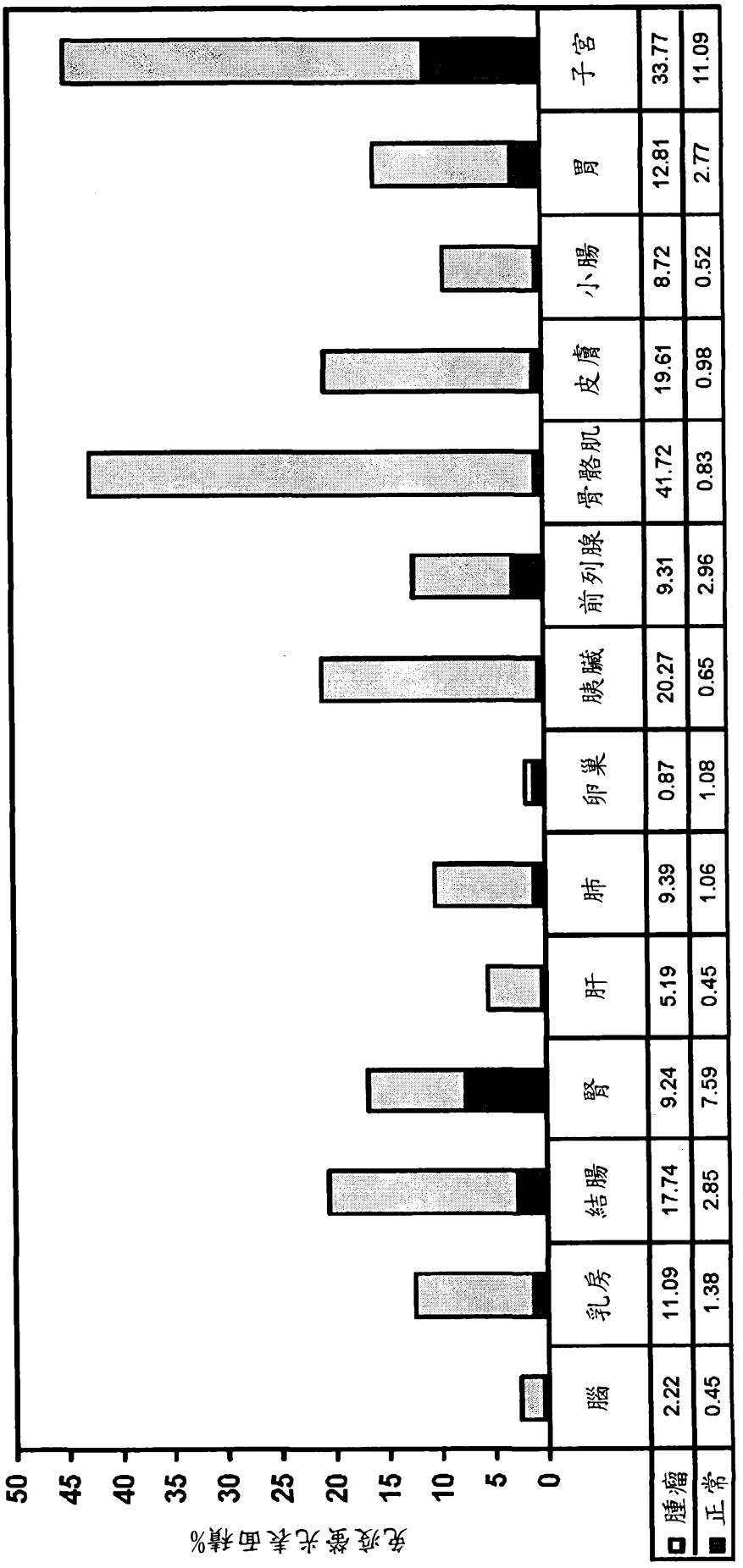

免疫螢光表面積%
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
腦 乳房 結腸 腎 肝 肺 卵巢 胰臟 前列腺 骨骼肌 皮膚 小腸 胃 子宮
腫瘤 2.22 11.09 17.74 9.24 5.19 9.39 0.87 20.27 9.31 41.72 19.61 8.72 12.81 33.77
正常 0.45 1.38 2.85 7.59 0.45 1.06 1.08 0.65 2.96 0.83 0.98 0.52 2.77 11.09

圖6

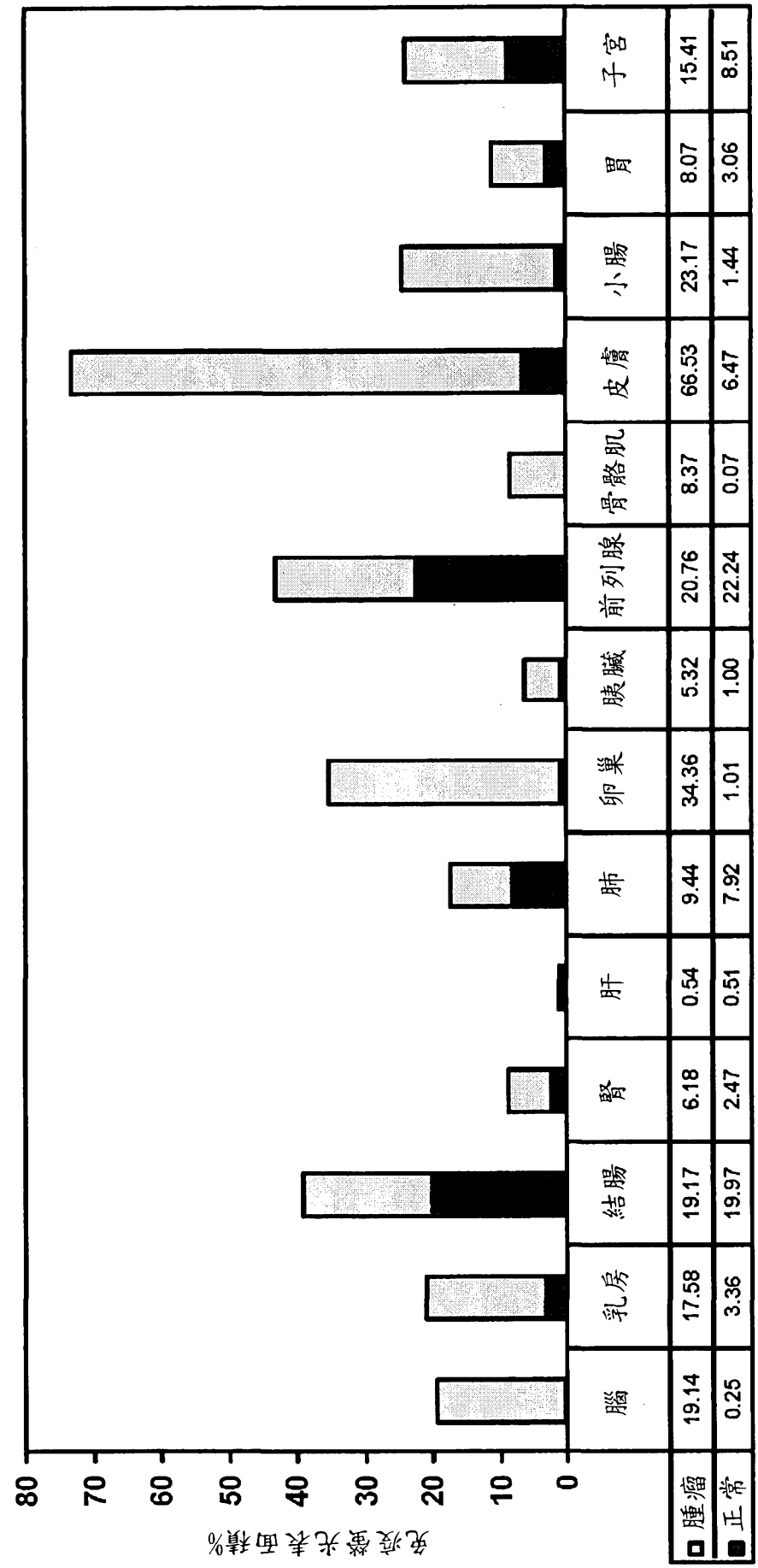

免疫螢光表面積%
0
10
20
30
40
50
60
70
80
腦 乳房 結腸 腎 肝 肺 卵巢 胰臟 前列腺 骨骼肌 皮膚 小腸 胃 子宮
腫瘤 19.14 17.58 19.17 6.18 0.54 9.44 34.36 5.32 20.76 8.37 66.53 23.17 8.07 15.41
正常 0.25 3.36 19.97 2.47 0.51 7.92 1.01 1.00 22.24 0.07 6.47 1.44 3.06 8.51

圖7

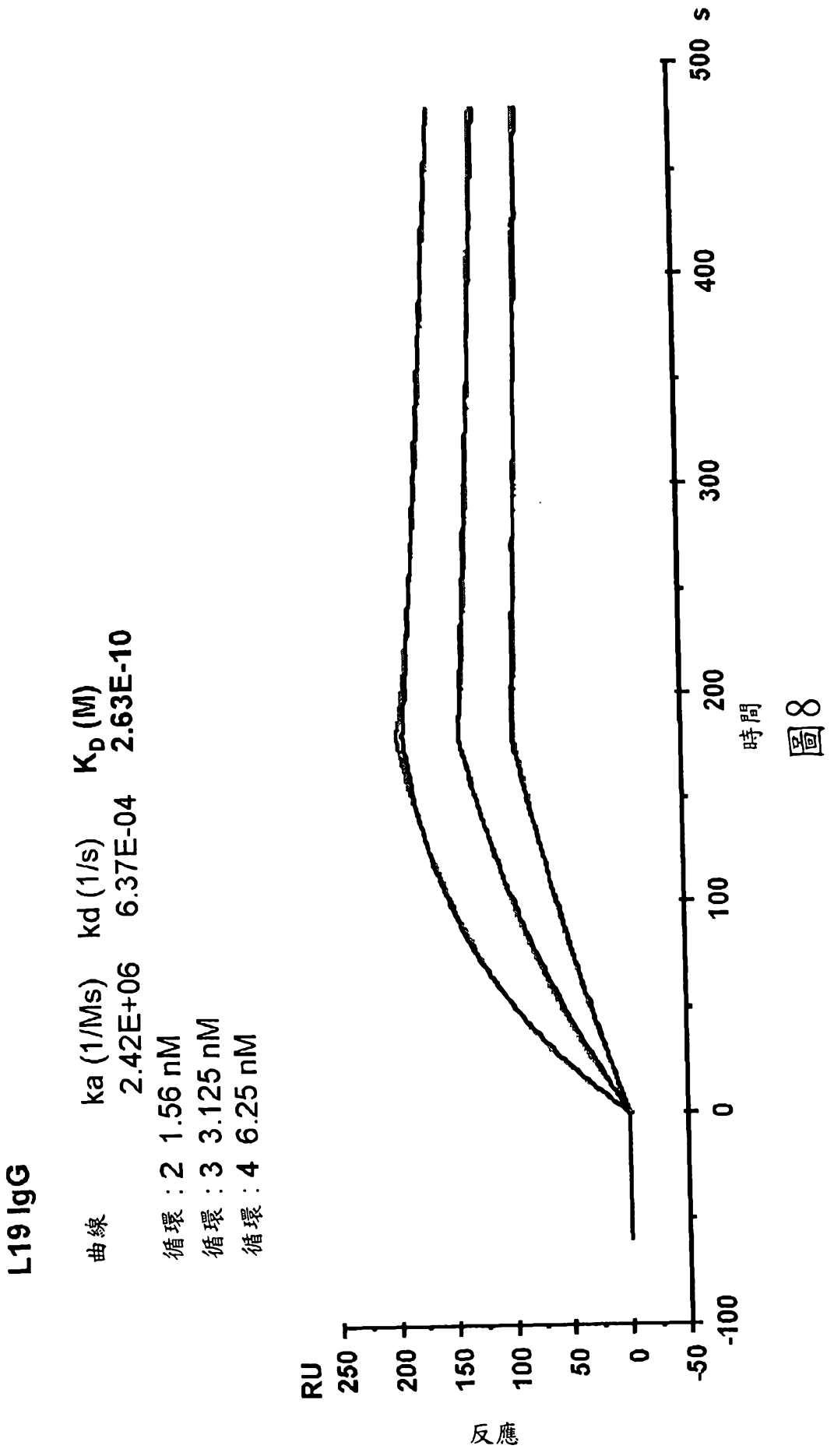

L19 IgG
曲線 ka (1/Ms) kd (1/s) K_D (M)
2.42E+06 6.37E-04 2.63E-10
循環 : 2 1.56 nM
循環 : 3 3.125 nM
循環 : 4 6.25 nM
RU
250
200
150
100
50
0
-50
-100
0
100
200
300
400
500 s
反應
時間

圖 8

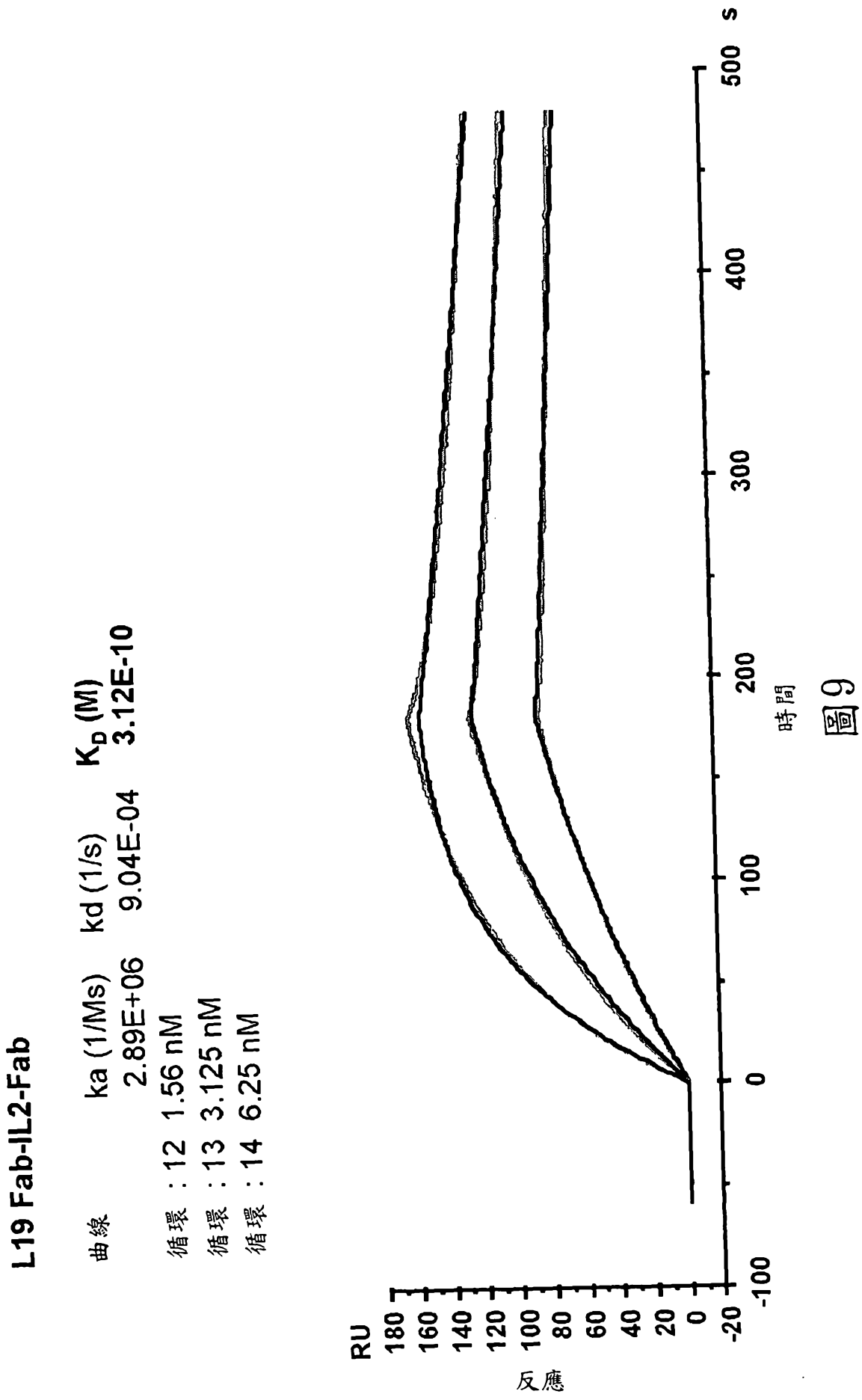

L19 Fab-IL2-Fab
曲線 ka (1/Ms) kd (1/s) K_D (M)
2.89E+06 9.04E-04 3.12E-10
循環 : 12 1.56 nM
循環 : 13 3.125 nM
循環 : 14 6.25 nM
RU
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
-20
-100
0
100
200
300
400
500 s
反應
時間

圖9

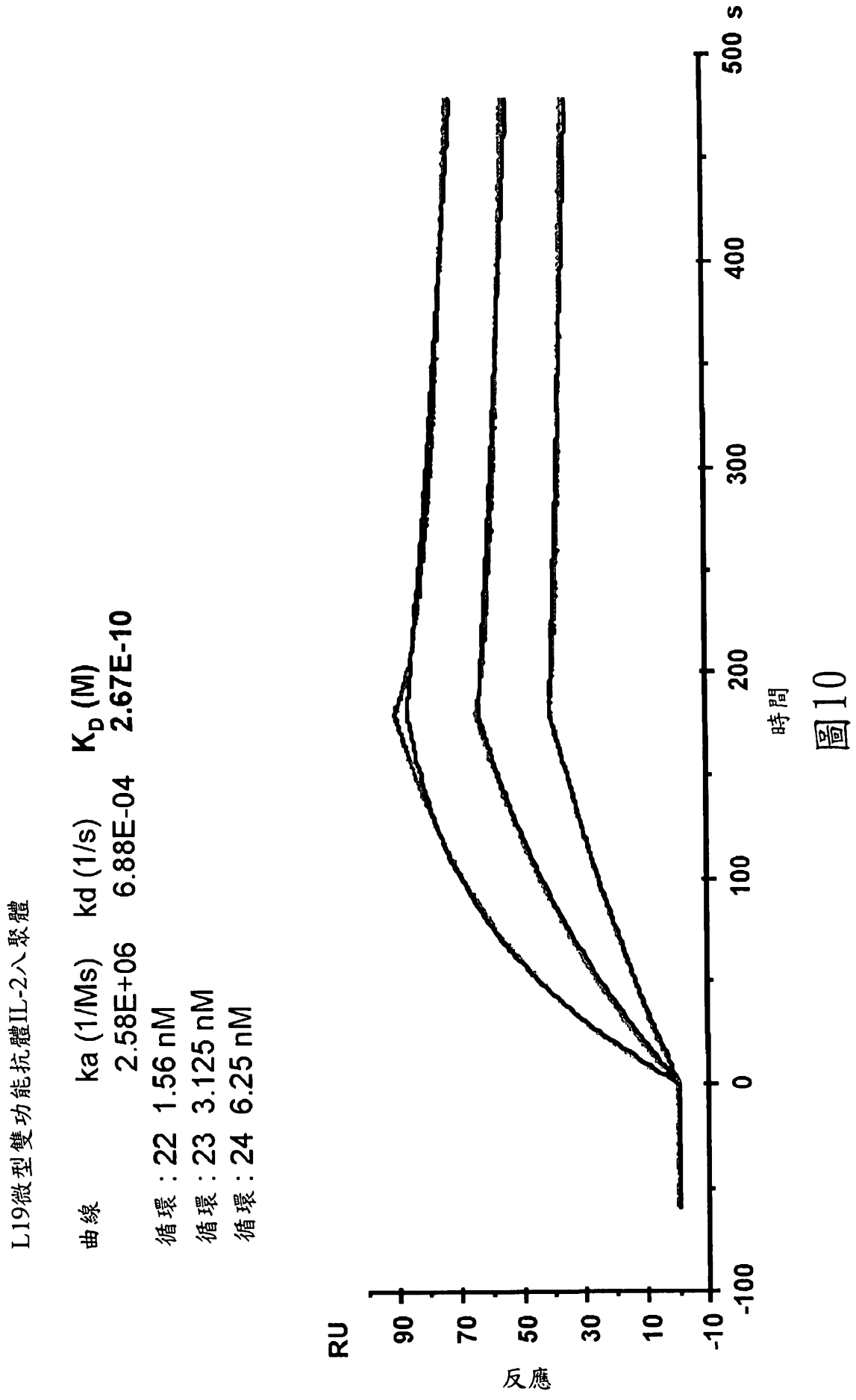

L19微型雙功能抗體IL-2八聚體
曲線 ka (1/Ms) kd (1/s) K_D (M)
2.58E+06 6.88E-04 2.67E-10
循環：22 1.56 nM
循環：23 3.125 nM
循環：24 6.25 nM
RU
90
70
50
30
10
-10
-100
0
100
200
300
400
500 s
反應
時間

圖10

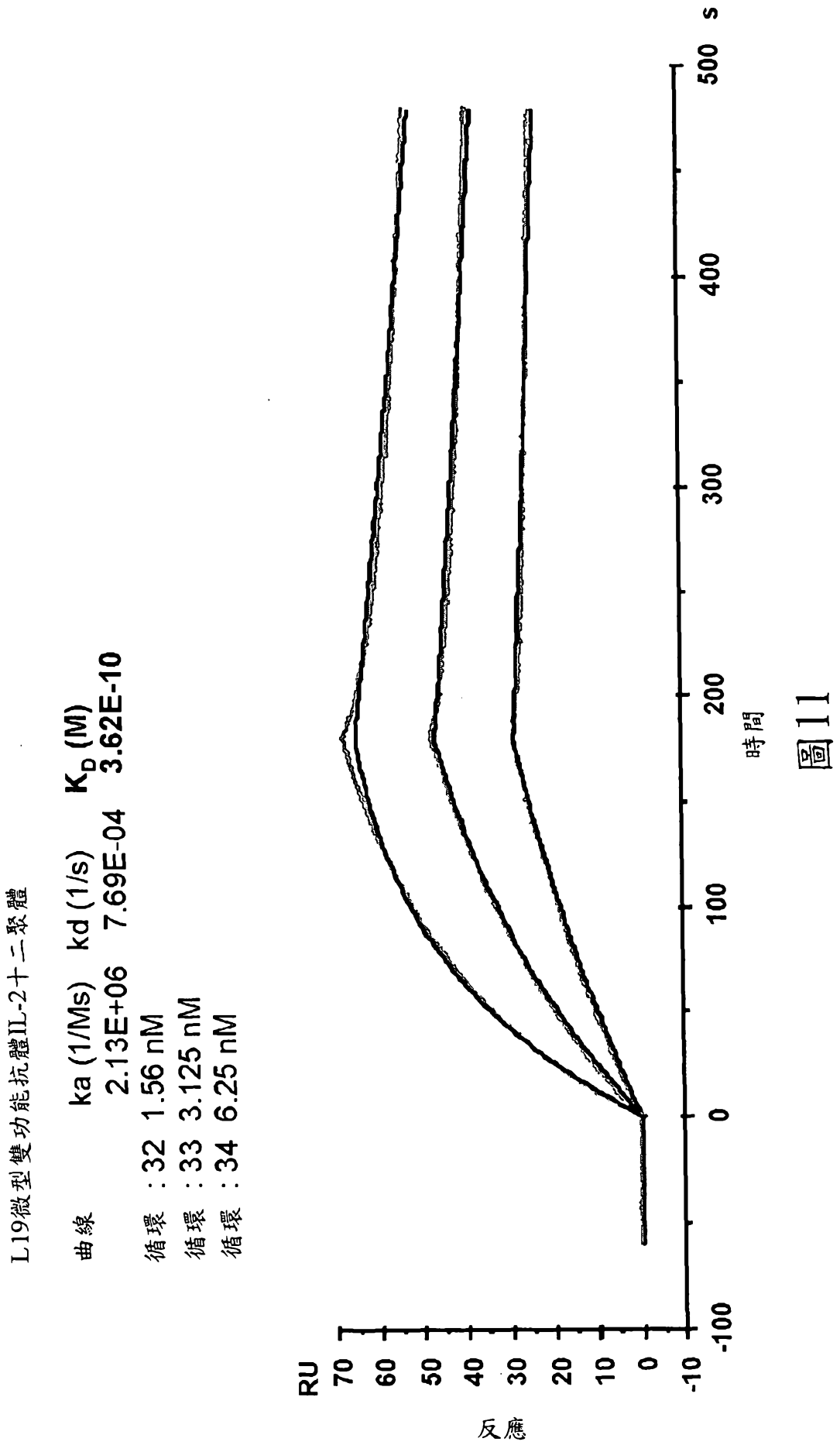

L19微型雙功能抗體IL-2十二聚體
曲線 ka (1/Ms) kd (1/s) K_D (M)
2.13E+06 7.69E-04 3.62E-10
循環 :32 1.56 nM
循環 :33 3.125 nM
循環 :34 6.25 nM
RU
70
60
50
40
30
20
10
0
-10
-100
0
100
200
300
400
500 s
反應
時間

圖 11

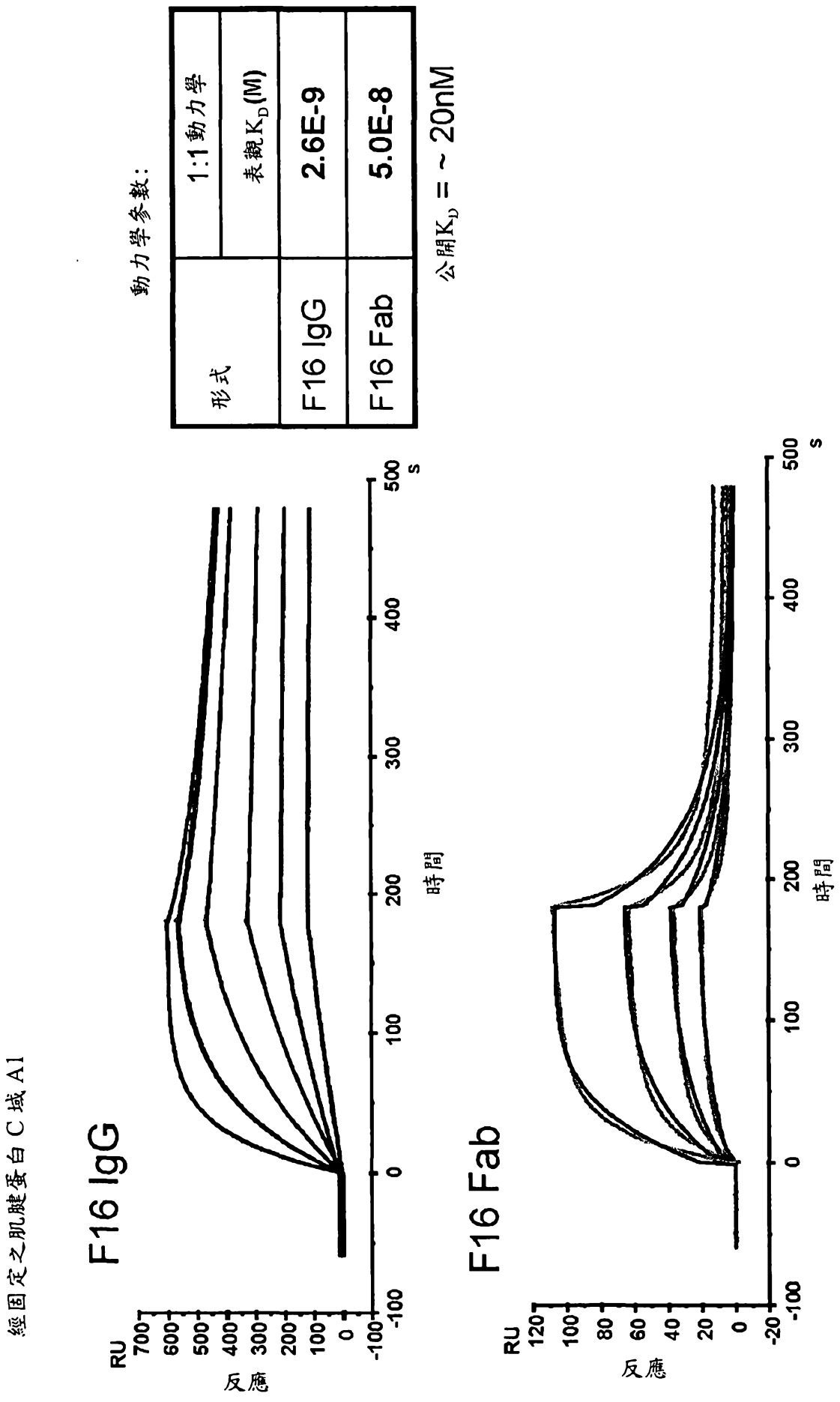
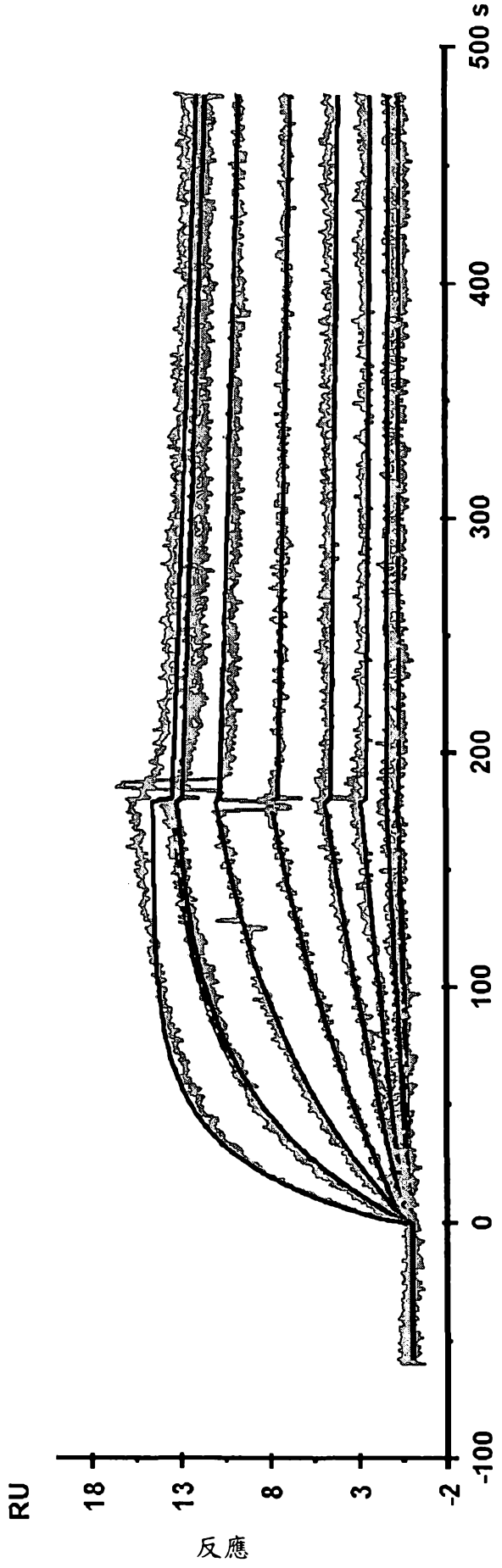

經固定之肌腱蛋白 C 域 A1
動力學參數：
形式
1:1動力學
表觀K_D(M)
F16 IgG
2.6E-9
F16 Fab
5.0E-8
公開K_D = ~ 20nM
F16 IgG
RU
反應
時間
s
F16 Fab
RU
反應
時間
s

圖12

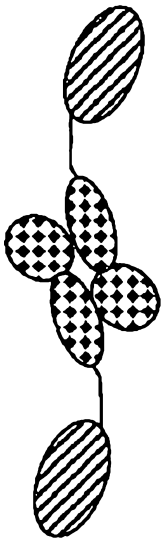


動力學參數：

	k_{on}(1/Ms)	k_{off}(1/s)	K_D (M)
IL-2	7.45E+5	3.69E-4	4.95E-10

公開K_D = ~ 1nM

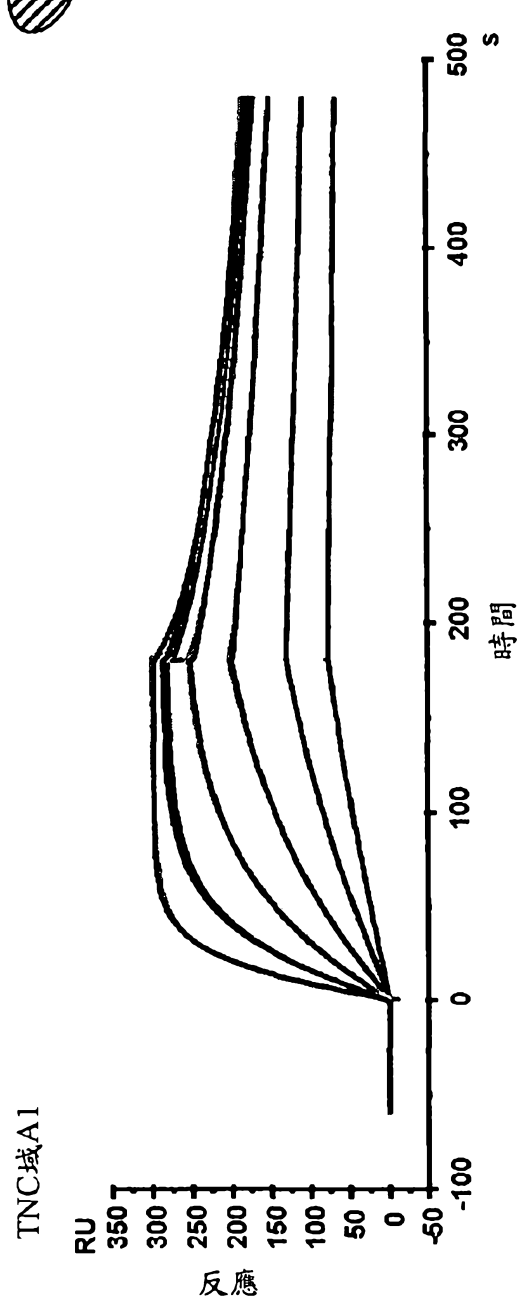
圖13



F16微型雙功能抗體IL-2

動力學參數:

	表觀K_D(M)
TNC A1	5E-9
IL-2R	8.1E-10



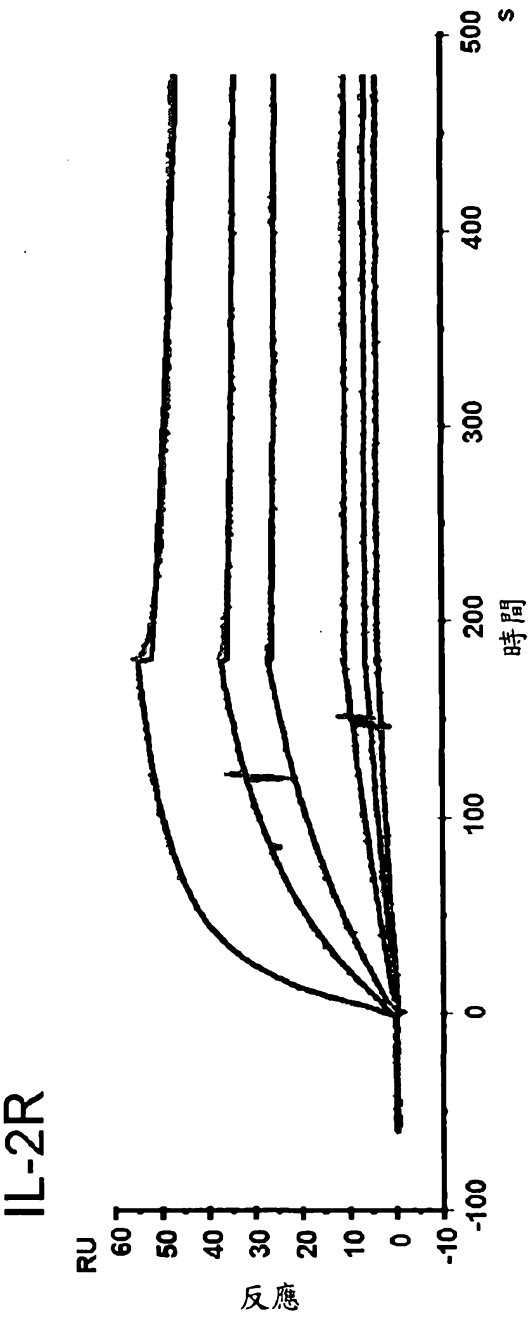
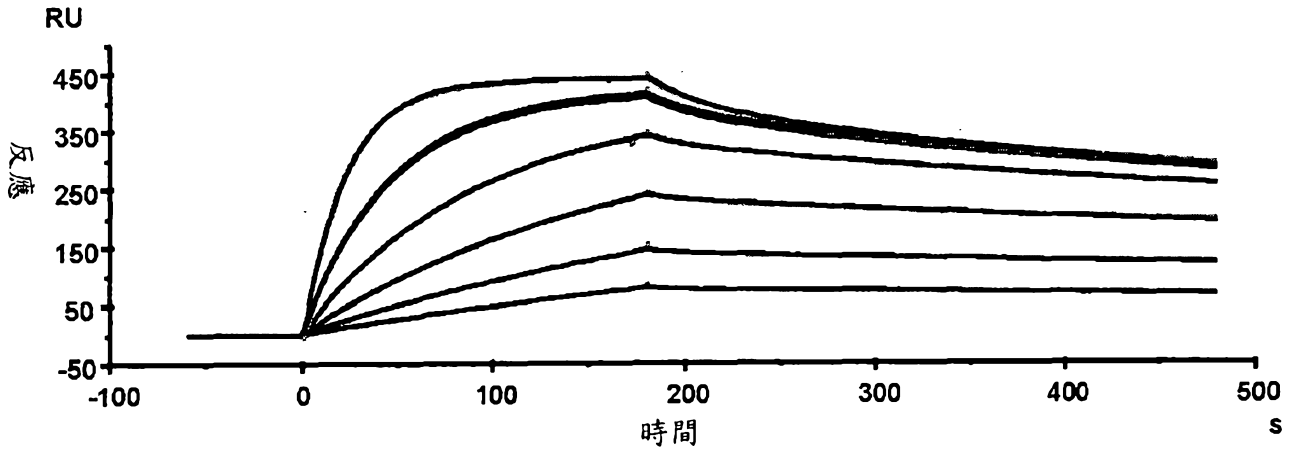
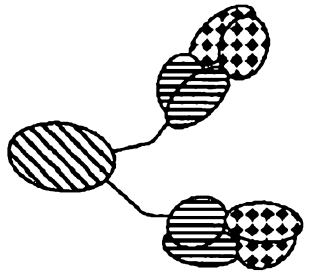


圖14

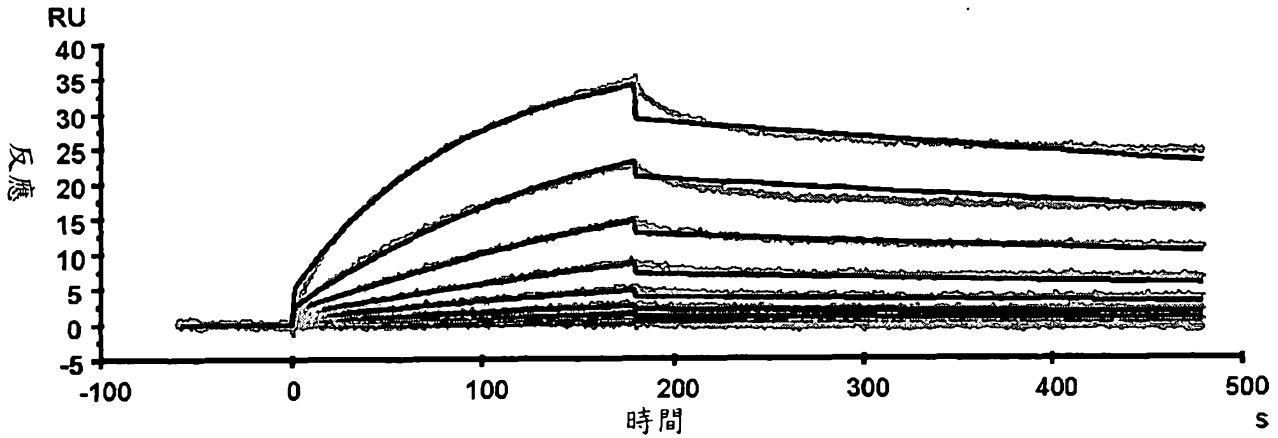
TNC域A1





Fab-IL2-Fab

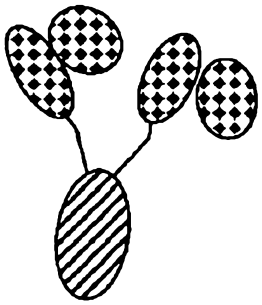
IL-2R



動力學參數:

	表觀K_D (M)
TNC A1	4.8E-9
IL-2R	7.4E-9

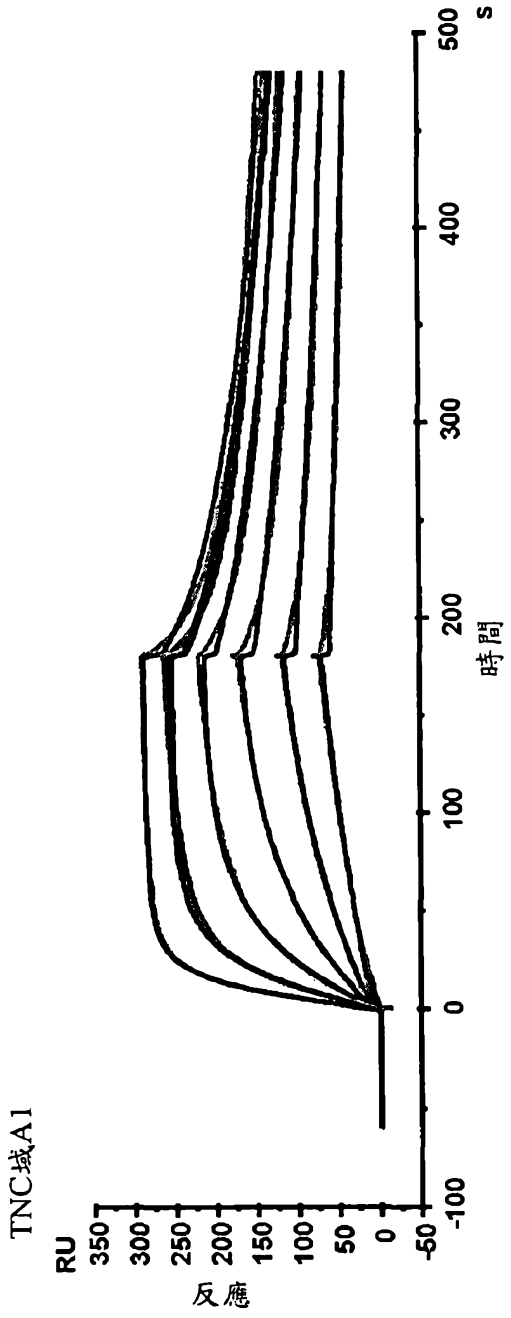
圖15



scFv-IL2-scFv

動力學參數：

	表觀K_D (M)
TNC A1	1.15E-8
IL-2R	2.5E-9



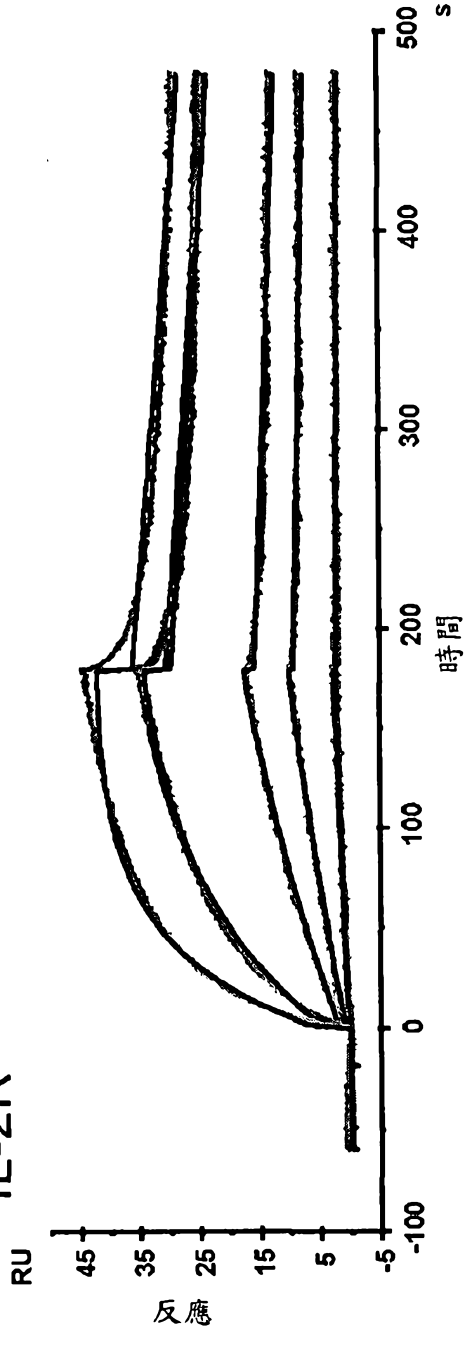


圖16

總結

形式	肌腱蛋白C域A1	IL-2受體
	表觀K_D (M)	表觀K_D (M)
F16 IgG	**2.6E-9**	-
F16 Fab	**5.0E-8**	-
IL-2	-	**4.95E-10**
F16 dia IL2	**5E-9**	**8.1E-10**
Fab-IL2-Fab	**4.8E-9**	**7.4E-9**
scFv-IL2-scFv	**1.15E-8**	**2.5E-9**

圖17

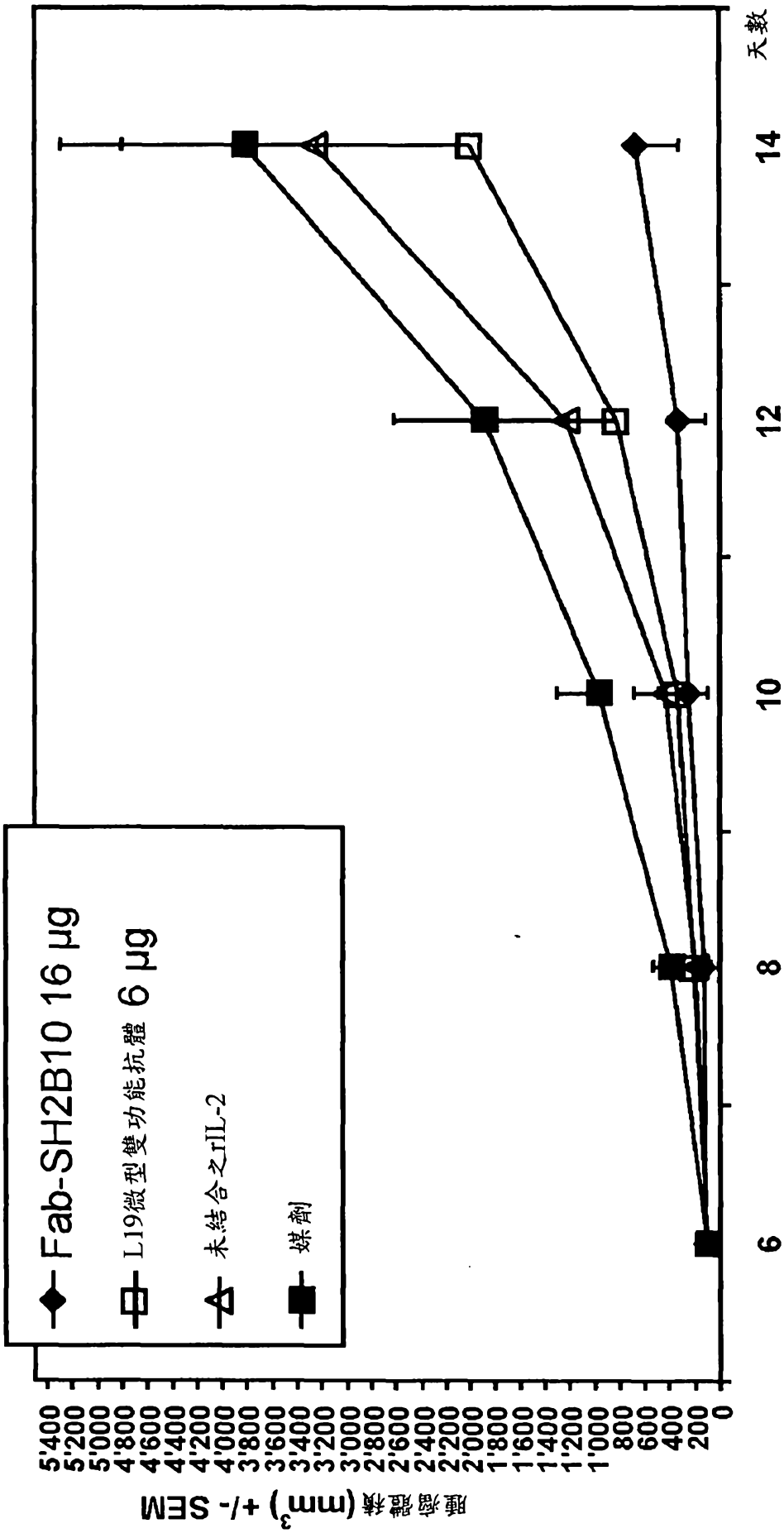

Fab-SH2B10 16 µg
L19微型雙功能抗體 6 µg
未結合之rIL-2
媒劑
腫瘤體積 (mm³) +/- SEM
5'400
5'200
5'000
4'800
4'600
4'400
4'200
4'000
3'800
3'600
3'400
3'200
3'000
2'800
2'600
2'400
2'200
2'000
1'800
1'600
1'400
1'200
1'000
800
600
400
200
0
6
8
10
12
14
天數

圖18

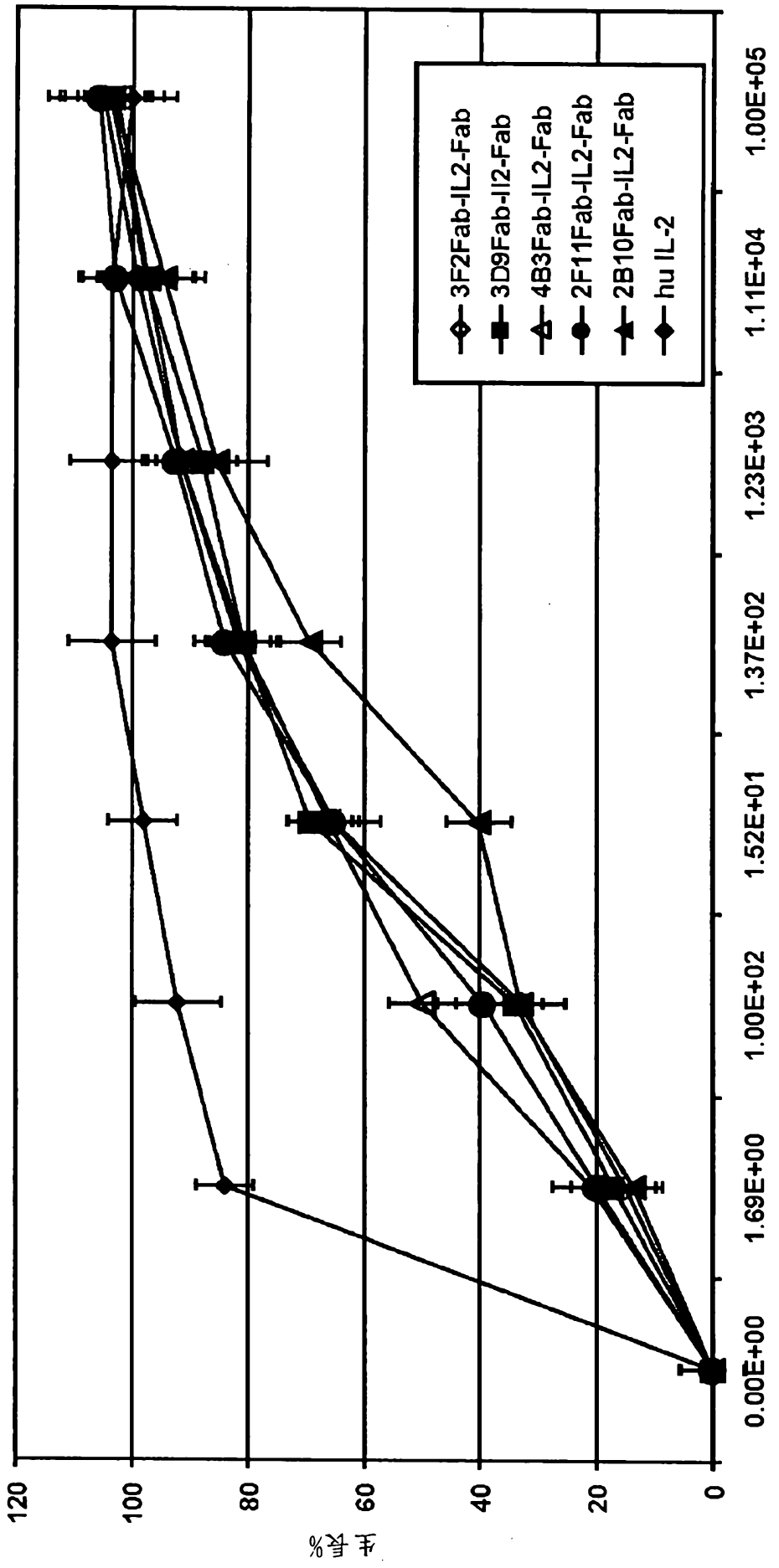

3F2Fab-IL2-Fab
3D9Fab-I12-Fab
4B3Fab-IL2-Fab
2F11Fab-IL2-Fab
2B10Fab-IL2-Fab
hu IL-2
生長%
0
20
40
60
80
100
120
0.00E+00
1.69E+00
1.00E+02
1.52E+01
1.37E+02
1.23E+03
1.11E+04
1.00E+05
濃度 [nM]

圖19

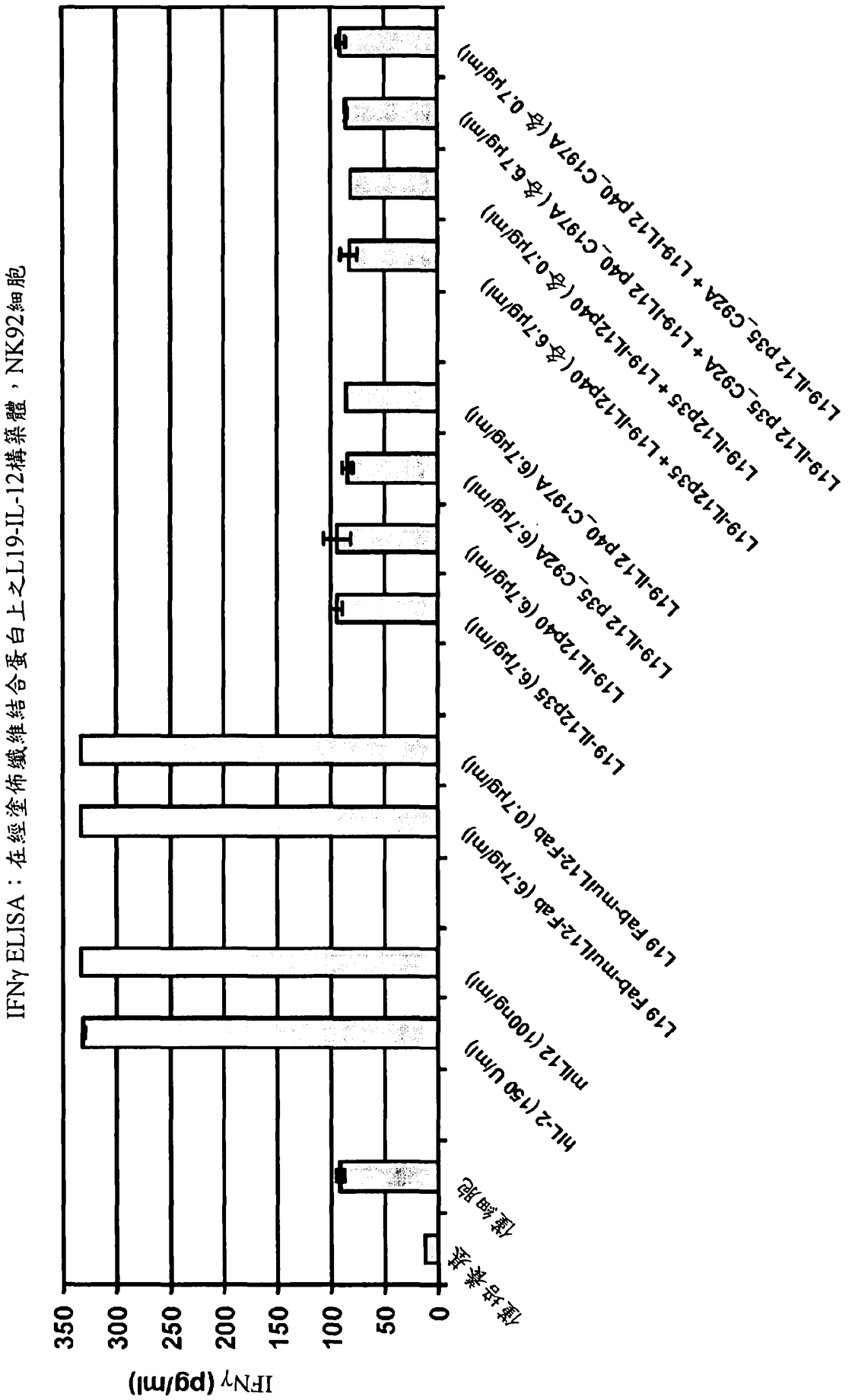

IFNγ ELISA：在經塗佈纖維結合蛋白上之L19-IL-12構築體，NK92細胞
IFNγ (pg/ml)
350
300
250
200
150
100
50
0
陰性對照
陰性表現
hIL-2 (150 U/ml)
mIL12 (100ng/ml)
L19 Fab-muIL12-Fab (6.7ug/ml)
L19 Fab-muIL12-Fab (0.7ug/ml)
L19-IL12p35(6.7ug/ml)
L19-IL12p40 (6.7ug/ml)
L19-IL12 p35_C92A (6.7ug/ml)
L19-IL12 p40_C197A (6.7ug/ml)
L19-IL12p35+L19-IL12p40 (各6.7ug/ml)
L19-IL12p35+L19-IL12p40 (各0.7ug/ml)
L19-IL12 p35_C92A + L19-IL12 p40_C197A (各6.7ug/ml)
L19-IL12 p35_C92A + L19-IL12 p40_C197A (各 0.7ug/ml)

圖20A

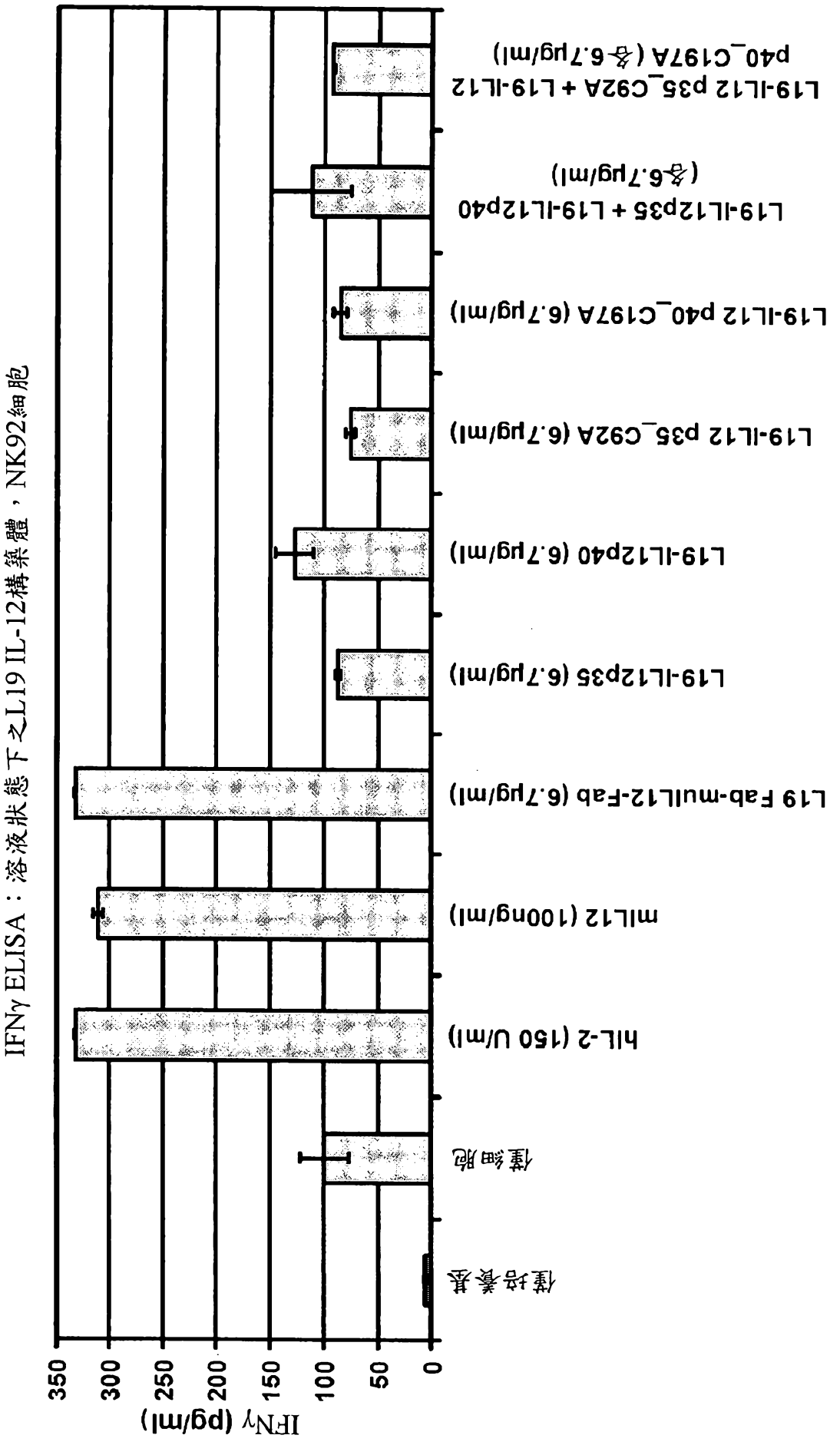

IFNγ ELISA：溶液狀態下之L19 IL-12構築體，NK92細胞
IFNγ (pg/ml)
0
50
100
150
200
250
300
350
僅培養基
僅細胞
hIL-2 (150 U/ml)
mIL12 (100ng/ml)
L19 Fab-muIL12-Fab (6.7μg/ml)
L19-IL12p35 (6.7μg/ml)
L19-IL12p40 (6.7μg/ml)
L19-IL12 p35_C92A (6.7μg/ml)
L19-IL12 p40_C197A (6.7μg/ml)
L19-IL12p35 + L19-IL12p40
(各6.7μg/ml)
L19-IL12 p35_C92A + L19-IL12
p40_C197A (各6.7μg/ml)

圖20B

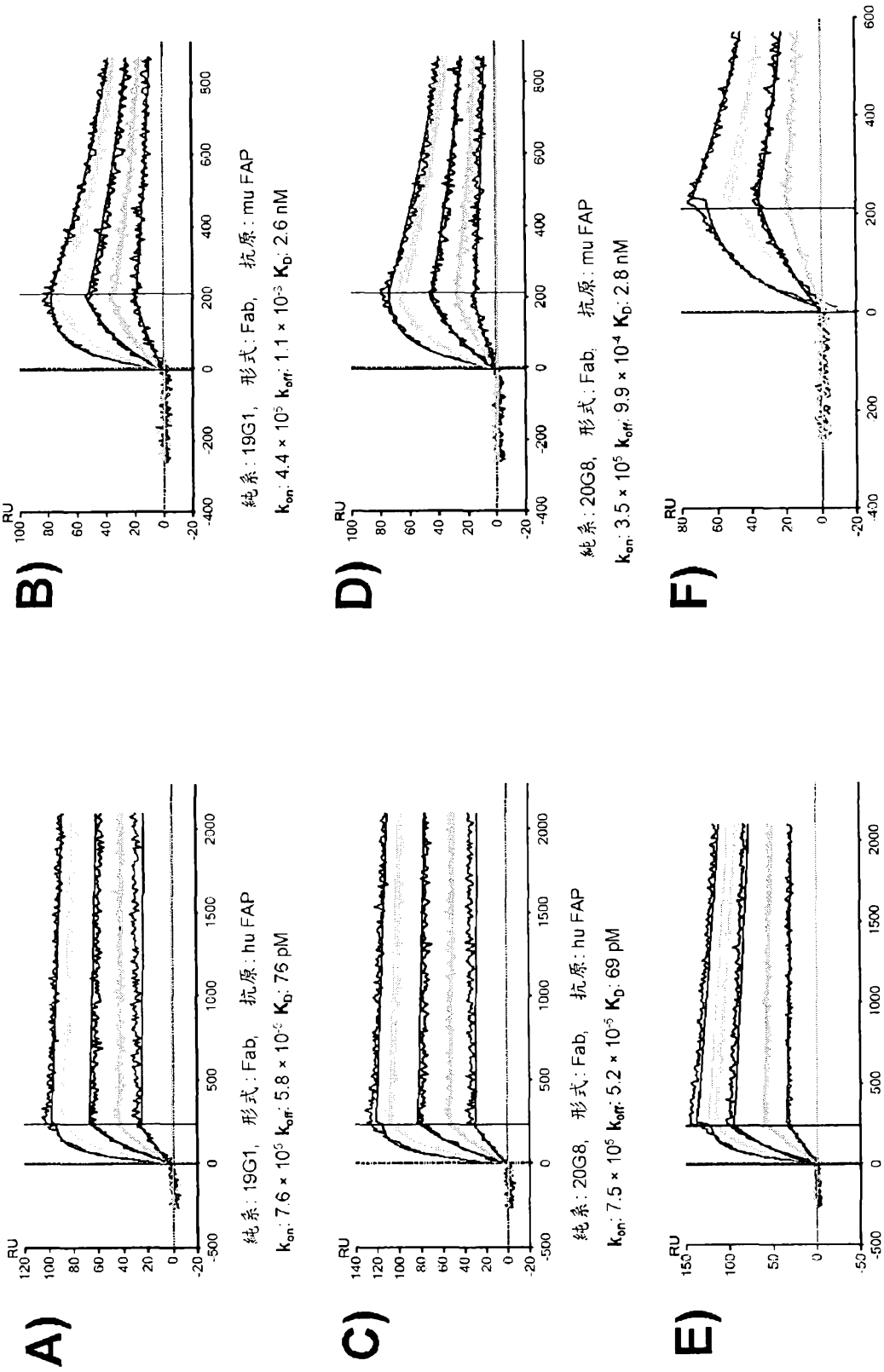

A)
RU
純系: 19G1, 形式: Fab, 抗原: hu FAP
k_{on}: 7.6 × 10^5 k_{off}: 5.8 × 10^{-6} K_D: 76 pM
B)
RU
純系: 19G1, 形式: Fab, 抗原: mu FAP
k_{on}: 4.4 × 10^5 k_{off}: 1.1 × 10^{-3} K_D: 2.6 nM
C)
RU
純系: 20G8, 形式: Fab, 抗原: hu FAP
k_{on}: 7.5 × 10^5 k_{off}: 5.2 × 10^{-5} K_D: 69 pM
D)
RU
純系: 20G8, 形式: Fab, 抗原: mu FAP
k_{on}: 3.5 × 10^5 k_{off}: 9.9 × 10^{-4} K_D: 2.8 nM
E)
RU
純系: 4B9, 形式: Fab, 抗原: hu FAP
k_{on}: 7.3 × 10^5 k_{off}: 1.2 × 10^{-4} K_D: 157 pM
F)
RU
純系: 4B9, 形式: Fab, 抗原: mu FAP
k_{on}: 4.4 × 10^5 k_{off}: 1.5 × 10^{-3} K_D: 3.3 nM

圖21

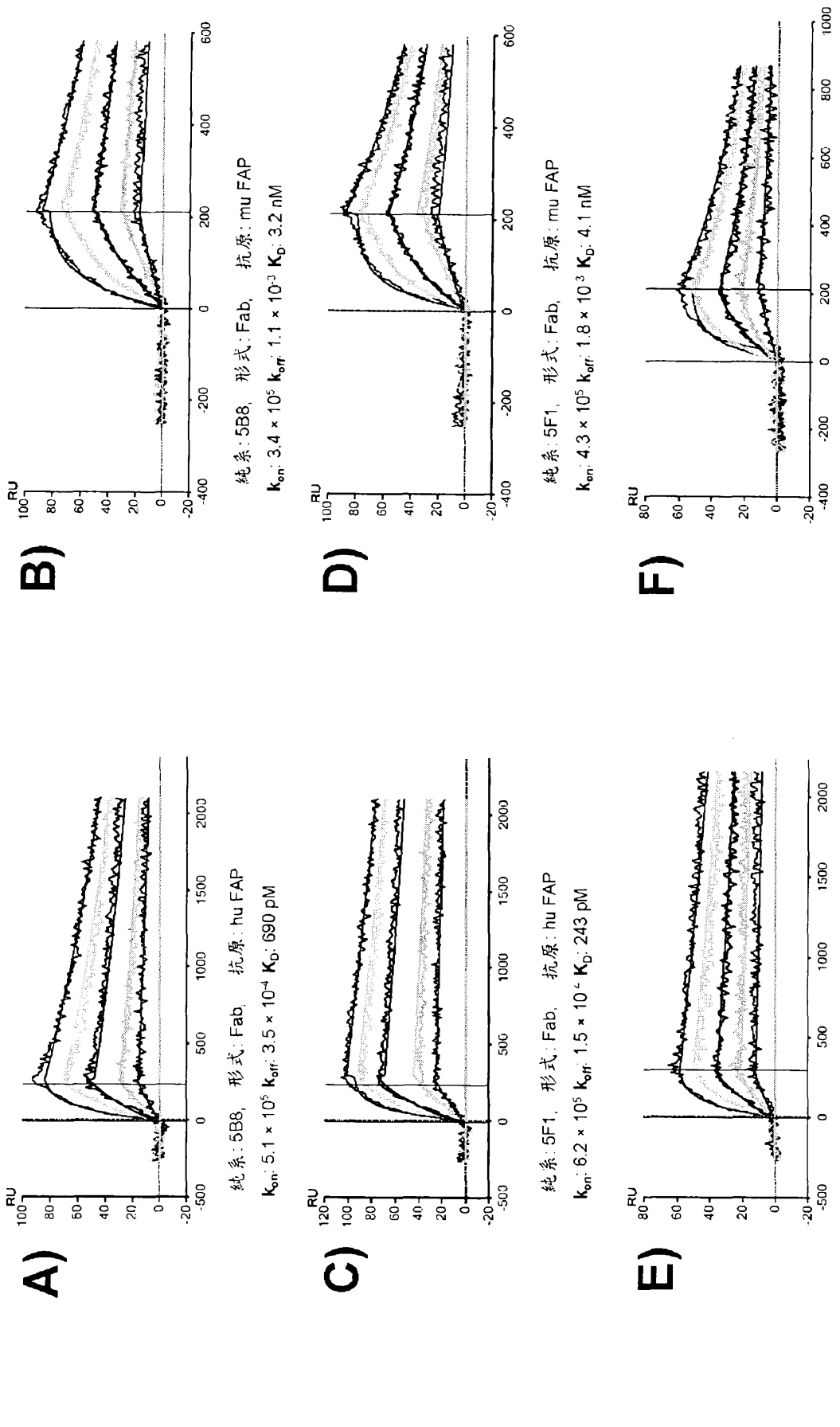

A)
RU
純系: 5B8, 形式: Fab, 抗原: hu FAP
k_{on}: 5.1 × 10^5 k_{off}: 3.5 × 10^{-4} K_D: 690 pM
B)
RU
純系: 5B8, 形式: Fab, 抗原: mu FAP
k_{on}: 3.4 × 10^5 k_{off}: 1.1 × 10^{-3} K_D: 3.2 nM
C)
RU
純系: 5F1, 形式: Fab, 抗原: hu FAP
k_{on}: 6.2 × 10^5 k_{off}: 1.5 × 10^{-4} K_D: 243 pM
D)
RU
純系: 5F1, 形式: Fab, 抗原: mu FAP
k_{on}: 4.3 × 10^5 k_{off}: 1.8 × 10^{-3} K_D: 4.1 nM
E)
RU
純系: 14B3, 形式: Fab, 抗原: hu FAP
k_{on}: 4.8 × 10^5 k_{off}: 1.8 × 10^{-4} K_D: 377 pM
F)
RU
純系: 14B3, 形式: Fab, 抗原: mu FAP
k_{on}: 3.6 × 10^5 k_{off}: 1.4 × 10^{-3} K_D: 3.8 nM

圖 22

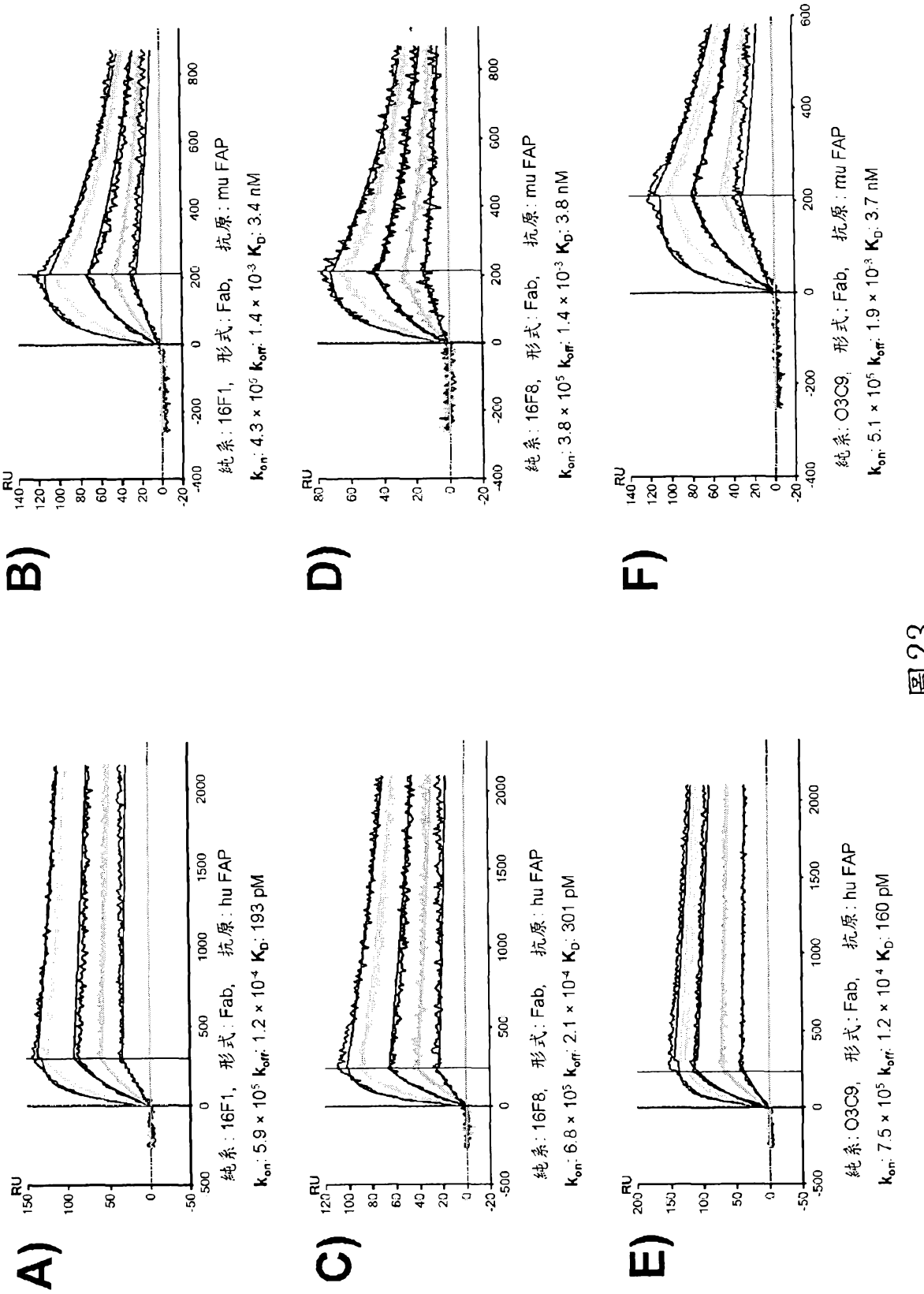

A)
RU
純系：16F1，形式：Fab，抗原：hu FAP
k_{on}: 5.9 × 10^5 k_{off}: 1.2 × 10^{-4} K_D: 193 pM
B)
RU
純系：16F1，形式：Fab，抗原：mu FAP
k_{on}: 4.3 × 10^5 k_{off}: 1.4 × 10^{-3} K_D: 3.4 nM
C)
RU
純系：16F8，形式：Fab，抗原：hu FAP
k_{on}: 6.8 × 10^5 k_{off}: 2.1 × 10^{-4} K_D: 301 pM
D)
RU
純系：16F8，形式：Fab，抗原：mu FAP
k_{on}: 3.8 × 10^5 k_{off}: 1.4 × 10^{-3} K_D: 3.8 nM
E)
RU
純系：O3C9，形式：Fab，抗原：hu FAP
k_{on}: 7.5 × 10^5 k_{off}: 1.2 × 10^{-4} K_D: 160 pM
F)
RU
純系：O3C9，形式：Fab，抗原：mu FAP
k_{on}: 5.1 × 10^5 k_{off}: 1.9 × 10^{-3} K_D: 3.7 nM

圖23

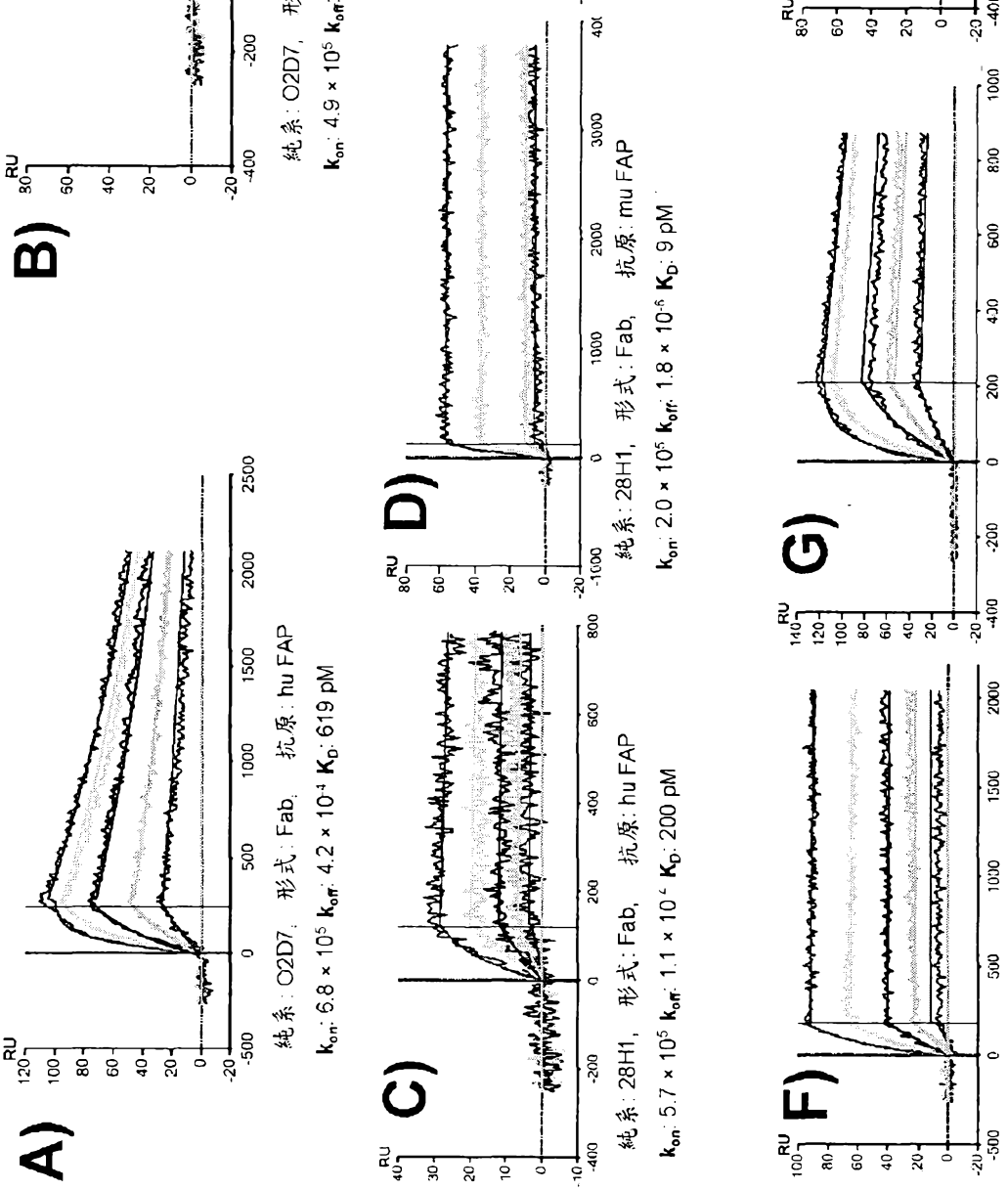

A)
RU
純系: O2D7, 形式: Fab, 抗原: hu FAP
k_{on}: 6.8 × 10^5 k_{off}: 4.2 × 10^{-4} K_D: 619 pM
B)
RU
純系: O2D7, 形式: Fab, 抗原: mu FAP
k_{on}: 4.9 × 10^5 k_{off}: 4.1 × 10^{-3} K_D: 8.3 nM
C)
RU
純系: 28H1, 形式: Fab, 抗原: hu FAP
k_{on}: 5.7 × 10^5 k_{off}: 1.1 × 10^{-4} K_D: 200 pM
D)
RU
純系: 28H1, 形式: Fab, 抗原: mu FAP
k_{on}: 2.0 × 10^5 k_{off}: 1.8 × 10^{-6} K_D: 9 pM
E)
RU
純系: 28H1, 形式: Fab, 抗原: cyno FAP
k_{on}: 1.6 × 10^5 k_{off}: 5.8 × 10^{-4} K_D: 3.6 nM
F)
RU
純系: 22A3, 形式: Fab, 抗原: hu FAP
k_{on}: 4.0 × 10^5 k_{off}: 1.4 × 10^{-5} K_D: 34 pM
G)
RU
純系: 22A3, 形式: Fab, 抗原: mu FAP
k_{on}: 4.6 × 10^5 k_{off}: 3.0 × 10^{-4} K_D: 655 pM
H)
RU
純系: 22A3, 形式: Fab, 抗原: cyno FAP
k_{on}: 3.8 × 10^5 k_{off}: 2.0 × 10^{-4} K_D: 522 pM

圖24

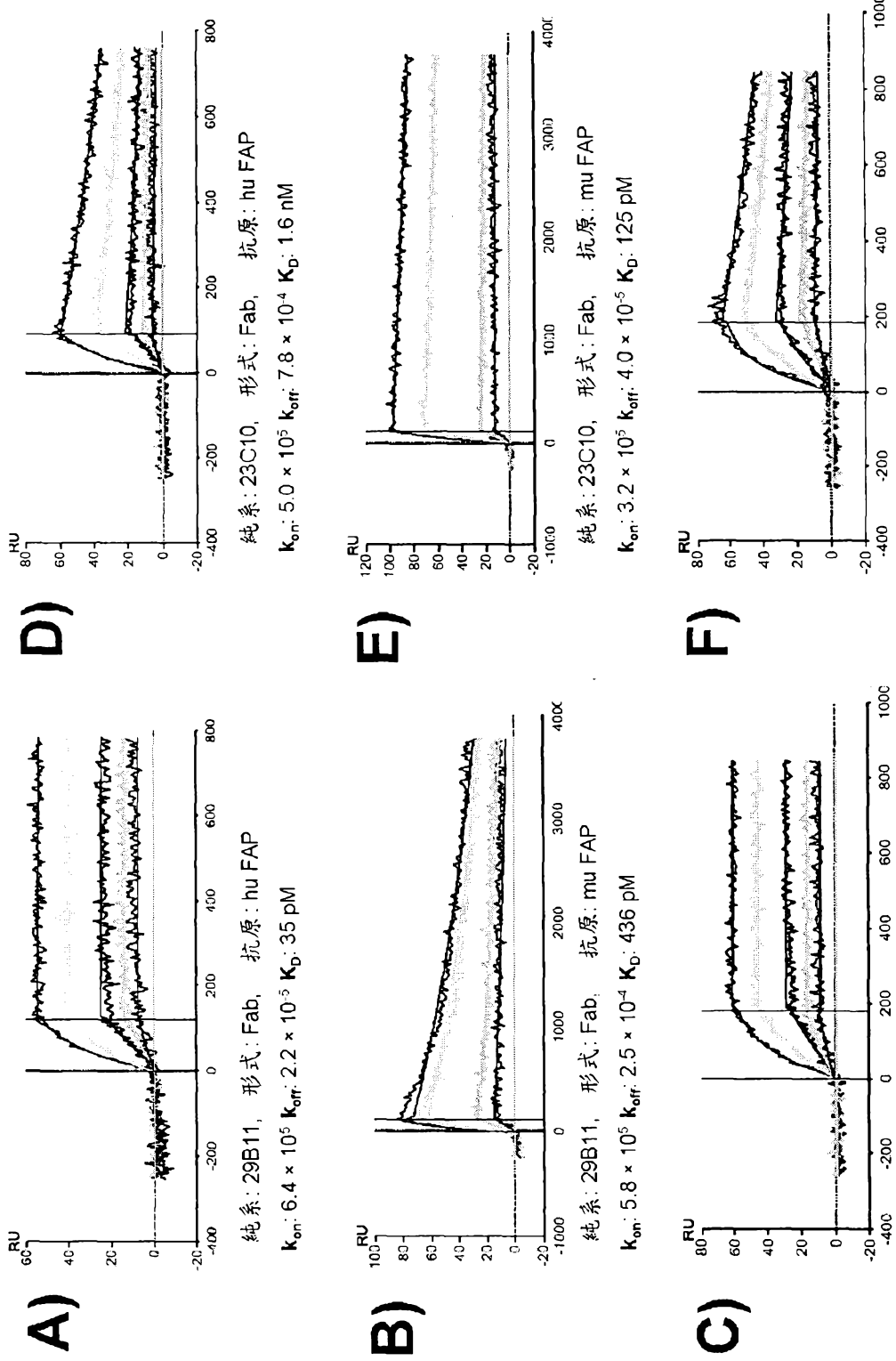

A)
RU
純系: 29B11, 形式: Fab, 抗原: hu FAP
k_{on}: 6.4 × 10^5 k_{off}: 2.2 × 10^{-5} K_D: 35 pM
B)
RU
純系: 29B11, 形式: Fab, 抗原: mu FAP
k_{on}: 5.8 × 10^5 k_{off}: 2.5 × 10^{-4} K_D: 436 pM
C)
RU
純系: 29B11, 形式: Fab, 抗原: cyno FAP
k_{on}: 4.8 × 10^5 k_{off}: 1.1 × 10^{-5} K_D: 23 pM
D)
RU
純系: 23C10, 形式: Fab, 抗原: hu FAP
k_{on}: 5.0 × 10^5 k_{off}: 7.8 × 10^{-4} K_D: 1.6 nM
E)
RU
純系: 23C10, 形式: Fab, 抗原: mu FAP
k_{on}: 3.2 × 10^5 k_{off}: 4.0 × 10^{-5} K_D: 125 pM
F)
RU
純系: 23C10, 形式: Fab, 抗原: cyno FAP
k_{on}: 5.6 × 10^5 k_{off}: 5.6 × 10^{-4} K_D: 990 pM

圖25

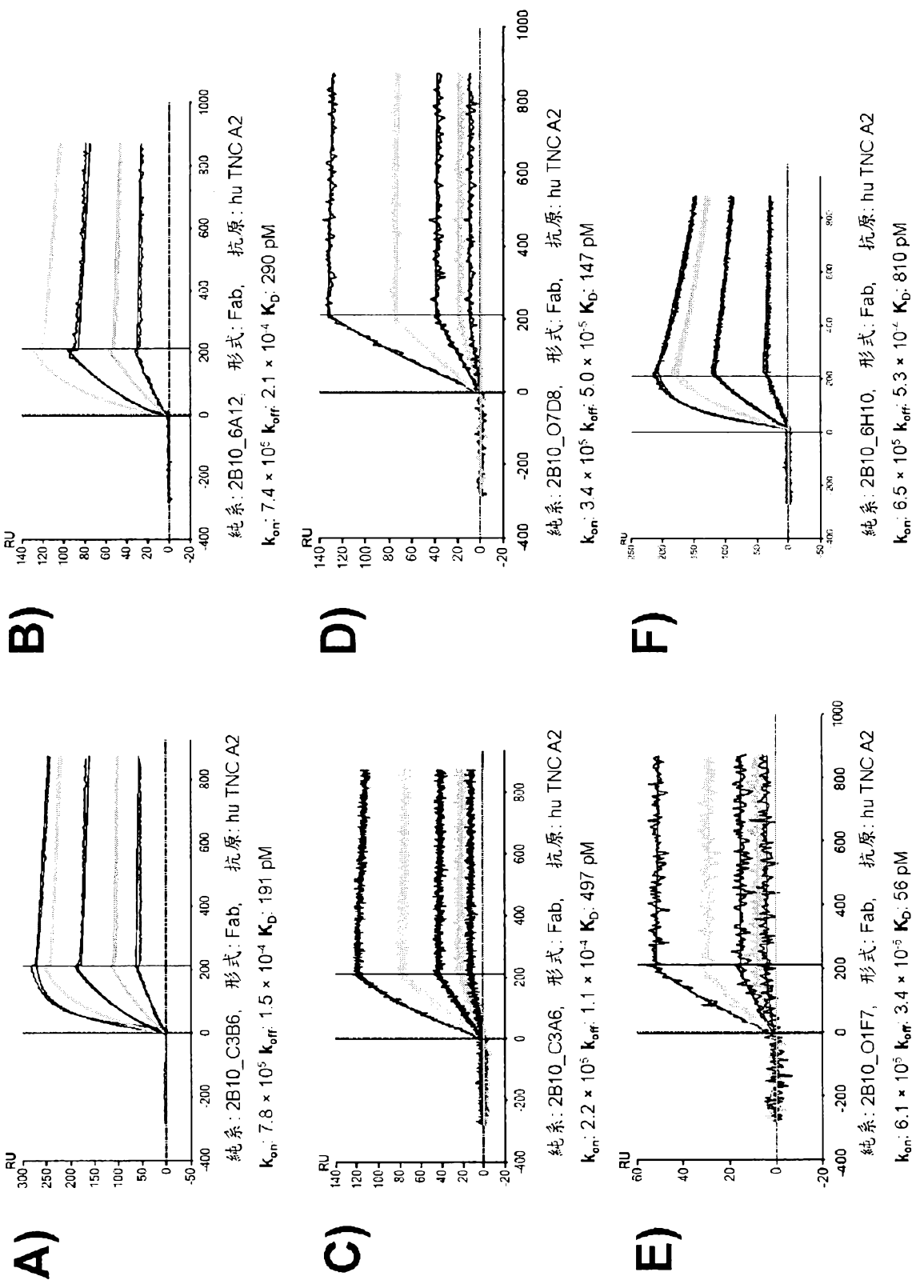

A)
RU
純系: 2B10_C3B6, 形式: Fab, 抗原: hu TNC A2
k_{on}: 7.8 × 10^5 k_{off}: 1.5 × 10^{-4} K_D: 191 pM
B)
RU
純系: 2B10_6A12, 形式: Fab, 抗原: hu TNC A2
k_{on}: 7.4 × 10^5 k_{off}: 2.1 × 10^{-4} K_D: 290 pM
C)
RU
純系: 2B10_C3A6, 形式: Fab, 抗原: hu TNC A2
k_{on}: 2.2 × 10^5 k_{off}: 1.1 × 10^{-4} K_D: 497 pM
D)
RU
純系: 2B10_O7D8, 形式: Fab, 抗原: hu TNC A2
k_{on}: 3.4 × 10^5 k_{off}: 5.0 × 10^{-5} K_D: 147 pM
E)
RU
純系: 2B10_O1F7, 形式: Fab, 抗原: hu TNC A2
k_{on}: 6.1 × 10^5 k_{off}: 3.4 × 10^{-5} K_D: 56 pM
F)
RU
純系: 2B10_6H10, 形式: Fab, 抗原: hu TNC A2
k_{on}: 6.5 × 10^5 k_{off}: 5.3 × 10^{-4} K_D: 810 pM

圖 26

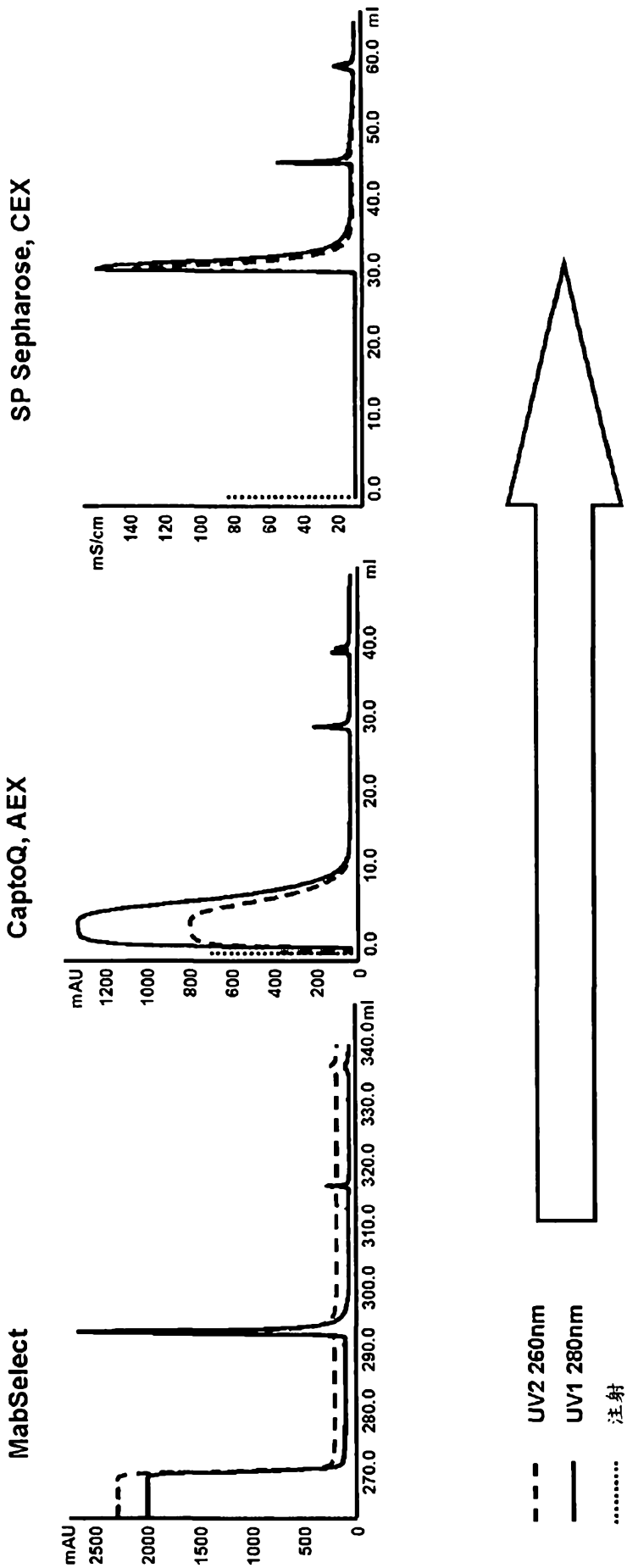

MabSelect
mAU
2500
2000
1500
1000
500
0
270.0
280.0
290.0
300.0
310.0
320.0
330.0
340.0ml
CaptoQ, AEX
mAU
1200
1000
800
600
400
200
0
0.0
10.0
20.0
30.0
40.0
ml
SP Sepharose, CEX
mS/cm
140
120
100
80
60
40
20
0.0
10.0
20.0
30.0
40.0
50.0
60.0 ml
UV2 260nm
UV1 280nm
注射

圖 27

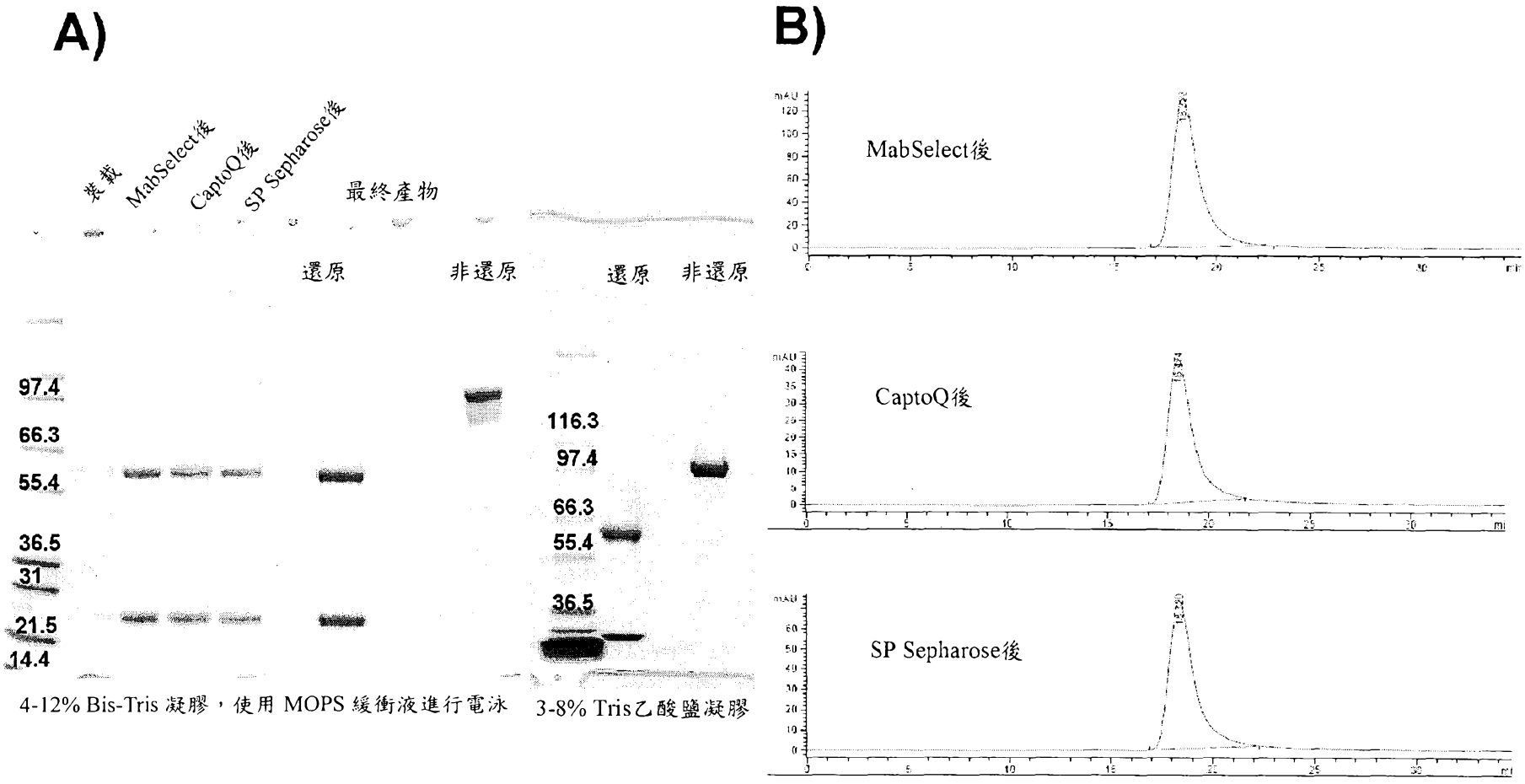
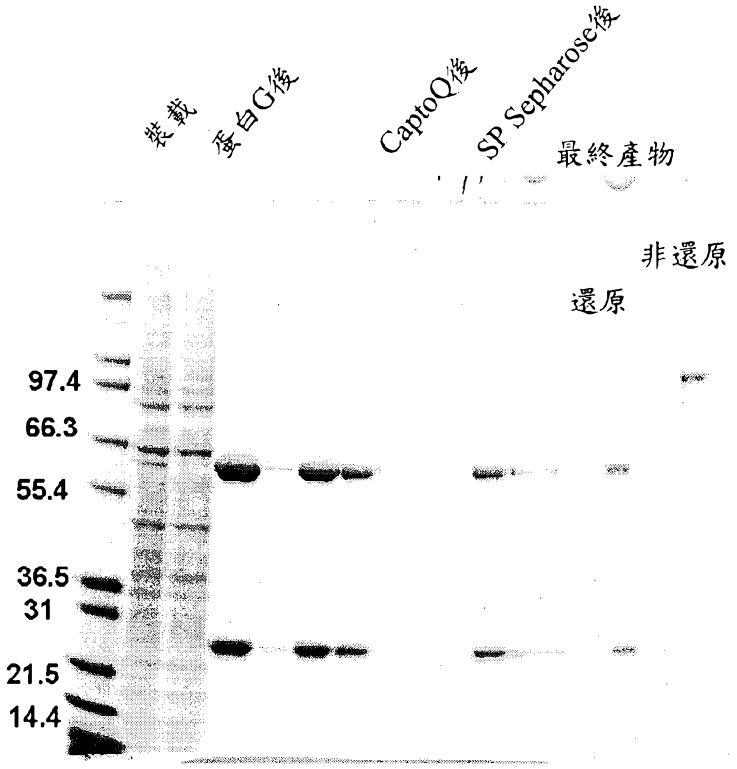

A)
裝載
MabSelect後
CaptoQ後
SP Sepharose後
最終產物
還原
非還原
還原
非還原
97.4
66.3
55.4
36.5
31
21.5
14.4
116.3
97.4
66.3
55.4
36.5
4-12% Bis-Tris 凝膠，使用 MOPS 緩衝液進行電泳
3-8% Tris乙酸鹽凝膠
B)
MabSelect後
CaptoQ後
SP Sepharose後

圖28


D)
MabSelect後
CaptoQ後
SP Sepharose後
C)
MabSelectSure
CaptoQ後
SP Sepharose後
非還原
還原
非還原
97.4
66.3
55.4
36.5
31
21.5
14.4
116.3
97.4
66.3
55.4
36.5
4-12% Bis-Tris凝膠，
使用MOPS緩衝液進行電泳
3-8% Tris乙酸鹽凝膠

圖28

A)



4-12% Bis-Tris凝膠，使用MOPS緩衝液進行電泳

B)

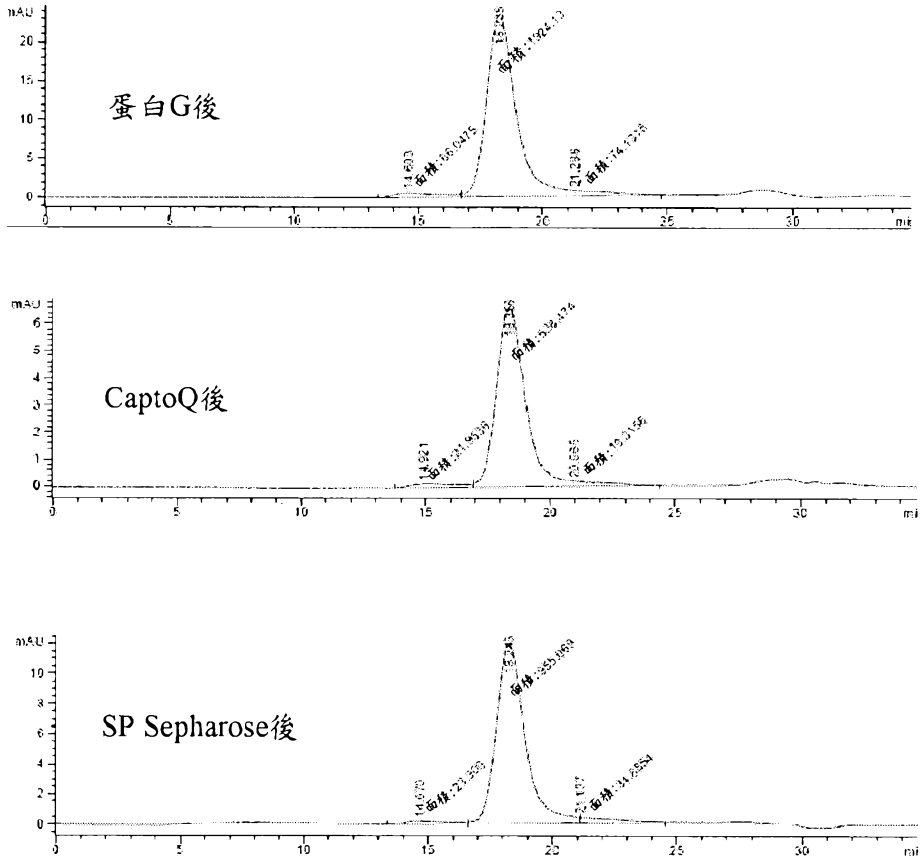


圖29

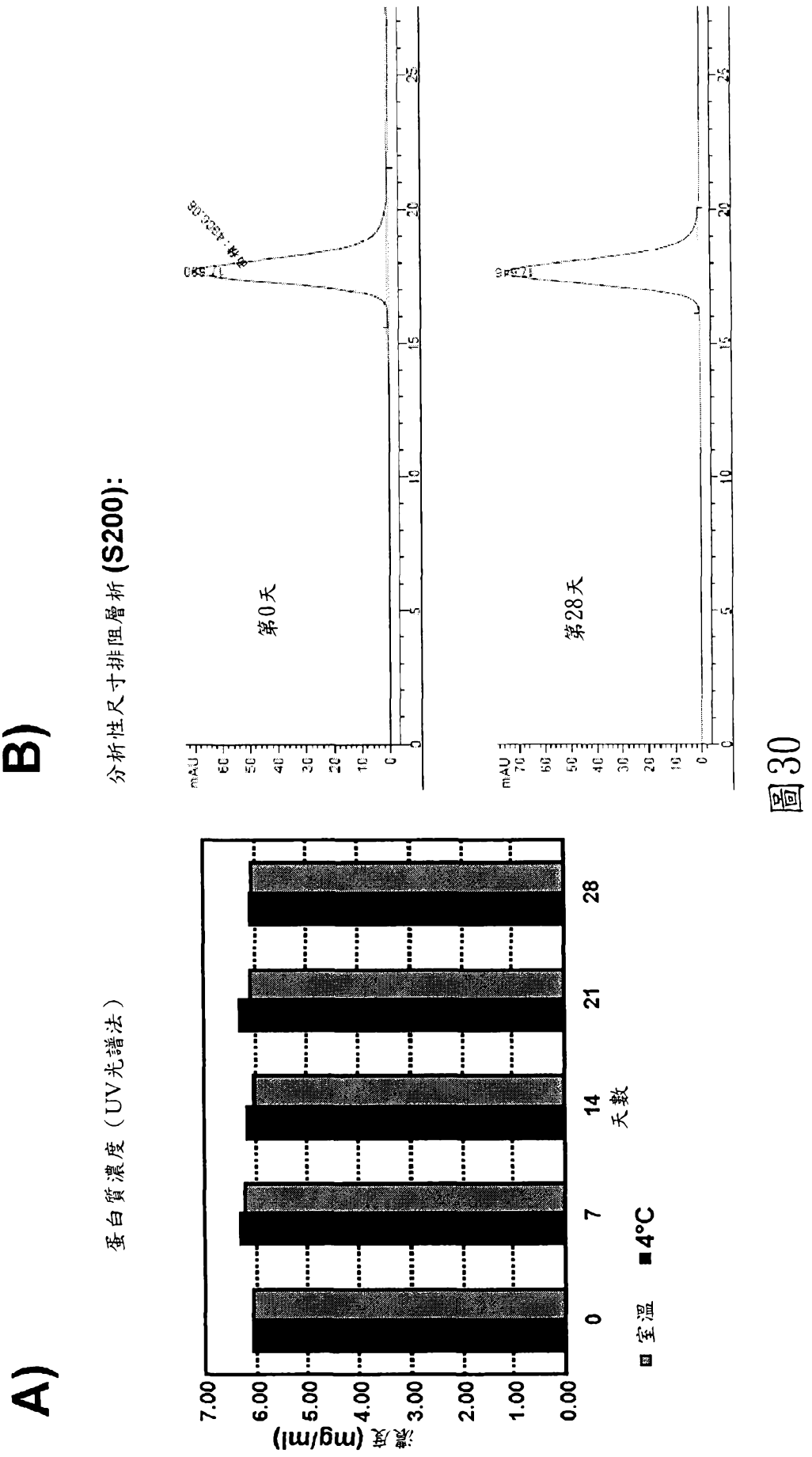
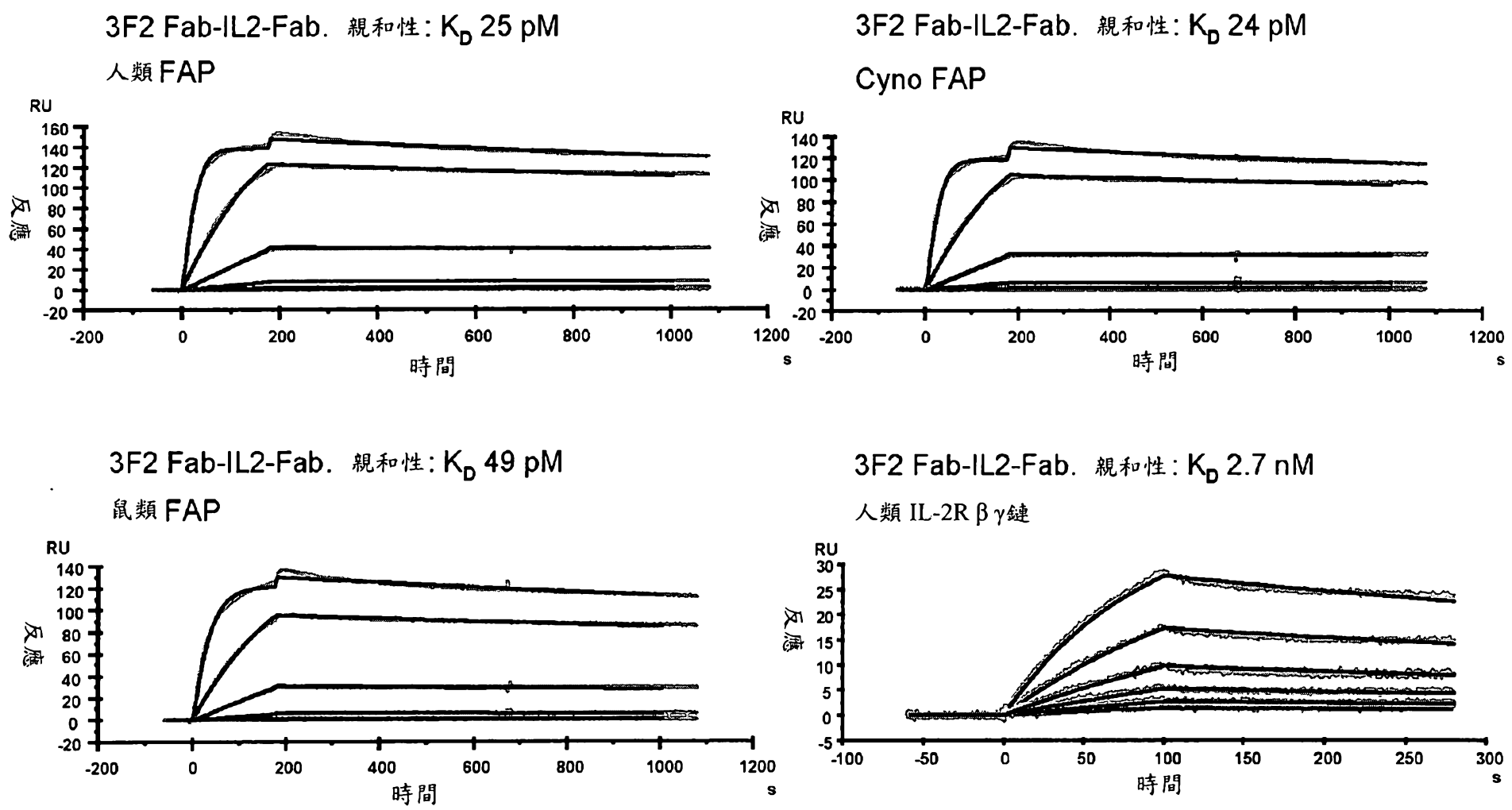
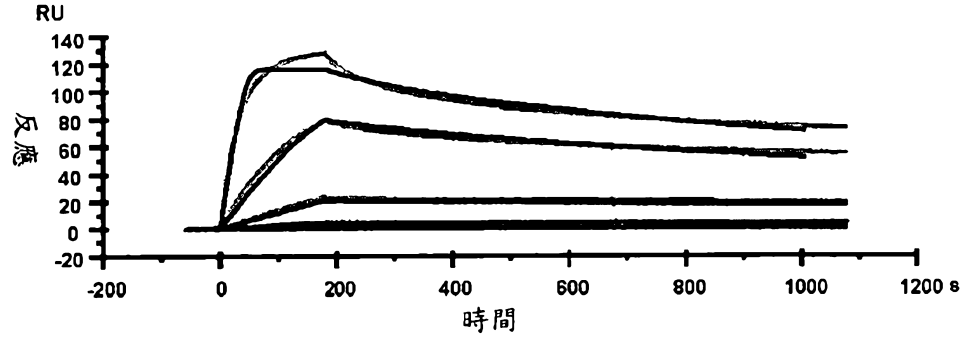

A)
蛋白質濃度（UV光譜法）
濃度 (mg/ml)
7.00
6.00
5.00
4.00
3.00
2.00
1.00
0.00
0
7
14
21
28
天數
室溫
4°C
B)
分析性尺寸排阻層析 (S200):
第0天
第28天
mAU

圖30



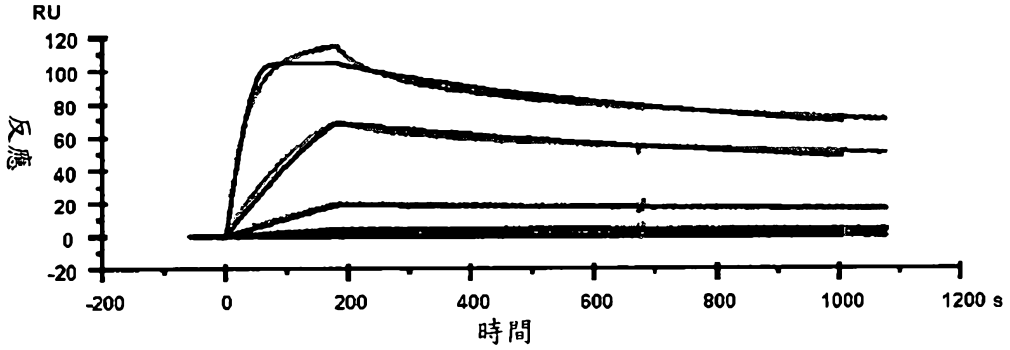
抗FAP 3F2 Fab-lL2-Fab

圖31



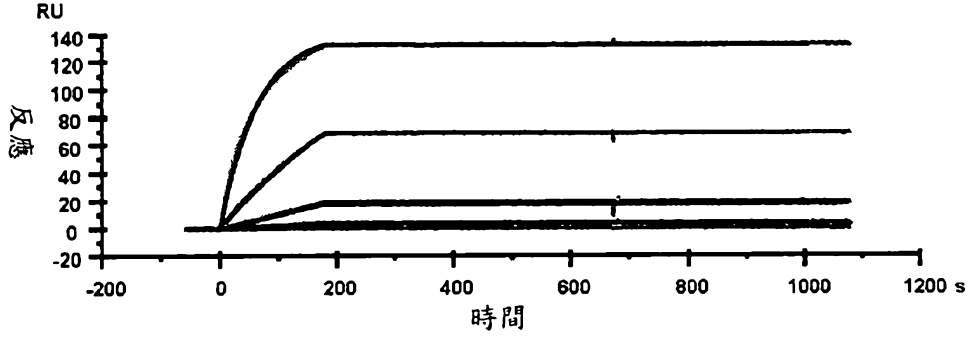
4G8 Fab-IL2-Fab. 親和力: K_D 83 pM

人類 FAP



4G8 Fab-IL2-Fab. 親和力: K_D 74 pM

Cyno FAP

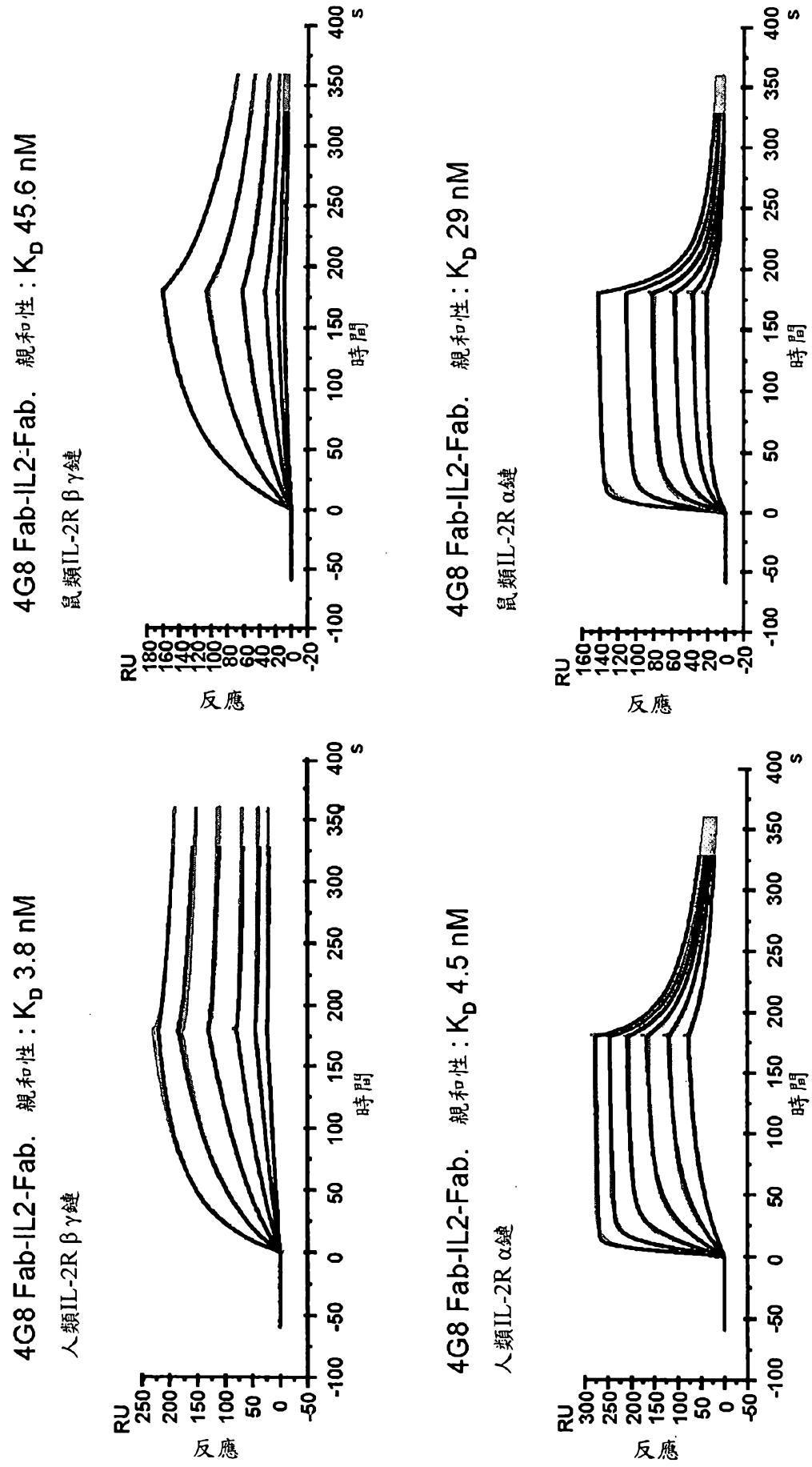


4G8 Fab-IL2-Fab. 親和力: K_D 2.3 pM

鼠類 FAP

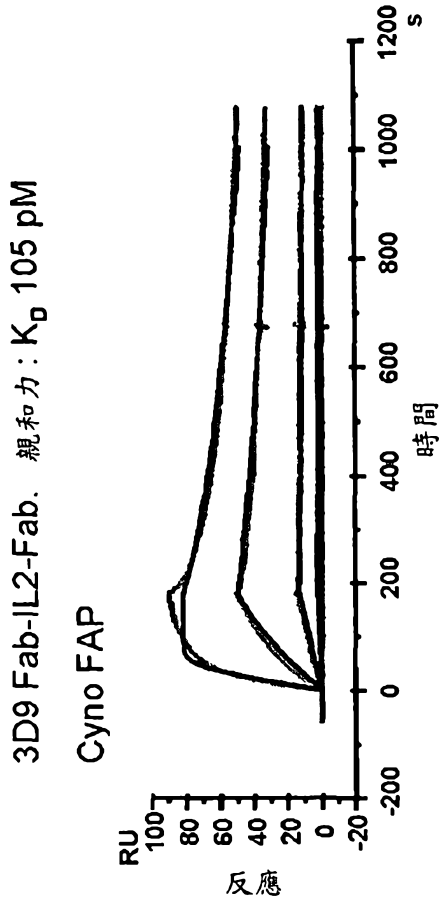
抗FAP 4G8 Fab-IL2-Fab

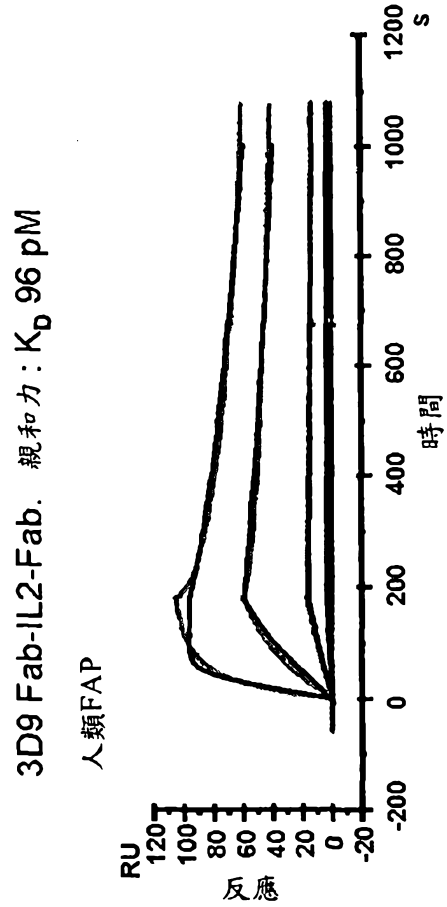
圖32

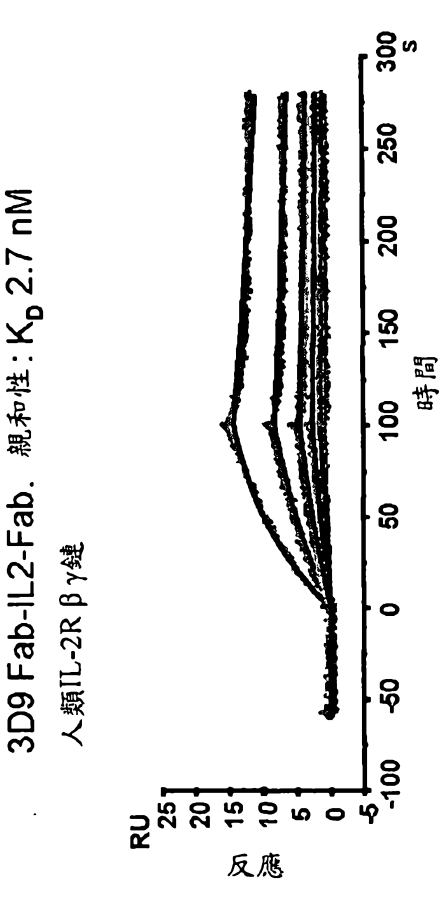


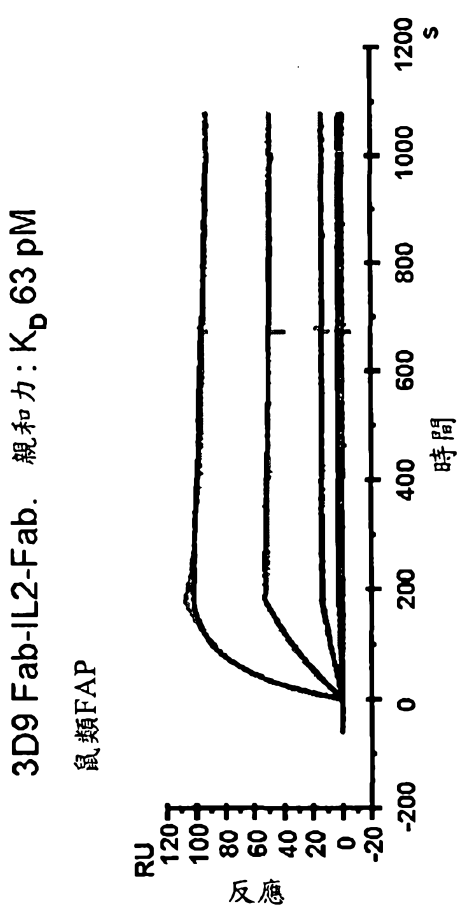
抗FAP 4G8 Fab-IL2-Fab

圖 33



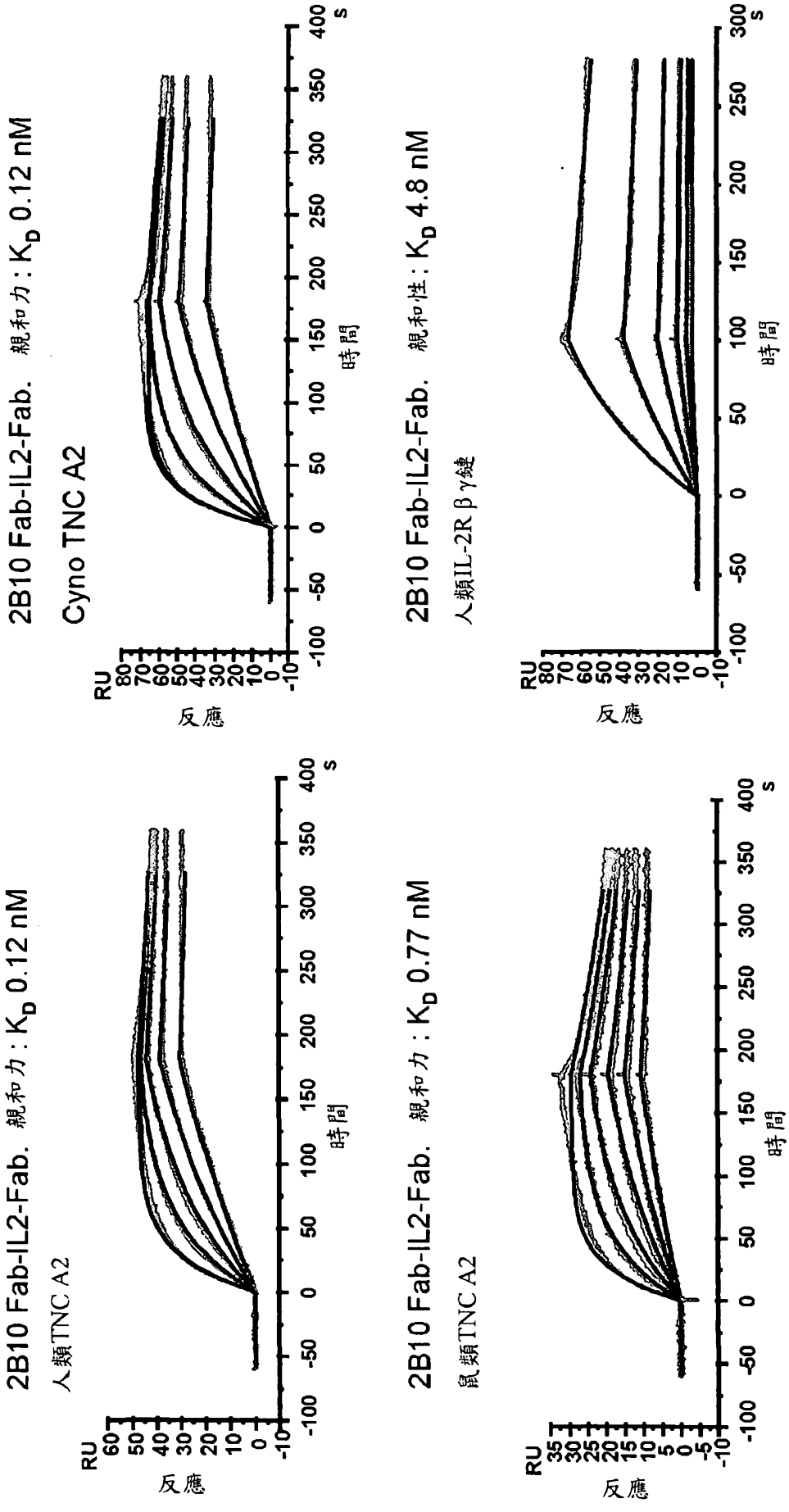






抗FAP 3D9 Fab-IL2-Fab

圖34



抗TNC A2 2B10 Fab-IL2-Fab

圖35

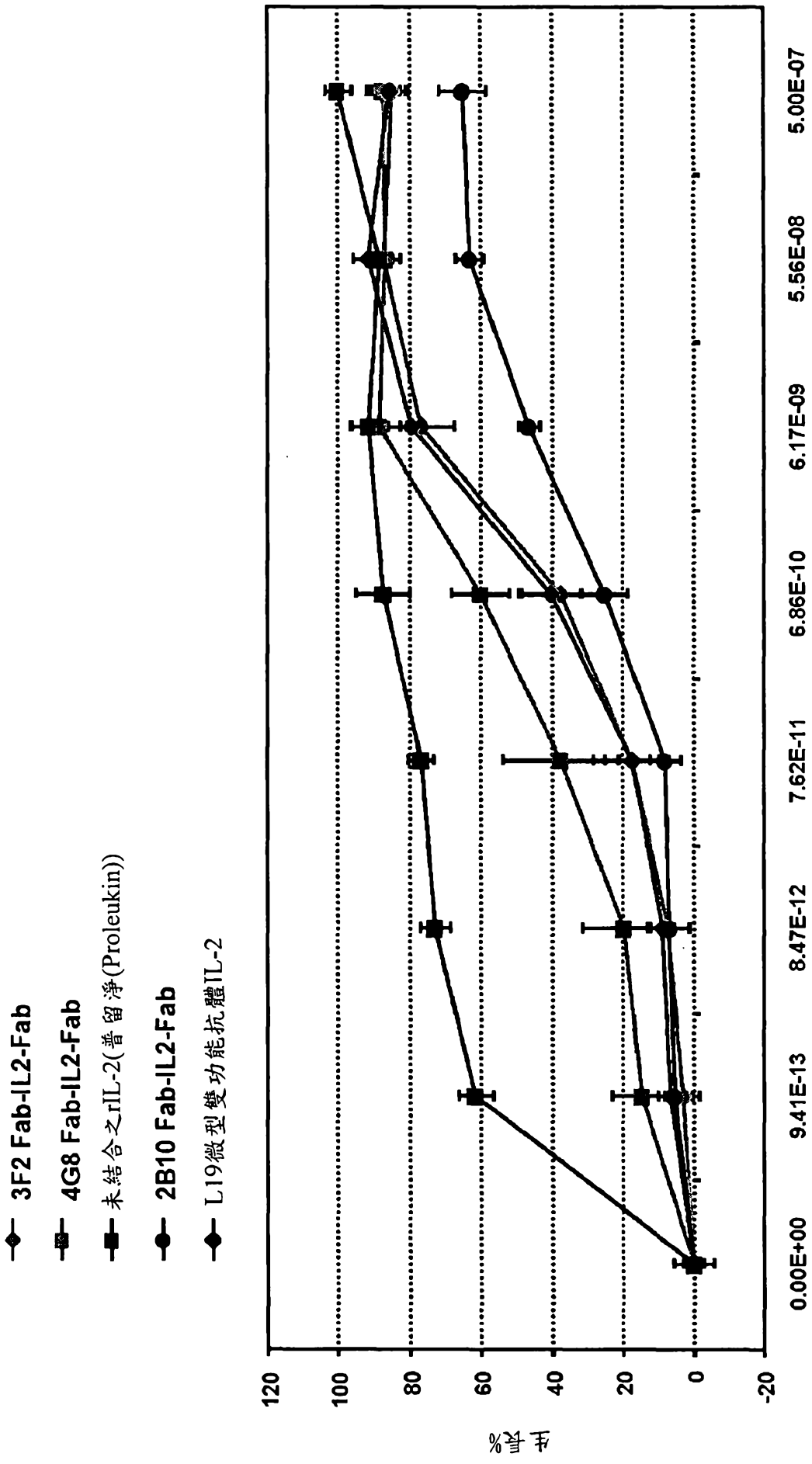

3F2 Fab-IL2-Fab
4G8 Fab-IL2-Fab
未結合之rIL-2(普留淨(Proleukin))
2B10 Fab-IL2-Fab
L19微型雙功能抗體IL-2
生長%
120
100
80
60
40
20
0
-20
0.00E+00
9.41E-13
8.47E-12
7.62E-11
6.86E-10
6.17E-09
5.56E-08
5.00E-07
濃度 [M]

圖36

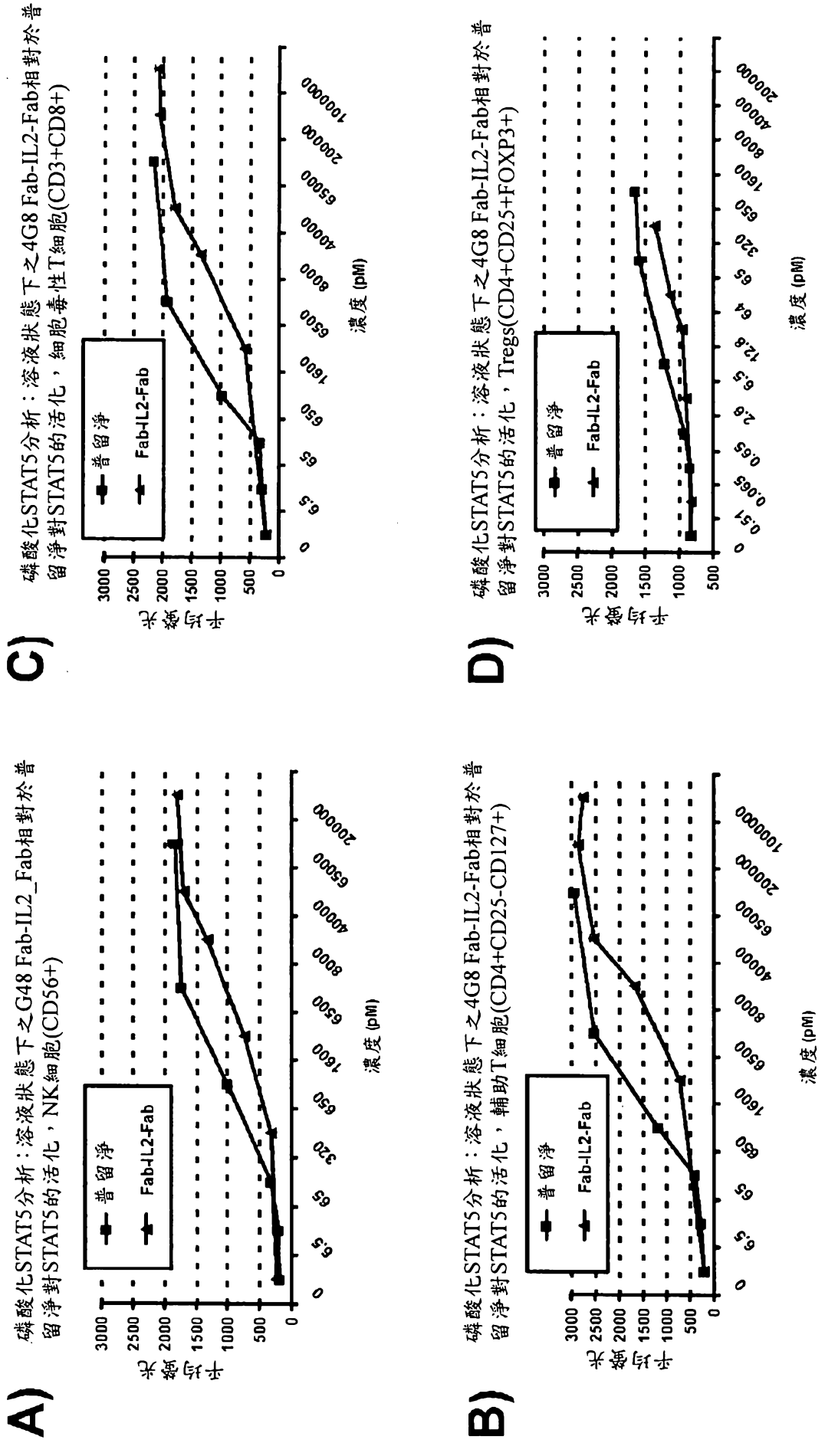

A)
磷酸化STAT5分析：溶液狀態下之G48 Fab-IL2_Fab相對於普留淨對STAT5的活化，NK細胞(CD56+)
普留淨
Fab-IL2-Fab
平均螢光
濃度 (pM)
B)
磷酸化STAT5分析：溶液狀態下之4G8 Fab-IL2-Fab相對於普留淨對STAT5的活化，輔助T細胞(CD4+CD25-CD127+)
普留淨
Fab-IL2-Fab
平均螢光
濃度 (pM)
C)
磷酸化STAT5分析：溶液狀態下之4G8 Fab-IL2-Fab相對於普留淨對STAT5的活化，細胞毒性T細胞(CD3+CD8+)
普留淨
Fab-IL2-Fab
平均螢光
濃度 (pM)
D)
磷酸化STAT5分析：溶液狀態下之4G8 Fab-IL2-Fab相對於普留淨對STAT5的活化，Tregs(CD4+CD25+FOXP3+)
普留淨
Fab-IL2-Fab
平均螢光
濃度 (pM)

圖37

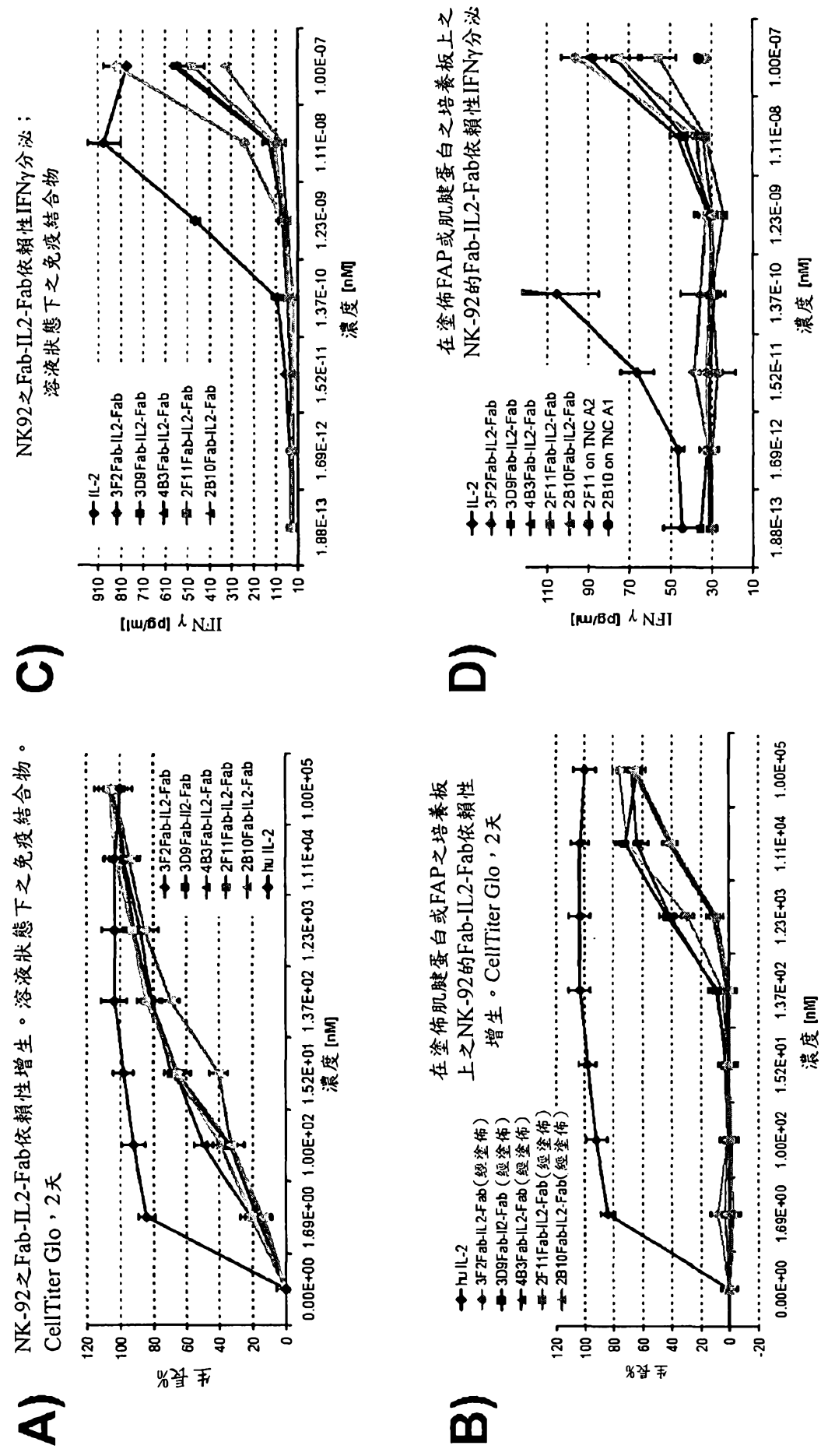

A)
NK-92之Fab-IL2-Fab依賴性增生。溶液狀態下之免疫結合物。
CellTiter Glo，2天
生長
濃度 [nM]
hu IL-2
2B10Fab-IL2-Fab
2F11Fab-IL2-Fab
4B3Fab-IL2-Fab
3D9Fab-Il2-Fab
3F2Fab-IL2-Fab
B)
在塗佈肌腱蛋白或FAP之培養板上之NK-92的Fab-IL2-Fab依賴性增生。CellTiter Glo，2天
生長
濃度 [nM]
hu IL-2
3F2Fab-IL2-Fab(經塗佈)
3D9Fab-Il2-Fab (經塗佈)
4B3Fab-IL2-Fab(經塗佈)
2F11Fab-IL2-Fab(經塗佈)
2B10Fab-IL2-Fab(經塗佈)
C)
NK92之Fab-IL2-Fab依賴性IFNγ分泌；溶液狀態下之免疫結合物
IFN γ [pg/ml]
濃度 [nM]
IL-2
3F2Fab-IL2-Fab
3D9Fab-IL2-Fab
4B3Fab-IL2-Fab
2F11Fab-IL2-Fab
2B10Fab-IL2-Fab
D)
在塗佈FAP或肌腱蛋白之培養板上之NK-92的Fab-IL2-Fab依賴性IFNγ分泌
IFN γ [pg/ml]
濃度 [nM]
IL-2
3F2Fab-IL2-Fab
3D9Fab-IL2-Fab
4B3Fab-IL2-Fab
2F11Fab-IL2-Fab
2B10Fab-IL2-Fab
2F11 on TNC A2
2B10 on TNC A1

圖38

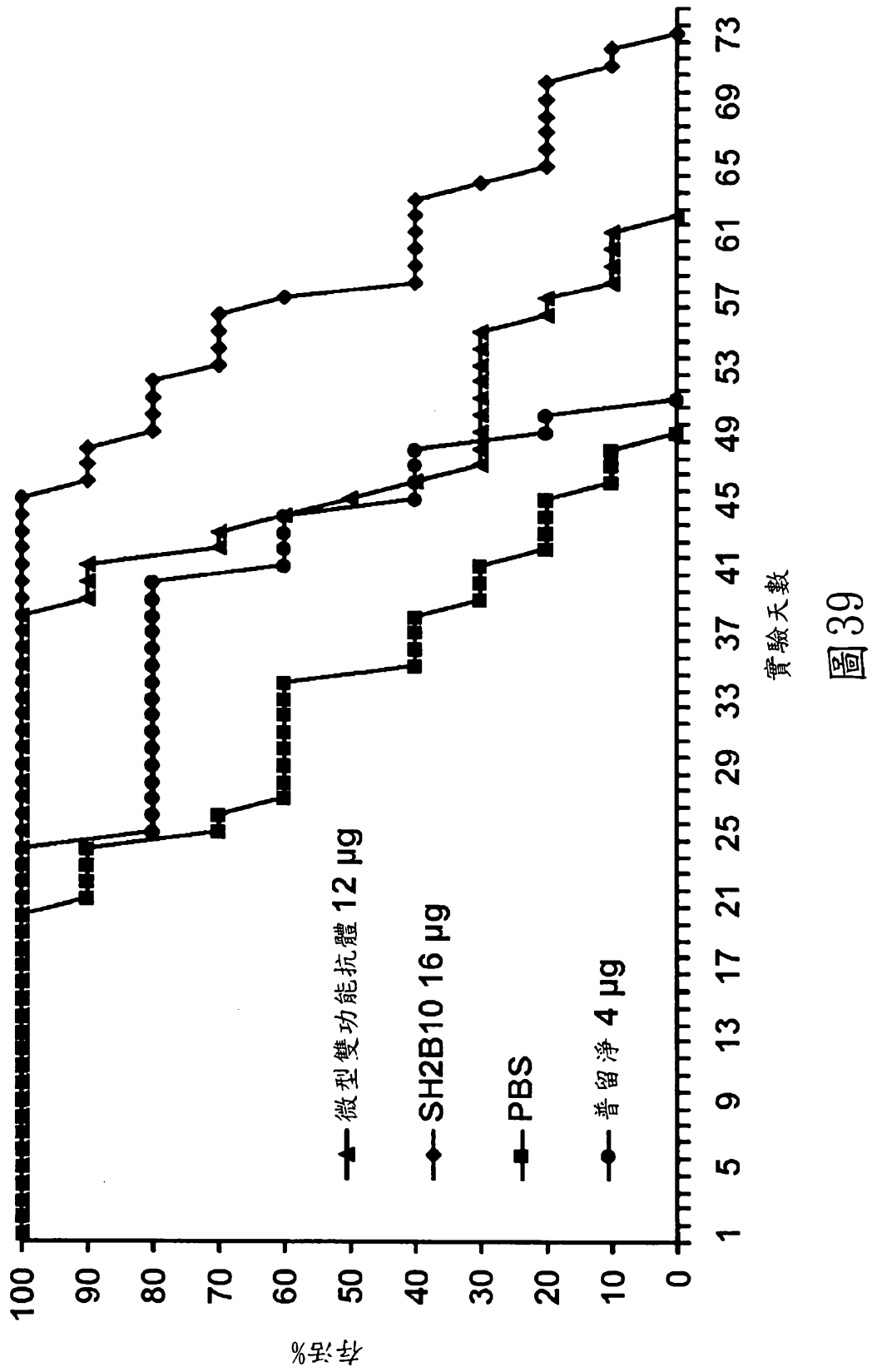

存活%
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
1 5 9 13 17 21 25 29 33 37 41 45 49 53 57 61 65 69 73
實驗天數
微型雙功能抗體 12 μg
SH2B10 16 μg
PBS
普留淨 4 μg

圖39

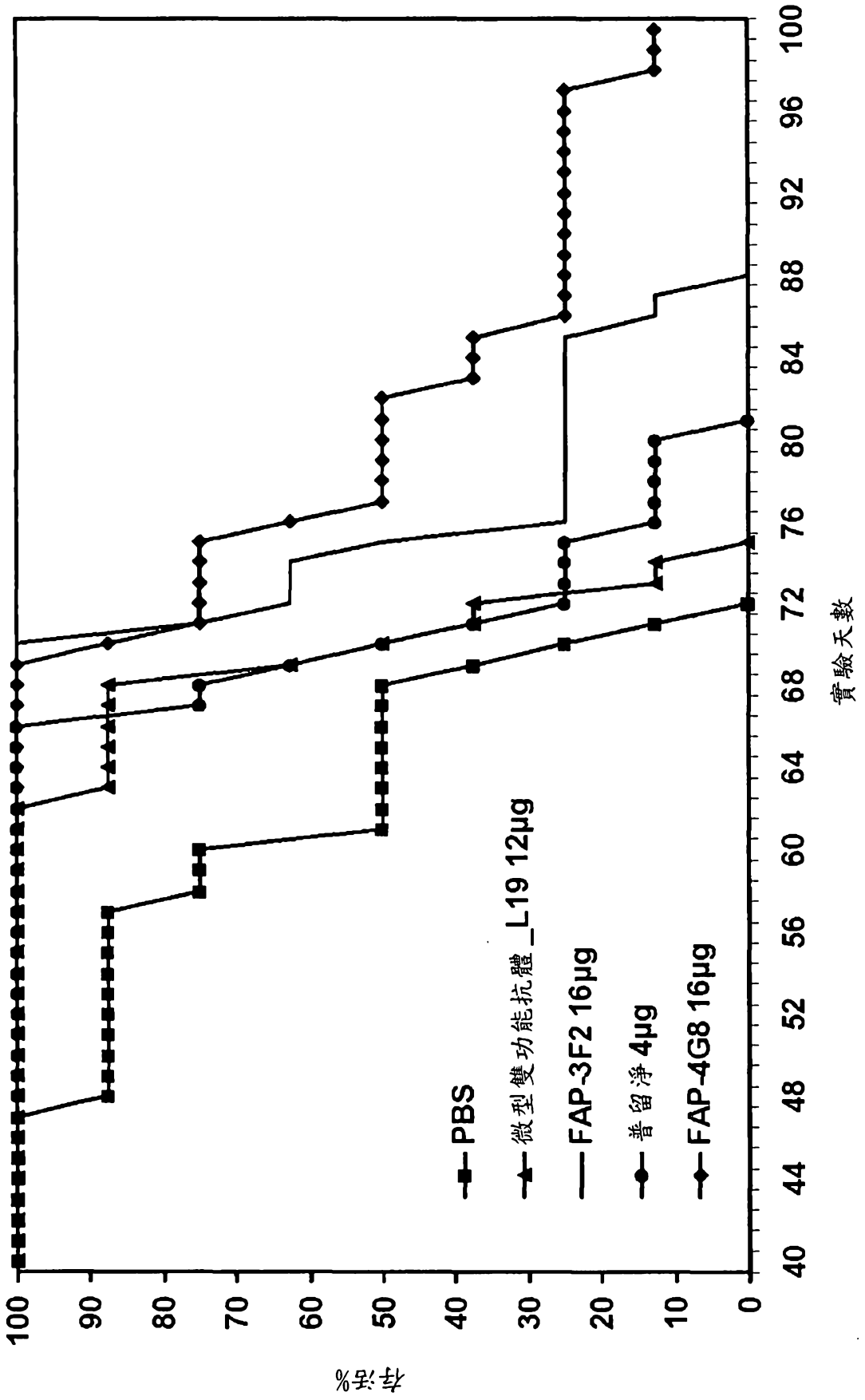

存活%
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
40
44
48
52
56
60
64
68
72
76
80
84
88
92
96
100
實驗天數
PBS
微型雙功能抗體_L19 12μg
FAP-3F2 16μg
普留淨 4μg
FAP-4G8 16μg

圖40

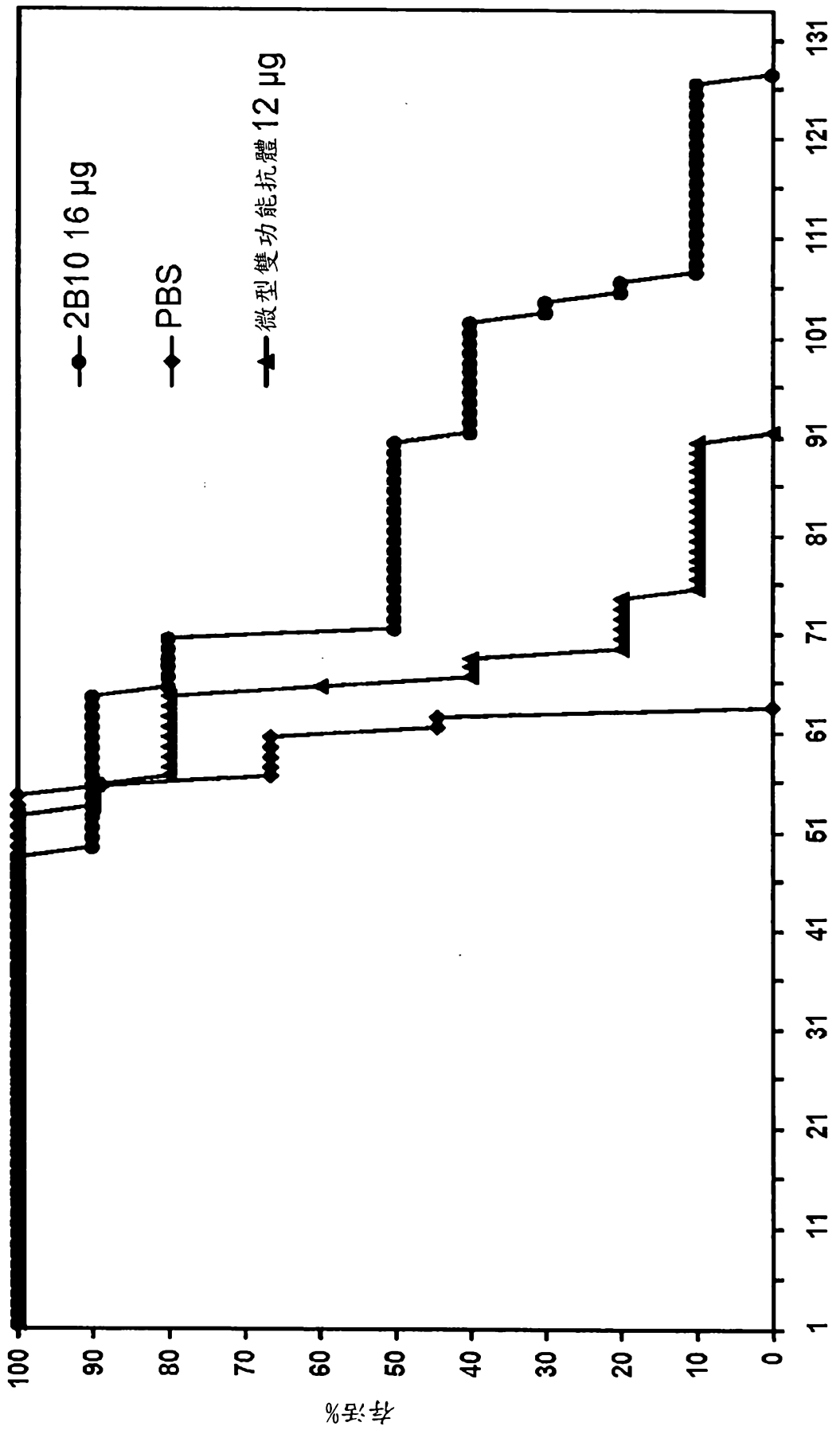

2B10 16 μg
PBS
微型雙功能抗體12 μg
存活%
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
1
11
21
31
41
51
61
71
81
91
101
111
121
131
實驗天數

圖41

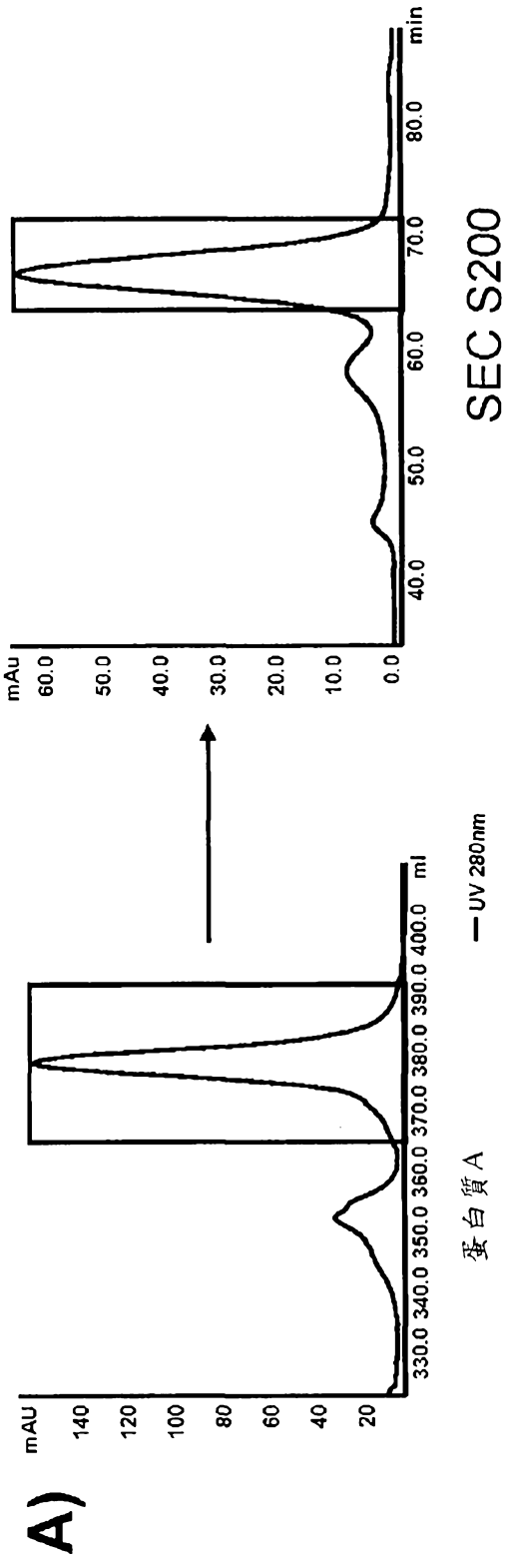

A)
mAU
140
120
100
80
60
40
20
330.0 340.0 350.0 360.0 370.0 380.0 390.0 400.0 ml
蛋白質A
UV 280nm
mAu
60.0
50.0
40.0
30.0
20.0
10.0
0.0
40.0 50.0 60.0 70.0 80.0 min
SEC S200
B)
200
116.3
97.4
66.3
55.4
36.5
31
21.5
非還原
200
116.3
97.4
66.3
55.4
36.5
31
21.5
還原

圖42

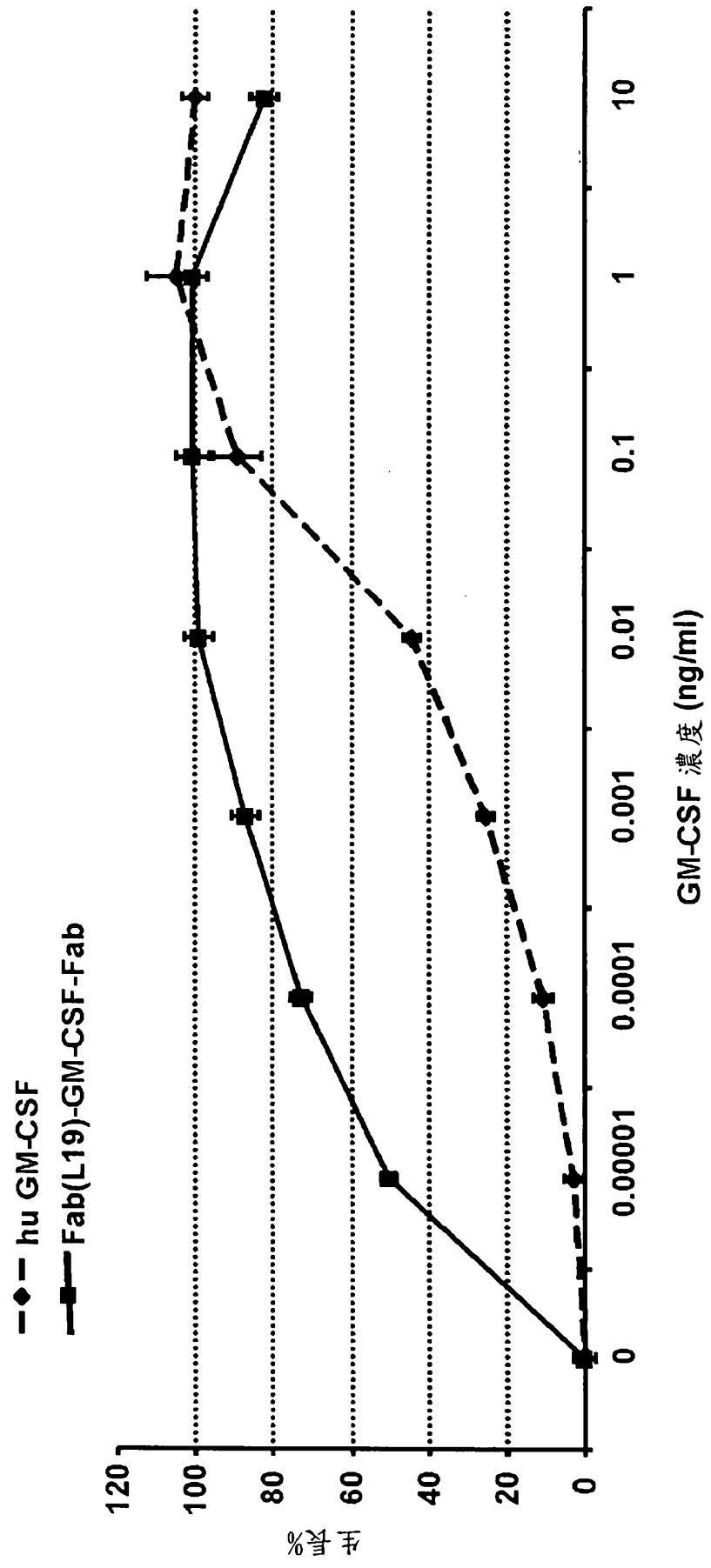

hu GM-CSF
Fab(L19)-GM-CSF-Fab
生長%
120
100
80
60
40
20
0
0
0.00001
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
GM-CSF 濃度 (ng/ml)

圖43

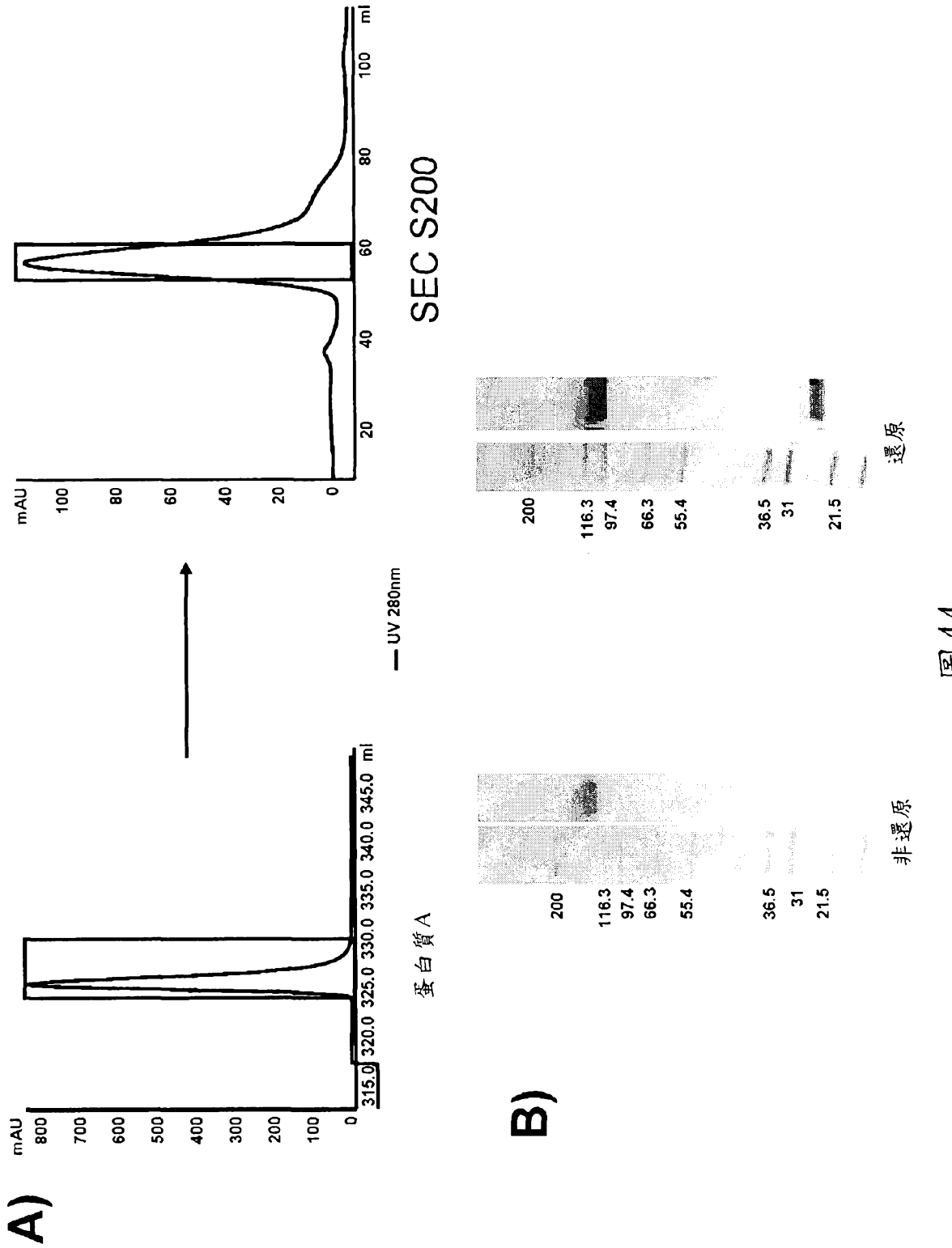
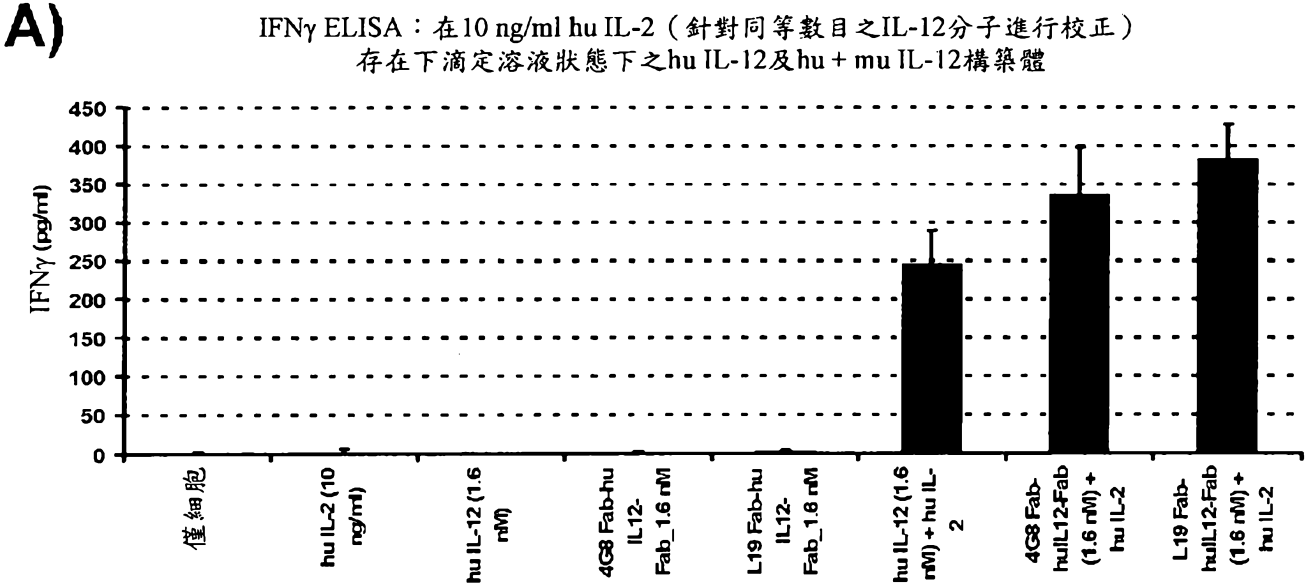

A)
mAU
800
700
600
500
400
300
200
100
0
315.0
320.0
325.0
330.0
335.0
340.0
345.0
ml
蛋白質A
UV 280nm
SEC S200
mAU
100
80
60
40
20
0
20
40
60
80
100
ml
B)
200
116.3
97.4
66.3
55.4
36.5
31
21.5
非還原
還原

圖44

A)


IFNγ ELISA：在10 ng/ml hu IL-2（針對同等數目之IL-12分子進行校正）
存在下滴定溶液狀態下之hu IL-12及hu + mu IL-12構築體
IFNγ (pg/ml)
450
400
350
300
250
200
150
100
50
0
僅細胞
hu IL-2 (10 ng/ml)
hu IL-12 (1.6 nM)
4G8 Fab-hu IL12-Fab_1.6 nM
L19 Fab-hu IL12-Fab_1.8 nM
hu IL-12 (1.6 nM) + hu IL-2
4G8 Fab-huIL12-Fab (1.6 nM) + hu IL-2
L19 Fab-huIL12-Fab (1.8 nM) + hu IL-2

B)

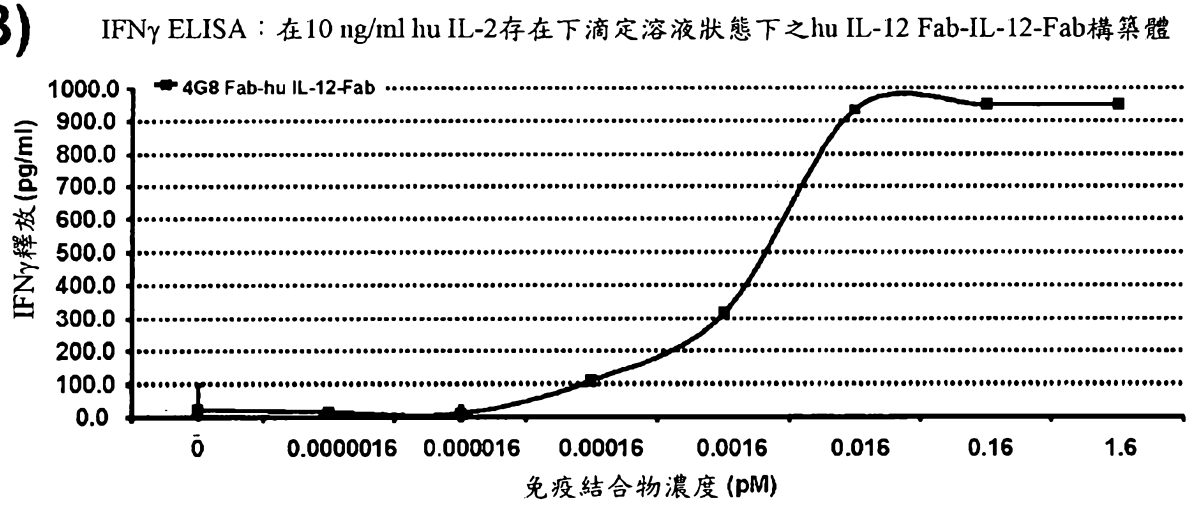

IFNγ ELISA：在10 ng/ml hu IL-2存在下滴定溶液狀態下之hu IL-12 Fab-IL-12-Fab構築體
4G8 Fab-hu IL-12-Fab
IFNγ釋放 (pg/ml)
1000.0
900.0
800.0
700.0
600.0
500.0
400.0
300.0
200.0
100.0
0.0
0
0.0000016
0.000016
0.00016
0.0016
0.016
0.16
1.6
免疫結合物濃度 (pM)

圖45

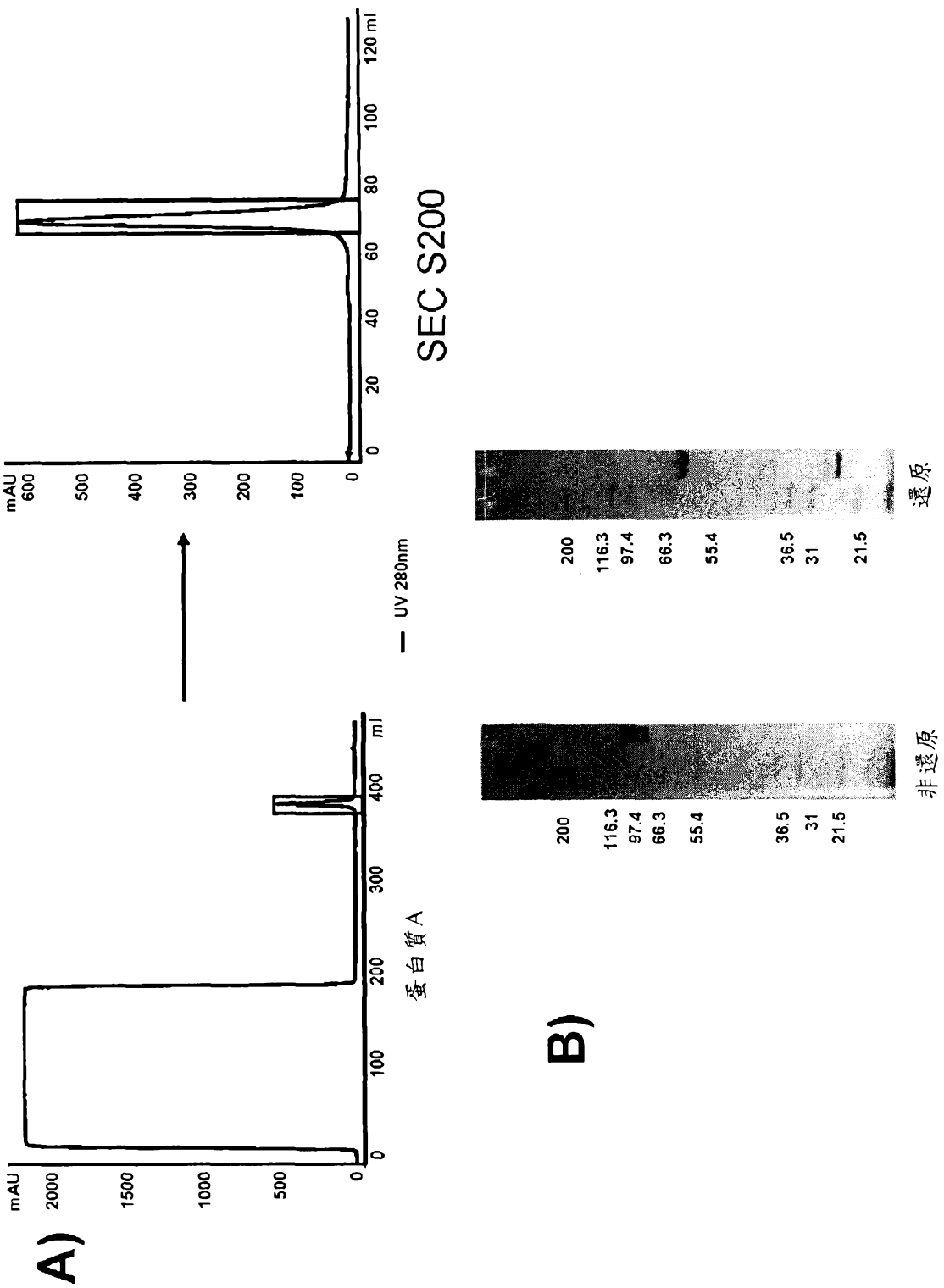

A)
mAU
2000
1500
1000
500
0
0
100
200
300
400
ml
蛋白質A
UV 280nm
SEC S200
mAU
600
500
400
300
200
100
0
0
20
40
60
80
100
120 ml
B)
200
116.3
97.4
66.3
55.4
36.5
31
21.5
非還原
還原

圖46

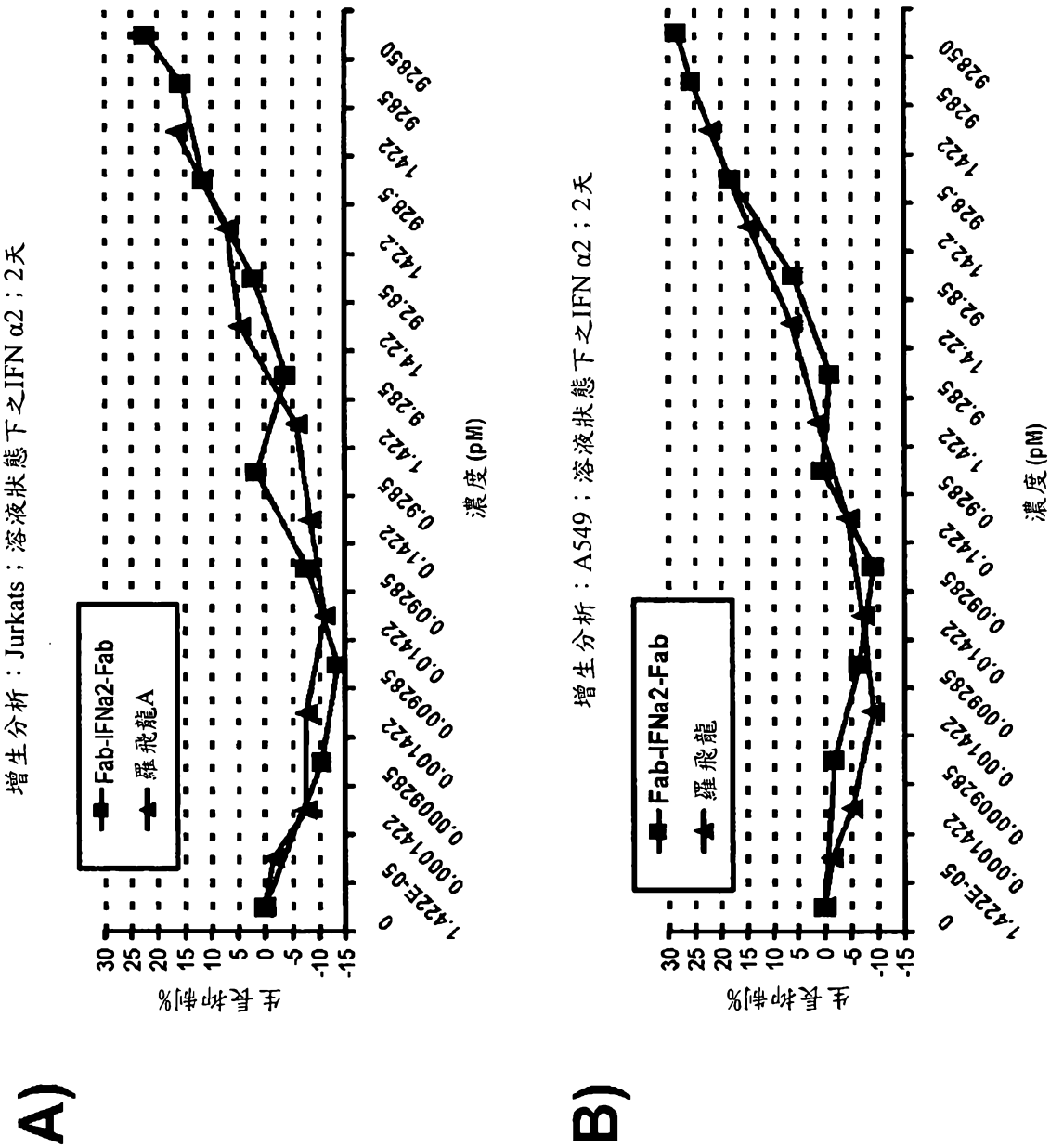

A)
增生分析：Jurkats；溶液狀態下之IFN α2；2天
Fab-IFNa2-Fab
羅飛龍A
生長抑制%
濃度(pM)
B)
增生分析：A549；溶液狀態下之IFN α2；2天
Fab-IFNa2-Fab
羅飛龍
生長抑制%
濃度(pM)

圖47

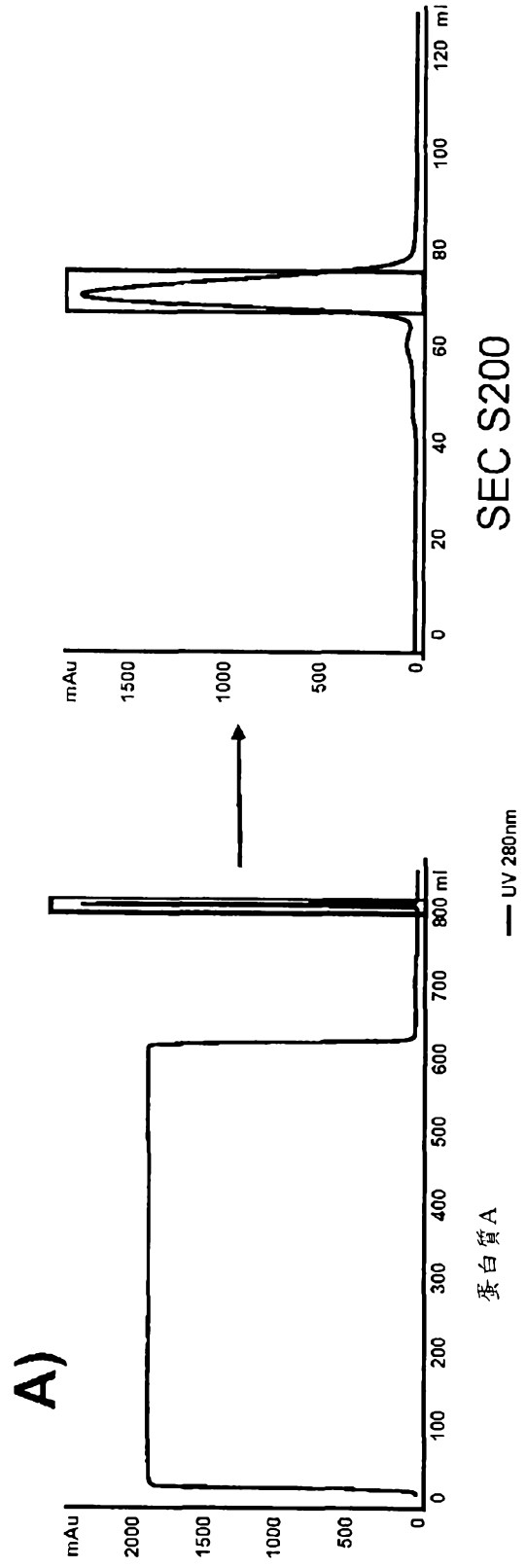

A)
mAu
2000
1500
1000
500
0
0
100
200
300
400
500
600
700
800 ml
蛋白質A
UV 280nm
SEC S200
mAu
1500
1000
500
0
0
20
40
60
80
100
120 ml
B)
200
116.3
97.4
66.3
55.4
36.5
31
21.5
非還原
還原

圖48

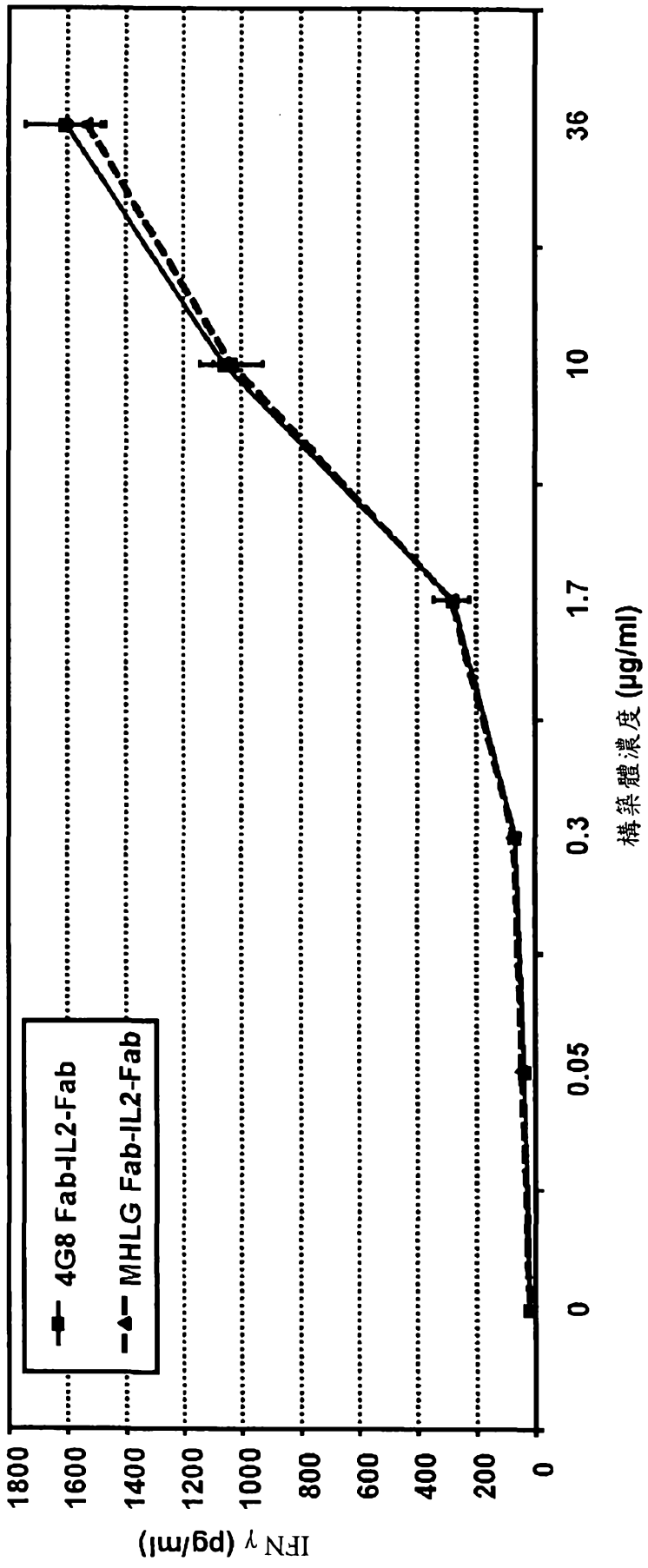

IFNγ ELISA：溶液狀態下之構築體，22小時，NK92細胞
4G8 Fab-IL2-Fab
MHLG Fab-IL2-Fab
IFN γ (pg/ml)
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
0
0.05
0.3
1.7
10
36
構築體濃度 (μg/ml)

圖49

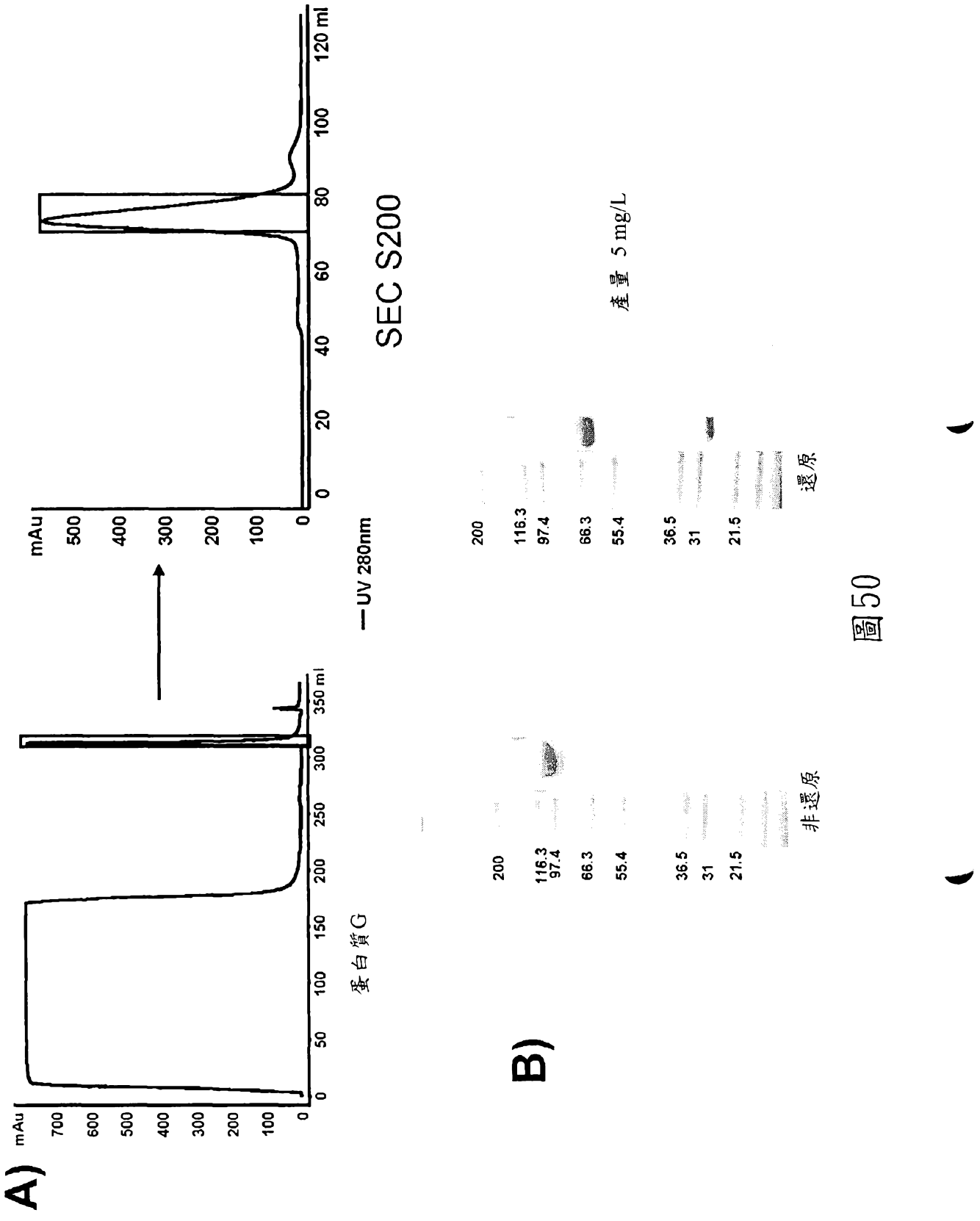

A)
mAu
700
600
500
400
300
200
100
0
0
50
100
150
200
250
300
350 ml
蛋白質G
mAu
500
400
300
200
100
0
0
20
40
60
80
100
120 ml
SEC S200
UV 280nm
B)
200
116.3
97.4
66.3
55.4
36.5
31
21.5
非還原
200
116.3
97.4
66.3
55.4
36.5
31
21.5
還原
產量 5 mg/L

圖50

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 1 ）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

（無元件符號說明）

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)